



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FACTORES ASOCIADOS A LA DISFUNCIÓN DEL
INJERTO RENAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
INFECCIÓN POR VIRUS BK EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

Dr. Victorino Chávez Lenin Iván

TUTOR:

Dr. Teodoro Saúl Valverde Rosas
Dr. Enrique Omar Guadarrama Díaz
Dr. José Antonio Orozco Morales

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023





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.



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.

**FACTORES ASOCIADOS A LA DISFUNCIÓN DEL INJERTO RENAL EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN POR VIRUS BK EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.**

Autor: Victorino Chávez Lenin Iván

Vo. Bo.

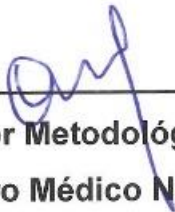
Dr. Teodoro Saúl Valverde Rosas



**Tutor Académico
Jefe de Servicio Nefrología Pediátrica**

Vo. Bo.

Dr. Enrique Omar Guadarrama Díaz



**Asesor Metodológico
Nefrólogo Pediatra. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS**

Vo. Bo.

Dr. José Antonio Orozco Morales



**Asesor Metodológico
Encargado de los Cursos de Posgrado de Alta Especialidad en Medicina**

AGRADECIMIENTOS

Al fin terminamos otro trabajo de investigación, que representa otros años académicos en donde nuevamente me formé, disfruté y aprendí cosas que no había experimentado, pero en un lugar diferente. Un lugar que ni siquiera había imaginado pero que terminó siendo el mejor en el que puede formarme y aprender de mis profesores, personal de enfermería y finalmente de mis niños, que han estado a mi lado para decirme como conectar la hemodiálisis, ayudarme haciendo más leves las guardias y con quienes disfrute todo este camino siempre teniéndoles un cariño inmenso.

Este trabajo representa algo más. Si bien nunca me ha gustado la investigación al final recibí una gran ayuda, de donde menos pensé, esperé y que me guio en este trabajo, dando siempre lo mejor.

A Selene mi mamá que me ayudo siempre, escuchándome, dejándome estudiar, sufriendo cuando le decía que debía estudiar y me ganaba el sueño, por cuidar de mí, por motivarme a seguir, por darme las palabras que necesito para no caer y alentarme cuando en algún momento me sentí estresado y cansado, a ti por quien doy todo. Espero te sientas muy orgullosa de mí y disfrutes este nueva meta terminada, aunque aún faltan algunos meses, culminará en algo grande que espero siga llenándote de orgullo y alegría. Lo logramos ma. Gracias.

A Frank mi hermano que aunque me abandonaste, siempre estuviste ahí, gracias por tu apoyo, tu amor, tus cariños cuando más lo necesitaba, por invitarme a salir para despejar mi mente, por hacerme reír como niño con las cosas más simples y por ayudarme a recordar que valgo y que puedo lograr lo que sea. Te amo hermano. Gracias.

A Leobardo, papá, aunque a la distancia, estabas pendiente de mí, preguntando por cómo voy y como he avanzado, recordándome cosas especiales solo para motivarme. Por darme consejos y ayudarme cuando lo necesitaba. Por

estar al pendiente de mí y por nunca alejarte. Te amo gracias por estar. Otro logro concluido, que no sé si sea el último, pero espero te haga sentir orgulloso el saber hasta donde hemos llegado.

A mis abuelitos, gracias por su cariño, por nunca dejarnos y escuchar cada cosa que hacíamos en el hospital y todo lo que estábamos aprendiendo. Gracias por motivarme, guiarme y darme su bendición. Soy muy afortunado por tenerlos.

A Erikita mi niña hermosa siempre me llenas de alegría. Eras la persona con la que me despejaba y me olvidaba de todo. Te amo y este logro concluido va también para ti.

Al resto de mi familiar, tía Nínive, tía Erika, tío Alberto y mis nitos mil gracias porque saben que son una parte importante y siempre están presentes en lo más importante y siempre cuidan de mí y me brindan su amor sincero.

A mis profesores gracias por sus consejos, por sus enseñanzas, por tratar de darnos sus aportaciones para que lo logremos.

A mis R más, que trataron de enseñarme y logramos trabajar muy bien y con quienes guardo recuerdos únicos: Dra. Mire, Mile, Moni, Pame, Marisol, Fanny y Edgar fueron buenos meses. Los extraño, les deseo todo el éxito. A mis R menos den lo mejor de ustedes y espero haber aportado algo en su camino y gracias por que también aprendí con ustedes y disfrute muchas cosas, me hicieron reír mucho Pau, Adri, Karlita, Alfred, Chema, David. Disfruten este camino y no olviden primero lo más importante: El desayuno!. A mis hermanos nefro Neida, Luis, Perla, Cruz David gracias por todo fue increíble el convivir con ustedes, siempre los llevare en mi corazón ojalá nuestras nefronas sigan unidas por siempre.

Finalmente me queda agradecer a una persona que en poco tiempo se ha vuelto muy importante y que sin él, nada de esto se hubiera logrado: Omar

Guadarrama, muchas gracias por darme tu apoyo, por guiarme, por enseñarme y orientarme en guardias, por explicarme en este trabajo por tu tiempo invertido, por tus conocimientos plasmados, por tu paciencia cuando no entendía de que me hablabas, por siempre alentarme a dar lo mejor y recordarme día a día tu cariño y que puedo lograr lo que quiera, y sobre todo por siempre confiar en mí; Gracias por que repito sin ti este trabajo no se hubiera logrado. No tienes una idea de cuánto bien haces y plasmaste en este trabajo y en mi vida te estoy por siempre agradecido y recuerda cuanto es que te admiro y te quiero.

Y bueno me gustaría darme un mensaje a mí: nunca dudes de lo que eres capaz de hacer ni de lo lejos que siempre llegas, eres grande Iván sigue soñando y sonriendo pero sobre todo sigue aprendiendo.

A todos gracias. Doy por terminada la tesis!!

INDICE

CONTENIDO	PAGINA
1. Marco Teórico.....	9
2. Antecedentes	35
3. Planteamiento del problema.....	43
4. Justificación.....	44
5. Pregunta de investigación	46
6. Hipótesis.....	47
7. Objetivos.....	48
8. Metodología.....	49
9. Consideraciones éticas.....	61
10. Resultados.....	62
11. Discusión.....	70
12. Conclusiones.....	73
13. Bibliografía.....	75

**FACTORES ASOCIADOS A LA DISFUNCIÓN DEL INJERTO RENAL EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN POR VIRUS BK EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.**

ABREVIATURAS

ERC - Enfermedad Renal Crónica
IVIG - Inmunoglobulina Humana
NBK - Nefropatía por virus BK
TFG - Tasa de Filtrado Glomerular
TTR - Terapia de remplazo renal
TR - Trasplante Renal
VBK – Virus BK

MARCO TEÓRICO

Enfermedad renal crónica en niños

La enfermedad renal crónica (ERC) es un importante problema de salud pública debido a que entre el 11 y el 13 % de la población mundial en general padece esta enfermedad (1, 2).

De acuerdo a las guías KDIGO se define la enfermedad renal como anomalías estructurales o funcionales de los riñones presentes por >3 meses que tienen implicaciones para la salud (3) que dependiendo de su etiología puede progresar hasta requerir terapia de remplazo renal. Siendo las anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario el 50 al 60% de las causas de enfermedad renal crónica predominan en lactantes y escolares. Otras causas principales son la patología glomerular (5 a 15%) en pacientes mayores de 12 años y adolescentes y patología hereditaria (10 a 20%) (4).

Se clasifica según la causa, la categoría de tasa de filtrado glomerular y la categoría de albuminuria con lo que se asigna la causa de la enfermedad renal crónica en función de la presencia o ausencia de enfermedad sistémica y hallazgos anatomopatológicos observados. Por lo que dentro de la clasificación se cuenta con 5 estadios de los cuales se utiliza la tasa de filtrado glomerular (TFG) calculada mediante la fórmula de Schartz modificada o mediante cistatina C(3). En la tabla 1 se muestra la clasificación de la ERC de acuerdo a las guías internacionales y su clasificación de acuerdo a la TFG medida.

Tabla 1. Clasificación de la ERC de acuerdo a las guías internacionales		
Estadio	Descripción de la TFG (ml/min/1.73m ²) y sus rangos	
1	>90	Ligeramente disminuido

2	60-89	Disminución de leve a moderada
3	30-59	Disminución de moderada a grave
4	15-29	Disminución grave
5	>15	Falla renal

Epidemiología de la Enfermedad renal crónica en niños

La ERC es responsable de una mortalidad y morbilidad considerables, así como problemas de crecimiento y el desarrollo psico-socio-educativo deteriorados, con lo cual impacta en el bienestar y la calidad de vida de los pacientes. La incidencia aumenta a lo largo de la vida y es mucho menor en los niños que en los adultos (4, 5).

La ERC estadios 2 a 5 son escasos en niños y se basan principalmente en registros de tratamiento de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) variando de 15 a 74.7 casos por millón de habitantes sin embargo debido a datos escasos es probable que se subestime.

La prevalencia de la ERC en el mundo ha ido en aumento; se estima que hay >200 millones de personas con esta enfermedad los estudios epidemiológicos disponibles, realizados en su mayor parte en Europa, estiman la incidencia de ERC pediátrica estadios 2 a 5 entre 8 y 17 por millón de niños y año, y la de estadio 4-5 a 8 por millón de niños. Los datos epidemiológicos sobre la ERC en estadio 5 pediátrico tratada, que requieren terapia de reemplazo mediante diálisis o trasplante renal, suelen ser más sólidos porque se basan en registros nacionales o internacionales.

La incidencia de ERC en estadio 5 que requiere terapia de reemplazo es muy variable de un país a otro, pero es de alrededor de 5 a 10 casos nuevos por millón

de niños por año. La incidencia es mayor en algunas regiones del mundo, particularmente en los Estados Unidos, donde es de alrededor de 13 por millón de niños menores de 20 años.

La prevalencia de la ERC en etapa 5 que requiere terapia de reemplazo varía de 20 por millón de niños en Brasil a casi 100 por millón de niños en los Estados Unidos y 100 por millón de niños en Finlandia. (6)

En México, se ha observado un incremento importante en la prevalencia e incidencia de ERC según registros vitales, en 2014 la enfermedad renal se ubicó en el decimoprimer lugar de la mortalidad con 113 defunciones o 51.0 por millón de habitantes menores de un año, en el vigésimo lugar con 22 defunciones o 2.5 por millón de niños de uno a cuatro años, y en el decimoprimer lugar con 89 defunciones o 7.9 por millón de niños de 5 a 14 años (7, 8).

Conforme la progresión de la ERC, el paciente requiere seguimiento más cercano para detectar síntomas urémicos e identificar y planear la terapia de remplazo renal (TRR) dentro de las cuales se encuentra trasplante renal, diálisis peritoneal y hemodiálisis. Generalmente se recomienda su inicio cuando la TFG se encuentre menor de 15 ml/min/1.73m² llegando en ocasiones a requerirse de manera temprana si se desarrollan síntomas o signos de uremia, enfermedad mineral y ósea, desnutrición, deterioro del crecimiento o disfunción neurocognitiva de difícil manejo (9).

Terapias de reemplazo de la función renal

La TRR consiste en la sustitución de la función renal mediante la extracción de líquidos de la sangre y su filtración a través de membranas semipermeables con el fin de eliminación de sustancias tóxicas nitrogenadas y desechos acumulados e incluye la diálisis peritoneal, la hemodiálisis y el trasplante renal(9).

En nuestro país los procedimientos que se tienen para el tratamiento de la ERCT son la diálisis peritoneal continua ambulatoria, la diálisis en centro hospitalario (diálisis peritoneal intermitente y hemodiálisis) y el trasplante renal. Puede realizarse en forma intermitente o continua la cual se diferencia en el tiempo de duración. La diálisis continua hace el proceso de manera más lenta mientras que la intermitente en un tiempo establecido (3 a 4 horas), por lo que los pacientes pueden tener menos tolerancia a esta (10).

La diálisis peritoneal ha sido reconocida como una importante modalidad de terapia de reemplazo renal desde que se utilizó por primera vez para tratar a niños con lesión renal aguda en la década de 1960. Debido a su relativa facilidad de administración ha sido crucial para el tratamiento exitoso. Sin embargo su costo se incrementa debido a los recursos que se requieren para su realización y a las complicaciones asociadas (11).

Por otra parte la hemodiálisis realiza transferencia molecular a tasas mucho más altas que la diálisis peritoneal o terapia continua de reemplazo renal. La hemodiálisis es muy eficaz en entornos a corto plazo para el manejo de sobrecarga de volumen crítico o intoxicación, y sirve como un método importante para el mantenimiento a largo plazo sin embargo asociado a complicaciones relacionada a accesos vasculares, procedimiento y cardiovasculares. Lo que ocasiona una supervivencia menor en niños sometidos a esta terapia (11).

Aproximadamente el 20% de los pacientes pediátricos en estadio 5 que inician terapia de reemplazo renal la mitad comienzan con diálisis peritoneal y la otra mitad con hemodiálisis y algunos pacientes terminan con trasplante renal. La distribución entre terapias puede ser variable de un país a otro y de un centro a otro según los hábitos de los clínicos y los modelos económicos (12). Siendo la modalidad de tratamiento inicial seleccionado acorde a edad y modificándose de acuerdo a evolución clínica del paciente.

Trasplante renal en niños

El trasplante renal (TR) es la terapia de elección y la única modalidad de TRR que realmente previene el desarrollo de uremia, además ofrece mejor calidad de vida al reemplazar las funciones renales, mejorar nutrición, crecimiento lineal, disminución de hospitalización y ofrecer mejores resultados que la diálisis. Debe realizarse en todos los niños independientemente si hay un donador vivo disponible. (13)

El TR preventivo se considera al encontrarse en estadio 4 de la enfermedad ya que ofrece una oportunidad para evitar diálisis peritoneal o agotamiento de accesos vasculares. Hay varios estudios que demuestran una supervivencia mayor en los pacientes con TR que en pacientes con diálisis, al igual que existen varios estudios que documentan una mayor supervivencia de los pacientes trasplantados en los que previamente no utilizaron diálisis. Por lo que se ha observado mejores resultados en trasplante de forma temprana. (13)

Epidemiología del trasplante renal en niños

Dentro de la supervivencia reportada en pacientes con TR es del 90% al año y alrededor del 85% a 5 años y 70% a 10 años de acuerdo con un estudio en Francia de 2017. Con lo que se evita requerir otras TRR y menos gastos hospitalarios (14). Además de observarse mejores resultados en pacientes sin TRR y cuando la TFG es de 25 ml/min/1.73m².

Ventajas del trasplante renal sobre otras formas de terapia de reemplazo renal

Se dice que el TR es una adecuada terapia y se obtiene de manera temprana mejoría en el crecimiento y desarrollo de los pacientes, el cual se ve deteriorado en la ERC, además de asociarse a mejora nutricional, mejora del desarrollo cognitivo así como mejora de la calidad de vida(15). A pesar de ello, los receptores de TR aún experimentan una alta incidencia de complicaciones en el período

postrasplante. Por un lado, el período previo al trasplante, en el que los pacientes se encuentran en TRR, confiere inherentemente un alto riesgo de complicaciones que no revierten por completo con un TR y por otro lado, se añaden nuevos factores en el periodo postrasplante, entre los que destacan los medicamentos inmunosupresores y sus efectos secundarios.

Por lo tanto, el período posterior al trasplante se asocia con una amplia gama de complicaciones, incluidas las cardiovasculares, metabólicas, oncológicas, infecciosas, inmunológicas, quirúrgicas, óseas y hematológicas.

Complicaciones infecciosas asociadas al trasplante renal

Las complicaciones infecciosas son la principal causa de morbilidad y mortalidad postrasplante en los niños. También son la principal causa de hospitalización y representan un costo hospitalario considerable. Las infecciones predominantes en pediatría son del tracto urinario, diarreas bacterianas o virales, las infecciones por Citomegalovirus, Virus Ebstein Barr y virus BK (VBK) entre otros (14).

