

**UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA DEL ESTADO DE PUEBLA
CENTRO INTERDISCIPLINARIO DE POSGRADOS
INVESTIGACIÓN Y CONSULTORÍA**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE UMAES
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL
GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO**



TÍTULO DE LA TESIS

**“DETERMINACIÓN DE LA FRECUENCIA DE NEFROPATÍA POR VIRUS
BK EN BIOPSIAS DE INJERTO RENAL”.**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN

NEFROLOGÍA.

PRESENTA

DR. JESÚS RODRIGO SILVA LÓPEZ.

DIRECTORES

DRA. ABRIL MONTSERRAT TORRES ARCE

MÉDICO NO FAMILIAR

DR. JOSÉ MIGUEL BARRÓN SIXTO.

MÉDICO NO FAMILIAR



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyła**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de textos, imágenes, gráficas, 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 de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

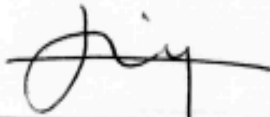
AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

Los Doctores Abril Montserrat Torres Arce y José Miguel Barrón Sixto, directores de la tesis titulada: **“DETERMINACION DE LA FRECUENCIA DE NEFROPATIA POR VIRUS BK EN BIOPSIAS DE INJERTO RENAL”**, del Doctor Silva López Jesús Rodrigo, hacemos constar que hemos revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que autorizamos su impresión.

ATENTAMENTE

Puebla Pue. a 07 de febrero del 2017

DIRECTORES DE LA TESIS



DRA. ABRIL MONTSERRAT TORRES ARCE



DR. JOSÉ MIGUEL BARRÓN SIXTO

RESUMEN

DETERMINACION DE LA FRECUENCIA DE NEFROPATIA POR VIRUS BK EN BIOPSIAS DE INJERTO RENAL

Torres-Arce Abril Montserrat¹, Barrón-Sixto José Miguel², Gutierrez-Quiroz Claudia Teresita³, Castillo-Canto Carlos Octavio⁴, Velazquez-Toriz Maria Virginia⁵, Silva-López Jesús Rodrigo⁶

Correspondencia: j.rodrigo222@gmail.com

OBJETIVO. Determinar la frecuencia de Nefropatía por VBK en biopsias de pacientes con injerto renal.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, unicéntrico y homodémico, en pacientes con trasplante renal con diagnóstico histopatológico de Nefropatía por virus BK de la Unidad Médica Alta Especialidad “Manuel Ávila Camacho” del IMSS en la ciudad de Puebla, en el servicio de nefrología, con un periodo de tiempo comprendido de enero de 2013 a noviembre de 2016. Se incluyeron expediente de pacientes con trasplante de injerto renal con diagnostico histopatológico de nefropatía por virus BK (SV40), edades de 17 años en adelante, ambos géneros; se excluyeron expedientes incompletos. Las variables fueron las siguientes: Edad, género, creatinina sérica, SV 40 (inmunohistoquímica), Histología urinaria (células en señuelo), carga viral en plasma y carga viral en orina. Se analizó con estadística descriptiva con paquete estadístico SPSS v22.0.

RESULTADOS. Fueron revisados 19 expedientes de pacientes que presentaron nefropatía por virus BK en injerto renal, de los cuales presentaron edad promedio de 31.5 en hombres y de 28.6 en mujeres, el sexo masculino tuvo una frecuencia de 16 (84%). El tiempo en meses que transcurrió de la fecha del trasplante al diagnóstico, fue media de 14.4 en vivo y de 5.2 en cadáver. El tiempo en terapia renal, previo al trasplante renal en meses fue promedio en vivo de 25.2 y cadáver 51. La inducción a la inmunosupresión fue con basiliximab 13 (68%), Timoglobulina 6 (32%), micofenolato 13 (63%). La pérdida función de injerto según tipo de trasplante se mostró en vivo 4 (27%) y cadáver 2 (50%). Las causas asociadas a perdida de injerto fueron en trasplante vivo evolución por virus de BK 4 (27%) y en cadáver 1 (25%).

CONCLUSIÓN. Los pacientes del estudio que tuvieron nefopatía por virus BK, fue mayor en quienes recibieron trasplante de donación viva e inducción a la inmunosupresión con basiliximab y micofenolato y la perdida del injerto fue en menor proporción en pacientes quienes recibieron injerto de donación cadavérica.

PALABRAS CLAVES. Virus BK (SV40), trasplante vivo y cadáver, función de injerto.

INDICE

1. ANTECEDENTES	
• Generales.....	6
• Específicos.....	19
2. JUSTIFICACIÓN.....	21
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
4. PREGUNTA CIENTÍFICA.....	22
5. HIPÓTESIS.....	23
6. OBJETIVOS	
a. General.....	24
b. Específicos.....	24
7. MATERIAL Y MÉTODOS	
1. Diseño del proyecto.....	25
a) Tipo de estudio.....	25
b) Características del estudio.....	25
2. Ubicación espacio- tiempo.....	25
3. Universo de trabajo	
a) Población fuente.....	25
b) Población elegida.....	25
4. Criterios de selección	
a) Criterios de inclusión.....	26
b) Criterios de exclusión	
c) Criterios de eliminación.....	26
d) Diseño y tipo de muestreo.....	26
5. Estrategias de muestreo	
a) Tamaño de la muestra.....	26
b) Tipo de muestreo.....	26
6. Variables	
Independiente y dependientes	
a) Definición conceptual y operacional.....	27
b) Nombre, tipo, escala y unidad de medición.....	27
c) Tablas de variables.....	34

7. Recolección de la información	
a) Método de recolección.....	36
8. Técnica y procedimiento.....	36
9. Análisis de datos.....	36
10. Logística	
a. Recursos	
i. Humanos.....	37
ii. Materiales.....	37
iii. Financieros.....	37
11. Consideraciones éticas.....	38
12. Cronograma de actividades.....	39
13. Flujograma.....	40
14. Resultados.....	41
15. Discusión.....	52
16. Conclusiones.....	56
17. Perspectivas.....	57
18. Bibliografía.....	58
19. Anexos	
a) Hoja de recolección de datos.....	63

ANTECEDENTES GENERALES

La falla renal es considerada como la complicación más seria de la enfermedad renal crónica. Se define a la enfermedad renal crónica cuando existe un daño renal generalmente irreversible, con deterioro de la función excretora, endócrina y metabólica, acompañado de una disminución de la función renal estimada $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. Con duración mayor a tres meses o $>60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ cuando existen marcadores de daño renal (albuminuria, sedimento, anormalidades hidroelectrolíticas o detección por medio de estudios de imagen o biopsia). Se define a la falla renal cuando existe la disminución de la función renal estimada $<15\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}$ o requerimiento de terapia de reemplazo renal; entre sus complicaciones se encuentran toxicidad por fármacos, complicaciones metabólicas y endocrinas, incremento de eventos cardiovasculares, infecciones y deterioro cognitivo (1).

Una de las principales funciones del riñón es la eliminación de productos metabólicos de desecho, regulación de agua y sales, considerándose enfermedad renal crónica terminal cuando el deterioro de esta función es tal que el cúmulo de estas sustancias pone en riesgo la vida. La enfermedad renal crónica lleva a la muerte si no se inicia una terapia de reemplazo; entre las principales se encuentra la hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal (2).

El trasplante renal tiene sus inicios desde 1906 con intentos trasplante de riñón de cabra y cerdo en pacientes con enfermedad renal crónica falleciendo en el intento. Posteriormente, en 1936 se realizó una serie de seis trasplantes de pacientes cadavéricos por lesión renal aguda secundario a ingestión por mercurio, con malos resultados en todos los intentos debido a isquemia caliente prolongada de seis horas. En 1950 inician los primeros intentos de trasplante de donador vivo, y no fue sino hasta 1960 en que se realiza el primer trasplante exitoso por el grupo liderado por el Dr. Joseph Murray en gemelos monocigóticos; desde ese momento en adelante, y junto con el descubrimiento de la azatioprina en conjunto con prednisona, tuvo una tasa de éxito del 50% a un año del trasplante. Con el descubrimiento de la ciclosporina en 1970 y el tacrolimus en 1984, los inhibidores de Calcineurina se utilizan como piedra angular en el mantenimiento del trasplante, con gran mejoría en la sobrevida del injerto llegando a cifras actuales del 90-95% en el primer año (3).

El trasplante renal es actualmente la terapia que confiere mayores beneficios en los pacientes con enfermedad renal crónica. En una revisión sistemática realizada en el 2011, se observó una disminución en la tasa de mortalidad de pacientes trasplantados en comparación con otras terapias, disminución en riesgos cardiovasculares hasta en un 76%, disminución en riesgo de infecciones y hospitalizaciones por todas las causas, lo cual hace a esta terapia de elección en estos pacientes. Así mismo, se observó mejoría en la calidad de vida en estos pacientes en comparación con la población en hemodiálisis, en cambio, cuando se comparó con la población de diálisis peritoneal, no se observó gran diferencia de la calidad de vida en todos los dominios. También se debe mencionar que los agentes inmunosupresores se han asociado a procesos infecciosos en cualquier momento después de haberse trasplantado (4).

Injerto renal

Dependiendo del origen del injerto, los trasplantes pueden ser clasificados en: 1) Autoinjertos: cuando se trasplantan tejidos de un individuo en sí mismo, 2) Isoinjertos: cuando el trasplante se realiza entre individuos genéticamente idénticos; 3) Aloinjertos: el trasplante de tejidos se realiza entre individuos de la misma especie y 4) Xenoinjertos: cuando el trasplante de órganos se da entre individuos de distinta especie. De forma específica, la clasificación del trasplante renal se da de acuerdo al tipo de donador renal: 1) Trasplante renal de donador vivo relacionado (TRDVR): existe un lazo de consanguinidad, por ejemplo: hermano a hermano o padre a hijo, etc.; 2) Trasplante renal de donador cadavérico (TRDC): cuando el donador constituye un paciente con muerte cerebral (también conocido como donador fallecido) y 3) Trasplante renal de donador vivo emocionalmente relacionado (TRDVER): en estos casos no existe un lazo de consanguinidad, pero sí un compromiso emocional de llevar a cabo la donación; por ejemplo, los trasplantes entre esposos. En este apartado también se encuentran los trasplantes entre amistades que de forma altruista y legal (mediante una carta notarial) deciden donar alguno de sus tejidos a un paciente en particular.

Infecciones postrasplante renal

De forma general, en un paciente postrasplantado, en estado de inmunosupresión, se espera que toda respuesta inflamatoria relacionada con un agente patógeno sea deficiente, lo que

resulta en síntomas vagos e inespecíficos, sin manifestaciones clínicas, incluso bioquímicas o de gabinete esperado. Ésas situaciones pueden identificarse a medida que evoluciona la enfermedad en los pacientes postrasplantado.

El espectro de agentes patógenos que pueden afectar al paciente postrasplantado incluyen gérmenes habituales de la comunidad, bacterias o virus, incluso agentes oportunistas no comunes como: *Pneumocystis jirovecii*, *Nocardia asteroides*, *Aspergillus* spp, *Cryptococcus neoformans*, citomegalovirus, varicela zoster virus, influenza, *Rhodococcus equi* y *Legionella* spp (5).

Existe un consenso acerca de la utilidad de dividir los peligros relacionados con el riesgo de infección y los agentes patógenos más comunes en esos subgrupos, de esta manera se sugiere: infecciones tempranas postrasplante (primeros 30 días), período intermedio (entre 1-6 meses), y más de 6 meses (6).

Infecciones tempranas (primer mes postrasplante)

Durante el primer mes, después de efectuar el trasplante renal, es común encontrar dos causas principales de infección: 1) infección derivada del donador hacia el receptor, y 2) complicaciones infecciosas relacionadas con la cirugía y hospitalización. Se considera entonces que los efectos inmunosupresores de los medicamentos a uno alcanza la potencia necesaria para provocar inmunosupresión, aunque la mayoría de los pacientes en etapas terminales de enfermedad renal pueden catalogarse incluso sin trasplante, como inmunodeficientes. Un grupo adicional corresponde a pacientes que reciben antes del trasplante alguna terapia inmunomoduladora (7).

Infecciones relacionadas con el donador: se ha observado un incremento en la persistencia de agentes patógenos resistentes dentro de los tejidos trasplantados; dichas resistencias incluyen: estafilococo resistente a meticilina, especies de *Cándida* resistentes a fluconazol o enterococos resistentes a vancomicina. Las infecciones virales son más variadas y las parasitarias transmitidas por el tejido trasplantado suelen ser excepcionales.

Infecciones recurrentes: en estos casos es común encontrar infecciones latentes en el donador o receptor mucho antes de realizar el trasplante. Las causas más comunes incluyen infecciones virales, principalmente por hepatitis B y C, que según las guías actuales es

poco frecuente observarlas debido al protocolo estricto de selección de donadores y receptores, y los tratamientos sugeridos. También se han descrito casos de reactivación de tuberculosis, enfermedad por estrongiloides o toxoplasmosis, incluso en el primer mes postrasplante.

Infecciones relacionadas con la cirugía: la cirugía de trasplante renal comprende las mismas complicaciones inmediatas identificadas en otras intervenciones quirúrgicas: neumonitis por aspiración de anestesia, infección de la herida quirúrgica, infecciones de vías urinarias, infección asociada con necrosis del tejido trasplantado, colecciones de fluidos (hematomas, linfoceles, urinomas), infección de drenajes quirúrgicos, catéteres y sondas, y émbolos pulmonares.. En estos casos, los patógenos habituales son los saprófitos de la piel, como *Staphylococcus* o *Streptococcus*, pero en los pacientes con enfermedad renal terminal, la variedad de microorganismos se amplía considerablemente, y se incluyen los que pudieron adquirirse durante el internamiento inmediato. Como en cualquier paciente, recibir antibióticos predispone a una sobreinfección por *Clostridium difficile*, especialmente en el ambiente hospitalario.

