



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

SEROPREVALENCIA DE VIRUS BK EN DONADORES Y
RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL Y SU CORRELACIÓN
CON EL DESARROLLO DE INFECCIÓN POR VIRUS BK EN LA
ETAPA POSTRASPLANTE

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
NEFROLOGÍA

PRESENTA

DRA. ANDREA PORTILLA JIMÉNEZ

TUTOR DE TESIS

DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGÍA

DR. RICARDO CORREA ROTTER



CIUDAD DE MÉXICO

JULIO DE 2018



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.

Autorización de Tesis:

"SEROPREVALENCIA DE VIRUS BK EN DONADORES Y RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL Y SU CORRELACIÓN CON EL DESARROLLO DE INFECCIÓN POR VIRUS BK EN LA ETAPA POSTRASPLANTE"



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRI
"DR. SALVADOR ZUBIRA"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
Director de Enseñanza del INCMNSZ

DR. RICARDO CORREA ROTTER
Jefe del Departamento de Nefrología y Metabolismo
Mineral del INCMNSZ

DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO
Departamento de Nefrología y Metabolismo
Mineral del INCMNSZ

DRA. ANDREA ALEJANDRA PORTILLA JIMÉNEZ
Residente de Tercer año de Nefrología del INCMNSZ

DEDICATORIA

*Dedico esta tesis a mis padres Poema y Manuel, cómplices y participes de cada sueño
ejecutado en mi vida.*

A mi esposo, quien ha sido mi apoyo y aliento en esta tierra lejana.

A mis hermanos por ser ejemplo de superación constante.

Y, a mi maestro Dr. Luis Morales, por sus consejos y enseñanzas.

AGRADECIMIENTOS

*Dr. Rodrigo Rosado Canto
Dra. Idalia Parra Ávila
Dra. Norma Ofelia Uribe Uribe
Dra. Josefina Alberú*

INDICE

| | |
|--------------------------------------|----|
| 1. MARCO TEÓRICO | 1 |
| 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 10 |
| 3. JUSTIFICACIÓN | 11 |
| 4. HIPÓTESIS..... | 12 |
| 5. OBJETIVOS..... | 13 |
| 6. MATERIALES Y MÉTODOS..... | 14 |
| 7. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS | 20 |
| 8. CONSIDERACIONES ÉTICAS..... | 21 |
| 9. RESULTADOS | 22 |
| 10. DISCUSIÓN..... | 33 |
| 11. CONCLUSIONES | 36 |
| 12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 37 |
| 13. ANEXOS | 42 |

1. MARCO TEÓRICO

Introducción.

El virus BK (VBK) fue descubierto en 1970 en el laboratorio "Virus Research" en Londres, Inglaterra, pero fue hasta 1993 que se diagnostica el primer caso de nefropatía por poliomavirus en la Universidad de Pittsburgh, en una mujer a los 14 meses postrasplante y confirmado posteriormente por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). A partir de este hallazgo otros centros de trasplante empezaron a reportar casos de esta entidad. La aparición de nefropatía por VBK (NVBK) en los años 90's coincide con surgimiento de inmunosupresores de mayor potencia como el tacrolimus, micofenolato de mofetilo y sirolimus[1].

Epidemiología.

El VBK es altamente prevalente, que va desde el 60 al 90% dependiendo de la población general estudiada [1]. Típicamente esta infección viral es adquirida durante la niñez a través de la vía oral o respiratoria y se presenta de manera asintomática en la gran mayoría o con manifestaciones clínicas inespecíficas; posteriormente persiste en el tracto urinario y en el epitelio renal (epitelio de transición, epitelio tubular y epitelio parietal de la cápsula de Bowman) [2].

Este virus permanece sin causar patogenia en la población inmunocompetente, sin embargo, en los pacientes con trasplante renal es la principal causa de nefritis tubulointersticial infecciosa (del 1 al 10%) e invariablemente se asocia a la intensidad de la inmunosupresión. El diagnóstico tardío lleva a un declive de la función renal irreversible, mala respuesta al tratamiento y pérdida del injerto en cerca del 50% de los casos. Su prevalencia es mayor entre los 3 a 6 meses postrasplante, encontrándose positividad en sangre en un 5 a 15% y en 20 a 40% en orina [3][4][5]. Luego del primer año postrasplante, el riesgo de reactivación de virus BK disminuye, presentándose viremia alrededor del 3% de los receptores de trasplante renal y viruria en el 9% [6]. Además, el VBK puede ocasionar estenosis ureteral hasta en un 3% de los pacientes infectados.

Virología.

El virus BK es un poliomavirus de 30 a 45 nm, icosaédrico y con doble cadena de ADN. El genoma del virus comprende: la región de control no codificante (NCCR), la región de codificación temprana para los antígenos pequeños (t) y largos (T), y la región de

codificación tardía para las proteínas de la cápside viral (VP1, VP2 y VP3) y agnoproteína. La NCCR contiene el origen de la replicación (ori) y los elementos potenciadores que pueden alterar la transcripción. El antígeno T se une a proteínas supresoras de tumores Rb y p53 e inicia el ciclo de replicación en las células huésped. VP1, VP2 y VP3 son proteínas estructurales que componen la cápside del virus. El gen VP1 muestra heterogeneidad genética considerable, lo que ha llevado al reconocimiento de genotipos virales I, II, III y IV. La agnoproteína desempeña un papel en varios procesos celulares, incluyendo la progresión del ciclo celular, la reparación del ADN, el montaje de la cápside viral y liberación del virión de célula [1] .

El VBK invade las células del túbulo proximal, es endocitado por medio de la vía mediada por caveolas, posteriormente es transportada al núcleo y aquí establece una infección lítica o latente. En la infección lítica, los monocitos y citosinas inducidas por linfocitos T cooperadores (IL-1, IL-3, IL-6) están implicadas en el desarrollo de nefritis asociada a VBK [7].

Modo de Transmisión.

Tomando en cuenta que el poliomavirus está latente en el riñón, no es de sorprender que el riñón del donante sea la fuente de infección en los receptores de trasplante. La seropositividad ha sido implicada en el desarrollo de viruria, viremia o NVBK en los receptores de trasplante renal [8].

El modo de transmisión viral en la población general no está bien dilucidado, pero es posible que las vías de infección sean por medio de contacto con secreciones. Se ha encontrado hasta un 40% de replicación de ADN de BK en las muestras de orina, 1% en aspirados nasofaríngeos obtenidos de lactantes con infecciones respiratorias. La posibilidad de transmisión fecal-oral ha sido recientemente planteada por la demostración de ADN en las aguas residuales urbanas. También se ha encontrado VBK en sangre, semen, tejidos genitales y biopsias cutáneas de pacientes sanos. También se ha registrado casos de transmisión transplacentaria de los poliomavirus [1] .

Factores de Riesgo para Desarrollo de Nefropatía por VBK.

La replicación del VBK ocurre durante estados de inmunosupresión. La viruria de VBK puede darse en el embarazo, cáncer, infección por HIV, diabetes y trasplante. Sin embargo, el desarrollo de viremia y nefropatía por VBK es raro que ocurra fuera del contexto de un trasplante renal. Los factores de riesgo para desarrollo de nefropatía por VBK en los receptores de trasplante renal son:

- *Relacionados con el Donador:* Donante fallecido, presencia de infección activa por BK o CMV, donador seropositivo y la ausencia de HLA-C7 [9].
- *Relacionados con el Receptor:* Adulto mayor, hombre, etnia caucásica, diabetes mellitus, infección por CMV, daño túbulo-renal previo, receptor seronegativo y la ausencia de HLA-C7[1].
- *Relacionados con el trasplante:* Tiempo de isquemia fría, función retardada del injerto, inmunosupresión, especialmente la inmunosupresión triple de manteniendo con base en tacrolimus, micofenolato de mofetilo (MMF) y esteroide [10], inducción o tratamiento de rechazo agudo con depletores de linfocitos y esteroides, incremento de HLA mismatch [8].
- *Relacionados con el Virus:* Variantes virales en VP1 y alteraciones en la secuencia en el NCCR [11].

Primo-infección

La presentación es subclínica en la mayoría de los casos. En los casos en los que presenta sintomatología generalmente se correlaciona con infección de la vía respiratoria superior. En algunas ocasiones debuta con cuadro de cistitis aguda, con o sin hematuria, sobre todo en pacientes con trasplante de médula ósea [8], [12], [13].

Fase Latente

Después de que la infección primaria se ha resuelto, el virus entra en estado latente y coloniza riñones, vejiga urinaria, próstata, testículos, túbulos seminíferos, cérvix, vulva, y los tejidos hematolinfoides (ganglios periféricos, amígdalas y monocitos) [14].

El sitio de latencia de predilección es el tracto urogenital, pudiendo ser detectado en más del 50% de los riñones humanos; y representa hasta el 95% de la viruria positiva determinada por PCR [2], sin que necesariamente esté causando patología alguna.

El segundo sitio potencial de latencia del VBK son las células mononucleares en sangre periférica, permitiendo la generación de inmunoglobulinas y celular T específicas (generación de memoria inmunológica)

Reactivación

Una vez reactivado el virus, a consecuencia de la potente inmunosupresión que recibe el receptor de trasplante renal, se produce la propagación de célula a célula y sin un sistema inmunológico que frene el proceso, se desarrolla en las células del túbulo una infección lítica progresiva con grandes inclusiones nucleares y perinucleares que

contienen viriones. La lisis de estas células infectadas resulta en la salida del virus a la luz tubular (viruria) y propagación a las células circundantes. Subsecuentemente, hay necrosis celular tubular que conduce a la formación de cilindros y denudación de la membrana basal. La destrucción de paredes capilares tubulares da como resultado la diseminación vascular del virus (viremia). Adyacente a la infiltración intersticial y tubulitis que señalan la presencia de infección activa, pueden estar áreas no afectadas, que carecen de cambios citopáticos, dando la característica en parche de esta nefropatía. Puede ocurrir daño colateral con necrosis y apoptosis de las células del túbulo no infectadas, junto con la disregulación de mediadores profibróticos que pueden producir disfunción y pérdida del aloinjerto [15].

Evolución de la NVBK en el injerto renal

La nefropatía por VBK se encuentra invariablemente asociada a la intensidad de la inmunosupresión, con temporalidad variable, que va desde los 6 días, hasta los 5 años postrasplante. Es más frecuente en el primer año postrasplante.

Se manifiesta primero como viruria, posteriormente viremia y luego causa nefritis, como se muestra en la Figura 1. Una vez que se detectó viruria, pasa de 1 a 3 meses hasta que puede ser detectada la viremia y para que llegue a causar NVBK transcurre en promedio de 1 a 12 semanas después de la viremia. Aproximadamente, el 50% de los pacientes que van a desarrollar viremia por VBK, lo harán en los primeros 3 meses postrasplante. La NVBK ocurre en los primeros 2 años postrasplante, y solo el 5% de casos entre los 2 y 5 años. [9].

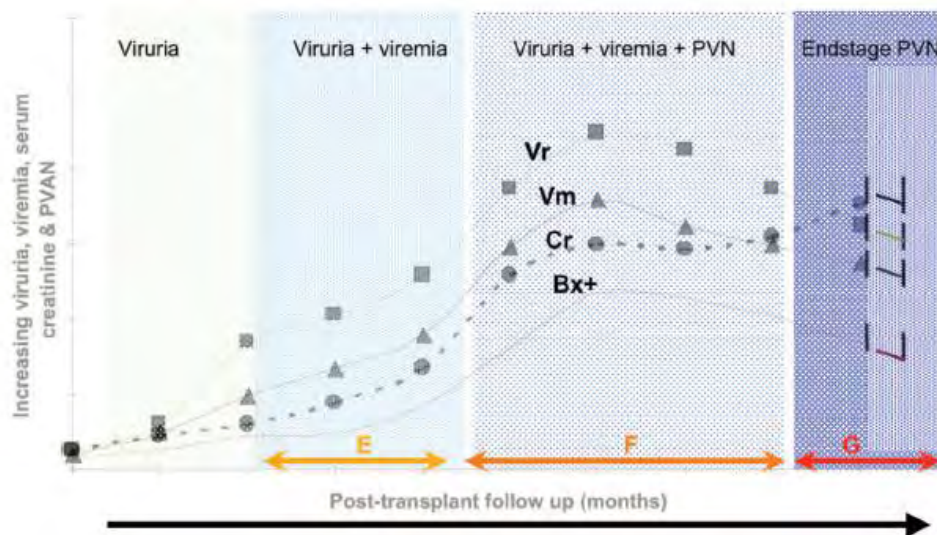


Figura 1. Prototipo del curso de la NVBK. Vr (viruria), Vm (viremia), Cr (creatinina sérica), Bx+ (biopsia positiva para NVBK). (E-G) son opciones de intervención clínica en la NVBK. E (disminución de inmunosupresión preventiva), F (intervención obligatoria),

G (intervención innecesaria o tardía). Del 50 al 100% pierden el injerto sin intervención [12].