El grado de inmunosupresión y las exposiciones epidemiológicas son los principales determinantes del riesgo de infecciones. Los expertos en enfermedades infecciosas de trasplante suelen dividir el período posterior al trasplante en tres intervalos aproximadamente diferentes (16).

Las infecciones postrasplante tempranas son infecciones que ocurren en los primeros 30 días postrasplante. La mayoría de estas (aproximadamente el 98%) son Infecciones posquirúrgicas comunes como infecciones del sitio quirúrgico, neumonías, infecciones del tracto urinario, bacteriemia y colitis por *Clostridioides difficile*. Los enfoques de manejo para tales infecciones son consistentes con la epidemiología y susceptibilidad local de patógenos previstos y directrices publicadas (16).

Las infecciones de origen receptor pueden manifestarse en los primeros 30 días. Ejemplos de infecciones de origen receptor incluyen infecciones virales respiratorias o bacteriemias ocultas que se estaban incubando en los candidatos en el momento en que se presentan para sus procedimientos de trasplante.

Las infecciones derivadas del donante, aunque raras (aproximadamente 0,2%), pueden presentarse durante los primeros 30 días postrasplante (17).

Las infecciones derivadas de donantes son definidas como cualquier infección presente en el donante que es transmitido al receptor con el órgano trasplantado o vasos. Tales infecciones se pueden categorizar como esperadas, donde se conoce el patógeno estar presente en el donante en el momento de la obtención independientemente de si se toman medidas para mitigar el transmisión de enfermedades (p. ej., citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr), o inesperado, cuando la infección del donante no se reconoce y se identifica.

Se debe sospechar de infecciones derivadas de donantes en cualquier paciente con evolución atípica posterior al trasplante, sepsis inexplicable, fiebre o alteración del estado mental en los primeros 30 a 45 días posteriores al trasplante.

El segundo período de infecciones posteriores al trasplante que ocurren durante el pico de inmunosupresión son típicamente infecciones oportunistas o patógenos que se reactivan a partir de una infección latente en el receptor, como el VBK, el CMV, el virus del herpes simple (HSV), el virus de la varicela zoster, el virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C (VHC), tuberculosis, listeria, estrongiloidiasis y enfermedad de Chagas, y generalmente ocurren entre 30 días y 6 meses después del trasplante o dentro de los 3 meses de tratamiento del rechazo(18).

Las infecciones de inicio tardío suelen presentarse entre 0,6 y 12 meses después del trasplante o 0,3 meses después del tratamiento por un episodio de

rechazo. La mayoría de las infecciones de aparición tardía se adquieren en la comunidad, como la neumonía adquirida en la comunidad, las infecciones virales respiratorias y las infecciones urinarias. Los pacientes pueden contraer infecciones por exposición al medio ambiente o por viajes, lo que aumenta con el tiempo a medida que el paciente vuelve a su función normal (19).

Estos periodos pueden verse modificados debido a modificaciones por el aumento de la inmunosupresión debido a los episodios de rechazo. Durante todos estos períodos, los receptores de trasplantes de riñón también corren un mayor riesgo de infecciones comunes, como neumonía adquirida en la comunidad, infecciones del tracto urinario, etc.

Infección por Virus BK

El poliomavirus BK es la principal causa de nefropatía asociada a poliomavirus tras el TR. Se describió por primera vez en 1971 en un trasplante renal con estenosis del uréter, que eliminaba en la orina células con morfología nuclear atípica, y el nombre del virus se estableció por las iniciales del paciente. La enfermedad ocurre casi exclusivamente en individuos inmunocomprometidos, pero requiere de factores adicionales, específicos del paciente y del entorno clínico para desplegar su respectivo impacto patogénico (20).

El poliomavirus es uno de más de 10 poliomavirus humanos dentro de la familia *Polyomaviridae* compuesta por cuatro géneros y más de 70 especies, que incluye el virus JC y el SV40. Siendo el poliomavirus JC la principal causa de leucoencefalopatía multifocal progresiva en huéspedes inmunocomprometidos y, en raras ocasiones, de nefropatía en pacientes con trasplante renal.

Es un virus de ADN de doble cadena. Consta de tres regiones funcionales: la región del gen viral temprano que codifica el antígeno regulador T grande y T pequeño; la región del gen viral tardío que codifica las proteínas de la cápside viral Vp1, Vp2, Vp3, la agnoproteína no estructural y un pre-microARN que

da lugar a miARN-5p y -3p; y la región de control no codificante (NCCR) que contiene el origen de la replicación del genoma viral así como secuencias reguladoras (21).

El NCCR contiene el genoma de los promotores de las regiones temprana y tardía, los sitios de inicio de la transcripción y el origen de la replicación. También proporciona sitios de unión para los factores reguladores celulares del huésped. Existe variación de NCCR entre los aislamientos de VBK, y las formas reordenadas de NCCR están asociadas con la enfermedad. Con esto permite la adaptación ambiental y una mayor patogenicidad para la progresión de la enfermedad (22).

Se cree que la adquisición natural de VBK o poliomavirus JC ocurre a través de la interacción del virión con las superficies mucosas en el tracto oral, respiratorio o gastrointestinal. Presuntamente después de la viremia primaria, Las células mononucleares de sangre periférica diseminan al tracto urinario donde el virus establece una fase latente no replicativa persistente en las células epiteliales tubulares renales y el urotelio.

La infección celular por VBK es un ciclo productivo que comienza con la unión a los receptores celulares, la replicación viral y luego el ensamblaje y liberación de nuevos viriones. Después de unirse a los receptores, la internalización del virus BK tiene lugar por endocitosis dependiente de caveolina. Posteriormente es transportado por microtúbulos que continuará a través de retículo endoplásmico en donde se lleva a cabo la decapsidación y acceso al núcleo con lo cual se llevaría a cabo procesos como transcripción, traducción y replicación del genoma viral.

La traducción de los ARN mensajeros de VP1, VP2 y VP3 tiene lugar en el citoplasma simultáneamente o justo después del inicio de la replicación. Las proteínas de la cápside recién producidas se unen al núcleo gracias a su secuencia de localización nuclear y luego se auto-ensamblan alrededor de los genomas neo sintetizados. Los viriones recién ensamblados se acumulan en el núcleo en estructuras reticulares hasta formar inclusiones nucleares (visibles en las células epiteliales tubulares de las biopsias renales o excretadas en la orina). El mecanismo

de liberación de los viriones no está claramente identificado pero se ha sugerido que la acumulación de partículas en el núcleo conduce a la lisis de la membrana nuclear y de la célula.

Dentro de su patogenia se ha visto que la inmunidad celular es crítica para la respuesta inmune durante la viremia. La respuesta inmune innata sirve como primera línea de defensa contra la infección primaria. Las células dendríticas son críticas en la inducción de la respuesta inmune adaptativa. En un estudio se ha informado que el número de células dendríticas de sangre periférica es menor en los receptores de trasplante renal desarrollados por NBK. La respuesta inmune adaptativa se desarrolla después de la exposición a antígenos virales. La respuesta humoral funciona a través de anticuerpos neutralizantes para defender el proceso infeccioso viral adicional. Los estudios demostraron que los receptores seronegativos tienen mayores riesgos de viremia y nefropatía por BK posterior que los receptores seropositivos, ya que la inmunidad humoral puede ayudar a limitar la infección por virus BK. La inmunidad celular ofrece un control de infecciones más efectivo debido a la detección de patógenos y la citotoxicidad (23). Tanto las células T CD4+ como las CD8+ son importantes, especialmente las células T polifuncionales específicas de VBK. Después del trasplante de riñón, los receptores de trasplante renal con viruria pero sin viremia tienen una respuesta positiva de células T específicas de VBK (24).

Al igual que con otros virus sin envoltura, los viriones PyV son resistentes a la inactivación ambiental y desinfectante (20). Esta resistencia puede contribuir a la transmisión indirecta, las altas tasas de infección por VBK de 80 al 90% en la población general, así como a las infecciones nosocomiales.

En los receptores de aloinjertos de riñón, la replicación activa de VBK puede conducir a una NBK y a la subsiguiente disfunción del injerto y pérdida prematura debido a que en pacientes inmunodeprimidos, el VBK se replica en las células epiteliales del túbulo distal, lo que provoca necrosis, inflamación y daño tisular local. Esto da como resultado el despliegue y la disolución de la membrana basal tubular, lo que permite la propagación viral al espacio intertubular y los capilares

peritubulares propagándose a las células adyacentes precipitando inflamación adicional y daño celular (25).

Epidemiología

La prevalencia se estima entre el 1% y el 10%, y conduce a la pérdida del injerto en aproximadamente el 50% de los casos (26).

En la población la incidencia de viruria por poliomavirus BK es del 30% al 40%, la viremia es del 13% y la nefropatía asociada al BK es del 8%. La viruria de alto nivel ocurren dentro del primer año después del trasplante, período de mayor carga inmunosupresora, con una menor proporción de casos diagnosticados entre 2 y 5 años después del trasplante y progresa a viremia después de una mediana de 4 semanas, y aproximadamente una mediana de 8 semanas más tarde, la viremia puede conducir a nefropatía asociada a virus BK (20).

En la población pediátrica trasplantada de riñón, las tasas de viremia de virus BK oscilan entre el 18 y el 37 % y la BKN se identifica en el 0-16 % de los pacientes, lo que lo convierte en una causa potencialmente asociada disfunción renal posterior al trasplante (27).

Manifestaciones clínicas

En la gran mayoría de las personas, después de una infección respiratoria primaria asintomática o leve en la infancia, se cree que el virus permanece clínicamente silencioso hasta la edad adulta, persistiendo predominantemente en las células tubulares renales y uroepiteliales.

Las manifestaciones clínicas resultantes de infección activa son nefropatía del injerto y estenosis ureteral sin embargo la manifestación morfológica es la nefritis tubulointersticial La enfermedad clínicamente significativa ocurre casi exclusivamente en los estados inmunodeprimidos las características clínicas de la

infección varían desde viruria o viremia asintomática hasta nefritis intersticial, estenosis ureterales y cistitis hemorrágica. Desafortunadamente, no existen signos clínicos específicos de daño tubulointersticial en la infección por VBK que faciliten su detección. Estos pacientes suelen tener un aumento asintomático agudo o gradual de la creatinina sérica y hematuria. Con menos frecuencia, se ha observado que el VBK afecta a otros sistemas de órganos, con informes de neumonitis descamativa, meningoencefalitis, retinitis o cistitis hemorrágica asociada. Aunque es raro, se ha observado que el VBK causa lesión renal nativa en otros receptores de trasplantes de órganos.

A diferencia de la nefritis intersticial que se observa clásicamente en los receptores de trasplante renal con incidencias que varían entre el 5 % y el 70 % y entre el 10 % y el 25 % de los pacientes, se demostró que esto es un predictor independiente de disfunción renal posterior al trasplante.

Factores de riesgo asociados al desarrollo de infección por Virus BK

En términos generales, se dividen en factores asociados con la inmunosupresión, la lesión tubular o la inmunidad. Estos incluyen la edad, el sexo, las incompatibilidades de HLA, los trasplantes de donantes fallecidos, mayor edad del donador, la duración del tiempo de isquemia fría, función retardada del injerto, el índice de masa corporal y los tipos de fármacos inmunosupresores, que se han informado de forma variable como factores de riesgo (28).

La edad menor de 18 años o mayor de 60 años, el sexo masculino, la incompatibilidad de HLA, el rechazo agudo y la depleción de agentes de anticuerpos en la inducción se asociaron con una mayor probabilidad de requerir tratamiento con VBK (29).

En la población pediátrica incluyen la seronegatividad de virus BK del receptor (27), cero desajustes de antígenos leucocitarios humanos (HLA) -A y -DR entre el donante y el receptor del trasplante (30, 31).

Tanto el estado serológico de VBK del donante como del receptor son factores de riesgo importantes ya que cuando los donantes con serorreactividad alta para VBK y se emparejan con receptores con serorreactividad baja, los receptores tienen un riesgo 10 veces mayor de viremia por VBK (27).

Un estudio reciente en receptores de trasplante de riñón sugirió que el uso profiláctico del valganciclovir puede estar asociado con un mayor riesgo de NBK a serología CMV negativa del receptor del injerto en el momento del trasplante.

Otro de los factores de riesgo se refiere el traumatismo del urotelio, que alberga virus BK, durante la implantación del riñón y por la colocación de un stent ureteral. La introducción de la inserción de stents ureterales de rutina correspondió al aumento observado en las infecciones por virus BK. Varios estudios retrospectivos grandes han sugerido un aumento de 1.35 a 2 veces en la viremia BK en casos de trasplante.

También se encuentra asociado a mayor riesgo en pacientes que habían experimentado un episodio de rechazo agudo por lo tanto, tengan un mayor riesgo de replicación viral descontrolada durante la infección primaria por VBK. Se ha demostrado que un régimen de inmunosupresión en la terapia de inducción de timoglobulina es un factor de riesgo significativo para desarrollo de la infección por virus BK (32). Además de una inmunosupresión de mantenimiento basado en tacrolimus/Micofenolato duplica el riesgo de viremia por VBK en comparación con un régimen basado en ciclosporina/MMF. Debido a que el tacrolimus en sí mismo es un inmunosupresor potente en comparación con la ciclosporina con una tasa de rechazo agudo menor, generando una activación de la replicación a través de la proteína de unión a FK de 12 kD. Otro factor de riesgo a considerar es niveles

elevados de inmunosupresión con los que se observa que a sobredosis conlleva una posible toxicidad e infección (33). El nivel mínimo de tacrolimus >10 ng/mL está asociado con la infección por virus BK después del trasplante de riñón.

Por lo tanto, comprender los factores de riesgo previos y posteriores al trasplante puede ser útil para equilibrar la infección y el rechazo (22, 27).

Algunos factores de riesgo hasta ahora identificados para el desarrollo de NBK en la población pediátrica incluyen seronegatividad del receptor del injerto al tiempo del trasplante, ausencia de coincidencias entre HLA-A y HLA-DR entre el donador y el receptor, incremento de los niveles de inmunosupresión, menor edad al tiempo del trasplante y régimen de inmunosupresión basada en tacrolimus comparado con ciclosporina. Así mismo el uso profiláctico de valganciclovir podría asociarse con un mayor riesgo de NBK.

Disfunción del injerto relacionado a Virus BK

Debido a los potentes medicamentos inmunosupresores utilizados en la era moderna de los trasplantes para prevenir el rechazo, la incidencia de nefropatía por BK está aumentando. Es importante monitorear de cerca la viruria o viremia de VBK y el manejo de la nefropatía incluye la reducción de medicamentos inmunosupresores. Si no se trata, es probable que cause al menos tanto daño como un rechazo respecto a la función renal del injerto posterior a la nefropatía por VBK se ha visto más disminuida a comparación de rechazos a los 6 a 12 meses.

Se sugiere que la infección por VBK se asocia con el desarrollo de anticuerpos específicos de donante de novo, así como con el rechazo agudo aproximadamente el 40 % de las pérdidas del injerto se vieron agravadas por el rechazo y Drachenberg et al informaron que el rechazo cuadruplicó el riesgo de pérdida del injerto (34).

El rechazo puede explicarse por la liberación de citocinas y por las células T dirigidas al virus BK, lo que desencadena una respuesta inmunitaria alorreactiva. Otra hipótesis es que la inmunosupresión reducida como parte del tratamiento con VBK provoca la reactivación inmunitaria y el posterior rechazo. Dada la amenaza para la supervivencia del injerto después de las agresiones por nefropatía asociada a VBK y el rechazo sucesivo, el manejo de la inmunosupresión en estos pacientes debe evaluarse de manera crítica. (35, 36)

Como principales factores de riesgo para la presencia de rechazo se ha demostrado que la edad del receptor en el momento del trasplante, el tipo de tratamiento de inducción, un rechazo agudo tratado antes de la primera viremia BK detectable y la estrategia de minimización de la inmunosupresión después de la viremia BK se asociaron con el desarrollo de anticuerpos antidonador específico (37) siendo la inducción de basiliximab en el desarrollo de anticuerpos antidonador específica a comparación con la inducción de Timoglobulina por lo que se asoció con una mayor incidencia de anticuerpos en receptores moderadamente sensibilizados.

