

# Frecuencia de infección por poliomavirus BK en pacientes con trasplante renal. Características clínicas y paraclínicas

CASTILLO-A A<sup>1</sup>, BORREGO-G R<sup>2</sup>, SOTELO-C M<sup>3</sup>, RIOS-T J<sup>4</sup>,

1.-Autor, Residente de 4to. Año de Medicina Interna 2.-Jefe del departamento de Nefrología y Trasplante Renal  
3.-Médico adscrito al Servicio de Nefrología y Trasplante Renal\* Depto. Nefrología y Trasplante Renal  
4.-Biólogo asignado a la Unidad Genómica.

## RESUMEN

**Objetivo:** Conocer la Frecuencia de infección por poliomavirus BK en pacientes con trasplante renal y sus características clínicas y paraclínicas. **Material y Métodos:** Se realizó una encuesta prospectiva en un grupo de 14 pacientes mediante un muestreo por conveniencia transplantados renal de cualquier edad y sexo en el Hospital General de Culiacán en el periodo comprendido entre febrero 1987 a febrero 2007 que contaran con expediente electrónico completo y se encuentren vivos y acudiendo a la consulta externa de nefrología. A estos pacientes se les realizó la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de RNA del virus BK. Tanto a los pacientes positivos como a los negativos para virus BK se compararon la creatinina sérica, urea sérica, depuración de creatinina y proteinuria en orina de 24 hrs. de pacientes con positividad para virus BK con pacientes negativos para infección por virus BK. Se calcularon medias y proporciones, y se aplicó la T de Student para calcular la diferencia de medias, regresión logística con el programa estadístico SPSS V3. **Resultados:** Se encontró que el 28.6% (4) fueron pacientes positivos al virus BK. Los pacientes positivos de BK tienen valores significativamente menores de urea sérica a 20.9 mg/dL que los BK negativos ( $p=0.01$ ), así como 2.368 ml/min más en depuración de creatinina 24 horas que los BK negativos, ( $p=.035$ ). **Conclusiones:** La presencia del virus BK no alteró la función renal en los pacientes trasplantados. **Palabras clave:** virus BK; nefritis túbulo intersticial; trasplante renal.

## INTRODUCCIÓN

En años pasados se pensaba que la disfunción y rechazo del injerto renal se debía principalmente a una falla en el tratamiento inmunosupresor secundario a una dosis no adecuada o por resistencia al fármaco, mal apego del paciente a su tratamiento, falta de monitoreo y seguimiento del paciente y a causas idiopáticas. Los pacientes presentaban un cuadro caracterizado por nefropatía túbulo intersticial (NTI) con elevación de azoados y disminución en la depuración endógena de creatinina. Está demostrado que los virus pueden actuar como agente etiológico en enfermedades renales a través de diferentes mecanismos: acción citopática directa o bien mecanismos autoinmunitarios con formación de inmunocomplejos en parénquima renal, sin embargo ha sido difícil diferenciarlo de una mera asociación circunstancial.

Muchas de estas infecciones víricas comprometen la función del injerto renal con una semiología similar a la del rechazo. En estudios recientes se ha demostrado que la infección por poliomavirus BK (virus BK) representa un

factor de riesgo independiente para desarrollar NTI en pacientes con injerto renal.<sup>2, 6, 8, 12, 13</sup>

El virus BK llamado así por las iniciales del primer paciente detectado en 1970, es un virus pequeño que mide de 35 a 45 nm, icosaédrico, sin envoltura con doble cadena circular de DNA.<sup>1, 5, 6</sup> Estudios de seroprevalencia han demostrado anticuerpos contra BK en 60-80% de los adultos en los Estados Unidos y Europa. La edad de infección de virus BK se presenta durante la infancia en comparación con otros poliomavirus.<sup>20</sup> La transmisión de la infección por BK ocurre probablemente en la edad temprana ya sea por vía gastrointestinal, vía aérea, embarazo, transfusión, trasplante o por contacto humano cercano, sin embargo, el modo de transmisión continua siendo desconocido.<sup>2, 18, 20</sup> Aunque el poliomavirus BK es altamente seroprevalente en humanos, parece ser que sólo causa enfermedad clínica en la población de la pacientes inmunocomprometidos.