Pruebas Diagnósticas

- Anticuerpos BK específicos

Se miden anticuerpos (IgG e IgM) específicos para las partículas semejantes a virus BK (VLP) utilizando técnica ELISA. Se ha demostrado que estos anticuerpos se encuentran positivos durante la infección aguda por VBK, determinada por la presencia de ADN viral medido por PCR. Una vez que la carga viral disminuye, incrementan los niveles de IgG y se mantienen positivos confiriendo memoria inmunológica al sujeto [16]. La IgM desaparece posterior a la resolución de la viremia aguda. De tal forma que la determinación de IgG permite establecer la seroprevalencia de la población general más no es útil para diagnóstico.

- Citológico de orina

El citológico de orina con tinción de Papanicolaou puede revelar células infectadas con VBK, también conocidas como células decoy o señuelo, que presentan núcleos alargados, con grandes inclusiones basofílicas intranucleares que representan a los miles de viriones. Este estudio tiene una sensibilidad del 25% y una especificidad del 84%. El hallazgo de células señuelo precede a la viremia aproximadamente por cuatro semanas [17].

La especificidad de la prueba se ve disminuida por la presencia de estas células en infecciones por adenovirus o CMV. Adicionalmente pueden estar ausentes y sin embargo presentar viruria significativa determinada por PCR. La PCR para VBK es 2 a 4 veces más sensible [15].

- PCR para BK

La PCR en tiempo real ha demostrado ser un método de tamizaje muy superior, con sensibilidad y especificidad en sangre del 100% y 91% y en orina del 100% y 78%, respectivamente. Según las guías KDIGO, una PCR para VBK en sangre mayor a 10 mil copias/ml se considera viremia significativa y una PCR para VBK en orina mayor a 10 millones de copias/ml, se considera viruria significativa [15]. De esta forma, la PCR para VBK es el método ideal para monitorizar la enfermedad, tanto su reactivación como para monitoreo de la respuesta al tratamiento.

Las guías KDIGO del 2009, del cuidado del receptor de trasplante renal y la American Journal of Transplantation sugieren cuantificar en plasma la presencia de VBK utilizando PCR mensualmente los primeros 3 a 6 meses luego del trasplante, posteriormente cada

3 meses hasta concluir el año. Además, monitorizar VBK si existe incremento injustificado de la creatinina sérica o luego del tratamiento de rechazo agudo [18].

- *Biopsia renal*

El “estándar de oro” para determinar la presencia de nefritis por VBK es la biopsia renal, no solo porque brinda el diagnóstico definitivo, sino que también establece el pronóstico de la patología. Se busca inclusiones de VBK en el epitelio tubular o células epiteliales de la cápsula de Bowman, estas lesiones están acompañadas con diferentes grados de infiltrado inflamatorio celular que pueden confundirse con rechazo agudo o coexistir estas dos entidades, por lo que es necesario corroborar los resultados por inmunohistoquímica, usando anticuerpos dirigidos específicamente contra poliomavirus (SV40). La positividad para SV40 está asociada con una especificidad cercana al 100% para nefropatía por poliomavirus, sin embargo, esto no distingue entre VBK y Virus JC, por lo que la correlación sérica es valiosa. Adicionalmente solo el VBK tiene predilección por el tejido renal y urotelial.

Por la presencia de lesiones en parches y los falsos negativos en fases tempranas de la NVBK, es necesario obtener al menos dos cilindros renales de sitios diferentes. Se ha registrado pérdida de casos hasta en un 33% si se toma 1 sola muestra tisular, y preferiblemente deben incluir médula, puesto que el VBK se encuentra con mayor frecuencia en esta área.

En la biopsia se distinguen tres patrones histológicos, con una amplia correlación clínica y pronóstica [12].

| Tabla 1.1.- Clasificación Histológica del patrón de afectación de la Nefritis por virus BK | |
|---|--|
| Hallazgos Histológicos | Correlación Clínica |
| Patrón A: | Estadio temprano o limitado: |
| Cambios citopáticos mínimos a leves (C1-2) en médula. Evidencia mínima de necrosis tubular y denudación de la membrana basal. Mínima infiltración intersticial inflamatoria, atrofia tubular y fibrosis (i, at, f ≤ 1). | Sin disfunción del injerto. Presencia de células señuelo en examen de rutina, viruria y viremia positiva. El diagnóstico de nefritis debe confirmarse por biopsia. Pronóstico Favorable. |
| Patrón B: | Estadio florido o desarrollado: |
| Cuerpos de inclusiones virales en > 25% de los túbulos en corteza y médula. Necrosis tubular y denudación de la membrana basal conspicua (C3-4). Infiltración intersticial significativa (i1-3). Atrofia tubular y fibrosis leve (at, f ≤ 2). | Disminución gradual de la función renal. La biopsia debe practicarse de inmediato. Debe hacerse diagnóstico diferencial de rechazo agudo y toxicidad por inhibidores de la calcineurina. La tasa de pérdida de injerto puede exceder el 50%. |

| | |
|---|---|
| Patrón C: | Estadio tardío: |
| Cambios citopáticos y daño tubular extenso en corteza renal (C4). Inflamación intersticial (i1-3). Atrofia tubular y fibrosis moderada a grave (at3, f 2-3) | Disfunción grave del injerto. Probable pérdida del injerto |

Modificado de: Madeiros y cols.[19]

Para obtener la clasificación antes mencionada, se utilizan la clasificación de BANFF para nefritis por VBK.

| Tabla 1.2.- Clasificación de BANFF para la nefritis por BK | | | | |
|--|---------------------------------|-----------------------------|----------------------|--------------|
| Cambios por poliomavirus | Cambios citopáticos virales (C) | Infiltrado Inflamatorio (i) | Atrofia tubular (at) | Fibrosis (f) |
| Ninguno | C0 | - | - | - |
| Mínimo | C1: afección tubular < 10% | i0: ≤ 10% | at0: ≤ 10% | f0: ≤ 10% |
| Leve | C2: afección tubular 11-25% | i1: 11-25% | at1: 11-25% | f1: 11-25% |
| Moderado | C3: afección tubular 26-50% | i2: 26-50% | at2: 26-50% | f2: 26-50% |
| Severo | C4: afección tubular ≥ 50% | i3: ≥ 50% | at3: ≥ 50% | f3: ≥ 50% |

Modificado de: Madeiros y cols. [19]

Afortunadamente, la frecuencia de casos con NVBK son pocos, comparados con los que hacen viremia y ambos son menores que los que se detectan en orina ya sea por presencia de células Señuelo (o Decoy por su denominación en inglés) o viruria, como se muestra en la figura 2.

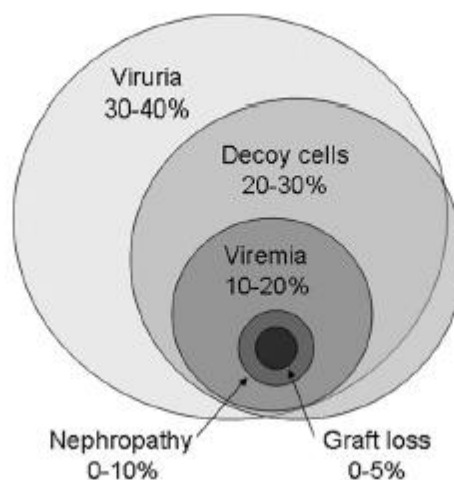


Figura 2. Prevalencia de VBK en los receptores de trasplante renal [15]

Tratamiento

Se ha determinado que la viruria y viremia pueden preceder a la NVBK por semanas o meses antes de ver incremento de la creatinina sérica, sugiriendo que el análisis rutinario de PCR para BK y tratamiento preventivo, puede ser una estrategia efectiva para evitar la progresión de la infección. Adicionalmente se ha determinado que niveles de viremia de >10.000 copias/ml está asociada con 93% de especificidad para la presencia de NVBK. Luego de reducir la inmunosupresión, se ha visto una disminución de los niveles de VBK en sangre a las 7 – 13 semanas, marcador que está ampliamente aceptado como el comienzo o la resolución de la Nefropatía por VBK [20]. Curiosamente, la viremia se resuelve antes que la viruria.

En un ensayo clínico prospectivo con 200 pacientes trasplantados renales se monitorizó PCR para VBK en sangre y orina, en el que se retiró el antimetabolito (azatioprina o micofenolato de mofetilo) si se detectaba viremia (> 2.000 copias/ml). Esta estrategia redujo la viremia en un 95% y redujo la progresión de NVBK, sin aumentar el riesgo de rechazo agudo, disfunción o pérdida del injerto [10]. Además, se encontró viruria más alta en el grupo tratado con micofenolato y tacrolimus (46%) versus el grupo tratado con ciclosporina y micofenolato. Lo que sugiere que el cambio de fármacos en el esquema inmunosupresor también puede ser útil para prevenir la NVBK. Los esquemas de reducción sugeridos en las guías KDIGO se mencionan en la Tabla 3.

Con la reducción de la inmunosupresión y el aclaramiento sérico del virus se evita pérdida del injerto renal en más del 80% de los casos. Con tasas de rechazo agudo subsecuente del 10 al 15%, que típicamente responden al tratamiento [21]. Sin embargo, en pacientes con disfunción progresiva del injerto sin respuesta a esta maniobra, el tratamiento antiviral debe ser considerado. Los protocolos y las tasas de éxito son heterogéneos, con una pérdida de injerto que oscila entre <10% y > 80% [17]. Los agentes antivirales se han utilizados pero el éxito de la terapia es más bien anecdótico. Dentro de las terapias utilizadas para el tratamiento de NVBK se incluyen Cidofovir, Leflunomida y quinolonas [22]. La eficacia de estos fármacos no está clara, y no se ha confirmado que estos agentes sean efectivos ni para el tratamiento o prevención de NVBK [17]. La inmunoglobulina intravenosa (IgIV) también ha sido usada como tratamiento de la NVBK por su efecto inmunomodulador, así como sus potenciales propiedades anti-VBK.

Aunque IgIV contiene anticuerpos específicos para VBK, los receptores seropositivos y los receptores con infecciones activas por VBK pueden tener títulos altos de anticuerpos

específicos para VBK, sin controlar la infección, lo que sugiere que la neutralización mediada por anticuerpos no contribuye al control viral. Sin embargo, en combinación con reducción de inmunosupresión, IgIV (2 a 3.5 g/kg) se utiliza como tratamiento inicial para NVBK [15] [23] y recurrencia de NVBK con presencia de rechazo agudo [24], y aunque Sener et al. [23] informaron que solo el 13% de los ocho receptores que fueron tratados con IgIV volvió a la diálisis, la mitad persiste con viremia. Wadei et al. [24] comparo sujetos con y sin tratamiento con IgIV, y la supervivencia del injerto fue igual en ambos grupos. Debido al costo [25], posibles efectos adversos [26], y eficacia no probada, uso de IgIV para la NVBK, su uso debe limitarse hasta que los estudios controlados sugieran un beneficio.

| Tabla 1.3.- Esquemas de reducción de la inmunosupresión sugeridos para el tratamiento de la nefritis por virus BK [17]. | | |
|--|---|---|
| Cambio | Disminución | Descontinuar |
| Tacrolimus → CsA (mantener niveles 100 – 150 ng/ml) (B-III) | Tacrolimus (mantener niveles <6ng/dl) (B-III) | Tacrolimus o MMF (mantener o cambiar a tratamiento con doble droga) |
| MMF → AZA (dosis ≤ 100mg/día) (B-III) | MMF en dosis ≤ 1g/día) (B-III) | CsA/prednisona (B-III) |
| Tacrolimus → sirolimus (mantener niveles < 6 ng/ml) (C-III) | CsA (mantener niveles 100 – 150 ng/ml) | Tacrolimus/prednisona (B-III) |
| MMF → sirolimus (mantener niveles < 6 ng/ml) (C-III) | | Sirolimus/prednisona (C-III) |
| MMF → Leflunomida (C-III) | | MMF/Prednisona (C-III) |

CsA: ciclosporina A; MMF: Micofenolato de mofetilo.

B-III: recomendación con evidencia moderada basada en la evidencia de autoridades en el tema, experiencia clínica, estudios descriptivos y reportes de comités de expertos.

C-III: pobre evidencia respalda la recomendación, basada en opinión de expertos, experiencia clínica, estudios descriptivos y reportes de comités de expertos.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El VBK es altamente prevalente en la población general, que va desde el 60 al 90% dependiendo de la población estudiada, típicamente adquirida durante la niñez, se presenta de manera asintomática en la gran mayoría de los casos, sin embargo, en los pacientes con trasplante renal es la principal causa de nefritis tubulointersticial infecciosa (del 1 al 10%), e invariablemente asociada a la intensidad de la inmunosupresión. El diagnóstico tardío lleva a un declive de la función renal irreversible, mala respuesta al tratamiento, y pérdida del injerto en cerca del 50% de los casos. La prevalencia es mayor entre los 3 y 6 meses postrasplante, encontrando positividad en sangre en un 20 a 40% en orina y de 5 a 15%. Luego del primer año, el riesgo de reactivación de virus BK disminuye (viremia del 3% y viruria del 9% aproximadamente).

