



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“Análisis de la causa de muerte en pacientes autopsiados  
con trasplante renal en el Instituto Nacional de Pediatría”.

TESIS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
SUBESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:  
DRA. MARÍA PAULA PIEDRAS MADRAZO

TUTOR DE TESIS:  
DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH



MEXICO, D. F., 2012.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“Análisis de la causa de muerte en pacientes autopsiados con trasplante renal en el Instituto Nacional de Pediatría”.**

**Tutor: Dr. Samuel Zaltzman Girshevich**

**Investigador asociado: Dr. Eduardo López Corella**

**Tesista: Dra. María Paula Piedras Madrazo**

**Asesor Metodológico: M en C. Chiharu Murata**

**“Análisis de la causa de muerte en pacientes autopsiados con trasplante renal  
en el Instituto Nacional de Pediatría”.**

**ÍNDICE**

I.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	3
II.	ANTECEDENTES .....	3
III.	JUSTIFICACIÓN .....	12
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
V.	OBJETIVO.....	13
VI.	MATERIAL Y MÉTODO.....	13
VIII.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
IX.	CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	16
X.	FINANCIAMIENTO .....	16
XI.	RECURSOS HUMANOS .....	16
XII.	FACTIBILIDAD .....	16
XIII.	RESULTADOS.....	16
XIV.	DISCUSIÓN .....	18
XV.	CONCLUSIONES.....	19
XVI.	ANEXOS.....	20
XVII.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	24
XVIII.	BIBLIOGRAFÍA .....	24

## **I. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las causas de muerte en pacientes autopsiados con trasplante renal en el Instituto Nacional de Pediatría del año 1971 al 2011?

## **II. ANTECEDENTES**

### **Causas de muerte en los pacientes con trasplante renal**

La extensa experiencia acumulada a la fecha conduce a la conclusión de que el trasplante renal no solo mejora la calidad de vida, sino también prolonga la supervivencia en comparación con tratamientos sustitutivos como la diálisis peritoneal y la hemodiálisis.<sup>1</sup>

Scroggs documentó un aumento importante en la supervivencia a un año en los pacientes con trasplante renal, con una supervivencia a un año de 69.9% en 1966 y de 91.8% para el año 1985. La naturaleza lábil de estos pacientes con enfermedad crónica los predispone a tener mayor morbilidad y mortalidad que la población sana.<sup>2</sup>

La infección en el paciente inmunosuprimido genera una alta morbilidad y mortalidad. En los análisis de mortalidad de los años setenta y ochenta, incluyendo las series de autopsias, las infecciones han sido la primera causa de muerte en estos pacientes.<sup>1,3</sup> Al haber un ajuste más adecuado e individualizado de la inmunosupresión, las infecciones se han podido controlar de una manera más oportuna, y de esta forma, las enfermedades de origen cardiovascular, neoplasias y complicaciones quirúrgicas han ocupado un lugar importante en la morbilidad del paciente post-trasplantado.<sup>4,5</sup>

La muerte temprana del paciente trasplantado a menudo se debe a complicaciones quirúrgicas inherentes al injerto, y éstas tienden a disminuir con el aprendizaje continuo que lleva a la experiencia del equipo médico. En este momento, los problemas técnicos son importantes en trasplantes más recientes como el hepático y el cardíaco, y en menor medida en el trasplante renal.

En los pacientes en estado crítico con múltiples manipulaciones, las complicaciones de origen gastrointestinal son frecuentes, como las úlceras y la perforación en cualquier sitio, frecuentemente asociadas a sepsis. La pancreatitis aguda es otra causa de muerte en estos pacientes, probablemente relacionada al uso de esteroides.<sup>1</sup> En series norteamericanas se observa un mejor resultado en los trasplantes de caucásicos en relación con pacientes de raza negra.<sup>6</sup> También hay datos que orientan a una aparición más temprana de enfermedad linfoproliferativa en niños que en adultos. La toxicidad secundaria al uso de calcineurínicos parece ser diferente en niños y en adultos.<sup>7</sup>

En la casuística de McDonald y Craig, se sugiere que las complicaciones cardiovasculares son más frecuentes en niños tratados con diálisis, y las complicaciones neoplásicas en los que usan inmunosupresores como el tacrolimus para la prevención del rechazo del injerto.<sup>8</sup>

En el año 2003, el grupo United States Renal Data System, presentó un estudio donde se muestra que el 40% de los pacientes pediátricos desarrolló complicaciones vasculares en los primeros tres años del post-trasplante renal. Dentro de estas complicaciones se encuentran la enfermedad vascular periférica en el 16%, la insuficiencia cardíaca congestiva y los accidentes cerebrovasculares con un 9% y el paro cardíaco en un 5%.<sup>9</sup>

En el Instituto Nacional de Pediatría se cuenta con una experiencia de 40 años en el trasplante renal pediátrico. Desde el inicio del programa de trasplante a la fecha, se han realizado 385 trasplantes, con una mortalidad general del 33%. De los 129 pacientes fallecidos, se ha realizado autopsia en 21 casos.

En 1995, Reis ya reportaba 102 pacientes receptores de trasplante renal en donde la principal causa de muerte fueron las infecciones en el 70%, enfermedad cardiovascular en el 13 %, causa gastrointestinal en el 8%, rechazo agudo en el 7%, neoplasias en el 2% e indeterminada en el 1%.<sup>3</sup>

Rose, reportó una serie de casos de 25 pacientes menores de 20 años que fueron sujetos a trasplante de órgano sólido a quienes se les realizó autopsia. Hubo 5 pacientes con

trasplante renal, y su estudio post-mortem reveló las siguientes causas de muerte: infección por *Citomegalovirus*, choque por gastroenteritis, hipertensión maligna, hepatitis por *Adenovirus* y bloqueo cardíaco, respectivamente.<sup>5</sup>

El estudio realizado por la NAPRTCS (North American Pediatric Transplant Cooperative Study) reporta que las complicaciones, principalmente quirúrgicas, que llevaron a la pérdida del injerto fueron las siguientes: en primer lugar se encuentran las colecciones perirenales 50%, en el segundo lugar el reflujo vesicoureteral con pielonefritis que va de un 8 a un 36% según el centro, el tercer lugar lo ocupa la trombosis vascular con 12%, seguida de la estenosis arterial que va del 2 al 10% y la trombosis venosa con un rango de presentación de 0.3 al 4%.<sup>10</sup>