El virus BK pareciera que tiene predilección por injertos renales comparado con riñones nativos o pacien-

tes con otros tipos de trasplantes. Los factores asociados al injerto que influyen en la infección van desde tiempo de isquemia fría – reperfusión, alosensibilización, carga tisular del virus BK, y compatibilidad del HLA. Durante la exposición primaria replicación/viremia el tracto renourinario se ve afectado mostrando tropismo por epitelio de vejiga urinaria uréter y túbulo renales, que son los sitios de latencia y reactivación. La reactivación sólo se manifiesta clínicamente en el 1-2% de los pacientes en forma de cistitis hemorrágica, estenosis ureteral y nefritis intersticial. Histológicamente, la infección provoca una nefritis tubulointersticial que puede simular un rechazo agudo. Es frecuente la presencia de células plasmáticas en el infiltrado intersticial y mayor grado de afectación tubular que el observado en tubulitis de rechazo, con el que debe establecerse diagnóstico diferencial. El núcleo de las células epiteliales aparece agrandado, con cromatina de aspecto deslustrado e inclusiones víricas basófilas en vidrio esmerilado o rodeadas por un halo, casi siempre incompleto.

La presencia de infección por virus del poliovirus se confirma con la tinción de inmunohistoquímica para antígeno SV40, que presenta reacción cruzada con el virus BK. Las células infectadas por virus del poliovirus pueden detectarse mediante estudio citológico de orina, considerado un método sensible y no invasivo para detectar infección con significación clínica. Su prevalencia y replicación se estima entre el 1 al 10% con una media aproximada del 5% pero se puede incrementar a mayor compromiso de inmunosupresión.<sup>3,20</sup> Otros factores de riesgo que se han asociado a nefropatía por virus BK incluyen edad madura, sexo masculino, DM, raza blanca.<sup>20</sup> En múltiples series las manifestaciones clínicas en la NTI asociados a virus BK se presenta como una reacción de rechazo agudo; sin embargo, el inicio de la enfermedad ocurre en un periodo medio de 10 a 13 meses postrasplante.

Nefritis por virus BK puede ocurrir tan tempranamente como 8 semanas postrasplante o tardíamente como 5 años.<sup>3,6,20</sup> En adición a la insuficiencia renal y a las anomalías urinarias ciertos hallazgos sobre el examen de plasma, orina y biopsia nos orientan a pensar en el diagnóstico de la nefritis BK, los cuales son: serología, cultivo del virus, citología urinaria<sup>18</sup>, reacción de cadena de la polimerasa y la histología.<sup>9, 10, 18, 20</sup> Infección por virus BK, la sospecha se debe apoyar en los hallazgos de la citología urinaria y/o PCR.<sup>1, 3, 20</sup> El diagnóstico se establece por los hallazgos específicos en la biopsia del injerto, Con tinción de inmunohistoquímica y/o examen ultraestructural del espécimen por microscopía electrónica.

El consenso del 2005 de trasplante renal ha establecido que el diagnóstico requiere de una biopsia para poder establecerse. Los hallazgos específicos incluyen

inclusiones virales intranucleares, hibridación de las células infectadas, así como lo mencionado anteriormente. El diagnóstico diferencial se realiza principalmente con un rechazo agudo del injerto. La nefritis por BK se distingue del rechazo agudo por la presencia de inclusiones virales y por inmunohistología con evidencia específica de células virales infectadas.<sup>19</sup> Alguna evidencia sugiere que el virus BK asociado a NTI, puede diagnosticarse mediante detección del DNA viral en el plasma del receptor de trasplante renal, con una muy buena imagen clínica. La PCR cuantitativa y/o orina para virus BK puede ser muy útil para monitorizar a los pacientes con trasplante renal. Estudios prospectivos y retrospectivos sugieren que la infección por virus BK progresa a través de estadios detectados, con infección progresiva, el DNA viral es detectado primeramente en la orina; esto es seguido por detección en el plasma, y finalmente en el riñón.<sup>1, 2, 17, 20</sup>

Por lo antes descrito es muy importante detectar la infección por virus BK en la población de pacientes de trasplante renal ya que reconocer un rechazo agudo de una infección por BK es sumamente importante ya que el tratamiento de un probable rechazo con un incremento de la inmunosupresión, puede resultar en la pérdida del injerto por lo que el propósito del estudio fue conocer las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con injerto renal portadores del virus BK en el Hospital General de Culiacán.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un diseño observacional, transversal, prospectiva para estudiar un grupo de 14 pacientes mediante un muestreo por conveniencia de transplantados renal de cualquier edad y sexo en el Hospital General de Culiacán en el periodo comprendido entre febrero 1987 a febrero 2007 que contaran con expediente electrónico completo y se encuentran vivos y acudiendo a la consulta externa de nefrología. A estos pacientes se les realizó la prueba de reverso transcriptasa en recepción en cadena polimerasa (RT-PCR) para la detección de determinación de DNA del virus BK. Se Obtuvieron 50ml de orina de 13 individuos, la orina se descontaminó con buffer salino de fosfato (PBS), y se procedió a extraer el RNAm, de acuerdo con las instrucciones del fabricante del kit (RNeasy minikit-QUIAGEN), para usarlo en la RT-PCR, la cual se realizó en dos etapas: primero, se obtuvo el ADNc, y a su vez sirvió de molde para la reacción de amplificación cuyas condiciones fueron descritas previamente.

Los productos de PCR se corrieron en geles de poliacrilamida al 6% durante 100 minutos a 200 V. Las muestras se consideran positivas cuando se observa una banda 84 pb. En cada reacción se incluyó un control negativo a base de agua en lugar de ADN y un control positivo proporcionado por la Dra. Mara Medeiros

**Cuadro 1. Pruebas de función renal en pacientes trasplantados portadores de virus BK****VIRUS BK**

	Positivos	Negativos	Significancia estadística
Tiempo de isquemia ( hrs.)	4.0	3.9	0.85
Tiempo de trasplantado (meses)	28.75	36.4	0.33
Depuración de creatinina en 24 hrs (ml/min)	107.85	81.55	0.035
Proteinuria en 24 hrs (mg/dL)	88.75	624.18	0.337
Creatinina sérica (mg/dL)	0.95	1.02	0.737
Urea sérica (mg/dL)	30.5	51.40	0.01

\*Prueba de T para muestras independientes.

Domingo del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”. Tanto a los pacientes positivos como a los negativos para virus BK se comparó la creatinina y urea sérica, depuración de creatinina y proteinuria en orina de 24 hrs. En el análisis de datos se utilizó estadística descriptiva en proporciones y promedios; y para muestras independientes se aplicó la prueba t de Student. Se calcula razón de momios por medio de regresión logística. Errores tipo I, menores a 0.05, se consideraron estadísticamente significativos. Los datos fueron analizados a través del paquete estadístico SPSS V3.

**RESULTADOS**

Del total de pacientes el 57.1% corresponde al sexo masculino. Con edades entre 14 y 71 años y un promedio de edad de 35.79 años.

El 92.86% corresponde a donador cadavérico y el 7.14% a donador vivo relacionado, no se encontraron donadores vivos no relacionados.

Se encontró que el 28.6% (4 pacientes) resultaron positivos en el virus BK (tabla 1 y Figura 2). Los pacientes positivos de BK tienen valores significativamente menores de urea sérica a 20.9 mg/dL que los BK negativos ( $p=0.01$ ), así como 2.368 ml/min más en depuración de creatinina 24 horas que los BK negativos ( $p=.035$ ).

Las restantes variables no son significativas pero en tiempo de trasplantado los pacientes con BK tienen en promedio 7.65 meses menos que los negativos. En Proteinuria orina 24 horas los pacientes con BK tienen 535.35 mg/dL menos que los BK negativos.

De acuerdo con el resultado de regresión logística se obtuvo la razón de momios de presentar positividad para el virus BK en relación al tiempo de trasplantado siendo de .947. Esto es más probable de encontrar BK en los primeros meses (cuadro 1).

**DISCUSIÓN**

Este estudio se dirigió a investigar cuáles eran las características clínicas y paraclínicas que presentaban los pacientes receptores de injerto renal y que ostentaban infección por poliomavirus BK. Los pacientes comprendidos en nuestro grupo de estudio son todos de origen mexicano y fueron trasplantados en el hospital general de Culiacán, México.