Hasta el momento solo se hace seguimiento postrasplante con viruria, viremia o células señuelo para detectar la infección activa, sin embargo, no medimos la serología pretrasplante para establecer riesgo, incluso antes de iniciar la inmunosupresión.

En los pacientes en quienes se establece una viruria y viremia significativa, así como nefropatía por VBK establecida en biopsia renal, se debe disminuir la inmunosupresión. Luego de reducirla, se ha visto una disminución de los niveles de VBK en sangre entre las 7 y 13 semanas, marcador que está ampliamente aceptado como el comienzo o la resolución de la NVBK.

En México, se desconoce la seroprevalencia para VBK y se ignora si basados en la combinación del estatus serológico del donante y receptor se puede estratificar riesgos desde la etapa pretrasplante, procedimiento que ayudaría a individualizar el tipo de inducción y terapia de mantenimiento que requiere cada receptor de trasplante renal.

3. JUSTIFICACIÓN

La NVBK es una infección que ha incrementado en los receptores de trasplante renal a consecuencia de la inmunosupresión moderna potente dirigida a reducir el rechazo agudo y mejorar la supervivencia del aloinjerto. NVBK sin tratamiento conducen a disfunción o pérdida del aloinjerto renal, por lo que se han desarrollado protocolos de monitoreo para la detección temprana y la prevención de NVBK.

La recomendación internacional es dar seguimiento con viruria y viremia postrasplante durante el periodo de mayor riesgo (primer año), lo que busca prevenir la pérdida del injerto con el diagnóstico oportuno de esta entidad, en vista de que existe una correlación directa entre los niveles de viruria y el desarrollo de viremia, con posterior presentación de nefritis. Sin embargo, la PCR para VBK es costosa y poco accesible en la mayoría de hospitales en nuestro país.

El conocer el estatus serológico del donante (D) y receptor (R) en la etapa pretrasplante, nos permitirá encontrar al grupo de mayor riesgo (tentativamente donador positivo/receptor negativo), de tal manera que del costoso monitoreo con PCR se podría dirigir exclusivamente a dicha población, reduciendo los costos de atención en el resto de pacientes y facilitando la logística de seguimiento de los sujetos trasplantados. Adicionalmente, se ajustaría de manera personalizada la inmunosupresión acorde a dicho riesgo.

En el Instituto se hacen mas de 70 trasplantes renales al año, de tal manera que tenemos una población adecuada de pacientes para el presente este estudio.

4. HIPÓTESIS

Las parejas D+R- tienen mayor riesgo que las parejas D+R+, D-R+ y D-R-, de presentar viremia y viruria significativa, así como nefropatía por Virus BK, durante el primer año postrasplante.

5. OBJETIVOS

General

1. Establecer la seroprevalencia del virus BK en los donadores y receptores para trasplante renal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), e identificar el grupo de mayor riesgo para desarrollo de viruria, viremia y nefropatía por virus BK.

Específicos

1. Establecer la seroprevalencia del virus BK tanto en donadores como en receptores.
2. Identificar la frecuencia de pacientes en los grupos D+/R-, D+/R+, D-/R+ y D-/R-.
3. Conocer la incidencia de viremia y viruria significativa para virus BK ($>10^4$ copias/ml en sangre y $>10^7$ copias/ml en orina) en los receptores de trasplante renal durante el primer año postrasplante.
4. Determinar la incidencia de NVBK en los receptores de trasplante renal durante el primer año postrasplante.
Establecer si existe alguna de las combinaciones serológicas entre donante y receptor que se traduzca en mayor riesgo para el desarrollo de viremia, viruria y NVBK.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Es un estudio de dos fases:

- ***Primera fase:*** es un estudio trasversal para establecer seroprevalencia pretrasplante renal para VBK tanto para donadores como para receptoresx.
- ***Segunda fase:*** es un estudio de cohorte prospectiva y observacional de los pacientes reclutados en la primera fase, con seguimiento de hasta un año postrasplante.

Universo del estudio

- ***Primera fase:*** eran candidatos para incluirse en esta fase todas las parejas de donadores y receptores sometidos a trasplante renal durante el periodo de estudio, además de las muestras de seroteca disponibles, del laboratorio de trasplantes correspondientes a parejas donante/receptor estudiadas previo al inicio del estudio.
- ***Segunda fase:*** eran candidatos para incluirse en esta fase todas las parejas de donadores y receptores sometidos a trasplante renal exitoso durante el periodo de estudio.

Tamaño de la muestra

Se incluyó una muestra consecutiva por conveniencia de los pacientes que se trasplantaron desde el primero de abril del 2017 al 31 marzo del 2018. Se hizo un cálculo aproximado del tamaño requerido para el estudio, utilizando una fórmula para cálculo de tamaño de muestra de una proporción de base poblacional, donde existe una proporción esperada del 70%, con un nivel de confianza del 95% y una precisión absoluta del 10%. Con lo cual nos da un tamaño de muestra de 81 sujetos. Si esperáramos una proporción del 80% el tamaño de muestra baja a 62 (la prevalencia reportada va desde el 60 al 90%, siendo más alta en países subdesarrollados como el nuestro). Por lo tanto, el tamaño de la muestra será de 81 sujetos. Se continuará con el estudio hasta completar el número de pacientes requeridos

Lugar de realización

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del INCMNSZ.

Período de estudio

El protocolo fue aprobado por el comité de ética el día 12 de junio del 2017, fecha en que inició el reclutamiento de pacientes hasta 1 de abril del 2018. Los pacientes reclutados fueron seguidos hasta por un año postrasplante o hasta el cierre del estudio que fue el 31 de mayo del 2018, lo que ocurriera primero.

Criterios de selección

1. Criterios de Inclusión

Primera Fase: Estudio Transversal

- Población adulta: mayores de 18 años.
- Candidatos a trasplante renal de donante vivo ó fallecido que se encuentren en lista de espera en el INCMNSZ.
- Muestras de seroteca de parejas de pacientes (donante/receptor) ya sometidos a trasplante renal en el Instituto.

Segunda Fase: Cohorte prospectiva

- Población adulta: mayores de 18 años.
- Receptores de trasplante renal de donante vivo y sus respectivos donadores, que fueron trasplantados en el INCMNSZ durante el periodo de estudio.
- Receptores de trasplante renal de donante fallecido cuya muestra del donante fallecido estuvo disponible para estudio de serología en la primera fase.

2. Criterios de Exclusión (ambas fases)

- Incapacidad de firmar el consentimiento informado.
- Pacientes que rechazaron participar en el estudio.

3. Criterios de eliminación

- Pacientes en los que no se estableció la seroprevalencia pretrasplante.
- Pacientes en quienes no se realizó PCR para VBK en sangre y orina a los 3 y 6 meses postrasplante.
- Pacientes a quienes no se realizó biopsias protocolizadas al menos 1 en el año.
- Pacientes que pierdan el injerto o fallezcan antes de los seis meses por cualquier otra causa.
- Pacientes que retiren consentimiento antes de los 3 meses.

Definición de Variables

| Variable | Definición | Tipo de variable | Escala de medición |
|---|--|-------------------------|---|
| Edad | Años cumplidos a la fecha del trasplante | Cuantitativa | Años |
| Género | Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer | Nominal | Masculino Femenino |
| Nivel socioeconómico | Nivel socioeconómico establecido por trabajo social del instituto | Nominal | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 |
| Trasplante Renal Previos | Historia de trasplante renal previo (uno o varios) | Nominal | Si No |
| Tipo de Donador Renal | Donante renal vivo o fallecido | Nominal | Vivo Fallecido |
| Haplotipos | Haplotipos compartidos con el donador | Nominal | 0 1 2 |
| Etiología de Enfermedad Renal Crónica | Patología de base que provocó pérdida de la función renal de los riñones nativos. | Nominal | - Desconocido - Nefropatía Diabética - Lupus Eritematoso Generalizado - Glomerulonefritis no Lúpica - Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante - Otros |
| Tipo de Terapia de sustitución renal | Terapia de sustitución renal en la que el paciente estuvo antes del trasplante renal actual. | Nominal | Hemodiálisis Diálisis Peritoneal Anticipado |
| Tiempo en terapia de sustitución renal | Tiempo acumulado en terapia de sustitución renal (hemodiálisis y/o diálisis peritoneal) previo al trasplante. Si el paciente tuvo trasplante renal previo no se tomó en cuenta esos meses con injerto funcional. | Cuantitativa | Meses |
| %PRA | Porcentaje de positividad del panel de anticuerpos reactivos calculado a partir de la prueba de "Single Antigen", tanto para HLA clase I como clase II | Cuantitativo | Porcentaje |
| Anticuerpos Donador Específico (ADE) | Presencia de anticuerpos HLA en el receptor dirigidos contra su donador | Nominal | Si No |

| | | | |
|---|--|--------------|---|
| Riesgo para Citomegalovirus | Riesgo establecido según el seroestatus (IgG) del donador y receptor, pretrasplante. | Nominal | Alto (D+/R-) Medio (D±/R+) Bajo (D-/R-) |
| Tuberculosis latente (n,%) | PPD > 5mm en paciente asintomático, con placa de tórax normal, o cultivo para micobacterias en esputo y orina negativos | Nominal | Si No |
| Isquemia Fría | Tiempo a partir del cual el injerto es enfriado mediante solución de perfusión fría tras la procuración del riñón, con posterior almacenamiento a 4°C. Este tiempo finaliza cuando el tejido alcanza temperatura fisiológica durante el proceso de implantación. | Cuantitativo | Minutos |
| Isquemia Tibia | Tiempo intermedio entre isquemia fría y caliente, en la que el injerto permanece a temperatura fisiológica, hasta que alcanzar los 4°C. | Cuantitativo | Minutos |
| Isquemia Caliente | Inicia cuando los vasos del donante son clampeados y termina cuando se perfunde el riñón con la solución de preservación fría. | Cuantitativo | Minutos |
| Inducción | Medicamentos utilizados en el peritrasplante para disminuir el riesgo de rechazo agudo. También se incluyó la realización de plasmaféresis como método de desensibilización pretrasplante. | Nominal | - Ninguno - Basiliximab - Timoglobulina - Plasmaferesis + Timoglobulina |
| Inmunosupresión de Mantenimiento | Combinación de medicamentos inmunosupresores de mantenimiento en el postrasplante | Nominal | - PDN + MMF + FK - PDN + MMF + CYA - PDN + AZA + FK - PDN + AZA + CyA - PDN + ICN - PDN - Otros |
| Trasfusión Sanguínea peri trasplante | Trasfusión de algún hemoderivado durante el procedimiento quirúrgico o dentro de las primeras 24 horas posteriores | Nominal | Si No |
| Función retardada del injerto | Requerimiento de hemodiálisis o diálisis | Nominal | Si No |

| | | | |
|---------------------------------|---|--------------|------------|
| | peritoneal dentro de los 7 primeros días postrasplante. | | |
| Seroprevalencia para VBK | Porcentaje de donadores y receptores positivos para IgG de VBK por método de ELISA cualitativo en el periodo pretrasplante | Cuantitativo | Porcentaje |
| Seroconversión para VBK | Porcentaje de receptores que siendo IgG para VBK negativos pretrasplante, resultaron positivos al repetir la prueba a los 6 meses o más del periodo postrasplante | Cuantitativo | Porcentaje |
| Viruria BK significativa | ≥10 millones de copias/ml de virus BK en orina detectadas por método de PCR | Cuantitativo | Copias/ml |
| Viremia BK Significativa | ≥10 mil de copias/ml de virus BK en plasma detectadas por método de PCR | Cuantitativo | Copias/ml |
| Nefropatía por VBK | Hallazgos histopatológicos de nefritis con SV40 positivo. | Nominal | Si No |

PDN (prednisona), MMF (micofenolato de mofetilo), FK (tacrolimus), AZA (azatioprina), CyA (ciclosporina A).

Procedimientos

Los pacientes participantes fueron reclutados de la clínica de trasplante renal, para aquellos que ya estaban listos y con fecha programada de trasplantes o justo al momento de hospitalizarse para el trasplante renal.

Con respecto a los receptores de donantes fallecidos, se invitaban a participar una vez que se definía la intención de trasplantarlos de un donante determinado y la muestra se tomaba al ser canalizados. La muestra de su donante se recuperaba del sobrante del suero utilizado en infectología.

Las muestras de seroteca utilizadas fueron aquellas muestras de parejas trasplantadas recientemente (previo al inicio del estudio) y cuyo suero era sobrante y se pretendía eliminar.

Para los pacientes de la cohorte, la vigilancia de los pacientes se efectuó mediante las consultas de control programadas de manera habitual para evaluación clínica y ajustes de prescripción del tratamiento. El protocolo de seguimiento con PCR para VBK se llevó a cabo conforme a la última actualización del protocolo institucional, con mediciones cada mes durante los tres primeros meses, posteriormente cada tres meses hasta completar el año.