Ocurre con mayor frecuencia, con tasas de aproximadamente 10% a 23%.(29). Recientemente, dos grandes series de biopsias secuenciales de 61 y 71 pacientes con BKVN informaron que entre el 50 % y el 61,9 % desarrollaron rechazo agudo después de la reducción de la inmunosupresión, lo que se correlacionó con un aumento de 3 a 6 veces en el riesgo de fracaso del injerto. Para agravar aún más este problema, los receptores que están altamente sensibilizados y han tenido episodios de rechazo previos, incluidos los trasplantes ABO y HLA incompatibles, parecen ser más propensos a desarrollar enfermedades asociadas con BKV, probablemente a un nivel general más alto de exposición a la inmunosupresión. (29)

Diagnóstico

La detección de ADN del virus BKemia permite identificar al menos el 90 % de los pacientes con riesgo de Nefropatía asociada a VBK antes de que se produzca un deterioro funcional significativo del aloinjerto renal.

Estudios recientes informan de forma independiente que el 20 %-30 % de los eventos de viremia por VBK ocurren después de 6 meses después del trasplante la mayoría de los cuales se pueden capturar extendiendo la evaluación mensual hasta 9 meses después del trasplante, evitando así el desarrollo de casos más avanzados que responden mal a las modalidades de tratamiento actualmente limitadas.

Se debe considerar la detección más allá de los 2 años posteriores al trasplante para los receptores pediátricos de trasplante de riñón, ya que se observó una nueva aparición de viremia en el 9,6 % de 313 niños en ese período. Posteriormente, el cribado puede reducirse a anual hasta el quinto año postrasplante. Sin embargo, los pacientes que se someten a una biopsia de injerto para vigilancia o indicación deben someterse a una prueba de ADN-BKPyV mediante QNAT para informar los estudios histopatológicos e incluir inmunohistoquímica SV40 LTag si se detecta ADN-BKPyV en plasma.

Hace unos años, la detección de “células señuelo”, (Figura 1) células epiteliales tubulares infectadas identificadas por el examen de citología de orina, eran métodos de detección estándar, pero dependen totalmente de la experiencia de los patólogos, son la primera prueba diagnóstica de infección/reactivación de VBK y NBK y se sugiere que las células señuelo pueden predecir la infección temprana por virus BK con un seguimiento continuo y cuidadoso. Desafortunadamente, el valor predictivo positivo para nefropatía asociada a VBK es solo del 5% al 29% y la variabilidad intraobservador es alta.

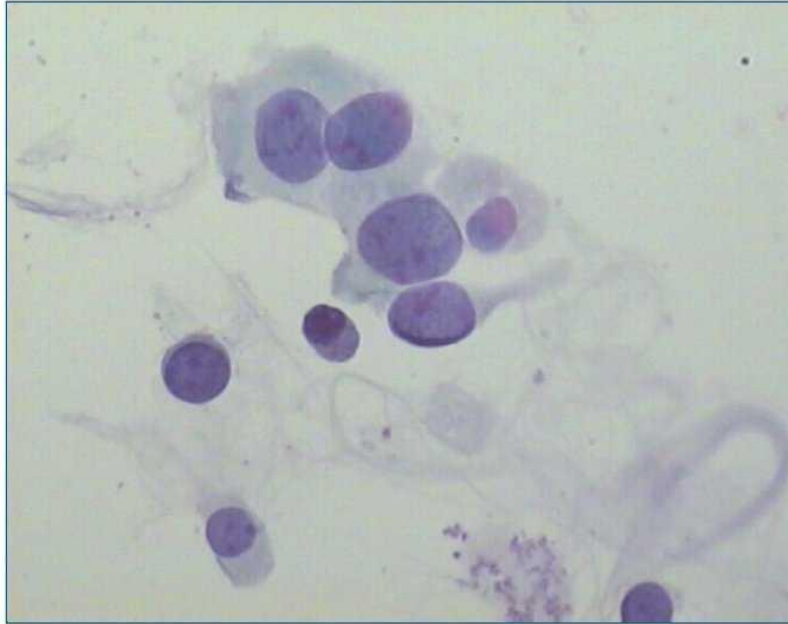


Figura 1. Células en señuelo en orina. Se observan células tubulares renales infectadas con núcleos alterados por las inclusiones virales. (38)

Actualmente, el fundamento del diagnóstico de VBK es la detección de VBK-ADN mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). (39)

Las partículas del VBK se pueden identificar en la sangre o la orina de individuos sintomáticos y asintomáticos. Una prueba de PCR en suero u orina detecta más fácilmente la reactivación de BK después del trasplante. La viremia BK no indica necesariamente lesión renal; sin embargo, existe una asociación entre nefropatía por BK y viremia. La viruria BK generalmente precede a la viremia por una mediana de 4 semanas y precede a la disfunción renal y la nefropatía por una mediana de 8 semanas.

El valor umbral de la carga viral en orina es de 1×10^7 copias/mL. La viruria tiene un valor predictivo negativo del 100 % para NBK, un valor predictivo positivo del 31 % al 67 %, una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 92 % al 96%. La viremia sérica de más de 10 000 copias/ml tiene un valor predictivo positivo más fuerte para BKN que para la viruria, lo que hace que la detección sérica del virus BK sea la prueba preferida para la reactivación viral en muchos centros. (25)

El diagnóstico de nefropatía asociada a VBK se basa en el juicio clínico y el diagnóstico morfológico patológico (40). La nefropatía presuntiva, que significa un diagnóstico primario sin confirmación histológica, se define como una carga de PCR de ADN viral BK en plasma > 10,000 copias / ml con excreción viral urinaria durante más de 2 semanas con o sin disminución de la función renal (38). Sin embargo, una vez que se sospeche una disminución de la función renal o un posible rechazo agudo, se debe realizar una biopsia renal antes de reducir la dosis de inmunosupresores.

Mientras que la confirmación de nefropatía por BK requiere una biopsia renal, la indicación de biopsia renal es por preferencia de centro. En algunos programas, la biopsia se realiza para evidencia de BKV solo; alternativamente, en otros centros, la biopsia sólo se realiza en caso de disfunción renal. Como mínimo, se debe realizar una biopsia cuando se produce un empeoramiento de la función renal en presencia de viruria o viremia BK concomitante. El beneficio de la biopsia es que puede excluir otras causas de disfunción renal, como toxicidad por fármacos o recurrencia de la enfermedad subyacente. Además, la biopsia es necesaria para evaluar el posible rechazo.

Patología

La NBK se determinó mediante las biopsias de injerto renal y la positividad del antígeno SV40, siendo el estándar de oro para nefropatía BK.

La tinción hematoxilina y eosina para nefropatía por BK generalmente demuestra inflamación intersticial mixta, lesión tubular focal y tubulitis. Los hallazgos son similares al rechazo celular agudo, lo que sugiere un posible vínculo entre el VBK y rechazo. La ausencia de endarteritis, necrosis vascular fibrinoide, glomerulitis y depósito de C4d puede distinguir nefropatía por BK de Rechazo agudo o rechazo mediado por anticuerpos; sin embargo, rechazo celular agudo y mediado por anticuerpos también puede ocurrir simultáneamente.

Se realiza una valoración semicuantitativa de los cambios citopáticos virales en las células tubulares en la biopsia clasificándolos en cy0 o ausente (ninguno), cy1 o mínimo (< 10% túbulos infectados), cy2 o leve (10 a \leq 25%), cy3 o moderado (26-50%) y cy4 o grave (> 50%).

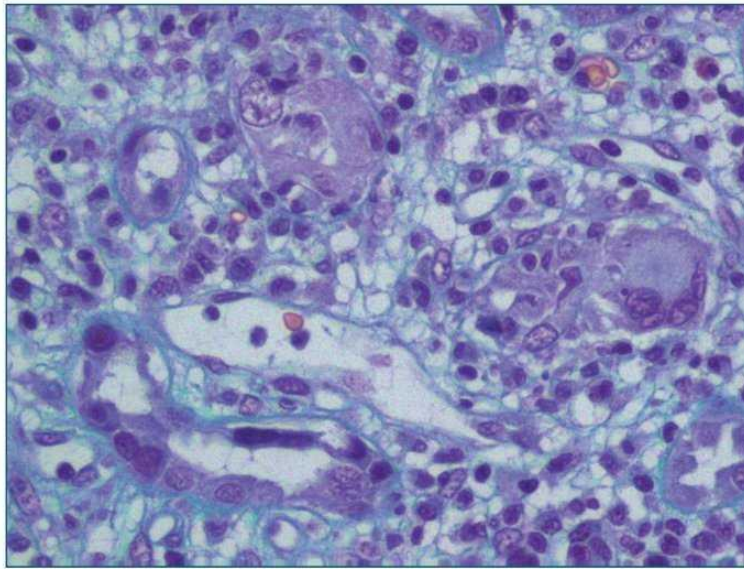


Figura 2. Sánchez, A. (2017). *Cambios citopáticos virales en las células tubulares* [Image]. Recuperado de <https://www.revistanefrologia.com/es-infeccion-por-virus-bk-el-articulo-X2013757518630876>

En NBK, las células adyacentes muestran núcleos anormales agrandados con inclusiones en forma de media luna.

La NBK se clasifica de acuerdo a Banff como patrón A cambios tempranos \leq 25% de los túbulos, infiltrados inflamatorios < 10% y ausencia de fibrosis y atrofia tubular, B nefropatía activa > 25% de los túbulos, infiltrados inflamatorios \geq 10% y de existir fibrosis y atrofia tubular debe ser leve (\leq 50%) y C cambios esclerosantes tardíos en donde se presentan fibrosis y atrofia tubular al menos moderada (> 50% de atrofia y > 25% de fibrosis), con grados variables de cambios citopáticos e infiltrados inflamatorios, relacionados en función del grado de infiltrados inflamatorios y fibrosis túbulo-intersticiales. La tinción inmunohistoquímica para el

antígeno T de SV40 proporciona la confirmación diagnóstica de la nefropatía por el virus BK.

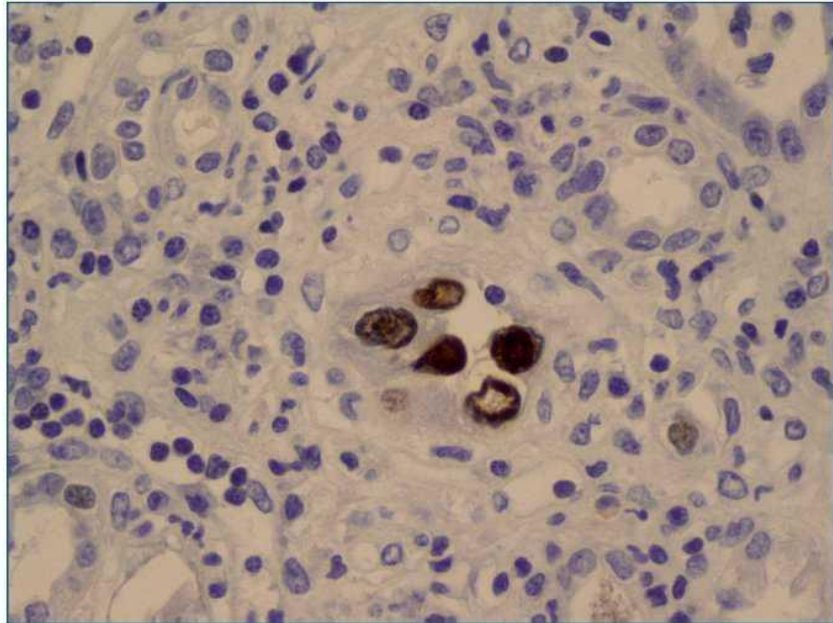


FIGURA 3. Sánchez, A. (2017). *Inmunohistoquímica positiva para el antígeno T-largo SV40 en células tubulares infectadas.* [Image]. Recuperado de <https://www.revistanefrologia.com/es-infeccion-por-virus-bk-el-articulo-X2013757518630876>

Tratamiento

La inmunosupresión es el factor de riesgo más significativo para la replicación del virus BK posterior al trasplante. En consecuencia la reducción de la inmunosupresión sigue siendo el pilar de tratamiento a pesar del mayor riesgo de daño inmunológico del injerto. (39)

No existe un algoritmo de tratamiento estandarizado para las infecciones por virus BK postrasplante. La intensidad del tratamiento inmunosupresor después del trasplante renal parece ser el tema clave para la replicación viral. De acuerdo a guías KDIGO se recomienda la detección temprana mediante pruebas durante el primer año postrasplante por lo que dicho seguimiento se considera de suma importancia ya que la reducción temprana de inmunosupresión en caso de presentar una viremia. Sin embargo el disminuir inmunosupresión lleva a incremento de riesgo

de rechazo por lo que se han determinado diferentes manejos con mayor efectividad para tratar viremia VBK.

Actualmente no se ha demostrado un tratamiento específico debido a que se han encontrado ensayos pequeños o limitados debido a toxicidad al medicamento. Así como la bibliografía refiere que manejos como leflunomida, cidofovir, inmunoglobulina intravenosa, ciprofloxacino y la reducción de inmunosupresión no ha demostrado mejoría en la supervivencia del injerto.(29)

Como se mencionó el tratamiento primario para infección o nefropatía por BK es la reducción de la inmunosupresión con el fin de permitir la eliminación de virus por parte del sistema inmune. En algunos estudios se ha asociado a uso de micofenolato a mayor incidencia de viremia por BK. Sin embargo lo más establecido es la reducción de la inmunosupresión completa pese a riesgo de presentar rechazo, se ha llegado a mencionar una reducción de tacrolimus para mantener niveles de 4-6 ng/ml, en caso de ciclosporina mantener niveles menor de 150 ng/mL micofenolato de mofetilo reducción de 50%, niveles de sirolimus menor de 6 y realizar una disminución rápida de dosis de esteroide. (25)

Otra estrategia recomendada es primero reducir la dosis de inhibidor de calcineurina en un 25 - 50% en uno o dos pasos seguido de una reducción del fármaco antiproliferativo en un 50% seguido de la suspensión del mismo en caso de no disminuir la copias de virus BK.

La reducción de tacrolimus en ≥ 20 % en el plazo de 1 mes desde el diagnóstico de BKV se asoció recientemente con tasas de rechazo agudo del 34,2 % en comparación con el 7,9 % en pacientes con modificaciones menos agresivas. (41).

Mientras tanto, la disminución gradual de la inmunosupresión ha sido protectora contra el desarrollo de anticuerpos anti donador específico cuando las

modificaciones de la dosis se realizaron en intervalos más lentos de 4 semanas en comparación con los intervalos de 2 semanas. (37)

Sin embargo pese a estas estrategias la inmunosupresión se adaptara acorde a la carga viral y a la disminución de concentración de creatinina durante el seguimiento por lo que se requiere estrecha vigilancia de creatinina, cargas virales y niveles de inmunosupresión. Además se ha estudiado la medición de niveles de células T específicas del virus en la atención postrasplante. (22)

El rechazo asociado a la reducción de inmunosupresión conlleva a falla de inmunosupresión como medida inicial de manejo para BK. Aproximadamente el 10 % de los que eliminan la VBK-ADNemia experimentan recurrencia virológica, lo que puede requerir una reducción adicional de la inmunosupresión (20).

Tratamiento

Cidofovir

Es un análogo de nucleótido de fosfonato. Es un profármaco que se desfosforila en una forma activa y actúa inhibiendo competitivamente la síntesis de ADN viral por la ADN polimerasa celular alfa, indicado en manejo por enfermedad por citomegalovirus. Sin embargo no está claro el mecanismo de inhibición de la réplica de VBK debido a que los poliomavirus no codifican una polimerasa de ADN viral. Se ha observado que uso de dosis más bajas de cidofovir (0,25 a 1 mg/kg por semana) en el tratamiento de la viremia por VBK, sin embargo debido a su nefrotoxicidad y mielosupresión asociada a su administración, no es considerado una de las terapia establecidas para la nefropatía por VBK. Sin embargo se ha observado en estudios que el uso de cidofovir logro llevara cargas virales indetectables, mejoría en la tasa de filtrado glomerular y menor pérdida del injerto. (42)

Brincidofovir

Profármaco oral de éster de lípidos de cidofovir que ha demostrado una acción antiviral prometedora contra varios virus de ADN- al inhibir competitivamente la síntesis de ADN viral. Se ha comentado que cuenta con una gran potencia para suprimir replicación viral.