Los pacientes que requieren reexploración, biopsia del tejido renal trasplantado, incluso un retrasplante, tienen riesgo aún más elevado de infección, principalmente por hongos o bacterias multirresistentes (8).

Periodo post trasplante intermedio (entre 1-6 meses)

Los patógenos virales y el rechazo del injerto son responsables de la mayoría de los episodios febriles que ocurren durante el periodo de uno a seis meses después del trasplante. La profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol generalmente previene la mayoría de las infecciones del tractor himnario de infecciones oportunistas tales como neumonía pneumocystis, infecciones por *L. Monocytogenes*, infección por *T. gondii* y especies de nocardia sensibles a sulfas. Infecciones debidas a hongos endémicos, como aspergillus, cryptococcus, *T. cruzi*, o strongyloides. pueden ocurrir. Infecciones por herpes virus no requieren una profilaxis anti viral de manera habitual. Sin embargo otros virus patógenos, incluido el polyomavirus BK, adenovirus, y virus de hepatitis C recurrente, tienden a emerger (9).

Periodo postrasplante tardío (mayor a 6 meses)

El riesgo de infección disminuye 6 meses después del trasplante, puesto que la terapia inmunosupresiva es generalmente baja en los receptores que tienen función satisfactoria del injerto. Sin embargo, los doctores otros clientes tienen un riesgo persistentemente incrementado de infección debido a patógenos adquiridos en la comunidad. En algunos pacientes infecciones crónicas virales puede ser causa de lesión del injerto o condiciones particulares tales como desórdenes Linfoproliferativos postrasplante. La infección recurrente puede desarrollarse en algunos pacientes a pesar de una mínima inmunosupresión. Éstos pacientes tienen un riesgo incrementado para infecciones oportunistas como listeria o especie de nocardia (10).

Virus BK

El virus BK es un poliovirus humano que pertenece a la familia de Papoviridae, el cual fue descubierto en 1971. Hay 2 tipos de polyomavirus humanos, JC y BK, ambos nombres se obtuvieron de las iniciales de los pacientes en quienes fueron detectados por primera vez (11).

Los Poliomavirus infectan a una gran variedad de animales, incluyendo los seres humanos, monos, conejos, roedores y aves. En humanos infecta hasta un 90% de la población en general. Sin embargo, las manifestaciones clínicas son raras y se limitan a las personas con funciones inmunitarias deterioradas. Se ha asociado con diversas entidades como la cistitis hemorrágica, estenosis ureteral, vasculopatía, neumonitis, encefalitis y retinitis (12).

Estructura y ciclo de vida del virus BK.

El virus BK (BKV) mide 42-45 nm de diámetro, está provisto de cápside de simetría icosaédrica que alberga en su interior un genoma con doble cadena circular de ADN con más de 5.000 pares de nucleótidos. BKV muestra una secuencia homóloga de un 70-75% con otros poliomavirus como el virus JC (JCV), y el virus vacuolar de simio (SV40).

El virus BK está compuesto de una región temprana, altamente conservada, que codifica para el denominado antígeno T/t (AgT), el cual está implicado en la transformación, replicación viral, regulación y expresión génica. Posee una región tardía que codifica para las tres proteínas de la cápside, denominadas VP1, VP2 y VP3, y para una proteína

denominada agnoproteína que es una región reguladora no codificante, situada entre las otras dos, en la que asientan los determinantes para el inicio de la replicación, la unión del AgT y los elementos reguladores transcripcionales. Los pentameros de la proteína VP1, forman un enrejado icosaédrico, y esto dará lugar a la cápside externa. En el interior del virus, los pentameros de la proteína VP1 tiene un hueco central en el que se inserta las proteínas VP2 o VP3, por tal motivo las tres proteínas estructurales contendrán el DNA del virus.

El ciclo vital del virus inicia cuando se une a la proteína VP1 a los ácidos sálicos en el ligando N de la glicoproteínas o en los gangliosidos GD1b y GT1b de la membrana celular. Después de la fijación, BKV atraviesa la membrana de la célula por endocitosis mediada por caveolas, a continuación, el virus es transportado hacia el retículo endoplásmico a través de microtúbulos, después se desmantela la cápside externa del virus, y expondrá a las proteínas VP2 y VP3 lo cual es mediado por importinas, finalmente el virus entra en el núcleo a través de importinas donde interactua con el DNA viral y se pone en marcha la maquinaria de replicación en el interior de la celula. En última instancia, el virus se acumula e induce la ruptura de la célula y liberación de viriones (13).

Respuesta inmune.

La vía exacta de transmisión de BKV es todavía confusa, pero puede ser vía oral, fecal, a través de tejidos donados y posiblemente incluso transmisión transplacentaria. Recientemente, se demostró que algunas defensinas, (moléculas catiónicas encargadas en neutralizar microbios patógenos), son capaces de inhibir la infección de BKV en una etapa temprana del ciclo de vida del virus. La α -Defensina 5 (HD5), que está presente en el intestino y en el tracto urogenital, reduce la union de VBK a la superficie de la célula, probablemente por la union electrostática a la cápside VBK. Las células inmunes y no inmunes expresan diferentes receptores que reconocen los ácidos nucleicos virales o proteínas virales. La activación de estos receptores induce la producción de mediadores pro-inflamatorios, quimiotácticos, antivirales y pro-apoptóticos que son cruciales para la activación de la respuesta inmune innata y adaptativa dirigida a limitar la replicación viral. Los receptores que reconocen las proteínas o los ácidos nucleico del virus aún no se han identificado, pero recientes estudios muestran que la infección por VBK mejorar la

expresión de sensores RNA de doble cadena, receptor 3 Toll-like, IL-6, IL-8/CXCL8 en las células del conducto colector renal. Se ha identificado que la infección por el virus puede activar genes implicados en la división celular de replicación del ADN y la apoptosis de las células endoteliales tubulares renales (14).

La respuesta inmune adaptativa y en particular los linfocitos T juegan un papel crucial en la eliminación de las infecciones virales. Los linfocitos T se dirigen contra los epitopes de todas las proteínas virales, excepto la agnoproteína ya que esta no es inmunogénica. Los linfocitos T juegan un papel importante en el control de la infección del VBK y esto se correlaciona con una disminución de la carga viral. El análisis in vitro de la reactividad de las células T contra los péptidos antigénicos sugieren que las células T CD4 predominan sobre las células T CD8 (15).

La memoria inmunológica celular y humoral es importante en la respuesta inmune contra VBK (16). Como se mencionó anteriormente, los anticuerpos específicos contra VBK son presentes entre la población. Sin embargo la presencia de alguno de estos anticuerpos no protege contra de una reactivación de VBK. No obstante, títulos de anticuerpos negativos o bajos antes del trasplante se han propuesto como factores de riesgo de viremia de VBK y nefropatía por BK. La reactivación viral está asociado con un incremento significativo de inmunoglobulinas (IgG e IgM). Se sospecha que la sobre vida del virus se debe a que éste forma micro ARN el cual suprime la expresión de ULMP3 una proteína que activa el receptor NKG2D presente en células de asesino natural killer y linfocitos T CD8. También se ha visto que el virus puede sufrir mutaciones las cuales lo hacen capaz de evadir la vigilancia inmunológica (17).

Mediante el análisis de la secuencia genómica se han podido establecer diferentes genotipos: europeo, asiático y africano. El resto de los genotipos apuntarían a una recombinación de los anteriores (18).

Manifestaciones clínicas.

El reservorio celular latente de la infección del VBK de los pacientes inmunocompetentes son las células epiteliales cervicales escamosas, leucocitos, células de glándulas salivales, células epiteliales prostáticas, y células uroteliales. El VBK se detecta en el 7% de los

individuos sanos pero nunca en el plasma. En los pacientes inmunocomprometidos el virus se ha asociado con manifestaciones clínicas tales como la nefropatía por BKV, estenosis ureteral y cistitis hemorrágica. Otras asociaciones menos frecuentes son con encefalitis, retinitis, infecciones del tracto respiratorio y vasculopatía (19).

Nefropatía por virus BK.

VBK es altamente seroprevalente en seres humanos, con se han reportado tasas de 60% a 80%, con infección primaria en la infancia por vía oral y respiratoria. La infección latente se establece en el epitelio renal (epitelio de transición, epitelio tubular renal, epitelio parietal de la cápsula de Bowman), vejiga y las células linfoides. Los pacientes inmunocompetentes han demostrado tener una replicación intermitente del virus, la cual es asintomática. Los pacientes inmunocomprometidos tienen un aumento en la replicación viral con una tasa entre el 10 y el 60%, se ha demostrado que el tratamiento inmunosupresor intenso favorece el incremento de la replicación del virus. La prevalencia de nefropatía por VBK es del uno al 10%, y la mayoría de los casos ocurren en el primer año postransplante renal. La pérdida del injerto renal asociado a esta nefropatía ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes afectados al año de diagnóstico y del 100% a los 3 años de diagnóstico(20).

La prevalencia de la presencia del virus en orina, suero y en receptores de transplante renal es estimada el 30%, 14% y 8% respectivamente (21).

Factores de riesgos asociados a nefropatía por virus BK.

El más importante que los factores de riesgo es la inmunosupresión del receptor del transplante renal, aunque los regímenes de inmunosupresión no son específicos definitivamente están ligados a viruria por BK. Otros factores asociados a la nefropatía por VBK son los adquiridos a través del donador y estos incluyen: género femenino, donación cadavérica, lesión por isquemia reperfusión, títulos altos de anticuerpos específicos para virus BK, incompatibilidad del HLA y raza afroamericana. Los factores de riesgo relacionados con el receptor son: extremos de la vida, género masculino, baja o ausencia de actividad de linfocitos T específicamente contra VBK, ausencia de HLA-C7 y raza blanca. Los factores de riesgo en el periodo post transplante son: grados de inmunosupresión,

trauma ureteral, stents en la uretra, Diabetes mellitus, función retardada del injerto, infección por citomegalovirus, tratamiento de rechazo agudo, exposición acumulativa a esteroides, anticuerpos que depletan linfocitos, y régimen de inmunosupresión que contenga tacrolimus (22).

Manifestaciones clínicas

En un inicio la nefropatía por BKV es asintomática, si ninguna evidencia clínica o bioquímica del enfermedad. Los primeros signos de enfermedad son la presencia de altos niveles de viruria por BKV y viremia por BKV. La mayoría de las veces la viruria precede de la viremia (23).

Cuando hay activación del VBK en receptores de injerto renal, es a través de la reactivación del virus de las células epiteliales tubulares del donador, esto a su vez favorecerá a nefritis intersticial la cual se caracteriza por elevación de creatinina sérica en presencia de viruria y viremia de VBK (24). Las anomalías urinarias, tales como la piuria, hematuria, cilindros celulares con células tubulares, células inflamatorias, se han reportado pero no son específicas (25).

La cistitis hemorrágica es Otra manera de manifestarse la infección por BKV y se debe a la reactivación del virus a nivel de la vejiga, se observan más frecuentemente en pacientes con trasplante alogénico del células madre hematopoyéticas y ocurre raramente en pacientes con trasplante renal. BKV también se ha asociado a estenosis ureteral, hidronefrosis y vasculopatía pero en menor frecuencia (26).

Definiciones de la enfermedad.

Infección por virus polioma. –Evidencia de exposición al virus sin distinguir entre latencia y replicación activa.

Replicación de virus polioma.–Evidencia de multiplicación viral (infección lítica o activa) detectada por cultivo viral, partículas de polioma por microscopía electrónica, proteínas estructurales de polioma por inmunohistoquímica, expresión de RNA mensajero de genes tardíos del virus (p. ej. VP1); ADN viral en sitios de no latencia (p. ej. plasma); evidencia citológica (células en señuelo) o histológica de replicación por polioma.

Enfermedad por virus polioma: se define como la evidencia histopatológica o ultraestructural del daño citopático y orgánico inducido por el virus (27).

Diagnóstico.

Las técnicas de visualización directa tienen la desventaja de que no son capaces de distinguir entre los tres tipos de polioma virus que infectan a los humanos (VJC, VBK y SV40) además de la posible confusión con otros virus tales como citomegalovirus y adenovirus (28).

La detección en la orina de las células señuelo indica replicación activa del poliomavirus en el aparato genito urinario pero aunque es un método simple con sensibilidad de 100% su especificidad para el diagnóstico de NVBK es baja (71%); aún así se recomienda como un método de detección o tamiz (29).

La mayor limitante de los métodos basados en la detección del ADN viral es que no son capaces de distinguir entre una infección latente y la reactivación. El uso de PCR en tiempo real estudiando la expresión de ARN mensajero en vez de ADN en células del sedimento urinario se ha descrito como un método certero y no invasivo para establecer el diagnóstico presuntivo de nefropatía por VBK en pacientes adultos con trasplante renal. Utilizando un valor de corte de $6,5 \times 10^5$ copias de la región VP1 del virus BK por nanogramo de ARN total en orina se puede predecir la nefritis con una sensibilidad de 93,8% y especificidad de 93,9% (30).

Las células en señuelo, viruria y viremia sólo indican replicación viral, no nefropatía, pero son herramientas clave para la prevención y monitorización de la enfermedad.