Todas las muestras de suero fueron congeladas a -70°C hasta su medición. La noche previa se descongelaron las muestras en el cuarto frío ($2 - 8^{\circ}\text{C}$). La determinación de IgG contra virus BK se realizó mediante la prueba cualitativa de ELISA IgG-BK (MyBioSource Inc, San Diego, CA). Cada set de ELISA contaba con 96 pocillos, mismo que contenía 2 controles positivos y 2 controles negativos. En cada pocillo se colocó $10\ \mu\text{l}$ de suero junto con $40\ \mu\text{l}$ de solución diluyente, luego se añadió $100\ \mu\text{l}$ de reactivo conjugado a todos los pocillos, se incubó por 1 hora a 37°C . Posteriormente se hizo 4 lavados de $30\ \mu\text{l}$ cada uno con buffer de lavado, y se colocó cromógeno A y B. Se incubó por 20 min a 37°C cubierto de la luz. Se añadió $50\ \mu\text{l}$ de solución de frenado en cada pocillo. Inmediatamente se llevó al microlector de placas ELISA (EPOCH/2, BioTek Instruments, Inc, USA). La escala de medición es cualitativa y se consideró positiva una muestra con mediciones > 0.15 como lo señala el kit.

En el protocolo del Instituto están establecidas biopsias por protocolo a los 3 y 12 meses postrasplante, además de las biopsias por disfunción del injerto (elevación $\geq 0.3\ \text{mg/dL}$ respecto de la basal o aparición/incremento de microalbuminuria) o aparición de anticuerpos anti-HLA donante específicos *de novo*. Todas ellas se utilizaron para definir la presencia o ausencia de NVBK.

Toda la información se recolectó en formatos ex profeso para ello para posteriormente pasar la información a una base de datos en Excel.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Se utilizó estadística descriptiva según el nivel de medición de las variables. Las variables categóricas se muestran como frecuencias y porcentajes, mientras que las variables numéricas continuas las presentamos como media +/- desviación estándar para aquellas de distribución normal y mediana con cuartil 25 y 75 para las de distribución anormal. Para comparación de variables categóricas entre los grupos de riesgo para infección por VBK se utilizó χ^2 , mientras que para las variables numéricas continuas se utilizó Anova de una vía o Kruskal-Wallis según aplicara. Para analizar el tiempo a la aparición de la primera evidencia de replicación viral (PCR VBK) se utilizaron curvas de Kaplan-Meier y con uso de Log Rank para comparación de las curvas. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo se realizó bajo los lineamientos de buenas prácticas clínicas y acorde a la declaración de Helsinki. Tiene mínimos riesgos para los pacientes participantes, relacionados a la toma de muestras de sangre, que serían los estudios adicionales que se realizarían, a los ya establecidos por el protocolo de trasplantes.

Se solicitó consentimiento informado previo el ingreso al estudio. Para que resultara más claro, se hizo un consentimiento informado para receptor y otro para donador vivo. El estudio fue autorizado por los Comités de Investigación y de Ética en Investigación del INCMNSZ el 12 de junio de 2017, con referencia # 2227 (ver Anexo 1.4).

9. RESULTADOS

Fase 1: Estudio Transversal

Para esta fase, se incluyeron 77 parejas candidatas a trasplante renal, de las cuales fueron 38 de donante vivo y 25 de donante fallecido. Además, se incluyeron 28 muestras de la seroteca que incluyeron 17 donantes y 11 receptores.

En total, se realizó medición cualitativa de IgG para virus BK por método de ELISA en 80 donantes y 88 receptores renales. La proporción de pacientes hombres fue semejante en donantes y receptores, receptores más jóvenes que donantes (38.5 vs 45 años); casi la mitad de donadores son donante fallecido. Un 63% de los receptores no comparten haplotipos con su donante. La mayoría de receptores estaban en hemodiálisis al momento del trasplante y la mayoría tenían un PRA entre 1 y 30% y una tercera parte tenían anticuerpos donante-específico. En resto de características generales se muestra en la Tabla 9.1.

| Tabla 9.1.- Características generales de la población estudiada (n= 168) | | |
|---|-------------------------------|--------------------------------|
| Variable | Donadores N=80 (%) | Receptores N=88 (%) |
| Hombre (n, %) | 40 (50.0) | 52 (59.0) |
| Edad (años) (mediana, RIC) | 45 (34.5-50.0) | 38.5 (28.0-52.0) |
| Re-trasplante (n, %) | N/A | 12 (13.6) |
| Donante Fallecido (n, %) | 25 (31.2) | N/A |
| # HLA compartidos (receptor con donante) | | |
| 0 | N/A | 55 (62.5) |
| 1 | | 27 (30.6) |
| 2 | | 6 (6.9) |
| Causa de muerte (n=25) | | N/A |
| ECV | 14 (56.0) | |
| TCE | 8 (32.0) | |
| Otros | 3 (12.0) | |
| Etiología de ERC del receptor (n, %) | | |
| Desconocida | | 36 (41.0) |
| Diabetes Mellitus | | 17 (19.3) |
| LEG | N/A | 12 (13.6) |
| GMN | | 8 (9.1) |
| ERPAD | | 6 (6.8) |
| Otros | | 9 (10.2) |
| Tipo de TSR (n,%) | | |
| Hemodiálisis | | 37 (42.0) |
| Diálisis Peritoneal | N/A | 22 (25.0) |
| HD/DP | | 21 (23.8) |
| Anticipado | | 8 (9.2) |
| Meses de TSR (mediana, RIC) | N/A | 25.5 (14.0-50.5) |

| | | |
|---|-----|-----------|
| % PRA Clase I pre TR (n,%) | | |
| 0 | N/A | 25 (28.4) |
| 1-30 | | 58 (66.0) |
| >31 | | 5 (5.6) |
| % PRA Clase II pre TR (n,%) | | |
| 0 | N/A | 25 (28.4) |
| 1-30 | | 58 (66.0) |
| >31 | | 5 (5.6) |
| Anticuerpos donador específico pretrasplante (n,%) | N/A | 25 (28.4) |
| Serología para CMV (D/R) | | |
| Riesgo Alto (D+/R-) | N/A | 53 (60.0) |
| Riesgo Intermedio/Bajo (D+/R± o D-/R-) | | 35 (40.0) |
| Tuberculosis latente | N/A | 26 (29.5) |
| Nivel socioeconómico (n,%) | | |
| 1 a 2 | N/A | 47 (53.4) |
| 3 a 7 | | 41 (46.6) |

La seroprevalencia en donantes fue de 58%, mientras que en receptores fue de 62.5% (ver tabla 9.2).

| Tabla 9.2.- Seroprevalencia en donantes y receptores | | |
|---|-------------------------------|---------------------------------|
| IgG VIRUS BK | Donantes n =80 (%) | Receptores n =88 (%) |
| Seronegativos | 35 (43.8%) | 33 (37.5%) |
| Seropositivos | 45 (56.2%) | 55 (62.5%) |

Una vez establecido el estatus serológico en donadores y receptores, se formaron cuatro combinaciones del resultado serológico entre las parejas de donante (D) y receptor (R) como lo muestra la tabla 9.3. El grupo clasificado de alto riesgo (D+/R-) tuvo una frecuencia del 29.5%, como lo muestra la Tabla 9.3.

| Tabla 9.3.- Grupos de riesgo según el seroestatus Donante/Receptor (D/R) | |
|---|-----------------|
| Grupos de Riesgo | n=88 (%) |
| Riesgo para BK (D/R) | |
| -Riesgo Alto (D+/R-) | 26 (29.5) |
| -Riesgo Intermedio (D+/R+) | 40 (45.5) |
| -Riesgo Bajo (D-/R-) | 22 (25) |

Los receptores (n=88) se dividieron en dos grupos: aquellos seropositivos y los seronegativos, con la finalidad de comparar sus características basales y tratar de encontrar factores de riesgo asociados a una serología positiva. Como se podrá ver en la Tabla 9.4, ninguna variable mostró asociación con estatus serológico.

| Tabla 9.4.- Análisis de factores asociados a estatus serológico positivo en receptores de trasplante renal (n=88) | | | |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| Variable | Receptor Seropositivo n=40 (%) | Receptor Seronegativo n=48 (%) | Valor de p |
| Grupo etario (n, %) | | | |
| - < 35 años | 14 (35.0) | 24 (50.0) | 0.258 |
| - 35 - 50 años | 11 (27.5) | 13 (27.1) | |
| - >50 años | 15 (37.5) | 11 (22.9) | |
| Hombre (n, %) | 26 (65.0) | 26 (54.2) | 0.417 |
| Trasplante Previo (n, %) | 5 (12.5) | 7 (14.6) | 1.000 |
| Nivel Socioeconómico | | | |
| - 1 y 2 | 20 (50.0) | 27 (56.2) | 0.711 |
| - 3 – 7 | 20 (50.0) | 21 (43.8) | |
| Etiología de ERC (n, %) | | | |
| -Desconocida | 17 (42.5) | 19 (39.5) | 0.529 |
| -Diabetes Mellitus | 9 (22.5) | 8 (16.7) | |
| -LEG | 3 (7.5) | 9 (18.8) | |
| -GMN | 4 (10.0) | 4 (8.3) | |
| -Otros | 7 (17.5) | 8 (16.7) | |
| Tipo de TSR (n,%) | | | |
| - Hemodiálisis | 14 (35) | 23 (47.9) | 0.270 |
| - Diálisis Peritoneal | 11 (27.5) | 11 (22.9) | |
| - HD/DP | 9 (22.5) | 12 (25.0) | |
| - Anticipado | 6 (15.0) | 2 (4.2) | |
| Meses de TSR (mediana, RIC) | 26.5 (15.3 – 61.3) | 24.0 (12.0 – 43.8) | 0.421 |
| % PRA Clase I pre TR (n, %) | | | |
| -0 | 14 (35.0) | 11 (22.9) | 0.071 |
| -1-30 | 26 (65.0) | 32 (66.7) | |
| ->30 | 0 (0.0) | 5 (10.4) | |
| % PRA Clase II pre TR (n, %) | | | |
| -0 | 11 (27.5) | 14 (29.2) | 0.947 |
| -1-30 | 27 (67.5) | 31 (64.5) | |
| ->30 | 2 (5.0) | 3 (6.3) | |
| Anticuerpos donador específico pretrasplante (n,%) | 11 (27.5) | 14 (29.2) | 1.000 |

Al igual que en los receptores, los donantes fueron clasificados en dos grupos, aquellos seropositivos y los seronegativos. Como se puede ver en la tabla 9.5, ninguna característica basal se asoció a estatus seropositivo en los donantes.

| Tabla 9.5.- Análisis de factores asociados a estatus serológico positivo en donantes renales (n=80) | | | |
|---|---------------------------|---------------------------|------------|
| Variable | Seropositivo Donador N=45 | Seronegativo Donador N=35 | Valor de p |
| Grupo etario (n, %) | | | |
| - < 35 años | 10 (22.2) | 10 (28.6) | 0.665 |
| - 35 - 50 años | 24 (53.3) | 19 (54.3) | |
| - >50 años | 11 (24.5) | 6 (17.1) | |
| Hombre (n, %) | 22 (48.9) | 18 (51.4) | 1.000 |
| Algún componente de Síndrome Metabólico (HAS, DM2, obesidad) (n, %) | 5 (11.1) | 2 (5.7) | 0.459 |

Segunda Fase: Estudio de Cohorte

Para la segunda fase del estudio se contaba con 77 receptores renales con sus respectivos donantes que se captaron prospectivamente y a los cuales se les realizó IgG para VBK en la etapa pretrasplante. De estos, 1 paciente falleció a las 48 horas postrasplante, cumpliendo con criterios de eliminación. De esta manera para el estudio de cohorte, se cuenta con 76 receptores renales con seguimiento postrasplante de hasta 1 año. La figura 9.1 muestra la clasificación de los sujetos acorde a la combinación del estatus serológico donante/receptor.

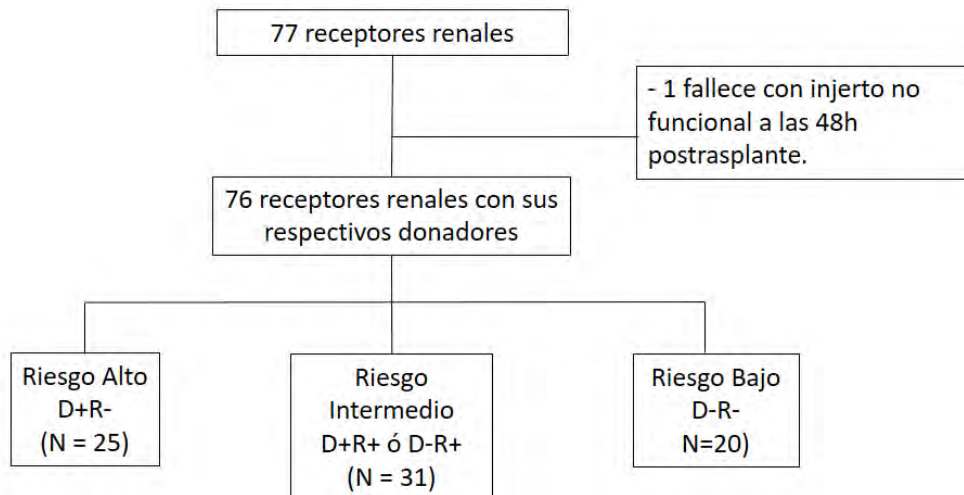


Figura 9.1.- Número de receptores renales incluidos en la cohorte acorde a su clasificación de riesgo.