En los pacientes mayores de 60 años, Alonso et al, encontró que las complicaciones metabólicas predisponen a un aumento en el riesgo de la mortalidad cardiovascular. Además de la edad, el género masculino, la proteinuria que aparece en los primeros 6 meses del trasplante, el aumento progresivo en los triglicéridos secundario al uso de esteroides, se suman a este riesgo. En el mismo grupo, el aumento de la muerte de origen infeccioso se asoció al aumento de la creatinina en los primeros 3 meses post-trasplante y al uso de la azatioprina en el primer año del trasplante renal. Los factores de riesgo para la mortalidad secundaria a neoplasias fueron la edad y el tiempo de isquemia fría mayor a 24 horas. Por último, la muerte por enfermedad hepática crónica se asoció de igual forma a la edad mayor de 60 años y la presencia de HBsAg positivo y/o infección por hepatitis C.<sup>11</sup>

En el Hospital Infantil de México, el 57% de los pacientes trasplantados entre 1967 y 1981 fallecieron por rechazo y/o sepsis.<sup>12</sup>

### **Infecciones en pacientes con trasplante renal**

A pesar de que la supervivencia posterior a un año del trasplante renal alcanza el 90%, las infecciones siguen siendo la principal causa de muerte en nuestros pacientes. El riesgo de infección se relaciona a la exposición a gérmenes del medio ambiente y a las bacterias del

propio cuerpo, todo esto favorecido por el estado de inmunosupresión. El 70% de estas infecciones se presentan en los primeros tres meses del trasplante.<sup>13</sup>

En la actualidad los nuevos medicamentos inmunosupresores, la profilaxis y los esquemas anti-rechazo han modificado el cuadro clínico y el tiempo de presentación de las infecciones en los pacientes con trasplante renal.<sup>14</sup>

También existe un riesgo de infección según el origen geográfico del órgano trasplantado aparentemente sano ya que puede alojar microorganismos patógenos transmisibles a través los órganos como pueden ser: el virus del *Este del Nilo*, el *Virus de la coriomeningitis linfocítica*, *Virus de la inmunodeficiencia humana*, enfermedad de *Chagas*, rabia y otros agentes causantes de encefalitis.<sup>15, 16, 17</sup> Por esta razón, se debe tener un alto índice de sospecha cuando el paciente no tiene la evolución esperada, se debe contar la posibilidad de realizar todos los estudios diagnósticos indicados y tener un conocimiento perfecto de la historia clínica del donador cadavérico.

El tipo de infecciones con las que cursan los pacientes trasplantados sigue un tiempo de aparición donde los primeros tres meses resultan los de mayor riesgo para adquirir infecciones.

*Primer mes:* se debe sospechar en primera instancia infecciones asociadas a la intervención quirúrgica y a la utilización de catéteres y antibióticos de amplio espectro, por ejemplo, *Streptococcus sp*, *Enterococcus sp*, *Cándida sp*, colitis por *Clostridium Difficile*, infecciones derivadas del donador, colonización por *Aspergillus* o *Pseudomonas*, *Citomegalovirus*.

Uno a seis meses: la sospecha será con gérmenes residuales, reactivaciones o gérmenes oportunistas como pueden ser: Infección por *Citomegalovirus*, Virus de la Hepatitis B y C, Virus *Poliomavirus*, Virus *BK*, *Adenovirus*, *Influenza*, *Criptococcus neoformans*, *Pneumocystis*, *Herpesvirus*, *Listeria*, *Nocardia*, *Toxoplasma*, *Strongyloides*, *Leishmania*, *T. cruzi*.

*Más de seis meses:* son principalmente infecciones adquiridas en la comunidad como neumonía, infección de vías urinarias, *Aspergillus*, *Mucor*, *Nocardia*. También hay infecciones virales crónicas por *Citomegalovirus*, *Hepatitis B* y *C*.<sup>18,19,20</sup>

## **Morbilidad posterior al trasplante renal**

Los primeros trasplantes exitosos en niños se reportaron a finales de la década de los sesentas.<sup>21</sup> Debido a que los pacientes con trasplante renal en edad pediátrica son transferidos a otros centros de atención una vez que cumplen la mayoría de edad, el seguimiento se vuelve complicado e inconsistente en la mayoría de los pacientes. Es por esta razón, que existen pocos estudios sobre las enfermedades que padecen los pacientes en edad pediátrica posterior a ser trasplantados, y todavía es más escasa la información sobre la prevalencia y causas de morbilidad una vez llegada la mayoría de edad.

Existe un estudio que se hizo en la Universidad de Winsconsin donde el seguimiento del paciente trasplantado conitnuó en el mismo centro una vez llegada la mayoría de edad. Este programa permitió mantener la información de la cohorte en la misma base de datos facilitando su estudio. En este centro se cuenta con un total de 217 pacientes pediátricos con trasplante renal, donde se estima que 174 pacientes (80%) alcanzaron la mayoría de edad al momento del estudio. La edad media al momento del procedimiento fue de  $12.7 \pm 4.7$  años (0.4 a 18 años) y el tiempo promedio de seguimiento del trasplante renal fue de  $13.2 \pm 8.3$  años. La sobrevida a 1, 5, 10, 15 y 20 años fue de 99%, 94%, 88%, 80% y 77% respectivamente. La media de sobrevida fue de 29.2 años y las causas de muerte fueron las siguientes: cardiovascular 16%, infecciones 11%, accidente cerebro-vascular 11%, malignidad 2%, causa desconocida 31% y otras en el 28%. Los pacientes que fallecieron por causa infecciosa tuvieron una sobrevida promedio de 7 años, mientras que en los pacientes con muerte de causa cardiovascular tuvieron una sobrevida de 17 años. La edad promedio al momento de la muerte en todo el grupo fue de 25 años (2-45 años).<sup>21</sup> La función del injerto a 1, 5, 10, 15 y 20 años fue del 84%, 63%, 42%, 32% y 22% respectivamente. De los 174 pacientes mayores de edad al momento de realizar el estudio, 132 estaban vivos (75%) y se les solicitó participar en una encuesta. El porcentaje

de respuesta fue del 41% (57 pacientes), donde el 60% había tenido un segundo trasplante renal. El 44% de los encuestados refirió estatura corta (25 pacientes) y el 25% obesidad (14 pacientes).<sup>22</sup>

El 2% de los encuestados había presentado un infarto agudo del miocardio. A pesar de todos estos problemas médicos, sólo el 5% de los pacientes reportó su estado de salud como deficiente y el 54% lo reportó como bueno. Cuando se cuestionó sobre las limitaciones físicas, el 61% sintió que sus limitaciones eran nulas o menores.<sup>22</sup>

El 48% estaba casado y el 28% había tenido hijos. El 96% completó la preparatoria, el 25% terminó una carrera y el 23% continuaba en la universidad. El 68% tenía un empleo de tiempo completo al momento de la encuesta, 14% trabajo de medio tiempo y el 18% estaba desempleado.