Leflunomida

Fármaco inmunomodulador que inhibe la síntesis de ADN. Fue desarrollado y aprobado por primera vez para el tratamiento de la artritis inflamatoria en 1998. Los estudios in vitro han demostrado actividad contra los virus de ADN, incluidos el CMV y el VBK, al interferir con el ensamblaje del virión a través de inhibir la síntesis de pirimidina, lo que conduce a una disminución de la proliferación celular. Por esta razón, la leflunomida no debe usarse junto con otros medicamentos anti proliferativos, como productos con micofenolato o azatioprina. Se informó la dosificación de leflunomida para la viremia de VBK con y sin dosis de carga de 60 a 100 mg diarios durante 3 días, seguidas de dosis de mantenimiento de 20 a 60 mg diarios para mantener los niveles mínimos siendo el nivel terapéutico de leflunomida, definido como un nivel superior a 40 μ /cc, dio como resultado una eliminación o una reducción progresiva de la viruria o la viremia. Los efectos adversos incluyen hepatotoxicidad, leucopenia, anemia y trombocitopenia. Se ha observado leflunomida combinada con everolimus puede resultar en la eliminación viral y la preservación de la función del aloinjerto en algunos casos refractarios. (42)

Inmunoglobulina humana (IVIG).

Aunque aún se desconoce su mecanismo de acción exacto, la IVIG tiene efectos inmunomoduladores bien descritos, así como el potencial para la unión de

inmunoglobulinas y la eliminación de toxinas virales y bacterianas. También ha demostrado su beneficio en el rechazo agudo, lo que lo convierte en una opción de tratamiento atractiva. Sin embargo, la evidencia actual del beneficio clínico de la IgIV para el tratamiento de BKVN es deficiente debido a que a falta de un beneficio in vivo convincente puede reflejar una incapacidad de la IgIV para pasar a los túbulos para actuar en el sitio de replicación viral directa.

Dentro de sus desventajas es costosa, nefrotóxica y requiere ingreso hospitalario para la administración intravenosa. Su nefrotoxicidad se basa en una lesión osmótica que causa vacuolización en las células epiteliales del túbulo proximal que conduce a una lesión renal aguda (43).

Inhibidores de la diana de rapamicina en mamíferos (mTORi)

Varios estudios han demostrado que la vía celular mTOR es fundamental para la replicación temprana de virus BK. Se ha demostrado que la quinasa mTORC-1 y Akt, componentes clave de la ruta de traducción, se activan temprano en la infección por poliomavirus por los antígenos LT y el inhibidor de mTOR sirolimus deterioró la replicación de Virus BK en las células epiteliales tubulares renales, con un perfil inhibitorio similar al observado con el inhibidor de la quinasa mTORC1, lo que sugiere una vía de replicación dependiente de mTOR. También se ha demostrado que sirolimus inhibe la proliferación dependiente de mTOR de células T específicas de VBK. En pacientes con alto riesgo inmunológico, en los que no es deseable la reducción absoluta de la inmunosupresión, la conversión a un mTORi puede ser una opción; de hecho, el beneficio de cambiar de ácido micofenólico a everolimus en la infección por VBK.

Fluoroquinolonas

Se dirigen a dos enzimas importantes en el patógeno bacteriano. Estas incluyen la topoisomerasa tipo II (girasa) y la topoisomerasa IV involucradas en la

síntesis de ácidos nucleicos. Las fluoroquinolonas causan inhibición a través de la interacción con el componente helicasa de la ADN girasa. El componente helicasa de la ADN girasa y la topoisomerasa son enzimas importantes para la replicación de VBK. Teóricamente, a través de estos mecanismos, la fluoroquinolona también debería prevenir la proliferación y replicación de viral. Sin embargo, el uso a largo plazo de 1 a 3 meses como profilaxis puede tener secuelas. Los efectos gastrointestinales y del sistema nervioso central son los eventos adversos más frecuentes y ocurren en 2 a 20 % de los pacientes tratados con fluoroquinolonas. Los efectos secundarios gastrointestinales incluyen náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Los efectos secundarios del sistema nervioso central incluyen dolor de cabeza, mareos, somnolencia, confusión, insomnio, fatiga, malestar general, depresión, convulsiones, vértigo, aturdimiento, inquietud, temblor. En raras ocasiones, provoca prolongación del intervalo QTc, hepatotoxicidad, sabor anormal o amargo y ruptura del tendón. Por el momento, no puede recomendarse ni como opción profiláctica ni terapéutica. La única opción viable es la detección de viremia de BKV y la reducción preventiva de la inmunosupresión al detectar el virus.

Posterior a la reducción de inmunosupresión por presencia de infección por virus BK se ha llegado a observar rechazo tardío o desarrollo de DSA de novo después de BKV por lo que se ha intentado un aumento en la inmunosupresión neta y, a menudo, no se observó recurrencia. Por lo que el aumento de la inmunosupresión neta después de la VBK pareció reducir las tasas de rechazo agudo sin afectar negativamente la supervivencia del injerto o del paciente, y se asoció con pérdidas de injerto numéricamente menores debido al rechazo crónico (36).

Finalmente en aquellos pacientes que presentan rechazo celular asociado se otorga primero tratamiento con pulsos de esteroide y posteriormente se revalora. Debido a que es preferible evitar los hallazgos patológicos de rechazo en los pacientes.

Pronóstico

Por lo general la tasa de supervivencia del injerto a corto plazo es buena sin embargo a 5 años es mala. Los pacientes que presentan nefropatía asociada a rechazo agudo presentan peores pronósticos debido a que progresan a falla tardía del injerto sin recuperación de la disfunción del injerto debido al rechazo no controlado.

El pronóstico de NBK es malo cuando el estado patológico es más progresivo, el nivel de la creatinina sérica se encuentra elevada, o al producirse rechazo agudo. Por lo que la detección temprana es importante antes de que se produzcan alteraciones histopatológicas.

En general el riesgo de falla del injerto en nefropatía por BK es alto; por lo que se debe monitorizar cuidadosamente el estado del aloinjerto a través de pruebas periódicas después de tratamiento (44).

ANTECEDENTES

En el año 2020, en Corea del sur se llevó a cabo un estudio cuyos objetivos eran analizar la tasa de infección por VBK, la progresión de la infección por BK, la NBK y los resultados a corto plazo después del trasplante renal en un solo centro de acuerdo con nuestra estrategia para la detección temprana de la infección por BK. Los resultados fueron que la incidencia de infección por BK durante un período de 26 meses fue del 42,4%, que es similar al rango del 10% al 50%. Del 1% al 10% de los pacientes sometidos a trasplante renal fueron diagnosticados con nefropatía BK y, en consonancia con estos hallazgos, la incidencia de nefropatía BK comprobada en tejido de dicho estudio fue del 5,96% viruria >7 log copias/mL en una cuarta parte de los receptores de trasplante renal y se asoció con un mayor riesgo de progresión a nefropatía por BK.

Otro dato importante a considerar es que se refiere en dicho estudio que cuanto mayor sea la carga viral, mayor será la probabilidad de efectos adversos sobre la función del aloinjerto.

Los factores clínicos fueron comparables entre los grupos, incluido el sexo del receptor, la edad, la comorbilidad, el tipo de injerto, el trasplante renal previo, el panel de anticuerpos reactivos, la incompatibilidad de HLA, el tratamiento de inducción, la función retrasada del injerto, el trasplante renal incompatible con ABO y la estancia hospitalaria.

Se observó que el sexo masculino y la edad avanzada del receptor se informaron como factores de riesgo de infección por BK así como aquellos que presentaban viremia BK alta se observó presentaban donantes significativamente mayores y más donantes mujeres. Algunos informes han sugerido que la donante femenina es un factor de riesgo de infección por BK.

La infección por BKV no se relacionó con la infección por CMV en este estudio y en algunos otros estudios.

Respecto al manejo dicho estudio refiere como estrategia de reducción de inmunosupresores la interrupción inicial de micofenolato, con o sin reducción de tacrolimus, que es un enfoque razonable para reducir los inmunosupresores en pacientes infectados con BK. Con lo que se observó la eliminación de la viremia BK del 89,5 % para todos los grados de viremia BK, sin embargo la respuesta al tratamiento para la infección por BK empeoró a medida que aumentaba la carga viral de BK en plasma.

No se encontró nefropatía por BK en el grupo de baja viremia por BK; todos los casos de nefropatía BK estaban en el grupo de alta viremia BK, y el valor predictivo positivo para la nefropatía BK fue del 66,5%. Por lo tanto, los pacientes con viremia BK con cargas virales de ≥ 4 log copias/ml y hallazgos clínicos sospechosos, como creatinina sérica elevada, deben someterse a una biopsia de aloinjerto.

La tasa de rechazo del aloinjerto antes de la infección por BK fue del 18,75 %, en comparación con el 17,96 % después de la infección por BK. Esta es una tasa de rechazo similar al rango de 0% a 23% informado en la literatura. Aunque no hubo diferencia según el tiempo antes y después de la infección por BK, los pacientes del grupo con viremia alta por BK mostraron una tasa de rechazo agudo significativamente mayor en comparación con el grupo sin BK o con viruria sola.

Además los episodios de rechazo previos representan un factor de riesgo para la infección por BK sin embargo la tasa de rechazo tiende a aumentar con la intensidad del virus de forma similar al informe anterior.

La nefropatía por BK es la característica más grave de la infección por BK, y el grupo de nefropatía por BK mostró un aumento de la creatinina sérica y una disminución de la tasa de filtrado en el momento del diagnóstico de la nefropatía por BK. El hecho de que los pacientes con nefropatía por BK tuvieran una viremia por

BK alta y un tiempo más prolongado hasta la eliminación sugiere que el aumento de la carga viral podría causar daños irreversibles en el tejido del injerto

Tanto para la viruria como para la viremia BK, la detección temprana de la infección BK, junto con una intervención temprana con inmunosupresión reducida, es una estrategia eficaz para proteger la función del aloinjerto.

Por otra parte Hocker Britta; en junio 2019 realizó una cohorte retrospectiva longitudinal en el cual los objetivos específicos de este estudio fueron (i) evaluar la epidemiología y la morbilidad de la replicación de viremia y nefropatía por BK incluida la incidencia de viremia tardía (más allá del segundo año posterior al trasplante) de viremia y nefropatía por BK, (ii) analizar el riesgo potencial factores asociados con el desarrollo de la replicación de viremia y nefropatía por BK, y (iii) describir las estrategias terapéuticas actuales contra y el resultado de la replicación de viremia y nefropatía por BK. Dentro de los resultados se reportó que la prevalencia de viremia de BK en receptores pediátricos de trasplante renal fue más alta ya que se observó nefropatía presunto y comprobado en el 15,8 % y el 4,5 % de los pacientes, respectivamente; aproximadamente el 10 % de los eventos de viremia de BK y el 20 % de los eventos de nefropatía ocurrieron como evento tardío, es decir, más allá del segundo año posterior al trasplante.

Además se observó que la menor edad del paciente en el momento del trasplante, la uropatía obstructiva como enfermedad renal primaria, la inmunosupresión basada en tacrolimus y una mayor intensidad de inmunosupresión según la escala pediátrica de Vasudev fueron factores de riesgo independientes asociados con marcadores virológicos de replicación descontrolada.

El hallazgo de que un régimen inmunosupresor basado en tacrolimus es un factor de riesgo es consistente con la mayoría. Respecto a la detección nos recomienda la detección de replicación de viremia por BK en pacientes con trasplante de riñón después del segundo año posterior al trasplante solo una vez al año o en caso de disminución de la función del aloinjerto.

Respecto a la edad más joven del receptor se asoció significativamente tanto con la viruria como con la viremia de BK. Lo más probable es que esto se deba al hecho de que una proporción significativa de los niños más pequeños todavía no han presentado contacto desde el punto de vista inmunológico.

Por lo que se sugiere que los receptores de trasplante renal pediátricos muy jóvenes pueden beneficiarse de una vigilancia más frecuente y una intervención juiciosa. Hasta la fecha, la piedra angular de la terapia y profilaxis con nefropatía es la reducción de la terapia inmunosupresora, ya que actualmente no se dispone de un tratamiento antiviral establecido. Sin embargo, no existe una estrategia uniforme sobre cómo se debe disminuir la terapia inmunosupresora. Con lo que condujo a la estabilización o incluso a la mejora de la función del trasplante en la mayoría de los pacientes.

A diferencia de los adultos, puede estar indicada una mayor vigilancia más allá del año 2 después del trasplante y en niños muy pequeños.

Camila Lorant 2022 en Sweden, Suecia realizó una cohorte retrospectivo en el cual el objetivo de este estudio fue examinar la incidencia de nefropatía por BK.

En ella evaluaron los factores de riesgo y su asociación con el desarrollo de nefropatía por BK.

Como resultado el único factor asociado con un aumento significativo del riesgo encontrado en este estudio fue el sexo masculino del receptor para general la viremia BK debido a que la longitud de la uretra es de unos 20 cm en el hombre en cambio de solo 3-5 cm en la mujeres, lo que significa que los hombres la uretra puede contener más células infectadas de forma latente con BKV. Otro dato encontrado fueron los altos niveles de BKV ya que se asocian con “sobreinmunosupresión”. Este hecho plantea la cuestión de si los hombres reciben dosis comparativamente demasiado altas de inmunosupresores debido a peso,

mayor aunado a que los hombres son inmunológicamente más propensos a sufrir infecciones virales.

También se observó que la gran mayoría de los pacientes recibió la terapia inmunosupresora basal que consiste en tacrolimus, micofenolato y prednisona. Por lo tanto, se demostró la tendencia del tacrolimus a ser más propenso a conducir a nefropatía por BK.

En un estudio en Baltimore presentado por CB Drachenberg en 2017 en donde se tuvo como objetivo reconsiderar la evaluación morfológica de nefropatía por BK. En búsqueda de características predictivas de la evolución histológica y el resultado del injerto, y caracterizar mejor la enfermedad mediante la integración secuencial y sistemática de los hallazgos clinicopatológicos.

Se encontró que la disminución oportuna de inmunosupresores es la única medida que impacta consistentemente el curso de nefropatía por BK. Los protocolos de detección para identificar a los pacientes con riesgo de nefropatía por BK. Se basan en la identificación de "células señuelo" en la citología de la orina y las cargas virales en la orina y la sangre. Una vez que se realiza el diagnóstico de nefropatía por BK, la viremia BK es la herramienta que refleja de manera más confiable la carga de la enfermedad parenquimatosa por lo que la viremia BK sigue siendo la piedra angular para guiar las modificaciones de inmunosupresión. Los picos de viremia más altos se correlacionaron con una eliminación viral más lenta y menos efectiva, pero no afectaron la función del injerto ni la pérdida del injerto al final del seguimiento. Otro componente esencial para el diagnóstico y manejo de nefropatía por BK es la evaluación por biopsia, que, más allá de la demostración de cambios citopáticos virales, brinda información diagnóstica invaluable sobre el estado del injerto, incluido el rechazo agudo, la fibrosis y procesos patológicos adicionales. En esta cohorte, se confirmó los hallazgos de estudios previos que indican que viremia por BK (ausencia de cambios citopáticos en la biopsia con viremia significativa concurrente) es clínicamente indistinguible de nefropatía por BK., lo que podría decirse que

representa variaciones de muestreo y, por lo tanto, requiere el mismo enfoque clínico desarrollo de rechazos agudos.

Sarah Jahdali, en 2017 investigo la demografía, la presentación y el pronóstico y su relación con las características histopatológicas específicas en todos los casos de nefropatía por BK comprobado por biopsia entre 2005 y 2011.

Se reportó una prevalencia notificada de infecciones por el virus del poliovirus BK varía entre el 13 % y el 29 %. La variación existente en la prevalencia reportada se debe a la metodología de diagnóstico, ya que algunos usan biopsia mientras que otros usan reacción en cadena de la polimerasa. Se ha informado que la tasa de pérdida del injerto después de la infección por el virus del poliovirus BK es del 14 % 12 y del 46 %. En nuestro estudio, se encontró que era del 30%. Respecto al tiempo medio entre la fecha del trasplante y el diagnóstico de virus BK en la biopsia en nuestro estudio de $19,3 \pm 19$ meses fue similar al informado en la literatura. Se propone que la terapia de inducción de es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de la infección por el virus BK siendo la terapia de inducción de timoglobulina, la falta de terapia de profilaxis antiviral y el bajo peso al momento del trasplante como factores de riesgo significativos para el desarrollo de la infección por el virus BK. Los factores que afectaron la función renal y la supervivencia en pacientes BK positivos fueron tener un riñón de donante fallecido y la edad al trasplante.

Baptiste Demey durante 2018 en Francia presento un estudio cuyo objetivo fue proporcionar una revisión sistemática de los factores de riesgo de viremia y nefropatía por BK en pacientes trasplantados renales, encontró que el régimen de tacrolimus, el donante fallecido, el receptor masculino y los episodios de rechazo agudo además del tacrolimus y el rechazo agudo también se asociaron con una mayor probabilidad de desarrollar la viremia BK. Aunque nefropatía por BK es la verdadera causa de la pérdida del injerto, podría evitarse si la viremia de BK se contiene rápidamente hasta que no se encuentre un tratamiento específico, BKV

seguirá siendo un problema insoluble. Por lo que la prevención, es fundamental identificando los factores potencialmente modificables que favorecen la infección. La revisión destacó los factores de riesgo más relevantes para la viremia de BKPyV después del trasplante renal. Sin embargo, sugiere que la comunidad de trasplantes debe de establecer definiciones consensuadas de los resultados evaluados con mayor frecuencia y estandarizar los métodos estadísticos utilizados.

Het Patel durante 2021 en Israel evaluó la tasa de incidencia y los factores de riesgo asociados con la falla del injerto debido a BKVN entre los receptores de trasplante renal pediátrico.

La incidencia de viruria BK en receptores pediátricos de trasplante de riñón oscila entre el 18 % y el 33 %, la viremia BK es de alrededor del 6 % al 16 % y la nefropatía por BK está entre el 2 % y el 8 %. Algunos estudios intentaron identificar los factores de riesgo de nefropatía por BK en niños, y no tenían el poder estadístico suficiente para encontrar una asociación significativa entre los resultados y los factores de riesgo específicos, como el sexo, la edad, el origen étnico, la fuente del donante y el tiempo de isquemia fría. . Amanera similar, la reducción de la inmunosupresión después del diagnóstico de nefropatía por BK se asocia con un mayor riesgo de rechazo posterior. Se ha informado que los rechazos celulares o mediados por anticuerpos afectan hasta al 25 % de los pacientes con nefropatía por BK. Además se encontró que la inducción policlonal es uno de los factores de riesgo asociados con nefropatía por BK. Sin embargo, en el análisis de receptores pediátricos, no se encontró ningún agente de inducción específico asociado con un mayor (o menor) riesgo de falla del injerto por B nefropatía por BK. La pérdida del injerto debido a nefropatía por BK ocurrió antes después del trasplante en comparación con otras causas, ya que el 77 % de los pacientes que sufrieron falla del injerto debido a BK alcanzaron la ERC dentro de los 5 años posteriores al trasplante. Las causas urológicas de ESRD, incluida la uropatía obstructiva crónica, la pielonefritis crónica, el reflujo ureteral y la válvula uretral posterior, y posiblemente el síndrome de Alport,

pueden ser trastornos subyacentes significativos que aumentan el riesgo de fracaso del injerto por BKVN.

Jiyan Wang, Jiawei en China durante el 2022 evaluó la incidencia de viruria BK en receptores pediátricos de trasplante de riñón, este oscilaba entre el 18 % y el 33 %, la viremia BK es de alrededor del 6 % al 16 % y la nefropatía por BK. Está entre el 2 % y el 8 %. También se intentó identificar los factores de riesgo de nefropatía por BK en niños, y no tenían el poder estadístico suficiente para encontrar una asociación significativa entre los resultados y los factores de riesgo específicos, como el sexo, la edad, el origen étnico, la fuente del donante y el tiempo de isquemia fría. Por lo que la identificación de los pacientes es de suma importancia para la activación de BKV lo antes posible para aumentar la vigilancia postrasplante y ajustar los tratamientos con rapidez.

Los resultados mostraron que la edad, el sexo, las discrepancias de HLA, el rechazo agudo y el uso de la inducción de anticuerpos de agotamiento de los receptores se asociaron con un valor impar más alto del tratamiento con BKV.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad renal representa un problema de salud en México y el mundo, por lo que su tratamiento y atención integral son necesarios para incrementar la sobrevivencia de los pacientes que la padecen. El trasplante renal representa, por tanto, la terapia de remplazo de preferencia, sin embargo, existen condiciones clínicas que ponen en riesgo la función del injerto renal en la etapa pediátrica.

De acuerdo con la revisión de la literatura realizada, la infección por VBK puede condicionar disfunción del injerto asociado principalmente al inicio de inmunosupresión(45), sin embargo, existen muchos factores recientemente identificados que son contribuyentes al desarrollo no sólo de infección por VBK sino también a NBK(27), que condicionan incluso pérdida de la función del injerto.

La atribución casual de cada uno de los factores antes mencionados no se encuentra del todo clara en las referencias encontradas, sobre todo en población pediátrica, ya que, debido a la baja prevalencia de la infección y la nefropatía asociada al virus, son pocos los estudios longitudinales que miden los riesgos ante las características demográficas, clínicas y bioquímicas que a su vez abarcan factores relacionados a la inmunosupresión, daño tubular y la inmunidad (29).

Por lo anterior la pertinencia de este estudio radica en que no se tiene evidencia suficiente en población pediátrica sobre los factores causales de la infección por VBK y de la NBK, ya que es notable destacar, que no todos los pacientes a pesar de tener viruria o viremia, desarrollan nefropatía y por lo tanto deterioro de la función renal y pérdida del injerto. Así mismo se explorará sobre los medios para el diagnóstico de esta afección y los tratamientos y desenlaces principales con respecto a la función del injerto.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente no se cuenta con registros en México sobre el seguimiento, diagnóstico y tratamiento de pacientes pediátricos con trasplante renal que cursan con disfunción del injerto relacionada a la infección por VBK, por lo que es necesario crear bases de datos y casuística nacional para poder comparar los resultados con lo reportado a nivel internacional y de esta manera poder mejorar la atención de los pacientes que cursan con dicha patología.

Con respecto a los protocolos de diagnóstico y tratamiento actualmente establecidos para la disfunción del injerto renal relacionada a infección por VBK, se analizará su pertinencia actual y desempeño en la población estudiada, con la finalidad de contar con elementos basados en la evidencia para su mejora y actualización.

El presente estudio representa la experiencia del Hospital Infantil de México (HIM) como centro de referencia nacional en la atención a pacientes con trasplante renal y que cursan con infecciones por VBK y en algunos casos con NBK, incluyendo diez años de atención médica. Por lo tanto, será posible obtener datos epidemiológicos acerca de la prevalencia de esta entidad, así como describir los principales factores identificados en el desenlace de disfunción del injerto relacionada.

Actualmente en el HIM se realiza el seguimiento de los pacientes con sospecha de infección por VBK y que cursan con disfunción del injerto, por lo que se cuenta con los datos suficientes para establecer un seguimiento sistematizado y considerar factores asociados a la disfunción del injerto ocasionada por la infección por virus BK.

Finalmente será posible difundir los datos obtenidos para que sean analizados por otros centros de atención a pacientes con trasplante renal y con ello dar fortaleza a la atención médica al contar con limitantes diagnósticas y de

tratamiento que es posible trabajar de manera interinstitucional, así como establecer estrategias para optimizar el diagnóstico temprano, el seguimiento adecuado y tratamiento ante eventos de infección y NBK.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores clínicos, demográficos y bioquímicos asociados a la disfunción del injerto renal en pacientes pediátricos con infección por virus BK en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre enero del 2010 y diciembre del 2021?

HIPÓTESIS.

Los principales factores asociados a la disfunción del injerto renal en pacientes pediátricos con infección por virus BK en el Hospital Infantil de México Federico Gómez serán el sexo, edad, compatibilidad HLA, la donación de donante fallecido, el tiempo de isquemia fría, serología para CMV, tipo de inmunosupresión y eventos concomitantes de rechazo al injerto.

OBJETIVOS

GENERAL

Identificar los factores clínicos, demográficos y bioquímicos asociados a la disfunción del injerto renal en pacientes pediátricos con infección por virus BK en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre los años 2010 y 2021.

ESPECÍFICOS

1. Determinar la incidencia de infección por virus BK en pacientes pediátricos con trasplante.
2. Describir las características clínicas, epidemiológicas y bioquímicas de pacientes pediátricos con trasplante renal previo al desarrollo de infección por VBK.
3. Describir los cambios en la inmunosupresión prescrita posterior al diagnóstico de infección por VBK.
4. Comparar los cambios en la creatinina previo y posterior a la infección por VBK y NBK en pacientes pediátricos con trasplante renal.
5. Comparar el tipo de donador, tiempos de isquemia, edad, compatibilidad HLA, serologías para CMV y tipo de inmunosupresión entre pacientes con infección por VBK y aquellos con desarrollo de NBK.
6. Determinar el tiempo posterior a la infección por VBK o NBK en desarrollar resolución de la infección o pérdida del injerto.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Estudio de cohorte retrospectiva.

Lugar y tiempo de estudio

Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2021.

Población de estudio

Pacientes pediátricos con trasplante renal y antecedente de función renal estable que acudan a atención médica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez y que durante su seguimiento en la Institución hayan presentado infección por VBK o NBK evidenciada por resultados de viruria, viremia y/o hallazgos por biopsia renal, durante el periodo de revisión y obtención de los datos.

Tamaño de muestra

Se incluyó a la totalidad de pacientes que hayan sido trasplantados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez y que continuaron su seguimiento tras el procedimiento quirúrgico en el tiempo establecido para la obtención de los datos, por lo que no se consideró necesario el cálculo de tamaño de muestra.

Se tomó en consideración el registro de un total de 303 trasplantes en el periodo de interés para el estudio, tanto de donador vivo como de donador cadavérico, por lo que tomando en cuenta la incidencia aproximada reportada en la literatura de 30.2% de infección por BK y de 7% de pacientes con NBK y falla del injerto, se esperaba poder incluir en el estudio 90 pacientes en los que haya sido documentada la presencia de viruria o viremia y alrededor de 20 pacientes que hayan cursado con disfunción del injerto o NBK.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- a. Pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad renal crónica terminal que hayan sido trasplantados en el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2021 con seguimiento por parte del Servicio de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- b. Pacientes en los que durante su seguimiento se haya documentado infección por VBK a través de la determinación de viremia, viruria o hallazgo de NBK.
- c. Pacientes que cuenten con expedientes clínicos existentes para su revisión y obtención de datos.

Criterios de exclusión

- a. Pacientes con diagnóstico de infección por BK descrita en notas clínicas pero sin estudios de viruria, viremia o NBK que la documenten.

Criterios de Eliminación

- a. Expedientes que no cuenten con la información completa para el seguimiento previo y posterior al diagnóstico de infección por VBK.
- b. Pacientes que posterior al diagnóstico de infección por VBK pierdan el seguimiento por la consulta externa.

Procedimientos

Se obtuvo del registro de trasplantes perteneciente al servicio de Nefrología Pediátrica el total de pacientes que fueron sometidos a dicho procedimiento en el periodo de enero de 2020 a diciembre del 2021.

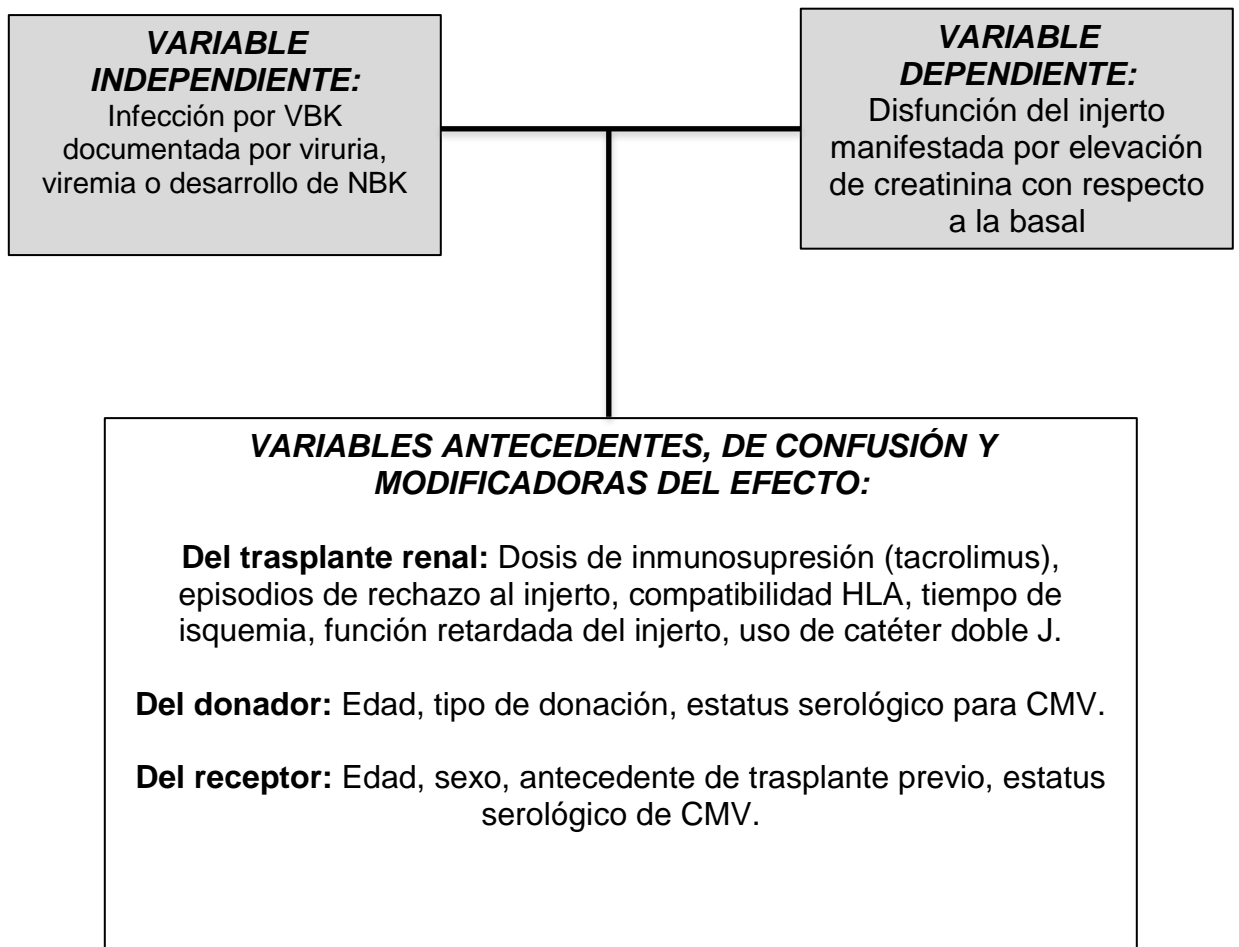
Posterior a la identificación de los expedientes de cada paciente, se revisó físicamente cada uno de ellos, tomando aquellos que cumplieran los criterios de

inclusión del estudio para iniciar la recolección de los datos de interés en una base de datos.

Al contar con la base de datos completa, se llevó a cabo el análisis y posteriormente la discusión y reporte de conclusiones del estudio.

VARIABLES DE ESTUDIO

Clasificación metodológica de variables



Clasificación de acuerdo con el nivel de medición

En la tabla número 2 se desglosa la operacionalización de variables, indicando el nivel de medición de cada una de ellas.

Tabla 2. Operacionalización de variables				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición	Escala de medición
<i>Infección por VBK</i>	Evidencia de replicación viral en sangre u orina o bien presencia en biopsia renal	Carga de ADN viral en sedimento urinario con más de 1×10^7 copias/mL, a través de PCR.	Copias/mL	Cuantitativa continua de razón
		Carga de ADN viral en plasma con más de 1×10^4 copias/mL, a través de PCR.	Copias/mL	Cuantitativa continua de razón
		Evidencia de células en señuelo a través de análisis de citología urinaria.	Presente / ausente	Cualitativa nominal dicotómica
<i>Nefropatía asociada a virus BK</i>	Carga de ADN viral en plasma medido a través de PCR $>10\ 000$ copias/mL con excreción viral urinaria durante más de 2 semanas con o sin disminución de la función renal	Carga de ADN viral en plasma medido a través de PCR $>10\ 000$ copias/mL con excreción viral urinaria durante más de 2 semanas con o sin disminución de la función renal	Presente / ausente	Cualitativa nominal dicotómica
	Evidencia histopatológica de cambios	Clasificación de acuerdo a la AST-IDCOP2 y	Presente / Ausente	

	citopáticos en las células del epitelio tubular en combinación con hibridación in situ VS SV40.	clasificación histológica de Banff.		
Disfunción del injerto renal	Elevación de la cifra de creatinina con respecto a la basal en al menos 0.3mg/dL de causa multifactorial	Elevación de la cifra de creatinina con respecto a la basal en al menos 0.3mg/dL asociado a la evidencia de infección por VBK	mg/dL	Cuantitativa continua de razón
Tasa de filtrado glomerular	Volumen de agua filtrada del plasma a través de los capilares glomerulares a la cápsula de Bowman por unidad de tiempo.	Estimación de la función renal mediante la fórmula de Schwartz modificada (TFG = 0.413(Talla en cm/creatinina sérica) <u>Valores normales:</u> <u>64 – 145</u> <u>mL/min/1.73</u>	mL/min/ <u>1.73</u> m ² SC	Cuantitativa continua de razón
Edad del receptor	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la inclusión en el estudio	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la inclusión en el estudio referida en el expediente al momento del	Número de años cumplidos	Cuantitativa discreta

		trasplante y al diagnóstico de la infección por VBK		
Edad del donador	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la donación del injerto renal	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la donación del injerto renal referida en el expediente clínico	Número de años cumplidos	Cuantitativa discreta
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Hombre o mujer	Masculino / Femenino	Cualitativa nominal dicotómica
Antecedente de trasplante previo	Haber sido receptor de trasplante renal previamente	Haber sido receptor de trasplante renal previo al ingreso al estudio y cuyo dato se encuentre respaldado en el expediente.	Si / No	Cualitativa nominal dicotómica
Estatus serológico para CMV del receptor	Estado de anticuerpos IgG para CMV del donante y del receptor previo al trasplante renal	Estado de anticuerpos IgG para CMV del donante y del receptor previo al trasplante renal reportado en el expediente clínico o constatado por reporte de serologías durante	<u>Riesgo alto:</u> Receptor seronegativo y donante seropositivo <u>Riesgo intermedio:</u> Receptor y donador seropositivos o	Cualitativa nominal dicotómica

		el protocolo de trasplante	Receptor seropositivo y donante seronegativo	
Tipo de donador	Proveedores no cadavéricos y cadavéricos de órganos para trasplante a receptores relacionados o no relacionados.	Proveedores no cadavéricos y cadavéricos de órganos para trasplante a receptores relacionados o no relacionados, registrados en expedientes clínicos	Donador vivo / Donador fallecido	Cualitativa nominal dicotómica
Inmunosupresión	Disminución deliberada de la respuesta inmunitaria del huésped. Puede ser inespecífico como en la administración de agentes inmunosupresores o por depleción de linfocitos o puede ser específico como en la desensibilización o la administración simultánea de antígenos y	Disminución deliberada de la respuesta inmunitaria del huésped con la administración de inhibidores de la calcineurina, ácido micofenólico o prednisona, referidas en el expediente al momento del diagnóstico de infección por VBK	mg/Kg/día para prednisona e inhibidor de calcineurina mg/m ² SC/día de ácido micofenólico	Cuantitativa continua de razón

	fármacos inmunosupresores.			
<i>Terapia de inducción</i>	Disminución deliberada de la respuesta inmunitaria del huésped. Puede ser inespecífico como en la administración de agentes inmunosupresores o por depleción de linfocitos o puede ser específico como en la desensibilización o la administración simultánea de antígenos y fármacos inmunosupresores.	Disminución deliberada de la respuesta inmunitaria del huésped por depleción de linfocitos con agentes monoclonales referido en el expediente clínico.	Basiliximab / Timoglobulina	Cualitativa nominal dicotómica
<i>Antecedente de episodios de rechazo al injerto</i>	Respuesta inmunitaria con componentes tanto celulares como humorales, dirigida contra un alotrasplante, cuyos antígenos tisulares no son compatibles con los del receptor.	Respuesta inmunitaria con componentes tanto celulares como humorales, dirigida contra un alotrasplante, cuyos antígenos tisulares no son compatibles con los del receptor. Referida en el expediente clínico	Celular Humoral Mixto	Cualitativa nominal politómica
<i>Tiempo de isquemia fría</i>	Tiempo durante el trasplante de órganos que	Tiempo referido en el expediente clínico	minutos	Cuantitativa discreta

	comienza cuando el órgano se enfría con una solución de perfusión fría después de la cirugía de obtención de órganos y finaliza después de que el tejido alcanza la temperatura fisiológica durante los procedimientos de implantación.			
Tiempo de isquemia caliente	Tiempo durante el trasplante de órganos que comienza cuando el órgano alcanza la temperatura fisiológica antes de la realización de la anastomosis quirúrgica y finaliza con el restablecimiento de la CIRCULACIÓN SANGRE a través del tejido.	Tiempo referido en el expediente clínico	Minutos	Cuantitativa discreta
Tiempo de isquemia total	Suma de los tiempos de isquemia caliente y fría	Suma de los tiempos de isquemia caliente y fría	Minutos	Cuantitativa discreta
Función retardada del injerto	Lesión renal aguda que ocurre en la primera semana del trasplante y que	Lesión renal aguda en la primera semana del trasplante y que	Si / No	Cualitativa nominal dicotómica

	requiere terapia de reemplazo renal	requiere terapia de reemplazo renal, referida en el expediente		
<i>Uso de catéter ureteral en el trasplante.</i>	Instalación de stent ureteral para ferulización posterior al reimplante ureteral	Instalación de stent ureteral para ferulización posterior al reimplante ureteral	Si / No	Cualitativa nominal dicotómica

Plan de análisis de datos

Se llevó a cabo análisis de las variables para determinar la distribución de aquellas cuantitativas como son la edad, los niveles de creatinina, dosis de inmunosupresión total y ajustada por peso y talla, además de tiempos de isquemia, a través de la prueba Shapiro – Wilk y en base a valores de asimetría y curtosis reflejados.

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central (media o mediana) y dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico) de acuerdo a la normalidad de los datos cuantitativos.

Las variables cualitativas como la presencia de nefropatía por BK, el sexo, el antecedente de trasplante previo, el estatus serológico para CMV, tipo de donación, antecedentes de rechazo al injerto, presencia de función retardada de injerto y uso de catéter doble J, se resumieron como frecuencia y porcentajes.

Se realizó la comparación de las distintas variables de interés buscadas entre el grupo de pacientes que desarrollo infección por VBK sin disfunción del injerto y el grupo de pacientes que si desarrollaron este desenlace, utilizando la prueba de chi cuadrada para variables cuantitativas y t de student o U de Mann Whitney en aquellas variables cuantitativas dependiendo de la distribución de los datos.

Material y métodos

RECURSOS

Humanos

Se contó con el personal apropiado, capacitado y suficiente para el desarrollo del proyecto, incluyendo:

- Residente de segundo año de la especialidad de Nefrología Pediátrica. Capacitado para la identificación de los pacientes y análisis de los expedientes clínicos y estudios bioquímicos generales. Fue el encargado de revisar la información completa, así como integrar la información en una base de datos para su posterior análisis estadístico.
- Médico especialista en Nefrología Pediátrica. Jefe del Servicio de Nefrología Pediátrica del HIM, quien en conjunto con el discente supervisó la obtención de los datos y diseño de la base. Así mismo contribuyó al análisis de datos y redacción del documento final.
- Médico con maestría en Ciencias de la Salud Epidemiólogo Clínico, quien en conjunto con el asesor clínico supervisaron el diseño del estudio, análisis de datos y redacción del documento final.

Materiales

Se contó con los recursos materiales necesarios para la realización de este proyecto:

- Formatos de captura de la información.
- Expedientes clínicos de los participantes.
- Computadora personal para el procesamiento de la información y creación de base de datos con el programa Microsoft® Office Word 2018, Microsoft® Office Excel 2018 y programa SPSS versión 23 para análisis estadístico.
- Impresora personal para la reproducción de los formatos del protocolo.

Económicos
No se requirieron.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y CONFIDENCIALIDAD

El proyecto se apega a las recomendaciones internacionales para Investigación en seres humanos, y al Reglamento de Investigación en Seres Humanos de la Ley General de Salud. Sólo serán incluidos datos obtenidos de expedientes clínicos para su posterior análisis de manera confidencial y manteniendo en anonimato de los pacientes incluidos. De acuerdo a la clasificación de riesgo establecida en la LGS en materia de investigación, este proyecto se catalogó como **SIN RIESGO**.

Para el desarrollo del presente, no se consideró recabar el consentimiento informado de los padres o tutores o asentimiento de los pacientes considerando que es una Investigación sin riesgo, con manejo confidencial de los datos y sólo con la obtención de información de manera retrospectiva y con base en lo estipulado en La Declaración de Helsinki en su 64ª Asamblea General, realizada en Fortaleza, Brasil en octubre de 2013 (actual versión oficial), en donde se menciona que: “Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.”

Con respecto a los datos obtenidos de los expedientes, estos fueron únicamente utilizados para desarrollar el presente proyecto.

El autor declaró no tener ningún conflicto de interés con respecto a la investigación, autoría y / o publicación de este trabajo de investigación.

RESULTADOS

Se realizaron un total de 303 trasplantes renales entre 2010 a 2021 en nuestra unidad hospitalaria. Se revisaron 148 expedientes y se excluyeron 155 de los cuales 10 no se contaba con número de expediente y 145 eran expedientes incompletos para su revisión (Figura 4).

De los 148 expedientes revisados se identificaron 14 pacientes que habían desarrollado infección o nefropatía por VBK asociado a disfunción de injerto o que requirieron ajuste en el manejo inmunosupresor y que contaban ya sea con carga viral medida por PCR urinario y en plasma de VBK, biopsia renal, o células en señuelo y continuaron seguimiento por al menos un año.

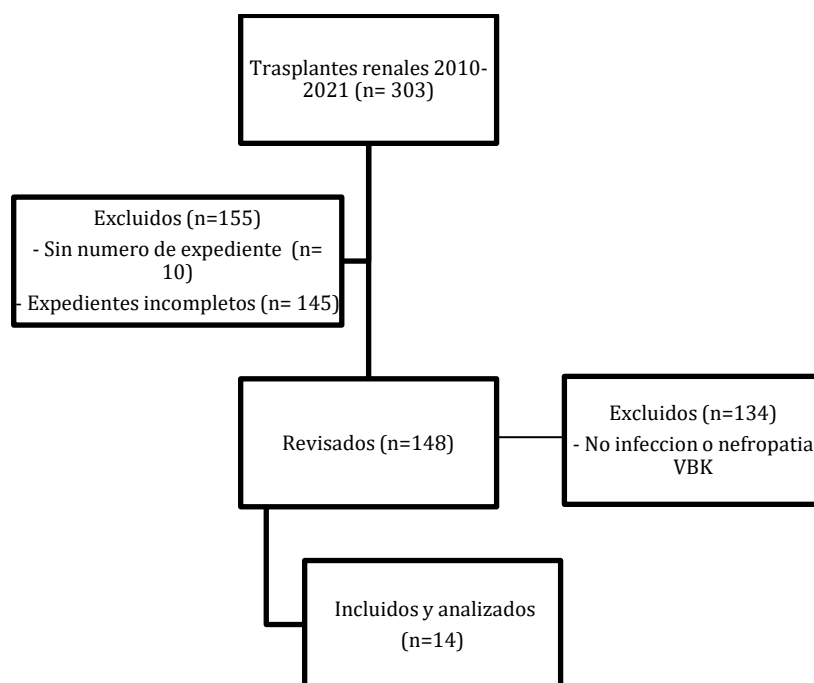


Figura 4. Diagrama de flujo del proceso de selección de muestra

A todos los pacientes se les administro terapia de inducción con basiliximab ajustado acorde al peso. El régimen de inmunosupresión de mantenimiento se basaba en inhibidor de calcineurina (tacrolimus), antimetabolito (micofenolato de

mofetilo) y esteroide. Se continuaba seguimiento por consulta externa semanal los primeros 3 meses, quincenal los siguientes 3 meses, mensual por 6 meses y posteriormente anual. El nivel de PCR de Virus BK se realizó a los 3 meses y en caso de elevación de >0.3 mg/dl de creatinina respecto a su basal. Si el nivel de PCR de BK se encontraba en sangre $>$ copias /ml se integraba infección por virus BK y se procedía a ajuste de manejo inmunosupresor. Aquellos pacientes con elevación de creatinina mayor de 0.3 mg/dl respecto a su basal se procedía a ingreso hospitalario para su abordaje y en caso de requerirse realización de biopsia renal para integrar diagnóstico (Figura 5).

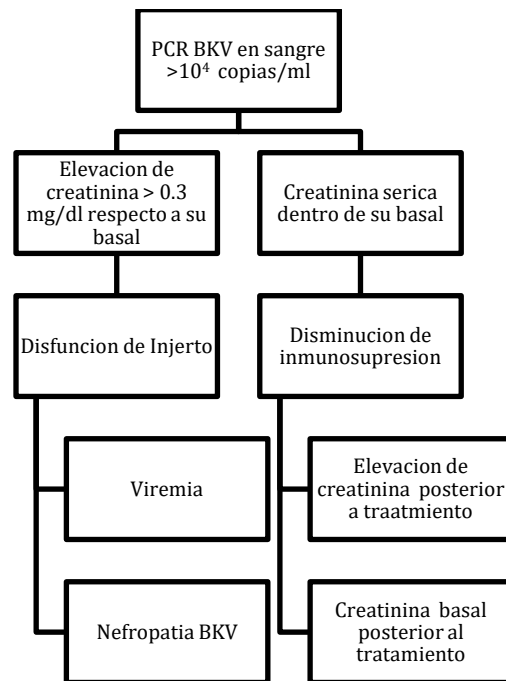
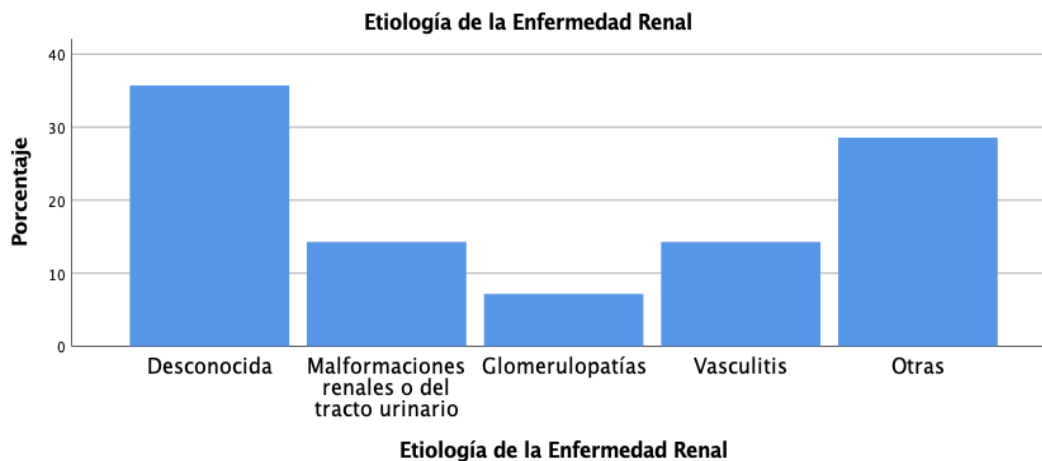


Figura 5. Evaluación de pacientes con viremia en la consulta externa

Se incluyeron un total de 14 pacientes de los cuales se integró el diagnóstico de infección por BKV ya sea a través de toma de PCR VBK o por datos de disfunción de injerto captados desde la consulta de seguimiento de trasplante renal de los cuales 7 (50%) presentaron datos compatibles de NBK.

Del total de la muestra incluida la edad media en el momento de trasplante renal fue de 12.5 +/- 3.7 años, siendo la edad de presentación de infección por virus BK de 13.21 +/- 4.023 y el tiempo para el desarrollo de la infección por VBK se dio en una mediana de 6 meses RIQ (4 – 11). Se observó que no presentaron predisposición de sexo siendo 7 (50%) mujeres.

Con respecto a la etiología de la enfermedad renal crónica predominó la causa desconocida en un 35.7%, seguido de malformaciones renales y vasculitis en 14.3%. (Grafica1)



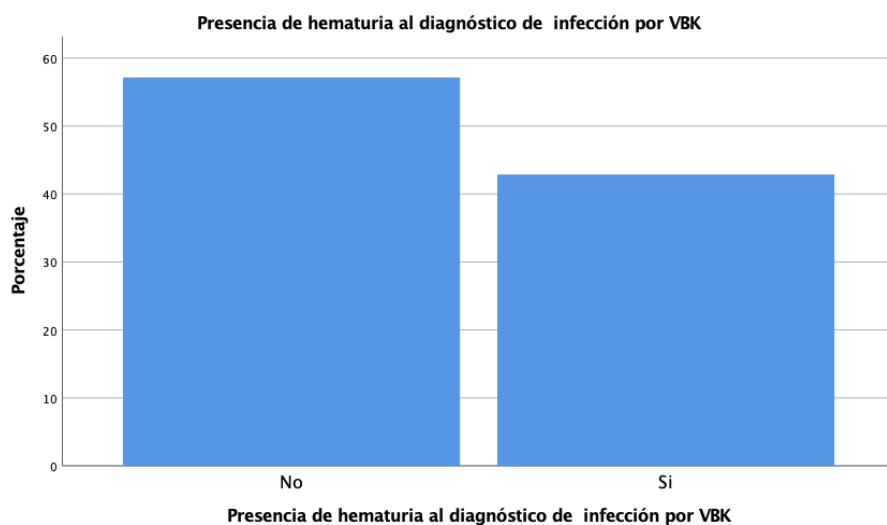
Grafica 1. Etiología más frecuencia en pacientes trasplantados renales que presentaron infección por virus BK

En cuanto al tipo de donación recibida se encontró la misma proporción 7 (50%) para ambos grupos (vivo y fallecido). Sólo 1 (7.1%) presentaba antecedente de trasplante previo. Sin embargo se observó que no hubo diferencia respecto a terapia de inducción siendo la única administrada el anticuerpo monoclonal (Basiliximab). Del total de la muestra incluida el riesgo serológico intermedio para CMV se presentó en 78.6 % de casos.

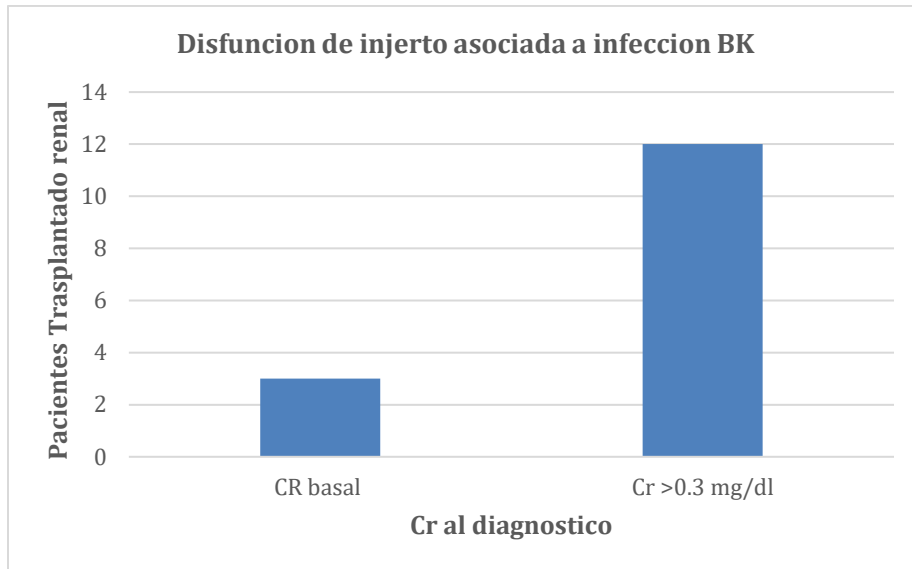
Con respecto al transquirúrgico se reporta la mediana de tiempo total de isquemia en 485min RIQ (89 – 1178); presentando uso de stent urinario solo 3 pacientes (21.4%). Dentro del posquirúrgico inmediato de los 14 pacientes incluidos solo se asoció a 2 funciones retardadas del injerto en un 14.3%.

Dentro de las características clínicas durante el seguimiento en la consulta externa se observó que los pacientes incluidos en el estudio 5 de ellos (35.7%) cursaron con un evento de rechazo previo al desarrollo de infección por BKV presentando con mayor frecuencia rechazo de tipo celular en un 21.4%.

Respecto a las características clínicas de la infección por VBK se observa presencia de hematuria en un total de 42.9%, proteinuria obtenida por tira reactiva de 1 + en 6 de ellos (42.9%), (Grafica 2) así como se observó una creatinina basal media de 0.8 +/- 0.37 y al diagnóstico de infección por BKV media de 1.35 +/- 0.61. Al obtener dichas creatininas se determinó disfunción de injerto en 12 (85.7%) al encontrarse con elevación >0.3 mg/dl respecto a su creatinina basal. (Grafica 3) Con lo cual se decidió abordaje solicitando estudios complementarios para la disfunción de injerto presentando 5 (35.7%) células en señuelo, realización de biopsia renal a 9 (64.3%) de los cuales solo 4 (28.6) presentaron inmunohistoquímica positiva para SV40.

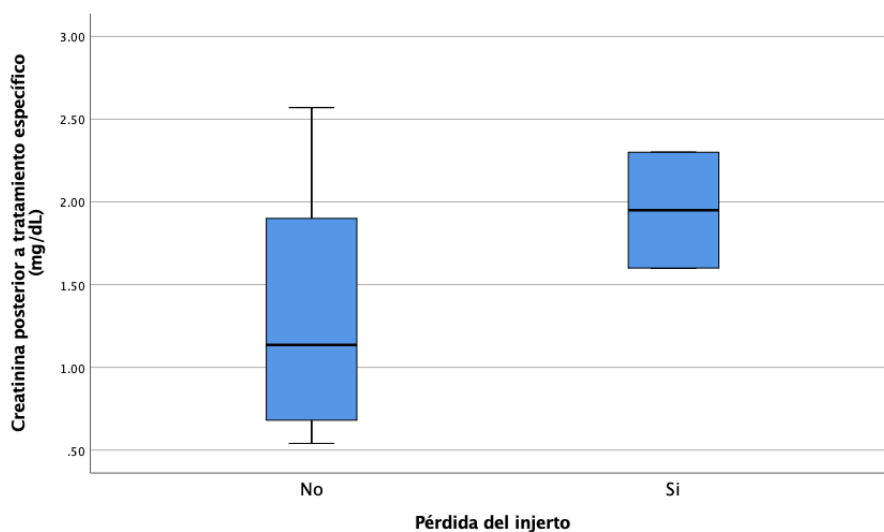


Grafica 2. Presencia de hematuria al diagnóstico por virus BK



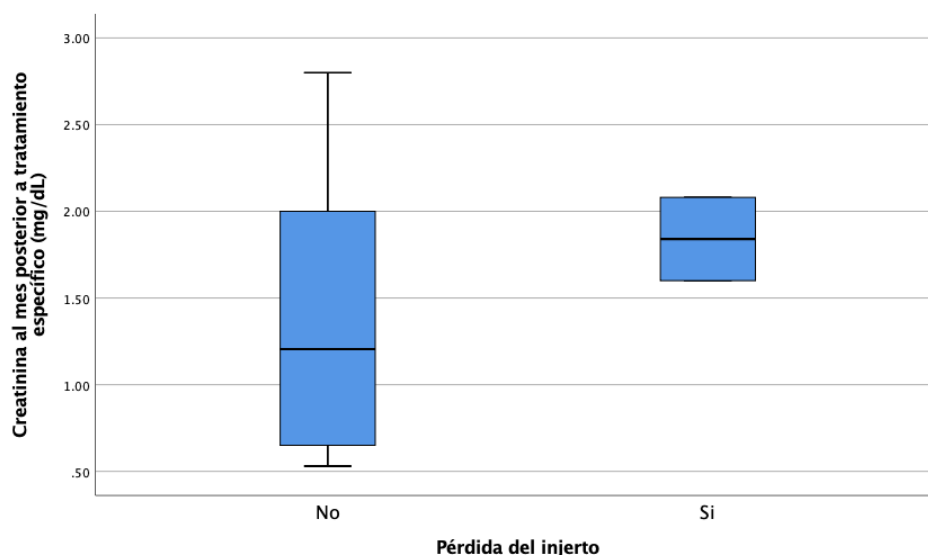
Grafica 3. Disfunción de injerto asociada a infección por virus BK

Al determinarse la nefropatía por BKV obtenido por biopsia se procedió a administración de tratamiento específico a 7 (50%) de los pacientes ya sea con gamaglobulina, cidofovir o ciprofloxacino. Posterior al tratamiento establecido se observó que en aquellos que presentaron incremento de creatinina solo 2 presentaron pérdida de injerto, sin embargo se observa persistencia de creatinina >0.3 mg/dl en al menos 10 pacientes (66%) sin embargo no presentaron pérdida del injerto. (Grafica 4).



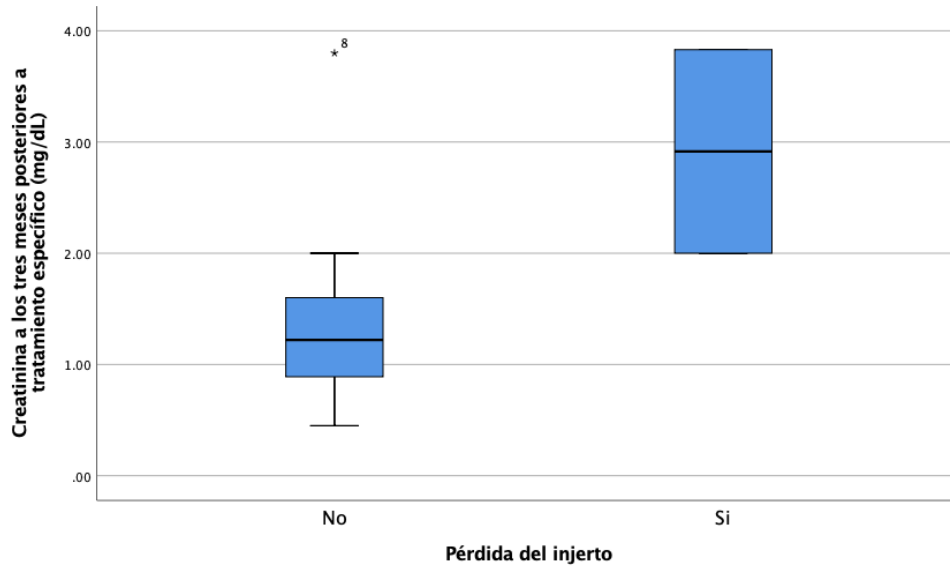
Grafica 4. Creatinina posterior a inicio de tratamiento específico para virus BK

A sí mismo en seguimiento de su función renal posterior a tratamiento especificado se continuó la vigilancia de creatinina sérica en la cual se observó al mes persistencia de creatinina elevada sin embargo aun sin datos de pérdida del injerto (Grafica 5).



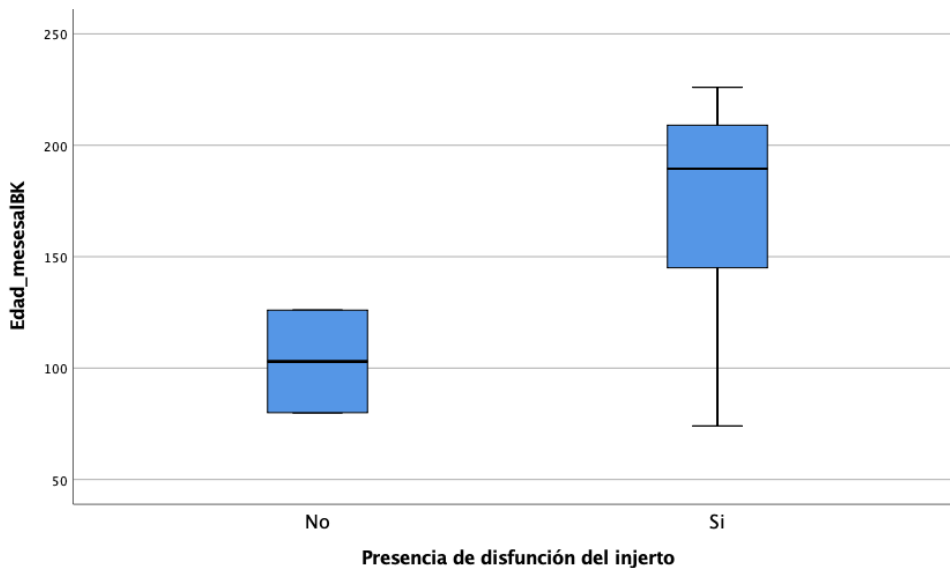
Grafica 5. Pérdida del injerto asociada reportada al mes posterior al inicio de tratamiento específico.

Con el seguimiento de la función renal se observó que al 3er mes de infección por virus BK solo 6 pacientes (40%) recuperó función renal previo al inicio de la infección por otra parte el resto de los pacientes persistía con elevación de creatinina probablemente secundaria al daño debido a la nefropatía por BK o que se encuentre asociado a alguna otra etiología que ocasione disfunción de injerto que se puede ver favorecida por la disminución de inmunosupresión. (Grafica 7)



Grafica 7. Alteración en TFG posterior a 3 meses posterior a infección por virus BK

Otro dato a relucir acerca de la edad del receptor que si bien se ve favorecida la infección por virus BK en la edad pediatría se observó que a mayor edad de receptor de trasplante favorecía el desarrollo de virus BK. (Grafica 8)



Grafica 8. Asociación de edad y desarrollo de virus BK

Tabla 3. Factores de riesgo y características asociadas clínicas a disfunción de injerto en pacientes pediátricos que cursaron con infección por VBK n=14.

FACTOR DE RIESGO	
Edad al trasplante (años)*	12.5 +/- 3.7
Edad al BK (años)*	13.21 +/- 4.02
Meses para desarrollo BK+	6 (4 – 11)
Sexo	
Femenino	7 (50%)
Etiología de ERC	
Desconocido	5 (35.7%)
Malformación renal o tracto urinario	2 (14.3%)
Vasculitis	2 (14.3%)
Otras	5 (7.1%)
Tipo de trasplante	
Cadavérico	7 (50%)
Terapia de inducción	
Basiliximab	14 (100%)
Trasplante previo	1 (7.1%)
Tiempo de isquemia total (min)+	485 (89 – 1178)
Riesgo de Citomegalovirus	
Intermedio	11 (78.6%)
Alto	3 (21.4%)
Función retardada del injerto	2 (14.3%)
Uso de catéter doble J	3 (21.4%)
Rechazo previos a la infección por VBK	
Celular	5 (35.7%)
Humoral	3 (21.4 %)
Mixto	1 (7.1%)
Creatinina basal (mg/dL)+	0.81+/- 0.37
Creatinina al BK (mg/dL)+	1.35+/- 0.6
Disfunción de injerto	2 (14.3%)
Presencia de Células en señoelo	5 (35.7%)
Inmunohistoquímica SV40	4 (28.7%)
Tratamiento específico para BK	7 (50%)
Perdida del injerto	2 (14.3%)
*Las variables cuantitativas continuas con distribución normal son representadas como medias y desviación estándar. +Las variables cuantitativas continuas con distribución diferente a la normal son representadas como medias y rangos intercuartílicos. Las variables cualitativas son representadas como frecuencia y porcentaje	

DISCUSIÓN

La infección y la nefropatía por virus BK han llevado a una creciente pérdida del injerto por lo que la prevención, identificación temprana así como su manejo benefician al paciente trasplantado renal para evitar viremia y consiguiente nefropatía. La incidencia de infección por virus BK en pacientes trasplantados renales en nuestra unidad se reporta en un 10% similar a la reportada en un estudio publicado por Seunghwan Lee en 2020 de Corea del sur que se reporta en un rango de 10 al 50% y del 1 al 10% en nefropatía.

Durante su curso clínico se evidencia que se desarrolló viruria con lo cual se asocia a mayor riesgo de progresión de nefropatía por BK sin embargo en nuestro estudio no se encuentra relación con el desarrollo de viruria con posterior presencia de viremia y desarrollo de nefropatía por BK. Sin embargo este tipo de infección predomina dentro del primer año después del trasplante en el cual se encuentra dentro del periodo con mayor inmunosupresión lo que concuerda con nuestro estudio en donde la detección del virus de BK se dio con una media de 9.9 meses con un rango de 4 a 11 meses. Lo que concuerda con Sarah Jahdali en 2017 quien refiere una presencia de desarrollo de BKV en 19.3+/- 19.

Se realizaron análisis para identificar factores de riesgo asociado a la infección y nefropatía por BKV dentro de los cuales se presenta sin predominio de sexo sin embargo de acuerdo a McCaffey en Reino Unido sin diferencia estadísticamente significativa, en otros estudios como una cohorte de Suecia, Camilla Lorant en 2022 observó que el sexo masculino del receptor se asocia debido al tamaño uretral mayor al femenino predispone a mayor cantidad de células latentes de VBK a su vez de asociarse a mayor predisposición a infecciones virales por lo que habrá que considerarse como un probable factor identificable para una monitorización mayor. Respecto a la edad se identificó relevancia significativa al presentar en nuestro estudios una edad media de 13 años sin embargo se observó que de los pacientes que se asociaron a nefropatía por BK y pérdida del injerto

presentaban edad mayor de los datos recabados similar al estudio de acuerdo a Seunghwan Lee en 2020 la edad mayor en receptor fue uno de los factores determinantes para infección con posterior viremia por BKV asociada a mayor superficie corporal y mayor peso que condiciona un incremento de inmunosupresión que de acuerdo a Camila Lorant en 2022 indica que los hombres reciben dosis comparativamente mayores de lo que indicación se asocia a sobre inmunosupresión.

No se encontró relevancia estadística de la presencia de terapia de inducción con anticuerpos monoclonales, trasplante previo, tipo de donador, tiempo de isquemia, riesgo serológico para citomegalovirus y etiología de la enfermedad renal, por lo que no se consideran factores que condicionen infección por virus BK y posterior nefropatía.

Respecto a las características clínicas se observó que la infección y nefropatía por BKV puede llegar a afectar la función renal; observándose presencia de hematuria y en algunos casos proteinuria sin embargo se observa que puede llegar a ocasionar un aumento de creatinina sérica y una disminución en TFG lo que se traduciría en una disfunción de injerto renal con consecuente disminución en la sobrevida del injerto. En el presente estudio en el cual la creatinina basal posterior al trasplante se modifica presentando un incremento de la misma con deterioro de la función renal y sin mejoría pese al manejo establecido similar al estudio de Seunghwan Lee en donde ellos reporta que la elevación de la creatinina sérica basal se observó en los pacientes con nefropatía así como una disminución de la TFG lo cual no sugiere que disminuye la supervivencia del injerto llegando a presentarse en nuestro estudio una pérdida de hasta dos injertos sin embargo en el resto de paciente tuvo disminución de la TFG.

Otro de los factores que se vieron como factor asociado a la infección es la presencia de rechazo celular previo, en la literatura se ha reportado en Baptiste Demey en 2018 Francia en donde los rechazo se asociaron a mayor probabilidad

de desarrollo de viremia lo que favorecería el desarrollo de la nefropatía y afección del injerto renal. En nuestro estudio se observó la presencia de rechazo previo en un 35.7% predominando el tipo celular. Así mismo se ha reportado que el manejo para la nefropatía por virus BK se asocia con un mayor riesgo de rechazo posterior debido a disminución de la inmunosupresión lo que favorecería mayor afección al injerto renal.

Respecto a la inmunosupresión se ha asociado en este estudio que toda la muestra recibió manejo con base a micofenolato y tacrolimus los cuales se ha observado predisponen a nefropatía por BK principalmente del manejo con tacrolimus sin embargo debido a que no sea determinado un manejo adecuado se ha recomendado que la mejor terapia es la reducción de la inmunosupresión, ya sea reduciendo tacrolimus o micofenolato. Sin embargo no existe una estrategia de manejo establecida pero con una reducción gradual, una minimización agresiva de la inmunosupresión se asociaría de disminución de viremia/viruria.

Por lo anterior es de vital importancia realizar un diagnóstico temprano por lo que se deberá identificar factores de riesgo para el desarrollo de la nefropatía del injerto así como establecer una detección temprana mediante PCR virales, biopsia al asociarse con elevación de creatinina) con su debido ajuste de manejo al observar viruria/ viremia con factores de riesgo. Por lo que se aconseja establecer determinación de PCR periódica para una detección temprana así evitar llegar a nefropatía por BK por consiguiente pérdida del injerto.

CONCLUSIONES

La incidencia por virus BK en pacientes con trasplante renal es bajo reportándose en un 10% en nuestro estudio sin embargo hay que mantener en vigilancia ya que el desarrollo de viremia y posteriormente nefropatía conduce a disminución de la tasa de filtrado glomerular llegando a desarrollar pérdida del injerto. Se identificaron factores de riesgo para el desarrollo de infección por virus BK a sexo masculino, edad, presencia de rechazo previo, inmunosupresión basada en tacrolimus y micofenolato. Al detectarse mediante biopsia se deberá iniciar una reducción de la inmunosupresión con vigilancia estrecha para identificar factores que predispongan a presencia de rechazo.

No se encontró relevancia estadísticamente significativa de la presencia de terapia de inducción con anticuerpos monoclonales, trasplante previo, tipo de donador, tiempo de isquemia, riesgo serológico para citomegalovirus y etiología de la enfermedad renal, por lo que no se consideran factores que condicionen infección por virus BK y posterior nefropatía.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DURANTE EL 2022

Actividad	Responsable	Noviembre	Enero Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Elección de tema	Victorino Chávez Lenin Iván	xxx					
Recopilación de bibliografía	Victorino Chávez Lenin Iván		xxx	xxx	XXX		
Elaboración de protocolo	Victorino Chávez Lenin Iván				xxx		
Revisión de expedientes	Victorino Chávez Lenin Iván			xxx	xxx	xxx	
Resultados de laboratorio	Victorino Chávez Lenin Iván						xxx
Análisis de resultados	Victorino Chávez Lenin Iván					xx	xxx
Elaboración de informe final	Victorino Chávez Lenin Iván						xxx

BIBLIOGRAFÍA

1. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-52.
2. McCullough KP, Morgenstern H, Saran R, Herman WH, Robinson BM. Projecting ESRD Incidence and Prevalence in the United States through 2030. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(1):127-35.
3. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3):559-69.
4. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(3):363-73.
5. Ingelfinger JR, Kalantar-Zadeh K, Schaefer F. Averting the legacy of kidney disease - Focus on childhood. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016;27(2):219-26.
6. Masalskienė J, Rudaitis Š, Vitkevič R, Čerkauskienė R, Dobilienė D, Jankauskienė A. Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Children: A Report from Lithuania. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(2).
7. Esparza-Aguilar M O-ER, Barajas-González A, Ávila-Rosas H. . Mortalidad en México por enfermedad renal crónica en menores de 20 años de edad, 2000-2014. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2019;86:58-64.
8. Ortega-Romero M, Méndez-Hernández P, Cruz-Angulo MDC, Hernández-Sánchez AM, Álvarez-Elías AC, Muñoz-Arizpe R, et al. Chronic Kidney Disease in Children Aged 6-15 Years and Associated Risk Factors in Apizaco, Tlaxcala, Mexico, a Pilot Study. *Nephron*. 2019;143(4):264-73.
9. Kaspar CD, Bholah R, Bunchman TE. A Review of Pediatric Chronic Kidney Disease. *Blood Purif*. 2016;41(1-3):211-7.
10. Morales Montoya A ML. Terapia de reemplazo renal, una alternativa para la calidad de vida de los pacientes. . *Repert Med Cir*. 2021.
11. Kher K, Schnaper, H.W., & Greenbaum, LaA. *Clinical Pediatric Nephrology*. 3rd ed 2016.

12. Harambat J, Madden I, Hogan J. [Epidemiology of pediatric chronic kidney disease]. *Nephrol Ther.* 2021;17(6):476-84.
13. Sánchez-Cedillo A C-SJ, Mariño-Rojas FB, Hernández-Estrada S, García-Ramírez C. Burden of disease: end stage renal disease, dialysis-hemodialysis and kidney transplantation in Mexico. *Revista Mexicana de Trasplantes.* 2020;9:15-25.
14. Macher MA BV, Maisin A, Kwon T, Peycelon M, Dahmani S. Trasplante renal pediátrico. *EMC - Pediatría.* 2022;57:1-17.
15. Medeiros M. Trasplante renal. Aspectos pediátricos. *Rev Mex Traspl.* 2020;9:30-2.
16. Agrawal A, Ison MG, Danziger-Isakov L. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(2):286-95.
17. Kaul DR, Vece G, Blumberg E, La Hoz RM, Ison MG, Green M, et al. Ten years of donor-derived disease: A report of the disease transmission advisory committee. *Am J Transplant.* 2021;21(2):689-702.
18. van Delden C, Stampf S, Hirsch HH, Manuel O, Meylan P, Cusini A, et al. Burden and Timeline of Infectious Diseases in the First Year After Solid Organ Transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2020;71(7):e159-e69.
19. Cohen-Bucay A, Gordon CE, Francis JM. Non-immunological complications following kidney transplantation. *F1000Res.* 2019;8.
20. Hirsch HH, Randhawa PS. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13528.
21. Funahashi Y. BK Virus-Associated Nephropathy after Renal Transplantation. *Pathogens.* 2021;10(2).
22. Shen CL, Wu BS, Lien TJ, Yang AH, Yang CY. BK Polyomavirus Nephropathy in Kidney Transplantation: Balancing Rejection and Infection. *Viruses.* 2021;13(3).
23. Lamarche C, Orio J, Collette S, Sénécal L, Hébert MJ, Renoult É, et al. BK Polyomavirus and the Transplanted Kidney: Immunopathology and Therapeutic Approaches. *Transplantation.* 2016;100(11):2276-87.

24. Comoli P, Azzi A, Maccario R, Basso S, Botti G, Basile G, et al. Polyomavirus BK-specific immunity after kidney transplantation. *Transplantation*. 2004;78(8):1229-32.
25. Yi SG, Knight RJ, Lunsford KE. BK virus as a mediator of graft dysfunction following kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017;22(4):320-7.
26. Raupp FVV, Meinerz G, da Silva CK, Bianco PCD, Goldani JC, Pegas KL, et al. BK Polyomavirus-associated nephropathy managed by screening policy in a real-life setting. *Transpl Infect Dis*. 2020;22(1):e13213.
27. McCaffrey J, Bhute VJ, Shenoy M. BK virus infection and outcome following kidney transplantation in childhood. *Sci Rep*. 2021;11(1):2468.
28. Höcker B, Schneble L, Murer L, Carraro A, Pape L, Kranz B, et al. Epidemiology of and Risk Factors for BK Polyomavirus Replication and Nephropathy in Pediatric Renal Transplant Recipients: An International CERTAIN Registry Study. *Transplantation*. 2019;103(6):1224-33.
29. Chong S, Antoni M, Macdonald A, Reeves M, Harber M, Magee CN. BK virus: Current understanding of pathogenicity and clinical disease in transplantation. *Rev Med Virol*. 2019;29(4):e2044.
30. Smith JM, Dharnidharka VR, Talley L, Martz K, McDonald RA. BK virus nephropathy in pediatric renal transplant recipients: an analysis of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) registry. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(5):1037-42.
31. Haysom L, Rosenberg AR, Kainer G, Waliuzzaman ZM, Roberts J, Rawlinson WD, et al. BK viral infection in an Australian pediatric renal transplant population. *Pediatr Transplant*. 2004;8(5):480-4.
32. Jahdali S, Al Oudah N, Alsaad KO, Kfoury H, Qurashi S, Al Sayyari A. Biopsy-Proven BK Virus-Associated Nephropathy: Clinico-Pathologic Correlations. *Exp Clin Transplant*. 2017;15(3):289-94.
33. Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(2):374-84.
34. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Chaudhry MR, Ugarte R, Mavanur M, Thomas B, et al. Histological Evolution of BK Virus-Associated Nephropathy:

Importance of Integrating Clinical and Pathological Findings. *Am J Transplant.* 2017;17(8):2078-91.

35. Sawinski D, Forde KA, Trofe-Clark J, Patel P, Olivera B, Goral S, et al. Persistent BK viremia does not increase intermediate-term graft loss but is associated with de novo donor-specific antibodies. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(4):966-75.

36. Cotiguala L, Masood A, Park JM, Samaniego-Picota MD, Kaul DR, Naik AS. Increasing net immunosuppression after BK polyoma virus infection. *Transpl Infect Dis.* 2021;23(2):e13472.

37. Devresse A, Tinel C, Vermorel A, Snanoudj R, Morin L, Avettand-Fenoel V, et al. No clinical benefit of rapid versus gradual tapering of immunosuppression to treat sustained BK virus viremia after kidney transplantation: a single-center experience. *Transpl Int.* 2019;32(5):481-92.

38. Sawinski D, Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(2):209-17.

39. Ahlenstiel-Grunow T, Pape L. Diagnostics, treatment, and immune response in BK polyomavirus infection after pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(3):375-82.

40. Nিকেleit V, Singh HK, Randhawa P, Drachenberg CB, Bhatnagar R, Bracamonte E, et al. The Banff Working Group Classification of Definitive Polyomavirus Nephropathy: Morphologic Definitions and Clinical Correlations. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(2):680-93.

41. Baek CH, Kim H, Yu H, Yang WS, Han DJ, Park SK. Risk Factors of Acute Rejection in Patients with BK Nephropathy After Reduction of Immunosuppression. *Ann Transplant.* 2018;23:704-12.

42. Santeusanio AD, Lukens BE, Eun J. Antiviral treatment of BK virus viremia after kidney transplantation. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74(24):2037-45.

43. Naef B, Nilsson J, Wuethrich RP, Mueller TF, Schachtner T. Intravenous immunoglobulins do not prove beneficial to reduce alloimmunity among kidney transplant recipients with BKV-associated nephropathy. *Transpl Int.* 2021;34(8):1481-93.

44. Park WY, Kang SS, Jin K, Park SB, Choe M, Han S. Long-term prognosis of BK virus-associated nephropathy in kidney transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract.* 2018;37(2):167-73.
45. Leung AY, Chan M, Tang SC, Liang R, Kwong YL. Real-time quantitative analysis of polyoma BK viremia and viruria in renal allograft recipients. *J Virol Methods.* 2002;103(1):51-6.