Los 76 pacientes incluidos en la cohorte prospectiva, fueron divididos para su análisis en aquellos considerados de alto riesgo para adquirir la infección por VBK (D+/R-) y el resto de pacientes, es decir, se agrupó los de riesgo intermedio y los de bajo riesgo para compararlos con los de alto riesgo. La tabla 9.1 compara las características basales de ambos grupos. En ella se observa mayor proporción de trasplante renal de donante fallecido en el grupo de alto riesgo, mayor frecuencia de pacientes con LEG como causa de enfermedad renal en el grupo de alto riesgo y un nivel de %PRA clase I más elevado en el grupo de alto riesgo.

| 9.1.1.1 Tabla 9.6.- Comparación de características basales entre los receptores de alto riesgo y el los pacientes de riesgo intermedio y bajo. | | | |
|---|---|--|----------|
| Variable | Riesgo Alto (D+/R-) n=25 (%) | Riesgo Intermedio y Bajo (D+/R+, D-/R+, D-/R-) n=51 (%) | P |
| Donante Hombre (n, %) | 16 (64.0) | 25 (49.0) | 0.324 |
| Receptor Hombre (n, %) | 12 (48.0) | 31 (60.8) | 0.418 |
| Re-trasplante (n, %) | 5 (20.0) | 4 (7.8) | 0.145 |
| Donante Fallecido (n, %) | 17 (68.0) | 21 (41.2) | 0.051 |
| # HLA compartidos | | | |
| -0 | 18 (72.0) | 32 (62.7) | 0.411 |
| -1 | 5 (20.0) | 17 (33.3) | |
| -2 | 2 (8.0) | 2 (4.0) | |
| Etiología de ERC (n, %) | | | |
| -Desconocida | 8 (32.00) | 24 (47.0) | 0.035 |
| -Diabetes Mellitus | 3 (12.0) | 11 (21.6) | |
| -LEG | 8 (32.0) | 2 (3.9) | |
| -GMN | 2 (8.0) | 5 (9.8) | |
| -ERPAD | 1 (4.0) | 3 (5.9) | |
| -Otros | 3 (12.0) | 6 (11.8) | |
| LEG y GMN como causa de ERC (n,%) | 10 (40) | 7 (13.7) | 0.022 |
| Tipo de TSR (n,%) | | | |
| - Hemodiálisis | 9 (36.0) | 21 (41.2) | 0.678 |
| - Diálisis Peritoneal | 6 (24.0) | 16 (31.4) | |
| - HD/DP | 8 (32.0) | 10 (19.6) | |
| - Anticipado | 2 (8.0) | 4 (7.8) | |
| Meses de TSR (mediana, RIC) | 39 (16 – 83) | 24 (15 – 37) | 0.181 |
| % PRA Clase I pre TR (n,%) | | | |
| -0 | 2 (8.0) | 19 (37.2) | 0.009 |
| -1-30 | 20 (80.0) | 31 (60.8) | |
| ->31 | 3 (12.0) | 1 (2.0) | |
| % PRA Clase II pre TR (n,%) | | | |
| -0 | 8 (32.0) | 13 (25.5) | 0.834 |
| -1-30 | 16 (64.0) | 36 (70.5) | |
| ->31 | 1 (4.0) | 2 (4.0) | |
| Anticuerpos antidonador específico preTR (n,%) | 10 (40.0) | 14 (27.5) | 0.399 |

| | | | |
|---|-----------|-----------|-------|
| Uso de timoglobulina como inducción (n,%) | 19 (76.0) | 31 (60.8) | 0.291 |
| Serología para CMV | | | |
| -Riesgo Alto | 2 (8.0) | 8 (15.7) | 0.350 |
| -Riesgo Intermedio/Bajo | 23 (92.0) | 43 (84.3) | |
| Tb latente (n,%) | 8 (32.0) | 15 (29.4) | 0.768 |
| Nivel socioeconómico (n,%) | | | |
| -1 a 2 | 16 (64.0) | 26 (50.9) | 0.145 |
| -3 a 7 | 9 (36.0) | 25 (49.1) | |

De esta manera, se comparó la proporción de pacientes que desarrollaron viruria significativa entre los pacientes de alto riesgo comparados con el resto de pacientes por método de Kaplan meier, sin encontrar diferencia entre ambos grupos.

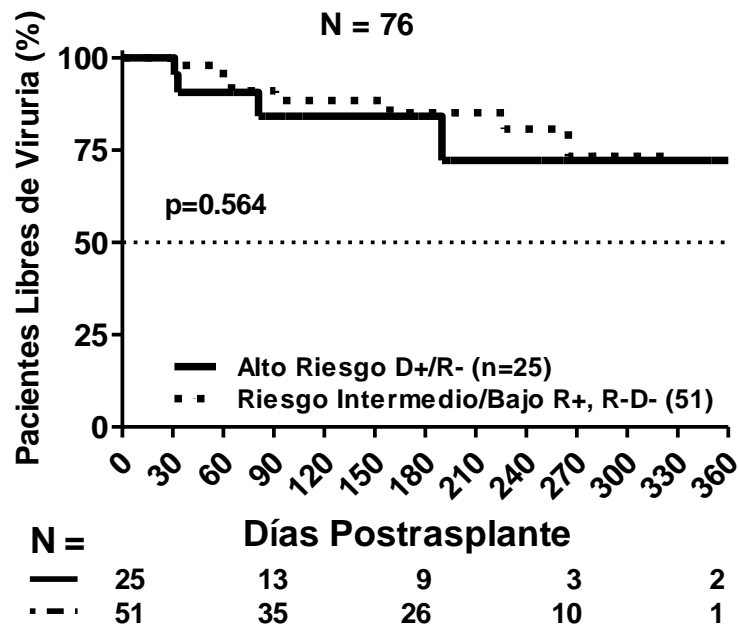


Figura 9.2.- Comparación de pacientes que desarrollaron viruria significativa entre pacientes de alto riesgo y aquellos de riesgo intermedio y bajo.

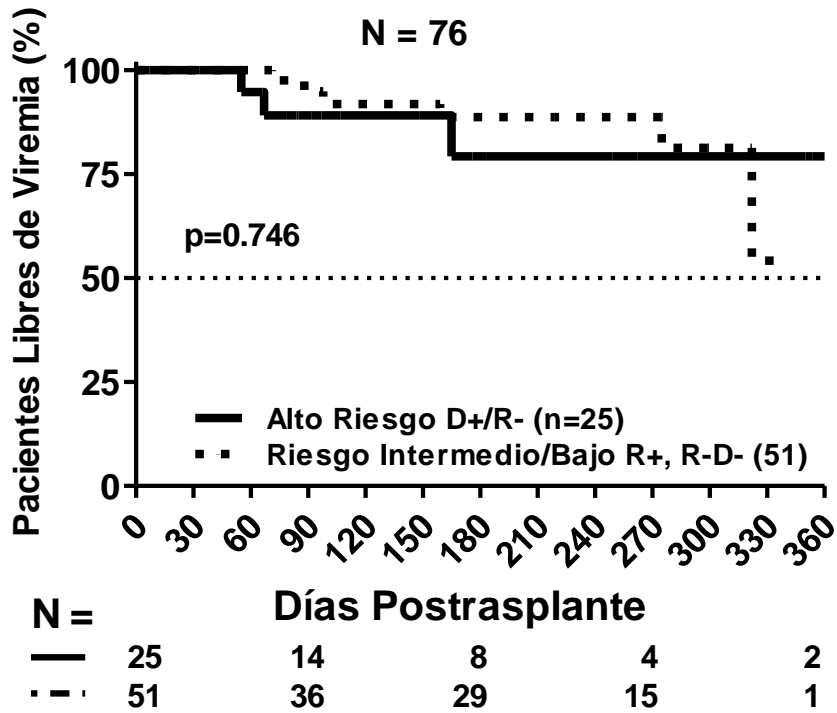


Figura 9.3.- Comparación de pacientes que desarrollaron viremia significativa entre pacientes de alto riesgo y aquellos de riesgo intermedio y bajo.

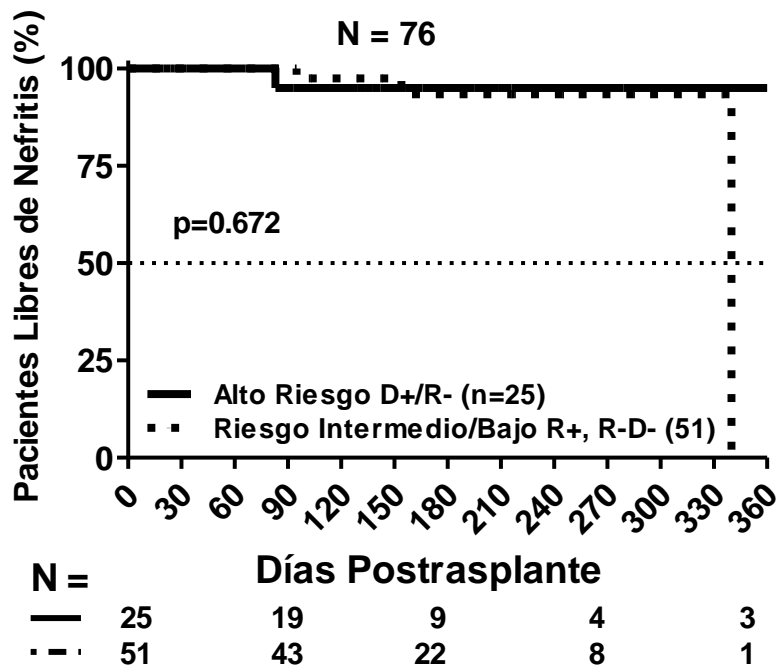


Figura 9.4.- Comparación de pacientes que desarrollaron nefritis por virus BK entre pacientes de alto riesgo y aquellos de riesgo intermedio y bajo.

Posteriormente, se analizó la población de la cohorte para ver los factores asociados con el desarrollo de viruria significativa, viremia significativa y nefritis por virus BK. En la tabla 9.2 se muestra la comparación de características basales entre aquellos pacientes con viruria significativa y aquellos sin viruria. Como se podrá observar solo el tiempo de isquemia tibia fue menor en los que desarrollaron viruria significativa, mientras que hubo una tendencia a mostrar asociación entre mayores niveles de tacrolimus y el desarrollo de viruria significativa.

| Tabla 9.7.- Factores de riesgo asociados al desarrollo de viruria significativa para VBK en la etapa postrasplante. | | | |
|--|--|--|-------------------|
| Variable | Viruria Significativa n= 13 (%) | Sin Viruria Significativa n= 63 (%) | Valor de P |
| Edad del Receptor (años) (mediana, RIC) | 41 (23 – 51) | 35 (29 -52) | 0.767 |
| Hombre (n, %) | 6 (46.1) | 37 (58.7) | 0.599 |
| ERC secundaria a GMN o LEG | 5 (38.4) | 12 (19.0) | 0.151 |
| Tipo de TSR (n, %) | | | |
| HD | 7 (53.9) | 23 (36.5) | 0.691 |
| DP | 3 (23.1) | 19 (30.2) | |
| HD/DP | 2 (15.3) | 16 (25.4) | |
| Anticipado | 1 (7.7) | 5 (7.9) | |
| Tiempo en diálisis (meses) (mediana, RIC) | 21 (17.5 – 56.5) | 14 (26 – 45) | 0.945 |
| Nivel socioeconómico (n, %) | | | |
| 1 y 2 | 8 (61.5) | 32 (50.8) | 0.688 |
| 3 – 7 | 5 (38.5) | 31 (49.2) | |
| Trasplantes Previos (n, %) | 2 (15.3) | 7 (11.1) | 0.647 |
| Donante Fallecido (n, %) | 8 (61.5) | 30 (47.6) | 0.542 |
| Haplotipos (n, %) | | | |
| 0 HLA | 8 (61.5) | 42 (66.7) | 0.888 |
| 1 HLA | 4 (30.8) | 18 (28.6) | |
| 2 HLA | 1 (7.7) | 3 (4.7) | |
| PRA clase I (n,%) | | | |
| 0 | 4 (30.8) | 17 (27.0) | 0.859 |
| 1 - 30 | 8 (61.5) | 43 (68.3) | |
| > 30 | 1 (7.7) | 3 (4.7) | |
| PRA clase II (n,%) | | | |
| 0 | 3 (23.1) | 18 (28.5) | 0.713 |
| 1 - 30 | 9 (69.2) | 43 (68.2) | |
| > 30 | 1 (7.7) | 2 (3.2) | |
| ADE's Pretrasplante (n, %) | 4 (30.7) | 20 (31.7) | 1.000 |
| Riesgo Alto para CMV (n, %) | 10 (76.9) | 41 (65.1) | 0.526 |
| Tuberculosis Latente (n,%) | 4 (30.7) | 20 (31.7) | 1.000 |
| IF (min) (mediana, RIC) | 897 (45 – 1471) | 44 (127 – 1120) | 0.327 |
| IT (min) (mediana, RIC) | 43 (33 – 47) | 48 (30 – 68) | 0.049 |
| IC (min) (mediana, RIC) | 0 (0 – 3) | 2 (0 – 3) | 0.371 |