Cuando se les preguntó sobre su estado de satisfacción, sólo el 18% se sintió menos contento que otros, 61% se sintió tan contento como otros, y 21% se consideró más contento que otros.

Los reportes previos de Potter, refieren una sobrevida del 78% a los 10 años y 68% a los 20 años (78% de los donadores vivos relacionados y 50% de los cadavéricos).<sup>22, 23</sup>

En un estudio más reciente de Offner et al, la sobrevida de 150 pacientes fue de 81% a los 25 años.<sup>23</sup>

## **Hipertensión**

La hipertensión tuvo una prevalencia en el 61% de los pacientes encuestados.<sup>23</sup> El 80% de los niños trasplantados presentaron hipertensión según reportes de Baluarte y Boyer, con una menor incidencia en los receptores de donador vivo.<sup>24,25</sup> Offner reportó que el 78% de los trasplantes tuvieron una adecuada función, y que el 73% de los pacientes en diálisis tuvieron hipertensión.<sup>23</sup> Querfeld refiere que el 54% de los adultos jóvenes trasplantados en edad pediátrica cursaron con hipertensión.<sup>26</sup> La hipertensión es un factor de riesgo para desarrollar enfermedad coronaria, y según el grado y la duración, ésta puede afectar la función del injerto. Dentro de los riesgos inherentes al trasplante renal que se consideran de riesgo para presentar hipertensión se encuentran: el uso de esteroides, la

obesidad, la inmunosupresión con inhibidores de la calcineurina (tacrolimus, ciclosporina), así como los episodios tanto de rechazo agudo como crónico, la glomerulonefritis recurrente o de nueva aparición, las alteraciones en la vasculatura del injerto y la elevación de la renina por daño secundario en el injerto.<sup>27</sup>

## **Obesidad**

Se presentó en el 25% de los pacientes encuestados en el estudio de Bartosh son obesos.<sup>21</sup> Los estudios realizados en adultos han encontrado como factores de riesgo: sexo femenino, edad menor a los 18 años e ingresos económicos bajos que se asocian con un alto consumo de alimentos procesados. Los esteroides son el principal factor para la obesidad y se han asociado con el desarrollo de diabetes e hipertensión.<sup>28</sup>

## **Hiperlipidemia**

La hipercolesterolemia se reporta en el 51% de los receptores de trasplante renal pediátrico y en el 78% de los receptores de los adultos con trasplante renal.<sup>29</sup> En varios estudios realizados en adultos se ha encontrado que la hiperlipidemia es un factor de riesgo para desarrollar isquemia cardíaca.<sup>30</sup> Los niveles totales de colesterol se asocian a la edad, género, uso de diuréticos, proteinuria, administración de esteroides y al uso de calcineurínicos. Los factores considerados de riesgo por Silverstein fueron: historia de hiperlipidemia previa al trasplante, hiperlipidemia posterior al trasplante renal y trasplante renal de varios años.<sup>31</sup> Existen pocos datos acerca de la enfermedad cardiovascular en la población pediátrica post-trasplantada. En la población adulta, Offner et al, reportan complicaciones cardiovasculares con una mortalidad en 5 de 22 pacientes finados que corresponde a un 23% de la mortalidad en su centro.<sup>24</sup>

Los factores considerados de riesgo para enfermedad coronaria en la población general son la diabetes, edad avanzada, sexo masculino, hiperlipidemia asociada al uso de esteroides, enfermedad cardiovascular previa al trasplante renal sobretudo cuando está asociada al uso de tabaco en adolescentes y adultos. Los factores de riesgo que dependen

del trasplante renal son: número de episodios de rechazo, hiperparatiroidismo, calcificación vascular y mal control del metabolismo del calcio y el fósforo.<sup>32</sup>

## **Diabetes Mellitus de Novo**

El desarrollo de diabetes mellitus posterior al trasplante renal afecta directamente la supervivencia del paciente y la función del injerto. Offner reporta una incidencia del 1.8% de diabetes mellitus en la población pediátrica con trasplante renal que llega a la edad adulta.<sup>24</sup> Lee et al reportan un 10% de incidencia de DM en 30 pacientes adultos sobrevivientes del trasplante renal pediátrico.<sup>33</sup> Al-Uzri encontró una incidencia del 2.6% de diabetes por año la cual en su estudio se definió como la necesidad del uso de insulina por más de dos semanas.<sup>34</sup> La incidencia fue mayor en población afro-americana y no hubo relación con el peso, HLA, o historia familiar de diabetes. Casi la mitad de los pacientes estaban recibiendo inhibidores de calcineurina al diagnóstico. Antes de la introducción de los inhibidores de calcineurina, Robert et al reportó una incidencia de DM en el 1% de 700 trasplantes pediátricos en Francia.<sup>35</sup> En los trasplantes de novo en población adulta se ha reportado una frecuencia promedio de diabetes mellitus del 11% (2.5% al 40%).<sup>36,37</sup>

## **Cataratas**

El desarrollo de cataratas se relaciona a la dosis de mantenimiento de los esteroides y es causa importante de morbilidad en los pacientes con trasplante renal. En la serie de Bartosh, se reporta una prevalencia de cataratas en el 28% de los encuestados.<sup>22</sup> La prevalencia de cataratas reportada en los pacientes trasplantados en edad pediátrica varía de un 40 a 56%.<sup>22, 34</sup> Los adultos tuvieron una prevalencia de cataratas en el 24% posterior a 5 años del trasplante renal.<sup>38</sup>

## **Neoplasias**

Offner reporta que el riesgo de malignidad es del 2.6%, ó un caso en 491 años paciente en su población de pacientes pediátricos.<sup>45</sup> Los cuatro padecimientos neoplásicos en su

cohorte fueron linfoma de células T, cáncer de tiroides, cáncer cervical y testicular. En la serie de Penn, se estudiaron 10813 tipos de cáncer en 10151 receptores de trasplante de órganos se vio que los tumores que presentan los pacientes pediátricos son distintos a los que se ven en la población adulta. Hubo un total de 512 pacientes pediátricos afectados. La enfermedad linfoproliferativa fue la más prevalente en un 73% de los 213 de los 314 casos pediátricos en comparación con un 15% de los cánceres en receptores adultos.<sup>39</sup> Las neoplasias se presentaron con mayor frecuencia en los receptores de trasplante de otros órganos en un 81% vs 31% en la población con trasplante renal. La segunda malignidad más frecuente fue el cáncer de piel (19%) pero fue menos frecuente que en la población adulta (39%), y de éstos, el melanoma maligno fue la histología más común en un 12%. La diseminación a ganglios también fue mayor en los niños (9% Vs 6% en adultos). Otros tipos de cáncer en la población estudiada fueron los sarcomas 4%, carcinoma de vulva y perineo 4%, carcinoma de tiroides, sarcoma de Kaposi, carcinoma hepático, leucemias, carcinoma de cérvix, tumores cerebrales, carcinoma renal, carcinoma ovárico, misceláneos. De todos los 527 cánceres 314 aparecieron en la edad pediátrica y 213 (40%) entre los 19 y 40 años con un promedio en el tiempo de aparición posterior al trasplante renal de 142 meses (11.8 años).<sup>42</sup>

## **Talla final**

La baja estatura es un problema muy frecuente en los pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica y es un motivo de baja autoestima. Potter reporta un desviación estándar de -2.4 en 37 pacientes pediátricos tras un seguimiento de 20 años.<sup>23</sup> A pesar de que el trasplante corrige las anomalías en el crecimiento, el grado de recuperación depende del momento de la intervención, el estado fisiológico del paciente y la inmunosupresión utilizada. Los niños con insuficiencia renal crónica después del trasplante o con una edad ósea avanzada al momento del trasplante renal tienen menos posibilidades de alcanzar su talla blanco familiar. En los pacientes pediátricos una dosis de prednisona mayor a 6.5 mg/m<sup>2</sup>/d puede retardar el crecimiento lineal sobretodo en mayores de 6 años y adolescentes. El grupo de los pacientes trasplantados menores de 6

años tuvo un mayor crecimiento en los dos años posteriores al trasplante renal en comparación con los otros grupos.<sup>40</sup>

Por otro lado, el uso de esteroides disminuye e inclusive desaparece el pico de crecimiento puberal. En los últimos años se ha visto una mejoría en las estaturas finales de los pacientes trasplantados sin haber utilizado hormona de crecimiento.<sup>24</sup> En el año 2001, en el reporte anual del North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study, se comenta que la cohorte del año 1987 tuvo una talla final en promedio de -2.3 DE y la cohorte más reciente de 1993 tuvo una talla final de -1.4 DE sin haber recibido hormona de crecimiento.<sup>41</sup>

### **Vida social**

La pobreza es una causa importante de complicaciones las cuales se deben a un mal apego al tratamiento y a un mayor índice de infecciones. En Estado Unidos, Offner reportó en su estudio una tasa de empleo del 50% de los pacientes, y Broyer en el 60% de los pacientes en los 57 encuestados.<sup>24,26</sup> Potter y Chantler reportaron un 70% de pacientes con empleo.<sup>23,42</sup> Un gran porcentaje de los pacientes trasplantados se han incorporado a un trabajo en comparación a la proporción de los pacientes en diálisis con empleo que se reporta del 25 al 60%.<sup>42</sup>

### **III. JUSTIFICACIÓN**

Es el primer estudio nacional y de los escasos estudios internacionales sobre las causas de muerte en receptores de trasplante renal pediátrico basadas en la autopsia. Es de primordial importancia conocer la estadística de la mortalidad en niños con trasplante renal en el INP, así como las causas de su fallecimiento para implementar medidas de prevención, detección, seguimiento y tratamiento oportunos.

### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El trasplante renal en pediatría es la meta a alcanzar en los niños con insuficiencia renal crónica desde que se iniciaron los programas de trasplante renal en la década de los 60.

Esto ha abierto un campo de estudio donde día a día se trata de identificar qué situaciones son perfectibles. El Instituto Nacional de Pediatría es una de las instituciones pioneras en la realización del trasplante renal en población pediátrica. El organizar los datos acumulados en nuestra institución tiene relevancia tanto para la historia del trasplante renal en el hospital, como para el conocimiento de las causas de muerte en nuestros pacientes trasplantados.

## **V. OBJETIVO**

Analizar la causa de muerte en pacientes autopsiados con trasplante renal en el Instituto Nacional de Pediatría del año 1971 al 2011 de acuerdo con su etiología.

## **VI. MATERIAL Y MÉTODO**

### **Tipo de estudio**

Es un estudio de serie de casos, observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

Caracterizamos el presente estudio como observacional porque no se trata de un estudio para determinar el efecto de la intervención con asignación aleatoria; descriptivo porque no establecemos el grupo de comparación; transversal porque se revisan datos de cada paciente en un solo momento en el estudio de autopsia; retrospectivo porque la información se obtendrá de los registros existentes en el momento de la planeación del estudio.

### **Población de estudio**

*Población objetivo:* pacientes con trasplante renal realizado en el INP que fallecieron durante el período de 1971 al 2011.

*Población elegible:* pacientes trasplante renal que fueron autopsiados del año 1971 al 2011.

## Criterios de selección

*Inclusión:* Pacientes autopsiados con trasplante renal del año 1971 al año 2011.

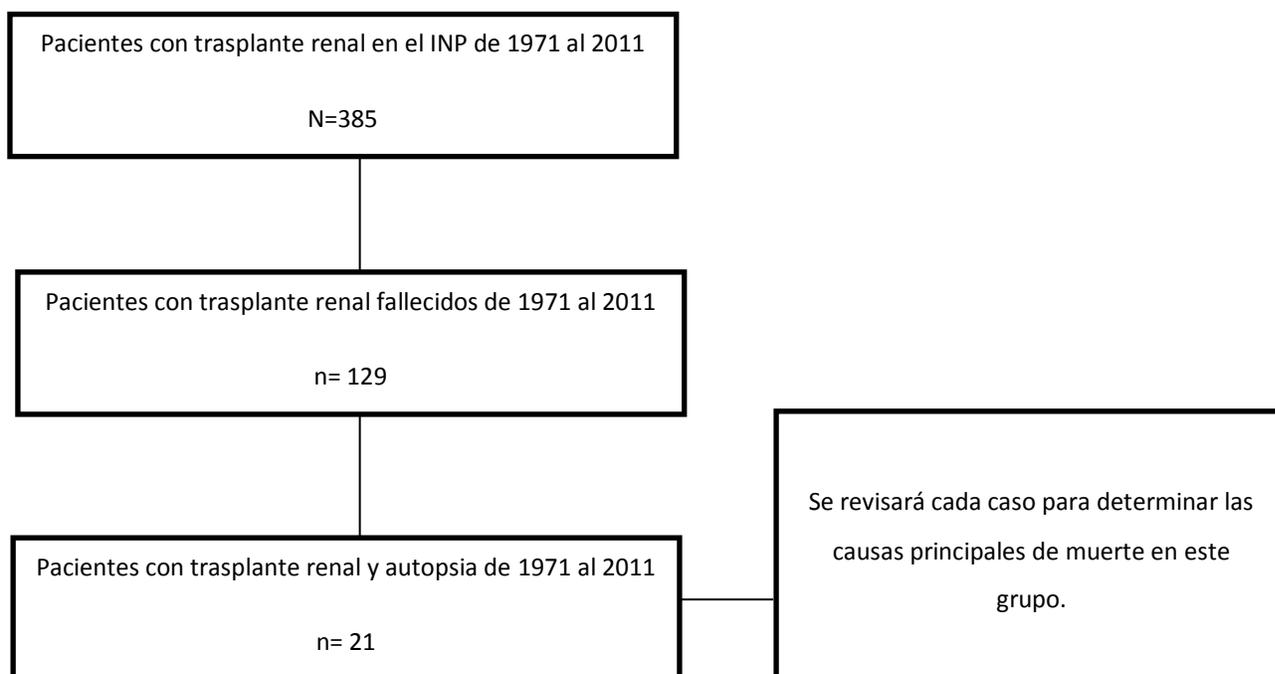
*Exclusión:* Pacientes con fallecidos con trasplante renal sin autopsia del año 1971 al 2011.

## Variables a estudiar

Variable	Definición	Tipo de Variable	Escala de medición
<b>Edad</b>	Tiempo de vida desde el nacimiento en años cumplidos	Cuantitativa numérica continua	Años
<b>Género</b>	Características biológicas de un hombre ó una mujer	Cualitativa categórica dicotómica	Femenino / masculino
<b>Tipo de donación</b>	Característica del donador con respecto al estado vital al momento de la donación del órgano	Cualitativa categórica dicotómica	Cadavérico/ Donador vivo relacionado
<b>Enfermedad renal de base</b>	Alteración histológica que llevó a la falla renal	Cualitativa Nominal	Diagnóstico histológico
<b>Causa principal de muerte</b>	Alteración que llevó a la muerte	Cualitativa Nominal	Infección/ complicación quirúrgica/rechazo/ neoplasia

## VII. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El estudio se llevará a cabo por medio de la revisión de datos en el expediente clínico y del archivo de patología. De la totalidad de los pacientes con trasplante renal en el INP, se revisarán a los pacientes fallecidos que fueron autopsiados entre el año de 1971 al 2011.



## VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevará a cabo el análisis estadístico descriptivo para obtener un resumen de datos. El resumen de los datos de las variables cuantitativas se realizará por medio de la frecuencia absoluta y relativa de las categorías estudiadas. Con las variables cuantitativas se resumirán los datos por medio de las medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o rango y rango inter-cuartil) de acuerdo con la forma de distribución observada. El resultado del resumen de datos se reportará, considerando la adecuación, con el uso de tabla o diagrama. La base de datos se elaborará con la hoja de cálculo de Excel, y los diagramas se elaborarán por la función gráfica de Excel. Debido a la

característica descriptiva del estudio no se realizará los procedimientos estadísticos inferenciales.

## **IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Es un estudio observacional retrospectivo con datos obtenidos del expediente clínico donde se garantiza la confidencialidad de la información.

## **X. FINANCIAMIENTO**

El gasto que se requiere es para materiales consumibles de papelería y el equipo de cómputo. Los gastos serán aportados por la tesista.

## **XI. RECURSOS HUMANOS**

Tesista, patólogo, nefrólogo y estadístico.

## **XII. FACTIBILIDAD**

En el Instituto Nacional de Pediatría se han realizado 385 trasplantes renales y 21 autopsias desde el inicio del programa en el año de 1971 y contamos con el registro de datos del cual se obtendrán la información para realizar el estudio.

## **XIII. RESULTADOS**

En el INP se han realizado 385 trasplantes desde el inicio del programa en el año de 1971. Hay un total de 21 pacientes con trasplante renal fallecidos con autopsia. Este grupo representa el 16% de los pacientes finados desde 1971 al 2011.

En esta serie de casos, 13 pacientes tuvieron un donador vivo relacionado y 8 tuvieron un donador cadavérico. Solo dos de ellos recibieron un segundo trasplante. El rango de sobrevivencia posterior al trasplante renal fue de 2 días a 7 años (Tabla 1).

### **Patología renal de base**

La patología renal que llevó a la insuficiencia renal en el grupo de pacientes se muestra en las Tablas 1 y 2. En esta serie, predomina la enfermedad glomerular como causa de insuficiencia renal crónica.

## **Causas de muerte en pacientes con trasplante renal y autopsia del INP**

Las causas de muerte generales en los pacientes estudiados fueron: infección 57% (n=12), complicaciones quirúrgicas 29% (n=6), neoplasias 9% (n=2), rechazo agudo 5% (n=1) (Gráfico 1). A lo largo del tiempo, las infecciones han sido la principal causa de muerte en los pacientes con trasplante renal y autopsia en el Instituto Nacional de Pediatría (Gráfico 2). Las infecciones fueron en su mayor parte por bacterias causantes de sepsis con todas sus complicaciones, incluyendo coagulación intravascular diseminada y falla orgánica múltiple. Las dos neoplasias reportadas fueron de la variedad linfoma, y el único caso de rechazo fue de tipo agudo.

Con respecto a la enfermedad renal de base, se presentó un caso con recurrencia de la patología renal de base en el injerto con diagnóstico de glomerulonefritis membranoproliferativa.

Los dos pacientes con mayor sobrevida, 7 años en cada caso, fallecieron por aplasia medular y sepsis, y por insuficiencia renal y accidente quirúrgico al instalar catéter para diálisis respectivamente.

### **Gérmenes aislados**

Entre los gérmenes identificados mediante la autopsia, se encontraron *Cándida*, *Citomegalovirus*, *Herpes/Varicela*, *Aspergillus*, *VIH*, *Pneumocystis*, *Mucor*, *Histoplasma*, *Criptococo* y *Nocardia* (Tabla 4).

En varios pacientes se documentó sepsis, con infección bacteriana por *Pseudomonas sp.* ó *E. Coli*, casos aislados de *Yersinia* y *Listeria*, entre otros.

La infección en el paciente trasplantado sigue un orden cronológico de presentación. En la tabla 4 se mencionan los gérmenes aislados y el tiempo post-trasplante de su detección.

## **XIV. DISCUSIÓN**

La mortalidad en los pacientes trasplantados ha disminuido a lo largo de los años debido a una mayor experiencia en todos los campos: médico, quirúrgico y farmacológico. Aun con todos los avances, seguimos en la lucha diaria por mejorar la sobrevida en nuestros pacientes.

En el presente estudio, la infección fue la primera causa de muerte con un 62% de los casos. Esta es favorecida por el estado de inmunosupresión que se requiere para evitar el rechazo del injerto. El balance entre una inmunosupresión adecuada y una sobre-inmunosupresión es complejo, y cuanto más agresivo sea el tratamiento anti-rechazo mayor será el riesgo de adquirir infecciones mortales o crónicas. Esto se refleja en el tiempo de aislamiento de los gérmenes descrito en la sección de resultados. En seis casos, no se logró aislar gérmenes específicos de infecciones bacterianas probablemente debido al uso de antibióticos de amplio espectro. La mayoría de los gérmenes aislados fueron oportunistas debido a la posibilidad de una sobre-inmunosupresión, y a las diversas complicaciones presentadas por cada paciente que dieron como resultado su muerte.

Con respecto a los dos pacientes con neoplasia, uno de ellos cursó con infección por VIH y linfoma angiocéntrico finado a los 2 años del trasplante, y el otro paciente se diagnosticó con linfoma tres meses después del trasplante.

Haciendo referencia a las causas de la enfermedad renal terminal, el riñón de Bright corresponde en su mayoría al estadio final del riñón con glomerulopatía. Tanto el riñón de Bright, como las glomerulonefritis rápidamente progresivas, se presentaron en pacientes con corta y larga sobrevida posterior al trasplante sin evidencia de recaída de la enfermedad original en el injerto. No encontramos relación entre la enfermedad inicial y la sobrevivencia en este grupo de pacientes. En el Instituto Nacional de Pediatría, la primera causa de patología renal de base son las glomerulonefritis, en comparación con el Hospital Infantil de México, donde la primera causa de insuficiencia renal crónica es el daño estructural de la vía urinaria (malformaciones congénitas, uropatía obstructiva, reflujo vesicoureteral).<sup>40</sup>

En varios casos se documentó hipertensión arterial sistémica, casi siempre de presentación anterior al trasplante, y en la autopsia se encontró hipertrofia del ventrículo izquierdo. En ninguno de estos casos, la hipertensión se consideró como causa de la muerte. No se observó el aumento en la enfermedad cardiovascular, ni el aumento en las neoplasias reportado en las series de adultos con trasplante renal. Una posible explicación, es la falta de autopsias en años recientes, y la transición del seguimiento pediátrico al control médico en hospitales de adultos.

En el presente trabajo se plantea el problema de la representatividad ya que de 129 pacientes fallecidos con trasplante renal, solo 21 pacientes (16%) se estudiaron mediante la autopsia. En el Instituto Nacional de Pediatría, la tasa de autopsias ha descendido de un 60% en la década 1970-1979, a un 20% en décadas recientes. Ante estos resultados, es preciso ahora revisar la información que se tenga sobre las circunstancias de la muerte de los otros 108 pacientes que hemos perdido. Esta confrontación de información enriquece tanto al grupo no autopsiado como al que hemos estudiado y cuyos resultados aquí exponemos. Es preciso resaltar la gran importancia de la autopsia en el esclarecimiento de las circunstancias relacionadas con la muerte de pacientes que no fueron precisadas en su seguimiento en vida. Como claro ejemplo de ello, en la Tabla 3, se muestra el aislamiento post-mortem de agentes infecciosos que no se sospecharon en vida.

## **XV. CONCLUSIONES**

La primera causa de muerte en los pacientes autopsiados con trasplante renal en el Instituto Nacional de Pediatría del año 1971 al 2011 fue infección en el 57% (12 pacientes), seguida por complicaciones quirúrgicas con el 29% (6 pacientes), neoplasias 9% (2 pacientes) y por último el rechazo agudo 5% (1 paciente). Estos datos coinciden con lo observado en otros centros a nivel internacional.

## XVI. ANEXOS

**Tabla 1. Causas de muerte y patología renal en 21 pacientes autopsiados con trasplante renal en el INP del año 1971 al año 2011.**

Donador	Año	Edad años	Sexo	Días de Vida Post-trasplante	Causas de muerte	Afección renal de base	
1	V	1972	13	F	2	Trombosis vena renal, choque hemorrágico, dehiscencia de anastomosis	Glomerulonefritis intracapilar proliferativa
2	V	1972	16	F	110	Pancreatitis, fibrilación ventricular, absceso renal, paludismo, salmonelosis	Glomerulonefritis crónica
3	C	1972	9	M	17	Bronconeumonía	Púrpura vascular
4	V	1974	15	M	34	Sepsis por <i>E. Coli</i> , tromboembolia séptica, mucormicosis, choque séptico	Púrpura vascular
5	V	1975	15	F	548	Trombosis arteria renal, recurrencia de la enfermedad original	Glomerulonefritis membranoproliferativa
6	V	1975	8	M	74	Fístula urinaria, choque séptico con afección pulmonar y sistema nervioso central.	Glomerulonefritis crónica Riñón de Bright
7	V	1976	18	F	979	Infección por citomegalovirus, coagulación intravascular diseminada	Riñón de Bright
8	C	1978	14	F	51	Infección por citomegalovirus, choque séptico	Enfermedad quística medular
9	C	1983	18	M	2340	Choque hemorrágico por intento de colocación de catéter peritoneal, post-operado resección de polo inferior renal por estenosis de anastomosis de la arteria polar.	Riñón de Bright
10	V	1985	13	M	2494	Aplasia medular, bronconeumonía multifocal bilateral	Riñón de Bright
<b>V= Vivo    C= Cadavérico    M=Masculino    F=Femenino</b>							

**Continúa Tabla 1. Causas de muerte y patología renal en 21 pacientes autopsiados con trasplante renal en el INP del año 1971 al año 2011.**

	Donador	Año	Edad años	Sexo	Días de Vida Post-trasplante	Causas de muerte	Afección renal de base
11	V	1989	14	M	792	Virus de inmunodeficiencia humana, linfoma pulmonar angiocéntrico con infartos pulmonares.	Reflujo vesicoureteral
12	C	1990	14	F	112	Histoplasmosis diseminada	Lupus Eritematoso Sistémico
13	C	1991	10	M	747	Hematoma subdural, bronconeumonía de focos múltiples	Enfermedad de Alport
14	C	1995	16	M	746	Fascitis necrosante del miembro torácico izquierdo, bronconeumonía necrosante	Nefronoptisis familiar juvenil
15	V	1999	7	M	263	Linfoma	Glomerulonefritis rápidamente progresiva
16	V	2002	14	F	1360	Herpes, síndrome de disfunción orgánica múltiple	Riñón de Bright
17	V	2003	12	F	1183	Pericarditis fibrinosa, fallece por complicaciones secundarias a la ventana pericárdica	Riñón de Bright
18	C	2003	17	F	231	Choque séptico, abscesos múltiples por nocardia en pulmón	Glomerulonefritis crónica
19	V	2008	13	F	797	Criptococosis y bronconeumonía aguda con daño alveolar difuso	Glomerulonefritis autoinmune
20	V	2004	13	F	7	Choque hemorrágico, sepsis de foco abdominal, rechazo agudo del trasplante	Riñón de Bright
21	C	2010	14	F	47	Tromboembolia pulmonar, pancreatitis choque séptico, estenosis de la arteria renal	Glomerulonefritis rápidamente progresiva
<b>V= Vivo    C= Cadavérico    M=Masculino    F=Femenino</b>							

**Tabla 2. Patología Renal de los pacientes autopsiados con trasplante renal del INP.**

Patología biopsia renal	Número pacientes
Enfermedad renal terminal (Bright)	6
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	4
Síndrome urémico hemolítico	2
Glomerulonefritis membranoproliferativa	2
Glomerulonefritis crónica	2
Enfermedad quística medular/Nefronoptosis	2
Reflujo vesicoureteral	1
Lupus	1
Enfermedad de Alport	1

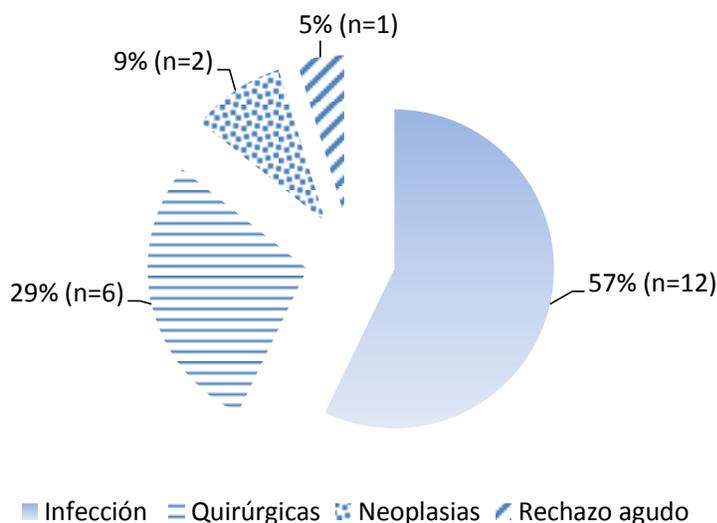
**Tabla 3. Gérmenes aislados en los pacientes autopsiados con trasplante renal del INP.**

Germen aislado	Número pacientes
Sin aislamiento	6
Cándida	5
Citomegalovirus	3
Herpes/Varicela	2
Aspergillus	2
VIH	1
Pneumocystis	1
Mucor	1
Histoplasma	1
Criptococo	1
Nocardia	1

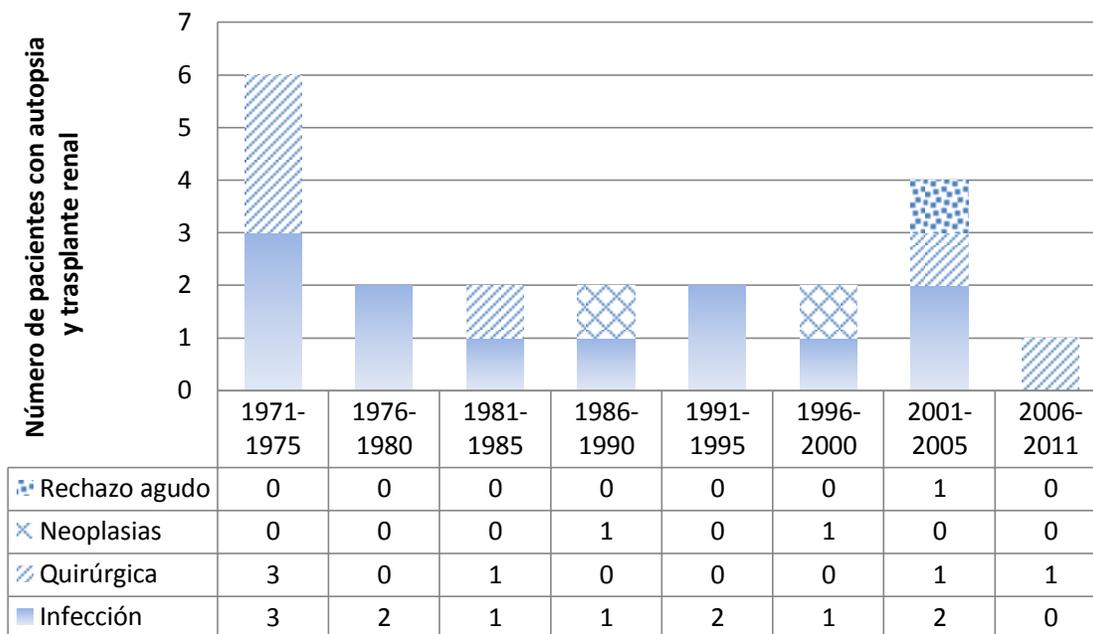
**Tabla 4. Gérmenes aislados en los primeros seis meses en pacientes con trasplante renal y autopsia del INP.**

	Menos de 1 mes 3 casos	Entre 1 y 6 meses 6 casos	Más de 6 meses 12 casos
<b>Gérmenes aislados</b>	<i>Cándida</i>	<i>Histoplasma y Citomegalovirus</i>	<i>Mucor, Aspergillus, Pneumocystis, CMV, Criptococo, Herpes/Varicela, Nocardia, VIH, Cándida, Pseudomonas.</i>

**Gráfico 1. Causas de mortalidad general en pacientes autopsiados con trasplante renal en el INP de 1971 al 2011**



**Gráfico 2. Causas generales de muerte en pacientes autopsiados con trasplante renal en el INP del año 1971 al 2011**



## XVII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Nov 2011	Dic 2011	Ene 2012	Marzo 2012	Marzo 2012	Abril 2012
Investigación Bibliográfica			Elaboración del protocolo de investigación	Inicio de la recolección de datos una vez aprobado el protocolo de investigación	Análisis de resultados, redacción y entrega de la tesis