Para la detección de virus BK utilizamos una prueba de RT-PCR para detectar mRNA (es correcto mRNA) para virus BK en orina, la cual se realizó sin importar la hora o si se trataba o no de la primera orina del día.

Trece (13) corresponden a donador cadavérico y 1 a donador vivo relacionado, no se encontraron donadores vivos no relacionados.

Observamos que a los 9 meses posteriores al trasplante fue más frecuente la infección, lo cual coincide con lo escrito en la literatura, quien nos reporta que la infección ocurre más frecuentemente dentro de los primeros 12 meses posteriores al trasplante.<sup>1, 3, 20</sup>

Con respecto a la edad, esta variable no mostró ninguna diferencia significativa en relación a lo ya descrito por la literatura, lo mismo ocurre para la variable sexo en nuestro estudio, aunque está descrito que el sexo masculino y la raza blanca representan factores de riesgo para presentar infección por BK.<sup>5, 20</sup>

Esto nos dirige nuevamente a que el riesgo de infección por virus BK es directamente proporcional al grado de inmunosupresión,<sup>1, 18, 20</sup> independientemente del resto de las variables analizadas.

En nuestro grupo de estudio, todos los pacientes se encontraban bajo el mismo tratamiento inmunosupresivo consistente en ciclosporina, mofetilmicofenolato y prednisona por lo que no es posible determinar si la infección por virus BK se presenta mayormente con el uso de un inmunosupresor específico. La literatura nos menciona que

tracolimus es el inmunosupresor que más se ha relacionado con la seropositividad a virus BK y a desarrollo de nefritis intersticial).<sup>1, 3, 6, 11, 15,16, 20</sup> Nuestro grupo de estudio no se encontraba utilizando este fármaco.

Observamos que ninguno de los pacientes en nuestro grupo de estudio presentaba valores compatibles para pensar rechazo agudo o en nefritis intersticial. Esto concluye que en nuestro estudio, todos los pacientes tanto positivos como negativos para virus BK no presentaban alteraciones de la función renal sin embargo pudimos ver que los pacientes con positividad para virus BK presentaban mejores niveles de urea sérica [(p=.01) es decir, menores en 20.9 mg/dL] y valores mas elevados en la depuración de creatinina en 24 hrs. [(p=.035) mayores en 2.368 ml/min] en comparación con los pacientes negativos; este hallazgo en nuestro estudio nos lleva a pensar que los pacientes que se encuentran bajo una terapia inmunosupresora adecuada que ha permitido una función renal dentro de parámetros normales y pudiera impedir disparar el rechazo agudo en los pacientes seronegativos como seropositivos, y por lo tanto impide causar una nefropatía por BK en los pacientes en los que se detectó la infección).<sup>4,20</sup>

Es necesario un estudio con una muestra mayor y en un centro donde pueda ser posible realizar carga viral y determinación de viruria<sup>1,13,20</sup> para poder investigar si los hallazgos en relación a una mejor función renal en los pacientes en que se detectó virus BK son significativos, y si

estos guardan alguna relación con la presencia del virus, la carga viral y la viruria o si sólo se trata de un hallazgo en un grupo de pacientes que se encuentran bajo un régimen inmunosupresor adecuado y que al igual que en los pacientes negativos a virus BK, se encuentran con función renal sin alteraciones, esto es sin rechazo agudo en ambos grupos de pacientes o nefropatía inducida por BK en el grupo con seropositividad.

Se requiere de estudios más extensos y con una muestra mayor para poder determinar si existe alguna relación entre la presencia del virus BK y los resultados de una mejor función renal con base en urea sérica y depuración de creatinina encontrados en este estudio.

## CONCLUSIÓN

Concluimos que ningún paciente ya sea con o sin positividad para virus BK presentaba datos clínicos y/o paraclínicos de nefritis intersticial inducida por virus BK y se observó que durante los primeros meses posteriores al trasplante renal es más probable que se presente la infección por virus BK. La seropositividad para virus BK no influyó negativamente en la función renal evaluada.

Es necesario estudiar una población mayor para poder determinar qué implicación tienen estas variables como factor de riesgo en nuestro estudio. Así pues, debe incluirse su búsqueda como parte del protocolo de estudio y seguimiento de pacientes con trasplante renal, tratando de salvaguardar la función del injerto renal.

## Bibliografía

1. Vera-Sempere FJ, Rubio L, Felipe-Ponce V, García A, Mayordomo F, Sánchez-Plumed J, Beneyto I, Ramos D, Zamora I, Simón J. PCR assays for the early detection of BKV infection in 125 Spanish kidney transplant patients. *Clin Transplant* 2006;20:706-711.
2. Haysom L, Rosenberg AR, Kainer G, Waliuzzaman ZM, Roberts J, Rawlinson WD, Mackie FE. BK viral infection in an Australian pediatric renal transplant population. *Pediatr Transplant* 2004;8:480-484.
3. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis* 2003;3:611-623.
4. Bressollette-Bodin C, Coste-Burel M, Hourmant M, Sebille V, Andre-Garnier E, Imbert-Marcille BM. A prospective longitudinal study of BK virus infection in 104 renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:1926-1933.
5. Hariharan S, Cohen EP, Vasudev B, Orentas R, Viscidi RP, Kakela J, DuChateau B. BK virus-specific antibodies and BKV DNA in renal transplant recipients with BKV nephritis. *Am J Transplant* 2005;5:2719-2724.
6. No authors listed. BK virus. *Am J Transplant* 2004 (Suppl 4);10:89-91.
7. Comoli P, Binggeli S, Ginevri F, Hirsch HH. Polyomavirus-associated nephropathy: update on BK virus-specific immunity. *Transpl Infect Dis* 2006;8:86-94.
8. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715-2729.
9. Randhawa P, Brennan DC. BK virus infection in transplant recipients: an overview and update. *Am J Transplant* 2006;6:2000-2005.
10. Nicleleit V, Klimkait T, Binet IF, Dalquen P, Del Zenero V, Thiel G, Mihatsch MJ, Hirsch HH. Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med* 2000;342:1309-1315.
11. Kadambi PV, Josephson MA, Williams J, Corey L, Jerome KR, Meehan SM, Limaye AP. Treatment of refractory BK virus-associated nephropathy with cidofovir. *Am J Transplant* 2003;3:186-191.
12. Hymes LC, Warshaw BL. Polyomavirus (BK) in pediatric renal transplants: evaluation of viremic patients with and without BK associated nephritis. *Pediatr Transplant* 2006;10:920-922.
13. Lin PL, Vats AN, Green M. BK virus infection in renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2001;5:398-405.
14. Nicleleit V, Mihatsch MJ. Polyomavirus nephropathy in native kidneys and renal allografts: an update on an escalating threat. *Transpl Int* 2006;19:960-973.
15. Kuypers DR, Vandooren AK, Lerut E, Evenepoel P, Claes K, Snoeck R, Naesens L, Vanrenterghem Y. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:1997-2004.
16. Trofe J, Hirsch HH, Ramos E. Polyomavirus-associated nephropathy: update of clinical management in kidney transplant patients. *Transpl Infect*

Dis 2006;8:76-85.

17. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, Steiger J. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002;347:488-496.

18. Schmid H, Nitschko H, Gerth J, Kliem V, Henger A, Cohen CD, Schlondorff D, Grone HJ, Kretzler M. Polyomavirus DNA and RNA detection in renal allograft biopsies: results from a European multicenter study. *Transplantation* 2005;80:600-604.

19. Drachenberg CB, Hirsch HH, Ramos E, Papadimitriou JC. Polyomavirus disease in renal transplantation: review of pathological findings and diagnostic methods. *Hum Pathol* 2005;36:1245-1255.

20. Demeter LM. Epidemiology of JC and BK virus infection. [http://patients.uptodate.com/topic.asp?file=viral\\_in/19460#references](http://patients.uptodate.com/topic.asp?file=viral_in/19460#references).

#### **Enviar correspondencia, observaciones y sugerencias a Dra. Mercedes Sotelo**

Nefróloga Adscrita al Departamento de Nefrología y Trasplante Renal del Hospital General de Culiacán, en Aldama y Nayarit s/n col. Rosales Culiacán, Sinaloa CP: 80230. Teléfono: (667)716 98 15 extensión 152. e-mail: mercedesotelo@hotmail.com

Este artículo puede ser consultado en la página de internet [www.hgculiacan.com](http://www.hgculiacan.com)