| | | | |
|--|----------------|----------------|-------|
| Transfusión Sanguínea (n,%) | 3 (23.1) | 10 (15.8) | 0.686 |
| Inducción con Timoglobulina (n, %) | 10 (76.9) | 40 (63.5) | 0.524 |
| Función retardada del Injerto (n,%) | 1 (7.7) | 7 (11.1) | 1.000 |
| Riesgo Alto para VBK (n, %) | 5 (38.4) | 20 (31.7) | 0.748 |
| Tiempo a Viruria (días) (mediana, RIC) | 81 (44 – 192) | 150 (65 - 259) | 0.140 |
| Promedio FK hasta viruria significativa (mediana, RIC) | 11 (9 – 11) | 10 (8 – 11) | 0.167 |
| Tiempo a Viremia (días) (mediana, RIC) | 98 (69 – 220) | 176 (66 – 264) | 0.783 |
| Promedio FK hasta viremia significativa (mediana, RIC) | 11 (9 – 13) | 10 (8 – 11) | 0.093 |
| Tiempo a NVBK (días) (mediana, RIC) | 138 (90 – 206) | 142 (94 – 216) | 0.654 |
| Seguimiento Total (días) (mediana, RIC) | 204 (95 – 279) | 183 (75 – 273) | 0.366 |

Respecto a la viremia, se buscó los factores de riesgo asociados al desarrollo de viremia y se encontró que los tiempos de isquemia tibia fueron menores en aquellos con viremia significativa ($p=0.034$) y hubo una tendencia a ser menores los tiempos de isquemia caliente ($p=0.076$). Por otro lado, los niveles de tacrolimus tienden a ser mayores en el grupo con viremia significativa ($p=0.051$).

Tabla 9.8.- Factores de riesgo asociados al desarrollo de viremia significativa para VBK en la etapa postrasplante.

| Variable | Viremia Significativa n= 9 (%) | Sin Viremia Significativa n= 67 (%) | Valor de P |
|---|-----------------------------------|--|------------|
| Edad del Receptor (años) (mediana, RIC) | 39 (23 – 50) | 38 (29 – 52) | 0.601 |
| Hombre (n, %) | 5 (55.5) | 38 (56.7) | 1.000 |
| ERC secundaria a GMN o LEG (n,%) | 3 (33.3) | 14 (20.8) | 0.410 |
| Tiempo en diálisis (meses) (mediana, RIC) | 27 (18 – 62) | 26 (14 – 44) | 0.658 |
| Nivel Socioeconómico (n,%) | | | |
| 1 y 2 | 6 (66.7) | 34 (50.7) | 0.486 |
| 3 – 7 | 3 (33.3) | 33 (49.2) | |
| Trasplantes Previos (n, %) | 1 (11.1) | 8 (11.9) | 1.000 |
| Donante Fallecido (n, %) | 7 (77.7) | 31 (46.2) | 0.153 |
| Haplotipos (n,%) | | | |
| 0 HLA | 7 (77.8) | 43 (64.1) | 0.631 |
| 1 HLA | 2 (22.2) | 20 (29.8) | |
| 2HLA | 0 (0.0) | 4 (5.9) | |
| PRA clase I (n,%) | | | |
| 0 | 3 (33.3) | 18 (26.8) | 0.720 |
| 1 – 30 | 6 (66.7) | 45 (67.1) | |
| >30 | 0 (0.0) | 4 (5.9) | |
| PRA clase II (n,%) | | | |
| 0 | 2 (22.2) | 19 (28.3) | 0.726 |
| 1-30 | 7 (77.8) | 45 (67.1) | |
| >30 | 0 (0.0) | 3 (4.4) | |

| | | | |
|--|------------------|-----------------|-------|
| ADE's Pretrasplante (n, %) | 6 (66.6) | 3 (4.4) | 1.000 |
| Riesgo alto para CMV (n, %) | 1 (11.1) | 8 (11.9) | 0.257 |
| Tuberculosis latente (n,%) | 5 (55.5) | 4 (5.9) | 0.452 |
| IF (min) (mediana, RIC) | 900 (450 – 1569) | 127 (43 – 1120) | 0.110 |
| IT (min) (mediana, RIC) | 38 (33 – 47) | 48 (39 – 68) | 0.034 |
| IC (min) (mediana, RIC) | 0 (0-0.5) | 2 (0 – 3) | 0.076 |
| Transfusión Sanguínea (n,%) | 2 (22.2) | 11 (16.4) | 0.647 |
| Inducción con Timoglobulina (n, %) | 8 (88.8) | 42 (62.6) | 0.153 |
| Función Retardada del Injerto (n,%) | 0 (0.0) | 8 (11.9) | 0.585 |
| Riesgo Alto para VBK (n,%) | 6 (66.6) | 3 (4.4) | 1.000 |
| Tiempo a Viruria (días) (mediana, RIC) | 81 (48 – 211) | 148 (61 – 253) | 0.335 |
| Promedio FK hasta viruria significativa (mediana, RIC) | 10 (9 – 12) | 10 (8 – 11) | 0.400 |
| Tiempo a Viremia (días) (mediana, RIC) | 98 (69 – 220) | 176 (66- 264) | 0.736 |
| Promedio FK hasta viremia significativa (mediana, RIC) | 13 (9 – 15) | 10 (8 – 11) | 0.051 |
| Tiempo a NVBK (días) (mediana, RIC) | 142 (93 – 237) | 142 (93 – 216) | 0.891 |
| Seguimiento Total (días) (mediana, RIC) | 204 (132 – 265) | 183 (75 – 274) | 0.426 |

Finalmente, para analizar los factores de riesgo para NVBK, se dividió el grupo en aquellos que desarrollaron NVBK y se comparó contra el grupo sin nefritis, sin embargo no se encontró factores asociados a nefritis. Una limitante es el bajo número de casos de nefritis por VBK.

| Tabla 9.9.- Factores de riesgo asociados al desarrollo de nefritis por VBK en la etapa postrasplante. | | | |
|--|--------------------------------------|---|-------------------|
| Variable | Nefritis por VBK n= 4 (%) | Sin Nefritis por VBK n= 72 (%) | Valor de p |
| Edad del Receptor (años) (mediana, RIC) | 41 (34 – 57) | 37 (28 – 52) | 0.449 |
| Hombre (n, %) | 2 (50.0) | 2 (2.3) | 1.000 |
| ERC secundaria a GMN o LEG (n, %) | 1 (25.0) | 16 (22.2) | 1.000 |
| Meses en diálisis (mediana, RIC) | 44 (7 – 63) | 26 (15 – 45) | 0.798 |
| Nivel Socioeconómico (n, %) | | | |
| 1 y 2 | 3 (75.0) | 37 (51.4) | 0.617 |
| 3 – 7 | 1 (25.0) | 35 (48.6) | |
| Trasplantes Previos (n, %) | 1 (25.0) | 8 (11.1) | 0.403 |
| Donante Fallecido (n, %) | 3 (75.0) | 25 (34.7) | 0.615 |
| Haplotipos (n, %) | | | |
| 0 | 3 (75.0) | 47 (65.3) | 0.861 |
| 1 | 1 (25.0) | 21 (29.2) | |
| 2 | 0 (0.0) | 4 (5.5) | |
| PRA clase I (n, %) | | | |
| 0 | 1 (25.0) | 20 (27.8) | 0.873 |

| | | | |
|---|-------------------|-----------------|-------|
| 1-30 | 3 (75.0) | 48 (66.7) | |
| >30 | 0 (0.0) | 4 (5.5) | |
| PRA clase II (n, %) | | | |
| 0 | 2 (50.0) | 19 (26.4) | 0.565 |
| 1-30 | 2 (50.0) | 50 (69.4) | |
| >30 | 0 (0.0) | 3 (4.2) | |
| ADE's Pretrasplante (n, %) | 0 (0.0) | 24 (33.3) | 0.301 |
| Riesgo alto para CMV (n,%) | 3 (75.0) | 48 (66.6) | 1.000 |
| Tuberculosis Latente (n, %) | 2 (50.0) | 22 (30.5) | 0.587 |
| IF (min) (mediana, RIC) | 898 (269 – 1451) | 256 (43 – 1120) | 0.364 |
| IT (min) (mediana, RIC) | 42 (34 – 46) | 48 (38 – 67) | 0.192 |
| IC (min) (mediana, RIC) | 0 (0 – 4) | 1.5 (0 – 3) | 0.493 |
| Transfusión Sanguínea (n,%) | 2 (50.0) | 11 (15.2) | 0.133 |
| Inducción con Timoglobulina (n, %) | 3 (75.0) | 47 (65.2) | 1.000 |
| Función Retardada del Injerto | 0 (0.0) | 8 (11.1) | 1.000 |
| Riesgo Alto para VBK (n, %) | 1 (25.0) | 24 (33.3) | 1.000 |
| Tiempo a Viruria (días) (mediana, RIC) | 95 (30 – 210) | 127 (65 – 253) | 0.281 |
| Promedio FK hasta viruria significativa (mediana, RIC) | 8.3 (7.8 – 8.3) | 10 (8 – 11) | 0.626 |
| Tiempo a Viremia (días) (mediana, RIC) | 115 (59 – 281) | 158 (69 – 264) | 0.789 |
| Promedio FK hasta viremia significativa (mediana, RIC) | 12.5 (8.8 – 12.5) | 10 (8 – 11) | 0.228 |
| Tiempo a NVBK (días) (mediana, RIC) | 124 (86 – 293) | 142 (93 – 216) | 0.991 |
| Seguimiento Total (días) (mediana, RIC) | 210 (114 – 337) | 186 (80 – 273) | 0.492 |

El subgrupo de receptores que era seronegativos para VBK previo al trasplante, se volvieron a analizar con Elisa para VBK con la finalidad de ver tasa de seroconversión con seguimientos de al menos 6 meses postrasplante. De 15 pacientes analizados, 9 seroconvirtieron. Al compararlos con aquellos que no seroconvirtieron, no se encontró ninguna característica asociada.

| Tabla 9.10.- Factores asociados con seroconversión en el periodo postrasplante | | | |
|---|---------------------------|---------------------------|-------------------|
| Variable | Seroconversión | | Valor de p |
| | SI n = 9 (60%) | NO n = 6 (40%) | |
| Inducción con Timoglobulina (n, %) | 5 (55.5) | 4 (66.6) | 1.000 |
| Transfusión (n, %) | 3 (33.3) | 0 (0.0) | 0.229 |
| Viruria significativa (n, %) | 4 (44.4) | 1 (16.6) | 0.580 |
| Viremia significativa (n, %) | 2 (22.2) | 1 (16.6) | 1.000 |
| NVBK (n, %) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 1.000 |

10. DISCUSIÓN

La infección por VBK es la principal causa de nefritis túbulo intersticial (1-10%) en el periodo postrasplante, especialmente durante el primer año y está asociado invariablemente a la intensidad de la inmunosupresión. Entre los 2 a 5 años, disminuye por abajo del 5%, y posteriormente se reduce aún más [17]. Se ha reportado seropositividad del 70 al 90%, dato que varía dependiendo del grupo etario y la población estudiada como se señala en al Tabla 10.1. Remarcando la necesidad de que cada país determine su epidemiología local.

| Tabla 10.1 Seroprevalencia para VBK diversos grupos poblacionales | | | | | |
|---|---|----------------------|-----------------------------|--------------|------------|
| País/Región | Sujetos estudiados | Rango de edad (años) | Número de Seropositivos (%) | Ensayo usado | Referencia |
| U.S.A. | Sujetos Sanos | 1 a 36 | 248/334 (74) | HI | [29] |
| | Donadores no seleccionados | 1 a 80 | 902/993 (91) | HI | [30] |
| | Donadores renales | Adultos | 325/400 (81) | VN | [31] |
| | Población general | 13 – 87 | 117/130 (85) | ELISA | [32] |
| | Enfermos renales crónicos pretrasplante | Adultos | 151/192(78.5) | ELISA | [33] |
| México | Comunidad Rural | 1 – 4 | 78/139 (56) | NE | [28] |
| | Comunidad Rural | 5 – 9 | 204/249 (82) | NE | [28] |
| Brasil | Población indígena aislada | 0 – 55 | 9/173 (5.2) | HI | [28] |
| | Población Cosmopolitan | NE | NE (70) | HI | [28] |
| Paraguay | Indios Guayaki | NE | 9/58 (5) | HI | [27] |
| Panamá | Tribus indígenas | 0 a 50 | 4/45 (9) | HI | [34] |
| Colombia | Indígenas del Putumayo y Suguirisua | NE | 88/130 (68) | HI | [27] |
| Inglaterra | Receptores renal | 11 a 55 | 42/48 (88) | HI | [35] |
| | Adultos y niños sanos | 0 a 50 | 157/254 (62) | HI | [36] |
| | Adultos sanos | adultos | 44/66 (67) | HI | [37] |
| Italia | Población sana | 0-2 | 18/46(39) | AF | [38] |
| | | 3-5 | 30/59 (51) | | |
| | | 6-10 | 52/72 (72) | | |
| | | 11-15 | 19/26 (73) | | |
| | | 16 – 25 | 15/19 (79) | | |
| | | 26 – 35 | 20/29 (69) | | |
| | | 36 – 45 | 20/25 (80) | | |
| >45 a | 23/35 (66) | | | | |
| | Pacientes con trauma | 8 a 20 | 21/30 (70) | HI | [39] |
| | Pacientes hospitalizados sin | 2 a 60 | 117/203 (58) | HI | [40] |

| | | | | | |
|-----------|--|----------|--------------|--------------|------|
| Finlandia | patología viral conocida | | | | |
| | Mujeres embarazados | 14 a 31 | 128/150 (85) | ELISA | [41] |
| | Niños hospitalizados con diversos diagnósticos | 0 a > 12 | 486/984 (49) | IEOP | [42] |
| | Donadores de sangre | Adultos | 201/501 (40) | HI | [43] |
| Suiza | Donadores de Sangre | Adultos | 134/158 (85) | HI | [44] |
| Suecia | Pacientes no seleccionados | 1 a 13 | 206/288 (71) | ELISA | |
| Hungría | Pacientes quirúrgicos y sujetos sanos | 0 a > 60 | 604/949 (64) | HI | [45] |
| Francia | Niños y donadores sanguíneos | 0 a > 15 | 126/183 (69) | HI | [46] |
| Portugal | Sujetos sanos | 1 a 82 | 218/320 (68) | IgG ELISA | [47] |
| Japón | Banco de suero | 1 a > 51 | 110/136 (81) | HI | [46] |
| | Padres de niños en estudios genéticos | 39 a 81 | 64/98 (65) | HI | [48] |

NE = No especificado, HI = Inhibición de hemaglutinación (hemaagglutination inhibition), AF = Anticuerpos Fluorescentes, VN = Neutralización del virus (virus neutralization), ELISA = ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (enzyme-linked-immunosorbent assay), IEOP = Inmunolectroforesis.

El presente estudio estableció por primera vez la seroprevalencia para VBK en la población adulta mexicana, obteniendo seropositividad del 58.0% en donadores y 62.5% en receptores renales. Este porcentaje se encuentra muy por debajo de lo esperado para un país en vías de desarrollo, puesto que generalmente se encuentra por encima de estos valores en correlación con mayor diseminación en estados de pobreza, hacinamiento y servicios básicos deficientes.

Solo en poblaciones aborígenes sin contacto con el mundo moderno se ha encontrado prevalencias tan bajas como del 5%, justificado por la ausencia de exposición al virus. Sin embargo, si la población aislada se expuso al virus, la seroprevalencia aumenta hasta equipararse con la reportada mundialmente, como se evidencia en los indígenas del Putumayo en Colombia y Suguirisua [27]. Por lo antes mencionado, también en los infantes se espera una seroprevalencia menor, con posterior desarrollo de anticuerpos a los 6 a 10 años de vida equiparables con la población adulta. Pese a esto en 1978 se reportó el serostatus en población pediátrica mexicana, con una seropositividad similar a la encontrada en nuestro estudio, en niños entre 1 a 4 años [28], aunque no se especifica el método utilizado para el análisis de seroprevalencia, si llama la atención no tener una prevalencia más alta en la población adulta que nosotros analizamos.

Tomamos en cuenta el fenómeno de seronegativización reportado en adultos > 50 años [49] como otra variable que justifique la seroprevalencia baja encontrada. Se analizó la

edad de nuestros pacientes, con una mediana de 45 años (de 34 a 50 años) en los receptores y 38.5 años (de 28 a 52 años), de tal forma que la edad no está siendo un sesgo, y los datos son extrapolables a la población mexicana adulta en general.

Cabe mencionar que la inmunodeficiencia asociada a la enfermedad renal crónica no impactó en el porcentaje de IgG para VBK en adultos, evidenciado en la similitud de incidencia en donadores y receptores, lo que podría estar explicado por la exposición a este virus y desarrollo de defensas en la infancia.

En estudios pediátricos, Ali et al. [50] reportó que la combinación de altos títulos de IgG-VBK en el donador y bajos títulos en el receptor tienen un mayor riesgo para la presentación temprana de viremia. Ginevri et al [51], informó inicialmente que receptores seronegativos determinados por ensayo de inhibición de hemaglutinación tienen mayor riesgo de reactivación viral (58.3%) en relación a los receptores seropositivos (21.4%). Sin embargo, ellos no pudieron confirmar estos datos al cambiar a ELISA como método de determinación del seroestatus. Smith et al [52], encontraron que 83.3% de los pacientes pediátricos con NVBK fueron seronegativos para IgG-VBK. Basados en esta evidencia, se estableció como grupo de riesgo alto (D+R-) y riesgo intermedio y/o bajo (D-R+, D+R+ y D-R-), para determinar si en la población adulta existe esta misma tendencia de comportamiento del VBK durante el primer año postrasplante. Se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de riesgo establecidos y el desarrollo de viruria, viremia o nefropatía por virus BK. La mediana de seguimiento fue de 198 días (7 pacientes completaron 12 meses de seguimiento y 29 pacientes 9 meses, 12 pacientes 6 meses, 13 pacientes 3 meses, 6 pacientes 2 meses y 10 pacientes 1 mes). Es decir, que está pendiente concluir el seguimiento a un año de todos los pacientes y revalorar los resultados.

Además, hay que mencionar que no solo la inmunidad humoral está involucrada en la NVBK, lo que podría justificar la falta de correlación entre anticuerpos contra VBK y la prevención de viruria, viremia o NVBK. En algunos estudios se menciona el papel de la inmunidad celular en el desarrollo de NVBK, lo cual está pendiente esclarecer por completo [16] [53] [54]. Esto, explicaría a que pese a la menor seroprevalencia encontrada, no se ha presentado mayor incidencia de viruria, viremia y NVBK en la etapa postrasplante a lo reportado.

Finalmente, se evaluó seroconversión en 15 pacientes que se conocían como seronegativos y que habían completado al menos seis meses de seguimiento postrasplante. Se evidenció una seropositivación del 60% (n=9). El 80% de los pacientes con viruria significativa, el 66% con viremia significativa y el 100% de NVBK, seropositivaron. 5 pacientes seroconvirtieron pese a que no se detectó viruria, ni viremia. Semejante a lo reportado por Randhawa, et al [50], donde el 87.5% (14/16) de pacientes que presentaron viruria y viremia seroconvirtieron.

11. CONCLUSIONES

La población mexicana tiene una seroprevalencia para virus BK de 58%, inferior a lo esperado en población adulta de un país en vías de desarrollo.

Con los datos obtenidos hasta el momento no podemos estratificar riesgos en base al estatus serológico de donadores y receptores renales. Por lo que todos los pacientes deberán ser monitoreados con PCR para VBK hasta encontrar una herramienta que ayude a seleccionar aquellos con factores de alto riesgo para desarrollo de viruria, viremia o nefritis por VBK, y nos permita reducir costo de atención.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] P. Randhawa, A. Vats, R. Shapiro, K. Weck, and V. Scantlebury, "BK Virus: Discovery, Epidemiology, and Biology," *Graft*, vol. 5, no. December 2002, pp. S19–S27, 2002.
- [2] D. R. J. Kuypers, "Management of polyomavirus-associated nephropathy in renal transplant recipients," *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 8, no. 7, pp. 390–402, 2012.
- [3] M. Sester, C. Leboeuf, T. Schmidt, and H. H. Hirsch, "The 'ABC' of Virus-Specific T Cell Immunity in Solid Organ Transplantation," *Am. J. Transplant.*, vol. 16, no. 6, pp. 1697–1706, 2016.
- [4] X. L. Pang, K. Doucette, B. LeBlanc, S. M. Cockfield, and J. K. Preiksaitis, "Monitoring of polyomavirus BK virus viremia and viremia in renal allograft recipients by use of a quantitative real-time PCR assay: One-year prospective study," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 45, no. 11, pp. 3568–3573, 2007.
- [5] C. P. Pollara *et al.*, "Quantitative viral load measurement for BKV infection in renal transplant recipients as a predictive tool for BKVAN," *New Microbiol.*, vol. 34, no. 2, pp. 165–171, 2011.
- [6] M. Koukoulaki *et al.*, "Prospective monitoring of BK virus replication in renal transplant recipients.," *Transpl. Infect. Dis.*, vol. 11, no. 1, pp. 1–10, 2009.
- [7] M. Sadeghi *et al.*, "Urinary proinflammatory cytokine response in Renal transplant recipients with polyomavirus BK Viruria," *Transplantation*, vol. 88, no. 9, pp. 1109–1116, 2009.
- [8] D. L. Bohl *et al.*, "Donor origin of BK virus in renal transplantation and role of HLA C7 in susceptibility to sustained BK viremia," *Am. J. Transplant.*, vol. 5, no. 9, pp. 2213–2221, 2005.
- [9] J. C. Garces, "BK Virus – Associated Nephropathy in Kidney Transplant Recipients Type of Immunosuppressive Regimen," *Ochsner J.*, vol. 10, no. 4, pp. 245–249, 2010.
- [10] D. C. Brennan *et al.*, "Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction," *Am. J. Transplant.*, vol. 5, no. 3, pp. 582–594, 2005.
- [11] M. Cioni, C. Leboeuf, P. Comoli, F. Ginevri, and H. H. Hirsch, "Characterization of Immunodominant BK Polyomavirus 9mer Epitope T Cell Responses," *Am. J. Transplant.*, vol. 16, no. 4, pp. 1193–1206, 2016.
- [12] E. Ramos, C. B. Drachenberg, R. Wali, and H. H. Hirsch, "The decade of polyomavirus BK-associated nephropathy: State of affairs," *Transplantation*, vol. 87, no. 5, pp. 621–630, 2009.
- [13] H. H. Hirsch, "Polyomavirus BK nephropathy: A (re-)emerging complication in

- renal transplantation," *Am. J. Transplant.*, vol. 2, no. 1, pp. 25–30, 2002.
- [14] T. T. Perets, I. Silberstein, J. Rubinov, R. Sarid, E. Mendelson, and L. M. Shulman, "High frequency and diversity of rearrangements in polyomavirus BK noncoding regulatory regions cloned from urine and plasma of Israeli renal transplant patients and evidence for a new genetic subtype," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 47, no. 5, pp. 1402–1411, 2009.
- [15] D. L. Bohl and D. C. Brennan, "BK virus nephropathy and kidney transplantation," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 2, no. SUPPL. 1, 2007.
- [16] S. Hariharan *et al.*, "BK virus-specific antibodies and BKV DNA in renal transplant recipients with BKV nephritis," *Am. J. Transplant.*, vol. 5, no. 11, pp. 2719–2724, 2005.
- [17] T. J. Hirsch HH1, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, Mihatsch MJ, Nickleit V, Ramos E, Randhawa P, Shapiro R, Steiger J, Suthanthiran M, "Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations," *Transplantation*, vol. 79, no. 10, pp. 1277–86, 2005.
- [18] K. W. Group, "KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients.," *Am. J. Transplant*, vol. 9 Suppl 3, pp. S1-155, 2009.
- [19] M. Medeiros, J. Alberu, G. R. Garcia, Y. Fuentes, and L. Velasquez, "[Polyoma virus in transplant recipients]," *Nefrologia*, vol. 28, no. 2, pp. 203–211, 2008.
- [20] F. G. G. A. Funk, R. Gosert, P. Comoli and H. H. Hirsch, "Polyomavirus BK Replication Dynamics In Vivo and In Silico to Predict Cytopathology and Viral Clearance in," *Am. J. Transplant.*, pp. 2368–2377, 2008.
- [21] E. R. Saad, B. A. Bresnahan, E. P. Cohen, N. Lu, R. J. Orentas, and B. Vasudev, "Successful Treatment of BK Viremia Using Reduction in Immunosuppression Without Antiviral Therapy," no. November 2007, pp. 850–854, 2008.
- [22] P. Randhawa and D. C. Brennan, "BK virus infection in transplant recipients: An overview and update," *Am. J. Transplant.*, vol. 6, no. 9, pp. 2000–2005, 2006.
- [23] L. P. Sener A1, House AA, Jevnikar AM, Boudville N, McAlister VC, Muirhead N, Rehman F, "Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: one-year follow-up of renal allograft recipients.," *Transplantation*, vol. 81, no. 1, pp. 117–20, 2006.
- [24] H. M. Wadei, A. D. Rule, and M. Lewin, "Kidney Transplant Function and Histological Clearance of Virus Following Diagnosis of Polyomavirus-Associated Nephropathy (PVAN)," pp. 1025–1032, 2006.
- [25] S. C. Jordan, A. A. Vo, A. Peng, M. Toyoda, and S. C. Jordan, "Intravenous Gammaglobulin (IVIG): A Novel Approach to Improve Transplant Rates and Outcomes in Highly HLA-Sensitized Patients," pp. 459–466, 2006.