## XVIII. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Hunsicker LG. A survival advantage for renal transplantation. *N Eng J Med* 1999; 341:1762-1763.
- 2 Scroggs MW, Wolfe JA, Bollinger RR, Sanfilippo F. Causes of death in renal transplant recipients. A review of autopsy findings from 1966 through 1985. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111 :983-987.
- 3 Reis MA, Costa RS, Ferraz AS. Causes of death in renal transplant recipients: a study of 102 autopsies from 1968 to 1991. *J R Soc Med* 1995; 88:24-27.
- 4 Gómez Roel X, León Rodríguez E. Neoplasias malignas en receptores de trasplante renal. *Rev Invest Clin* 2005; 57:225-229.
- 5 Frizzera G, Hanto DW, Gajl-Peczalska KJ, Rosai J, McKenna RW, Sibley RK, Holahan KP, Lindquist LL. Polymorphic diffuse B-cell hyperplasias and lymphomas in renal transplant recipients. *Cancer Res* 1981; 41: 4262-4279.
- 6 Rose AG. Autopsy-determined causes of death following organ transplantation in 25 patients aged 20 years or younger. *Cardiovasc J South Afr* 2003;14: 24-28.
- 7 Dharnidharka VR, Sullivan EK, Stablein DM, Tejani AH, Harmon WE. North American Pediatric Renal Transplant Coopersative Study (NAPRTCS). *Transplantation* 2001; 27:1065-1068.
- 8 McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Eng J Med* 2004; 350:2654-2662.
- 9 Mitsnefes M., Cardiovascular morbidity and mortality in children with chronic kidney disease in North America: lessons from the USRDS and NAPRTCS, *Proceedings of the 1st joint ISPD/EUROPD Congress, 2005, 25(3), s120-s122.*
- 10 Benfield MR. Current status of kidney transplant: update 2003. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50: 1301-34.
- 11 Alonso A, Oliver J, Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Crónica del Trasplante. Chronic allograft nephropathy: causes of death and mortality risk factors-a review of the last decade in Spain. *Transplant Proc* 2004; 36:765-767.
- 12 Medeiros-Domingo, Trasplante renal en pediatría, *Rev Invest Clin* 2005; 57 (2): 230-236.
- 13 Hibberd PL, Rubin RH. Renal transplantation and related infections. *Semin Respir Infect.*1993 Sep; 8(3):216-24.
- 14 Fishman, J. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med*; 357 (25): 2601-2614.
- 15 Wilck M, Fishman J. The challenges of infection in transplantation: donor derived infections. *Curr Opin Organ Transplant* 2005; 10:301-6.
- 16 Fischer SA, Graham MB, Kuehnert MJ. Transmission of lymphocytic choriomeningitis virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 2006; 354: 2235-49.
- 17 Chagas disease after organ transplantation- United States, *Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 210-2.
- 18 Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338: 1741-51.
- 19 Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE. Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med* 1981; 70: 405-11.
- 20 Pereira B. Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation: A Companion to Brenner and Rector's *The Kidney*, 2a ed. EUA: Saunders, 2005. p.p. 681-697.
- 21 Bartosh M, Leveson G. Long-Term Outcomes in Pediatric Renal Transplant Recipients Who Survive Into Adulthood. *Transplantation* 2003; 76(8):1195-1200.

- 
- 22 Potter DE, Najarian J, Belzer F. Long-term results of renal transplantation in children. *Kidney Int* 1991; 40: 752–756.
  - 23 Offner G, Latta K, Hoyer PF. Kidney transplanted children come of age. *Kidney Int* 1999; 55: 1509–1517.
  - 24 Baluarte HJ, Gruskin AB, Ingelfinger JR. Analysis of hypertension in children post renal transplantation: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 570–573.
  - 25 Broyer M, Gagnadoux M, Guest G. Kidney transplantation in children: Results of 383 grafts performed at Enfants Malades Hospital from 1973 to 1984. *Adv Nephrol* 1987; 16: 307–334.
  - 26 Querfeld U, Korten B, Naumann G. Medical and psychosocial rehabilitation of young adults receiving renal replacement therapy since childhood: A single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 33–37.
  - 27 Ingelfinger JR. Hypertension in children with ESRD. 1a ed, Philadelphia: Saunders, 1984. p.p. 428-436.
  - 28 Z. Kaposztas, E. Gyurus, B. D. Kahan. New-onset diabetes after renal transplantation: diagnosis, incidence, risk factors, impact on outcomes, and novel implications. *Transplantation proceedings*; 43 (5): 1375-1394.
  - 29 Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991; 39: 169-183.
  - 30 Kasiske B. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med* 1988; 84: 985–992.
  - 31 Silverstein DM, Palmer J, Polinsky MS. Risk factors for hyperlipidemia in long-term pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 105–110.
  - 32 Rao KV, Andersen RC. Long-term results and complications in renal transplant recipients: Observations in the second decade. *Transplantation* 1988; 45(1): 45–52.
  - 33 Lee HM, Mendez-Picon G, Psoner MP. The status of rehabilitation, morbidity, and mortality of long-term survivors of pediatric kidney transplants. *Transplant Proc* 1989; 21(1): 1989–1991.
  - 34 Al-Uzri A, Stablein DM, Cohn RA. Post-transplant diabetes mellitus in pediatric renal transplant recipients: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Transplantation* 2001; 72(6): 1020–1024.
  - 35 Robert J, Tate M, Crosnier H. Diabete sucre apre's transplantation renale chez l'enfant. *Ann Pediatr* 1993; 40(2): 112.
  - 36 Vesco L, Busson M, Bedrossian J. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1475–1478.
  - 37 Pham PT, Pham PM. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview, *Diabetes Metab Syndr Obes.*2011; 4: 175-86.
  - 38 Kirkman RL, Strom TB, Weir MR. Late mortality and morbidity in recipients of long-term renal allografts. *Transplantation* 1982; 34(6): 347–351.
  - 39 Penn I. De novo malignancies in pediatric organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 1998; 2: 56-63.
  - 40 Tejani A, Fine R, Alexander S. Factors predictive of sustained growth in children after renal transplantation. *J Pediatr* 1993; 122: 397–402.
  - 41 Benfield MR, McDonald RA, Bartosh S. Changing trends in pediatric transplantation: 2001 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplantation* 2003; 7: 321–335.
  - 42 Matas AJ, Lawson W, McHugh L. Employment patterns after successful kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 61(5): 729–733.