El diagnóstico de la enfermedad sólo puede hacerse mediante biopsia del injerto donde nos encontraremos las típicas inclusiones virales nucleares basofílicas en las células epiteliales (tubulares, cápsula de Bowman y/o urotelio), signos de inflamación con tubulitis, hallazgos similares a los que aparecen el rechazo agudo mediados por células T. Sólo mediante la técnica de inmunohistoquímica para el SV-40 podremos apreciar la tinción positiva nuclear e identificar al poliomavirus (BK, JC) como responsable de la inflamación, y confirmar el diagnóstico (31).

Siguiendo las recomendaciones de la clasificación de Banff se deben examinar dos cortes de tejido que deben contener parénquima medular para aumentar la sensibilidad.

Las lesiones histológicas de la nefropatía por VBK son focales y heterogéneas, por lo que una biopsia negativa no excluye el diagnóstico, por tanto está indicado repetir la biopsia si la carga viral en sangre permanece elevada de forma persistente.

Los patrones histológicos se basan en la identificación y extensión del infiltrado inflamatorio y de la fibrosis asociada a la infección viral, lo que permite establecer tres patrones histológicos:

Patrón A (estadio temprano). Cambios citopáticos virales, parénquima renal normal. Insignificante o ausente fibrosis intersticial con atrofia tubular e inflamación. No hay evidencia de disfunción del injerto.

Patrón B (estadio desarrollado). Combinación de cambios citopáticos virales + áreas de fibrosis intersticial con atrofia tubular e inflamación focal/multifocal. Disminución gradual de la función renal.

Patrón C (estadio tardío). Escasos cambios citopáticos. Extensa fibrosis intersticial con atrofia tubular FIAT e inflamación. Disfunción grave del injerto, alta probabilidad de pérdida del mismo (32).

Diagnóstico diferencial

Las enfermedades que deben diferenciarse de la nefropatía VBK; son otras infecciones virales como citomegalovirus, rechazo agudo del injerto y nefropatía crónica del injerto, ya que el tipo de inclusiones intranucleares y daño tubular no son patognomónicas de nefropatía por VBK (33).

Tratamiento.

El tratamiento de este tipo de nefropatía no es completamente satisfactorio, debido a dos aspectos: no se cuenta aún con un tratamiento antiviral uniformemente efectivo y no se han realizado estudios prospectivos controlados que demuestren concluyentemente la mejor estrategia de tratamiento.

Actualmente se recomiendan las siguientes estrategias de tratamiento:

A) Reducción de la dosis de inmunosupresor, ha sido la principal estrategia de tratamiento desde antes del desarrollo de la medicación antiviral. Inicialmente se reduce la dosis del agente antiproliferativo (micofenolato de mofetil o azatioprina) al 50% seguido por una reducción del 25-50% del inhibidor de calcineurina (ciclosporina o micofenolato). Si no se logra una respuesta satisfactoria a las 4 semanas (persistencia de viremia con más de 4000 copias o persistencia de deterioro de la función renal) el medicamento antiproliferativo debe ser suspendido. Se ha observado que al suspender este grupo de fármacos se aprecia una resolución de la viremia en un 95% de los pacientes y esto a su vez disminuye la progresión de la nefropatía por VBK. Se recomienda mantener niveles de tacrolimus <6ng/dl, ciclosporina entre 100-150ng/dl, dosis de micofenolato <1gr/día (<600mg/m²/día) y azatioprina <100mg/día (<1.4mg/kg/día).

B) Modificación de inmunosupresión: se ha evidenciado la asociación de tacrolimus con nefropatía por VBK, por lo que se recomienda sustituir el mismo por ciclosporina (niveles entre 100-150ng/dl) o sirolimus.

Los niveles de creatinina deben ser monitorizados una o dos veces por semana, la PCR sérica para VBK debe realizarse cada dos semanas, idiocia de injerto renal a los dos meses. En dado caso que se dé la recuperación esta puede tomar de cuatro a ocho semanas.

C) Terapia adjunta. Se usa principalmente in pacientes en quienes persisten con una disfunción progresiva del injerto, a pesar de la reducción de las dosis de los inmunosupresores o el cambio de los mismos. Los fármacos tales como leflunomida, cidofovir, levofloxacino e inmunoglobulina intravenosa son utilizados para combatir la infección viral, pero no se ha evidenciado una respuesta satisfactoria con estos tratamientos, aunado a que sus efectos secundarios, algunos autores no recomiendan su uso (34).

Prevención.

Los receptores de trasplante renal deben ser evaluados para VBK los primeros cinco años post trasplante. Esta vigilancia se recomienda que sea mensualmente los primeros seis meses pos trasplante mediante el uso de PCR en orina y en plasma después cada tres meses durante los primeros dos años pos trasplante y por último anualmente hasta el quinto año

pos trasplante. Adicionalmente las pruebas de PCR en orina y el plasma deben realizarse en receptores de trasplante renal con elevación de creatinina que no pueda ser explicada por alguna otra causa, como deshidratación, rechazo, o toxicidad por inhibidor de calcineurina (35).

Recurrencia.

La recurrencia de la enfermedad es de aproximadamente el 12%. Las recomendaciones que deben tenerse en cuenta en esta situación son las siguientes: 1) informar al paciente del mayor riesgo potencial de recurrencia de la nefropatía por VBK; 2) confirmación pretrasplante de ausencia de replicación viral (PCR en sangre y orina en el momento de la inclusión en la lista de espera y una vez incluido cada seis meses), el paciente debe ser trasplantado con PCR en sangre negativa, y 3) adaptar la inmunosupresión a esta patología (36).

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Namba Y y col, realizaron un estudio observacional, retrospectivo, transversal, unicentrico donde determinan la prevalencia de nefropatía por infección por VBK en 87 pacientes, todos los trasplantes fueron de donador vivo. Se diagnosticaron 6 de 87 pacientes, y se obtuvo una prevalencia del 6.9%. De los casos diagnosticados 5 de los mismos recibieron inducción a la inmunosupresión con terapia antilinfocítica y mantenimiento con tacrolimus, micofenolato de mofetil y prednisona, a pesar de esta asociación, en el análisis estadístico del estudio no se evidenció diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de nefropatía por VBK y el grupo que no lo tenía, excepto en el número de pacientes con pérdida del injerto (33% vs. 0%; $p < 0.001$) (37).

Hirsh H y col, publicaron un estudio prospectivo, unicentrico en el que da seguimiento a 78 pacientes trasplantados renales, en el cual se encontró una prevalencia del 6.4% (5/78) para nefropatía por VBK. Como factores de riesgo se encontraron los siguientes: terapia para rechazo agudo con altas dosis de metilprednisolona con $p = 0.007$, no hubo relevancia estadística con ningún otro factor de riesgo (38).

Patricia M y col, realizaron estudio prospectivo, unicentrico de la prevalencia de infección por VBK en receptores de trasplante de órgano sólido. Se incluyeron 156 pacientes para el estudio: 49 recibieron trasplante renal, 43 recibieron trasplante de corazón y 64 pacientes recibieron trasplante de hígado, el 65% fueron varones, la edad media fue de 52 ± 12 años. La prevalencia que se encontró en este estudio para nefropatía por VNK fue del 12% en receptores de injerto renal renal, 7% en receptores de trasplante cardiaco y ninguno en receptores de trasplante de hígado. Estadísticamente se evidenció en este estudio que el deterioro de la función renal se asoció más a pacientes con trasplante de injerto (OR 13.3, $P=0.0001$), uso de micofenolato de mofetil (OR 3.5, $P=0.004$), replicación de VBK (viruria o viremia OR 3.4, $P=0.01$) (39).

Mengel M y col, realizaron un estudio, retrospectivo, observacional, unicentrico, donde incluyeron 638 pacientes. La nefropatía por VBK tuvo una prevalencia del 1.09% (7/638), y con un análisis multivariado se encontró el siguiente factor de riesgo estadísticamente significativo: inmunosupresión con tacrolimus, micofenolato y prednisolona (OR 12.7, IC 95% 2.1-78) (40).

Vikas R y col, efectuaron un estudio, retrospectivo, multicentrico, de caso-cohorte, incluyeron 48,292 pacientes con trasplante de injerto renal (primer trasplante), y se evidencio una prevalencia de nefropatía por VBK fue del 3.45% (1,474 pacientes). Se encontraron los siguientes factores de riesgo en los primeros 24 meses posteriores al trasplante (valor $p < 0.05$ estadísticamente significativa) : pacientes mayores de 55 años mostro una AHR (cociente de riesgo ajustado) 1.09 (IC 95% [1.05-1.14], $p < 0.0001$), receptor de raza negra vs blanco (AHR 1.14, IC 95% [1.0-1.129], $p < 0.00482$), receptor hispano vs blanco (AHR 0.64, IC 95% [0.53-0.77], $p < 0.0001$), receptor de otras etnias vs blanco (AHR 0.64, IC 95% [0.42-0.98], $p < 0.0420$), receptor mujer vs hombre (AHR 0.67, IC 95% [0.60-0.75], $p < 0.0001$), nivel de compatibilidad con locus A (AHR 1.15, IC 95% [1.06-1.25], $p < 0.0014$), inducción a la inmunosupresión previo al trasplante con timoglobulina (AHR 1.42, IC 95% [1.24-1.63], $p < 0.0001$), uso de esteroides: si vs no (AHR 1.16, IC 95% [1.02-1.31], $p < 0.0237$), ciclosporina vs tacrolimus (AHR 0.53 [0.45-0.63], $p < 0.0001$), medicamentos no antimetabolito vs micofenolato de mofetil (AHR 0.73 [0.61-0.87], $p < 0.0006$), uso de mTOR-i: si vs no (AHR 0.69 [0.54-0.89], $p < 0.0048$), rechazo agudo durante los primeros 6 meses post trasplante (AHR 2.54 IC 95% [2.21-2.93] $p < 0.0001$), función retardada del injerto: si vs no [AHR 0.82, IC 95% [0.70-0.96], $p < 0.0154$), los autores encontraron que hay un mayor riesgo de nefropatía en los primeros 6 meses después del trasplante (AHR 2.54, $p < 0.001$).

Con modelo de regresión de Cox se evidencio que una vez demostrada la nefropatía por VBK aumenta el riesgo de pérdida del injerto durante lo primeros 3 años postrasplante (AHR 1.69, $p < 0.001$) (41).

Duval B y col efectuaron un estudio observacional, retrospectivo, observacional. Incluyeron 240 pacientes y se demostró nefropatía por VBK en 17 pacientes (prevalencia del 7%). Con un análisis multivariado encontraron los siguientes factores de riesgo: niveles de micofenolato de mofetil >50 hr mg/L (AHR 3.01, IC 95% [1.0-9.3], $p 0.05$), y riesgo alto para infección por citomegalovirus (D+/R-) previo al trasplante (AHR 4.17, IC 95% [1.4-1.5], $p 0.01$) (42).

JUSTIFICACIÓN:

La nefropatía por VBK en el paciente trasplantado es una causa importante de pérdida del injerto. El incremento de los potentes agentes inmunosupresores ha reducido drásticamente la incidencia de rechazo y ha aumentado la sobrevida del injerto, pero también se ha incrementado la susceptibilidad para infección por VBK.

Por lo antes mencionado es de vital importancia conocer la frecuencia de nefropatía por virus BK en pacientes con trasplante renal, ya que la información que se obtenga se utilizará para vigilar estrechamente la sobrevida del injerto renal después del diagnóstico, aunado a que se pueden realizar medidas de tamizaje diagnóstico en pacientes con factores de riesgo, lo cual ayudará a detectar de manera temprana la nefropatía por virus BK en injerto renal, y esto favorecerá a iniciar un tratamiento oportuno y así disminuir o retrasar la pérdida del injerto renal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El trasplante renal es una opción terapéutica para pacientes con enfermedad renal crónica avanzada o terminal. La calidad de vida y las tasas de supervivencia ha mejorado significativamente debido a los avances en la técnica quirúrgica, terapia de inmunosupresión y el manejo médico.

Ante la inminente pérdida progresiva de la función del injerto renal después de haberse realizado el diagnóstico de nefropatía por virus BK, y aunado a que ningún régimen de tratamiento en la actualidad no ha mostrado una cura de esta enfermedad, es de vital importancia conocer la frecuencia de esta nefropatía en la Unidad Médica de Alta Especialidad Centro médico Nacional Manuel Ávila Camacho IMSS, ya que en los 27 años que se han realizado trasplantes de injerto renal, se desconoce la frecuencia de esta enfermedad.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es la frecuencia de nefropatía por virus BK en biopsias de pacientes con injerto renal?

HIPÓTESIS

No aplica por tratarse de un estudio descriptivo

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Determinar la frecuencia de Nefropatía por VBK en biopsias de pacientes con injerto renal.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Determinar la concentración de creatinina sérica en pacientes con biopsia de injerto renal, con diagnóstico de nefropatía por virus BK.
2. Determinar la presencia de SV40 por medio de inmunohistoquímica en biopsia de injerto renal, en pacientes con diagnóstico de nefropatía por virus BK.
3. Determinar la presencia de células en señuelo en pacientes con biopsia de injerto renal, con diagnóstico de nefropatía por virus BK.
4. Determinar la Tasa de filtrado glomerular calculada (CKD-EPI) en pacientes con biopsia de injerto renal, con diagnóstico de nefropatía por virus BK.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio:

Descriptivo.

Características del estudio:

Por la participación del investigador: **observacional**.

Por la temporalidad del estudio: **transversal**.

Por la direccionalidad: **retrospectivo**.

Por la manera de obtener la información: **retrolectivo**.

Por el número de sedes: **unicéntrico**.

Por el tipo de población: **homodémico**.

Ubicación espacio y tiempo

El siguiente estudio se llevará a cabo en el Hospital de especialidades Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho” del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de Puebla, en el servicio de nefrología, con un periodo de tiempo comprendido de enero de 2013 a noviembre de 2016.

Universo de trabajo

Población fuente:

Expedientes que cumplan los criterios de inclusión necesarios para el estudio de pacientes del hospital de especialidades de Puebla CMN UMAE “Manuel Ávila Camacho” del servicio de Nefrología.

Población elegida:

Expedientes de los pacientes trasplantados de injerto renal del servicio de Nefrología con diagnóstico de Nefropatía por Virus BK.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

1. Expedientes de pacientes derechohabiente del IMSS.
2. Expediente de paciente con trasplante de injerto renal con diagnóstico histopatológico de nefropatía por virus BK por inmunohistoquímica (SV40).
3. Edades de 17 años en adelante.
4. Ambos géneros.

Criterios de exclusión:

1. Expediente incompleto.

Criterios de eliminación:

1. Durante el proceso de captura de la información de los expedientes se pierda alguna información relevante en el estudio.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra será no probabilístico, donde serán revisados los expedientes de los pacientes trasplantados de injerto renal del servicio de Nefrología con diagnóstico de Nefropatía por Virus BK que cumplan los criterios de selección.

DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO

No aleatorizado, por conveniencia.

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Definición conceptual y operacional

Variables de población

Edad

Definición conceptual:

Tiempo de vida de una persona desde el nacimiento hasta la fecha actual.

Definición operacional:

Años de vida de los pacientes trasplantados de riñón con nefropatía por VBK a los cuales se les realizó biopsia renal.

Género

Definición conceptual:

Características sexuales secundarias que diferencian diferenciadas que cada sociedad asigna a hombres y mujeres.

Definición operacional:

Se asignó con el término de hombre o mujer según sea el caso de los pacientes trasplantados de riñón con nefropatía por VBK a los cuales se les realizó biopsia

Índice de masa corporal

Definición conceptual:

Indicador de decir corporal, determinado por la asociación entre el peso corporal y talla corporal que correlaciona con la cantidad de tejido adiposo del cuerpo. La relación varía con la edad y el género.

Definición operacional:

Relación existente entre el peso y la talla, obtenido por medio de una fórmula para estimar dicha relación, $IMC = Kg/m^2$.

1. Por debajo del peso: <18.5 .
2. Peso normal: $18.5-24.9$.
3. Obesidad: $30-39.9$.
4. Obesidad extrema: >39.9 .

Variables de estudio

Creatinina

Definición conceptual:

Es un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina. Producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que habitualmente produce el cuerpo en una tasa muy constante (dependiendo de la masa de los músculos), y que normalmente filtran los riñones excretándola en la orina.

Definición Operacional:

Se asignó a la concentración de creatinina sérica posterior a todos los pacientes trasplantados de riñón con nefropatía por VBK a los cuales se les realizó biopsia renal.

SV40

Definición conceptual:

Es un anticuerpo que identifica, mediante microscopia óptica, la presencia de antígenos asociados en cortes de tejidos embebidos en parafina y fijados con formol utilizando pruebas de inmunohistoquímica.

Definición operacional:

Se asignó la presencia del anticuerpo SV40 a todos los pacientes trasplantados de riñón con nefropatía por VBK a los cuales se les realizó biopsia renal.

Células señuelo

Definición conceptual:

Citología urinaria con presencia de inclusiones intranucleares de aspecto "gelatinoso", con marginación de la cromatina que se observa como una anillo mas hiper cromático alrededor de la inclusión, y degeneración del citoplasma.

Definición operacional:

Se asignó la presencia de células en señuelo a todos los pacientes trasplantados de riñón con nefropatía por VBK a los cuales se les realizó biopsia renal.

Tasa de filtrado glomerular calculada por CKD-EPI

Definición conceptual:

Es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman, el cual es calculado por la ecuación de CKD-EPI, normalmente se mide en mililitros por minuto.

Definición operacional:

Se determinó la la tasa de filtrado glomerular calculada por la ecuación CKD-EPI a todos los pacientes trasplantados de riñón con nefropatía por VBK a los cuales se les realizó biopsia renal.

Variables de confusoras

Etiología de la enfermedad renal crónica

Definición conceptual:

Enfermedad parenquimatosa renal identificable en cualquiera de sus diferentes estructuras, ya sea glomerular, túbulointersticial o vascular, que lleva al deterioro progresivo de la función renal y a la enfermedad renal crónica.

Definición operacional:

Causa primaria o secundaria demostrable que lleve a la enfermedad renal crónica, apoyado por estudios como biopsia renal o un estudio de imagen.

Tiempo de remplazo renal

Definición conceptual:

Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de enfermedad renal crónica con falla renal y el inicio de terapia de remplazo renal en sus diferentes modalidades, definiendo como falla renal a una tasa de filtrado glomerular estimada menor a 15ml/min/1.73m² y requerimientos de diálisis.

Definición operacional:

Tiempo transcurrido desde el inicio de terapia renal crónica, la cual se reportará en meses y/o años.

Trasplante renal anticipado

Definición conceptual:

Grupo de pacientes con una enfermedad renal progresiva e irreversible con una tasa de filtrado glomerular < 20 ml/min, que se le efectúa trasplante renal sin haber tenido terapia de sustitución renal previa (diálisis peritoneal o hemodiálisis).

Definición conceptual:

Paciente con tasa de filtrado glomerular menor a 20ml/min que se le realiza trasplante renal sin haber tenido terapia de sustitución renal previa (diálisis peritoneal o hemodiálisis).

Tratamiento de inducción farmacológica previo al trasplante

Definición conceptual:

Se refiere a al esquema terapéutico basado en el número y la concentración administrada de basiliximab o timoglobulina a los pacientes candidatos a trasplante de injerto renal.

Definición operacional:

Es la dosis recomendada de basiliximab (20mg administrados en una hora, 2hrs previas al trasplante y 20mg administrados en una hora 4 días después al trasplante renal). Dosis recomendada de timoglobulina (1.0-1.5mg/kg/día de 5-7 días, una hora previa a la uso del mismo se debe administrar 1gr vía oral de paracetamol, 100mg intravenoso de hidrocortisona y difenhidramina 30mg vía oral.

Tiempo de isquemia caliente

Definición conceptual:

Tiempo que pasa desde la interrupción de la circulación del órgano donado hasta el momento en que es perfundido con la solución hipotérmica de preservación.

Definición operacional:

Periodo de tiempo comprendido en segundos, que inicia al pinzar la arteria renal y termina al ser perfundido el injerto con custodiol, en pacientes con diagnóstico de nefropatía por VBK.

Tiempo de isquemia fria

Definición conceptual:

Es el período que transcurre desde que el órgano es preservado en un estado hipotérmico hasta su trasplante en el receptor.

Definición operacional:

Periodo de tiempo comprendido en minutos, desde que el órgano es preservado con custodiol hasta su trasplante en el receptor, en pacientes con diagnóstico de nefropatía por VBK.

Trasplante vivo relacionado

Definición conceptual:

Ser humano vivo al cual se le ha removido injerto con fines de trasplante y el cual es genéticamente relacionado con el receptor.

Definición operacional:

Persona viva de cualquier edad a quien se le ha extraído injerto renal y es genéticamente relacionado con el receptor (1er grado relación genética: padres, hijos. 2do grado de relación genética: abuelo, nieto, hermano. 3er grado de relación genética: bisabuelo, tío, sobrinos. 4to grado de relación genética: primos) al cual se le diagnosticó nefropatía por VBK.

Trasplante vivo emocionalmente relacionado

Definición conceptual:

Ser humano vivo al cual se le ha removido injerto renal con fines de trasplante y el cual no es genéticamente relacionado con el receptor y los une un vínculo afectivo.

Definición operacional:

Persona viva de cualquier edad a quien se le ha extraído injerto renal y no es genéticamente relacionado con el receptor y los une un vínculo afectivo (padre o hijo adoptivo, suegros; amigos.) al cual se le diagnosticó nefropatía por VBK.

Trasplante de donante fallecido

Definición conceptual:

Individuo ha sido declarado legalmente con muerte cerebral al cual se le ha extraído injerto renal y no es genéticamente relacionado con el receptor y no los une un vínculo afectivo.

Definición Operacional:

Individuo de 60 años de edad o menor y que ha sido declarado legalmente con muerte cerebral se debe considerar elegible para la donación de órganos si no presenta ninguna de las contraindicaciones siguientes: infecciones activas y/o no tratadas (bacterianas, micóticas, virales, paracitarias, por priones), neoplasias malignas (excepto cáncer de la piel no melanoma o tumor primario del sistema nervioso central sin enfermedad metastásica evidente), neoplasia maligna previa con evidencia corriente de enfermedad metastásica, historia de melanoma, enfermedades hematológicas malignas (leucemia, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiple), fallo orgánico múltiple sin sepsis (definido por tres o más compromisos sistémicos por un periodo de 24 horas o más sin respuesta al tratamiento, fallo multiorgánico debido a sepsis. Los donantes de riñón deben poseer una diuresis superior a 0,5 ml/Kg/h y concentraciones normales de urea y de creatinina en plasma. No deben poseer historia o evidencia clínica de enfermedad renal previa.

Tratamiento inmunosupresor de mantenimiento

Definición conceptual:

Cualquier fármaco utilizado como terapia de mantenimiento, los cuales pueden ser los siguientes: ciclosporina, tacrolimus, micofenolato de mofetil, azatioprina, prednisona.

Definición operacional:

Grupo de medicamentos inmunosupresores (tacrolimus, micofenolato de mofetil, azatioprina, prednisona) utilizados como terapia de mantenimiento en pacientes con trasplante renal y quienes se les diagnosticó nefropatía por VBK.

Variable dependiente: Pacientes con presencia de nefropatía de injerto por virus BK (con Inmunohistoquímica: SV40) independientemente de la causa.

Variable Independiente: La terapia de inducción a la inmunosupresión previa al trasplante influye en el pronóstico para la pérdida del injerto en pacientes con virus BK.

VARIABLES DE POBLACIÓN:

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD MEDICIÓN	EQUIPO
Edad	Cuantitativa	Discreta	17-65 años	-----
Género	Cualitativa	Nominal Binaria	Femenino / Masculino	-----

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD MEDICIÓN	EQUIPO
Creatinina Sérica	Cuantitativa	Continua	0-10 mg/dl	Equipo analizador ADVIA 1200
SV40 (inmunohistoquímica)	Cualitativa	Nominal Binaria	Si / No	Microscopio óptico
Tasa de Filtrado glomerular calculada por CKD-EPI	Cuantitativa	Continua	mL/min/1.73m ²	Calculadora QxMD

VARIABLES CONFUSORAS

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD MEDICIÓN	EQUIPO
Tiempo en terapia de remplazo renal previo al trasplante (DP, HD)	Cuantitativa	Continua	Meses	-----
Tipo de terapia de remplazo renal previo al trasplante renal	Cualitativa	Nominal Binaria	1. Diálisis peritoneal. 2. Hemodiálisis. 3. Sin terapia de susutitución renal	-----

Tiempo que transcurrió de la fecha del trasplante al diagnóstico de nefropatía por virus BK	Cuantitativa	Continua	Meses	-----
Tratamiento de inducción farmacológica previa a trasplante renal (Basiliximab y Timoglobulina)	Cualitativa	Continua	Miligramos	-----
Tipo de trasplante renal	Cualitativa	Nominal no Binaria	<ul style="list-style-type: none"> • Trasplante vivo relacionado • Trasplante de donante fallecido 	-----
Tratamiento inmunosupresor de mantenimiento	Cualitativa	Nominal no Binaria	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporina • Tacrolimus • Sirolimus • Micofenolato • Azatioprina • Prednisona 	-----

METODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se revisó la base de datos de archivo clínico para identificar los expedientes de los pacientes trasplantados de injerto renal del servicio de Nefrología con diagnóstico de Nefropatía por Virus BK, una vez identificados se utilizó la hoja recolectará de datos la cual nos permitió identificar a los expedientes que cumplieron los criterios de inclusión necesarios para el estudio y desechar los expedientes que no los cumplieron durante el periodo establecido. En un periodo de tiempo comprendido de enero de 2013 a noviembre de 2016.

Se llenaron las hojas de recolección con datos extraídos de los expedientes médicos de los pacientes trasplantados que fueron seleccionados tras cubrir los criterios de inclusión antes mencionados en este protocolo de investigación, no fue necesario el empleo del Consentimiento informado.

Análisis de datos

Se analizó con estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central y dispersión; además proporciones para variables cualitativas, con el paquete estadístico SPSS v22.0.

LOGISTICA

Recursos humanos

- Investigador principal.
- Asesores expertos: Los investigadores participantes son nefrólogos, histopatólogos, internista y experta en metodología de investigación. Su perfil garantiza el buen desarrollo de la investigación.

Recursos materiales

- Expedientes clínicos.
- Material bibliográfico recopilado.
- Hojas de recolección de datos.
- Papelería, computadora, impresora.
- Paquete para análisis estadístico.