- [26] H. Orbach, U. Katz, Y. Sherer, and Y. Shoenfeld, "Adverse Effects and Safe Administration," vol. 29, 2005.
- [27] P. Brown, T. Tsai, and D. C. Gajdusek, "Seroepidemiology of human papovaviruses: Discovery of virgin populations and some unusual patterns of antibody prevalence among remote peoples of the world," *Am. J. Epidemiol.*, vol. 102, no. 4, pp. 331–340, 1975.
- [28] W. D. Golubjatnikov et al. cited in Padgett BL, *Natural History of Human Polyomavirus Infections*. 1978.
- [29] W. R. Shah KV, Daniel RW, "High prevalence of antibodies to BK virus, an SV40-related papovavirus, in residents of Maryland," *infect Dis.*, vol. 128, pp. 784–787, 1973.
- [30] W. D. et al. Tavis JE, Frisque RJ, "Antigenic and transforming properties of the DB strain of the human polyomavirus BK virus," *Virology*, vol. 178, pp. 568–572, 1990.
- [31] R. R. Andrews CA1, Shah KV, Daniel RW, Hirsch MS, "A serological investigation of BK virus and JC virus infections in recipients of renal allografts," *J Infect. Dis.*, vol. 158, no. 1, pp. 176–181, 1988.
- [32] A. A. et al. Rollison DE, Helzlsouer KJ, "Serum antibodies to JC virus, BK virus, simian virus 40, and the risk of incident adult astrocytic brain tumors," *Cancer Epidemiol Biomarkers*, vol. 12, pp. 460–463, 2003.
- [33] P. Sood *et al.*, "Donor and recipient BKV-specific IgG antibody and posttransplantation BKV infection: A prospective single-center study," *Transplantation*, vol. 95, no. 6, pp. 896–902, 2013.
- [34] A. Arbor, "The JC and BK human polyoma viruses appear to be recent introductions to some South American Indian tribes: There is no serological evidence of cross-reactivity with the simian polyoma virus SV40," vol. 95, no. December, pp. 15525–15530, 1998.
- [35] S. Gardner, E. Mackenzie, C. Smith, and A. Porter, "Prospective study of the human polyomaviruses BK and JC and cytomegalovirus in renal transplant recipients and the tDepartment of Pathology, Southmead General Hospital, Westbury on Trym, Bristol BS10 5NB," *J Clin Pathol*, vol. 37, pp. 578–586, 1984.
- [36] S. D. Gardner, "Prevalence in England of Antibody to Polyomavirus (B . K .) Oxygen Transport in Acute Pulmonary Oedema and i Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis," no. January, pp. 77–78, 1973.
- [37] C. IL Flower AJE, Banatvala JE, "BK antibody and virus-specific IgM responses in renal transplant recipients, patients v dth malignant disease, and healthy people," *BMJ*, pp. 220–223, 1977.
- [38] M. Portolani, A. Marzocchi, M. La, D. Mayorca, and S. D. Gardner, "Prevalence in Italy of Antibodies to a new human papvavirus (BK Virus)," *med Microbiol.*, vol. 7, pp. 543–546, 1974.

- [39] S. A. et al. Meurman OH, Mantyjarvi RA, "Prevalence of antibodies to a human papova virus (BK virus) in subacute sclerosing panencephalitis and multiple sclerosis patients," *Neurology*, pp. 191–194, 1972.
- [40] et al Mantyjarvi RA, Meurman OH, Vihma L, "A human papovavirus (B.K.), biological properties and seroepidemiology," *Ann Clin Res*, vol. 5, pp. 283–287, 1973.
- [41] A. Stolt, K. Sasnauskas, P. Koskela, M. Lehtinen, and J. Dillner, "Seroepidemiology of the human polyomaviruses," vol. 1, pp. 1499–1504, 2003.
- [42] C. D. et al Dei R, Marmo F, "Age-related changes in the prevalence of precipitating antibodies to BK virus in infants and children," *J Med Microbiol*, vol. 15, pp. 285–291, 1982.
- [43] K. D. Zang, "Cytological and Cytogenetical Studies on Human Meningioma *," vol. 274, pp. 249–274, 1982.
- [44] I. Batal, A. Zeevi, A. Heider, A. Girnita, and A. Basu, "Measurements of Global Cell-Mediated Immunity in Renal Transplant Recipients With BK Virus Reactivation," pp. 587–591, 2008.
- [45] O. A. de Jong JC1, Palache AM, Beyer WE, Rimmelzwaan GF, Boon AC, "Haemagglutination-inhibiting antibody to influenza virus in Hungary.," *Acta Microbiol.*, no. 26, pp. 173–178, 1979.
- [46] Fumiaki Taguchi and J. K. A. Ioka, "Prevalence Rate and Age of Acquisition of Antibodies against JC Virus and BK Virus in Human Sera," *Microbiol . Immunol*, vol. 26, no. 11, pp. 1057–1064, 1982.
- [47] F. A. et al. Flaegstad T, Ronne K, "Prevalence of anti BK virus antibody in Portugal and Norway," *Scand J Infect Dis.*, no. 21, pp. 145–147, 1989.
- [48] A. A. et al. Neel JV, Major EO, "Hypothesis: 'Rogue ceU'-type chromosomal damage in lymphocytes is associated with infection with the JC human polyoma virus and has implication for oncogenesis.," *Proc Natl Acad Sci*, no. 93, pp. 690–2695, 1996.
- [49] T. Schmidt, C. Adam, H. H. Hirsch, M. W. W. Janssen, M. Wolf, and J. Dirks, "BK Polyomavirus-Specific Cellular Immune Responses Are Age-Dependent and Strongly Correlate With Phases of Virus Replication," no. 5, pp. 1334–1345, 2014.
- [50] P. Randhawa *et al.*, "Longitudinal analysis of levels of immunoglobulins against BK virus capsid proteins in kidney transplant recipients," *Clin. Vaccine Immunol.*, vol. 15, no. 10, pp. 1564–1571, 2008.
- [51] F. Ginevri *et al.*, "Prospective Monitoring of Polyomavirus BK Replication and Impact of Pre-Emptive Intervention in Pediatric Kidney Recipients," *Am. J. Transplant.*, vol. 7, pp. 2727–2735, 2007.
- [52] and A. P. Smith, J. M., R. A. McDonald, L. S. Finn, P. J. Healey, C. L. Davis and

Limaye., "Recipients, Polyomavirus nephropathy in pediatric kidney transplant," *Am. J. Transpl.*, no. 4, pp. 2109–2117, 2004.

- [53] Y. Chen *et al.*, "Interplay of Cellular and Humoral Immune Responses against BK Virus in Kidney Transplant Recipients with Polyomavirus Nephropathy," vol. 80, no. 7, pp. 3495–3505, 2006.
- [54] S. Binggeli, A. Egli, S. Schaub, and I. Binet, "Polyomavirus BK-Specific Cellular Immune Response to VP1 and Large T-Antigen in Kidney Transplant Recipients," pp. 1131–1139, 2007.

13. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL RECEPTOR DE TRASPLANTE RENAL - PROTOCOLO VBK
INCMNSZ

| | | | | | | | |
|-------------------------------|----------------|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Nombre: | Código | Donador | ADL's | Tipo | Nive | | |
| | Grupo S | R. CMV | / | | | | |
| Registro: | Tipo TR | III lat | | | | | |
| Edad: | Fecha TR | III A | | | | | |
| Teléfonos: | N. Soc. Ec | P.R.A | / | | | | |
| VISITA | Peritrasplante | VISITA 2 (1m) | VISITA 3 (2 m) | VISITA 4 (3m) | VISITA 5 (6m) | VISITA 6 (9m) | VISITA 7 (1a) |
| FECHA | | | | | | | |
| ANTECEDENTES | | | | | | | |
| Etiología ERC | | | | | | | |
| TIPO TSR | | | | | | | |
| HD | | | | | | | |
| DP | | | | | | | |
| Anticipado | | | | | | | |
| TIEMPO EN TSR | | | | | | | |
| Trasplante Previa | | | | | | | |
| # Tx Previas | | | | | | | |
| Fecha pérdida | | | | | | | |
| Motivo Pérdida | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| DATOS DEL TRASPLANTE | | | | | | | |
| IF (min) | | | | | | | |
| IT (min) | | | | | | | |
| IC (min) | | | | | | | |
| Arteria | | | | | | | |
| Vena | | | | | | | |
| Implante ureteral | | | | | | | |
| F. Retardada | | | | | | | |
| Transfusión | | | | | | | |
| Complicaciones Peritrasplante | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| LABORATORIOS | | | | | | | |
| Creatinina | | | | | | | |
| N. FK Promedio | | | | | | | |
| IgG VBK | | | | | | | |
| Donador | | | | | | | |
| Receptor | | | | | | | |
| Viruria (Fecha) | | | | | | | |
| Nivel | | | | | | | |
| Significativa | | | | | | | |
| Viremia (Fecha) | | | | | | | |
| Nivel | | | | | | | |
| Significativa | | | | | | | |
| MEDICAMENTOS | | | | | | | |
| INDUCCIÓN | | | | | | | |
| Timoglobulina | | | | | | | |
| Basiliximab | | | | | | | |
| Solo MPD | | | | | | | |
| MANTENIMIENTO | | | | | | | |
| MMF/AZA | | | | | | | |
| FK/CyA | | | | | | | |
| PDN | | | | | | | |
| PROFILAXIS | | | | | | | |
| VGC/ACV | | | | | | | |
| TMP-SMX | | | | | | | |

Anexo 1.1. Hoja Frontal de Recolección de Datos para Receptores Renales

q

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL RECEPTOR DE TRASPLANTE RENAL - PROTOCOLO VBK
INCMNSZ

| VISITA | Peritrasplante | VISITA 2 (1m) | VISITA 3 (2m) | VISITA 4 (3m) | VISITA 5 (6m) | VISITA 6 (9m) | VISITA 7 (1a) |
|-------------------------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| FECHA | | | | | | | |
| BIOPSIA RENAL | | | | | | | |
| BxR Fecha | | | | | | | |
| Indicación de BxR | | | | | | | |
| Nefropatía VBK | | | | | | | |
| Alt. Límitrofes | | | | | | | |
| Rechazo Humoral | | | | | | | |
| Rechazo Celular | | | | | | | |
| Otro Diagnóstico | | | | | | | |
| H/A | | | | | | | |
| Tratamiento | | | | | | | |
| COMPLICACIONES POSTRASPLANTE | | | | | | | |
| Comp. Vasculares | | | | | | | |
| Comp. Urológicas | | | | | | | |
| IRA | | | | | | | |
| INFECCIONES | | | | | | | |
| ADEs de Novo | | | | | | | |
| Otras | | | | | | | |
| COMENTARIO | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Anexo 1.2. Hoja Posterior de Recolección de Datos para Receptores Renales



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, A 12 DE JUNIO DE 2017

DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO
INVESTIGADOR PRINCIPAL
DEPTO. NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"
AV. VASCO DE QUIROGA NO. 15
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080
PRESENTE

Por este medio, nos permitimos informarle que el **COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**, así como el **COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN** del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, han revisado y aprobado el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

"SEROPREVALENCIA DE VIRUS BK EN DONADORES Y RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL Y SU CORRELACIÓN CON EL DESARROLLO DE INFECCIÓN POR VIRUS BK EN LA ETAPA POSTRASPLANTE"
VERSIÓN MARZO 2017
REF. 2227

Así mismo se ha revisado y aprobado la siguiente documentación:

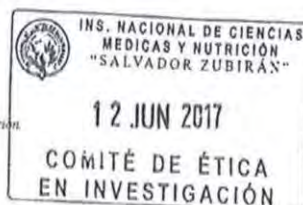
- **Carta de Consentimiento Informado, Versión 2 del 23 de mayo de 2017**

La vigencia de la aprobación termina el día 12 de junio 2018. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

Sin más por el momento quedamos de usted.

ATENTAMENTE,


DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
Avenida Vasco de Quiroga No. 15
Colonia Belisario Domínguez Sección XVI
Delegación Benito Juárez
Código Postal 14080
México, Distrito Federal
Tel: 52 55 5448 7000
www.incmn.salvadorzubiran.mx




DR. ARTURO GALINDO FRAGA
PRESIDENTE
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Anexo 1.4. Autorización del Comité de Investigación y por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán