



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado  
Instituto Mexicano Del Seguro Social  
UMAE Hospital de Especialidades:  
"Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"  
Centro Médico Nacional Siglo XXI



## TITULO

# **IMPACTO DE LA INFECCION POR POLIOMAVIRUS DE TIPO BK EN LA FUNCION DEL INJERTO RENAL EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

## TESIS QUE PRESENTA

DR. JOSÉ RAMÓN CEDILLO ENCISO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

**MEDICINA INTERNA**

## ASESOR CLINICO Y METODOLÓGICO

M. EN C. EVELIN REYES DIAZ

CIUDAD DE MEXICO

FEBRERO, 2020



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).

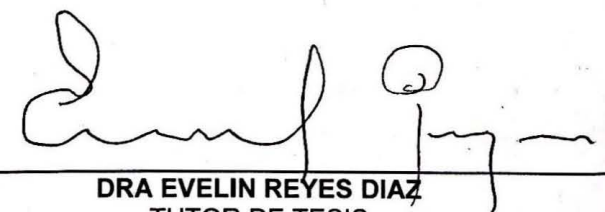
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**IMPACTO DE LA INFECCION POR POLIOMAVIRUS DE TIPO BK EN LA  
FUNCION DEL INJERTO RENAL EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE  
DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.**



  
\_\_\_\_\_  
**DRA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**  
JEFE DE DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
UMAЕ HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI, IMSS

  
\_\_\_\_\_  
**DR JUAN CARLOS ANDA GARAY**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA  
UMAЕ HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI, IMSS

  
\_\_\_\_\_  
**DRA EVELIN REYES DIAZ**  
TUTOR DE TESIS  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE UNIDAD DE TRASPLANTE RENAL,  
UMAЕ HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI, IMSS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL  
SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA **Miércoles, 03 de julio de 2019**

**Dra. EVELIN REYES DIAZ**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **IMPACTO DE LA INFECCION POR POLIOMAVIRUS DE TIPO BK EN LA FUNCION DEL INJERTO RENAL EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2019-3601-136

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Fredy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## AGRADECIMIENTOS

- *A mi padre por su firme guía en mi formación como individuo, profesionista y ahora especialista en medicina, por sus sabios consejos y su apoyo incondicional.*
- *A mi madre por siempre estar pendiente de cada pequeño paso en mi vida personal, formación profesional y por brindarme palabras de aliento en todo momento.*
- *A mis hermanos por su constante e invaluable apoyo.*
- *A mis profesores por su noble vocación de servicio e incansable esfuerzo en la formación de especialistas de alta calidad en Medicina Interna.*
- *A mi asesora por su paciencia, así como por su siempre acertada y cálida guía durante la realización de este trabajo de tesis.*
- *Al equipo de laboratorio de HLA del Centro Médico Nacional Siglo XXI por las facilidades proporcionadas para llevar a cabo este trabajo.*

## INDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>DATOS DEL ALUMNO</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>9</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>18</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>19</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>19</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>20</b>
<b>VARIABLES</b>	<b>21</b>
<b>DISEÑO DE ESTUDIO</b>	<b>28</b>
<b>ANÁLISIS DE DATOS</b>	<b>29</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>30</b>
<b>RECURSOS FINANCIEROS Y FACTIBILIDAD</b>	<b>31</b>
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>	<b>32</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>33</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>42</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>44</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>47</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>49</b>

## **RESUMEN**

### **Introducción:**

La infección por poliomavirus de tipo BK, es una infección adquirida en la niñez, que mantiene estado de latencia a nivel urotelial, la cual ha cobrado importancia actualmente al ser una de las principales infecciones asociadas a disfunción de injerto renal en los primeros meses post trasplante. Se encuentra asociada principalmente al estado de inmunosupresión de estos pacientes, por lo que los protocolos internacionales establecen la reducción de la inmunosupresión como la principal medida terapéutica, ya que no se cuenta con terapias farmacológicas con una efectividad superior para su tratamiento.

### **Planteamiento del problema:**

La infección por poliomavirus de tipo BK en la población de pacientes post trasplantados renales en nuestro país ha comenzado a identificarse como un factor importante de las causas de disfunción y pérdida del injerto en el primer año post trasplante, sin embargo, su impacto en la función de injerto y la prevalencia a nivel institucional y nacional es desconocida, por lo cual no se cuenta con puntos de corte para el diagnóstico, ni protocolos de acción para su detección oportuna y manejo en nuestra población de pacientes, siendo el deterioro de la función renal el primer dato que lleva a la búsqueda intencionada de infección.

### **Justificación:**

El impacto de la infección por poliomavirus de tipo BK en la población mexicana es desconocido, ya que no se cuenta con estudios de prevalencia en los grandes centros de trasplante de este país; pese a que la tendencia actual a nivel internacional es la identificación precoz de la infección por virus BK mediante carga viral sérica o urinaria durante los primeros meses post trasplante, como medida de tamizaje que permite establecer una conducta respecto al empleo de medidas preventivas que eviten el desarrollo de nefropatía asociada a este virus, y consecuentemente la disfunción del injerto renal.

### **Material y métodos:**

Estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo. Se incluyeron a pacientes en el primer año de post trasplantados renales dentro de esta unidad que cuenten con al menos una determinación de viruria para polimavirus de tipo BK.

## **Resultados:**

Se obtuvo una muestra total de 150 pacientes, de acuerdo con las determinaciones de carga viral urinaria de virus BK, a los cuales se les realizó PCR en tiempo real de manera protocolaria o bajo sospecha clínica, de los cuales 98 pacientes fueron incluidos, se descartaron 52 pacientes concluyendo con una n=98 pacientes. Predominio de género masculino de 64 (65.3%) en relación al femenino con 34 (34.7%), edad promedio de 37 años. Las variables que resultaron significativas para la reactivación de infección de virus BK, fueron nefropatía diabética ( $p=0.030$ ) con una frecuencia de 4.16% en el grupo con carga viral positiva. Terapia de sustitución de la función renal ( $p=0.001$ ), con predominio de hemodiálisis (50%) en el grupo con carga viral positiva. Para el trasplante se obtuvo ( $p=0.044$ ), con carga viral positiva de manera significativa en 12.5%. En cuanto a la terapia de desensibilización se empleó inmunoglobulina intravenosa en aquellos pacientes con presencia de anticuerpos previo a trasplante ( $n=5$ ), de los cuales todos estuvieron presentes en el grupo de pacientes con viruria positiva. Otras variables consideradas como de importancia para el desarrollo de nefropatía por virus BK como tipo de donador, riesgo inmunológico y coinfección con citomegalovirus no alcanzaron significancia estadística.

Se categorizó como carga viral no significativa a aquellos pacientes con cargas virales menores de 1,000 copias/mL ( $n=8$ ; 16.7%), en rango intermedio a aquellos en un rango entre 1,000 y 10,000,000 de copias/mL ( $n=30$ ; 62.5%) y en rango significativo alto a los que contaron con carga viral por encima de los 10 millones de copias/mL ( $n=10$ ; 20.8%), por su importante asociación a nefropatía por virus BK en la revisión realizada. Se evidenció presencia de SV40 y cambios citopáticos por virus BK en la biopsia de injerto renal en los grupos intermedio y alto únicamente. En la prueba de regresión lineal binaria, ajustada por variables, no se encontró alguna combinación de variables que explicara el desenlace primario con relación al deterioro de la función renal.

## **Conclusiones:**

La prevalencia de nefropatía asociada a BK en este estudio fue de 8.16%, la cual es concordante con lo estudiado a nivel internacional; aunque no fue posible establecer una relación causal precisa en cuanto al deterioro de la función renal y los factores de riesgo antes establecidos, esto puede atribuirse a una



población insuficiente que sustente esta afirmación y a la baja cantidad de biopsias realizadas, lo cual puede encontrarse en relación con la reciente introducción de este método de tamizaje dentro de nuestra unidad hospitalaria, así como a la falta de protocolos de acción bien establecidos para su determinación. De tal manera que el establecimiento de protocolos de acción basados en la evidencia clínica y de laboratorio de reactivación permitirá no solo la detección oportuna de este evento, sino que evitará el retraso en la implementación de medidas preventivas, que impidan la progresión del daño citopático a nivel del injerto; por lo que la generación de nuevos estudios con el empleo de determinaciones séricas, urinarias y la toma oportuna de biopsias de injerto renal cuando este indicado, será fundamental para incidir de manera más efectiva en el manejo de la infección por este virus.

<b>DATOS DEL ALUMNO</b>	
<b>Apellido paterno</b> <b>Apellido materno</b> <b>Nombre</b> <b>Teléfono</b> <b>Universidad</b> <b>Facultad o escuela</b> <b>Carrera</b> <b>No. de cuenta</b>	Cedillo Enciso José Ramón 55-31-31-57-92 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Posgrado Medicina Interna 307066172
<b>DATOS DE LOS ASESORES</b>	
<b>Apellido paterno</b> <b>Apellido materno</b> <b>Nombre</b>	Reyes Diaz Evelin  Médico Internista Adscrita al servicio de Unidad de Trasplante Renal Correo electrónico evelinreyesdiaz1506@gmail.com Tel 56-27-69-00 Ext 21909
<b>DATOS DE LA TESIS</b>	
<b>Título</b>          <b>No. de páginas</b> <b>Año</b> <b>Número de registro</b>	IMPACTO DE LA INFECCION POR POLIOMAVIRUS DE TIPO BK EN LA FUNCION DEL INJERTO RENAL EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.  52 2019 R-2019-3601-136

## INTRODUCCIÓN:

La infección por poliomavirus es en la actualidad la principal infección viral asociada a disfunción de injerto renal, afectando aproximadamente a 10% de los receptores de trasplante(1). La infección primaria por este agente viral generalmente se desarrolla durante la niñez como una infección de tracto respiratorio, quedando en estado de latencia en el tracto urogenital, por lo cual la seroprevalencia del virus BK (poliomavirus) es común en la población general, generando raramente complicaciones en pacientes inmunocompetentes; lo cual es totalmente diferente en pacientes inmunosuprimidos, particularmente en los receptores de trasplante renal en los que incrementa el riesgo de reactivación del virus en el tracto urinario, llevando a viremia, nefritis tubulointersticial, disfunción del injerto renal, y finalmente pérdida de la función del injerto en hasta el 50% de los casos. (2)

A nivel internacional la prevalencia de nefropatía asociada a virus BK es variable en los diferentes centros de trasplante, E. Favi et al. Detectaron una prevalencia de viremia por BK de 9.5%. y la prevalencia de nefropatía asociada a poliomavirus fue de 6.5% en un grupo de 627 pacientes de un centro hospitalario en Italia (3). Zakaria E. Zakaria, et al., analizaron una muestra de 1000 pacientes postrasplantados en un hospital de Kuwait con una prevalencia estimada de nefropatía de 5.9%(4). Dharnidharka, et al., reportaron la prevalencia en 4% en una muestra de 42, 292 pacientes en Estados Unidos obtenidos del estudio OPTN(5). Chon, et al., reportaron 14.4% en una muestra de 361 pacientes(6). Por lo que se puede decir que la variabilidad en la prevalencia entre las distintas series ronda el 10% en promedio.

En México, solo se cuenta con un estudio llevado a cabo en el Hospital Infantil de México en pacientes post trasplantados de hígado y riñón llevado a cabo en 117 pacientes, con una prevalencia de viruria por virus BK de 20.5%(7), sin embargo, los datos obtenidos, no fueron enfocados a pacientes con trasplante renal, se excluyeron pacientes con trasplantes multiorgánicos. Por lo que existe poca información disponible respecto de la prevalencia e incidencia de infección por poliomavirus de tipo BK, y menos aún de su impacto en la función renal del injerto en los primeros meses postrasplante, por lo que las recomendaciones actuales de manejo y vigilancia empleadas en esta unidad están basadas en los consensos internacionales.

Ante la escasa evidencia disponible a nivel nacional, tomando en cuenta la relevancia que ha adquirido la infección por poliomavirus en los últimos años como causal de pérdida permanente de función del injerto renal, y ante la falta de tratamiento específico disponible, es importante establecer la prevalencia de esta infección, para establecer protocolos de detección y manejo oportunos, ajustados a las posibilidades dentro de este centro hospitalario, el cual ocupa el segundo lugar a nivel nacional en trasplante renal en 2018 de acuerdo a los registros del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA).

En el presente protocolo se propone establecer la prevalencia de infección por poliomavirus de tipo BK en el último año, que haya sido documentada por medio de la determinación de carga viral por métodos moleculares y/o histopatología, así como su repercusión en la función de injerto renal, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **Poliomavirus**

Los poliomavirus fueron descubiertos por primera vez por Ludwig Gross en 1953, conocidos en aquel entonces como virus de leucemia murina. Su taxonomía surge a partir de las etimologías griegas *poly* (muchos) y *oma* (tumor), ante la observación de las diversas neoplasias que causa en roedores. El virus BK forma parte de este complejo, y fue aislado por primera vez por Gardner et. al en 1971, a partir de la orina de un receptor de trasplante renal, por el cual recibió su nombre; se le ha asociado a tumores de vejiga, urotelio y otros tumores en pacientes inmunocompetentes, sin encontrarse una relación de causalidad directa, por lo que no forma parte del tamizaje en pacientes con sospecha de estos tumores(8).

En pacientes post trasplantados es causa de nefropatía y estenosis ureteral; la cistitis hemorrágica se da generalmente en el contexto del trasplante de médula ósea. Existen casos reportados de enfermedad diseminada (nefritis tubulointersticial, neumonitis descamativa, meningoencefalitis y retinitis) más asociados a virus de inmunodeficiencia humana(8).

El virus BK proviene de la familia *poliomaviridae*, se clasificó de manera inicial en los tipos I-IV de acuerdo con su reactividad antigénica, tiempo después cuando su genoma fue estudiado, se identificaron las substituciones de nucleótidos en el gen VP1 como las causantes de la diversidad serológica, dando lugar a la clasificación molecular (NK, SB, As y IV). Siendo el genotipo I/b2 el más prevalente en poblaciones americanas (9).

Cobos M. et al. realizaron un estudio en 65 pacientes post trasplantados renales a los que se tomaron muestras sanguíneas y urinarias en una provincia de Buenos Aires, Argentina; mismas que se repitieron sistemáticamente cada 3 meses o hasta que se presentara disfunción del injerto. Se obtuvieron 24 muestras positivas en orina que representaron una prevalencia del 36.6% del total de pacientes; a las cuales se realizó estudio de genotipificación resultando que el subtipo 1 estuvo presentes en 21 casos (87.5%), mientras que el subtipo II se documentó en 3 casos (12.5%), y no aislaron casos de los subtipos III-IV. Se subclasificó al subtipo I, en subgrupo I/a del que se presentó un caso (4.76%), un subgrupo I/b1 con 10 casos (47.61%) y un subgrupo I/b2 con 10 casos (47.61%). Se desconoce en México la predominancia de algún subtipo (10).

La respuesta inmune innata es el principal inhibidor de la reactivación del virus BK, es la primera barrera, ejercida por diversas moléculas para la opsonización del virus y fagocitosis posterior por macrófagos, células dendríticas y neutrófilos; a su vez interviene un mecanismo de citotoxicidad mediado por linfocitos NK, basófilos, eosinófilos y mastocitos, que culmina en la eliminación de células infectadas.

Dentro de la fisiopatología de la nefropatía esta respuesta se considera asociada a liberación de antígenos virales con inducción de respuesta inflamatoria que lleva a los cambios citopáticos a nivel del injerto renal observados en el tejido de biopsia, con una tasa de reactivación del 1-10% de los pacientes con injerto renal (11).

### **Factores de riesgo asociados a infección por poliomavirus de tipo BK.**

Como se ha mencionado anteriormente la primo infección por virus BK generalmente es presentada en la niñez y el principal factor asociado a su reactivación es la inmunosupresión a la que se somete el paciente post trasplantado, sin embargo, existen otros factores asociados que pueden influir no solo en su expresión clínica, sino en desenlaces más severos que lleven incluso a la pérdida del injerto.

En un estudio llevado a cabo en Irán por Mahammad, et al., se evaluaron los posibles factores de riesgo asociados a reactivación de virus BK, se encontró que de 110 casos de post trasplantados de riñón, en quienes se realizó determinación de PCR en tiempo real a nivel sérico y urinario, se observó viremia o viruria en 54 (49%) y 22 (20%) de los casos respectivamente. Por otra parte, los niveles de creatinina al momento de la detección de viremia o viruria fluctuaron entre 1.45 mg/dL y 1.35 mg/dL respectivamente.

En este estudio se asoció el tratamiento con tacrolimus como uno de los factores de riesgo más importantes. El tratamiento con ciclosporina también fue asociado a incremento en la incidencia de virus BK, aunque en menor grado. Otros factores como edad, sexo, diabetes o rechazo agudo no lograron asociarse de manera significativa(12).

En un análisis del *Organ Procurement and Trasplantation Network* (OPTN) de Estados Unidos, Dharnidharka et. al., evaluaron los resultados de 48,000 trasplantes realizados de 2003 a 2006, y demostraron que el empleo de globulina de conejo anti timocito como inducción, así como la inmunosupresión sostenida con tacrolimus y micofenolato de mofetilo tenía relación con el incremento en la reactivación de virus BK, suponiendo un factor de riesgo agregado(13).

Por su parte el estudio DIRECT evaluó la inducción con basiliximab en conjunto con el mantenimiento de inmunosupresión con ciclosporina contra tacrolimus, con fines de detección de alteraciones metabólicas en relación con diabetes mellitus. Eirsh, et al hicieron un análisis secundario en el que demostraron menor incidencia de nefropatía asociada a virus BK en el brazo de pacientes con ciclosporina en los primeros 6 y 12 meses de trasplante (14).

Se han reconocido otros factores como seropositividad del donador a BK, discordancias en el HLA, HLA C7, así como factores propios del receptor como la edad, género y etnia, y diabetes mellitus con menor fuerza de asociación(15). E. Favi, et al. Identificaron en su estudio a la etnia afro americana, un panel reactivo a anticuerpos >50%, discordancia de HLA (antígeno leucocitario humano) >4 y rechazo dentro de los primeros 30 días de trasplante como factores de riesgo (3).

En cuanto al riesgo de progresión a nefropatía asociada a virus BK, se evaluó en otro estudio publicado por Hae Min Lee, et al. realizado en pacientes de Seúl, Corea en un periodo de 2004-2013, mediante una corte retrospectiva que incluyó a 25 pacientes con diagnóstico de nefropatía por virus BK diagnosticados por medio de biopsia del injerto renal, como antecedente todos recibieron inducción con basiliximab, con regímenes de inmunosupresión de mantenimiento que incluyeron prednisona, micofenolato de mofetilo e inhibidores de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus). Se documentó nefropatía asociada a BK a los 22.8-29.1 meses después del trasplante; en 18 pacientes la carga viral de virus BK sérica era mayor de 100,000 copias. En este escenario los factores de riesgo asociados a pérdida del

injerto fueron cambios histopatológicos severos (etapa C), aparición concomitante de rechazo agudo ambos con una  $p < 0.01$ . Finalmente, el ajuste de la inmunosupresión no tuvo impacto en la nefropatía asociada a virus BK ya establecida, en vista de que se obtuvo una tasa de pérdida de injerto renal de hasta el 25% en su centro, por lo que se concluye que la identificación en etapas tempranas de la infección juega un rol muy importante en la prevención de la pérdida del injerto asociada a esta infección.

### **Métodos de diagnóstico para la infección por poliomavirus.**

El diagnóstico de nefropatía por virus BK requiere de biopsia de injerto, sin embargo, esta puede tardar demasiado e implicar daño no reversible al injerto. Por lo que existen alternativas de diagnósticos que se han empleado para un diagnóstico más precoz, entre las que se encuentran las anormalidades citológicas (células señuelo) y detección de ADN de poliomavirus en orina que pueden detectarse hasta 7 semanas antes de que el daño renal ocurra (16).

Las células señuelo observadas en el sedimento urinario son células uroteliales infectadas por virus BK; a pesar de que su detección es un método de tamizaje de bajo costo, se requiere de una considerable experiencia para su observación y no es específica de la infección por virus BK. Por otra parte la detección y cuantificación de DNA de virus BK puede ser realizada mediante reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (PCRq), lo cual es comparativamente más costoso, pero tiene una mayor sensibilidad independientemente del personal que la realice (16,17).

De acuerdo con una revisión sistemática extensa realizada por Pinto et al en 2016, la información disponible de estudios que comparen la determinación de ADN de virus BK mediante PCR sérica o urinaria y el estudio citopatológico es escasa, sin embargo, en los 12 artículos que finalmente dieron conclusión a este estudio se apreció que la viruria de BK precede a la detección de las células señuelo y ambas anteceden a la viremia y nefropatía por virus BK. Por lo que este se ha convertido en un importante marcador de replicación de virus BK, y por lo tanto también es una medida de tamizaje en el resto de los centros hospitalarios a nivel internacional(16).

El punto de corte para considerar relevante la viremia por virus BK permanece controversial; la *American Society of Trasplantation* (AST) recomienda que en presencia de cargas virales plasmáticas de  $>4$  log por tres o más semanas se debe sospechar de nefropatía asociada a virus BK, y tiene que

considerarse la realización de biopsia de injerto renal. Por su parte la *American Society of Trasplantation and the Kidney Disease Improving Global Outcomes Group* sugiere que una carga viral de 4 logaritmo de copias (10,000 copias) como punto de corte para sospecha de nefropatía por virus por BK. Por todo lo anterior la *Food and Drug Administration (FDA)* en Estado Unidos, tiene aprobados los protocolos de búsqueda de infección por virus BK basados en técnicas de PCR, sin embargo, al no contar con rangos estandarizados de diagnóstico es necesario estandarizar las pruebas a realizar en los centros hospitalarios en que se realicen(15,18).

El diagnóstico definitivo de infección de nefropatía asociada a infección por virus BK puede ser difícil de diferenciar del rechazo de injerto renal, por lo cual se requiere del estudio histopatológico en el que el uso de tinción SV40, la ausencia de estudio histopatológico puede implicar una subestimación de la prevalencia de nefropatía asociada a virus BK(16).

#### **Tamizaje de infección por virus BK.**

Existen diversos reportes realizados en cortes de pacientes de otros países en lo que se ha identificado a la reactivación del virus en los primeros 12 meses del trasplante mediante detección de viremia o viruria, dando lugar al establecimiento de algunos protocolos de tamizaje para la detección temprana por medio de PCR (reacción en cadena de polimerasa) en tiempo real de muestras urinarias y/o séricas según el centro hospitalario con momentos de inicio indicados a los 3 meses, además, se observó que la búsqueda de la infección más allá de los 24 meses post trasplante es por lo regular infructuosa(18,19).

Las guías internacionales actualmente sugieren el tamizaje en sangre y/o orina desde el primer mes post trasplante, continuando mensualmente hasta los 6 meses y luego cada 3 meses hasta los 2 años postrasplante. Se encontró disminución en la progresión a nefropatía por BK en aquellos pacientes en los que se hizo una reducción de inmunosupresión guiada por los resultados del screening, así como una baja tasa de rechazo asociado a reducción en el esquema de mantenimiento con buena respuesta al manejo esteroideo. La recomendación de seguimiento en niveles de creatinina en pacientes con infección por virus BK sin nefropatía es de cada 2 semanas y cargas virales cada 2.4 semanas (15,18).

La determinación de carga viral en orina es más sensible que la citología para la detección de nefropatía asociada a virus BK; mientras que la detección de células señuelo tiene una sensibilidad del



25% y especificidad del 84%, la determinación de viruria tiene una sensibilidad cercana al 100% y especificidad de aproximadamente 78%. En caso de realizarse solo la determinación de viruria se recomienda que el punto de corte sea de  $>1 \times 10^7$  a las 7 copias/mL (10,000,000 copias/ml) para ser sugestiva de nefropatía por BK (17).

El virus es detectable en orina y sangre, justo después de haberse dado la reactivación del virus, este es detectable primero en orina, con desarrollo de viremia varias semanas después. La viruria por BK tiene una sensibilidad del 100% (IC 95%, 40-100%) y especificidad de 78% (IC 95%, 69%-85%) para la detección de nefropatía asociada a virus BK; a su vez la viremia por BK es incluso mejor con una sensibilidad del 100% (IC 95%, 40-100%) y una especificidad del 91% (IC 95%, 84%-96%). La determinación de viremia tiene un alto valor predictivo positivo mayor para detección de nefropatía asociada a virus BK que la viruria, estimado en 50-60%, por lo que es la estrategia preferida de tamizaje en las guías actuales (20).

En un estudio cruzado de Viscount HB, et al., se evaluó la reacción en cadena de polimerasa como un subrogado de nefropatía asociada a BK. Encontraron que la detección de viremia por medio de PCR tiene una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad de cerca del 90% con valor predictivo positivo del 50% y valor predictivo negativo del 100% para el desarrollo de nefropatía asociada a virus BK. El punto de corte para considerar la prueba positiva no está bien establecido, sin embargo, la mayoría de las publicaciones sugieren que sea  $>4$  logaritmos de copias/mL ( $<100,000$  copias/mL)(21).

En el estudio de Chon WJ et. al se evaluaron los niveles altos de viruria como herramienta de tamizaje para la nefropatía por virus BK en receptores de trasplante renal, mediante un estudio retrospectivo en el que se analizaron los expedientes de 368 pacientes trasplantados en el Medical Center de la universidad de Chicago, que tenían al menos 18 meses de seguimiento post trasplante. Se tomó como positiva la viruria por PCR con una cuantificación de  $>25$  millones de copias/mL. Encontraron alto grado de viruria por virus BK en 110 pacientes (30.1%), así como, la relación de viremia por BK/Nefropatía por BK estuvo presente en 64 pacientes (17.4%), concluyéndose que fue hasta 50 veces más probable su presencia en pacientes con alto grado de viruria. En el periodo temprano postrasplante temprano ( $<30$  días); el riesgo de desarrollar viremia por BK asociada a nefropatía fue 3 veces más en pacientes con

viruria de alto grado. La viruria precedió a la viremia por cerca de 7 semanas. Se encontró una prevalencia de viruria de 59.2%, de los cuales casi la mitad tenían viruria de alto grado, que se asoció a nefropatía en 17.4%(6).

Babel et. al evidenciaron que la viruria por BK era un marcador relevante para el desarrollo de nefropatía asociada a virus BK, mediante su determinación por PCR, en un estudio en que se tomaron muestras urinarias a 4,128 pacientes, de los cuales se obtuvo positividad en la carga viral por PCR en 666 pacientes, se formaron 2 grupos, el primero de 433 pacientes se sometió a un análisis seccional con una sola medición y el segundo grupo de 233 pacientes a un estudio longitudinal, de lo cual se obtuvo que 7% y 19% de los pacientes tuvieron viremia positiva respectivamente, y además se evidenció que la viruria sostenida por BK tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 94% para estimar viremia por BK con una  $p < 0.01$ , asociada de igual manera a niveles de carga viral sérica más altos en relación con las determinaciones únicas del primer grupo. Como conclusión se obtuvo que pese a que cada día existe más evidencia del empleo de viruria por BK medido por PCR como método de tamizaje efectivo, este no ha sido adoptado de forma extendida e incluso las guías actuales recomiendan el monitoreo mediante detección de viremia(22).

El impacto del tamizaje mediante determinación de carga viral en orina fue evaluado en un estudio de G. Huang et al. realizado en China al ser una herramienta no solo de detección sino una guía para el inicio de la reducción de la inmunosupresión preventiva. Se realizó seguimiento a 5 años de 342 pacientes trasplantados en el periodo de 2 años previos. Se excluyeron 113 pacientes, por lo que se incluyó a 229 pacientes en el análisis. Se optó por emplear un protocolo de reducción de inmunosupresión con sustitución de inhibidores de calcineurina, optando de manera alternativa por un esquema a base de ciclosporina y tacrolimus, los cuales fueron iniciados a dosis de 0.16 mg/kg/día divididos en 2 dosis. En el caso del micofenolato de mofetilo se administraron dosis de 1500-2000 mg/día en los primeros 3 meses y se redujeron a 1000 mg/día en los meses posteriores. La prednisona se inició a dosis de 30 mg/kg/día y a partir del 4 mes se redujo cada tres meses hasta 5-10 mg/día. En los resultados se obtuvo que 38 pacientes (16.6%) desarrollaron viremia, 65 pacientes (28.4%) cursaron con viruria o excreción de células señuelo. La sobrevida del injerto a 5 años fue de 95.6%, se presentaron 10 muertes (4.4%) y 18 pérdidas de injerto (7.9%) en el seguimiento. Con detecciones de viremia en un lapso de 3.6-4.4 meses. La reducción de la

inmunosupresión fue asociada con aclaramiento de viremia en el 100% de los pacientes, en un lapso promedio de 3.2 meses. Por lo que se concluye que las determinaciones de carga viral pueden guiar de manera efectiva y segura la reducción de fármacos inmunosupresores de mantenimiento y de este modo disminuir las pérdidas de injerto atribuidas a la infección por virus BK(23).

Otro enfoque es el empleo de determinación de carga viral con fines de evaluación de tratamiento, dicho esto, en contraste con la evidencia previamente descrita, en la que se hace mención repetidamente sobre la falta de tratamiento farmacológico efectivo para este agente viral. Se hace referencia a un estudio llevado a cabo por Zakaria E. Zakaria et al., en el que se evaluó el tamizaje de virus BK en muestras sanguíneas y/o urinarias en receptores de trasplante y su modificación con las diversas modalidades terapéuticas disponibles. Se realizó el tamizaje a 1000 receptores de trasplante renal en el Centro de trasplante de órganos Hamed Al-Essa en Kuwait entre 2002 y 2012, con toma de muestra en los meses 1,2,3,6,9,12 y 24 post trasplante, con lo que se diagnosticó a 59 pacientes con viremia por BK. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos de acuerdo al tratamiento recibido, siendo el primer grupo el que recibió tratamiento activo (ciprofloxacino e inmunoglobulina endovenosa), así como cambio del inhibidor de calcineurina por leflunomida o sirolimus; por otra parte, en el grupo 2 se redujo la inmunosupresión como única medida terapéutica. Se obtuvo una prevalencia de nefropatía por virus BK del 5.9% con una tasa de pérdida del injerto del 43-51%. Con lo que se concluyó que el tamizaje regular, la terapia inmunosupresora mínima necesaria para evitar el rechazo y la intervención temprana para la reducción de la misma tuvieron mejores resultados que el empleo de agentes antivirales, al no encontrarse diferencia en la pérdida del injerto entre ambos grupos(4).

### **Biopsia de injerto renal.**

La biopsia renal es el estándar de oro para el diagnóstico de nefropatía asociada a virus BK y actualmente se recomienda realizar en pacientes que tengan una viremia por encima de 100,000 copias/mL con o sin elevación de creatinina, sin embargo, esto último puede variar de un centro hospitalario a otro.

La histología se caracteriza por atrofia tubular y fibrosis con un infiltrado linfocitario que puede confundirse con rechazo agudo celular. La presencia de inclusiones intranucleares de virus BK que se tiñen intensamente para antígeno mayor T es patognomónico (SV40). Una biopsia negativa no descarta el

diagnóstico de nefropatía por BK al 100%, por lo que se recomienda la toma de al menos 2 muestras que incluyan medula para hacer el diagnóstico. Existen al menos 3 diferentes escalas de estadificación de daño renal relacionado a BK, sin predominio de alguna sobre otra, por lo que la empleada en este protocolo será la escala de *Baniff Working Proposal* (2009), que ha sido la única evaluada para variabilidad intra observador (número kappa de 0.47 (0.35–0.60,  $P < 0.001$ )). Clasifica en 3 etapas o clases diferentes: Clase A: Infección viral detectada, lisis de células tubulares epiteliales mínima, sin necrosis tubular aguda, score de cronicidad  $<ci3$  y  $<ct3$ . La clase B incluye replicación viral en corteza o médula, lisis de células epiteliales tubulares, necrosis tubular aguda viral, score de cronicidad  $<ci3$  y  $<ct3$ . La clase C tiene replicación viral en corteza o medula y score de cronicidad  $=ci3$  y  $ct3$  (24,25).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La infección por virus BK, es una infección viral común adquirida por vía respiratoria durante la niñez, que permanece en estado de latencia a nivel del urotelio, cuya seroprevalencia se estima entre el 40-100% según la serie revisada (16), sin presentarse manifestaciones clínicas salvo en escenarios clínicos de inmunosupresión, particularmente en el trasplante de órgano sólido.

Actualmente se reconoce a la infección por virus BK como uno de los principales causantes de falla de injerto renal de origen infeccioso, cuyas opciones de tratamiento son limitadas en los estudios recientes, siendo la disminución de la inmunosupresión la única estrategia de manejo justificada, por lo que la identificación de factores de riesgo y tamizaje precoz han adquirido una gran importancia en los centros de trasplantes, al requerirse de un protocolo de estudio estructurado.

En nuestro centro hospitalario hasta hace algunos meses el protocolo estaba limitado al empleo de citología urinaria en búsqueda de células señuelo como medida de tamizaje para la detección de infección por virus BK, con posterior toma de biopsia de injerto para corroborar diagnóstico, sin embargo, se ha visto que esta estrategia implica un retraso en el ajuste del manejo inmunosupresor, y por tanto en el impacto sobre la funcionalidad del injerto, siendo la cuantificación de virus BK mediante PCR urinario o sérica, el estándar actual a nivel internacional(18). Actualmente desconocemos la prevalencia de esta infección en

la población trasplantada de esta unidad detectada mediante este estudio, por lo que se establece este protocolo.

## **JUSTIFICACIÓN.**

La reactivación de la infección por virus BK en un paciente postrasplantado, es una de las principales causas de falla del injerto renal, con mayor incidencia en el primer año de trasplante, y cuyas manifestaciones clínicas, son antecedidas por incremento en la replicación viral a nivel urinario y posteriormente sérico, que se ha relacionado con la presencia de nefropatía.

En este centro hospitalario no se cuenta con protocolo de detección en periodos regulares establecidos, siendo la sospecha clínica en el escenario de deterioro de función renal, el principal motivo para indagar en la búsqueda de replicación viral, además, el estudio de PCR para detección de viruria, ha sido de adquisición reciente, lo cual, nos permite establecer dicho protocolo, y ponernos a la par de los centros de trasplante a nivel internacional.

Por todo lo anterior, la importancia de este estudio radica en el establecimiento de la prevalencia de infección por virus BK en pacientes post trasplante detectada por medio de PCR para virus BK, a partir de lo cual se pueden establecer estudios posteriores de incidencia y elaborar protocolos locales en esta unidad, mejorando de esta manera un punto de buena práctica dentro de las guías internacionales de manejo.

## **OBJETIVOS.**

### **Objetivo primario:**

-Determinar el impacto en la función renal de la infección por virus BK en pacientes con PCR positiva en orina dentro del primer año postrasplante.

### **Objetivos específicos:**

-Determinar la prevalencia de infección por virus BK mediante detección de replicación viral por PCR en tiempo real en pacientes dentro del primer año postrasplante en el Hospital de especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

-Establecer la relación entre el deterioro de la función renal en pacientes con viruria y los cambios histopatológicos en biopsia de injerto renal.

-Establecer el punto de corte de carga viral urinaria que se correlaciona con un mayor riesgo en el desarrollo de nefropatía asociada a virus BK en nuestra población.

-Identificar los posibles factores asociados a la expresión clínica de la infección por virus BK presentes en la población de estudio.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **Diseño del estudio:**

- Por el control de la maniobra experimental del investigador: Observacional.
- Por la captación de la información: Retrospectivo
- Por la medición del fenómeno en el tiempo: Transversal.
- Por la presencia de grupo control: Descriptivo.

### **Población y muestra**

Se revisaron expedientes físicos y/o electrónicos que cumplieron con los criterios de selección: mayores de 18 años edad, que se encuentren en el primer año de haberse sometido a trasplante renal con determinación de viruria por poliomavirus de tipo BK mediante reacción en cadena de polimerasa en tiempo real por cualquier causa (deterioro de la función renal o protocolo) en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo de Mayo de 2018 a Mayo de 2019.

### **Criterios de selección de muestra:**

- **Criterios de inclusión:**
  - Pacientes mayores de 18 años.
  - Pacientes de ambos géneros.
  - Pacientes en los primeros 12 meses post trasplante renal.
  - Pacientes sometidos a trasplante renal dentro de esta unidad.

- Pacientes que cuenten con al menos una determinación de viruria por virus BK mediante PCR por cualquier causa.
- **Criterios de exclusión:**
  - Pacientes con infección documentada por otro agente viral o bacteriano que cursen con deterioro de la función renal.

**Tamaño de la muestra:**

Muestreo secuencial por conveniencia del investigador.

**VARIABLES DE ESTUDIO:**

**Variables dependientes.**

Variables	Descripción conceptual	Descripción operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
<b>Edad.</b>	Tiempo de vida de una persona medida en años	Número de años de vida que el paciente refiere tener	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
<b>Sexo.</b>	Conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que la sociedad considera para hombres o mujeres.	Sexo del paciente	Cualitativa nominal, dicotómica	Femenino Masculino.
<b>Peso.</b>	cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona.	Medición de peso registrado	Cuantitativa continua.	Kilogramos.

<b>Talla.</b>	Medida de estatura del cuerpo humano desde los pies, hasta el techo de la bóveda del cráneo.	Medición de talla registrado	Cuantitativa continua	Centímetros (Cm)
<b>IMC.</b>	Indicador que se estima para cada persona a partir de la relación de peso y estatura al cuadrado.	Índice de masa corporal relación entre peso y altura que clasifica entre peso insuficiente, normal, sobrepeso y obesidad a un paciente.	Cuantitativa continua	Kg/ m2
<b>Diabetes Mellitus</b>	Deficiencia absoluta o relativa de función de insulina con diferentes consecuencias sistémicas.	Glucosa en ayuno mayor de 126 mg/dL, Glucosa >200 mg/dL posterior a 2 horas en test de curva de tolerancia oral a la glucosa, Hemoglobina glucosilada mayor o igual de 6.5% por medio de método certificado y estandarizado por DCCT. Paciente con síntomas de hiperglicemia o crisis hiperglicémica con glucosa aleatoria mayor o igual de 200 mg/dL.	Cualitativa nominal	Presente  Ausente



<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	Incremento persistente de cifras de tensión arterial de acuerdo a JNC-8	Cifras de tensión arterial por encima de 130/80 mmHg en monitoreo regular de acuerdo a guías de la American Heart Association (AHA).	Cuantitativa discreta	Presente  Ausente
<b>Enfermedad renal original</b>	Padecimiento cuya evolución clínica concluyó en el desarrollo de enfermedad renal terminal definida por criterios de KDIGO.	Causa de enfermedad renal terminal de entre los siguientes grupos:  -Nefropatía crónica tubulointersticial. - Nefropatía diabética.  -Nefropatía hipertensiva.  -Otras (p.ej.Enfermedad autoinmune).  -Desconocida.	Cualitativa nominal	-Nefropatía crónica túbulo intersticial.  -Nefropatía diabética.  -Nefropatía hipertensiva.  -Otras (p.ej.Enfermedad autoinmune).  -Desconocida.
<b>Diálisis pre trasplante</b>	Modalidad de terapia sustitutiva de función renal previo a trasplante renal.	Requerimiento de alguna modalidad de sustitución de la función renal previo a trasplante.	Cualitativa nominal	Diálisis peritoneal  Hemodiálisis  Pre diálisis  Desconocido

<b>Riesgo inmunológico</b>	Clasificación de probabilidad de rechazo de injerto renal previo a cirugía de trasplante de acuerdo a coincidencia de HLA y %PRA y factores asociados a incremento de estos.	% Haplotipos compartidos entre donador y receptor.  %Anticuerpos donador específico presentes previo a trasplante renal.  Edad del receptor y donador.  Etnia del receptor.  Transfusiones previas.  Embarazos previos.  Pacientes sensibilizados.  Anticuerpos contra CMV o VEB.  Tiempo de isquemia.  Función retardada del injerto.	Cualitativa ordinal.	Bajo  Intermedio  Alto
<b>Panel reactivo a anticuerpos (%PRA) pre trasplante.</b>	Presencia de anticuerpos pre formados dirigidos contra HLA de clase I y/o II determinados por estudio de citotoxicidad.	Porcentaje de anticuerpos dirigidos contra HLA de clase I y clase II a nivel sérico previo al trasplante renal.	Cuantitativa continua.	Porcentaje.
<b>Coincidencia HLA</b>	Número de haplotipos no compartidos entre	Cantidad de haplotipos	Cuantitativa discreta.	>3  <3

	donador renal y receptor de injerto renal.	discordantes entre donador y receptor.		
<b>Coinfección con Citomegalovirus</b>	Presencia de anticuerpos IgM o carga viral para CMV al momento del diagnóstico.	Presencia o ausencia de: IgM (+) Carga viral positiva (>150 copias/mL)	Cualitativa nominal.	Sí No

### Variables independientes

Variables	Descripción conceptual	Descripción operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
<b>Retrasplante</b>	Antecedente de trasplantes previos al momento del estudio.	Antecedente de trasplantes previos al momento del estudio.	Cualitativa nominal.	Sí No
<b>Tipo de Donador</b>	Clasificación de acuerdo al estado clínico del individuo del que se obtiene el injerto renal y su familiaridad con el receptor del injerto renal.	Divide a los donadores en las siguientes categorías. Donador vivo relacionado Donador vivo no relacionado Donador fallecido	Cualitativa nominal	Donador vivo relacionado Donador vivo no relacionado Donador fallecido
<b>Función del injerto post trasplante</b>	Estimación del filtrado glomerular por MDRD-4 posterior al trasplante renal.	Tasa de filtrado glomerular calculada o medida en los primeros 7 días pos trasplante.	Cuantitativa continua.	Mililitros/minuto.

<b>Inducción de inmunosupresión</b>	Esquema de fármacos empleados para la generación de inmunosupresión profunda al momento del trasplante.	Denominación de fármacos empleados para inicio de inmunosupresión. Timoglobulina. Basiliximab.	Cualitativa nominal	Fármaco empleado.
<b>Desensibilización</b>	Esquemas de tratamiento empleados para reducir el riesgo de rechazo en pacientes de alto riesgo.	En caso de requerimiento de desensibilización de entre los siguientes esquemas:  Ninguna Inmunoglobulina IV  Rituximab  Plasmaféresis	Cualitativa nominal	Tipo de terapia empleada.
<b>Inmunosupresión primaria</b>	Esquema farmacológico para mantenimiento de inmunosupresión posterior a la inducción.	Basada en ciclosporina, libre de inhibidor de calcineurina. basada en tacrolimus.	Cualitativa nominal	Tipo de esquema de inmunosupresión.
<b>Función del injerto al momento del diagnóstico de infección por poliomavirus.</b>	Estimación de la tasa de filtrado glomerular por MDRD-4 al momento de la detección de viruria en el	Tasa de filtrado glomerular calculada o medida al momento del screening para poliomavirus con reporte positivo.	Cuantitativa continua.	Mililitros/minuto.

	receptor de trasplante.			
<b>Nivel de carga viral de poliomavirus en orina por PCR.</b>	Cantidad de copias de poliomavirus detectadas por estudio molecular en tiempo real.	<10 <sup>4</sup> copias/ml >10 <sup>4</sup> copias/ml	Cuantitativa discreta	Copias/mililitro
<b>Biopsia renal</b>	Procedimiento quirúrgico que permite la toma de muestra por medio de trucut a través de visualización directa o indirecta por medio de ultrasonido, con fines de estudio histopatológico.	Realización o no de procedimiento con fines de identificación de cambios histopatológicos compatibles con poliomavirus.	Cualitativa nominal	Realizada No realizada
<b>Reporte de estudio histopatológico.</b>	Evaluación de tejido de injerto renal obtenido por biopsia que permite identificar hallazgos compatibles con nefropatía asociada a poliomavirus y clasificarla de acuerdo a la observación microscópica y el empleo de marcadores inmunológicos.	Clasificación histopatológica de acuerdo a presencia o ausencia de marcador SV40 y estadificación histopatológica de Drachenberg.	Cualitativa ordinal.	SV40 Negativo. SV40 Postivo: <ul style="list-style-type: none"><li>- Grupo A: Cambios virales citopáticos.</li><li>- Grupo B: Inflamación intersticial.</li><li>- Grupo C: Atrofia tubular y fibrosis intersticial.</li></ul>

## DISEÑO DE ESTUDIO:

### Descripción general

Previa autorización del comité local de investigación, se revisó la lista de registro de pacientes trasplantados durante los meses de junio 2018 a mayo de 2019 en esta unidad hospitalaria, para la obtención de nombre y número de afiliación de los pacientes mayores de 18 años.

Posteriormente se recabaron los datos de cada paciente que cuente con los criterios de inclusión establecidos, a partir del expediente clínico y/o electrónico, previa firma de consentimiento informado con vaciamiento de información en hoja de recolección de datos. (Anexo 1. Hoja de recolección de datos) La cual se ingresó posteriormente a una hoja de datos de Excel para su análisis respectivo.

La determinación de carga viral que figura dentro de los criterios de inclusión del estudio se realizó mediante reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (PCR) obtenida de muestra de orina de los pacientes con criterios de inclusión. Las muestras se trataron con proteinasa K (10/mg/mL) durante 2 horas, después de haber sido inactivadas por calor serán sujetas a extracción de DNA, y finalmente se llevó a cabo la amplificación de ácidos nucleicos mediante el empleo de *primers* previamente evaluados en el laboratorio de histocompatibilidad de la unidad. Cada amplificación se realizó en un volumen de 20 microlitros los cuales contienen de 2-5 microlitros de DNA viral. Los productos de la amplificación se purificaron con columnas (Qiagen) y secuenciadas utilizando el método de secuenciación de Sanger en un secuenciador ABI310.

Se consideró una prueba de PCR positiva con un punto de corte por encima de 198 copias de acuerdo al laboratorio de referencia,  $\leq 1000$  copias/mL para un bajo grado de viruria,  $< 10,000,000$  copias/mL para un valor intermedio, y todo valor  $\geq 10,000,000$  copias se considero como viruria de alto nivel.

Posteriormente se revisó el reporte histopatológico de biopsia renal de aquellos pacientes a los que se realizó el procedimiento, y que contaron con al menos una determinación de carga viral positiva de virus BK en orina (viruria de bajo o alto nivel).

## **ANÁLISIS DE DATOS.**

Se calcularon medidas de tenencia central (moda, media y mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar, varianza rango, valor mínimo y máximo) en variables cuantitativas; proporciones y porcentajes en variables cualitativas. Se realizó una prueba de regresión logística binaria tomando como variable dependiente el deterioro de la función renal, como variable de selección una carga viral de virus BK mayor de 1,000 copias/mL y como covariables a todas aquellas con significancia estadística en el análisis inicial mediante Chi cuadrada y T de student.

### **Recolección de datos:**

Los datos clínicos y demográficos se recolectaron en hoja de datos diseñada por los autores. (Anexo 1)

### **Organización de datos:**

Los datos registrados en la hoja de datos se vaciaron a una hoja de Excel® 2018 para su organización y posterior análisis estadístico en programa SPSS 25.

Este protocolo de investigación implicó un riesgo mínimo para los participantes por su carácter retrospectivo y la unidad de análisis fueron los expedientes clínicos junto con los reportes de laboratorio de histocompatibilidad y patología dentro del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Este proyecto fue sometido a evaluación por el Comité Local de Ética e Investigación de la unidad para su autorización, previo al inicio de la recolección y análisis de datos, contando con dictamen de aprobación del 27 de Junio de 2019.

### **Presentación de datos:**

En las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central (media, moda y mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar, varianza, rango, valor mínimo y máximo).

En variables cuantitativas, proporciones y porcentajes. Se evaluó la asociación entre las variables mediante cálculo de prueba Chi cuadrada, con nivel de confianza de 95%. Para las diferencias entre

variables ordinales se utilizó la U de Mann Whitney y para las variables numéricas con distribución normal la prueba de t de Student.

## **ASPECTOS ÉTICOS.**

Este protocolo cumplió lo establecido en la Declaración de Helsinki, la cual fue ratificada en Tokio en 1975 y posteriormente en Fortaleza en el año 2013. Se apegó al título 5 el artículo 96 de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, por medios de los cuales se garantiza no dañar la integridad física ni moral de las personas, y el artículo 13 de la Ley General de Salud que destaca el criterio de respeto a la dignidad y protección de los derechos humanos y su bienestar, y el artículo 14 de esta ley, que en su sección V señala la necesidad de contar con el consentimiento informado por escrito del sujeto de investigación.

Según la fracción I del artículo 17, se considera como investigación sin riesgo ya que “se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta” bajo ninguna circunstancia se afectará integridad física, moral o psicológica. Dado el tipo de investigación se clasifica como sin riesgo, el investigador, no tendrá ninguna participación en el procedimiento al que será sometido el paciente, el investigador solo se limitará a registrar información, por lo tanto, la investigación por sí misma no representa un riesgo. De cualquier manera, se mantendrá a discreción el manejo y el anonimato de los pacientes para salvaguardar la información obtenida de los expedientes.

Este estudio es considerado de bajo riesgo, dado que solo se revisarán expedientes. Así pues, queda de manifiesto que el investigador se compromete a apegarse a la normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social y lo establecido en las normas y leyes vigentes (estatales, nacionales e internacionales): Declaración de Helsinki, código de Núremberg, Ley General de Salud Y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. (ver anexo 2. Consentimiento informado).



## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.**

### **a) Recursos humanos.**

- a. Investigador principal: Dra. Evelin Reyes Díaz
- b. Tesista: Dr. José Ramón Cedillo Enciso

### **b) Recursos físicos y financieros:**

- a. Se emplearon recursos físicos como papel, bolígrafos, expedientes, computadora.
- b. No se solicitó ninguna clase de financiamiento.

### **c) Factibilidad:**

- a. Se contó con la disponibilidad de los recursos humanos y físicos necesarios para la realización de este proyecto para la consecución de sus objetivos sin contratiempos. Se emplearon los datos de expediente clínico físico o electrónico disponibles en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.**

<b>Meses</b>	<b>Marzo a Mayo 2019</b>	<b>Junio 2019</b>	<b>Julio 2019</b>	<b>Agosto 2019</b>
<b>Actividades</b>				
<b>Planteamiento del problema</b>				
<b>Elaboración del protocolo</b>				
<b>Evaluación por el comité de investigación</b>				
<b>Corrección de protocolo</b>				
<b>Muestreo</b>				
<b>Captura de datos</b>				
<b>Análisis estadístico</b>				
<b>Presentación de resultados</b>				

## RESULTADOS

En este protocolo se obtuvo de manera inicial una muestra de 150 pacientes, a los cuales se les realizó de manera protocolaria o bajo sospecha clínica la determinación de carga viral urinaria para virus BK mediante PCR en tiempo real, de los cuales 98 pacientes fueron incluidos para el análisis estadístico al cumplir los criterios de inclusión previamente definidos, se descartaron 45 pacientes al encontrarse fuera del periodo de estudio y 7 pacientes más de los cuales no se logró encontrar el expediente en su formato físico o electrónico dentro de la unidad, quedando finalmente una n=98 pacientes.

Se aprecia un predominio de pacientes del género masculino de 64 (65.3%) en relación al femenino de 34 (34.7%) con una edad promedio de 37 años, en cuanto al índice de masa corporal la media se encontró en 25.93, de los cuales el 53% se encontró en rango de sobre peso u obesidad (IMC>25).

En cuanto a las comorbilidades evaluadas la de mayor prevalencia fue la hipertensión documentada en hasta 62.2% de la población, seguida de diabetes mellitus en 12.2% e hiperuricemia 8.2%, el porcentaje de paciente con enfermedades autoinmunes particularmente lupus eritematosos sistémico fue de 5.1%, y finalmente los pacientes en los que se identificó algún trastorno cardiovascular fue de 4.1%.

En su mayoría los pacientes no cuentan un diagnóstico etiológico bien definido de la enfermedad renal terminal, lo cual se evidenció al representar el 70.4% de la población, se estableció la nefropatía diabética como el principal factor etiológico identificable en solo 11.2% de la población, con otras causas asociadas en 13% dentro de las cuales se encontraron 4 pacientes con lupus eritematoso sistémico, 4 pacientes con glomerulopatías primarias, 2 paciente con enfermedad renal poliquística, 1 paciente al que se atribuyó el fallo a litiasis renal cálcica, 1 paciente con reflujo vesicoureteral y 1 paciente con enfermedad mixta de tejido conectivo.

Con relación a la terapia sustitutiva de la función renal pretrasplante 56.1% requirieron de diálisis peritoneal, 37.8% contaron con hemodiálisis, con solo 3% sometidos a trasplante en prediálisis y 3% de los que no se documentó el tipo de diálisis previo.

Por tipo de donador de injerto renal la mayoría se observó que fueron donadores vivos en 54% de los pacientes, de los cuales 41.8% fueron vivos relacionados y 12.2% no relacionados, mientras que 45.9% se obtuvieron de donador fallecido.

El riesgo inmunológico fue alto en 49% de los pacientes y bajo en 51% de los pacientes, lo cual se observó en concordancia con el esquema de inducción empleado en los pacientes.

La terapia de inmunosupresión predominante fue a base de esteroide, micofenolato de mofetilo, e inhibidor de calcineurina con tacrolimus (73.5%) o ciclosporina (18.4%), con menor frecuencia prednisona, ciclosporina y azatioprina (1%) y esquemas con sirolimus (2%).

El 41.8% de los pacientes con esquema a base de tacrolimus contó con niveles por debajo de 8 ng/dL, mientras que el 17.3% contó con niveles supratrapéuticos por encima 12 ng/dL.

La función renal postrasplante fue de >60 ml/min por depuración de creatinina en el 61.2% de los pacientes, mientras que 37.8% se encontró con depuración entre 30 y 60 ml/min, solo 1 paciente se documentó depuración por debajo de 30 ml/min.

De los 98 pacientes incluidos 48 paciente contaron con carga viral para virus BK positiva, y del total solo 30.6% de los pacientes contaron con biopsia renal.

Tabla 1. Características basales

Variable	n=98
<b>Género<sup>a</sup></b>	
• Masculino	64 (65.3%)
• Femenino	34 (34.7%)
<b>Edad<sup>b</sup></b>	37.36 (18-67)
<b>Índice de masa corporal <sup>b</sup></b>	25.93 (18.82-38.86)
<b>Comorbilidades<sup>a</sup></b>	
• Diabetes	12 (12.2%)
• Hipertensión	61 (62.2%)
• Hiperuricemia	8 (8.2%)
• Enfermedad cardiovascular	4 (4.1%)
• Lupus eritematoso sistémico	5 (5.1%)
<b>Enfermedad renal original:<sup>a</sup></b>	
• Nefropatía diabética	11(11.2%)
• Nefropatía hipertensiva	3 (3%)
• Otras	13 (13.3%)
• Desconocida	69 (70.4%)
<b>Terapia sustitutiva de función renal pretrasplante:<sup>a</sup></b>	
• Diálisis peritoneal	55 (56.1%)
• Hemodiálisis	37 (37.8%)
• Pre-diálisis	3 (3.1%)
• Desconocido	3 (3.1%)
<b>Riesgo inmunológico:<sup>a</sup></b>	
• Alto	48 (49%)
• Bajo	50 (51%)
<b>Tipo de donador:<sup>a</sup></b>	
• Vivo relacionado	41 (41.8)
• Vivo no relacionado	12 (12.2%)
• Fallecido	45 (45.9%)
<b>Retrasplante:<sup>a</sup></b>	7 (7.1%)
<b>Terapia de Inducción:<sup>a</sup></b>	
• Basiliximab	50 (51%)
• Timoglobulina	47 (48%)
• Desconocido	1 (1%)
<b>Terapia de inmunosupresión<sup>a</sup></b>	
• PDN+TC+MMF	72 (73.5%)
• PDN+CCP+MMF	18 (18.4%)
• PDN+TC+AZT	5 (5.1%)
• PDN+CCP+AZT	1 (1%)
• PDN+MMF+SIR	2 (2%)
<b>Niveles de tacrolimus<sup>a</sup></b>	
• <8	41 (41.8%)
• 8-12	21 (21.4%)
• >12	17 (17.3%)
<b>Terapia de desensibilización<sup>a</sup></b>	5 (5.1%)
<b>Función renal post trasplante:</b>	
• TFG: >60 ml/min	0 (0%)
• TFG: 30-60 ml/min	1 (1%)
• TFG: 10-30 ml/min	37 (37.8%)
• TFG: <10 ml/min	60 ( 61.2%)
<b>Viruria por BK positiva<sup>a</sup></b>	48 (49%)
<b>Biopsia renal<sup>a</sup></b>	30 (30.6%)

PDN= prednisona, TC= tacrolimus, MMF=micofenolato de mofetilo, AZT=azatioprina, SIR= sirolimus. <sup>a</sup> Los valores son presentados en frecuencias y porcentajes. <sup>b</sup> Los valores son presentados en medianas y rango intercuartil.

En la segunda tabla se realizó la categorización de las variables por grupos de acuerdo con la positividad de carga viral para virus BK en orina, encontrándose  $p > 0.05$  en la mayoría de las variables, por lo que se consideró como una población homogénea, aún después de la división de la población.

Las variables que resultaron significativas fueron nefropatía diabética ( $p=0.030$ ) con una frecuencia del 18% en el grupo con carga viral negativa y 4.16% en el grupo con carga viral positiva. Mientras que en la terapia de sustitución de la función renal ( $p=0.001$ ), se encontró un predominio de pacientes en hemodiálisis (50%) en el grupo con carga viral positiva, seguido de diálisis peritoneal (37.5%), en contraste con el grupo de carga viral negativa, en el que el predominio fue para la diálisis peritoneal (74%) seguido de hemodiálisis (26%), solo se encontraron 3 pacientes en pre diálisis, que correspondieron al grupo de viruria positiva.

La otra correlación significativa fue con la presencia de retrasplante ( $p=0.044$ ), ya que del total de pacientes con retrasplante incluidos ( $n=7$ ), en seis se documentó carga viral positiva de manera significativa (12.5%), y solo uno tuvo carga viral negativa (2%). En cuanto a la terapia de desensibilización se empleó inmunoglobulina intravenosa en aquellos pacientes con presencia de anticuerpos previo a trasplante ( $n=5$ ), de los cuales todos estuvieron presentes en el grupo de pacientes con viruria positiva.

En cuanto al resto de las variables aunque, no fueron estadísticamente significativas es importante resaltar a aquellas consideradas como factores de riesgo en otros estudios realizados, y que no quedaron lejos de alcanzar significancia estadística, como es el caso de la terapia de inducción empleada, en el que se observó como la inducción con timoglobulina fue mayor en el grupo de pacientes con viruria para BK positiva (58.3%) contra el grupo con viruria negativa (38%), mientras que se observó el resultado opuesto en caso del empleo de basiliximab que tuvo un predominio en el grupo con viruria negativa (62%) a diferencia del grupo con carga viral positiva que fue del 39.6%). Por otra parte los niveles de tacrolimus medidos en el periodo cercano a la determinación de virus BK también se observó una tendencia a la presencia de niveles supra terapéuticos ( $>12$  ng/dL) en el grupo de pacientes con viruria para BK positiva ( $n=12$ ; 25%), a la vez que el grupo con viruria negativa fue menor el porcentaje de pacientes que alcanzaron estos niveles ( $n=5$ ; 10%), con una distribución equivalente de pacientes entre los rangos terapéutico (8-12 ng/dL) y subterapéutico ( $<8$  ng/dL) entre ambos grupos.

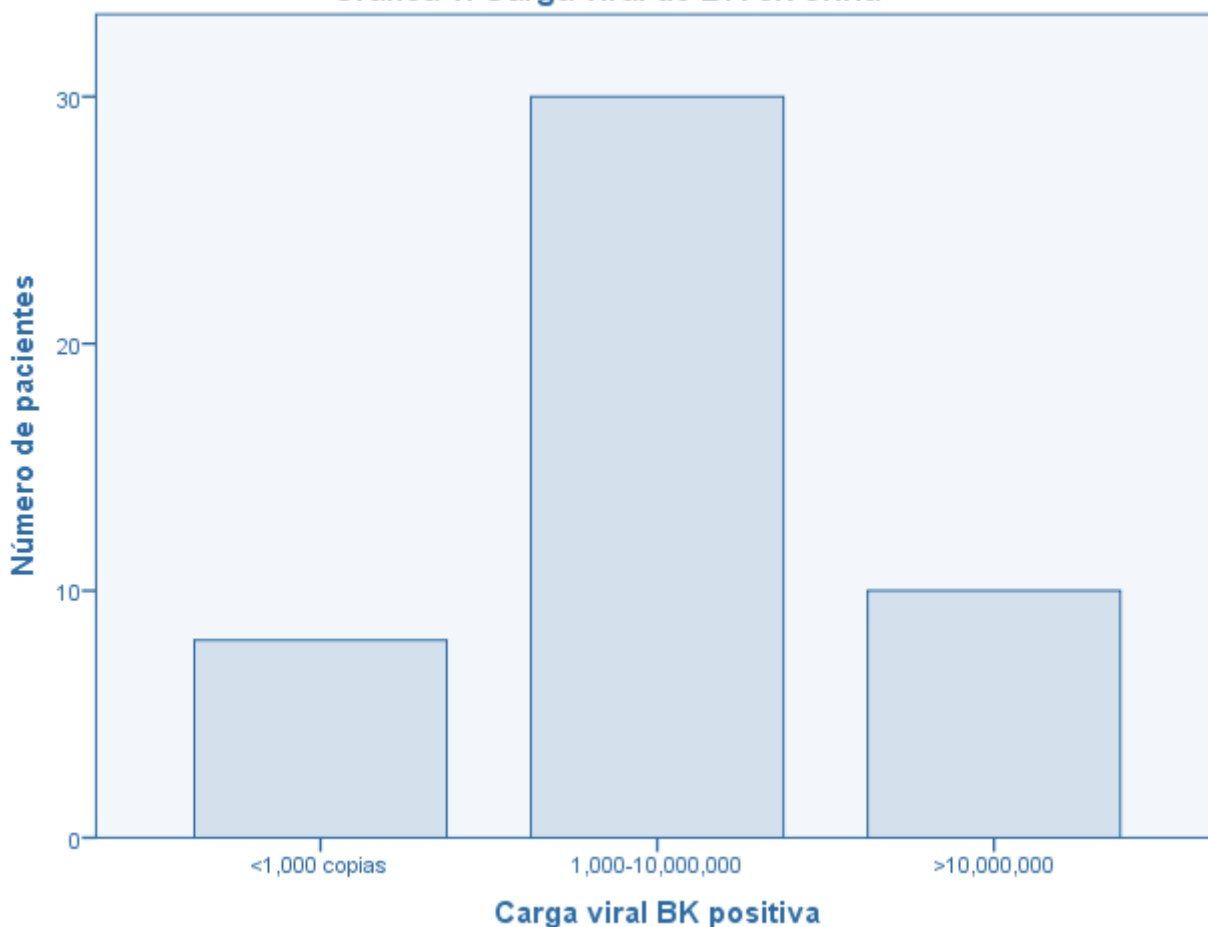
Finalmente es de importancia comentar que tras variables consideradas como de importancia para el desarrollo de nefropatía asociadas a virus BK como el tipo de donador, el riesgo inmunológico alto o la coinfección con citomegalovirus no alcanzaron significancia estadística.

**Tabla 2. Características basales por grupo de acuerdo a Carga viral de virus BK.**

Variable	BK (-) n=50	BK (+) n=48	P
<b>Género<sup>a</sup></b>			
• Masculino	32 (64%)	32 (66.6%)	0.782
• Femenino	18 (36%)	16 (33.3%)	
<b>Edad<sup>a</sup></b>	38.5 ( $\pm$ 13.08)	36.18 ( $\pm$ 11.66)	0.236
<b>Índice de masa corporal<sup>b</sup></b>	26.33 ( $\pm$ 4.84)	25.55 ( $\pm$ 4.84)	0.205
<b>Comorbilidades<sup>a</sup></b>			
• Diabetes	9 (18%)	3 (6.25%)	0.076
• Hipertensión	30 (60%)	31 (64.5%)	0.640
• Hiperuricemia	4 (8%)	4 (8.3%)	0.952
• Enfermedad cardiovascular	0 (0%)	4 (8.3%)	0.037
• LES	3 (6%)	2 (4.16%)	0.680
<b>Enfermedad renal original:<sup>a</sup></b>			
• Nefropatía diabética	9 (18%)	2 (4.16%)	0.030
• Nefropatía hipertensiva	1 (2%)	2 (4.16%)	0.534
• Otras	5 (10%)	8 (16.6%)	0.331
• Desconocida	35 (70%)	34 (70.8%)	0.928
<b>Terapia sustitutiva de función renal pretrasplante:<sup>a</sup></b>			
• Diálisis peritoneal	37 (74%)	18 (37.5%)	0.001
• Hemodiálisis	13 (26%)	24 (50%)	
• Prediálisis	0 (0%)	3 (6%)	
• Desconocido	0 (0%)	3 (6%)	
<b>Riesgo inmunológico:<sup>a</sup></b>			
• Alto	19 (38%)	29 (60.4%)	0.26
• Bajo	31 (62%)	19 (39.5%)	
<b>Tipo de donador:<sup>a</sup></b>			
• Vivo relacionado	24 (48%)	17 (35.4%)	0.285
• Vivo no relacionado	4 (8%)	8 (16.6%)	
• Fallecido	22 (44%)	23 (47.9%)	
<b>Retrasplante:<sup>a</sup></b>	1 (2%)	6 (12.5%)	0.044
<b>Terapia de Inducción:<sup>a</sup></b>			
• Basiliximab	31 (62%)	19 (39.6%)	0.062
• Timoglobulina	19 (38%)	28 (58.3%)	
<b>Terapia de inmunosupresión<sup>a</sup></b>			
• PDN+TC+MMF	31 (62%)	41 (85.4%)	0.103
• PDN+CCP+MMF	13 (26%)	5 (10.4%)	
• PDN+TC+AZT	4 (8%)	1 (2.1%)	
• PDN+CCP+AZT	1 (2%)	0 (0%)	
• PDN+MMF+SRM	1 (2%)	1 (2.1%)	
<b>Niveles de tacrólimus<sup>a</sup></b>			
• <8	20 (40%)	21 (43.75%)	0.066
• 8-12	11 (22%)	10 (20.8%)	
• >12	5 (10%)	12 (25%)	
<b>Terapia de desensibilización<sup>a</sup></b>	0 (0%)	5 (10.4%)	0.019
<b>Coinfección con CMV<sup>a</sup></b>	3 (6%)	5 (10.4%)	0.425
<b>Función renal post trasplante<sup>a</sup></b>			
• TFG: >60 ml/min	27 (54%)	33 (68.75%)	0.153
• TFG: 30-60 ml/min	23 (46%)	14 (29.15%)	
• TFG: 10-30 ml/min	0 (0%)	1 (2.1%)	
• TFG: <10 ml/min	0 (0%)	0 (0%)	

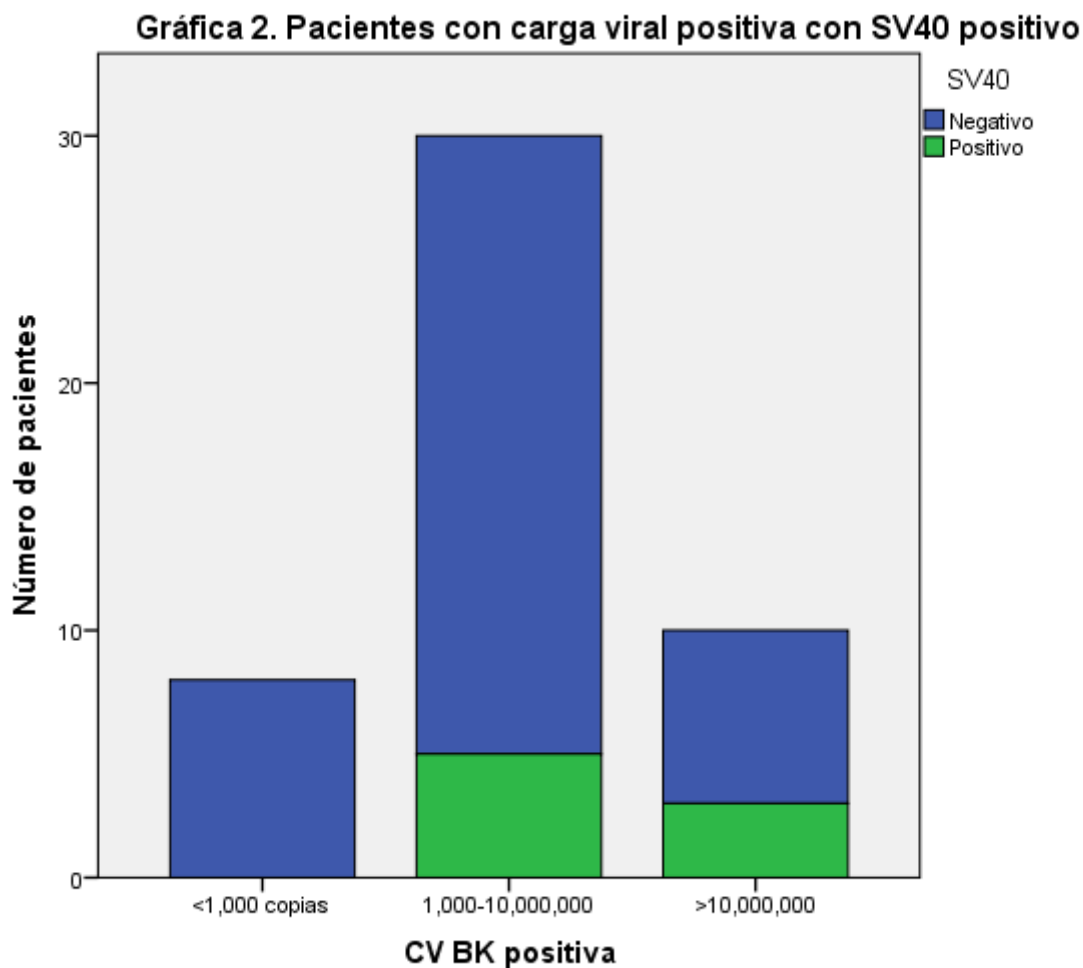
PDN= prednisona, TC= tacrolimus, MMF=micofenolato de mofetilo, AZT=azatioprina, SIR= sirolimus. <sup>a</sup> Los valores son presentados en frecuencias y porcentajes. <sup>b</sup> Los valores son presentados en medianas y rango intercuartil.

**Gráfica 1. Carga viral de BK en orina**



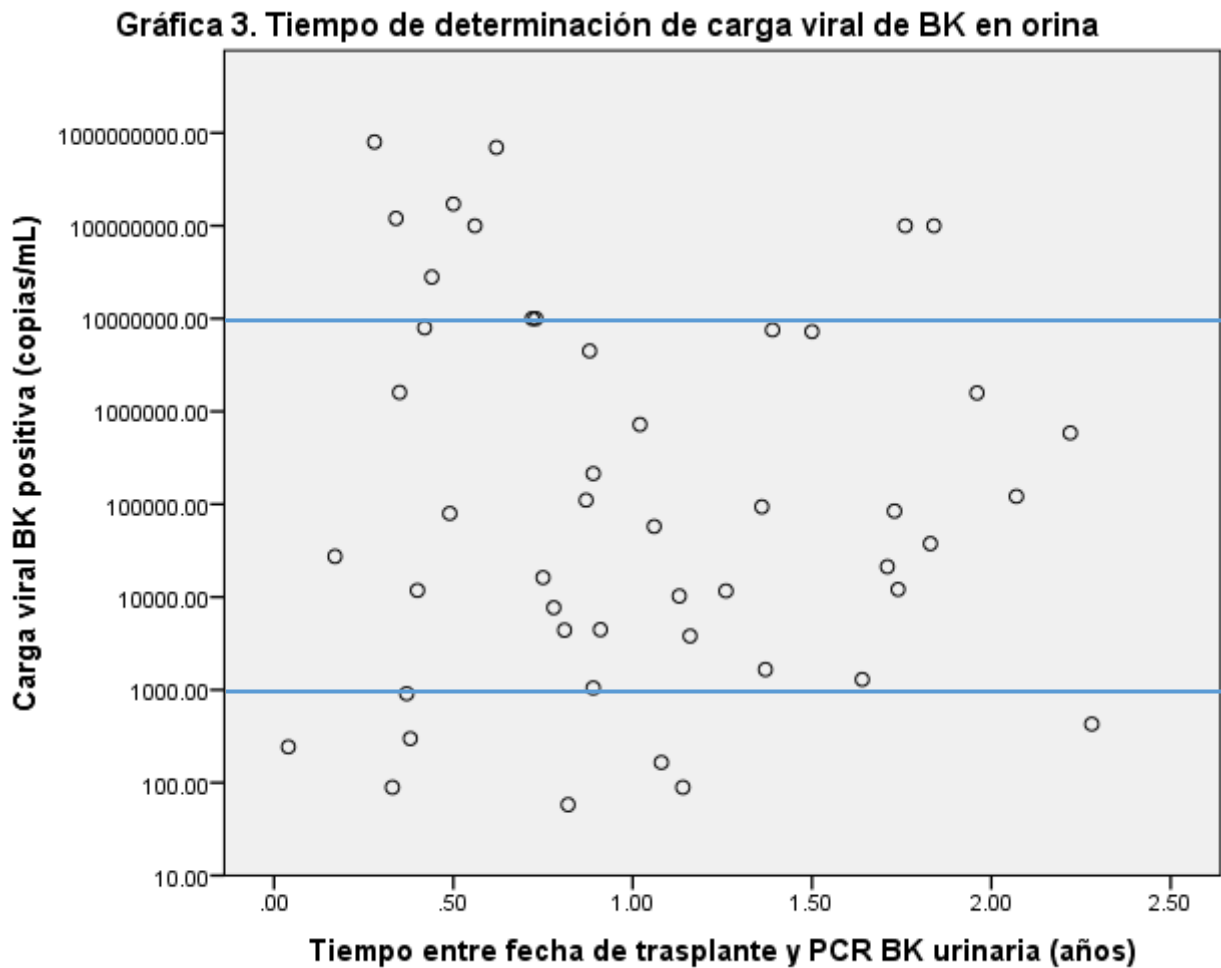
En la gráfica 1 se representa la proporción de pacientes con carga viral para virus BK en orina positiva en clasificados en rangos de acuerdo al número de copias, de acuerdo a la revisión bibliográfica mencionada en el marco teórico, se categorizó como no carga viral no significativa a aquellos pacientes con cargas virales menores de 1,000 copias/mL (n=8; 16.7%), en rango intermedio a aquellos en un rango entre 1,000 y 10,000,000 de copias/mL (n=30; 62.5%) y en rango significativo alto a los que contaron con carga viral por encima de los 10 millones de copias (n=10; 20.8%), por su importante asociación a nefropatía por virus BK en la revisión realizada.





En la segunda gráfica se hizo una representación similar a la gráfica 1 con relación al número de pacientes con carga viral positiva categorizados en los rangos ya mencionados, con la diferencia de que se incluyó el marcador inmunológico SV40 característico de la nefropatía por BK en los hallazgos de biopsia, con lo que se ilustra su ausencia en pacientes con cargas virales no significativas (<1,000 copias/mL), con una diferencia remarcable en la presencia de este marcador en el grupo de pacientes intermedio (n=5; 16.6%) y en el grupo de riesgo alto (n=3; 30%). Con respecto a los pacientes en el grupo intermedio en los que se evidenció presencia de SV40 y cambios citopáticos por virus BK en la biopsia de injerto renal se revisó de manera individual el valor absoluto de viruria con un rango establecido entre un mínimo de 4398 copias/mL y un máximo de 7,246,466 copias/mL, Esta relación alcanzó una p0.049, por lo que se consideró significativa, y es concordante con los hallazgos de otros estudios en los que la presencia

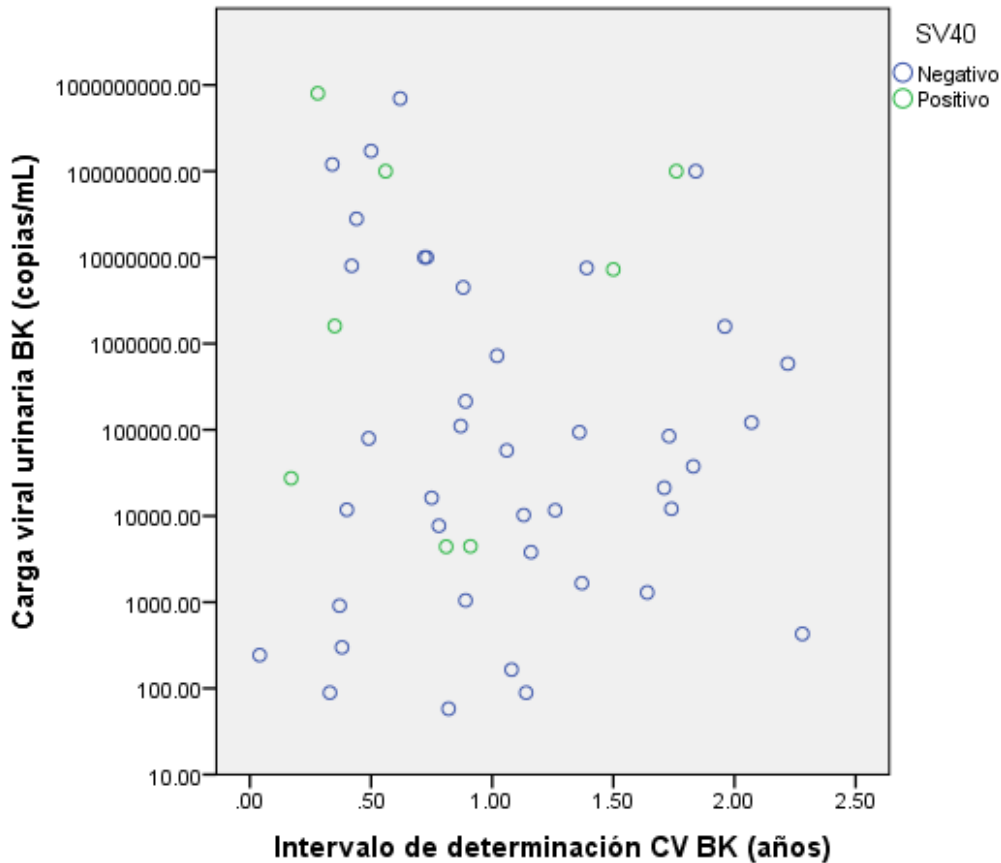
de nefropatía por virus BK documentada mediante biopsia renal con el marcador SV40 positivo, tiene una asociación importante con el nivel de viruria detectado.



En lo referente a la gráfica 3, se muestra la relación del tiempo tomando como punto de partida la fecha de trasplante renal de cada paciente y como punto final la fecha de determinación de carga viral de BK urinaria, en el eje de las “x” se establece la variable de tiempo medida en años y en el eje “y” se muestra el nivel absoluto de carga viral para BK urinaria en valores logarítmicos. Se tomó en cuenta que de acuerdo a la revisión la mayor incidencia de reactivación de virus BK se da en el primer año post trasplante, sin embargo, en el caso de nuestra población, por la reciente disponibilidad de este método de tamizaje, condicionó un retraso en el momento de las determinaciones, en pacientes que contaban con sospecha clínica, lo cual se muestra en los pacientes que tuvieron una primera determinación incluso después de 2

años del trasplante, y una vez establecido el uso regular de la prueba, la gran mayoría fue realizada dentro del primer año.

**Gráfica 4. Positividad de CV urinaria en relación al tiempo de determinación y marcador SV40**



Al establecer la prueba de regresión logística binaria en función de la presencia de deterioro de la función renal, definida como incremento de >25% de la Creatinina en al menos dos determinaciones, respecto al basal, con relación a la carga viral de BK significativa (>1000 copias/mL), se obtuvieron los riesgos relativos e intervalos de confianza siguientes:

En la tabla 3 se muestra el modelo de regresión logística binaria para la predicción de deterioro de la función renal ajustado por nefropatía diabética, inducción, retrasplante, terapia de desensibilización, niveles de tacrolimus, no logrando significancia estadística para alguna de las variables.

**Tabla 3. Factores asociados a deterioro de la función renal en pacientes con carga viral significativa de virus BK en orina. Modelo de regresión logística ajustado (Inducción, trasplante, nefropatía diabética, inmunosupresión, niveles de tacrolimus, terapia de desensibilización.**

<b>Variable</b>	<b>RR</b>	<b>IC</b>	<b>P</b>
<b>Nefropatía diabética</b>	0.459	NA	0.45
<b>Inducción</b>	1.049	0.23-4.719	0.95
<b>Trasplante</b>	0.815	0.56-11.85	0.81
<b>Niveles de tacrolimus</b>	0.450	0.174-1.163	0.099
<b>Desensibilización</b>	0.815	0.56-11.857	0.81

En la tabla 4 se muestra el modelo de regresión logística binaria para la predicción de deterioro de la función renal ajustado por terapia de inducción, trasplante, niveles de tacrolimus y terapia de desensibilización no logrando significancia estadística para alguna de las variables. Puede apreciarse que la inducción tiene puede implicar un riesgo alto.

**Tabla 4. Factores asociados a deterioro de la función renal en pacientes con carga viral significativa de virus BK en orina. Modelo de regresión logística ajustado (Inducción, trasplante, niveles de tacrolimus y terapia de desensibilización.**

<b>Variable</b>	<b>RR</b>	<b>IC</b>	<b>P</b>
<b>Inducción</b>	1.525	0.372-6.255	0.558
<b>Trasplante</b>	0.855	0.60-12.11	0.908
<b>Niveles de tacrolimus</b>	0.548	0.247-1.215	0.548
<b>Desensibilización</b>	0.855	0.60-12.11	0.908

En la tabla 5. se muestra el modelo de regresión logística binaria para la predicción de deterioro de la función renal ajustado por terapia de inducción, trasplante y terapia de desensibilización no logrando significancia estadística para alguna de las variables. Continuando con la tendencia de la inducción a considerarse factor de riesgo.

**Tabla 5. Factores asociados a deterioro de la función renal en pacientes con carga viral significativa de virus BK en orina. Modelo de regresión logística ajustado (Inducción, trasplante, terapia de desensibilización.**

<b>Variable</b>	<b>RR</b>	<b>IC</b>	<b>P</b>
<b>Inducción</b>	1.127	0.303-4.192	0.859
<b>Trasplante</b>	0.843	0.59-11.984	0.90

<b>Desensibilización</b>	0.843	0.59-11.984	0.90
--------------------------	-------	-------------	------

El análisis anterior se realizó en las variables que alcanzaron significancia en de manera individual, como se muestra en la tabla 2, así como también se ajustó por diferentes combinaciones de variables, sin embargo, ninguna combinación de estas logra explicar el deterioro de la función renal en alguno de los análisis realizados, ya que en todos estos el resultado evaluado era explicado por el azar ( $p > 0.05$ ).

## **DISCUSION:**

La prevalencia estimada de nefropatía asociada por BK en esta población fue de 8.16%. Adicionalmente se observó que la prevalencia de viruria por BK en rango significativo fue de 40.8% de manera general. En concordancia con el resto de los estudios revisados en los que oscila entre 4% en el estudio OPTN(5) y 14.4% en el estudio llevado a cabo por Chon, et al. (6), es a partir de este hallazgo que es particularmente importante el tener un protocolo de tamizaje para la detección de infección en nuestra población.

En cuanto a los factores asociados a la presentación de reactivación de virus BK, y más aún con nefropatía, solo se presentó significancia para nefropatía diabética ( $p=0.030$ ), lo cual correlaciona con un estudio de Hirsch et al. (15) en el que la fuerza de asociación fue baja, en contraste con otras variables como la terapia de inducción o el empleo de inhibidores de la calcineurina.

De igual forma la terapia sustitutiva de la función renal fue otro factor significativo ( $p=0.001$ ), lo cual no ha sido considerado como un factor clásico asociado en otros estudios, en este caso probablemente en relación a persistencia prolongada en modalidad de hemodiálisis de manera predominante, asociada a cuadros de desnutrición y pérdida de peso que pueden favorecer la inmunosupresión en estos pacientes, de por sí expuestos a fármacos inmunosupresores, sin embargo, se requiere de un análisis posterior con una población mayor para establecer esta relación.

Para el caso del trasplante, es otros de los factores de riesgo bien reconocidos de deterioro de la función renal asociado a nefropatía por virus BK, que se ha establecido en otros estudios(15), aunque con baja fuerza de asociación, según se refiere, en el caso de la población tomada en cuenta para este estudio solo 7 pacientes contaron con este antecedente, de los cuales en 6 se presentó viremia positiva y uno solo correspondió al grupo de viruria negativa, sin embargo, por la escases de pacientes, es difícil establecer una posible asociación causal con esta variable como se analiza más adelante. Lo mismo puede comentarse en el caso de la terapia de desensibilización, puesto que al igual que la variable de trasplante, esta también cuenta con una población escasa (n=5, p=0.019), siendo el 100% de estos en los que se observo presencia de viruria positiva.

Al momento de establecer la relación de la carga viral con el estadio de nefropatía por biopsia, no hubo significancia estadística (p=0.528), lo cual nos indica una vez presentado el desenlace, el grado de daño citopático a nivel renal guarda poca relación con mayores incrementos en la viremia, sin embargo, desconocemos la relación con la persistencia de viremia elevada a lo largo del tiempo, pues este estudio fue transversal y se tomo en cuenta una sola determinación de viruria.

Para otros factores de riesgo reconocidos como riesgo inmunológico, empleo de tacrolimus a dosis supra terapéuticas o coinfección con citomegalovirus, no fue posible establecer una relación significativa con el desenlace de deterioro de la función renal o incluso aún con la reactivación de virus BK.

## **CONCLUSIONES:**

En conclusión, la reactivación de infección por virus BK en nuestra población de pacientes postrasplantados renales, es uno de los factores a tomar en cuenta en el escenario de disfunción aguda de injerto renal, cuya detección no debe pasarse por alto, ya que como se ha enunciado previamente la prevalencia de nefropatía asociada a este virus (8.16%) se encuentra dentro de lo estudiado a nivel internacional. Y su impacto en la pérdida de función del injerto ha sido bien determinado.

Aunque en este estudio, no fue posible establecer una relación causal precisa en cuanto al deterioro de la función renal y el grado de viremia, esto puede atribuirse a la principal debilidad del estudio que es una población insuficiente para tener el poder estadístico necesario con que sustentar esta afirmación, lo cual precisamente se encuentra en relación con la reciente introducción de este método de tamizaje dentro de la unidad hospitalaria de estudio y la falta de protocolos de acción bien establecidos para su determinación.

Otra debilidad que tomar encuentra es la poca concordancia entre niveles francamente elevados de viruria y la realización de biopsia renal, es de llamar la atención que cinco de los ocho casos en los que se documentó presencia del marcador SV40, solo 3 se encontraron sobre el rango de determinación alto (>10 millones de copias/mL), que se estableció como punto de corte de acuerdo al estudio de Hirsch et al. en 2002, y que se incluye en la guías de tamizaje de infecciones en pacientes postrasplantados (15,18), el resto se ubicó en un rango mínimo de 57 mil copias/mL para el menor y el mayor de 7.25 millones de copias/mL, por lo que quizá dentro del protocolo adaptado a esta unidad pueda considerarse un punto de corte más bajo para llevar a cabo una biopsia de injerto renal; al realizar la comparativa del intervalo de determinación con respecto al valor absoluto de carga viral en pacientes con SV40 positivo se encontró que el mínimo de carga viral en determinaciones menores de 1 año postrasplante, fue de 1 millón de copias/mL como se muestra en la Gráfica 4.

Por lo mencionado anteriormente, se puede establecer un protocolo adaptado con un punto de corte menor y con determinaciones en temporalidad equivalentes a las establecidas a nivel internacional; al primer mes post trasplante, continuando mensualmente hasta los 6 meses y luego cada 3 meses hasta los 2 años postrasplante, adicionalmente con la recomendación de seguimiento de niveles de creatinina en pacientes con infección por virus BK sin nefropatía cada 2 semanas y cargas virales cada 2.4 semanas (15,18). Además de que se propone realizar de manera dirigida la determinación de viremia asociada como criterio agregado para decidir la realización de biopsia renal en este tipo de pacientes de manera oportuna y establecer el esquema de reducción de inmunosupresión (Anexo 3).

Finalmente es importante considerar que aunque este protocolo no logro concluir de manera significativa la validez de algunas variables clínicas establecidas en otros centros de trasplante, la relevancia de esta

infección en los pacientes postrasplantados es bastante evidente, ante la prevalencia de nefropatía asociada a virus BK obtenida en la población estudiada. De tal manera que el establecimiento de protocolos de acción basados en la evidencia clínica y de laboratorio de reactivación permitirá no solo la detección oportuna de este evento, sino que evitará el retraso en la implementación de medidas preventivas, que impidan la progresión del daño citopático a nivel del injerto; por lo que la generación de nuevos estudios con el empleo de determinaciones séricas, urinarias y la toma oportuna de biopsias de injerto renal cuando este indicado, será fundamental para incidir de manera más efectiva en el manejo de la infección por este virus.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brennan DC, Agha I, Daniel L, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, et al. Incidence of BK with Tacrolimus Versus Cyclosporine and Impact of Preemptive Immunosuppression Reduction. 2005;5:582–94.
2. Westphal SG, Lyden ER, Langewisch ED, Miles CD. BK viremia surveillance and outcomes in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2017;31(8).
3. Favi E, Puliatti C, Sivaprakasam R, Ferraresso M, Ambrogi F, Delbue S, et al. Incidence, risk factors, and outcome of BK polyomavirus infection after kidney transplantation. *World J Clin Cases*. 2019;7(3):270–90.
4. Zakaria ZE, Elokely AM, Ghorab AA, Bakr AI, Halim MA, Gheith OA, et al. Screening for BK Viremia/Viruria and the Impact of Management of BK Virus Nephropathy in Renal Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant*. 2019;17(Suppl 1):83–91.
5. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Abbott KC. An OPTN Analysis of National Registry Data on Treatment of BK Virus Allograft Nephropathy in the United States. *Transplantation*. 2009;87(7):1019–26.
6. Chon WJ, Aggarwal N, Kocherginsky M, Kane B, Sutor J, Josephson MA. High-level viruria as a screening tool for BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract [Internet]*. 2016;35(3):176–81.
7. Pisana AO. Virus polioma en trasplante renal. *Nefrologia*. 2008;28(2):203–11.
8. Lamarche C, Orio J, Collette S, Senécal L, Hébert M-J, Renoult É, et al. BK Polyomavirus and the Transplanted Kidney. *Transplantation*. 2016;100(11):2276–87.
9. Hirsch HH. BK Virus in Solid Organ Transplant Recipients Infectious Diseases Community of Practice. *Am J Transpl*. 2009;9(Suppl 4):S136–46.
10. Cobos M, Aquilia L, Garay E, Ochiuzzi S, Alvarez S, Flores D, et al. Epidemiologic Study and Genotyping of BK Virus in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc [Internet]*. 2018;50(2):458–60.
11. Kariminik A, Yaghobi R, Dabiri S. Innate Immunity and BK Virus: Prospective Strategies. *Viral Immunol*. 2016;29(2):74–82.
12. Shenagari M, Monfared A, Eghtedari H, Pourkazemi A, Hasandokht T, Khosravi M, et al. BK virus replication in renal transplant recipients: Analysis of potential risk factors may contribute in reactivation. *J Clin Virol [Internet]*. 2017;96(September):7–11.
13. Al. D et. Retransplantation After BK Virus Nephropathy in Prior Kidney Transplant : An OPTN Database Analysis. *Am J Traspl*. 2010;10:1312–5.
14. Hirsch HH, Vincenti F, Friman S, Pescovitz MD, Prestele H. Polyomavirus BK Replication in De Novo Kidney Transplant Patients Receiving tacrolimus or Cyclosporine : A Prospective , Randomized , Multicenter. *Am J Traspl*. 2013;629(13):136–45.
15. Hirsch HH, Randhawa P and TAIDC of P. Special Article BK Polyomavirus in Solid Organ Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Am J Traspl*. 2013;13:179–88.
16. Pinto GG, Poloni JAT, Rotta LN, Razonable RR, Pasqualotto AC. Screening for BK virus nephropathy in kidney transplant recipients: comparison of diagnostic tests. *J Bras Nefrol*. 2016;38(3):356–62.
17. Hirsch, H H et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and BK nephropathy in renal trasplant recipients. *N Engl J Med*. 2002;347(7):488–96.



18. Group KDIGO (KDIGO) TW. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Traspl.* 2009;9(Supp3):S1-155.
19. Sawinski D, Goral S. BK virus infection: An update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(2):209–17.
20. Bechert CJ, Schnadig VJ, Payne DA. Monitoring of BK Viral Load in Renal Allograft Recipients by Real-Time PCR Assays CME / SAM. *Am J Clin Pathol.* 2010;133:242–50.
21. Viscount HB, Eid AJ, Espy MJ, Griffin MD, Thomsen KM, Harmsen WS, et al. Polyomavirus Polymerase Chain Reaction as a Surrogate Marker of Polyomavirus-Associated Nephropathy. *Transplantation.* 2007;84(3):340–5.
22. Babel N, Fendt J, Karaivanov S, Bold G, Arnold S, Sefrin A, et al. Sustained BK Viruria as an Early Marker for the Development of BKV-Associated Nephropathy : Analysis of 4128 Urine and Serum Samples. *Transplantation.* 2009;88 (1, July 15,2009):89–95.
23. Huang G, Wang CX, Zhang L, Fei JG, Deng SX, Qiu J, et al. Monitoring of polyomavirus BK replication and impact of preemptive immunosuppression reduction in renal-transplant recipients in China: A 5-year single-center analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015;81(1):21–6.
24. Masutani K et al. The Banff 2009 Working Proposal for Polyomavirus Nephropathy: A Critical Evaluation of its Utility as a Determinant of Clinical Outcome. *Am J Traspl.* 12(4):907–18.
25. Sar A, Worawichawong S, Benediktsson H. Interobserver agreement for Polyomavirus nephropathy grading in renal allografts using the working proposal from the 10th Banff Conference on Allograft Pathology. *Hum Pathol.* 2011;42:2018–24.

**ANEXOS:**

**Anexo 1. Hoja de recolección de datos.**

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS		Folio: _____
1. Ficha de identificación: a. Nombre: b. NSS: c. Género:		
2. Antropometría: a. Peso: b. Talla: c. IMC:	3. Comorbilidades: Sí      NO DM2: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> HAS: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hiperuricemia <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Enfermedad cardiovascular <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Enfermedad Autoimmune <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	4. Enfermedad renal original: a. Nefropatía crónica túbulo intersticial <input type="checkbox"/> b. Nefropatía diabética <input type="checkbox"/> c. Nefropatía hipertensiva <input type="checkbox"/> d. Otras: _____ <input type="checkbox"/> e. Desconocida <input type="checkbox"/>
5. Diálisis pretrasplante Diálisis Peritoneal: <input type="checkbox"/>  Hemodiálisis: <input type="checkbox"/>  Prediálisis: <input type="checkbox"/>  Desconocido: <input type="checkbox"/>	6. Riesgo inmunológico:  Bajo <input type="checkbox"/>  Intermedio <input type="checkbox"/>  Alto <input type="checkbox"/>	7. Panel reactivo a anticuerpos (PRA) HLA Clase I: _____% HLA Clase II: _____%
		8. Coincidencia HLA (haplotipos discordantes) >3 <input type="checkbox"/> <3 <input type="checkbox"/>
9. Retrasplante:  Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	10. Función de injerto renal postrasplante:  TFG: _____ ml/min.	11. Tratamiento de inducción:  Timoglobulina: <input type="checkbox"/>  Basiliximab: <input type="checkbox"/>  Desconocido: <input type="checkbox"/>
12. Tipo de donador: DVR <input type="checkbox"/> DVNR <input type="checkbox"/>  DF <input type="checkbox"/>	13. Función de injerto post infección BK  TFG: _____ ml/min.	
14. Desensibilización: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿Cuál? _____.	15. Inmunosupresión primaria: Fármacos y dosis: <input type="checkbox"/> PDN _____ +TC _____ +MMF _____ <input type="checkbox"/> PDN _____ +CCS _____ +MMF _____ <input type="checkbox"/> PDN _____ +TC _____ +AZT _____ <input type="checkbox"/> PDN _____ +CCS _____ +AZT _____ <input type="checkbox"/> PDN _____ +MMF _____ +SIR _____ <input type="checkbox"/> Otro: _____.	16. Carga viral de BK en orina: CV= _____ copias/ml Tiempo post trasplante: _____. Número de determinaciones: _____
17. Niveles de tacrolimus: <8 ng/mL <input type="checkbox"/> 8-12 ng/mL <input type="checkbox"/> >12 ng/mL <input type="checkbox"/>		18. Coinfección con CMV: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
19. Biopsia Renal  Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	20. Reporte histopatológico:  SV40: Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/>	21. Reporte histopatológico:  Clase A <input type="checkbox"/>  Clase B <input type="checkbox"/>  Clase C <input type="checkbox"/>

## Anexo 2. Consentimiento informado.

	
	
<b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</b>	
<b>Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos)</b>	
Nombre del estudio:	Impacto de la infección por poliovirus de tipo BK en la función del injerto renal en pacientes receptores de trasplante del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
Lugar y fecha:	México, Ciudad de México, Mayo 2019.
Número de registro institucional:	
Justificación y objetivo del estudio:	<p>En la actualidad las infecciones son una de las principales causas de pérdida de injerto renal en los pacientes trasplantados, dentro de las cuales destaca una infección viral causada por un virus que se adquiere desde la niñez y se expresa en pacientes con uso de medicamentos inmunosupresores denominado virus BK (poliovirus), para el cual no se cuenta con medicamentos efectivos que eliminen la infección, quedando como única alternativa la disminución de los medicamentos inmunosupresores, lo cual implica el incremento en el riesgo de rechazo del riñón trasplantado. Por todo lo anterior es de gran importancia su detección oportuna mediante estudios de laboratorio en sangre y/o orina que permitan determinar la reactivación de esta infección de manera temprana y con esto evitar la pérdida de función del injerto renal, sin embargo, debido a la reciente introducción de nuevos métodos de detección de esta infección, no contamos con estudios que establezcan la cantidad de pacientes afectados en nuestra población.</p> <p><b>Objetivo primario:</b></p> <p>-Determinar el impacto en la función renal de la infección por virus BK en pacientes con PCR positiva dentro del primer año postrasplante.</p> <p><b>Objetivos específicos:</b></p> <p>-Identificar a los pacientes con infección por virus BK por medio de carga viral en orina durante el primer año postrasplante.</p> <p>-Establecer la relación entre el deterioro de la función renal en pacientes con presencia del virus en orina y los cambios observados en la biopsia del injerto renal.</p> <p>-Establecer el punto de corte de carga viral urinaria que se correlaciona con un mayor riesgo en el desarrollo de nefropatía asociada a virus BK en nuestra población.</p> <p>-Identificar los posibles factores asociados a la reactivación del virus BK presentes en la población de estudio.</p>
Procedimientos:	Revisión del expediente clínico.
Posibles riesgos y molestias:	Ninguna.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Identificar la cantidad de pacientes afectados por la infección por poliovirus y la cantidad de estos que progresan a pérdida de la función del injerto renal, para poder establecer estrategias de detección temprana en pacientes de riesgo a los que se pueda ofrecer medidas preventivas que disminuyan de manera significativa las complicaciones asociadas.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Ninguna.
Participación o retiro:	Puede decidir no participar en el estudio en cualquier momento y no se usará la información obtenida en el expediente clínico.
Privacidad y confidencialidad:	No se revelará el nombre, número de afiliación o algún otro dato que comprometan la identidad del sujeto de estudio, los datos obtenidos en los reportes y el expediente clínico se usarán con estricta confidencialidad sin que se revele ningún aspecto de estos.
<b>Declaración de consentimiento:</b> Después de haber leído y habiéndose explicado todas mis dudas acerca de este estudio:	
<input type="checkbox"/> No acepto participar en el estudio.	
<input type="checkbox"/> Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.	



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable: Dr. José Ramón Cedillo Enciso  
[jcse\\_dn2@hotmail.com](mailto:jcse_dn2@hotmail.com)  
Colaboradores: Dra. Evelin Reyes Díaz  
[evelinreyesdiaz1506@gmail.com](mailto:evelinreyesdiaz1506@gmail.com)  
56276900 ext 22544

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: [comité.eticainiv@imss.gob.mx](mailto:comité.eticainiv@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del participante

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

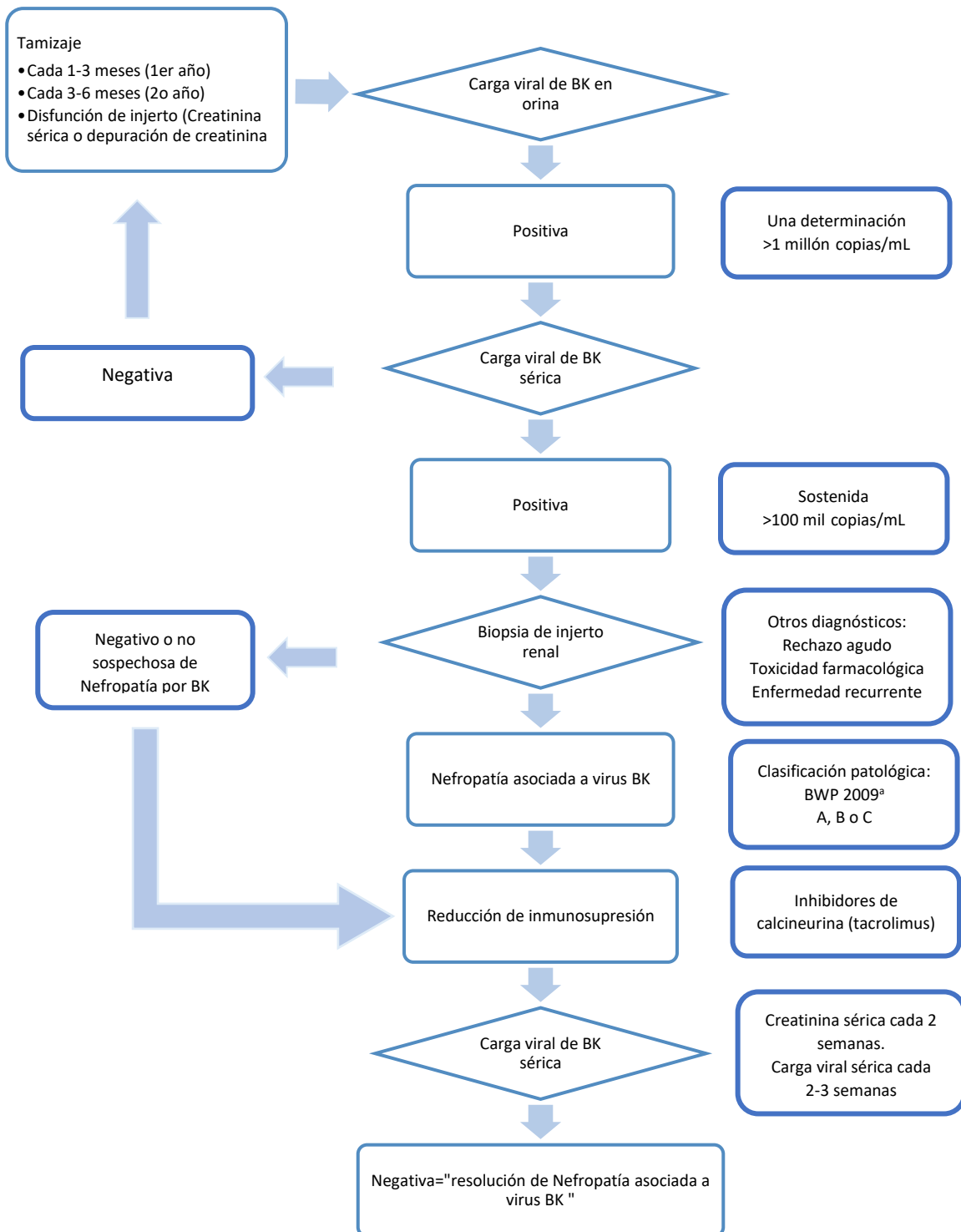
Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

**Clave: 2810-009-013**



Anexo3. 1Algoritmo propuesto de detección de virus BK en pacientes postrasplantados renales. Adaptado de American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 4): S136–S146. <sup>a</sup>BWP: Baniff Working Proposal.