Recursos financieros

- Todos los recursos que se generen durante el proceso de trabajo serán cubiertos por el médico residente

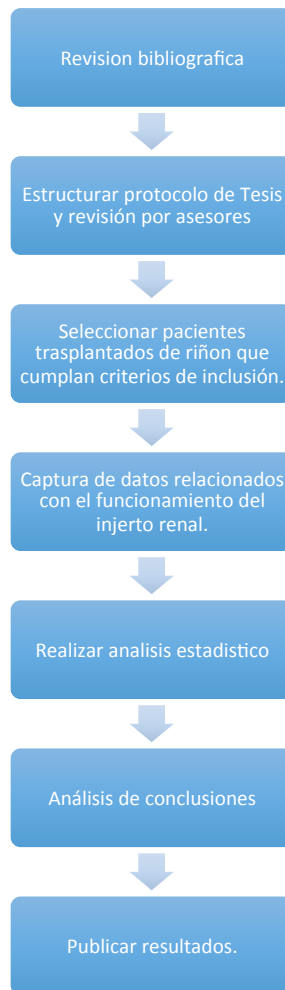
CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio de investigación cumplió con la Ley General de Helsinki, con sus modificaciones del 2008, con los artículos: 15, 20, 33, y con el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. En su artículos 3ro, en todas sus fracciones, el artículo 14 en su fracción I, VI, VII y VIII; al artículo 16, y al artículo 17 en su fracción I mencionando que se investigará sin riesgo alguno, al efectuar una revisión del expediente clínico. Y considerando el artículo 20, 21 y 22 sobre el Consentimiento Informado de dicha ley; que no fue necesario utilizarlo, se guardarán los datos confidenciales del paciente y que solo se permitirá la publicación de manera grupal.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Julio 2016	Agosto 2016	Septiembre 2016	Oct-Nov 2016	Dic 2016	Ene 2017
Recopilación Bibliográfica						
Elaboración del Proyecto						
Desarrollo de Investigación						
Captura de Información						
Análisis de datos						
Redacción de conclusiones						
Redacción de Tesis						

DIAGRAMA DE FLUJO



RESULTADOS

a) Variables de población de los pacientes con nefropatía por virus BK en biopsia de injerto renal.

La muestra estuvo compuesta por 19 pacientes que cumplieron con criterios de inclusión. Las variables de población que se evaluarón fuerón edad y género.

1.0 Edad de pacientes con Nefropatía por virus BK en biopsia de injerto renal.

La edad presentó un promedio de 31.0 ± 11.37 años con un minino de 21 y un máximo 65 años. La distribución estadística se muestra en la gráfica 1 y la tabla 1.

Gráfica 1. Rango de edad de pacientes con nefropatía por virus BK.

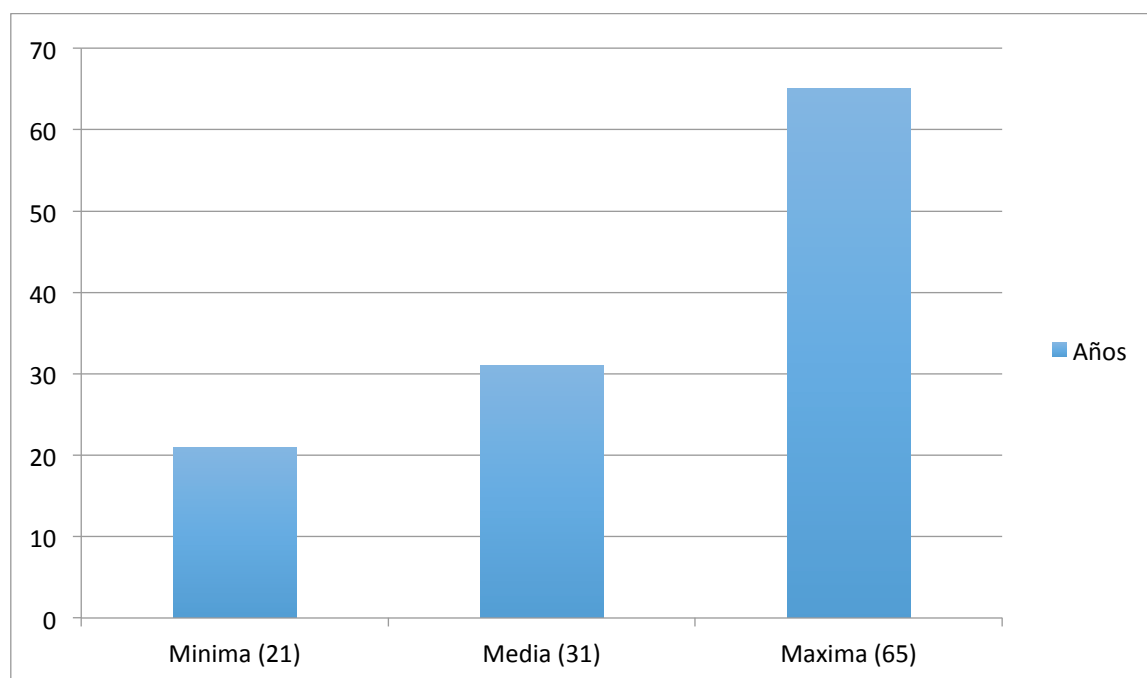


Tabla 1. Distribución estadística de la edad de la muestra.

No de pacientes	Media	Mediana	Moda	Error Est. Media	Desv. Est.	Varianza	Rango	Coefficiente de variación	IC 95%
19	31.0	27	22	2.59	11.3	129.4	44	36.4%	25.5-36.4

2. Género de los pacientes con nefropatía por virus BK en biopsia de injerto renal.

La muestra estuvo compuesta por 16 sujetos de género masculino (84%) y 3 de género femenino (16%), con diagnóstico de nefropatía por virus BK en biopsia de injerto renal, los estadísticos descriptivos se muestran en la gráfica 2 y tabla 2.

Gráfica 2. Distribución de genero en porcentaje.

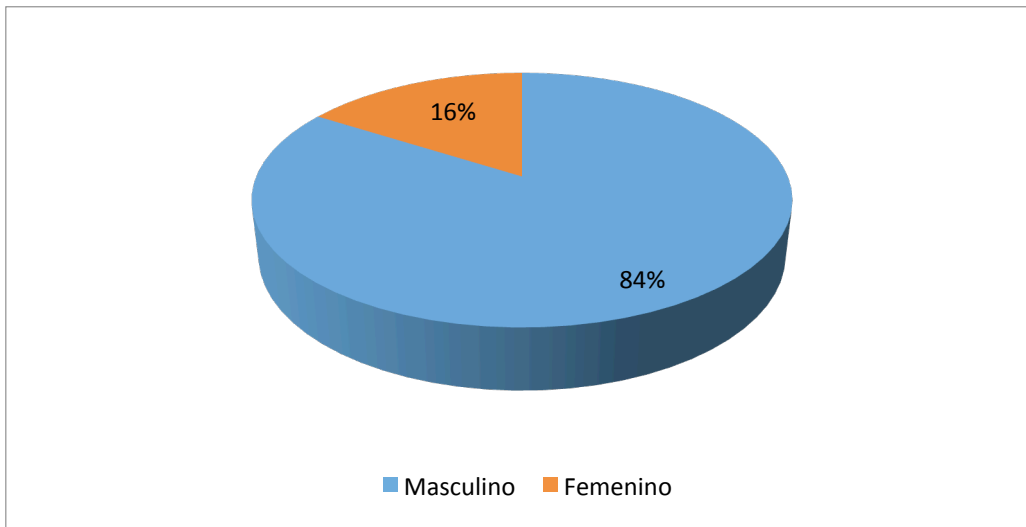


Tabla 2. Distribución estadística por género.

Género	Número de pacientes	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	IC 95%
Femenino	3	0.16	16%	1:5.3	10 mujeres por cada 53 hombres	16.4<16<32.4
Masculino	16	0.84	84%	5.3:1	53 hombres por cada 10 mujeres	67.6<84<100.4

3. Valor de creatinina serica en pacientes con diagnóstico de nefropatía por virus BK en biopsia de injerto renal.

La creatinina promedio fue de 2.2 ± 0.67 mg/dl con un mínimo de 1.4 y un máximo 4.5 mg/dl de creatinina. La distribución estadística se muestra en la gráfica 3 y la tabla 3.

Gráfica 3. Valores de creatinina por periodo de tiempo en en pacientes con diagnóstico de nefropatía por virus BK en biopsia de injerto renal.

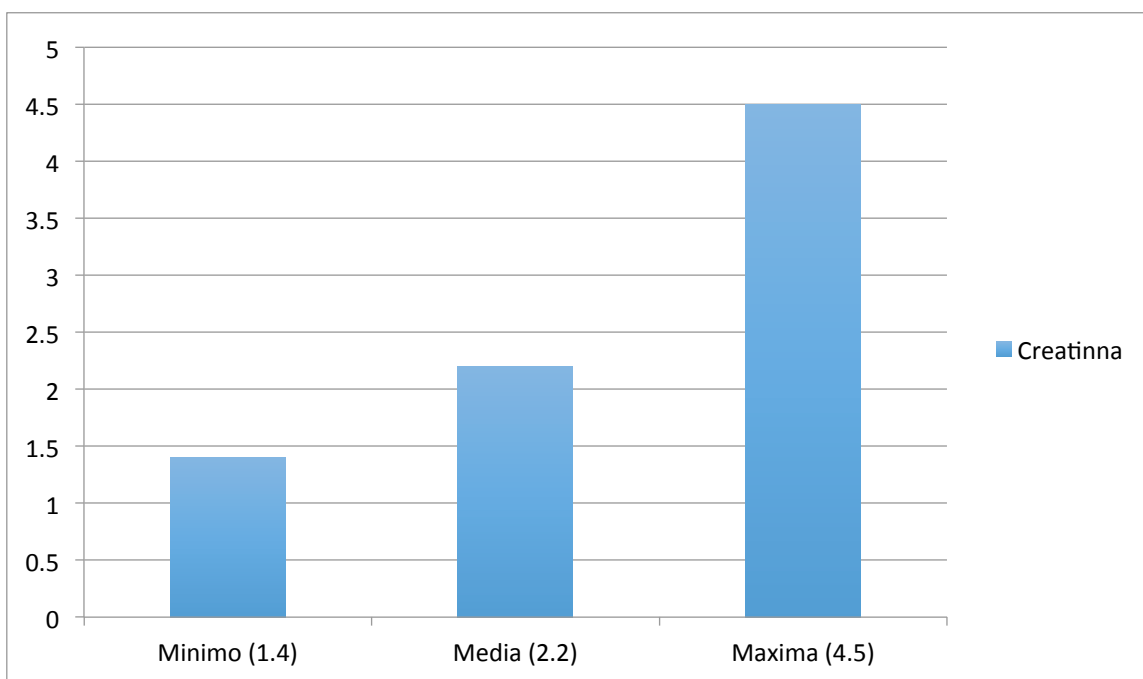


Tabla 3. Valores de creatinina por periodo de tiempo en en pacientes con diagnóstico de nefropatía por virus BK en biopsia de injerto renal.

No de pacientes	Media	Mediana	Moda	Error Est. Media	Desv. Est.	Varianza	Rango	Coefficiente de variación	IC 95%
19	2.2	2	2	0.15	0.67	0.3	3.1	30.4%	1.3-4.6

4. Presencia de SV40 pacientes con Nefropatía por virus BK en biopsia de injerto renal.

Todos los pacientes dieron positivo para SV40 en biopsia de injerto renal, de los cuales el estadio b (73%) fue más frecuente que los estadios a (27%), como se muestra en detalle en la gráfica 4 y tabla 4.

Gráfica 4. Estadios de Nefropatía por virus BK.

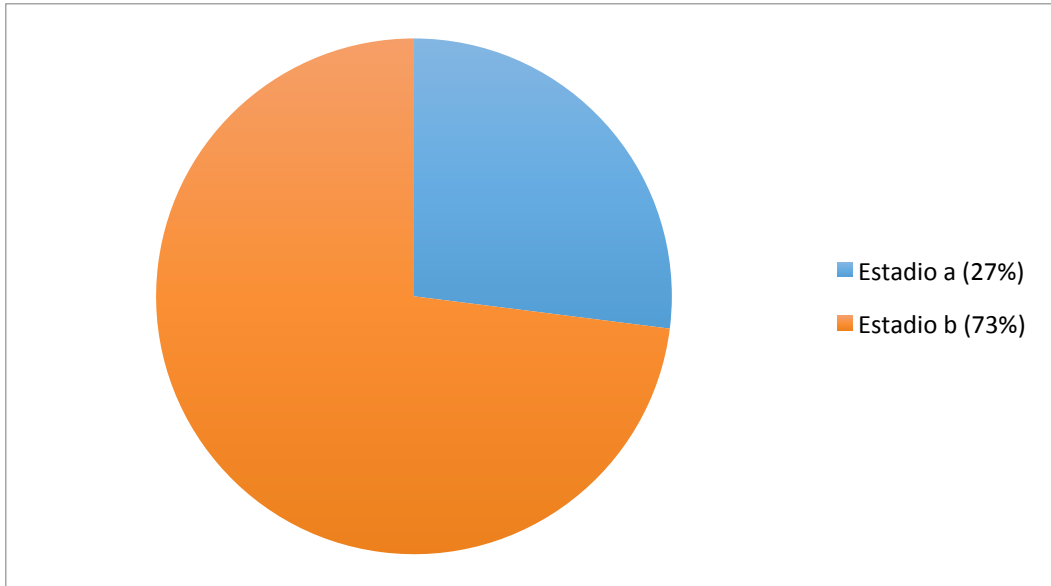


Tabla 4. Estadios de Nefropatía por virus BK.

Estadios	Número de pacientes	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	IC 95%
a	5	0.27	27%	1:2.8	10 pacientes en estadio a por cada 28 en estadio b.	10.1<27<37.1
b	14	0.73	73%	2.8:1	28 pacientes en estadio b por cada 10 en estadio a	73.9<84<94.1

5. Tasa de filtrado glomerular por CKD-EPI al diagnóstico de pacientes con Nefropatía por virus BK en biopsia de injerto renal.

La tasa de filtrado glomerular por CKD-EPI al diagnóstico presentó un promedio de 39.8 ± 13.0 ml/mn/1.73m², con un mínimo de 15.8 y un máximo 79.8ml/min. La distribución estadística se muestra en la gráfica 5 y la tabla 5.

Gráfica 5. Valor de tasa de filtrado glomerular por CKD-EPI al diagnóstico de pacientes con Nefropatía por virus BK en biopsia de injerto renal

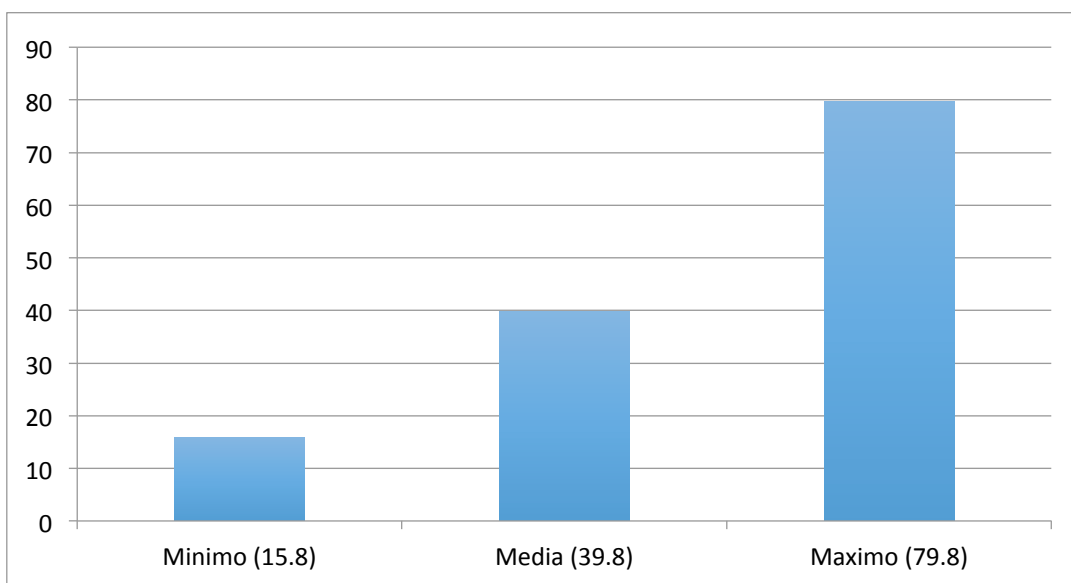


Tabla 5. Tasa de filtrado glomerular por CKD-EPI al diagnóstico de pacientes con Nefropatía por virus BK en biopsia de injerto renal.

No de pacientes	Media	Mediana	Moda	Error Est. Media	Desv. Est.	Varianza	Rango	Coefficiente de variación	IC 95%
19	39.8	38	38	2.9	13.0	169.5	63.9	36.4%	33.5-46.0

6. Tiempo en terapia de remplazo renal previo al trasplante (DP, HD).

El tiempo en terapia de remplazo renal previo al trasplante tuvo un promedio de 39.8 ± 23.5 meses con un minino de 1 y un máximo 96 meses. La distribución estadística se muestra en la gráfica 6 y la tabla 6.

Gráfica 6. Tiempo en terapia de remplazo renal en meses previo al trasplante (DP, HD).

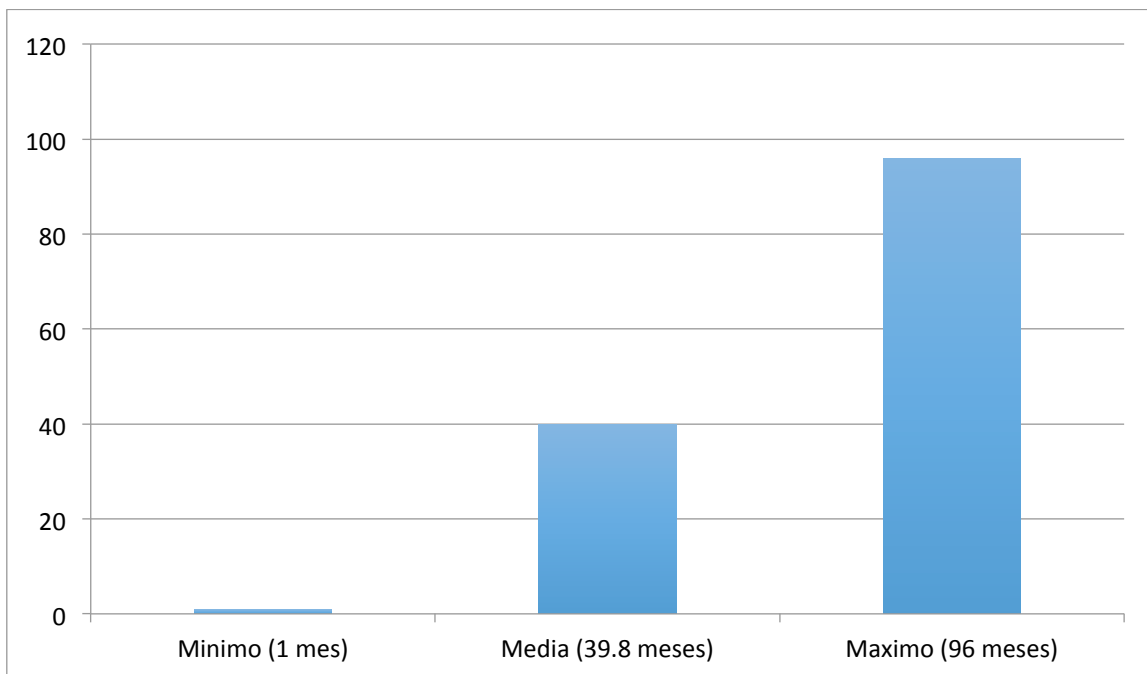


Tabla 6. Tiempo en terapia de remplazo renal en meses previo al trasplante (DP, HD).

No de pacientes	Media	Mediana	Moda	Error Est. Media	Desv. Est.	Varianza	Rango	Coefficiente de variación	IC 95%
19	29.3	24	36	5.4	23.5	555	96	80.2	17.9-40.6

7. Tipo de terapia de remplazo renal previo al trasplante en pacientes con diagnóstico de nefropatía por virus BK en biopsia de injerto renal.

De los 19 pacientes de nuestro estudio, 16 (84%) tuvieron diálisis peritoneal, 3 (16%) hemodiálisis como se muestra en detalle en la gráfica 7 y tabla 7.

Grafica 7. Tipo de terapia de remplazo renal previo al trasplante.

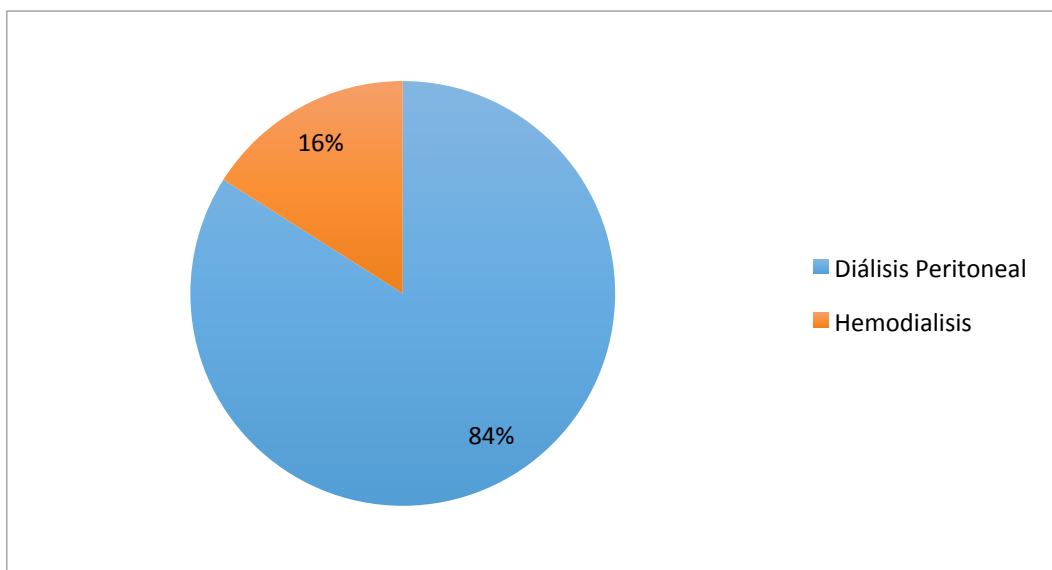


Tabla 7. Tipo de terapia de remplazo renal previo al trasplante.

Estadios	Número de pacientes	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	IC 95%
Diálisis Peritoneal	16	0.26	27%	5.3:1	53 pacientes en diálisis peritoneal por cada 10 en hemodiálisis	10.1<27<37.1
Hemodiálisis	3	0.84	73%	1:5.3	10 pacientes en hemodiálisis por cada 10 pacientes en diálisis peritoneal.	73.9<84<94.1

8. Tiempo que transcurrió de la fecha del trasplante al diagnóstico de nefropatía por virus BK en biopsia de injerto renal.

El tiempo que transcurrió de la fecha del trasplante al diagnóstico de nefropatía por virus BK, tuvo un promedio de 12.5 ± 12.3 meses con un mínimo de 1 y un máximo 47 meses. La distribución estadística se muestra en la gráfica 8 y la tabla 8.

Gráfica 8. Tiempo que transcurrió en meses de la fecha del trasplante al diagnóstico de nefropatía por virus BK en biopsia de injerto renal.

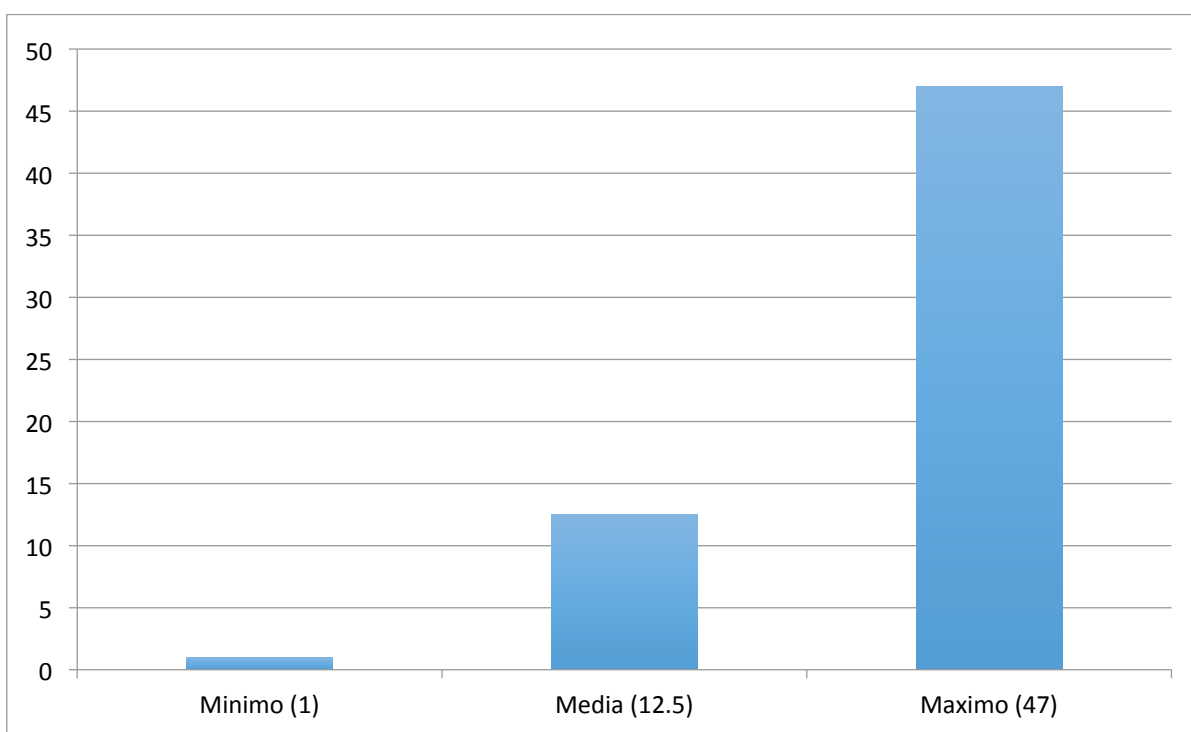


Tabla 8. Tiempo que transcurrió en meses de la fecha del trasplante al diagnóstico de nefropatía por virus BK en biopsia de injerto renal.

No de pacientes	Media	Mediana	Moda	Error Est. Media	Desv. Est.	Varianza	Rango	Coefficiente de variación	IC 95%
19	12.5	7	5	2.7	12.3	152	46	36.4%	6.57-18.4

9. Fármacos utilizados en inducción y en inmunosupresión de mantenimiento de pacientes con presencia de virus BK en biopsia del injerto por tipo de trasplante.

Los fármacos utilizados en inducción fueron Basiliximab en 13 pacientes (68%) y 6 con timoglobulina (32%). La distribución estadística se muestra en la gráfica 9, y la tabla 9.

Grafica 9. Fármacos utilizados en inducción farmacologica previa al trasplante renal inmunosupresión de pacientes con presencia de virus BK en biopsia del injerto por tipo de trasplante

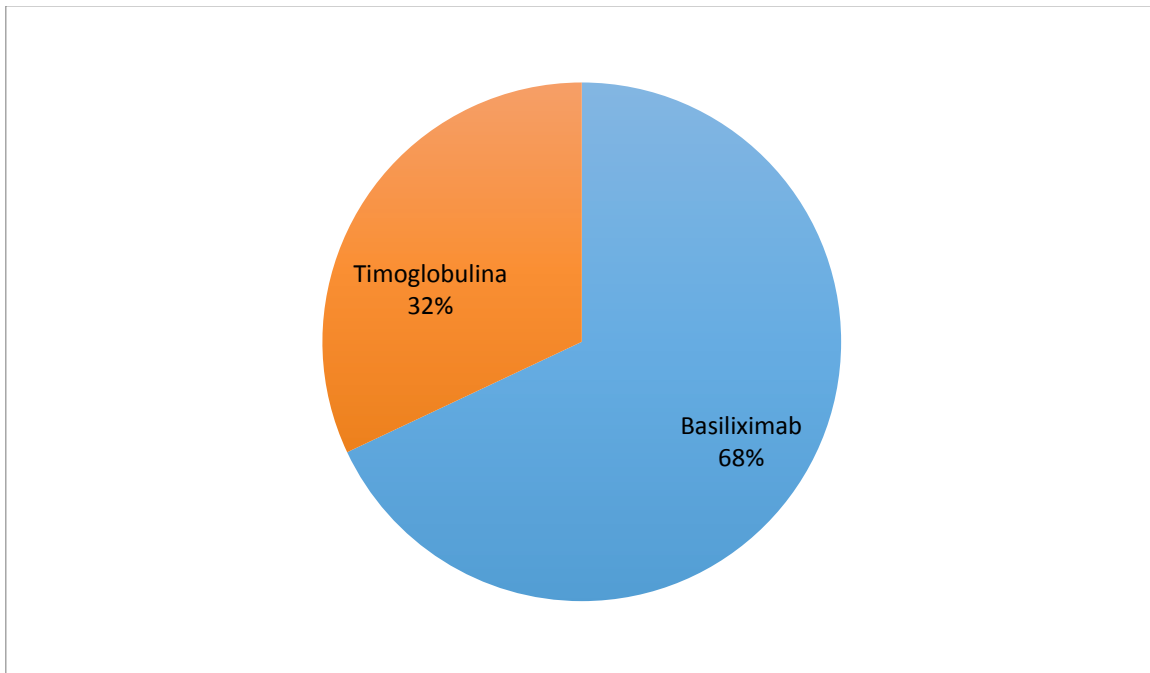


Tabla 9. Fármacos utilizados en inducción farmacologica previa al trasplante renal inmunosupresión de pacientes con presencia de virus BK en biopsia del injerto por tipo de trasplante.

Fármaco	Frecuencia de empleo
De inducción	
Basiliximab	13 (68%)
Timoglobulina	6 (32%)

10. Tratamiento inmunosupresor de mantenimiento con inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus que tenia el paciente al momento del diagnóstico de nefropatía de virus BK en injerto renal.

De 19 pacientes estudiados al momento del diagnóstico 14 estaban en tratamiento con tacrolimus (73.7%) y 5 con ciclosporina (26.3%). La distribución estadística se muestra en la gráfica 10, y la tabla 10.

Gráfica 10. Tratamiento inmunosupresor de mantenimiento con inhibidor de calcineurina.

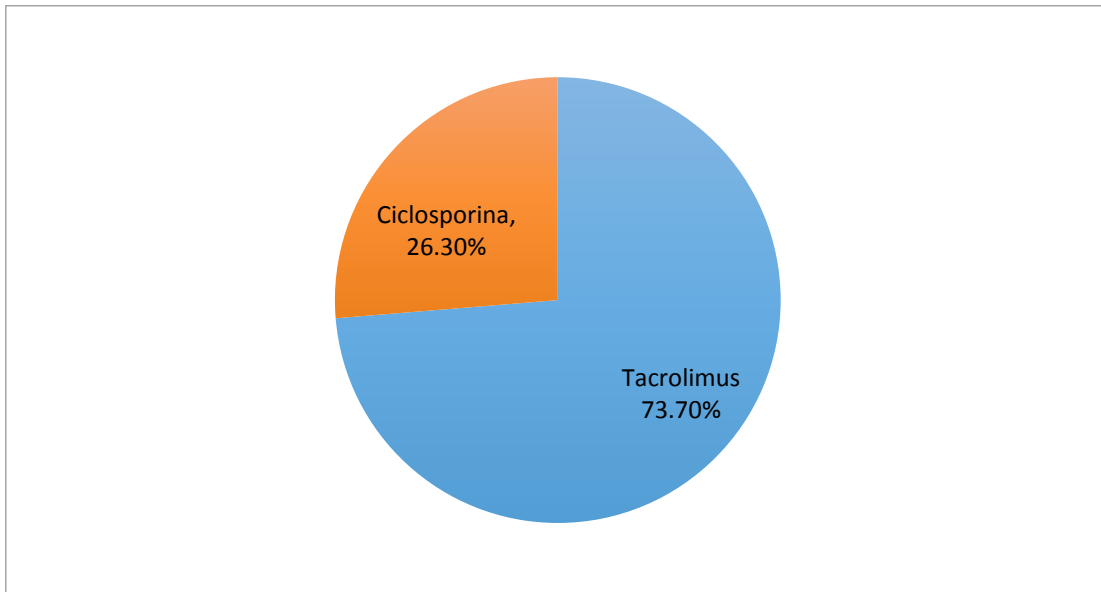


Tabla 10. Tratamiento inmunosupresor de mantenimiento con inhibidor de calcineurina.

Inhibidor de calcineurina	Número de pacientes	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	IC 95%
Tacrolimus	14	0.74	73%	2.8:1	28 pacientes tuvieron tacrolimus por cada 10 con ciclosporina	53.5<73<92.5
Ciclosporina	5	0.26	26%	1:2.8	10 pacientes tuvieron tacrolimus por cada 28 ciclosporina	6.5<26<45.5

11. Tratamiento antimetabolito de mantenimiento (icofenolato o azatioprina) que tenia el paciente al momento del diagnóstico de nefropatía de virus BK en injerto renal.

De 19 pacientes estudiados al momento del diagnóstico 17 estaban en tratamiento con micofenolato (89.4%) y 2 con azatioprina (10.6%). La distribución estadística se muestra en la gráfica 11, y la tabla 11.

Gráfica 11. Tratamiento inmunosupresor de mantenimiento con antimetabolito.

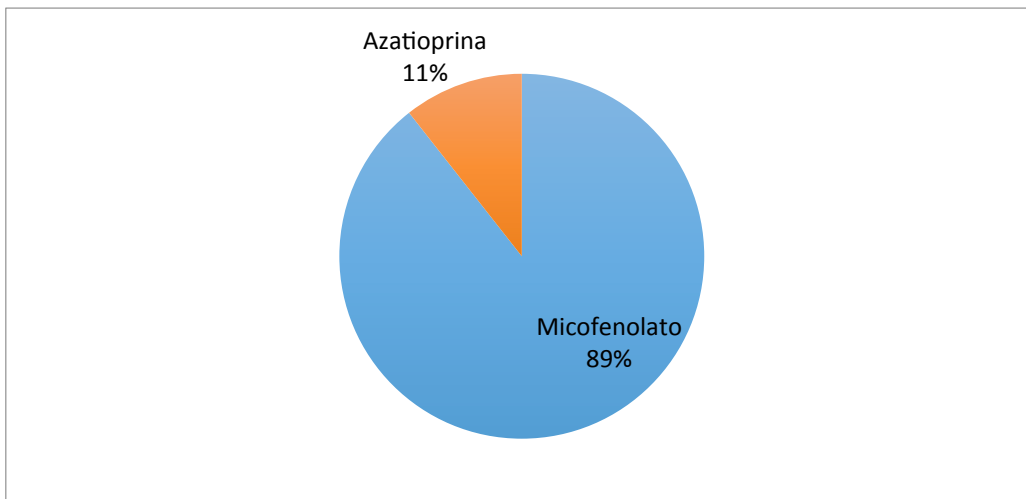


Tabla 11. Tratamiento inmunosupresor de mantenimiento con antimetabolito.

Antimetabolito	Número de pacientes	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	IC 95%
Micofenolato	17	0.89	89%	8:1	80 pacientes tuvieron micofenolato por cada 10 de azatioprina	81.8<89<96.3
Azatioprina	2	0.11	11%	1:2.8	10 pacientes tuvieron aatioprina por cada 10 de micofenolato	3.7<11<18.3

DISCUSIÓN

La evaluación de la función del injerto renal en pacientes trasplantados portadores de nefropatía por virus BK es un tema que ha cobrado una gran relevancia en los últimos años, ya que la presencia de esta infección condiciona la pérdida de la totalidad de la función del injerto hasta de un 50% al año de diagnóstico y del 100% a los 3 años de diagnóstico, aunado a que no hay hasta este momento un tratamiento específico que favorezca la erradicación del virus y la supervivencia del injerto (19,20).

En la actualidad no se cuenta con un estudio o estrategia médica diagnóstica que nos pueda predecir la aparición de esta enfermedad, lo único con lo que contamos son con los factores de riesgo que se han asociado a el desarrollo de esta nefropatía por virus BK en injerto renal, de los cuales destacan: la edad (mayores de 55 años), género femenino, injerto renal obtenido de donación cadavérica, que el receptor sea de raza afroamericana o hispana en comparación con raza caucásica, inducción a la inmunosupresión previa al trasplante con timoglobulina en comparación con basiliximab, mantenimiento de inmunosupresión con tacrolimus vs ciclosporina y micofenolato vs azatioprina, y mayor riesgo de nefropatía en los primeros 6 meses después del trasplante. (40-42).

En este estudio se buscó determinar la frecuencia de nefropatía por virus BK en biopsias de injerto renal desde el 2013 a la fecha, ya que a partir de la misma se cuanta en nuestro hospital con SV40 (inmunohistoquímica), el cual es el estándar de oro para hacer diagnóstico de nefropatía por virus BK. (31,32).

Durante el periodo de tiempo que duro el estudio se identificaron 19 pacientes con nefropatía por virus BK en biopsias de injerto renal, de los cuales hubo un predominio en el género masculino de 16 pacientes (84%) y de 3 en el femenino (16%), con una razón de 5.3:1, lo cual difiere de lo que esta documentado en la literatura internacional (42), ya que en la serie de Vikas observó al género femenino tiene mayor predisposición de nefropatía por virus BK (IC 95% [0.60-0.75], $p < 0.0001$), lo cual tiene asociación a factores hormonales principalmente a los niveles de estrógeno, en los casos del género masculino no se ha documentado cual puede ser los factores que puedan estar asociados. La edad de nuestra población tuvo un promedio de 31.0 ± 11.37 , un rango de edad menor a la documentada por la literatura internacional (41). Shah en su estudio documentó que los pacientes mayores de

55 años mostro mayor asociación a la nefropatía (IC 95% [1.05-1.14], $p < 0.0001$), y esto principalmente se debe a que los paciente de este rango de edad tienen mayor susceptibilidad a los efectos de los inmunosupresores, lo cual favorece a la invasión y replicación viral en las células epiteliales tubulares.

Se evaluó la creatinina sérica al diagnóstico, y se documentó que el promedio de esta fue de 2.2 ± 0.67 mg/dl y esto concuerda con lo publicado en la literatura médica (20,21,41). Hirsch en su reporte de casos evidenció niveles de creatinina al diagnóstico de 2.3 (IC 95% [1.2-1.4], $p < 0.0001$) y el incremento de creatinina se debe al proceso inflamatorio desencadenado por el virus BK a nivel de las células epiteliales tubulares y del intersticio renal, también hace la mención que los niveles de creatinina se correlacionan con el grado de severidad de daño propiciado por la nefropatía por virus BK (19).

En nuestro estudio el diagnóstico definitivo de Nefropatía por virus BK en pacientes con biopsia de injerto renal se realizó mediante la visualización directa de inclusiones virales intranucleares a nivel de la célula tubular mediante la tinción por inmunohistoquímica de SV40, el 100% de los pacientes estudiados dieron positivo para SV40 en biopsia de injerto renal, de los cuales el estadio b (73%) fue más frecuente que el estadio a (27%). Los estudios consultados demostraron que el estándar de oro para hacer el diagnóstico de nefropatía por virus BK es la presencia de SV40 el cual tiene una sensibilidad del 97% y especificidad del 96%, también hacen la observación que otros estudios diagnósticos como la carga viral en sangre y en orina tienen una sensibilidad del 95 y especificidad del 97% pero el inconveniente que tienen, es que solo determinan la replicación viral pero no la invasión del mismo, y concluyen que estos estudios se pueden utilizar principalmente como seguimiento después de haber hecho el diagnóstico de nefropatía por virus BK. (22-26). Es importante mencionar que los estudios no mencionan cuál es el estadio más frecuente de nefropatía por virus BK, lo que sí refieren es que los estadios b y c se han relacionado con pérdida más rápida de injerto renal (26,27).

La tasa de filtrado glomerular calculada por CKD-EPI al diagnóstico es otro parámetro que medimos y nuestro estudio mostro lo siguiente: un promedio de 39.8 ± 13.0 ml/mn/1.73m², lo cual muestra que al diagnóstico de la enfermedad la mayoría de los pacientes tenían una

TFG estable, mencionamos este comportamiento ya coincide con los estudios realizados en otros países los cuales muestran una TFG de $41\text{ml}/\text{mn}/1.73\text{m}^2$ (29).

Otro parametro que decidimos evaluar es el tiempo en terapia de remplazo renal previo al trasplante, en nuestra investigación tuvo un promedio de 39.8 ± 23.5 meses, lo cual nos habla de que la mayoría de los pacientes con nefropatía por virus BK no tuvo una exposición significativa a la terapia de remplazo renal de las cuales 16 tuvieron diálisis peritoneal (84%) y 3 hemodiálisis (16%), estos resultados son semejantes a los mencionados por Ramos ya que en su población estudiada el promedio fue de 40.2 meses (IC 95% [1.1-1.3], $p < 0.002$) y menciona que esta asociación a la nefropatía se deba a que a una menor exposición a la terapia de remplazo renal favorece a que los pacientes tengan un sistema inmunológico con mayor susceptibilidad al virus BK.

El tiempo que transcurrió de la fecha del trasplante al diagnóstico de nefropatía por virus BK es mencionado en la mayoría de los estudios (19, 21, 42), y estos mencionan un tiempo aproximado de 12 meses (IC 95% [1.4-1.7], $p < 0.001$) lo cual coincide con nuestro estudio el cual reportó un promedio de 12.5 ± 12.3 meses. El estudio de Coleman refiere que esto se debe a que en el primer año después del trasplante es mayor la depresión del sistema inmunológico debido a la terapia de inducción inmunosupresora y a la de mantenimiento (22).

Un aspecto muy importante y en que coinciden todos los estudios que se revisaron es la inducción a la inmunosupresión previa al trasplante renal, en donde señalan que la mayoría de los casos reportados con nefropatía por virus BK fue por la utilización de timoglobulina IC 95% [1.24-1.63], $p < 0.0001$) (20,40,41,42). En nuestra investigación hubo mayor predominio con Basiliximab en inducción a la inmunosupresión en 13 pacientes (68%) y timoglobulina en 6 (32%). Creemos que estos resultados se deben a que nuestra población pueda tener mayor susceptibilidad genética al uso de basiliximab, que en los pacientes de otros países.

También encontramos que el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento con inhibidor de calcineurina fue más predominante con tacrolimus 13 pacientes (74%) en comparación con ciclosporina que solo fue en 5 (26%), y esto coincide con lo reportado en el estudio de Vikas (IC 95% [0.45-0.63], $p < 0.0001$) (42), ya que en dicho estudio evidencian que

tacrolimus tiene mayor efecto inmunosupresor que ciclosporina lo que favorece a tener mayor riesgo de infección por virus BK y desencadenar la nefropatía.

La literatura también hace mención de el antimetabolito al momento del diagnóstico de los cuales en nuestro trabajo evidencio que 17 pacientes (90%) tuvieron micofenolato y 2 con azatioprina (10.6%), y esto coincide con lo reportado en otros estudios. (19,20,41). En el reporte de Vikas mostró que el micofenolato tiene mayor asociación (IC 95% [0.61-0.87], $p < 0.0006$) ya que este tiene mayor efecto antimetabolito que azatioprina.

Los 19 pacientes de nuestro estudio son de raza hispana lo cual confiere un mayor riesgo de desencadenar nefropatía por virus BK y esto fue demostrado por Vikas ya que este reportó que el receptor hispano tiene mayor predisposición que la raza blanca (IC 95% [0.53-0.77], $p < 0.0001$), y esto nos habla a que la raza tiene mayor predisposición la cual puede ser genética, pero se necesitan más estudios para corroborar esta teoría.

La pérdida función de injerto según tipo de trasplante se mostró en vivo 4 (27%) y cadáver 2 (50%), en comparación a los que se señala en otros estudios que la pérdida del injerto renal asociado a esta nefropatía ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes afectados (20). Y cuyas causas en este estudio fueron en trasplante vivo evolución por virus de BK 4 (27%) y en cadáver 1 (25%).

Por lo antes mencionado es de vital importancia conocer la frecuencia de nefropatía por virus BK en pacientes con trasplante renal, ya que la información que se obtenga se utilizará para vigilar estrechamente la supervivencia del injerto renal después del diagnóstico.

CONCLUSIONES

- 1.- Se observó la presencia del virus BK en nuestra población masculina con mayor frecuencia que fue distinta a los que señalan en otros estudios sobre la presencia del sexo femenino en mayor frecuencia.
- 2.- Se observó mayor detección de nefropatía por virus BK en pacientes con inducción a la inmunosupresión previo al trasplante con baxiliximab en comparación con timoglobulina, lo que es distinto a lo que señalan otros estudios.
- 3.- Se observó mayor detección de nefropatía por virus BK en pacientes con micofenolato que con azatioprina en terapia de inmunosupresión de mantenimiento, como se señala en otras investigaciones.
- 4.- El comportamiento de la creatinina puede estar relacionado con la presencia del virus BK como se señala en otras investigaciones.
- 5.- Debe continuarse esta línea de estudio para continuar describiendo las características de la infección por este virus BK.

PERSPECTIVA

Lo que se conoce en la literatura, es la asociación de la nefropatía por virus BK con la terapia inmunosupresora que podría originarlo, por lo que es importante continuar insistiendo con investigación científica en dos aspectos importantes a nuestra experiencia que son: el tamizaje con carga viral en orina y sangre que hasta el momento es el que mejor sensibilidad reporta de manera específica y además la revisión de la terapia inmunosupresora y así poder tener presente estas variables para mejorar el trasplante renal entre otros parámetros.

BIBLIOGRAFIA

1. KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney int suppl* 2013;S1-S150
2. Méndez A, Méndez J, Tapia T, Muñoz A, Aguilar L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Diálisis y Trasplante* 2010;31:7-11.
3. Fleming Gf. Renal replacement therapy review, past, present and future. *Organogenesis* 2011;7:2-12.
4. Drachenberg CB, Hirsch HH, Papadimitriou JC, et al. Polyomavirus BK versus JC replication and nephropathy in renal transplant recipients: a prospective evaluation. *Transplantation* 2007;84:323-332.
5. Kazory A, Ducloux D, Chalopin JM, et al. The first case of JC virus allograft nephropathy. *Transplantation* 2003;76:1653-1665.
6. Costa C, Bergallo M, Sidoti F, et al. Polyomaviruses BK- And JC-DNA quantitation in kidney allograft biopsies. *J Clin Virol* 2009;44:20-33.
7. Ramos E, Drachenberg CB, Wali R, Hirsch HH. The decade of polyomavirus BK-associated nephropathy: state of affairs. *Transplantation* 2009;87:621-630.
8. Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V, et al. Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* 1999;67:103-112.
9. Gardner SD, MacKenzie EF, Smith C, Porter AA. Prospective study of the human polyomaviruses BK and JC and cytomegalovirus in renal transplant recipients. *J Clin Pathol* 1984;37:578-588.
10. Nicleleit V, Klimkait T, Binet IF, et al. Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med* 2000;342:1309-1319.
11. Hirsch HH. Polyomavirus BK nephropathy: a (re-)emerging complication in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012;2:25-37.
12. Baksh FK, Finkelstein SD, Swalsky PA, et al. Molecular genotyping of BK

- and JC viruses in human polyomavirus-associated interstitial nephritis after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2013;38:354-367.
13. Pahari A, Rees L. BK virus-associated renal problems--clinical implications. *Pediatr Nephrol* 2013;18:743-757.
 14. Shah KV. Human polyomavirus BKV and renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;15:754-765.
 15. Chesters PM, Heritage J, McCance DJ. Persistence of DNA sequences of BK virus and JC virus in normal human tissues and in diseased tissues. *J Infect Dis* 1999;147:676-690.
 16. Peinemann F, de Villiers EM, Dörries K, et al. Clinical course and treatment of haemorrhagic cystitis associated with BK type of human polyomavirus in nine paediatric recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Eur J Pediatr* 2010;159:182-195.
 17. Howell DN, Smith SR, Butterly DW, et al. Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation* 2009;68:1279-1292.
 18. Bressollette-Bodin C, Coste-Burel M, Hourmant M, et al. A prospective longitudinal study of BK virus infection in 104 renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:1926-1941.
 19. Coleman DV, Wolfendale MR, Daniel RA, et al. A prospective study of human polyomavirus infection in pregnancy. *J Infect Dis* 2010;142:1-18.
 20. Funk GA, Steiger J, Hirsch HH. Rapid dynamics of polyomavirus type BK in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2006;193:80-92.
 21. Gosert R, Rinaldo CH, Funk GA, et al. Polyomavirus BK with rearranged noncoding control region emerge in vivo in renal transplant patients and increase viral replication and cytopathology. *J Exp Med* 2008;205:841-855.
 22. Olsen GH, Andresen PA, Hilmarsen HT, et al. Genetic variability in BK Virus regulatory regions in urine and kidney biopsies from renal-transplant patients. *J Med Virol* 2006;78:384-495.
 23. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant

- recipients. *N Engl J Med* 2002;347:488-499.
24. Nicleleit V, Hirsch HH, Zeiler M, et al. BK-virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:324-335.
 25. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005;79:1277-1289.
 26. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Abbott KC. An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States. *Transplantation* 2009;87:1019-1028.
 27. Schold JD, Rehman S, Kayle LK, et al. Treatment for BK virus: incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant recipients in the United States. *Transpl Int* 2009;22:626-637.
 28. van Aalderen MC, Heutinck KM, Huisman C, ten Berge IJ. BK virus infection in transplant recipients: clinical manifestations, treatment options and the immune response. *Neth J Med* 2012;70:172-184.
 29. Gupta M, Miller F, Nord EP, Wadhwa NK. Delayed renal allograft dysfunction and cystitis associated with human polyomavirus (BK) infection in a renal transplant recipient: a case report and review of literature. *Clin Nephrol* 2003;60:405-413.
 30. Fink JC, Wiland AM, Rochussen JR, et al. The increased incidence of BK polyomavirus in renal transplant recipients treated with Prograf. *Transplantation* 2000;69:385-397.
 31. Mengel M, Marwedel M, Radermacher J, et al. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1190-1199.
 32. Dadhania D, Snopkowski C, Ding R, et al. Epidemiology of BK virus in renal allograft recipients: independent risk factors for BK virus replication. *Transplantation* 2008;86:521-532.
 33. Vandercam B, Moreau M, Goffin E, et al. Cidofovir-induced end-stage renal failure. *Clin Infect Dis* 1999;29:948-957.

34. Vats A, Shapiro R, Singh Randhawa P, et al. Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus-associated nephropathy in children and adults. *Transplantation* 2003; 75:105-116.
35. Keller LS, Peh CA, Nolan J, et al. BK transplant nephropathy successfully treated with cidofovir. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1013-1021.
36. Kuypers DR, Vandooren AK, Lerut E, et al. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5:1997-2008.
37. Namba Y, Hirsch HH, Vincenti F, Friman S, et al. Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2013; 13:136-147.
38. Hirsch HH, Mohaupt M, Klimkait T. Prospective monitoring of BK virus load after discontinuing sirolimus treatment in a renal transplant patient with BK virus nephropathy. *J Infect Dis* 2001;184:1494-1507.
39. Patricia M, Flechner SM, Govani MV, Vincenti F. BK nephropathy in kidney transplant recipients treated with a calcineurin inhibitor-free immunosuppression regimen. *Am J Transplant* 2004; 4:2132-2146.
40. Mengel M, Ramos E. BK viral nephropathy: an overview. *Transplantation Reviews* 2007; 21:77-86.
41. Vikas R, Gaber LW, Patel SJ, et al. Screening for BK viremia reduces but does not eliminate the risk of BK nephropathy: a single-center retrospective analysis. *Transplantation* 2013; 95:949-957.
42. Duval B, Storch GA, Ryschkewitsch C, et al. Donor origin of BK virus in renal transplantation and role of HLA C7 in susceptibility to sustained BK viremia. *Am J Transplant* 2005; 5:2213-2221.
43. C canal. F. Calero, S. Gracia y J. Bover. Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert Enfermedad renal crónica: nuevos criterios diagnóstico y riesgo cardiovascular asociado. Hospital de la Santa creu Sant Pau. Universidad Autónoma. Barcelona. España. 2007.

44. Montañés Bermúdez R., Gracia García S., Pérez Surribas D., Martínez Castelao A., Bover Sanjuán J. Documento de Consenso. Recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología (Madr.)*; 2011. 31(3): 331-345
45. Carlos Flores J, enfermedad renal crónica epidemiología y factores de riesgo. *Rev. Med. Clin. Condesa* 2010; 21(4) 502-507.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre _____

Afiliación _____

Peso: _____ kg Talla: _____ cm IMC: _____

Edad (en años): _____ Género: 1.Femenino 2.Masculino

Nivel socioeconómico: 1.- Bajo 2.- Medio 3.- Alto.

Creatinina Sérica al diagnóstico:				
SV40 (inmunohistoquímica): Estadio por biopsia	A	B	C	
Histología urinaria (células Señuelo):	Si	No		
Etiología de ERC previa al trasplante renal:				
Tiempo en terapia de remplazo renal previo al trasplante:		DP	HD	
Trasplante anticipado:	SI	NO		
Tratamiento de inducción farmacológica previa a trasplante renal		BASI	TIMO	
Tiempo de isquemia caliente:				
Tiempo de isquemia fría:				
Tipo de trasplante renal		VIVO	CADA	
Tratamiento inmunosupresor de mantenimiento y niveles de los mismos al momento del diagnóstico:				
Ciclosporina	Tacrolimus	Micofenolato		
Comorbilidades				
DM	HAS	OTRAS:		
Si	No	Si	No	
IMC:				



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **2101** con número de registro **14 CI 21 114 059** ante
COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO, PUEBLA

FECHA **10/10/2016**

DRA. ABRIL MONTSERRAT TORRES ARCE

P R E S E N T E

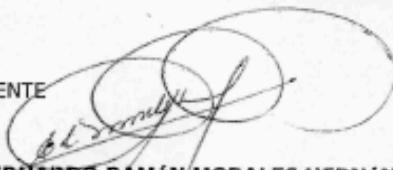
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

DETERMINACION DE LA FRECUENCIA DE NEFROPATIA POR VIRUS BK EN BIOPSIAS DE INJERTO RENAL

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-2101-59

ATENTAMENTE


DR.(A). EDUARDO RAMÓN MORALES HERNÁNDEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2101

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL