



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

INFECCIÓN DEL VIRUS BK EN EL TRASPLANTE RENAL

D^a Diana Manzano Sánchez

2018



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

Tesis doctoral

**Infección del virus BK en el trasplante
renal**

Doctorando: D^a Diana Manzano Sánchez

Director: Dra. D^{ña}. Luisa Jimeno García

Tutor: Dr. D. Aníbal Nieto Díaz

Octubre de 2018

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar a mi directora de tesis, la Dra. Luisa Jimeno, nefróloga magnífica y si cabe mejor persona. Luisa, sin tu dedicación y paciencia esto no hubiera sido posible. A pesar de todos los momentos difíciles que han surgido nunca me dejaste de lado, así que no puedo decirte más que gracias.

A todos mis compañeros del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, en especial al departamento de trasplante renal por ayudarme con la instauración del protocolo y a Inmaculada López, mi compañera y amiga en este proyecto, nunca olvidaré esas tardes acompañándonos en la recogida de datos.

A mi hermano David, por toda su dedicación, por hacerme la estadística y por sus buenas palabras, siempre con una sonrisa, en todo lo que he necesitado.

A mis padres porque me han hecho la persona que soy hoy.

Por último, pero no por eso menos importante, a mi marido, Juan Manuel, que me ha acompañado en todo el proceso, sufriendo mis peores momentos y disfrutando de los mejores, siempre estas a mi lado y esto no hubiera salido adelante si no fuera así.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	9
1.1 ASPECTOS BIOLÓGICOS DEL VBK	11
1.2 EPIDEMIOLOGÍA	13
1.3 FACTORES DE RIESGO	16
1.4 CLÍNICA	18
1.5 DIAGNÓSTICO	19
1.6 TRATAMIENTO	23
1.7 PREVENCIÓN	26
1.8 RESUMEN	29
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	30
3. MATERIAL Y MÉTODOS	32
3.1 POBLACIÓN TRASPLANTADA A ESTUDIO	33
3.1.1 Criterios de inclusión y de exclusión	33
3.1.2. Protocolo de inmunosupresión	33
3.1.3 Protocolo de seguimiento del VBK	35
3.1.4 Variables del estudio	36
3.2 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN CON VBK	39
3.3 ESTADÍSTICA	41
4. RESULTADOS	42
4.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN TRASPLANTADA	43
4.2 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO (VBK) FRENTE A LA POBLACIÓN CONTROL	51
5. DISCUSIÓN	65
5.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA	66
5.2 POBLACIÓN DEL VBK	67
5.3 OTRAS COMPLICACIONES POSTRASPLANTE	80
5.4 RESUMEN	81
6. CONCLUSIONES	83
7. BIBLIOGRAFÍA	86
8. ANEXOS	99
ANEXO 1 (hoja de recogida)	100
ANEXO 2	106
ANEXO 3	107
ANEXO 4	108
ANEXO 5	109
ANEXO 6	112

ABREVIATURAS

ATG: gammaglobulina antitímocítica.	IS: inmunosupresión.
C: dosis de cidofovir.	IV: intravenoso
CE: corticoides.	KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes.
CMV: citomegalovirus.	Leuc: leucopenia.
CompI: complicaciones.	MMF: micofenolato.
Cr: creatinina.	Neg: negativización.
CsA: ciclosporina.	NTA: necrosis tubular aguda.
D: donante.	P: prednisona.
d: días.	PCR: reacción en cadena de la polimerasa.
DM: diabetes mellitus.	Pos: positivización.
ERC: enfermedad renal crónica.	PRA: panel reactive antibody.
FaR: factor de riesgo.	PreTx: pretrasplante.
FIAT: fibrosis intersticial y atrofia tubular.	R: receptor.
FK: tacrólimus.	T: tiempo.
FR: función renal.	Tx: trasplante.
H: horas.	VBK: virus BK.
HTA: hipertensión arterial.	VHC: virus de la hepatitis C.
ICN: inhibidores de la calcineurina.	VJC: virus JC.
IgG: Inmunoglobulina G.	Vo: viruria.
ImTOR: inhibidores de la MTOR.	Vs: viremia.
Incomp: incompatibilidades.	

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Los virus son un problema emergente en el trasplantado renal consecuencia de las infecciones virales latentes, la función antiviral del receptor y la inmunosupresión que los pacientes precisan¹.

El virus BK (VBK) cobra importancia en los últimos años dado que “por su tropismo renal” puede afectar al injerto produciendo una nefropatía y la pérdida del mismo en el 50% al 100% de los casos a los 24 meses del seguimiento lo que muestra la importancia del diagnóstico precoz de la enfermedad ².

La incidencia es variable en los estudios por lo que su repercusión real es desconocida. Además, el cambio en las técnicas diagnósticas en los últimos años permite ser más precisos en la detección, pasando de realizar el diagnóstico mediante células decoy (indica presencia de poliomavirus) a usar la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre y orina que nos detecta directamente la presencia del VBK.

El tratamiento tampoco está definido. Aunque conocemos que la disminución de la inmunosupresión va a ser la primera herramienta terapéutica, no existen pautas establecidas, ni se sabe la eficacia real del uso de otros tratamientos asociados como el cidofovir.

Dado el desconocimiento ante esta patología con repercusión tan importante a nivel del injerto renal, en 2010 nos planteamos en nuestra unidad un protocolo de seguimiento y tratamiento. Se realizó un estudio preliminar con 40 pacientes en el que se detectó el virus en 8 (20%): 6 solo en orina y 2 también en sangre, apareciendo todos los casos en los 5 primeros meses postrasplante. La reducción de la inmunosupresión fue efectiva en todos los casos, excepto en 1 en el que hubo que asociar cidofovir por ser un paciente hiperinmunizado con alto riesgo de rechazo si se disminuía mucho la inmunosupresión. Sobre estos datos creamos nuestro protocolo de detección y tratamiento del VBK con el objetivo de disminuir la pérdida del injerto renal asociado a esta patología.

1.1 ASPECTOS BIOLÓGICOS DEL VBK

La familia papovaviridae que pertenece al grupo de virus ADN bicatenario se divide en dos subfamilias: papillomaviridae y poliomaviridae. Dentro de los poliomaviridae se engloban el VBK, el virus JC (VJC), el virus KI, el virus WU, el virus del carcinoma de células Merkel y el virus 40 Simian, todos ellos detectados en la especie humana¹.

El VBK tiene un diámetro de 40-45 nm con cápside icosaédrica que alberga en su interior un genoma con doble cadena circular de ADN con más de 5.300 pares de nucleótidos (figura 1). La doble cadena de ADN (figura 2) se divide en^{2,3}:

- Región de expresión temprana: codifica la proteína “T” (implicada en la transformación y crecimiento celular, replicación viral y regulación de la transcripción del ARN mensajero) y “t” (implicada en la replicación del ADN vírico).
- Región de expresión tardía: situada en la cadena contraria a la de la región temprana, codifica tres proteínas de la cápside vírica (VP1 que es la proteína principal de la cápside con 362 aminoácidos y proteína de unión vírica, VP2 proteína menor de la cápside con 351 aminoácidos y VP3 proteína menor de la cápside con 232 aminoácidos).
- Regiones no codificantes: situada entre las dos previas, es el origen de replicación del ADN, unión del “T”, realizan el control de la transcripción tanto de los genes de expresión tardía como temprana y codifica agnoproteínas.

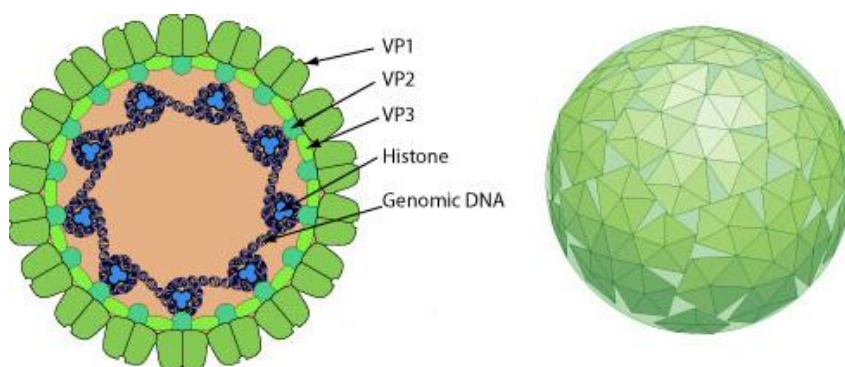


Figura 1. Estructura del VBK. Imagen cedida por: Swiss Institute of Bioinformatics. © 2010.

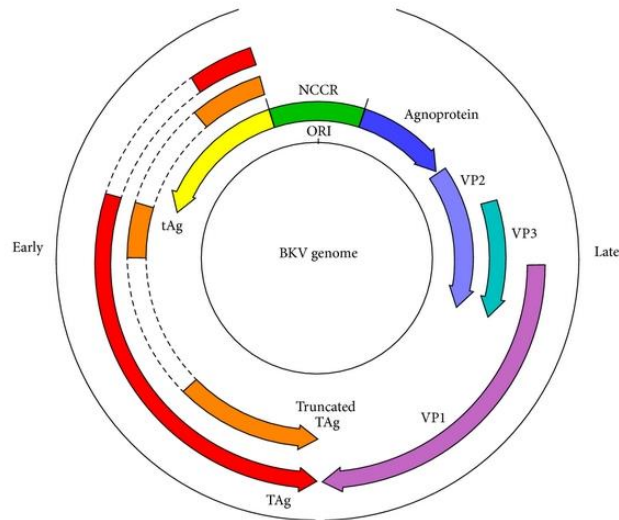


Figura 2. ADN del VBK. ORI (origen de la replicación) dentro de la región no codificante (NCCR). **Imagen cedida por:** Copyright © C.F. De Gascun and M.J. Carr. 2013.

Según la secuenciación genética hay diferentes tipos de cepas, aunque las consecuencias de esta variabilidad no se conocen. Se definen diferentes subtipos y genotipos: I (Ia, Ib1, Ib2, Ic), II, III, IV (IVa1, IVa2, IVb1, IVb2, IVc1, IVc2)^{4,5,6}. El más prevalente es el tipo I (50-60%) seguido del tipo IV (30%)^{7,8} sin estar claro si hay genotipos que produzcan de modo más frecuente nefropatía por VBK. También se establecen diferencias geográficas con un genotipo europeo, uno asiático y uno africano. El resto de los genotipos son recombinación de los anteriores¹.

Tras la unión a la superficie de la célula (figura 3) se produce una endocitosis y con el virus en el interior de la célula se libera su ADN que se introduce en el núcleo. Se inicia la expresión de los genes que codifican las proteínas “T” y “t” (estimulan el crecimiento celular) y se vuelven a ensamblar los viriones. La replicación depende de la célula en la que se introduce de modo que si la célula es permisiva y se consigue la replicación viral puede llegar a la muerte celular y en las no permisivas solo se consigue la expresión de las proteínas de expresión temprana y puede producir una transformación oncogena⁹.

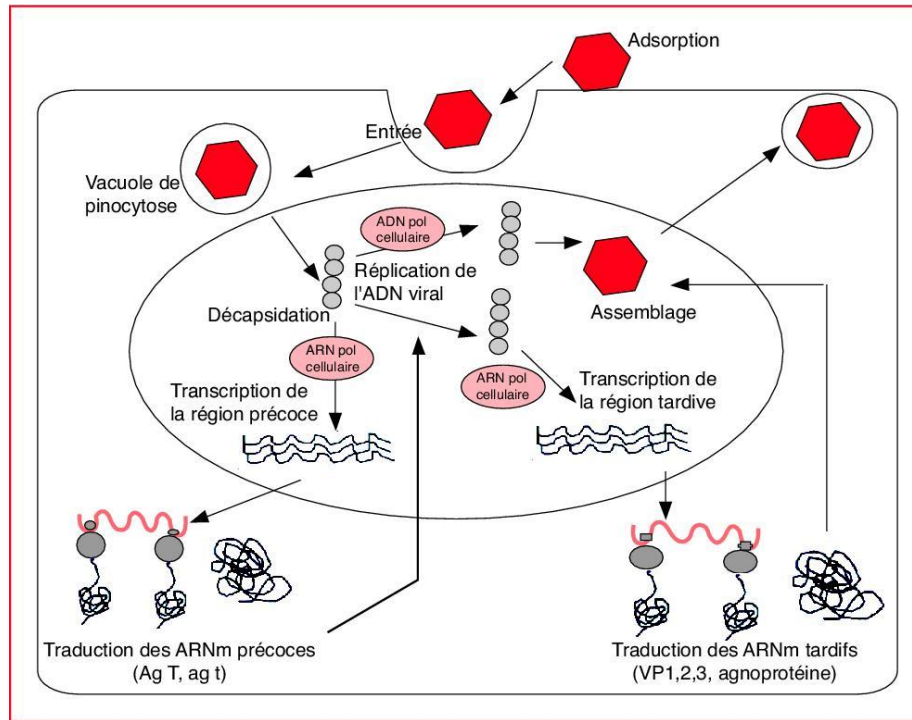


Figura 3. Proceso de replicación del VBK. **Imagen cedida por:** Bressollette-Bodin C, Coste-Burel M, Hourmant MM, Renaudin K, Imbert-Marcille BM. 2003.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La población trasplantada renal de España va en ascenso a lo largo de los últimos años como podemos ver en el Registro Nacional de enfermos trasplantados renales (figura 4)¹¹. Junto con este aumento de la población trasplantada y paralelo al aumento de la terapia inmunosupresora, estamos presenciando un aumento de las complicaciones en el postrasplante como la aparición del VBK.

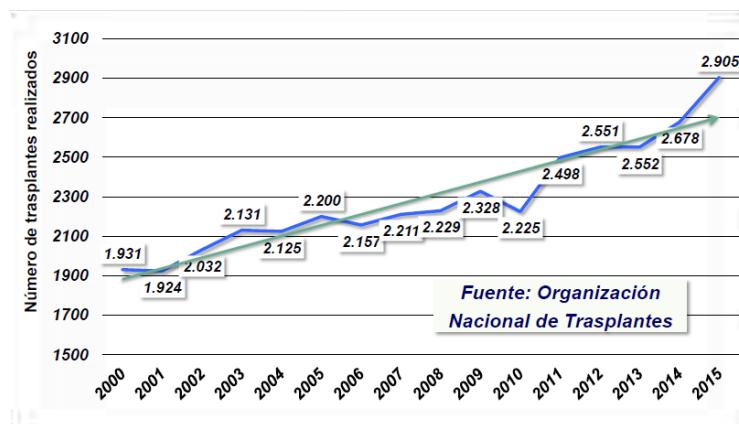


Figura 4: Registro nacional de número de pacientes trasplantados renales (2015).

El VBK fue descrito por primera vez en el trasplante renal en 1970, aislándose en una paciente que cursaba con estenosis ureteral¹² aunque no fue hasta casi dos décadas más tarde, en 1995 cuando se estableció como patógeno de los trasplantados renales como causa de nefropatía¹³. Desde entonces se ha ido diagnosticando como una importante causa de pérdida del injerto renal.

La incidencia es variable y desconocida, pero existe un aumento de esta patología en los trasplantados renales tras la introducción de nueva medicación inmunosupresora para evitar el rechazo agudo y con la mejora en las técnicas diagnósticas. Son varios los autores que lo han estudiado como por ejemplo Chung et al.¹⁴ que comparan su población entre 2001-2008 respecto a 2008-2010 con un aumento de la viremia del 5,5% al 8,3%.

La primoinfección sucede en la primera década de la vida. A partir de la segunda década existe una seroprevalencia superior al 90%¹⁵.

Las vías de transmisión aunque no están del todo aclaradas parece que son: fecal-oral, respiratoria, transplacentaria y probablemente a través del órgano donado^{1,2}. No se ha demostrado la existencia de un reservorio animal siendo la infección exclusiva del ser humano.

Tras la exposición se produce una viremia primaria y llega al tejido renal, infecta a las células del urotelio y queda latente a nivel del tracto urogenital (riñones, vejiga, próstata, cérvix, vulva, testículos) y en los tejidos hematolinfoides (amígdalas, células mononucleares de sangre periférica) pudiendo reactivarse en estados de inmunodepresión^{1,2}.

El papel del donante en esta patología está todavía por definir, siendo pocos los estudios que se aventuran en este tema. Schwarz et al.¹⁶ detectan viruria y viremia en un total de 214 parejas de donante-receptor (trasplante de vivo) definiendo además el genotipo (aunque no en todos los casos). La viruria/viremia previa en el trasplante ya sea en el donante o receptor se detectó como un factor de riesgo. En cuanto al genotipo, se detectaron casos en los que el genotipo del donante sobreinfectó al del receptor y fue el productor del VBK en el postrasplante.

La presencia de viruria positiva (que se define como PCR mayor de 1×10^7 en orina para el VBK)¹ es muy variable y depende del estado inmune del receptor (con una media de entre el 5-27% en inmunocompetentes)¹⁷.

Polo et al.¹⁸ realizaron un estudio en inmunocompetentes para valorar la presencia de poliomavirus (detección de viruria). Se estudiaron 51 adultos y 15 niños encontrando positividad en el 21,6% de los adultos y en el 6,6% de los niños. En el seguimiento a 6 meses en ninguno de los adultos la excreción era continúa siendo lo más frecuente (21,4%) la detección de una única muestra positiva.

Sin embargo, en individuos inmunocomprometidos la frecuencia de viruria y viremia (detección del VBK en sangre mediante PCR) aumenta y varía entre márgenes muy amplios en función del método de detección, los límites considerados como positivos y la población, llegando para la viruria hasta al 75% y para la viremia hasta el 36%¹⁹. En cuanto a la nefropatía asociada a VBK varía entre el 1 y 10%²⁰ según las series siendo más frecuente en los riñones trasplantados que en los nativos lo cual se cree que es debido a factores como la nefrotoxicidad por los fármacos inmunodepresores, a la isquemia, o al daño en casos de rechazo del injerto. Randhawa et al.²¹ compara la incidencia de VBK en 3 grupos: trasplante renal, trasplante hepático e inmunocompetentes, encontrando una viruria positiva en inmunocompetentes del 8,7%, en trasplantados renales del 34,9% y en trasplantados hepáticos del 15,9%. La viremia sólo se positivizó en el 7,7% del total de los trasplantados renales. Estos datos van a favor de que en los trasplantados renales, existen factores no presentes en otros trasplantados ni en inmunocompetentes, que predisponen al desarrollo del VBK en sangre.

1.3 FACTORES DE RIESGO

Se han descrito múltiples factores de riesgo para la presencia de VBK como veremos a continuación^{1,2}, aunque estos no se confirman en todos los estudios:

A. Inmunosupresión: debatido si es el tipo de inmunosupresión o más bien el aumento de intensidad de la misma lo que se asocia^{22,23}.

- I. Combinación de inhibidor de la calcineurina y micofenolato: los inhibidores de la calcineurina tienen un efecto permisivo de la replicación viral por la toxicidad sobre el epitelio renal. Algunos autores encuentran mayor incidencia en el régimen de tratamiento con tacrólimus^{24,25} que con ciclosporina.
- II. El uso de antilinfocítico^{23,26}.
- III. Bolos de metilprednisolona^{23,27}.

B. Factores del paciente:

- I. Edad: más riesgo a mayor edad (sobre todo por encima de los 50 años), siendo también descrito una mayor prevalencia en menores de 17 años^{26,27}.
- II. Varones²⁶.
- III. Raza: en algunos artículos lo asocia a la caucásica^{2,28} aunque otros estudios encuentran mayor prevalencia en la raza afroamericana²⁶.
- IV. Infección por citomegalovirus (CMV)²⁷.
- V. Diabetes mellitus (DM): descrito como factor de riesgo^{2,29} aunque hay autores que describen la etiología diabética de la enfermedad renal crónica como un factor protector³⁰.

C. Factores del injerto:

- I. Edad del donante: todavía poco estudiado, en el caso de Schold et al.²⁹ descrito para mayores de 65 años y para Schiavelli et al.³¹ mayores de 41 años.
- II. Donante cadáver²⁶.
- III. Mayor número de incompatibilidades HLA^{27,31}.
- IV. Lesión isquémica o inmunológica (episodios de rechazo)^{16,31}.
- V. Tiempo de isquemia fría².
- VI. Retraso en la función del injerto: descrito tanto como factor de riesgo² como factor protector²⁶.

- VII. Ausencia de HLA-C7³².
- VIII. Incompatibilidad de grupo sanguíneo: analizados respecto a la incompatibilidad de HLA³³.
- IX. Catéter doble J: Hashim et al.³⁴ presentan un estudio en el que comparan una población de 621 pacientes, 295 portadores de doble J y el resto no, presentando un aumento de la viruria ($p = 0,04$) y de la viremia ($p = 0,05$) en los portadores, considerando que existe un riesgo asociado por tanto para el desarrollo de VBK estos.

He de destacar uno de los estudios con mayor población realizados, el de Dharnidharke et al.²⁶: estudio multicéntrico, con 48292 trasplantados renales (1474 diagnosticados de nefropatía para VBK) con seguimiento 24 meses, realizado entre 2003 y 2006 incluyendo sólo trasplante renal único con al menos 6 meses de supervivencia. La incidencia acumulada de nefropatía es del 0,70% a los 6 meses, 2,18% a los 12 meses, 3,45% a los 24 meses y 6,6% a los 60 meses por lo que podemos ver que aparecen casos más allá de los 2 años del postrasplante. Encuentran como factores de riesgo la inmunosupresión más potente (gammaglobulina antitimocítica (ATG) y tacrólimus-micofenolato), la edad del receptor (menor de 17 y mayor de 55 años), el sexo masculino, la raza afroamericana, la incompatibilidad de HLA (sobre todo en el locus A), el rechazo agudo y la donación de cadáver. Por el contrario, factores de protección el realizar más de 100 trasplantes al año, el donante de vivo, el uso de inhibidores del mTOR (ImTOR) y el retraso en la función inicial del injerto. Además muestran una mayor incidencia en los últimos años y mayor riesgo de pérdida del injerto en los que presentan nefropatía por VBK. Como limitación, sólo se han valorado las nefropatías tratadas, no se han tenido en cuenta factores como la estenosis ureteral ni la serología para VBK del donante/receptor, así como tampoco se ha definido en cada centro hospitalario qué consideraban nefropatía por VBK. Se concluye, la importancia de la monitorización estrecha del VBK para evitar las pérdidas del injerto.

Aunque no está del todo aclarado si el VBK que produce patología es el del donante o el del propio receptor, cada vez hay más estudios que apoyan la importancia del donante.

Bohl et al.³² demostraron homología de la proteína en orina VP1 en donante y receptor y una mayor concordancia del desarrollo de la nefropatía por VBK en las parejas de receptores del mismo donante, indicando que la presencia precoz orienta a que sea el VBK del donante y no el del receptor quien lo produce y que títulos de anticuerpos elevados en el donante hace que exista un mayor riesgo de desarrollo de VBK en el receptor. Además pacientes con serología para VBK negativa con donante positivo presentan mayor incidencia de VBK en el postrasplante que cuando ambos son negativos³⁵.

En cuanto a los factores de mala evolución una vez diagnosticada la nefropatía por VBK el estudio de Mohammed et al.³⁶ muestra que la detección en los primeros 6 meses del trasplante, los niveles de creatinina (Cr) mayores de 2 mg/dl y la presencia de glomerulitis y capilaritis peritubular en la biopsia renal son datos de mala evolución y pérdida del injerto renal.

1.4 CLÍNICA

Las primoinfecciones suelen ser asintomáticas aunque pueden cursar como infección de vías respiratorias superiores o infección urinaria².

El desarrollo de la enfermedad se encuentra precedido por la aparición de viruria del VBK (cuya presencia indica reactivación viral). Cuando la viruria es mayor de 1×10^7 copias/ml y permanece durante semanas o meses se sigue del desarrollo de viremia tras lo cual puede aparecer la nefropatía³⁷. En diversos estudios se ha demostrado que la viruria es más precoz que la viremia y mientras que la viruria no indica presencia de nefropatía por VBK, la viremia sí que se relaciona con la afectación parenquimatosa^{1,14}. La elevación mantenida o progresiva de la viremia durante semanas es un factor predictivo de deterioro de la función renal que se correlaciona con la presencia y gravedad de las lesiones parenquimatosas. Así, la probabilidad de encontrarnos con hallazgos histológicos de nefropatía por VBK es directamente proporcional a la duración y nivel de viremia. Es por ello, que el diagnóstico y la intervención precoz minimizan los daños a nivel del injerto renal, ya que cuando aparece el deterioro de la función renal el daño ya se ha producido y puede ser tarde para intervenir.

La manifestación más habitual en los trasplantados renales es el deterioro de la función renal por nefritis tubulointersticial, aunque se han descrito otras manifestaciones como son la microhematuria o leucocituria (no específico) y la estenosis ureteral.

Otra clínica que se ha descrito es la cistitis hemorrágica (muy frecuente en los trasplantados de médula ósea) y en pacientes inmunodeprimidos no trasplantados renales, también se ha descrito el fracaso renal agudo por VBK así como casos de meningitis, retinitis, neumonitis, síndrome hemofagocítico y leucoencefalopatía multifocal^{38,39}.

1.5 DIAGNÓSTICO

El VBK puede producir infección latente o activa. Hablaremos de infección activa (existencia de replicación)² cuando se detecta VBK en cultivo, partículas de polioma en microscopia electrónica⁹, proteínas estructurales de polioma en inmunohistoquímica, RNA mensajero de genes tardíos, ADN en sitios de no latencia (como la sangre), evidencia citológica (células decoy o señuelo) o histológica. Hablaremos de enfermedad cuando hay un daño citopático a nivel de un órgano².

Los métodos usados para el diagnóstico los podemos dividir en métodos no invasivos e invasivos (biopsia renal).

Los métodos no invasivos indican replicación viral y no enfermedad, pero nos van a servir tanto para orientar el diagnóstico como para monitorizar. Estos son⁴⁰:

- Células decoy o señuelo (mediante citología en orina) (figura 5). No diferencia entre VBK y VJC.
- PCR en orina (viruria): más sensible que las células decoy y capaz de diferenciar entre VBK y VJC.
- VP1 en orina: identifica replicación viral activa, aunque no está disponible en la mayoría de los laboratorios.
- PCR en sangre (viremia).

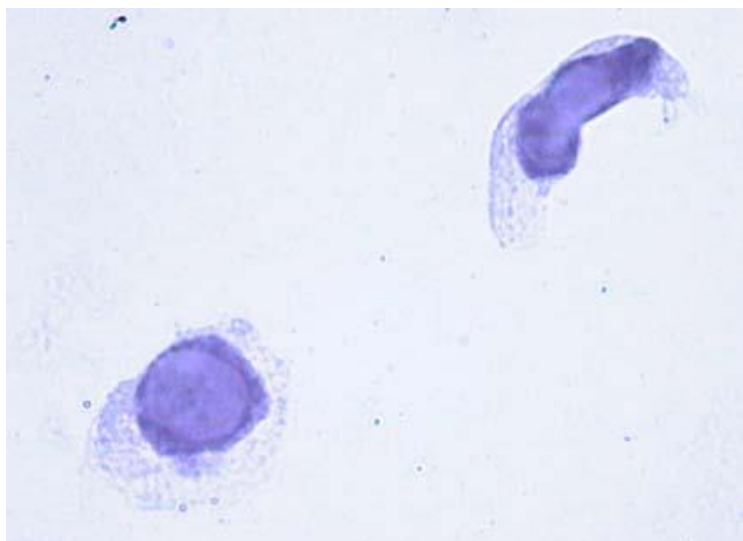


Figura 5. Células decoy. Imagen cedida por <https://kidneypathology.com>

Drachenberg et al.²⁰ realizan un estudio retrospectivo en el que se evalúa el método diagnóstico del VBK. Presentan un total de 349 pacientes seguidos durante un año a los que se les realiza el test de detección no invasivo (células decoy, viruria y viremia). Concluye que el despistaje se puede realizar mediante la determinación de células decoy o viruria (teniendo en cuenta que la viruria va a permitir diferenciar entre VJC y VBK) y que no va a estar indicada la medición de la viremia en los pacientes con viruria negativa. En los pacientes con viruria positiva estará indicada la determinación de la viremia que es la que se ha correlacionado con la presencia de nefropatía por VBK.

Se consideran niveles positivos de viruria cuando son superiores a 1×10^7 copias/ml por ser estas cifras predictoras del desarrollo de viremia. Se ha considerado positivos niveles superiores de 1×10^4 copias/ml para la viremia por correlacionarse con el daño a nivel del injerto renal⁴¹.

A pesar de ser estos niveles los considerados frecuentemente en los estudios no debemos olvidar que no todos los autores realizan el diagnóstico basados en estos parámetros o en estos puntos de corte. También hay que destacar datos como los que presenta Schwarz et al.¹⁶ (población trasplantada de donante de vivo entre 2008 y 2013), en el que realizan biopsia de protocolo, y se confirma en dos pacientes nefropatía por VBK con viremia positiva pero no mayor de 1×10^4 copias/ml.

Debemos por tanto tener precaución en cuanto al punto de corte y si vemos un aumento rápido de las copias sospechar que pueda estar produciéndose un daño a nivel renal, ya que el límite de 1×10^4 copias/ml es el establecido en las guías “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO)⁴¹ como el óptimo a la hora de predecir el desarrollo de nefropatía pero vemos, que en ocasiones el daño se puede haber producido con copias menores dado que ya se está iniciando la replicación.

El gold estándar para el diagnóstico de la nefropatía por VBK es la biopsia renal donde nos encontramos inclusiones virales nucleares basofílicas en las células epiteliales (tubulares, cápsula de Bowman y/o urotelio), tubulitis e infiltrado intersticial (figura 6). Las inclusiones pueden aparecer en otro tipo de infecciones virales como por ejemplo por adenovirus o herpesvirus⁴² por lo que se precisa de la inmunohistoquímica para el diagnóstico definitivo (SV-40 AgLT, identifica poliomavirus²⁰). Otros métodos que también permiten el diagnóstico son la detección de anticuerpos contra la proteína VP-1 y la detección del VBK por PCR que nos permite identificar ante qué clase de poliomavirus estamos^{43,44}. La microscopía electrónica es una opción pero con un alto coste y baja sensibilidad por lo que es más útil recurrir al método inmunohistoquímico^{9,43}. No debemos olvidar la importancia de identificar si existen datos de rechazo agudo celular o toxicidad por fármacos^{45,46}.

La biopsia renal debe realizarse en pacientes con deterioro de la función renal con sospecha de VBK (viremia positiva) siendo controvertida la realización de la biopsia en pacientes con viremia positiva sin deterioro de la función renal. En el caso de presentar biopsia negativa para VBK se puede hacer un diagnóstico de presunción en caso de que exista viruria positiva (superior a 1×10^7 copias/ml) o viremia positiva (superior a 1×10^4 copias/ml) durante más de 3 meses, dado que las lesiones renales son focales y heterogéneas y por tanto el no detectarla no excluye el diagnóstico²⁰. Estaría indicada la rebiopsia si persiste la viremia positiva.

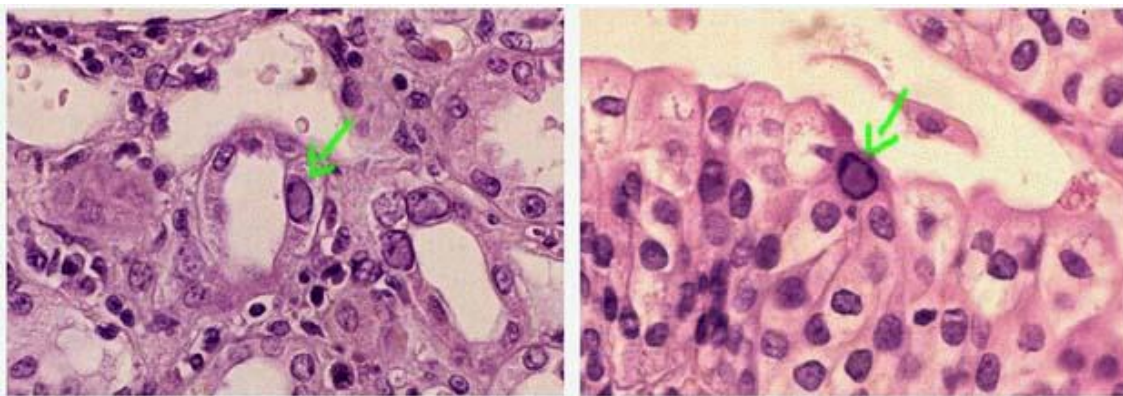


Figura 6. Biopsia nefropatía por VBK. Inclusiones nucleares, a la izquierda en el túbulo y la de la derecha en el urotelio. Imagen cedida por <http://www.kidneypathology.com>

Podemos identificar 3 patrones de afectación semicuantitativa de la nefritis^{2,43}:

- Patrón A (estadio temprano o limitado): cambios citopáticos virales leves, sobre todo en médula, con parénquima renal normal, fibrosis intersticial y atrofia tubular (FIAT) insignificante o ausente, sin inflamación, mínima necrosis tubular y denudación de la membrana basal.
- Patrón B (estadio florido o desarrollado): cambios citopáticos y áreas de FIAT, inflamación focal/multifocal. Necrosis tubular visible y denudación de la membrana basal. Según FIAT y la inflamación se pueden clasificar en B1 si es menor del 25%, B2 26-50%, B3 mayor del 50%.
- Patrón C (estadio tardío): cambios citopáticos, extensa FIAT e inflamación.

La inflamación y la fibrosis son marcadores pronósticos de la enfermedad⁴⁷, sabiendo que el patrón A normalmente tiene un pronóstico favorable, en el B la pérdida del injerto sucede en el 50% de los casos y en el C la disfunción del injerto es grave y la probabilidad de pérdida más elevada².

Otro tipo de clasificación en función de los cambios virales y su localización, (valoración semicuantitativa) es^{2,48}:

- Sin cambios.
- Mínimo: cambios citopáticos con afectación tubular menor del 10%, infiltrado inflamatorio insignificante (menor del 10%), atrofia insignificante y fibrosis menor del 5%.
- Leve: cambios citopáticos con afectación tubular entre el 10 y el 25%, infiltrado inflamatorio entre el 10 y el 25%, atrofia tubular menor o igual del 25% y fibrosis entre el 6-25%.
- Moderado: cambios citopáticos con afectación tubular, infiltrado inflamatorio, atrofia tubular y fibrosis entre el 26-50%.
- Grave: cambios citopáticos con afectación tubular, infiltrado inflamatorio insignificante, atrofia tubular y fibrosis mayor del 50%.

También hay que tener en cuenta que podemos tener datos de nefropatía por VBK sin elevación de las cifras de Cr⁴¹ y que se han presentado casos de nefropatía por VBK con viremia negativa^{49,50}, debido probablemente a los diferentes genotipos que existen detectando normalmente por PCR solamente el genotipo 1.

El VBK se detecta a partir del primer mes postrasplante alcanzando su máxima incidencia a lo largo del primer año aunque se han descrito casos incluso después del tercer año del trasplante renal³⁹.

1.6 TRATAMIENTO

El mejor tratamiento es el diagnóstico precoz de la enfermedad para poder intervenir antes de que se produzca la lesión renal.

Se sugiere la disminución de la inmunosupresión ante la presencia de viremia mayor de 1×10^4 copias/ml dado que la reducción de la inmunosupresión es lo único que ha demostrado su utilidad para el control de la enfermedad, aunque se siguen reportando tasas de pérdida del injerto a pesar de esta medida^{20,41}.

En cuanto a la pauta de reducción de la inmunosupresión no existe un consenso de cuál es la más adecuada surgiendo diferentes estrategias de actuación según la experiencia de cada centro.

En las guías KDIGO⁴¹ se establecen las diferentes pautas de actuación que podemos llevar a cabo sin establecer cuál de las mismas es la óptima (tabla 1).

Tabla 1: pautas de tratamiento del VBK		
Cambio	Descenso	Doble terapia
FK por CsA (niveles 100-150 ng/ml)*	FK (nivel menor de 6 ng/ml)*	CsA + P*
MMF por azatioprina (dosis menor de 100 mg/día)*	MMF menor o igual a 1 g por día*	FK + P*
FK por sirolimus (niveles menores de 6 ng/mL)**	CsA (niveles entre 100-150 ng/ml)*	Sirolimus + P **
MMF por sirolimus (niveles menor de 6 ng/mL)**		MMF + P **
MMF por leflunomida**		

VBK: virus BK. FK: tacrólimus. CsA: ciclosporina A. MMF: micofenolato. P: prednisona
*pruebas moderadas que apoyen una recomendación de uso basada en opiniones de autoridades respetadas, experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos. ** pruebas insuficientes para apoyar una recomendación basadas en pruebas de opiniones de autoridades respetadas, experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

Trofe et al.⁵¹ tras la revisión bibliográfica establece que una estrategia podría ser:

- Reducción de inhibidores de la calcineurina (niveles menores de 6 ng/ml para tacrólimus y entre 100-150 ng/ml para ciclosporina basal) y de micofenolato (menos de 1 gramo al día) o dosis de azatioprina menor de 100 mg al día.
- Modificación de la inmunosupresión sustituyendo tacrólimus por ciclosporina manteniendo niveles entre 100-150 ng/ml y en caso de datos de nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina sustituir por sirolimus y sustituir micofenolato por leflunomida en caso de leucopenia o infección concurrente con CMV.

Si no hay respuesta a las anteriores se debe mantener doble terapia inmunosupresora, suspendiendo micofenolato o el inhibidor de la calcineurina.

El riesgo de la disminución de la inmunosupresión es el rechazo agudo que, dado que debe ser tratado con aumento de la inmunosupresión (pulsos de metilprednisolona +/- anticuerpos antilinfocíticos +/- plasmaféresis), podría favorecer la recurrencia del VBK aunque esto no está demostrado y por tanto se debe de realizar tratamiento del rechazo agudo en caso de que se presente^{22,36}.

Respecto a otros tratamientos que pueden acompañar o sustituir al descenso de la inmunosupresión como son el cidofovir, la leflunomida, las quinolonas o las inmunoglobulinas intravenosas (iv) no se ha establecido la eficacia de estos por falta de estudios controlados y aleatorizados⁵¹.

Cidofovir

Nucleótido análogo de la citosina que inhibe la síntesis del ADN viral con eliminación renal^{52,53}. La efectividad se establece con dosis de 0,25-1 mg/Kg iv cada 3 semanas y previa hidratación para disminuir la nefrotoxicidad. Se debe acompañar de disminución de inmunosupresión^{54,55,56}.

Sus complicaciones son la nefrotoxicidad teniendo que realizar ajuste de dosis en los pacientes con disfunción renal. Puede ser causa de proteinuria, de acidosis tubular renal y de uveítis anterior (en los pacientes que presentaban fracaso renal agudo)⁵⁷.

Kuypers et al.⁵⁸ usaron cidofovir 0,5 mg/Kg/semana durante 4-10 semanas en 8 pacientes adultos sin presentar pérdida del injerto por nefrotoxicidad por cidofovir tras 24 meses de seguimiento consiguiendo prolongar la supervivencia del injerto renal y estabilizar la función renal.

Su uso cuando no hay respuesta a la reducción de la inmunosupresión con evidencia de deterioro de la función renal por nefropatía por VBK²⁰ está aceptado, pero además debemos valorarlo en pacientes con alto riesgo de rechazo agudo, por ejemplo en hiperinmunizados, con el objetivo de ser más conservadores a la hora de disminuir la inmunosupresión de mantenimiento.

Se han realizado estudios con Brincidofovir, profármaco del cidofovir, conjugado lipídico que se convierte en activo intracelular y que como ventaja presenta concentraciones intracelulares más altas, con concentración plasmática más baja y con aumento de la potencia antiviral⁵⁹.

Otras estrategias^{51,54}

- Leflunomida: efecto antiviral por inhibición de la fosforilación de proteínas.
- Inmunoglobulinas: in vitro, se ha demostrado la interacción con el VBK, aunque no se sabe si esto se traduce en especificidad viral. Debe de realizarse en combinación con la disminución de la inmunosupresión. Se ha realizado diversos estudios, pero los efectos adversos (reacción alérgica, fracaso renal, trombosis venosa profunda) y el alto coste hace que su uso no sea frecuente.
- Quinolonas: inhiben la replicación viral del VBK in vitro. Josephson et al.⁶⁰ trataron con gatifloxacina 400 mg al día 10 días en 10 pacientes con células decoy, en 7 disminuyó la viremia y en todos desaparecieron las células decoy. También el uso de ciprofloxacino se ha descrito en trasplantados de medula ósea asociado a la disminución de la viruria.
- Artesunato: Sharma et al.⁶¹ han estudiado el efecto de este fármaco usado como tratamiento de la malaria y que ha demostrado que presenta actividad antiviral inhibiendo la replicación del VBK (dosis dependiente).

1.7 PREVENCIÓN

Cuando se realiza el diagnóstico de nefropatía por VBK, existe un alto riesgo de pérdida del injerto renal, y dada la diversidad de pautas de tratamiento que existen con baja evidencia de cuál es la estrategia más adecuada, es importante la detección temprana de la replicación antes del desarrollo de la nefropatía.

Lee et al.⁶² presentan un estudio de detección de nefropatía por VBK en los pacientes con deterioro de la función renal sin causa explicable (aumento de Cr mayor del 20%) y la evolución a pesar del tratamiento (descenso de inmunosupresión, tratamiento con leflunomida o inmunoglobulinas) fue desfavorable presentando una pérdida del injerto casi del 30% y detectando un mayor riesgo de pérdida del injerto si asocian signos de rechazo, nefropatía evolucionada y cuanto mayor sea la disfunción renal. Este al igual que otros estudios, establecen la importancia de detectar de modo precoz la replicación viral.

Las guías KDIGO⁴¹ recomiendan medir de modo mensual entre los 3 y 6 primeros meses la PCR del VBK en plasma, continuar cada 3 meses hasta el año del postrasplante, realizar cuando se presente una elevación de la Cr no explicado y tras el tratamiento del rechazo agudo. El realizar estudios de viremia y no de viruria se basa en que es la viremia la que presenta relación con la nefropatía por VBK. A pesar de ello, y basado en el alto valor predictivo negativo de la viruria y la aparición previa a la viremia, muchos expertos recomiendan no realizar detección de viremia hasta que los niveles de viruria no se eleven, sabiendo que la viruria no se relaciona con la nefropatía²⁰(tabla 2).

Tabla 2: Manejo del VBK			
Manejo VBK	Test	Nefropatía BK	Tratamiento
1º: Cribado	Células decoy, viruria	Posible	No
2º: Confirmación	Viruria >1x10 ⁷ Viremia >1x10 ⁴	Probable	Si
3º: Diagnóstico	Biopsia	Definitivo	Si
4º: Monitorizar	Viremia negativa (menor 10 ⁴)	Resuelta	

Tabla modificada del artículo de Burgos et al.¹

La pérdida del injerto varía del 10-80% y es menor cuando existen programas con vigilancia² para lo que hay que tener en cuenta, que en el 95% de los pacientes se presenta durante los primeros dos años del postrasplante⁴¹ (siendo aproximadamente el 75% en el primer año, el 50% en los tres primeros meses) y solo un 5% lo presentan entre el 2º y 5º año del trasplante.

La recurrencia en un nuevo trasplante renal tras la pérdida del injerto renal por nefropatía por VBK, es muy variable sin ser esto una contraindicación para el retrasplante ni una indicación de nefrectomía pretrasplante^{63,64,65}. Las recomendaciones que se deben tener en cuenta en esta situación son las siguientes^{65,66}:

- a) Informar al paciente del mayor riesgo potencial de recurrencia de la nefropatía por VBK.
- b) Confirmación pretrasplante de ausencia de replicación viral (PCR en sangre y orina en el momento de la inclusión en lista de espera y una vez incluido cada 6 meses), el paciente debe ser trasplantado con PCR en sangre negativa.
- c) Adaptar la inmunosupresión.

Ramos et al.⁶⁶ describen a 10 pacientes con retrasplante tras pérdida del injerto por nefropatía por VBK (sólo uno de los pacientes con confirmación en la biopsia). No se realizó cambio en la inmunosupresión manteniendo régimen con micofenolato, prednisona e inhibidor de la calcineurina y solo en un paciente a los 8 meses presentó nefropatía por VBK con estabilización de la función renal tras disminución de la inmunosupresión y tratamiento con cidofovir. Tras 34,6 meses de seguimiento todos los pacientes presentaban una buena función renal con una media de Cr de 1,5 mg/dl. En 7 de los pacientes se realizó trasplantectomía siendo uno de estos pacientes el que presentó la recurrencia. Concluyen por tanto, que el riesgo de recurrencia no aumenta por presentar un antecedente de nefropatía por VBK (antes del trasplante todos tenían células decoy negativas).

Boucek et al.⁶⁷ presentan un caso en el que tras la nefropatía por VBK y realización de trasplantectomía se realiza un nuevo trasplante usando como inmunosupresión sirolimus y tacrólimus y se presentó recidiva. Sin embargo, otros casos clínicos presentados (con o sin trasplantectomía) no presentan recidiva^{63,65,68}.

Dado que la experiencia con retrasplante con pacientes con nefropatía por VBK es limitado, no se sabe si se debe esperar un tiempo determinado antes de realizar un nuevo trasplante.

1.8 RESUMEN

El aumento del poder inmunosupresor presenta ventajas como la disminución de la presencia de rechazo, pero a su vez aumenta las complicaciones precoces (infecciones) y tardías (tumoraes). Dentro de las complicaciones infecciosas, la nefropatía por VBK constituye una de las que más influyen en la supervivencia del injerto renal y parece ser cada vez más prevalente. Se conocen muchos datos de esta nefropatía, pero aún persisten preguntas sin respuesta como conocer la verdadera prevalencia de la enfermedad y la respuesta al descenso de inmunosupresión, así como cuál es la estrategia de tratamiento óptima (existen diferentes estrategias de descenso de inmunosupresión).

A partir de enero de 2010 disponemos de PCR en orina y sangre en nuestro hospital para la detección del VBK por lo que iniciamos un protocolo de seguimiento.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

- La detección y prevención precoz es esencial para prevenir la nefropatía por VBK mediante la disminución de la inmunosupresión junto con el uso en ocasiones de cidofovir disminuyendo así la pérdida del injerto renal por nefropatía por VBK.

Objetivos

1. Conocer la incidencia de la viruria y viremia del VBK en nuestra población.
2. Validar la eficacia de nuestro protocolo valorando la prevención de la nefropatía por VBK, la respuesta al tratamiento, el tiempo de negativización y la no pérdida del injerto.
3. Valorar factores de riesgo del desarrollo de nefropatía por VBK (inmunosupresión, raza, sexo, edad, DM, existencia de CMV, número de incompatibilidades y el rechazo agudo).
4. Determinar el riesgo de rechazo agudo y otros efectos secundarios del tratamiento.
5. Comparar el deterioro de la función renal en pacientes con VBK con respecto a los que no lo presentan.
6. Valorar la sintomatología que produce el VBK: hematuria, estenosis ureteral y nefritis tubulointersticial.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 POBLACIÓN TRASPLANTADA A ESTUDIO

Diseñamos un estudio descriptivo, longitudinal con seguimiento continuo, basado en un protocolo iniciado en 2010 en el que se realiza un seguimiento de los pacientes durante al menos 1 año desde el trasplante renal y que incluye en la muestra los pacientes trasplantados renales del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia desde febrero de 2010 hasta diciembre de 2014.

3.1.1 Criterios de inclusión y de exclusión

Como criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años en este periodo de tiempo que reciben un injerto renal.

Como criterios de exclusión:

- Injerto nunca funcionante.
- Doble trasplante (hepato-renal o pancreato-renal).

3.1.2. Protocolo de inmunosupresión

La inmunosupresión de inducción se realizó en los donantes en asistolia e hiperinmunizados con uno de estos dos fármacos:

- A. Basiliximab 20 mg iv el día 0 (intraoperatorio) y en el día 4.
- B. ATG (timoglobulina) a dosis de 1,25 mgr/Kgr/día iv desde el día 0 (1ª dosis intraquirófono con vía central) hasta el 6º día postrasplante (7 dosis).

Se define como receptor de alto riesgo inmunológico (hiperinmunizado):

- Los que presentan anticuerpos Anti-HLA “panel reactive antibody” (PRA) histórico o actual (en los últimos 2 años) mayor del 50%.
- Segundo trasplante con pérdida del primer injerto por causa inmunológica (rechazo severo y PRA mayor del 25% en el último año).
- Tercer o más trasplantes.
- Prueba cruzada histórica positiva.

La inmunosupresión de mantenimiento se realiza combinando 3 fármacos:

- A. Prednisona: 500 mg de metilprednisolona iv previo al trasplante, seguido de 250 mg iv a las 24 horas del trasplante y 125 mg iv a las 48 horas. Se continúa con 30 mg de prednisona oral con disminución progresiva de la dosis cada 15-30 días hasta mantener dosis de 5 mg cada 24 horas o 10 mg cada 48 horas en el sexto mes postrasplante. Posteriormente se evalúa individualmente la suspensión de corticoides. Este protocolo es diferente en pacientes con riesgo de desarrollar DM, DM tipo 2 o virus de la hepatitis C (VHC) positivo en los que la disminución de prednisona será más rápida.
- B. Micofenolato: 1 g cada 12 horas durante el primer mes postrasplante reduciendo a 500 mg cada 12 horas en caso de estar asociado a tacrólimus. Si está en tratamiento con ciclosporina se mantendrá dosis más elevada de micofenolato. En los receptores hiperinmunizados se administrará 1 g intraoperatorio y se continuará con 500 mg cada 12 horas.
- C. Inhibidores de la calcineurina: de elección el tacrólimus manteniendo los siguientes niveles en sangre en el postrasplante:
 - Primer mes: de 10-12 ng/ml.
 - Segundo y tercer mes: 8-10 ng/ml.
 - Del cuarto al sexto mes: 6-8 ng/ml.
 - Del séptimo mes al año: 6-7 ng/ml.
 - A partir del año: 5-6 ng/ml.

En los pacientes receptores VHC positivo o con riesgo de desarrollar DM postrasplante (obesidad, hiperglucemia en ayunas, antecedentes familiares de DM tipo 2) se inicia tratamiento con ciclosporina en lugar de tacrólimus. Mantendremos los siguientes niveles de ciclosporina a las 2 horas de la dosis matutina:

- Primer mes: 1700 ng/ml.
- Segundo mes: 1500 ng/ml.
- Tercer mes: 1300 ng/ml.

- Del cuarto al sexto mes: 1100 ng/ml.
- Del séptimo mes al año: 900 ng/ml.
- A partir del primer año: menores de 800 ng/ml.
- A partir del tercer año: igual o menor de 500 ng/ml.

3.1.3 Protocolo de seguimiento del VBK

Se realiza medición de la viruria a partir del primer mes postrasplante, de modo mensual hasta el sexto mes y posteriormente a los 9, 12, 18 y 24 meses (tabla 3).

Para detección del VBK, en nuestro laboratorio, se utiliza el “BK Virus R-gene” de la casa comercial Biomerieux, utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real cuantitativa. La diana génica utilizada es el antígeno Small T (StAg) presente en el VBK humano tipo 1. En el caso de presentar viruria positiva, definida como PCR en orina superior a 1×10^7 copias/ml, se realiza la determinación de la viremia y se aumenta el número de controles.

Se desciende la inmunosupresión ante un aumento rápido de copias en orina o viremia positiva (definida como PCR en sangre superior a 1×10^4 copias/ml) disminuyendo el micofenolato (manteniendo dosis mínimas de 500 mg cada 12 horas) y la dosis del inhibidor de la calcineurina.

El inhibidor de la calcineurina se ajustará en base a los niveles en sangre, disminuyendo para mantener niveles menores de lo que corresponde al periodo postrasplante y teniendo como objetivo los niveles de la siguiente etapa del postrasplante, por ejemplo, si el paciente presenta el VBK en el tercer mes, donde corresponderían niveles entre 8-10 ng/ml se disminuirá para mantener los niveles que corresponden entre el cuarto y sexto mes, por tanto mantendremos niveles entre 6-8 ng/ml, más cerca de los 8 ng/ml que de los 6 ng/ml.

Se continúa con controles de viremia hasta su negativización (disminución por debajo de 1×10^4 copias/ml). Ante la negativización de la viremia el seguimiento se continúa con controles de viruria hasta la negativización.

En caso de que no exista respuesta a la disminución de inmunosupresión (persistencia o elevación de copias en sangre) o estemos ante un paciente hiperinmunizado se utiliza cidofovir a dosis de 0,25 mg/kg cada 15 días administrando de 3 a 5 dosis ajustadas a función renal y se valora el cambio de micofenolato por ImTOR.

Si no hay respuesta a la disminución de la inmunosupresión o se produce deterioro progresivo (empeoramiento de las cifras de creatinina en los controles analíticos a pesar de haber iniciado tratamiento) se realiza biopsia renal.

Tabla 3: seguimiento analítico durante el primer año postrasplante

Meses*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
CMV	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Viruria** BK**	x	x	x	x	x	x			x			x
%PRA			x			x						

*Al mes y medio y a los dos meses y medio también se determinará PCR del CMV.

**Se realizará Viremia en caso de viruria positiva.

3.1.4 Variables del estudio

La hoja de recogida se presenta en el anexo 1.

A. Datos epidemiológicos: recogemos la edad en el momento del trasplante, la fecha del trasplante, el sexo, la raza, la presencia de DM previa al trasplante renal, el número de trasplantes recibidos con anterioridad por el paciente, el grupo sanguíneo, la etiología de la enfermedad renal y la serología para el CMV.

B. Características del trasplante:

- Tipo de donante: puede ser de vivo o de cadáver y óptimo o subóptimo.

Se define como donante óptimo a los donantes menores de 60 años sin factores de riesgo cardiovasculares y con bajo riesgo de necrosis tubular aguda.

Se define donante subóptimo a los pacientes mayores de 50 años con 2 o más factores de riesgo cardiovascular, mayores de 60 años (denominado donante añoso), con fracaso renal agudo, en asistolia o con un tiempo de isquemia fría mayor de 24 horas.

- Tiempo de isquemia fría.
- C. Características inmunológicas: la medicación de inducción, el tratamiento inmunosupresor usado desde el inicio del trasplante y si se realiza algún cambio en el tratamiento inmunosupresor a lo largo del trasplante (previo a la aparición del VBK o durante la replicación del VBK). Dentro de los cambios se puede sustituir el inhibidor de la calcineurina por ImTOR, sustituir micofenolato por ImTOR o mantener cuádruple terapia con inmunosupresores a dosis mínimas (se añade ImTOR al tratamiento). Además se recogen el número de incompatibilidades y el %PRA más elevados previos al trasplante.
- D. Complicaciones en el postrasplante:
- Retraso en la función inicial del injerto: definido como la necesidad de diálisis en la primera semana tras el trasplante renal.
 - Aparición de DM postrasplante.
 - Infección por CMV: se define como la presencia de PCR de CMV en sangre positiva (mayor de 1000 copias/ml en receptores con inmunoglobulina G (IgG) positiva o mayor de 500 copias/ml en receptores con IgG negativa sin enfermedad).
 - Enfermedad por CMV: se define como la presencia de síndrome mononucleósido o enfermedad a nivel de órgano con PCR de CMV positiva en sangre o en la biopsia del órgano.
- Recogemos el uso de tratamiento con valganciclovir y la dosis utilizada del mismo, a dosis profilácticas o a dosis terapéuticas. Entendemos por dosis profiláctica el uso de valganciclovir a dosis de 900 mg al día y dosis terapéuticas a dosis de 900 mg cada 12 horas. Esta dosis es para aclaramiento de Cr mayor de 60 ml/min precisando ajuste a función renal.

- Leucopenia: definida como cifras de leucocitos menores de 4000/UI. Recogemos las causas y la gravedad. Se considera leucopenia grave si precisan la administración de factor estimulador de colonias de granulocitos.
- Rechazo agudo: considerado ante la presencia de datos de rechazo agudo en la biopsia o respuesta al tratamiento del rechazo agudo con bolos de metilprednisolona ante una alta sospecha clínica del mismo. Como datos del rechazo se recoge el tiempo hasta el primer episodio de rechazo agudo (en días desde la fecha del trasplante hasta la confirmación por biopsia o hasta el inicio del tratamiento), presencia previa o posterior al desarrollo de viruria o viremia por VBK, tratamiento del primer episodio, respuesta al tratamiento (parcial o completa) y número de episodios. Se considera respuesta completa cuando la función renal vuelve a sus cifras previas al rechazo.
- Deterioro de la función renal: considerado como el aumento mayor del 30% de Cr basal.

Se recoge la causa, si se realiza biopsia, el resultado de la biopsia y si conducen a la pérdida del injerto renal.

Entre las causas encontramos:

- Rechazo agudo.
- Necrosis tubular aguda, definido como daño a nivel de las células tubulares que puede diagnosticarse mediante biopsia renal o por la sospecha clínica en pacientes con sedimento urinario anodino.
- Toxicidad por inhibidores de la calcineurina, diagnosticado mediante la mejoría de la función renal tras la disminución de la dosis en paciente con niveles por encima de lo que le corresponde para el momento del trasplante o mediante biopsia.
- Nefropatía por VBK: definida por biopsia.
- Otras infecciones distintas al VBK (respiratorias, gastroenteritis, pielonefritis).
- Patología obstructiva, en el que encontramos dilatación de la vía urinaria, no presente previamente y que tras su resolución mejora la función renal.

- Otras: se recoge cualquier otra complicación que puede alterar la función renal no incluida en los apartados anteriores.

3.2 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN CON VBK

Los pacientes que desarrollan viruria para VBK positiva se considerarán la población “caso” y se compara con la población “control” que son los pacientes que no han desarrollado viruria. Se realiza también comparación entre los pacientes que desarrollan viremia positiva y la población control

En los pacientes con viruria positiva, además de recoger todas las variables del estudio de la población trasplantada renal previamente comentadas se recogerán también (anexo 1):

A. Clínica: recogemos la sintomatología descrita que puede producir el VBK:

- Deterioro de la función renal: definida como el aumento de Cr mayor del 30% durante la replicación del VBK.
- Cistitis hemorrágica.
- Sedimento anormal (proteinuria, hematuria o leucocituria) así como si existen causas diferentes al VBK que lo justifiquen.
Se define hematuria como la presencia de más de 4 hematíes por campo en el sedimento urinario, la leucocituria como más de 4 leucocitos por campo en el sedimento urinario y la proteinuria como un aumento de proteinuria mayor del 30%.
- Estenosis ureteral (justificada solamente o no por el VBK).

B. Diagnóstico:

- Viruria BK: definida como positiva una PCR en orina para VBK mayor de 1×10^7 copias/ml.
- Viremia BK: definida como positiva una PCR en sangre para VBK mayor de 1×10^4 copias/ml.
- Nefropatía por VBK: en los pacientes con biopsia confirmatoria.
- Tiempo de positivización: desde la fecha del trasplante renal.

- Tiempo de negativización: disminución por debajo de 1×10^7 copias/ml en el caso de la viruria y disminución por debajo de 1×10^4 copias/ml en el caso de la viremia (desde la positivización).
- Niveles de tacrólimus: en el momento de positivización y de negativización en sangre y en orina del VBK.

Se considerarán altos si están por encima de lo que corresponde a la etapa del trasplante, normales si se encuentra entre los límites establecidos para la etapa del trasplante y bajos si está por debajo de los límites establecidos para la etapa del trasplante.

C. Tratamiento: la disminución de inmunosupresión, cambio de la inmunosupresión, el uso de cidofovir, la eficacia del tratamiento (definida como la negativización del VBK en sangre sin producirse la pérdida del injerto renal), así como los efectos secundarios del tratamiento (la aparición de rechazo agudo, leucopenia por el uso de cidofovir o deterioro de la función renal consecuencia del uso de cidofovir).

D. Otros: se recoge la recidiva del VBK (aparición de viruria o viremia positiva tras la negativización), presencia de VBK en el receptor del otro riñón del mismo donante (en algunos pacientes no se dispone de este dato porque los riñones no son trasplantados en el mismo hospital o la donación es de vivo) y la realización de transfusión previa a la replicación por VBK.

3.3 ESTADÍSTICA

Se realizó un diseño descriptivo y longitudinal con un seguimiento continuo. El seguimiento mínimo fue de 1 año y se incluyó en la muestra trasplantados renales desde febrero de 2010 hasta diciembre de 2014.

Para el análisis de los datos, en primer lugar, se ha realizado un análisis descriptivo de la muestra contemplando las variables sociodemográficas citadas incluyendo el recuento, % de fila (variables categóricas) y media, desviación estándar, máximo y mínimo (variables continuas). A continuación, se procedió a un análisis exploratorio de los datos, a través de diagramas de Box-Whisker en los que se ha detectado que los resultados no parecían diferir en función de la raza o el sexo como variables sociodemográficas.

Los contrastes de normalidad realizados mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (variables continuas) y Chi-cuadrado (variables categóricas) rechazaron la hipótesis de normalidad para distintas variables. Por ello, se optó para el contraste de las variables continuas y categóricas por el uso de la prueba t-Student para las variables con distribución normal, realizándose diversos análisis univariante (ANOVA) y multivariante (MANOVA) según los resultados arrojados y en el caso de las variables no normales, el uso del test de Wilcoxon para la comparación de las variables entre dos momentos, el estadístico de U de Mann-Whitney para el contraste de las variables en un momento y finalmente el estadístico de Kruskal-Wallis para comprobar las diferencias en caso de optar por 3 o más variables no paramétricas. Además, se elaboró un análisis de correlaciones para el contraste de variables continuas mediante el coeficiente de correlación de Pearson y de Spearman para variables paramétricas y no paramétricas, respectivamente. Para el contraste de las variables categóricas se utilizó un análisis de tablas cruzadas con el estadístico de Chi-cuadrado.

El valor considerado como estadísticamente significativo se estableció en p inferior a 0.05. Se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS 22.0.

Además se realizaron gráficos para la representación de los resultados, concretamente, el uso de gráficos de columnas y gráfico de líneas.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN TRASPLANTADA

Población de 254 pacientes, 87 (34,3%) mujeres y 167 (65,7%) hombres, con una edad media de $51,09 \pm 13,18$ años (17-85). La mayoría de raza blanca y que recibió su primer trasplante (gráfico 1, tabla 4).

Solamente el 8,3% presentó DM previa al trasplante y la causa más frecuente de etiología de la enfermedad renal fueron las glomerulonefritis. El grupo sanguíneo más prevalente fue el 0, seguido del A y la serología para CMV más frecuente fue IgG positivo tanto para donante como para receptor.

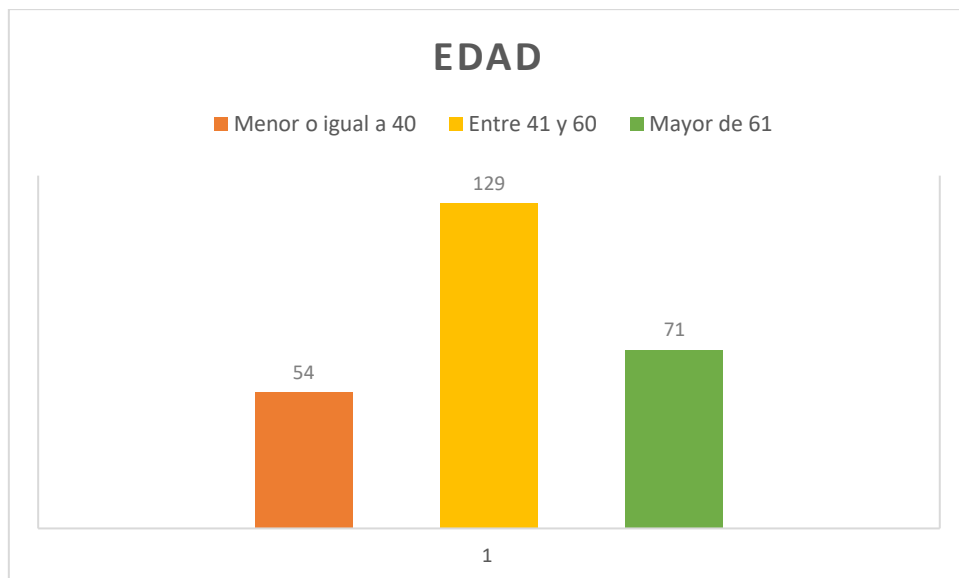


Gráfico 1: grupos de edad.

Tabla 4: datos epidemiológicos			
		n	%
Sexo	Mujer	87	34,3%
	Hombre	167	65,7%
Raza	Europea	240	94,5%
	Africana	12	4,7%
	Hispanoamericana	2	0,8%
	Asiática	0	0,0%
DM pretrasplante	Si	21	8,3%
	No	233	91,7%
Número trasplante	1	230	90,6%
	2	24	9,4%
Grupo sanguíneo	0	108	42,5%
	A	99	39,0%
	B	28	11,0%
	AB	19	7,5%
Enfermedad renal	HTA	18	7,1%
	DM	9	3,5%
	Glomerulopatía	88	34,7%
	Intersticial	8	3,1%
	Poliquistosis	33	13,0%
	Otros*	98	38,6%
CMV	D+R+	188	74,0%
	D+R-	29	11,4%
	D-R+	28	11,0%
	D-R-	9	3,6%

DM: diabetes mellitus. HTA: hipertensión arterial. CMV: citomegalovirus. D: donante. R: receptor. "+": positivo. "-": negativo.

* Otros: no filiada, multifactorial, obstructiva...

En cuanto a las características del donante (tabla 5), destacó que el 89,8% fueron de cadáver y casi 2/3 óptimos. La edad media fue de $52,18 \pm 15,26$ años (9-82), siendo en el caso de los donantes de vivo de $52,04 \pm 9,18$ años (26-67), y en el caso de donante cadáver $52,20 \pm 15,82$ años (9-82).

La isquemia fría fue menor de 12 horas en más de 2/3 de los pacientes, con una media de $9,0 \pm 4,9$ horas (0,5-22).

Tabla 5: características del donante			
		n	%
Donante	Vivo	26	10,2%
	Cadáver	228	89,8%
Tipo de donante	Óptimo	167	65,7%
	Subóptimo	87	34,3%
Tiempo de isquemia fría	Menor de 12 h	176	69,3%
	Mayor de 12 h	78	30,7%

h: horas

Entre las características relacionadas con la inmunosupresión (gráfico 2, tabla 6) hay que destacar que la mayoría de la población no recibió medicación de inducción y el protocolo de inmunosupresión inicial fue con corticoides, micofenolato y tacrólimus (se mantuvo en más del 90% el mismo esquema de inmunosupresión en el seguimiento). El número de incompatibilidades con el donante fue igual o mayor de 3 en el 80,3% de los pacientes. Solo un 1% estaba hiperinmunizado.

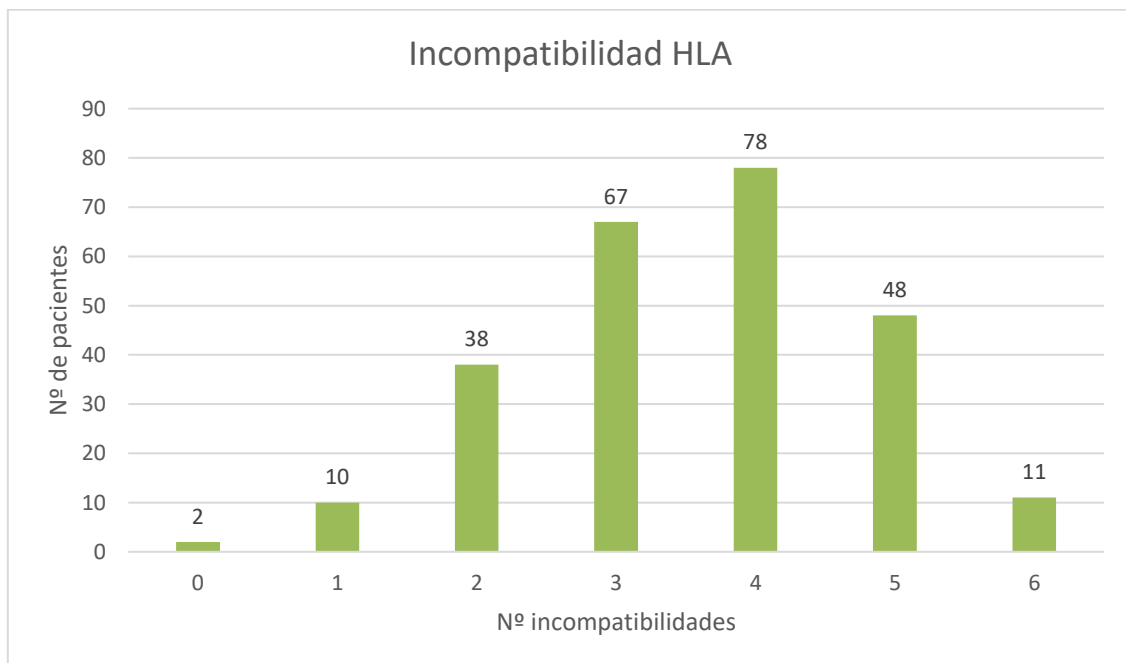


Gráfico 2: número de incompatibilidades.

Tabla 6: inmunosupresión			
		n	%
Medicación inducción	ATG	7	2,8%
	Basiliximab	32	12,6%
	No	215	84,6%
IS al inicio	MMF+FK+CE	247	97,2%
	CsA+MMF+CE	7	2,8%
Cambio IS	No	236	92,9%
	MMF+ImTOR	3	1,2%
	FK+ImTOR	8	3,1%
	Cuádruple	3	1,2%
	MMF+CsA	4	1,6%
%PRA	0	232	91,3%
	1 - 49	18	7,1%
	50 - 89	3	1,2%
	> 90	1	0,4%
%hiperinmunizado	No	251	99,0%
	Si	3	1,0%

ATG: gammaglobulina antitimocítica. CE: corticoides. CsA: ciclosporina. FK: tacrólimus.
ImTOR: sirólimus o rapamicina. IS: inmunosupresión. MMF: micofenolato. PRA: panel reactive antibody.

Entre las complicaciones (tabla 7) la más frecuente fue la leucopenia presente en el 42,5% de los pacientes seguida del deterioro de la función renal (39,8%) que sólo conduce a la pérdida del injerto renal en 12 casos. Casi 1/3 de la población presentó infección por CMV, pero sólo el 16,1% desarrolló enfermedad. En cuanto al resto de complicaciones, más de 2/3 de la población no presentó retraso en la función inicial del injerto, hubo un aumento de la DM en el postrasplante del 8,3% al 29,6% (incidencia de DM de novo del 21,3%) y un total de 41 episodios de rechazo agudo (16,2%).

Tabla 7: complicaciones postrasplantes			
		n	%
Retraso en la función inicial	Si	75	29,5%
	No	179	70,5%
DM (postrasplante)	Si	54	21,3%
	No	200	78,7%
Rechazo agudo	Si	41	16,2%
	No	213	83,8%
CMV	Infección	82	32,3%
	Enfermedad	41	16,1%
	No	131	51,6%
Leucopenia	Si	108	42,5%
	No	146	57,5%
Deterioro de la función renal	Si	101	39,8%
	No	153	60,2%
Pérdida del injerto renal	Si	12	4,7%
	No	242	95,3%

CMV: citomegalovirus. DM: diabetes mellitus.

La mayoría de las causas de leucopenia (tabla 8) fueron secundarias a fármacos y en el 77,8% leves (no se precisó factor estimulador de colonias). Destaca que el 1,9% de las leucopenias se produjeron por el cidofovir (2 pacientes). Sin embargo, puesto que sólo 6 pacientes fueron tratados con cidofovir supone que una tercera parte de los pacientes tratados con este fármaco presentaron leucopenia.

Tabla 8: causas de leucopenia		
	n	%
CMV	12	11,1%
Fármacos (excepto cidofovir)	88	81,4%
Infección	4	3,7%
Cidofovir	2	1,9%
Otros	2	1,9%

CMV: citomegalovirus.

La causa más frecuente del deterioro de la función renal fue la patología obstructiva seguida del rechazo agudo. El rechazo agudo se presentó precozmente en 14 pacientes (con retraso en la función inicial del injerto) y tardíamente en 27 pacientes y produjo deterioro de la función renal (tabla 9).

Tabla 9: causas de deterioro de la función renal		
	n	%
Rechazo agudo celular*	20	19,8%
Rechazo agudo humoral*	5	4,9%
NTA	3	2,9%
Infección	12	11,9%
Nefrotoxicidad ICN	15	14,9%
VBK*	11**	10,9%
Obstructivos	31	30,7%
Otros	4	4,0%

NTA: necrosis tubular aguda. ICN: inhibidores de la calcineurina. VBK: virus BK.

*Del total de 41 pacientes con rechazo agudo sólo 27 cursaron con deterioro de la función renal, el resto se presentó como retraso en la función inicial del injerto.

**Como detallamos posteriormente en el texto, de estos 11 pacientes hay 2 en los que además de presentar datos de VBK en la biopsia se encontró datos de rechazo agudo celular.

En 12 pacientes, como ya hemos comentado, se produjo la pérdida del injerto (tabla 10).

Tabla 10: causas de pérdida del injerto renal		
	n	%
Abandono del tratamiento	2	16,7%
Rechazo agudo celular	1	8,3%
Rechazo crónico	1	8,3%
Exitus	7	58,4%
VBK	1	8,3%

VBK: virus BK

Se realizó biopsia en 58 pacientes y el hallazgo más frecuente fue el rechazo agudo celular (tabla 11).

Tabla 11: resultados biopsia renal		
	n	%
Rechazo agudo celular*	13	22,4%
Rechazo agudo humoral*	10	17,2%
Rechazo mixto*	1	1,7%
NTA	10	17,2%
VBK	5	8,7%
VBK + rechazo*	2	3,5%
Toxicidad ICN	5	8,7%
Normal	10	17,2%
Crónico	1	1,7%
Rechazo agudo +Toxicidad ICN*	1	1,7%

NTA: necrosis tubular aguda. VBK: virus BK. ICN: inhibidores de la calcineurina.

*De los 41 pacientes con rechazo agudo, 27 fueron biopsiados. Los otros 14 no fueron biopsiados si no que el diagnóstico fue clínico por respuesta completa a corticoides.

En los episodios de rechazo agudo (tabla 12) se administró en todos los casos bolos de metilprednisolona. Además, a 7 pacientes se les administró metilprednisolona por la sospecha clínica de rechazo agudo que no se confirmó posteriormente mediante biopsia.

En todos los casos de rechazo agudo humoral y en el mixto se precisó además un tratamiento distinto a la metilprednisolona y 2 pacientes con rechazo agudo celular precisaron administración de timoglobulina para conseguir una adecuada respuesta. La respuesta total en el primer episodio de rechazo agudo se consiguió en el 78,1%, en el resto, la respuesta fue parcial.

Se realizó biopsia renal en el 65,8% de pacientes con rechazo agudo. En dos casos, además hubo datos de VBK:

1. Paciente con 3 biopsias: la primera por deterioro de la función renal a los 7 días del postrasplante con resultado de rechazo agudo, la segunda por viremia positiva sin mejoría tras descenso de inmunosupresión con datos en la biopsia de VBK y rechazo agudo y la tercera con datos solamente de VBK.

2. Único paciente con pérdida del injerto secundario al VBK: presentó datos de rechazo agudo y nefropatía por VBK en la biopsia, tras el ajuste de tratamiento continuó el deterioro de la función renal con segunda biopsia compatible con nefropatía por VBK que condujo a la pérdida del injerto.

El tiempo medio hasta el primer episodio de rechazo fue de $48,61 \pm 103,47$ días (3-547), aunque en la mayoría se presentó en el primer mes postrasplante.

Sólo 4 pacientes tuvieron un segundo episodio de rechazo agudo que produjo en 1 de los casos la pérdida del injerto renal.

Tabla 12: rechazo agudo			
		n	%
Tipo	Celular*	30	73,2%
	Humoral	10	24,4%
	Mixto	1	2,4%
Tratamiento IS en rechazo agudo	Metilprednisolona	41	100,0%
	Plasmaféresis	11	26,8%
	ATG	11	26,8%
	Rituximab	7	17,1%
Respuesta	Total	32	78,1%
	Parcial	9	21,9%
Tiempo de rechazo	Menos de 30 días	32	78,1%
	Más de 30 días	9	21,9%
Numero de episodios	1	37	90,2%
	2	4	9,8%
Biopsia	Si	27	65,8%
	No	14	34,2%

ATG: gammaglobulina antitimocítica. IS: inmunosupresión.

*16 de los pacientes presentan datos de rechazo agudo en la biopsia y el resto tuvieron sospecha clínica con adecuada respuesta a bolos de corticoides.

La evolución de la creatinina en el seguimiento fue a los 3 meses de $1,69 \pm 0,61$ mg/dl (0,6-5), a los 6 meses $1,67 \pm 0,58$ mg/dl (0,55-4,5), a los 9 meses $1,59 \pm 0,57$ mg/dl (0,6-3,91) y a los 12 meses $1,60 \pm 0,76$ mg/dl (0,65-9,66) (gráfico 2).

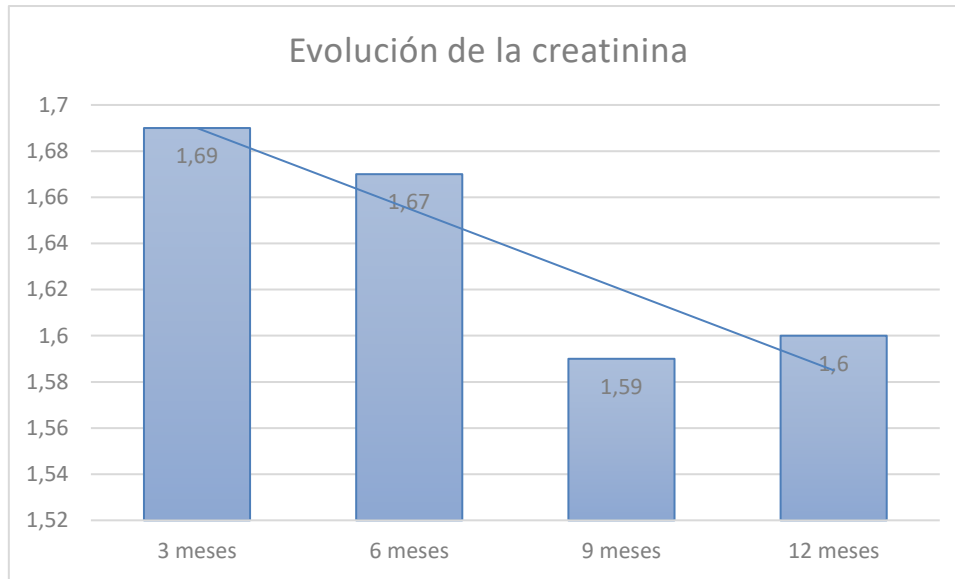


Gráfico 2: Creatinina media.

4.2 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO (VBK) FRENTE A LA POBLACIÓN CONTROL

La presencia de VBK en orina se detectó en 73 pacientes (28,7%) de los cuales casi la mitad, el 43,8%, positivizó también el VBK en sangre (tabla 13).

Tabla 13: incidencia de VBK		
Viruria	Positivo	73 (28,7%)
	Negativo	181 (71,3%)
Viremia	Positiva	32 (12,6%)
	Negativa	222 (87,4%)
Nefropatía VBK		7 (2,8%)

Comparamos a los pacientes que desarrollan viruria (73 pacientes) y viremia (32 pacientes) con el resto de población (181 pacientes).

De los factores de riesgo del receptor para el desarrollo de VBK (tablas 14, 15, gráficos 3) sólo se encontró diferencias significativas para la edad, siendo mayor la población que desarrolla viruria con una edad media de 53, 68 ± 11,47 años frente a la edad media de la población control de 50,05 ± 13,70 años, con una p = 0,046, (gráfico 3).

Estas diferencias se mantienen también en los pacientes que desarrollan viremia con una edad de $56,44 \pm 10,28$ años ($p = 0,003$).

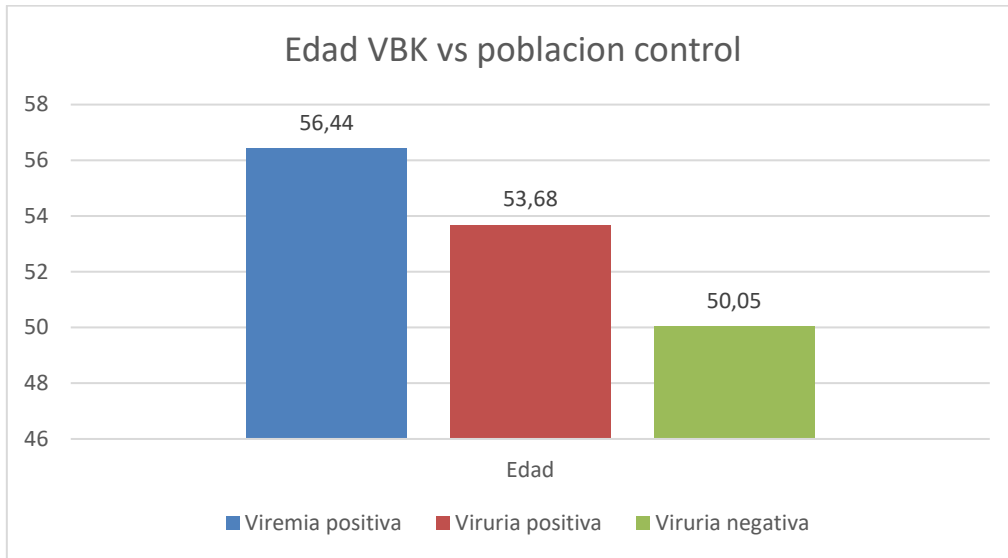


Gráfico 3: edad de la población con VBK vs población control. $p = 0,046/0,003$

En el resto de los factores de riesgo del receptor no hubo diferencias significativas.

No obstante, destaca que la mayoría fueron de raza europea y de los 12 pacientes de raza africana, 4 desarrolló viruria positiva y de los 2 de raza hispanoamericana, 1 desarrolló viruria positiva. En cuanto al número de trasplante, hubo 24 pacientes con un trasplante previo de los cuales 7 desarrollaron viruria, aunque desconocemos si en el primer trasplante presentaron positividad para el VBK.

Tabla 14: factores de riesgo del paciente para el desarrollo de viruria				
		Vo positiva	Vo negativa	p
Edad receptor	Menores 50	32 (26,9%)	87 (73,1%)	0,046
	Mayores 51	41 (30,4%)	94 (69,6%)	
Sexo	Mujer	24 (27,6%)	63 (72,4%)	0,770
	Hombre	49 (29,3%)	118 (70,7%)	
DM preTx	Si	8 (38,1%)	13 (61,9%)	0,365
	No	65 (27,9%)	168 (72,1%)	
Nº trasplante	1	66 (28,7%)	164 (71,3%)	0,961
	2	7 (29,2%)	17 (70,8%)	
Grupo sanguíneo	0	34 (31,5%)	74 (68,5%)	0,272
	A	28 (28,3%)	71 (71,7%)	
	B	7 (25,0%)	21 (75,0%)	
	AB	4 (21,1%)	15 (78,9%)	
ERC	HTA	9 (50,0%)	9 (50,0%)	0,063
	DM	4(44,4%)	5 (55,6%)	
	Glomerulopatía	21 (23,9%)	67 (76,1%)	
	Intersticial	2 (25,0%)	6 (75,0%)	
	Poliquistosis	14 (42,4%)	19 (57,6%)	
	Otros	23 (23,5%)	75 (76,5%)	
Serología CMV	D+R+	51 (27,1%)	137 (72,9%)	0,570
	D+R-	9 (31,0%)	20 (69,0%)	
	D-R+	11 (39,3%)	17 (60,7%)	
	D-R-	2 (22,2%)	7 (77,8%)	
CMV	Infección	20 (24,4%)	62 (75,6%)	0,290
	Enfermedad	17 (41,5%)	24 (58,5%)	0,137
	No	36 (27,7%)	95 (72,3%)	

CMV: citomegalovirus. D: donante. DM: diabetes mellitus. ERC: enfermedad renal crónica. HTA: hipertensión arterial. PreTx: pretrasplante. R: receptor. Vo: viruria. "+": positivo. "-": negativo.

Tabla 15: factores de riesgo del paciente para el desarrollo de viremia.				
		Vs positiva	Vo-Vs negativa	P
Edad receptor	Menores 50	9 (9,4%)	87 (90,6%)	0,032
	Mayores 51	23 (19,7%)	94 (80,3%)	
Sexo	Mujer	9 (12,5%)	63 (87,5%)	0,491
	Hombre	23 (16,3%)	118 (83,7%)	
DM preTx	Si	1 (7,1%)	13 (92,9%)	0,396
	No	31 (15,6%)	168 (84,4%)	
Nº trasplante	1	29 (15,0%)	164 (85,9%)	0,988
	2	3 (15,0%)	17 (85,0%)	
Grupo sanguíneo	0	19 (20,4%)	74 (79,6%)	0,162
	A	8 (10,1%)	71 (89,9%)	
	B	3 (12,5%)	21 (87,5%)	
	AB	2 (11,8%)	15 (88,2%)	
ERC	HTA	4 (30,8%)	9 (69,2%)	0,109
	DM	0 (0,0%)	5 (100,0%)	
	Glomerulopatía	14 (17,3%)	67 (82,7%)	
	Intersticial	0 (0,0%)	6 (100,0%)	
	Poliquistosis	7 (26,9%)	19 (73,1%)	
	Otros	7 (8,5%)	75 (91,5%)	
Serología CMV	D+R+	24 (14,9%)	137 (85,1%)	0,558
	D+R-	3 (13,0%)	20 (87,0%)	
	D-R+	4 (19,1%)	17 (80,9%)	
	D-R-	1 (12,5%)	7 (87,5%)	
CMV	Infección	10 (13,9%)	62 (86,1%)	0,714
	Enfermedad	8 (25,0%)	24 (75,0%)	0,175
	No	14 (12,8%)	95 (87,2%)	

CMV: citomegalovirus. D. donante. DM: diabetes mellitus. ERC: enfermedad renal crónica. HTA: hipertensión arterial. PreTx: pretrasplante. R: receptor. Vo: viruria. Vs: viremia. "+": positivo. "-": negativo.

Con respecto a los factores del injerto para el desarrollo de viruria (tabla 16), el retraso en la función del injerto no fue un factor de riesgo sino que parece un factor protector ($p = 0,046$), al igual que el tiempo de isquemia fría que hay una tendencia a mayor viruria con isquemia menor de 12 horas ($p = 0,054$).

Además, en los pacientes con viruria positiva el 30,14% tenían el mismo donante (un total de 22 pacientes), $p = 0,008$, siendo por tanto este dato significativo respecto al resto de la población. Hubo un 26,03% (19 pacientes) de los que sólo disponemos de datos de uno de los receptores del mismo donante, por lo que no podemos valorarlos. Si lo analizamos desde el punto de vista de la viremia (tabla 17), de los 32 pacientes en 16 casos (8 parejas) eran del mismo donante y desarrollan viruria o viremia (6 de las parejas en ambos casos presenta viremia) con $p = 0,005$. Con respecto al resto de características relacionadas con el injerto, podemos ver que no hay diferencias significativas.

Tabla 16: factores de riesgo del injerto para el desarrollo de viruria

		Vo positivo	Vo negativo	p
N.º incompatibilidades	0	0 (0,0%)	2 (100,0%)	0,147
	1	2 (20,0%)	8 (80,0%)	
	2	10 (26,3%)	28 (73,7%)	
	3	20 (29,9%)	47 (70,1%)	
	4	18 (23,1%)	60 (76,9%)	
	5	19 (39,6%)	29 (60,4%)	
	6	4 (36,4%)	7 (63,6%)	
Rechazo agudo preinfección	Si	10 (25,0%)	30 (75,0%)	0,310
	No	63 (30,1%)	151 (69,9%)	
Retraso función del injerto	Si	15 (20,0%)	60 (80,0%)	0,046
	No	58 (32,4%)	121 (67,6%)	
Edad donante	Menor 20	3 (33,3%)	6 (66,7%)	0,632
	20-60	43 (26,4%)	120 (73,6%)	
	Mayor 60	27 (32,9%)	55 (67,1%)	
Donante	Vivo	4 (15,4%)	22 (84,6%)	0,067
	Cadáver	69 (30,3%)	159 (69,7%)	
Tipo	Óptimo	45 (26,9%)	122 (73,1%)	0,383
	Subóptimo	28 (32,2%)	59 (67,8%)	
Isquemia fría	Menos 12 h	57 (32,4%)	119(67,6%)	0,054
	Más 12 h	16 (20,5%)	62(79,5%)	
Transfusión	Si	26 (26,3%)	73 (73,7%)	0,790
	No	47 (30,3%)	108 (69,7%)	

H: horas. Vo: viruria.

Tabla 17: factores de riesgo del injerto para el desarrollo de viremia

		Vs positivo	Vo-Vs negativo	p
N.º incompatibilidades	0	0 (0,0%)	2 (100,0%)	0,147
	1	2 (20,0%)	8 (80,0%)	
	2	7 (20,0%)	28 (80,0%)	
	3	8 (14,5%)	47 (85,5%)	
	4	8 (11,8%)	60 (88,2%)	
	5	7 (19,4%)	29 (80,6%)	
	6	0 (0,0%)	7 (100,0%)	
Rechazo agudo preinfección	Si	4 (11,8%)	30 (88,2%)	0,537
	No	28 (15,6%)	151(84,4%)	
Retraso función del injerto	Si	7 (10,4%)	60 (89,6%)	0,176
	No	25 (17,1%)	121 (82,9%)	
Edad donante	Menor 20	1 (14,3%)	6 (85,7%)	0,521
	20-60	18 (13,0%)	120 (87,0%)	
	Mayor 60	13 (19,1%)	55 (80,9%)	
Donante	Vivo	1 (4,3%)	22 (95,7%)	0,096
	Cadáver	31 (16,3%)	159 (83,7%)	
Tipo	Óptimo	19 (13,5%)	122 (86,5%)	0,402
	Subóptimo	13 (18,1%)	59 (81,9%)	
Isquemia fría	Menos 12 h	26 (17,9%)	119 (82,1%)	0,256
	Más 12 h	6 (8,8%)	62 (91,2%)	
Transfusión	Si	8 (9,9%)	73 (90,1%)	0,081
	No	24 (18,2%)	108 (81,8%)	

Vs: viremia. Vo: viruria.

No se encontró como factor de riesgo ni el uso de medicación de inducción ni el esquema de tratamiento con tacrólimus. Sólo 7 pacientes llevaron tratamiento inicial con ciclosporina de los cuales 3 desarrollaron viruria y sólo uno positivizó la viremia.

Tabla 18: factores de inmunosupresión en la viruria

		Vo positivo	Vo negativo	p
Medicación inducción	ATG	3(42,9%)	4(57,1%)	0,924
	Baxiliximab	8(25,0%)	24(75,0%)	
	No	62(28,8%)	153(71,2%)	

ATG: gammaglobulina antitimocítica. Vo: viruria.

Tabla 19: factores de inmunosupresión en la viremia.

		Vs positivo	Vo-Vs negativo	p
Medicación inducción	ATG	2 (33,3%)	4 (66,7%)	0,554
	Baxiliximab	4 (14,3%)	24 (85,7%)	
	No	26 (14,5%)	153 (85,5%)	

ATG: gammaglobulina antitimocítica. Vs: viremia. Vo: viruria.

Otro factor inmunosupresor a tener en cuenta fue el tratamiento en los episodios de rechazo previo al desarrollo de VBK (tabla 20 y 21) en donde no se encontraron diferencias significativas.

Tabla 20: tratamiento rechazo agudo (previo a la viruria)

		Vo positivo	Vo negativo	p
Metilprednisolona	Si	11 (24,5%)	34 (75,5%)	0,942
	No	62 (29,7%)	147 (70,3%)	
Plasmaféresis	Si	2 (18,2%)	9 (81,8%)	0,431
	No	71 (29,2%)	172 (70,8%)	
Rituximab	Si	1 (14,3%)	6 (85,7%)	0,391
	No	72 (29,1%)	175 (70,9%)	
ATG	Si	1 (10,0%)	9 (90,0%)	0,183
	No	72 (29,5%)	172 (70,5%)	

ATG: gammaglobulina antitimocítica. Vo: viruria.

Tabla 21: tratamiento rechazo agudo (previo a la viremia)

		Vs positivo	Vo-Vs negativo	p
Metilprednisolona	Si	5 (12,8%)	34 (87,2%)	0,660
	No	27 (15,5%)	147 (84,5%)	
Plasmaféresis	Si	0 (0%)	9 (100,0%)	0,199
	No	32 (15,7%)	172 (84,3%)	
Rituximab	Si	0 (0,0%)	6 (100,0%)	0,199
	No	32 (15,5%)	175 (84,5%)	
ATG	Si	0 (0,0%)	9 (100,0%)	0,298
	No	32 (15,7%)	172 (84,3%)	

ATG: gammaglobulina antitimocítica. Vs: viremia. Vo: viruria.

Se realizó cambio de inmunosupresor en un total de 17 pacientes, de los cuales, en 13 pacientes se asoció o se sustituyó uno de los inmunosupresores por ImTOR, sin encontrar diferencias significativas ($p = 0,43$) en cuanto al desarrollo posterior de viruria del VBK en los pacientes en tratamiento con ImTOR, no obstante, sólo 3 pacientes desarrollaron viruria y en ninguno de los casos se positivizó la viremia. En los otros 4 pacientes se cambió tacrólimus por ciclosporina presentando en 2 casos viruria sin positivizar a viremia.

En cuanto al tiempo medio de positivización, es en los cuatro primeros meses cuando se positiviza en orina en la mayoría de los casos, con una media de $80,79 \pm 52,80$ días (25-362), y la positivización en sangre es algo más tardía, con una media de $101,16 \pm 54,71$ días (39-298). De los niveles de tacrólimus en el momento de positivización y negativización no se encontraron diferencias significativas en cuanto a que los pacientes con niveles más elevados de tacrólimus tengan mayor positivización del VBK en orina o en sangre ($p = 0,871$; $p = 0,838$ respectivamente). Respecto a la negativización, el tiempo medio en orina fue de $211,17 \pm 305,95$ días (7-1580) y en sangre de $139,91 \pm 157,07$ días (8-670). Tampoco se encontraron diferencias para la negativización en orina o sangre respecto a niveles bajos de tacrólimus ($p = 0,276$; $p = 0,645$ respectivamente), (gráfico 4, tabla 22).

Tabla 22: niveles y tiempo medio de positivización y negativización

	Vo positiva	Vo negativa*	Vs positivo	Vs negativo*
Tiempo	80,79 ± 52,80	211,17 ± 305,95	101,16 ± 54,71	139,91 ± 157,07
FK alto	21 (28,8%)	21 (29,2%)	9 (28,1%)	10 (31,3%)
FK normal	32 (43,8%)	27 (37,5%)	15 (46,9%)	9 (28,1%)
FK bajo	20 (27,4%)	24 (33,4%)	8 (25%)	13 (40,6%)

Vo: viruria. Vs: viremia. FK: tacrólimus.

*Negativización en sangre y orina considerada desde el momento en el positivizan. Hay un paciente que tras 5 años de seguimiento no ha negativizado la viruria.

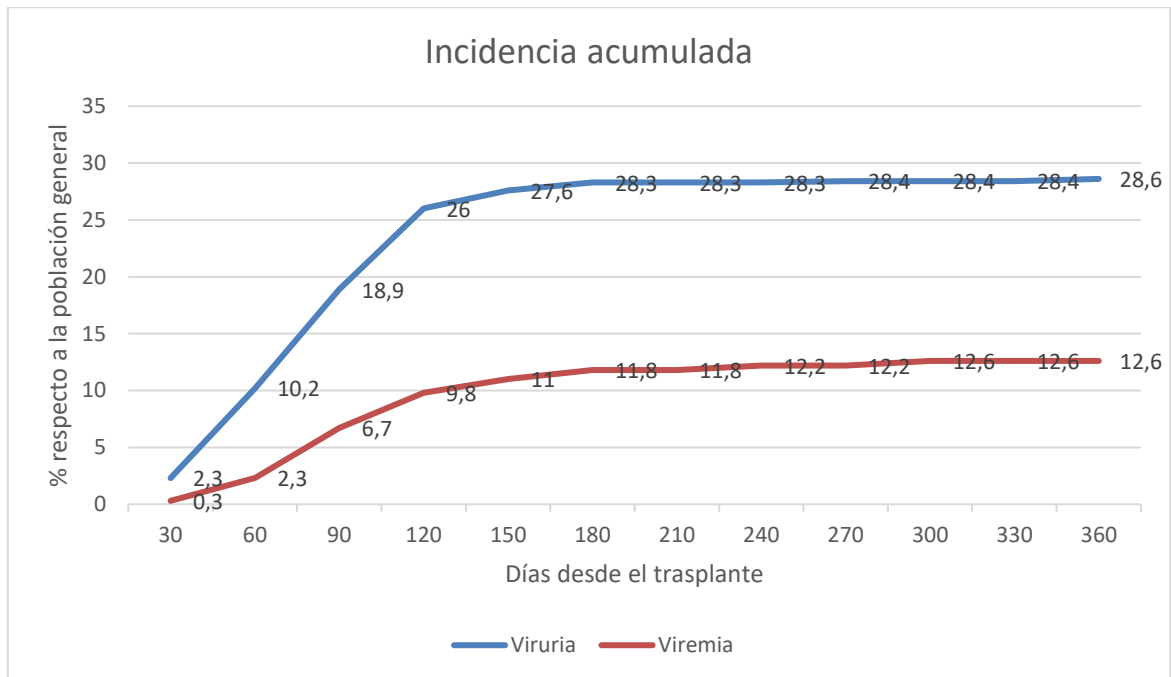


Gráfico 4. Incidencia acumulada de la viruria y viremia en “%” respecto a la población general a lo largo de los meses del primer año postrasplante.

Respecto al tiempo de positivización, podemos ver que en los pacientes en los que ambos receptores del mismo donante desarrollan VBK presentan un tiempo de positivización para la viruria más precoz que el resto de los pacientes con una media de $61,14 \pm 31,84$ vs $89,27 \pm 57,83$ ($p = 0,036$). Respecto a la viremia no encontramos diferencias significativas con una media de $103,81 \pm 48,59$ vs $98,59 \pm 61,71$ ($p = 0,789$).

Como consecuencia del VBK se produjo un deterioro de la función renal que se relaciona de modo significativo ($p = 0,001$) con la viremia positiva. Se presentó en 20 pacientes y en 11 de ellos no hubo una causa diferente al VBK (tabla 23). Todos los pacientes con deterioro de la función renal consecuencia del VBK tuvieron viremia positiva.

Tabla 23: deterioro de la función renal durante VBK

		Vo +/Vs -	Vs +	p
Deterioro FR durante VBK	Si	3 (15%)	17 (85%)	0,001
	No	38 (71,7%)	15(28,3%)	
Causas deterioro FR durante VBK	VBK	11 (55%)		
	Rechazo	1 (5%)		
	Toxicidad ICN	1 (5%)		
	Otros	7 (35%)		

FR: función renal. VBK: virus BK. Vo: viruria. Vs: viremia. +: positivo. -: negativo.

En la evolución de la Cr a lo largo del año de seguimiento destaca peor función renal en los pacientes con viremia positiva (gráfico 5). En los pacientes con viruria positiva, podemos ver que la función renal tiende a mejorar con un descenso de 0,09 mg/dl desde los 3 a los 12 meses de seguimiento, sin diferencias significativas en la evolución de la función renal ($p = 0,326$). Sin embargo los pacientes que desarrollan viremia positiva presentan una elevación de las cifras de Cr de 0,03 mg/dl al finalizar el seguimiento de los 12 meses con diferencias significativas ($p = 0,031$) respecto al resto de la población.

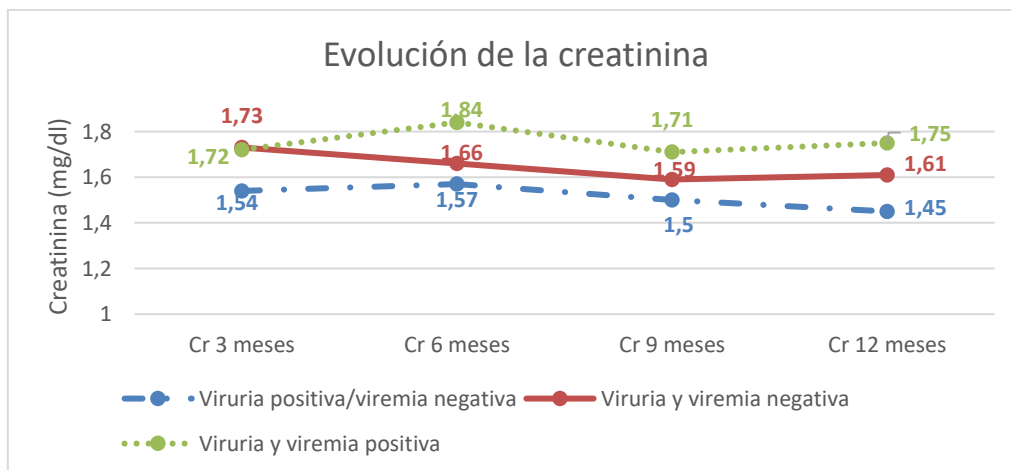


Gráfico 5: evolución de la creatinina (Cr).

Respecto a otros parámetros clínicos (tabla 24 y 25) no encontramos significación. De las alteraciones presentes en el sedimento urinario (proteinuria, hematuria y leucocituria) sólo hubo 2 pacientes en los que se pudiera atribuir al VBK y sólo uno de ellos biopsiado. Casi el 10% de los pacientes con viruria positiva desarrollaron estenosis ureteral, de los cuales, en casi la mitad no existía ninguna causa distinta al VBK. No hubo casos de cistitis hemorrágicas.

Tabla 24: complicaciones VBK (viruria)

		Vo positiva	P
Estenosis ureteral	Si	3 (4,1%)	0,569
	Si*	4 (5,5%)	
	No	66 (90,4%)	
Hematuria	Si	13 (17,8%)	0,836
	No	60 (82,2%)	
Proteinuria	Si	8 (11,0%)	0,245
	No	65 (89,0%)	
Leucocituria	Si	15 (20,5%)	0,961
	No	58 (79,5%)	

Vo: viruria. * Si, pero de causa isquémica.

Tabla 25: complicaciones VBK (viremia)

		Vs positiva	P
Estenosis ureteral	Si	2 (6,25%)	0,687
	Si*	2 (6,25%)	
	No	28 (87,5%)	
Hematuria	Si	7 (21,9%)	0,422
	No	25 (78,1%)	
Proteinuria	Si	4 (12,5%)	0,710
	No	28 (87,5%)	
Leucocituria	Si	7 (21,9%)	0,804
	No	25 (78,1%)	

Vs: viremia. * Si, pero de causa isquémica.

En cuanto al tratamiento, se disminuyó la inmunosupresión a todos los pacientes con viremia positiva. De los 41 pacientes con viruria positiva, se realizó descenso de la inmunosupresión en 19 casos sin llegar a positivizar la viremia en ninguno de ellos (tabla 26).

Tabla 26: tratamiento del VBK

	Disminución IS	No disminución IS
Viruria+/viremia +	32 (100%)	0 (0,0%)
Viruria+/viremia-	19 (46,3%)	22 (53,7%)

IS: inmunosupresión. +: positivo. -: negativo.

En la mayoría de los casos (86,3%) la disminución de la IS fue eficaz ($p < 0,001$) y solo 6 pacientes precisaron la administración de cidofovir que resultó efectivo ($p = 0,004$) precisando entre 3 y 5 dosis (tabla 27). En uno de los pacientes con cidofovir, a pesar del tratamiento continuó con positivización de la viruria durante más de 2 años, pero no se produjo la pérdida del injerto.

Durante el desarrollo de VBK como parte del tratamiento en 5 pacientes se cambió micofenolato por ImTOR. Dos de ellos precisaron cidofovir.

Se produjo rechazo agudo en 4 pacientes consecuencia de disminuir el tratamiento inmunosupresor. De estos pacientes:

- Paciente 1: episodio previo de rechazo, respuesta total. Cambio de micofenolato por ImTOR. Preciso administración de cidofovir.
- Paciente 2: único en el que se disminuye con viremia 1000 copias/ml. Datos de rechazo agudo humoral. Se cambia micofenolato por ImTOR. Respuesta parcial.
- Paciente 3: respuesta completa.
- Paciente 4: pérdida del injerto, rechazo agudo con respuesta parcial al tratamiento, posteriormente a pesar de negativizar el VBK en sangre y en orina continúa el deterioro progresivo de la función renal realizando una segunda biopsia en la que se confirman datos de nefropatía por VBK que lleva a la pérdida del injerto (único caso de pérdida por VBK, por tanto 3,1% de los pacientes que desarrollan viremia).

Tabla 27: eficacia del tratamiento

Eficacia de descenso IS		P
Si	44 (86,3%)	<0,001
No	7 (13,7%)*	
Cidofovir	6 (8,2%)	0,004

IS: inmunosupresión

*No se administró en 1 de los pacientes cidofovir porque se produjo la pérdida del injerto renal.

A pesar de que el número de pacientes que usan cidofovir es pequeño podemos observar que en estos pacientes la positivización en orina y sangre del VBK es más precoz, $p < 0,001$ y $p = 0,028$ respectivamente (tabla 28). Para el incremento de la creatinina en los 12 primeros meses, hay diferencias significativas para los pacientes con viremia y cidofovir positivo ($p = 0,037$) con un incremento de la creatinina de 0,45 mg/dl de 3 a 12 meses siendo más acentuado el deterioro de la función renal ($p = 0,007$).

Como complicaciones del uso de cidofovir, 2 pacientes presentaron leucopenia, pero sólo en uno de los casos se precisó estimulante de colonias granulocíticas (tabla 29).

Tabla 28: pacientes con uso de cidofovir

	Cidofovir	Media	Desviación	P
Pos.orina (d)	Si	48,50	13,16	<0.001
	No	83,69	54,07	
Pos.sangre (d)	Si	76,00	16,48	0,028
	No	106,96	58,91	
Neg.sangre (d)	Si	211,67	143,47	0,219
	No	123,35	157,97	
Neg.orina (d)	Si	433,00	379,78	0,132
	No	187,77	290,66	
FR (mg/dl)	Si	0,45	0,09	0,007
	No	-0,04	0,09	

Pos: positivización. Neg: negativización. FR: función renal. D: días.

Tabla 29: pacientes en tratamiento con cidofovir.

Edad	Sexo	Pos.o	Pos.s	C	Neg.s	Neg.o	Compl
48	M	46	52	4	235	1155	No
65	M	30	72	3	163	155	Leuc
45	M	39	69	5	405	590	Leuc
54	V	67	80	3	64	98	No
70	V	61	102	4	59	300	No
49	V	48	81	4	344	300	No

Pos.o: tiempo de positivización en orina (días). Pos.s: tiempo de positivización en sangre (días).

Neg.s: tiempo de negativización en sangre. Neg.o: tiempo de negativización en orina. C: número de dosis de cidofovir. Leuc: leucopenia. Compl: complicaciones.

En cuanto a la recidiva del VBK una vez se ha realizado el tratamiento sólo se detectó en 2 pacientes (recidiva de viruria).

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

A) Características de los pacientes trasplantados

En nuestra población de 254 pacientes encontramos una edad media de 51 años, con una mayor prevalencia del sexo masculino (65,7%) y la mayoría de raza europea (94,5%). La DM pretrasplante se presentó en el 8,3% de los pacientes, la etiología más frecuente de las enfermedades conocidas (no de la miscelánea) es la etiología glomerular y el grupo sanguíneo más prevalente es el "0". Para la mayoría fue su primer trasplante (91%) y sólo el 1% estaban hiperinmunizados. En el 74% de los casos la serología para CMV fue donante y receptor positivo y el 11% donante negativo con receptor positivo (por tanto en el 85% de los casos el receptor tenía serología de IgG positiva para CMV).

Si se comparan nuestros datos generales con los de otros autores en los que se analiza el VBK se ve que en la mayoría de los estudios no se definen todas las características demográficas de la población general lo que puede dificultar la extrapolación de los datos a otras poblaciones trasplantadas renales y la comparación entre los resultados obtenidos (anexo 2).

Asimismo sí destaca que, al igual que en nuestro caso, existe un predominio del sexo masculino, sin embargo la edad media es en general menor que la nuestra. El resto de los datos son muy variables y escasamente recogidos, destacando mayor prevalencia de raza caucásica (cuando se indica), tasa de DM pretrasplante casi siempre superior a la nuestra y serología de CMV IgG positiva para el receptor mucho menor que la nuestra.

B) Características de los donantes

Nuestra edad media fue 52 años, en el 90% de los casos fueron de cadáver y 2/3 óptimos. Tuvimos un tiempo de isquemia fría menor de 12 horas en el 69% de los casos, con una media de 9 horas.

En el anexo 3 recogemos estas características en los estudios revisados, destacando que en ellos es más frecuente el trasplante de vivo, sin indicar en general si el donante es óptimo o no, y con tiempos de isquemia fría superiores a los nuestros.

C) Características inmunológicas

Nuestros pacientes no recibieron medicación de inducción en su mayoría (85%), el número de incompatibilidades mayor o igual a 3 se presentó en el 80% de los casos y se inició tratamiento inmunosupresor con prednisona, tacrólimus y micofenolato (97%) que se mantuvo en el 92% de los pacientes. Además, del 15% que recibieron medicación de inducción sólo el 2,8% fue ATG y el 12,6% antiCD25.

En el anexo 3, donde analizamos las características inmunológicas, vemos que el número de incompatibilidades es similar al nuestro, sin embargo el uso de medicación de inducción es más habitual. En lo referente al tratamiento de mantenimiento la inmunosupresión es muy variable, siendo pocos los artículos en los que podemos encontrar nuestro mismo régimen como el más frecuente.

En resumen, podemos ver mucha variabilidad entre las poblaciones, destacando: una edad media menor que la nuestra, prevalencia del sexo masculino, mayor donante de vivo, mayor tiempo de isquemia fría, mayor uso de medicación de inducción y menor administración en general del tacrólimus como fármaco inmunosupresor de mantenimiento.

5.2 POBLACIÓN DEL VBK

A) Criterios de inclusión y exclusión

Hemos incluido, todos los pacientes mayores de 18 años con trasplante renal funcional al menos 1 año, excluyendo el doble trasplante. Sin embargo, es llamativo que en muchos de los estudios no se indican cuáles han sido los criterios, y en otros no excluyen los dobles trasplante lo que lo diferencia de nuestro estudio y dificulta la comparación.

B) Epidemiología

La incidencia es muy variable y precisa criterios consensuados para poder comparar entre poblaciones.

Hemos definido siguiendo las guías KDIGO⁴¹, viruria positiva como PCR en orina superior a 1×10^7 copias/ml (28,4% de nuestra población), viremia positiva como PCR en sangre superior a 1×10^4 copias/ml (12,6%), y la nefropatía por VBK cuando se realiza biopsia renal en la que se presente datos compatibles con el VBK (2,7%). Aunque en la literatura están descritas pérdidas del injerto de hasta el 50% de los pacientes con nefropatía por VBK² en nuestro estudio sólo se produjo la pérdida en 1 paciente (3,1%).

A pesar de que actualmente está establecido que la viruria precede la viremia, niveles superiores de viruria 1×10^7 copias/ml son predictores del desarrollo de viremia y niveles de viremia superiores a 1×10^4 copias/ml se relacionan con daño a nivel del injerto renal y desarrollo de nefropatía por VBK con deterioro de la función renal que puede llevar a la pérdida del injerto⁴¹, vemos que en la literatura no todos consideran este protocolo de detección de viruria y viremia en sus poblaciones, presentando diferentes puntos de corte que explica la variabilidad que existe en la incidencia y que dificulta la comparación (ver anexo 4).

Todos coinciden en diagnosticar la nefropatía por VBK mediante biopsia, pero es importante tener en cuenta varios aspectos:

- Realización de biopsia en diferentes escenarios: de protocolo, o ante el deterioro de la función renal.
- Diferentes puntos de corte para la viremia y la viruria sin tener claro cuál es el más adecuado.
- Protocolo de detección precoz: no está establecido en todos los hospitales la detección de viruria o la viremia y el tratamiento (descenso de la inmunosupresión) ante la detección, lo que podría evitar el deterioro de la función renal y la biopsia.
- Lesión renal focal: una biopsia negativa no descarta la afectación por el VBK.

En cuanto a los límites de viruria y viremia, la variabilidad que existe puede llevar a sobreestimar o infraestimar la incidencia. Además en relación con la viruria, dado que no se asocia con la presencia de daño a nivel renal (aunque en general precede a la viremia), muchos autores no la determinan lo que puede conllevar un diagnóstico tardío de la enfermedad.

Por otro lado, no siempre se indica el método de detección utilizado ni el genotipo detectado, y hay que recordar, que existen diferentes genotipos y normalmente sólo se detecta el genotipo 1 que es el más frecuente, por lo que resultados negativos de la PCR para el genotipo 1 no descarta la presencia de VBK.

Todo esto dificulta saber la incidencia real y el aumento de la misma con el cambio de fármacos inmunosupresores, aunque sí que hay autores como Chung et al.¹⁴ y Vasudev et al.⁶⁹ que revisan su propia población a lo largo de los años de seguimiento detectando este aumento del VBK en años posteriores de seguimiento.

Si analizamos los artículos que usan los mismos criterios diagnósticos de viruria y viremia que nosotros, la incidencia en general es menor, pero en todos ellos, la población es más joven, lo que refuerza, como veremos más adelante, que la edad es un factor de riesgo para el desarrollo de VBK. Además hay que tener en cuenta que el problema del VBK está con el desarrollo de la nefropatía que es la que produce la pérdida del injerto renal. A pesar de tener datos de viruria superiores a los de los demás, y en ocasiones también de viremia, nuestra tasa de nefropatía es de las más bajas, probablemente en relación con el protocolo de detección precoz y reducción de la inmunosupresión que previene el deterioro de la función renal.

El protocolo de prevención del desarrollo de nefropatía no está en todos los hospitales aceptado, e incluso Soleymanian et al.⁷⁰ indican que si la incidencia de la población es baja no es necesario realizarlo. No obstante, hay que ver que el estudio que presentan tiene pacientes con una edad media mucho más joven que la nuestra, y además sólo se han incluido 32 sujetos por lo que no es una muestra representativa.

Respecto al momento de presentación tenemos la incidencia mayor en el primer año postrasplante sobre todo en los 4 primeros meses. A pesar de que hay datos que orientan a que es el primer año del postrasplante el momento de mayor incidencia, en los artículos el tiempo hasta el diagnóstico está poco analizado y normalmente haciendo referencia al momento confirmatorio por biopsia de la nefropatía por VBK^{27,28,71,72,73} que suele oscilar entre los 6-12 meses del postrasplante. Kuten et al.⁷⁴ analizan la presentación mediante viremia encontrando una media de 5,6 meses. Estos datos van a favor, como hemos comentado que la viremia precede al daño a nivel del injerto renal (nefropatía) y debemos insistir en la detección precoz.

Podemos concluir tras analizar los estudios, que todas estas diferencias dificultan poder comparar los datos que existen a nivel global, que la incidencia real es desconocida, y que cada población debe de analizar sus datos para saber el impacto que puede tener en su población trasplantada. Además, deberíamos utilizar los mismos criterios (establecidos en las guías KDIGO⁴¹) e incentivar los estudios en la población española, ya que son muy escasos y la mayoría casos clínicos aislados, sólo encontrando tres estudios en los que se determine la incidencia, López et al.⁷⁵ y Arias et al.⁷⁶ en población adulta y Zarauza et al.⁷⁷ en población pediátrica.

C) Factores de riesgo

1. Receptor

Si se analizan los factores de riesgo para el desarrollo de VBK, vemos que existe mucha variabilidad, y que en ninguno de los estudios se encuentran todos los factores de riesgo descritos (ver anexo 5).

En nuestro estudio hemos encontrado diferencias significativas para la edad (mayor edad, mayor riesgo de desarrollo de VBK tanto viruria como viremia) con una edad de 53 años (pacientes con viruria) frente a 50 años (población general) y $p = 0,046$ y con edad de 56 años (pacientes con viremia) frente a 50 años (población general) con $p = 0,003$.

En cuanto a la edad, son los estudios que presentan una edad media similar a la nuestra los que lo encuentran como factor de riesgo siendo muchos los artículos en los que no lo presentan como un factor de riesgo significativo (probablemente por tener una población más joven). Es posible que una mayor edad se relacione con una peor inmunidad celular que sea lo que facilita la proliferación viral.

Respecto a otros factores que se han descrito como la raza, dado que más del 90% de nuestros pacientes eran de raza caucásica no nos permite analizar este factor de modo adecuado. Por otro lado, otros como la DM no son ni siquiera analizados en la mayoría de los trabajos. Con relación al grupo sanguíneo la incompatibilidad de grupo sí que se ha presentado como factor de riesgo, aunque realmente era comparado con la incompatibilidad de HLA³³, y es un factor poco analizado dado que son una población escasa entre los trasplantados renales, por ejemplo, en nuestro estudio no había ningún paciente con grupo sanguíneo incompatible. La correlación con la infección por CMV, hay que tener en cuenta que en algunos estudios se indica como factor de riesgo en otros no hay relación. Quiero destacar el estudio de Elfadawy et al.⁷⁸ que lo indican como factor protector probablemente en relación con que ante el diagnóstico de CMV disminuyen la inmunosupresión el cual juega un papel como factor de confusión y debe ser el real responsable de que no se produzca activación del VBK.

Otro factor que hemos analizado, no valorado previamente en los estudios, es si las transfusiones sanguíneas tienen más riesgo de desarrollar el VBK, lo que iría a favor de una transmisión sanguínea pero no hemos encontrado que exista una relación para pensar que esto pueda ser así.

Aunque es difícil encontrar estudios en los que se establezca una relación significativa de todos los factores de riesgo, hay que tener en cuenta el número de pacientes con los que cuentan los estudios, ya que son factores de riesgo descritos sobre todo en estudios multicéntricos como el de Dharnidharka et al.²⁶, por lo que el escaso número de sujetos puede ser un factor limitante para encontrar significación.

Esto hace que sea complicado saber realmente los factores que pueden influir en el desarrollo del VBK. Además, en ocasiones se habla de riesgo para desarrollo de nefropatía y en otros para viruria o viremia por lo que parece que los factores de riesgo no están del todo aclarados.

2. Del injerto

El papel del donante en esta patología no está del todo aclarado, aunque progresivamente se va dando mayor valor a la influencia que pueda tener.

Nosotros encontramos entre los factores del donante una mayor prevalencia del VBK en parejas de receptores (mismo donante) que desarrollan VBK ($p = 0,008$). La importancia de que exista esta relación sugiere un papel relevante en el donante como posible transmisor. Además, en más de la mitad de los casos, ambos desarrollan viremia lo que puede sugerir una mayor virulencia por parte de la cepa del VBK. Estos datos van a favor como han encontrado otros autores^{16,32,35}, de que el donante probablemente juega un papel relevante y debemos orientar nuestros estudios no sólo en el receptor sino en el pretrasplante al donante.

A pesar de que probablemente el donante tiene un papel relevante en la transmisión del VBK es un dato poco analizado habiendo encontrado en ocasiones la edad del donante como un posible factor de riesgo^{26,27} aunque nosotros no encontramos esta relación. Si pasamos a analizar otros factores como es el mayor tiempo de isquemia fría, que ha sido definido como factor de riesgo en algunos artículos², vemos que no somos los únicos (aunque sin claras diferencias significativas) que han encontrado un tiempo de isquemia fría menor en la población del VBK: por ejemplo, Vasudev et al.⁶⁹ (en este caso para nefropatía) o Hentalerä et al.⁷⁹ (para viremia), por lo que parece, que a pesar de que se ha descrito como factor de riesgo esto no está del todo aclarado. No obstante, tenemos en la mayoría de los pacientes un tiempo de isquemia fría menor de 12 horas, por lo que estos tiempos tan bajos puede influir en nuestros resultados.

Por otro lado, el retraso en la función inicial del injerto que Medeiros et al.² describen como factor de riesgo sin aportar bibliografía que lo avale y que no es tenido en cuenta en muchas ocasiones, en nuestro caso se presenta como factor protector ($p = 0,046$) que coincide con los datos de Dharnidharke et al.²⁶ que es uno de los estudios con mayor población que analizan el VBK aunque en nuestro caso sólo lo hemos encontrado para la viruria.

El retraso en la función del injerto como factor protector, así como el menor tiempo de isquemia fría en los pacientes con VBK, puede apoyar a que el donante sea el trasmisor del virus y la mayor isquemia en el injerto impida la reactivación.

Por tanto, la aparición en parejas con el mismo donante, el menor tiempo de isquemia, menor retraso en la función del injerto así como la mayor precocidad de positivización y gravedad en los que positivizan precozmente como comentaremos posteriormente, hace que posiblemente exista un papel relevante en cuanto a la transmisión del VBK por parte del donante por lo que es interesante conocer el status serológico o la replicación del donante previo al trasplante dado que podría ser un factor de riesgo.

3. De la inmunosupresión

Existe debate sobre si es la intensidad de la inmunosupresión la que predispone o el tipo de fármacos.

En nuestra población no hemos encontrado diferencias para ninguno de los factores relacionado con los fármacos inmunosupresores analizados, pero hay que realizar una serie de puntualizaciones.

En primer lugar, la medicación de inducción ha sido muy poco utilizada si comparamos con otras series (anexo 3) y no obstante son pocos los que la encuentran como un factor de riesgo^{23,26}.

Cuando valoramos el tipo de terapia de mantenimiento son más los estudios que abogan que el régimen inmunosupresor con inhibidores de la calcineurina, sobre todo con tacrólimus, puede ser un factor de riesgo encontrando menor incidencia en los pacientes con ciclosporina pero, aparte de que no sea un dato siempre constatado, hay que tener en cuenta que nuestro número de pacientes con ciclosporina es muy bajo como para poder analizar este factor de modo adecuado. Respecto al tacrólimus tampoco encontramos diferencias significativas pero dado que prácticamente toda la población llevaba este tratamiento no teníamos “grupo control” con inmunosupresión diferente con la que comparar. Sin embargo, a pesar de que casi todos los pacientes llevaban tacrólimus (descrito como factor de riesgo) nuestros datos de incidencia de nefropatía por VBK son menores de los de otros estudios.

No solo analizamos si el tacrólimus puede ser factor de riesgo sino si existe relación entre los niveles de tacrólimus y la positivización/negativización en orina/sangre del virus sin encontrar relación significativa. Son pocos los artículos que analizan este dato, y además es difícil de evaluar dado que los niveles varían a lo largo del primer año postrasplante en función de la etapa en la que nos encontremos, pero Hentalerä et al.⁷⁹ encuentran que los pacientes que no desarrollan viremia tienen niveles más altos de tacrólimus ($p = 0,03$), que parece paradójico si pensamos que este fármaco puede predisponer al VBK.

Respecto al uso de bolos de esteroides que algunos autores sí que han definido como factor de riesgo sin que exista unanimidad en este aspecto, hay que tener en cuenta que estos pacientes presentaban un rechazo agudo que también ha sido considerado un factor de riesgo por lo que uno u otro pueden estar jugando un papel como factor de confusión.

Si pasamos a hablar de medicación que pueda ser un factor protector entramos en el campo de los ImTOR. Se presentan como fármacos que pueden disminuir la predisposición a infecciones virales, pero han sido poco utilizados en nuestra población sin encontrar que los pacientes en tratamiento con este fármaco tuvieran menor incidencia del VBK (aunque de los tratados sólo 3 casos presentaron viruria y ninguno viremia).

En general los artículos que hablan de estos fármacos y la relación con el VBK son más recientes a los datos de nuestro estudio y sobre todo basados en el cambio de tratamiento una vez se desarrolla el VBK^{80,81,82} aunque Dharnidharka et al.²⁶ lo usan en el tratamiento de mantenimiento describiéndolo como factor protector.

Por tanto podemos ver que en cuanto al tratamiento inmunosupresor no está del todo aclarado que papel juega.

D) Clínica

Como bien sabemos, el VBK produce deterioro de la función renal pudiendo producir la pérdida del mismo. No cabe duda de esto, lo que hace que los artículos no analicen si el VBK produce deterioro de la función renal, sino si puede conllevar un mayor deterioro de la función renal a largo plazo.

El descenso en la supervivencia del injerto podemos verlo claramente en los pacientes que desarrollan nefropatía por VBK^{24,27,69,84} e incluso Hentalerä et al.⁷⁹ al igual que nosotros lo encuentra para la viremia, apoyando que es la viremia lo que se relaciona con la nefropatía BK y demuestra la importancia de prevenir el desarrollo del VBK antes de que se produzca este daño.

En nuestro caso en los pacientes con viremia positiva el aumento de Cr es de 0,03 mg/dl y aunque parece no ser importante el incremento, sí se encuentran diferencias significativas sobre todo teniendo en cuenta que la función renal tiende a mejorar hasta su estabilización a lo largo del primer año postrasplante. Esta elevación de Cr no se produce en los pacientes con viruria como indican Schiavelli et al.⁸³.

El análisis de otros datos para detectar el desarrollo de nefropatía por VBK como la leucocituria, hematuria o proteinuria (dado que produce una nefritis intersticial focal a nivel renal) no se valora en los estudios, probablemente porque no se ha conseguido encontrar un patrón claro que relacione de modo directo alteraciones en el sedimento con esta patología renal.

En nuestro caso, son pocos los pacientes que presentan alteraciones urinarias sólo justificadas por la presencia del VBK por lo que es un factor a tener en cuenta, pero no podemos justificar alteraciones del sedimento urinario directamente por el VBK sobre todo si no existe deterioro de la función renal.

D) Diagnóstico

El diagnóstico de la nefropatía por VBK se realiza mediante biopsia renal siendo importante la detección precoz antes de que se produzca el daño a nivel del injerto. Esta detección precoz se puede hacer mediante viruria y viremia siendo como podemos ver en nuestros datos la viruria más precoz que la viremia. El tiempo de positivización es un dato muy relevante dado que nos muestra que es el primer año postrasplante cuando se presenta la viruria/viremia, no existiendo en nuestro caso ninguno que lo haga después.

Además, podemos ver que en las parejas de riñón con VBK son más precoces en la positivización pudiendo ser otro dato que apoya el papel relevante del donante. Podemos considerar la positivización precoz un factor de gravedad del VBK dado que todos los pacientes que precisaron cidofovir presentaron una positivización precoz (casi todos antes de los 3 meses) lo que podría ser debido a una mayor virulencia por no presentar el receptor anticuerpos preformados para el genotipo del donante.

No se realizó biopsia renal en los pacientes que no presentaban deterioro de la función renal dado que esto es un tema controvertido. Podemos ver como Sood et al.⁸⁵ realizan biopsia renal en pacientes con viremia positiva sin disfunción renal detectando sólo en el 21% de los casos la presencia de datos de nefropatía por VBK.

E) Tratamiento

Nuestra pauta de descenso de micofenolato y tacrólimus resultó efectivo en el 86%. Si comparamos con otros autores (ver anexo 6), confirmamos que los protocolos seguidos son muy variables pero en la mayoría basados en disminuir la inmunosupresión más que en realizar cambios en la misma.

Los autores coinciden en que el descenso de esta inmunosupresión (antimetabolito e inhibidor de la calcineurina) es efectivo y seguro, con pocos efectos secundarios y con una disminución importante de la pérdida del injerto renal, con negativización del virus tras el descenso de inmunosupresión y estabilización o mejoría de las cifras de Cr. El descenso de la inmunosupresión favorece la mejor respuesta antiviral del paciente y por tanto, parece que existe una mejor respuesta al descenso de la inmunosupresión respecto a otras pautas basadas en el cambio del fármaco inmunosupresor.

Otras opciones que se valoran dado que en la literatura está descrita una menor incidencia del VBK en los pacientes con ImTOR⁸⁶, es el cambio de uno de los fármacos inmunosupresores (micofenolato en el caso de nuestros pacientes) por un ImTOR que además permite disminuir más los niveles de tacrólimus en sangre aunque esto no se respalda en todos los artículos^{83,87}.

Esta estrategia en nuestro caso, es difícil de valorar dado que fue utilizada en pacientes con persistencia de copias positivas y deterioro de la función renal tras el descenso de inmunosupresión y por tanto, en un escaso número de pacientes (sólo 5), sin encontrar diferencias significativas precisando a pesar del cambio en 2 pacientes la administración de cidofovir por lo que es difícil de valorar si el ImTOR ayudó en la negativización o fue el tiempo y la coadyuvancia al tratamiento.

Aunque no ha sido uno de los objetivos del estudio, podemos ver que a los pacientes en los que se desciende la inmunosupresión con viremia positiva no desarrollan viremia. Es difícil de analizar porque no sabemos si esos pacientes la hubieran desarrollado, pero es un dato a tener en cuenta. Hay autores como Broeders et al.⁸⁸ que realizan descenso de inmunosupresión ante viremia superior a 1×10^7 copias/ml sin encontrar mayor riesgo de rechazo agudo ni peor evolución de la función renal por lo que es posible que este descenso precoz evite mayores pérdidas renales.

Si buscamos en la literatura no hay comparativas que se decanten a favor de una u otra estrategia, siendo los estudios más recientes los que se inclinan por la asociación de tacrólimus con ImTOR como una buena opción terapéutica⁸⁰.

Sin embargo Wojciechowski et al.⁸² compara la disminución de dosis de micofenolato manteniendo niveles de tacrólimus entre 4-10 ng/ml respecto al cambio de micofenolato por everolimus (niveles entre 3-8 ng/ml) manteniendo niveles de tacrólimus (niveles entre 3-6 ng/ml) sin encontrar diferencias significativas entre los grupos y con efectos secundarios que obligaron a la suspensión del tratamiento con everolimus en algunos pacientes (síntomas gastrointestinales, rash, elevación de transaminasas, hipertrigliceridemia).

En caso de que el descenso de inmunosupresión no sea efectivo, existen terapias coadyuvantes como el cidofovir o la leflunomida. Las estrategias basadas en la leflunomida⁸⁹ presentan muchos efectos secundarios (citopenia, astenia, diabetes, neumonía) con mayor pérdida del injerto renal y menor respuesta completa (estabilización o mejoría de la función renal) y siendo un protocolo menos eficaz por lo que no parece una estrategia adecuada. Sin embargo respecto al cidofovir vemos en nuestro caso que ha conseguido negativizar la viremia en todos y aunque está debatido, muchos autores, al igual que nosotros encuentran efectividad en el mismo^{27,55,60,90}. Por tanto, dada la importancia de tratar esta patología y evitar la pérdida del injerto, debemos tener en cuenta el cidofovir en los pacientes que no respondan al descenso de inmunosupresión ya que gracias a su actividad antiviral puede ayudar a conseguir la negativización.

Las complicaciones derivadas del tratamiento pueden ser varias:

- Descenso de inmunosupresión: riesgo de rechazo agudo
- Cidofovir: riesgo de leucopenia y deterioro de la función renal.

En nuestros pacientes sólo se presentó rechazo agudo secundario al descenso de inmunosupresión en 4 pacientes (8%), con buena respuesta al tratamiento excepto en un paciente, que se produjo la pérdida del injerto, pero como consecuencia de la nefropatía por VBK que no respondió al tratamiento.

En el anexo 6 podemos ver que la complicación más frecuente es el rechazo agudo, en general con tasas superiores a las nuestras lo que nos lleva a recomendar realizar el descenso de inmunosupresión en los casos que esté indicado y con precaución.

El momento en el que hay que realizar el tratamiento también es un punto de debate. Cuando tenemos biopsia confirmatoria de la presencia de VBK en el injerto renal está claro que hay que tratarla, pero es importante saber que dado que el desarrollo de nefropatía ya se relaciona con peor función a largo plazo, debemos intentar prevenir antes de que se produzcan las lesiones. Esto es lo que justifica que realicemos detección precoz de viruria y viremia con descenso de la inmunosupresión ante la detección y que nuestras tasas de nefropatía y pérdida renal sean tan bajas. Estudios a favor de esta estrategia son por ejemplo el de Chung et al.¹⁴ en el que en el estudio prospectivo descienden la inmunosupresión en los pacientes con viremia positiva consiguiendo un descenso de la tasa de nefropatía por VBK del 3,7% (estudio retrospectivo) al 0,7%. Además, los autores en los que no se incluye un adecuado protocolo de detección precoz y con tratamiento una vez que existen lesiones a nivel del injerto⁹¹ presentan altas tasas de pérdida del injerto a pesar de realizar descenso de inmunosupresión.

Como complicaciones del cidofovir sólo hubo leucopenia en 2 pacientes y tenemos que tener en cuenta, que los pacientes a los que se les administra cidofovir tienen peor función renal (incremento de 0,45 mg/dl) y esto no sabemos si puede estar más relacionado con la evolución de la nefropatía por VBK y/o a que el cidofovir pueda jugar un papel empeorando también la función renal.

Destacar que el cidofovir, es una herramienta eficaz no solo valorada en nuestro estudio, si no que Kuypers et al.⁵⁸ que sin protocolo de detección y con tasas de pérdida del injerto renal del 42% consigue mantener la viabilidad del injerto renal en todos los pacientes a los que se les administra cidofovir.

El tiempo de negativización medio tras el descenso de inmunosupresión es muy variable, debido probablemente a diferentes grados de afectación del VBK, presentando en nuestra serie para la viruria una media de aproximadamente 7 meses y para la viremia de 4 meses siendo siempre más precoz la negativización de la viremia.

Es llamativo que en la mayoría de los estudios en los que hablan de tratamiento, no informan del tiempo de negativización (ver anexo 6) el cual es un dato muy interesante para poder valorar los diferentes protocolos de tratamiento y que nos permitiría ver si alguno de ellos consigue una negativización más precoz, aunque podemos ver que son más tardíos los nuestros^{27,89} presentando, no obstante protocolos distintos al nuestro por lo que iría aún más a favor de nuestra adecuada estrategia de tratamiento. Hay que tener presente que como podemos ver en nuestra serie hay pacientes que tardan mucho tiempo en negativizar (más de 2 años) por lo que el seguimiento debe de continuarse hasta la negativización completa en sangre y orina.

En cuanto a la recidiva tras el tratamiento sólo se presentó en 2 pacientes y en ambos fue al inicio de implementar en el hospital la detección del VBK por lo que probablemente serían falsas negativizaciones. En el resto de los pacientes tratados no hubo recidiva, al igual que sucede en los estudios consultados que no se presentan recidivas en el seguimiento (o no se informa de si suceden) por lo que parece que una vez inhibida la replicación del VBK y manteniendo niveles de inmunosupresión bajos se mantiene la inactividad.

Nuestras tasas de nefropatía por VBK que comparadas con otros estudios son bastantes bajas, se justifican probablemente gracias a este régimen de prevención y tratamiento.

5.3 OTRAS COMPLICACIONES POSTRASPLANTE

Además del VBK, en nuestra población se han presentado otra serie de complicaciones habituales del postrasplante.

Presentamos una tasa de leucopenia del 42,5%, la mayoría leve y en relación con fármacos siendo en una pequeña proporción en relación con el cidofovir utilizado para el VBK (aunque representa la tercera parte de los pacientes en los que se usó).

El deterioro de la función renal ocurrió en el 40% de nuestra población con pérdida del injerto renal en 12 pacientes (4,7%) pero como pudimos ver en las tablas 9, 10 y 11 sólo en el 11% fue secundario al VBK y sólo condujo a la pérdida del injerto en 1 de los pacientes por esta causa.

Casi la mitad de los pacientes presentaron infección o enfermedad por CMV y un retraso en la función inicial del injerto en 1/3 de los pacientes. La diabetes de novo apareció en el 21,3%. El rechazo agudo sucedió en el 16,2% de los pacientes y sólo el 10% de los mismos como consecuencia del tratamiento para el VBK.

En la mayoría de los estudios no analizan todas estas complicaciones, aunque podemos destacar algunos como el de Renoult et al.⁹² que presentan en el 16,3% de los casos retraso en la función renal del injerto (menor que en nuestro caso), una tasa de rechazo agudo del 22,8% (mayor que la nuestra), con nuestra misma tasa de DM postrasplante (21,7%) e infección CMV del 18,48% (menor que en nuestra población) aunque no definen el límite para considerar positivo el CMV (indican que la detección ya es considerada infección).

5.4 RESUMEN

Con el estudio realizado se cumplen todos los objetivos que hemos planteado.

Podemos ver una mayor predisposición en receptores de mayor edad sin encontrar otros factores que podamos considerar significativos. Además hemos encontrado un posible papel del donante en la reactivación del virus que nos hace plantearnos que es un punto poco analizado y que debemos de orientar nuestros estudios a valorar el estatus pretrasplante del donante por la posible mayor predisposición que puede suponer.

El protocolo de detección precoz del virus es una herramienta eficaz para evitar la pérdida del injerto renal, detectando casos a lo largo de todo el primer año postrasplante (no sólo en los primeros meses) por lo que es una causa que debemos de tener siempre presente, monitorizada y tenida en cuenta ante la disfunción del injerto renal siendo fundamental el seguimiento hasta la negativización, con muy escaso riesgo de reactivación una vez negativizado.

Los criterios diagnósticos unificados son fundamentales siendo la detección en orina más precoz que en sangre y ambas los únicos datos de replicación que podemos encontrar. La disfunción del injerto renal es la única manifestación clínica objetivada.

El tratamiento más efectivo parece ser el descenso de la inmunosupresión con coadyuvancia de cidofovir en los pacientes que no responden al descenso de la inmunosupresión o tengan alto riesgo de rechazo agudo (hiperinmunizados).

Por otro lado se deben de promover los estudios en la población española dado el escaso número de artículos publicados que existen.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. En nuestra población y con los criterios diagnósticos definidos en nuestro estudio, tenemos una incidencia de viruria del 28,4%, de viremia del 12,6% y de nefropatía por VBK comprobada por biopsia del 2,7%.
2. La detección precoz se muestra eficaz. La respuesta al tratamiento ha sido muy buena consiguiendo en el 96,9% de los pacientes la negativización de la viremia (con un tiempo medio de 4 meses). Sólo un paciente de los 32 a los que se les detectó la viremia ha perdido el injerto, lo que supone un 3,1%.
3. Al analizar los factores de riesgo sólo hemos encontrado como factor de riesgo la edad del receptor (mayor edad mayor predisposición tanto para viruria como viremia). En lo referente a la raza, sexo, DM, CMV, incompatibilidades, inmunosupresión y el rechazo no encontramos diferencias significativas. Respecto al retraso en la función del injerto tiene una relación inversa (más retraso menos VBK) y detectamos un menor tiempo de isquemia fría en los pacientes con VBK, siendo preciso más estudios para aclarar este aspecto.
4. Aunque el descenso de la inmunosupresión supone un riesgo de rechazo agudo, es efectivo para evitar la nefropatía por VBK y probablemente no existe tanto riesgo de rechazo agudo como cabría esperar. La coadyuvancia de tratamiento con cidofovir es efectiva, aunque no podemos descartar que se produzca deterioro de la función renal en relación con su administración.
5. Encontramos datos que nos orientan a que probablemente existe un papel relevante del donante (menor tiempo de isquemia fría, menor retraso en la función del injerto, mayor incidencia en parejas del mismo donante que además presenta positividad más precoz y mayor gravedad). Se precisan más estudios para aclarar este punto por lo que hemos iniciado en nuestro hospital la detección de viruria en el donante cadáver.
6. En cuanto a la clínica detectamos al VBK como productor de deterioro de la función renal y posiblemente de algunos de los casos de estenosis ureteral.

7. Debemos realizar protocolos para la detección precoz realizando un seguimiento estrecho hasta la negativización. La positivización en orina es más precoz que en sangre (media de 80 y 101 días respectivamente) y la negativización más tardía en orina que en sangre, manteniéndose en algunos casos durante más de 2 años, por lo que es preciso mantener una vigilancia hasta la negativización completa.
8. Hay necesidad de unificar criterios diagnósticos para minimizar la pérdida del injerto renal por esta causa y saber la incidencia real en las poblaciones.
9. Deberíamos promover los estudios en la población española sobre el VBK dado que son escasas las publicaciones que existen.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Burgos D, Jironda C, Martín M, González-Molina M, Hernández D. Nefropatía asociada a infección por poliomavirus BK. *Nefrología*. 2010;30(6):613-7.
2. Medeiros M, Alberú J, García GR, Fuentes Y, Velasquez L. Virus polioma en trasplante renal. *Nefrología*. 2008; 28(2):203-11.
3. De Gascun CF, Carr MJ. Human polyomavirus reactivation: disease pathogenesis and treatment approaches. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:373579. doi:10.1155/2013/373579.
4. Yogo Y, Sugimoto C, Zhong S, Homma Y. Evolution of the BK polyomavirus: epidemiological, anthropological and clinical implications. *Rev.Med.Virol*. 2009;19:185-99.
5. Zhong S, Randhawa PS, Ikegaya H, Chen Q, Zheng HY, Suzuki M et al. Distribution patterns of BK polyomavirus (BKV) subtypes and subgroups in American, European and Asian populations suggest co-migration of BKV and the human race. *J. Gen. Virol*. 2009;90:144-52.
6. Sharma PM, Gupta G, Vats A, Shapiro R, Randhawa PS. Polyomavirus BK non-coding control region rearrangements in health and disease. *J.Med.Virol*. 2007;79,1199-207.
7. Nishimoto Y, Takasaka T, Hasegawa M, Zheng HY, Chen Q, Sugimoto C, et al. Evolution of BK Virus based on complete genome data *J.Mol.Evol*. 2006;63:341-52.
8. Varella RB, Zalona ACJ, Diaz NC, Zalis MG, Santoro-Lopes G. BK polyomavirus genotypes Ia and Ib1 exhibit different biological properties in renal transplant recipients. *Virus Res*. 2018;243:65–8.
9. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Wali R, Cubitt CL, Ramos E. BK Polyoma Virus allograft nephropathy: ultrastructural features from viral cell entry to lysis. *Am J Transplant*. 2003;3(11):1383–92.
10. Bressollette-Bodin C, Coste-Burel M, Hourmant MM, Renaudin K, Imbert-Marcille BM. Le virus BK: état des connaissances en 2003 et particularités de l'infection en transplantation rénale. *Virologie*. 2003;7(6):433-44.

11. Informe de diálisis y trasplante 2015. XLVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. Senefro.org [Internet]. España: senefro. [actualizado 2016, citado 20/07/2016]. Disponible en: <http://www.senefro.org/contents/webstructure/reerOviedo2016.pdf>.
12. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (BK) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet*. 1971; 1(7712):1253-7.
13. Purighalla R, Shapiro R, McCauley J, Randhawa P. BK virus infection in a kidney allograft diagnosed by needle biopsy. *Am J Kidney Dis*. 1995;26:671-3.
14. Chung BH, Hong YA, Kim HG, Sun IO, Choi SR, Park HS, et al. Clinical usefulness of BK virus plasma quantitative PCR to prevent BK virus associated nephropathy. *Transpl Int*. 2012;25(6):687–95.
15. Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation. *Kidney Int*. 2006;69(4):655-62.
16. Schwarz A, Linnenweber-Held S, Heim A, Framke T, Haller H, Schmitt C. Viral origin, clinical course, and renal outcomes in patients with BK virus infection after living-donor renal transplantation. *Transplantation*. 2016;100(4):844-53.
17. Pastrana DV, Ray U, Magaldi TG, Schowalter RM, Çuburu N, Buck CB. BK Polyomavirus genotypes represent distinct serotypes with distinct entry tropism. *J Virol*. 2013;87(18):10105-13.
18. Polo C, Perez JL, Mielnichuck A, Fedele CG, Niubo J, Tenorio A. Prevalence and patterns of polyomavirus urinary excretion in immunocompetent adults and children. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(7):640-4.
19. De Paolis P, Gervasio E, Tedesco M, Favaro A, Lappelli M, Abbate I, et al. Impact of preemptive reduction of immunosuppression with serial monitoring for BK virus replication in renal transplant recipients undergoing short-term evaluation. *Transplant Proc*. 2009;41:1207-9.
20. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: Interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation*. 2005;79(10):1277–86.

21. Randhawa P, Uhrmacher J, Pasculle W, Vats A, Shapiro R, Eghtsead B, et al. A comparative study of BK and JC virus infections in organ transplant recipients. *J Med Virol.* 2005;77(2):238-43.
22. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant.* 2005;5(3):582–94.
23. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2002;347(7):488-96.
24. Mengel M, Marwedel M, Radermacher J, Eden G, Schwarz A, Haller H, et al. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: Influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(6):1190-6.
25. Hirsch HH, Vincenti F, Friman S, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, et al. Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: A prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant.* 2013;13(1):136-45.
26. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Abbott KC. An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States. *Transplantation.* 2009;87(7):1019-26.
27. Yoon SH, Cho JH, Jung HY, Choi JY, Park SH, Kim YL, et al. Clinical impact of BK virus surveillance on outcomes in kidney transplant recipients. *Transplant Proc [Internet]. Elsevier Inc.* 2015;47(3):660–5. Disponible from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.11.051>
28. Prince O, Savic S, Dickenmann M, Steiger J, Bubendorf L, Mihatsch MJ. Risk factors for polyoma virus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(3):1024-33.
29. Schold JD, Rehman S, Kayler LK, Magliocca J, Srinivas TR, Meier-Kriesche H. Treatment for BK virus: incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant recipients in the United States. *Transplantation.* 2009;22:626-34.

30. Thangaraju S, Gill J, Wright A, Dong J, Rose C, Gill J. Risk factors for BK Polyoma Virus treatment and association of treatment with kidney transplant failure: insights from a paired kidney analysis. *Transplantation*. 2016;100(4):854-61.
31. Schiavelli R, Bonaventura R, Rial MC, Petrone H, Pujol GS, Gaite LJ et al. First epidemiologic study in Argentina of the prevalence of BK Viruria in kidney transplant patients. *Transplantation Proceedings*. 2004;46:3010-4.
32. Bohl DL, Storch GA, Ryschkewitsch C, Gaudreault-Keener M, Schnitzler MA, Major EO, et al. Donor origin of BK Virus in renal transplantation and role of HLA C7 in susceptibility to sustained BK Viremia. *Am J Transplant*. 2005;5:2213-21.
33. Sharif A, Alachkar N, Bagnasco S, Geetha D, Gupta G, Womer K, et al. Incidence and outcomes of BK Virus allograft nephropathy among ABO and HLA incompatible kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1320-7.
34. Hashim F, Rehman S, Gregg JA, Dharnidharka VR. Ureteral Stent placement increases the risk for developing BK Viremia after kidney transplantation. *J Transplant*[Internet]. 2014;2014:459747. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/459747>.
35. Research Shah KV. Human polyomavirus BKV and renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15(6):754-5.
36. Mohamed M, Parajuli S, Muth B, Astor BC, Panzer SE, Mandelbrot D, et al. In kidney transplant recipients with BK polyomavirus infection, early BK nephropathy, microvascular inflammation, and serum creatinine are risk factors for graft loss. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(3):361-71.
37. Ramos E, Drachenberg CB, Wali R, Hirsch HH. The decade of polyomavirus BK-associated nephropathy: State of affairs. *Transplantation*. 2009;87(5):621-30.
38. Balba GP, Javaid B, Timpone JG. BK polyomavirus infection in the renal transplant recipient. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2013;27(2):271-83. Disponible en: <http://dxdoi.org/10.1016/j.idc.2013.02.002>

39. Sharma SG, Nickeleit V, Herlitz LC, De Gonzalez AK, Stokes MB, Singh HK, et al. BK polyoma virus nephropathy in the native kidney. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(3):620-31.
40. Drachenberg C, Hirsch HH, Papadimitriou JC, Mozafari P, Wali R, McKinney JD, et al. Cost efficiency in the prospective diagnosis and follow-up of polyomavirus allograft nephropathy. *Transplant Proc*. 2004;36(10):3028-31.
41. Group KDIGOKTW. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* [Internet]. 2009;9(3):S1-155. Disponible en: [papers2://publication/doi/10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x).
42. Singh HK, Bubendorf L, Mihatsch MJ, Drachenberg C, Nickeleit V. Urine cytology findings of polyomavirus infections. *Adv Exp Med Biol*. 2006;577:201-12.
43. Drachenberg CB, Hirsch HH, Ramos E, Papadimitriou JC. Polyomavirus disease in renal transplantation: Review of pathological findings and diagnostic methods. *Hum Pathol*. 2005;36(12):1245–55.
44. Gerber MA, Shah KV, Thung SN, Rhein GM. Immunohistochemical demonstration of common antigen of polyomavirus in routine histologic tissue sections of animals and man. *Am J Clin Pathol*. 1980;73:795-7.
45. Nickeleit V, Mihatsch MJ. Polyomavirus allograft nephropathy and concurrent acute rejection: a diagnostic and therapeutic challenge. *Am J Transplant*. 2004;4(5):838-9.
46. Liptak P, Kemeny E, Ivanyi B. Primer: histopathology of polyomavirus-associated nephropathy in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(11):631-6.
47. Masutani K, Shapiro R, Basu A, Tan H, et al. The Banff 2009 working proposal for Polyomavirus Nephropathy: A critical evaluation of its utility as a determinant of clinical outcome, *Am J Transplant*. 2012; 12(4):907-18.
48. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campbell PM, et al. Antibody-mediated rejection criteria —an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant*. 2003;3(6):708-14.

49. Kamel M, Kadian M, Salazar MN, Mohan P, Self S, Srinivas T, et al. A case of BK nephropathy without detectable viremia or viruria. *Am J Case Rep.* 2015;16:532-5.
50. Ruangkanhasetr P, Pumchandh N, Satirapoj B, Termmathurapoj S, Pongthanapisith V. Biopsy-proven bk virus nephropathy without detectable bk viremia in a one-year post-kidney transplant recipient. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2015;46(4):657-61.
51. Trofe J, Hirsch HH, Ramos E. Polyomavirus-associated nephropathy: update of clinical management in kidney transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2006;8:76-5.
52. Cundy KC. Clinical pharmacokinetics of the antiviral nucleotide analogues cidofovir and adefovir. *Clin Pharmacokinet.* 1999;36(2):127-43.
53. Farasati NA, Shapiro R, Vats A, Randhawa P. Effect of leflunomide and cidofovir on replication of BK virus in an in vitro culture system. *Transplantation.* 2005;79(1):116-8.
54. Crew RJ, Markowitz G, Radhakrishnan J. Therapeutic options in BK virus-associated interstitial nephritis. *Kidney Int [Internet]. Elsevier Masson SAS.* 2006;70(2):399–02.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001540>.
55. Vats A, Shapiro R, Singh R. Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus-associated nephropathy in children and adults. *Transplantation.* 2003;75(1):105-12.
56. Bjorang O, Tveitan H, Midtvedt K, Broch LU, Scott H, Andresen PA. Treatment of polyomavirus infection with cidofovir in a renal-transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(11):2023-5.
57. López V, Sola E, Gutierrez C, Burgos D, Cabello M, García I, et al. Anterior Uveitis Associated With Treatment With Intravenous Cidofovir in Kidney Transplant Patients With BK Virus Nephropathy. *Transplantation Proceedings.* 2006;38(8):2412-3.

58. Kuypers DR, Vandooren AK, Lerut E, Evenepoel P, Claes K, Snoeck R, et al. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005;5(8):1997-2004.
59. Florescu DF, Keck MA. Development of CMX001 (Brincidofovir) for the treatment of serious diseases or conditions caused by dsDNA viruses. *Expert Rev. Anti Infect Ther.* 2014;12(10):1171-8.
60. Josephson MA, Williams JW, Chandraker A, Randhawa PS. Polyomavirus-associated nephropathy: update on antiviral strategies. *Transpl Infect Dis.* 2006;8(2):95-101.
61. Sharma BN, Marschall M, Henrikson S, Rinaldo CH. Antiviral effects of Artesunate on Polyoma BK virus replication in primary human kidney cells. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2014;58(1):279-89.
62. Lee HM, Jang I-A, Lee D, Kang EJ, Choi BS, Park CW, et al. Risk factors in the progression of BK virus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Korean J Intern Med.* 2015;30(6):865-72.
63. Hirsch HH, Ramos E. Retransplantation After Polyomavirus-Associated Nephropathy: Just do it?. *Am J Transplant.* 2006;6:7-9.
64. Huang J, Danovitch G, Pham P, Bunnapradist S, Huang E. Kidney retransplantation for BK virus nephropathy with active viremia without allograft nephrectomy. *J Nephrol.* 2015;28:773-77.
65. Womer KL, Meier-Kriesche H, Patton PR, Dibadj K, Buccia CM, Foley D, et al. Preemptive retransplantation for BK Virus nephropathy: successful outcome despite active viremia. *Am J Transplant.* 2006;6:209-13.
66. Ramos E, Vincenti F, Lu W, Shapiro R, Trofe J, Stratta RJ et al. Retransplantation in patients with graft loss caused by polyoma virus nephropathy. *Transplantation.* 2004;77(1):131-3.
67. Boucek P, Voska L, Saudek F. Successful retransplantation after renal allograft loss to polyoma virus interstitial nephritis. *Transplantation.* 2002;74(10):1478.

68. Ginevri F, Pastorino N, De Santis R, Fontana I, Sementa A, Losurdo G, et al. Retransplantation after kidney graft loss due to polyoma BK virus nephropathy: Successful outcome without original allograft nephrectomy. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:821-25.
69. Vasudev B, Hariharan S, Hussain SA, Zhu YR, Bresnahan BA, Cohen EP. BK virus nephritis: risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2005;68(4):1834-9.
70. Soleymanian T, Keyvani H, Jazayeri SM, Fazeli Z, Ghamari S, Mahabadi M, et al. Prospective study of BK virus infection and nephropathy during the first year after kidney transplantation. *Iran J Kidney Dis.* 2014;8(2):145–51.
71. Sener A, House AA, Jevnikar AM, Boudville N, McAlister VC, Muirhead N, et al. Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: One-year follow-up of renal allograft recipients. *Transplantation.* 2006;81(1):117-20.
72. Faguer S, Hirsch HH, Kamar N, Guilbeau-Frugier C, Ribes D, Guitard J, et al. Leflunomide treatment for polyomavirus BK-associated nephropathy after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2007;20(11):962–9.
73. Lipshutz GS, Mahanty H, Feng S, Hirose R, Stock PG, Kang SM, et al. BKV in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients: A leading cause of renal graft loss in first 2 years post-transplant. *Am J Transplant.* 2005;5(2):366–73.
74. Kuten SA, Patel SJ, Knight RJ, Gaber LW, Devos JM, Gaber AO. Observations on the use of cidofovir for BK virus infection in renal transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(6):975–83.
75. López V, Gutierrez C, Sola E, Garcia I, Burgos D, Cabello M, et al. Does JC polyomavirus cause nephropathy in renal transplant patients? *Transplant Proc* [Internet]. 2010;42(8):2889–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.07.061>
76. Arias LF, Álvarez T, González L, Sanz J, Sánchez-Fructuoso A, Marqués M, et al. Virus BK en injertos renales: Evidencia histológica de la infección. *Nefrología.* 2004;24(5):480–5.

77. Zarauza A, García C, Martínez S, Alonso A, Fernández C, Melgosa M, et al. BK virus infection in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc* [Internet]. 2015;47(1):62–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.11.020>.
78. Elfadawy N, Flechner SM, Liu X, Schold J, Srinivas TR, Poggio E, et al. CMV Viremia is associated with a decreased incidence of BKV reactivation after kidney and kidney-pancreas. *Transplantation*. 2013;96(12):1097-103. doi: 10.1097/TP.0b013e3182a6890d.
79. Helanterä I, Salmela K, Kyllönen L, Räisänen-Sokolowski A, Auvinen E, Mannonen L, et al. BK virus viremia in a well-HLA-matched kidney transplant population mainly on low-dose cyclosporine-based immunosuppression. *Clin Transplant*. 2012;26(6):596–601.
80. Jouve T, Rostaing L, Malvezzi P. Place of mTOR inhibitors in management of BKV infection after kidney transplantation. *J Nephrothol* [Internet]. 2015;5(1):1-7. Disponible en: http://nephrothol.com/Abstract/JNP_20160112122320.
81. Yen CL, Tian YC, Wu HH, Weng CH, Chen YC, Tu KH, et al. Conversion to mTOR-inhibitors with calcineurin inhibitor elimination or minimization reduces urinary polyomavirus BK load in kidney transplant recipients. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2016;115(7):539–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2016.01.008>.
82. Wojciechowski D, Chandran S, Webber A, Hirose R, Vincenti F. Mycophenolate Mofetil withdrawal with conversion to everolimus to treat BK Virus infection in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* [Internet]. 2017;49(8):1773-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.06.030>.
83. Schiavelli R, Bonaventura R, Rial MC, Petrone H, Soler Pujol G, Gaité LJ, et al. First epidemiologic study in Argentina of the prevalence of BK Viruria in kidney transplant patients. *Transplant Proc*. 2014;46(9):3010-4.
84. Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hamze O, Fink JC, Klassen DK, et al. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(8):2145–51.

85. Sood P, Senanayake S, Sujeet K, Medipalli R, Zhu YR, Johnson CP, et al. Management and outcome of BK viremia in renal transplant recipients: a prospective single-center study. *Transplantation*. 2012;94:814-21.
86. Hardinger KL, Koch MJ, Bohl DJ, Storch GA, Brennan DC. BK-Virus and the Impact of Preemptive Immunosuppression Reduction: 5-year Results. *Am J Transplant*. 2010;10(2):407–15.
87. 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*. 2017;96:7–11.
88. Broeders EN, Hamade A, El Mountahi F, Racapé J, Hougardy JM, Le Moine A, et al. Preemptive reduction of immunosuppression upon high urinary polyomavirus loads improves patient survival without affecting kidney graft function. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(6):872–80.
89. Faguer S, Hirsch HH, Kamar N, Guilbeau-Frugier C, Ribes D, Guitard J, et al. Leflunomide treatment for polyomavirus BK-associated nephropathy after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2007;20(11):962–9.
90. Bjorang O. Treatment of polyomavirus infection with cidofovir in a renal-transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2002;17(11):2023–5. Disponible en: <http://www.ndt.oupjournals.org/cgi/doi/10.1093/ndt/17.11.2023>.
91. Lipshutz GS, Mahanty H, Feng S, Hirose R, Stock PG, Kang SM, et al. BKV in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients: A leading cause of renal graft loss in first 2 years post-transplant. *Am J Transplant*. 2005;5(2):366–73.
92. Renoult E, Coullée F, Pâquet M, St Louis G, Girardin C, Fortin MC, et al. Evaluation of a preemptive strategy for BK polyomavirus-associated nephropathy based on prospective monitoring of BK viremia: A kidney transplantation center experience. *Transplant Proc*. 2010;42(10):4083–7.

93. Sharma SG, Nিকেleit V, Herlitz LC, De Gonzalez AK, Stokes MB, Singh HK, et al. BK polyoma virus nephropathy in the native kidney. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(3):620–31.
94. Babel N, Fendt J, Karaivanov S, Bold G, Arnold S, Seifin A, et al. Sustained BK viremia as an early marker for the development of BKV-associated nephropathy: Analysis of 4128 urine and serum samples. *Transplantation*. 2009;88(1):89–5.
95. 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.
96. Huang G, Zhang L, Liang X, Qiu J, Deng R, Chen JG, et al. Risk factors for BK Virus infection and BK virus associated nephropathy under the impact of intensive monitoring and preemptive immunosuppression reduction. *Transplantation Proceedings*. 2014;46:3448-54.
97. Geddes CC, Gunson R, Mazonakis E, Wan R, Thomson L, Clancy M, et al. BK viremia surveillance after kidney transplant: Single-center experience during a change from cyclosporine-to lower-dose tacrolimus-based primary immunosuppression regimen. *Transpl Infect Dis*. 2011;13(2):109–16.
98. Radtke J, Dietze N, Fischer L, Achilles EG, Li J, Scheidat S, et al. Incidence of BK polyomavirus infection after kidney transplantation is independent of type of immunosuppressive therapy. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(6):850–5.
99. Azar MM, Assi R, Valika AK, Banach DB, Hall IE, Landry M-L, et al. Graft loss among renal-transplant recipients with early reduction of immunosuppression for BK viremia. *World J Transplant*. 2017;7(5): 269-75.
100. Hârza M, Tacu D, Mitroi G, Bucça C, Gherghiceanu M, Preda A, et al. Polyomavirus BK-associated nephropathy after kidney transplantation: a single-center retrospective analysis. *Rom J Morphol Embryol*. 2014,55(1):123–8.

101. Kojc N, Rigler AA, Mlinšek G, Kovač D, Ferluga D, Arnol M. Outcome of polyomavirus nephropathy in renal transplant patients: a single-center experience. *Clinical Nephrology*. 2017;88(1):S109-14.
102. Knight RJ, Gaber LW, Patel SJ, Devos JM, Moore LW, Gaber AO. Screening for BK viremia reduces but does not eliminate the risk of BK nephropathy: A single-center retrospective analysis. *Transplantation*. 2013;95(7):949–54.
103. Marinic K, Sinchi J, Gómez M, Díaz R, Grillo S, Habegger-de Sorrentino A. Monitoreo de virus BK en pacientes trasplantados de la Unidad Renal del Hospital Perrando, Chaco, Argentina. *Nefrología* 2014;34(6):799-800.
104. Saad ER, Bresnahan BA, Cohen EP, Lu N, Orentas RJ, Vasudev B, et al. Successful treatment of BK viremia using reduction in immunosuppression without antiviral therapy. *Transplantation*. 2008;85(6):850–4.

8. ANEXOS

ANEXO 1 (hoja de recogida)

- Edad
- Fecha del trasplante
- Sexo
 - Mujer
 - Hombre
- Raza
 - Europea
 - Hispanoamericana
 - Africana
 - Asiática
- Diabetes mellitus pretrasplante
 - Si
 - No
- Diabetes mellitus postrasplante
 - Si
 - No
- N° de Trasplante
- Grupo sanguíneo
 - A
 - B
 - AB
 - O
 - Idéntico
 - Diferente
- Enfermedad renal
 - Hipertensión arterial
 - Diabetes mellitus
 - Glomerulopatía
 - Intersticial
 - Enfermedad poliquística
 - Otros
- Donante
 - Edad donante
 - Vivo
 - Cadáver
- Tipo de donante
 - Óptimo
 - Subóptimo

- Nº de incompatibilidades
 - 0
 - 1
 - 2
 - 3
 - 4
 - 5
 - 6

- Tiempo de isquemia fría en horas
- %PRA
- Medicación de inducción
 - Basiliximab
 - ATG
- Retraso en la función del injerto
 - Si
 - No

- Rechazo agudo (si/no):
 - Tratamiento con metilprednisolona (si/no)
 - Tratamiento con plasmaféresis (si/no)
 - Tratamiento con rituximab (si/no)
 - Tratamiento con ATG (si/no)
- Días hasta el rechazo.
- Respuesta al tratamiento del rechazo
 - Completa
 - Parcial
 - Nula
- Número de episodios de rechazo durante el seguimiento
- Rechazo previo a la aparición de BK
 - Si
 - No
- Serología para IgG del CMV en el donante
 - Positivo
 - Negativo
- Serología para IgG del CMV en el receptor
 - Positivo
 - Negativo
- Infección por CMV
 - Si
 - No

- Enfermedad por CMV
 - Si
 - No
- Uso de valganciclovir
 - Dosis de tratamiento
 - Dosis de profilaxis
- Tratamiento inmunosupresor al inicio
 - Metilprednisolona, micofenolato, tacrólimus
 - Metilprednisolona, micofenolato, ciclosporina
- Cambio de inmunosupresor
 - Metilprednisolona, micofenolato, ciclosporina
 - Metilprednisolona, micofenolato, everólimus/sirolimus
 - Metilprednisolona, tacrólimus, everólimus/sirólimus
 - Cuádruple terapia.
- Leucopenia
 - Si
 - No
- Causa de leucopenia
 - CMV
 - Valganciclovir
 - Infección
 - Fármacos IS
 - Cidofovir
 - Otros
- Uso de factores estimulantes de colonias de neutrófilos
 - Si
 - No
- Viruria BK
 - Positivo
 - Negativo
- Viremia BK.
 - Positivo
 - Negativo
- Tiempo de positivización de la viruria
- Tiempo de positivización de la viremia
- Tiempo de negativización de la viruria
- Tiempo de negativización de la viremia
- Disminución de inmunosupresor
 - Si
 - No
- Eficacia disminución inmunosupresión
 - Si
 - No

- Rechazo al disminuir la inmunosupresión
 - Si
 - No
- Cidofovir
 - Si
 - No
- Respuesta a cidofovir
 - Si
 - No.
- Dosis total de cidofovir
- Efectos secundarios de cidofovir
 - Intolerancia
 - Leucopenia
 - Deterioro de función renal
- Recidiva de virus BK
 - Si
 - No
- Cistitis hemorrágica como consecuencia de VBK
 - Si
 - No
- Hematuria
 - Si
 - No.
- Leucocituria
 - Si
 - No
- Proteinuria
 - Si
 - No
- Causa de alteración del sedimento urinario
 - Infecciones
 - Otros
 - Doble J
 - Ninguna
- Creatinina a los 3 meses
- Creatinina a los 6 meses
- Creatinina a los 9 meses
- Creatinina a los 12 meses
- Creatinina a los 24 meses
- Deterioro función renal sin VBK
 - Si
 - No

- Causa del deterioro de la función renal
 - Rechazo agudo celular
 - Rechazo agudo humoral
 - Necrosis tubular aguda
 - Infecciones
 - Fármacos inhibidores de la calcineurina
 - VBK
 - Obstructiva
 - Otros
- Deterioro de la función renal durante la replicación del BK
 - Si
 - No
- Causa del deterioro de la función renal durante la replicación de BK
 - Rechazo agudo celular
 - Rechazo agudo humoral
 - Necrosis tubular aguda
 - Infecciones
 - Fármacos inhibidores de la calcineurina
 - VBK
 - Obstructiva
 - Otros
- Biopsia
 - Si
 - No
- Resultado de la biopsia
 - Rechazo agudo celular
 - Rechazo agudo humoral
 - Rechazo mixto
 - Necrosis tubular aguda
 - VBK
 - Toxicidad por fármacos inhibidores de la calcineurina
 - Normal
 - Cronicidad
- Pérdida del injerto renal
 - Si
 - No

- Causa de pérdida del injerto renal
 - VBK
 - Rechazo agudo
 - Rechazo crónico
 - Abandono del tratamiento
 - Exitus
 - Otros
- Presencia en la pareja de riñón del VBK
 - Si
 - No
- Trasfusión previa a la replicación del VBK
 - Si
 - No
- Estenosis ureteral durante la replicación del VBK
 - Si
 - No
 - Consecuencia del BK
 - Otras causas

ANEXO 2

Características población receptora								
Autor	Año	n	Edad	V	Raza	DM	H3	CMV
Nosotros	2010	254	51,1	65%	94,5%	8,3%	1%	85%
Prince ²⁸	1985	880	48	59%	SD	SD	4,2%	SD
Vasudev ⁶⁹	1996	1001	45,5	60%	68,7%	SD	SD	SD
Ramos ⁸⁴	1997	229	49,7	72%	SD	33,4%	SD	SD
Wade ⁹³	1998	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
Hisch ²³	1999	78	51	59%	SD	SD	SD	SD
Mengel ²⁴	1999	49	49	53%	SD	SD	SD	SD
Brennan ²²	2000	200	45	63%	79%	SD	SD	44%
Chung ¹⁴	2001	376	43,5	54%	SD	SD	SD	SD
Babel ⁹⁴ (retro)	2003	433	47,8	59%	SD	SD	SD	SD
Babel ⁹⁴ (prosp)	2003	233	47,8	60%	SD	SD	SD	SD
Dharnidharka ²⁶	2003	48,292	*	60%	55%	SD	SD	66%
Viscount ⁹⁵	2005	204	47	52%	SD	SD	SD	SD
López ⁷⁵	2005	186	47	59%	SD	30,3	SD	SD
Huang ⁹⁶	2006	229	37,8	73%	SD	1,7%	SD	SD
Geddes ⁹⁷	2006	134	46,2	58%	SD	SD	SD	SD
De Paolis ¹⁹	2007	39	48	69%	SD	SD	SD	SD
Helanterä ⁷⁹	2007	136	51,5	SD	SD	SD	SD	SD
Chung(prosp) ¹⁴	2008	145	44,9	54%	SD	SD	SD	SD
Renoult ⁹²	2008	92	47,2	61%	SD	21,7%	SD	43%
Schwarz ¹⁶	2008	214	45,3	65%	SD	SD	SD	SD
Radke ⁹⁸	2008	348	SD	64%	SD	15,5%	SD	SD
Yoon ²⁷	2008	213	47,9	75%	SD	SD	SD	SD
Aznar ⁹⁹	2009	318	53	66%	58,9%	27%	SD	SD
Hârza ¹⁰⁰	2010	44	44,2	75%	SD	SD	SD	SD
Soleymanian ⁷⁰	2010	32	33,3	53%	SD	SD	SD	SD
Shenagari ⁸⁷	2010	110	43,9	60%	SD	20%	SD	SD
Schiavelli ³¹	2011	382	46,3	54%	SD	SD	SD	SD
Kojc ¹⁰¹	2012	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
Knight ¹⁰²	SD	349	48	56%	46%	SD	SD	SD

CMV: citomegalovirus (IgG+). DM: diabetes mellitus. H3: hiperinmunizado. SD: sin datos. Prosp: prospectivo.

Retro: retrospectivo. V: varón. Raza: Blanca.

*44% mayores de 55 años.

ANEXO 3

Características población donante e IS							
	Edad	Cadáver	D.op	TI (h)	Incomp.	Inducción	IS inicial
Nosotros	51	90%	66%	9	3,6	AntiCD25 12,6% Antilinfo 2,8%	P1 97%
Prince²⁸	SD	63%	SD	11,1	4,6	AntiCD25 15% Antilinfo 34%	P3 15,7%
Vasudev⁶⁹	SD	59%	SD	12,3	SD	SD	P1 (la mayoría)
Ramos⁸⁴	SD	59,4%	SD	SD	SD	*AntiCD25 34,5% *Antilinfo 25,5%	P1 77%
Wadei⁹³	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
Hisch²³	SD	51%	SD	SD	3,9	Antilinfo 17%	P2 47%
Mengel²⁴	49	70%	SD	SD	2,7	SD	P1 7,8%
Brennan²²	SD	56,5%	SD	12,5	SD	Antilinfo 43,5%	P2 34,5%
Chung¹⁴	SD	12,8%	SD	SD	3,4	SD	P4 61,2%
Babel⁹⁴ (retro)	47	SD	SD	10,8	2,6	AntiCD25 97% Antilinfo 3%	P1 o P4**
Babel⁹⁴ (prosp)	50	SD	SD	9,8	2,9	AntiCD25 97% Antilinfo 3%	P1 o P4**
Dharnidharka²⁶	SD	56,6%	SD	50,7% ***	++	Antilinfo 35,8% AntiCD25 29,8%	FK 76%
Viscount⁹⁵	SD	30%	SD	SD	SD	AntiCD25 6% Antilinfo 78%	P3 71%
López⁷⁵	44,7	62,6%	SD	SD	3,5	SD	P1 90%
Huang⁹⁶	SD	54%	SD	SD	SD	AntiDC25 41,5% Antilinfo 58,1%	P1 71,2%
Geddes⁹⁷	SD	71,7%	SD	SD	SD	AntiCD25 73%	P1 49%
De Paolis¹⁹	SD	SD	SD	SD	SD	AntiCD25 100%	P1 100%
Helanterä⁷⁹	47	SD	SD	17,5	2,25	AntiCD25 8%	P1 20%
Chung(prosp)¹⁴	SD	32,4%	SD	SD	3,4	SD	P3 91%
Renoult⁹²	44,5	83,7%	SD	10,46	60%+	AntiCD25 o Antilinfo 100%	P1 97%
Schwarz¹⁶	54,6	0%	SD	SD	3,34	AntiCD25 91,6% Antilinfo 8,4%	P1 100%
Radke⁹⁸	53,5	66,6%	SD	SD	SD	AntiCD25 76,5% Antilinfo 23,5%	P3 37,6%
Yoon²⁷	SD	40,3%	SD	SD	3,1	AntiCD25 100%	P1 100%
Aznar⁹⁹	SD	54,5%	SD	SD	SD	AntiCD25 62,4 Antilinfo 37%	P1+P2 95%
Hârza¹⁰⁰	51	0%	SD	SD	SD	SD	SD
Soleymanian⁷⁰	SD	25%	SD	SD	SD	AntiCD25 6,3% Antilinfo 50%	P1 15,6%
Shenagari⁸⁷	SD	SD	SD	SD	SD	0%	P3 18%
Schiavelli³¹	42,9	81%	SD	SD	¿?	AntiCD25 19% Antilinfo 55,7%	P3 73%
Kojc¹⁰¹	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
Knight¹⁰²	39	56%	91%	20	SD	Antilinfo 64%	SD

P1: pauta de prednisona, tacrólimus, micofenolato. P2: pauta de prednisona, tacrólimus, azatioprina. P3: pauta de tacrólimus asociado a otros inmunosupresores (micofenolato o azatioprina) y prednisona. P 4: pauta de ciclosporina asociado a otros inmunosupresores (micofenolato o azatioprina) y prednisona. FK: tacrólimus.

AntiCD25: baxiliximab, daclizumab. Antilinfo: antilinfocitarios (ALG, ATG, anti-CD3). D.op: donante óptimo. Incomp: número de incompatibilidades. IS: inmunosupresión. H: horas. Prosp: prospectivo. Retro: retrospectivo. SD: sin datos. TI: tiempo de isquemia.

*Población VBK. **: no bien definido, en algunos doble terapia, a veces rapamicina con ICN.

***Isquemia superior a 8 horas.

+: mayor o igual a 3.

++: especificadas por HLA, no se indica claramente nº de incompatibilidades.

¿?: datos no recogidos de modo adecuado.

ANEXO 4

Criterios diagnósticos.						
	Dx. Vo	Dx. Vs	Dx nefrop	Vo	Vs	Nefrop.
Nosotros	>1x10 ⁷	>1x10 ⁴	Biopsia	28,74%	12,6%	2,7%
Prince ²⁸	No	No	Biopsia	No	No	3,3%
Vasudev ⁶⁹	No	No	Biopsia	No	No	4,1%
Ramos ⁸⁴	No	No	Biopsia	No	No	5,1%
Wadei ⁹³	No	No	Biopsia	No	No	4,3%
Hisch ²³	Decoy	PCR +	Biopsia	29,5%	12,8%	6,4%
Mengel ²⁴	No	No	Biopsia**	No	No	1,4%
Brennan ²²	>2,5 log ₁₀	>2,5 log ₁₀	Biopsia	35%	11,5%	0%*
Chung ¹⁴	>1x10 ¹⁰	>1x10 ⁴	Biopsia	11,1%	5,5%	3,7%
Babel ^{94 (retro)}	>1x10 ⁷	>1x10 ⁴	Biopsia	19%	7%	No
Babel ^{94 (prosp)}	>1x10 ⁷	>1x10 ⁴	Biopsia	23%	6,8%	2,6%
Dharnidharka ²⁶	No	No	No	No	No	3,45%
Viscount ⁹⁵	>5000	>5000	Biopsia	24%	9%	3,5
López ⁷⁵	>1x10 ⁷	>1x10 ⁴	Biopsia	20.52%	6,5%	1,6%
Huang ⁹⁶	>1000	>1000	Biopsia	43%	16,6%	3,1%
Geddes ⁹⁷	No	>1000	Biopsia	No	29,1%	5,1%
De Paolis ¹⁹	PCR +	PCR+	No	74,3%	35,9%	No
Helanterä ⁷⁹	No	PCR +	Biopsia	No	9%	4%
Chung(prosp) ¹⁴	No	>1x10 ⁴	Biopsia	No	8,3%	0,7%*
Renoult ⁹²	No	PCR+	Biopsia	No	22%	10,3%
Schwarz ¹⁶	>1000	>2000	Biopsia	39,72%	28,5%	10,28%
Radke ⁹⁸	No	>100	No	No	12,5%	No
Yoon ²⁷	No	>1x10 ⁴	Biopsia	No	17,4%	4,2%
Aznar ⁹⁹	No	>1x10 ⁴	Biopsia	No	14,7	5,6
Hârza ¹⁰⁰	No	No	Biopsia	No	No	11,4%
Soleymanian ⁷⁰	No	PCR +	Biopsia	No	25%	0%*
Shenagari ⁸⁷	> 2500	> 1000	No	49%	20%	No
Schiavelli ³¹	>1x10 ⁷	No	No	4,7%	No	No
Kojc ¹⁰¹	PCR +	>300	Biopsia	¿?	3,3%	3,3%
Knight ¹⁰²	No	>750	Biopsia	No	16%	4,3%
Marinic ¹⁰³	>1x10 ⁷	>1x10 ⁴	Biopsia	17%	7%	1,4%

* protocolo de detección precoz y descenso de inmunosupresión. ** Biopsia de protocolo. +: ninguno de los pacientes con viremia positiva tenía niveles superiores a 4000 copias/ml.

Dx: diagnóstico. Vo: viruria. Vs: viremia. Nefrop: nefropatía.

¿?: no indicado.

ANEXO 5

Factores de riesgo del desarrollo de VBK (del paciente)		
	FaR significativo	FaR no significativo
Edad receptor	Dharnidharka et al. ²⁶ Huang et al. ⁹⁶ Knight et al. ¹⁰² Ramos et al. ⁸⁴ Schold et al. ²⁹ Thangaraju et al. ³⁰	Aznar et al. ⁹⁹ Chung et al. ¹⁴ Geddes et al. ⁹⁷ Helanterä et al. ⁷⁹ Hirsch et al. ²⁵ López et al. ⁷⁵ Mengel et al. ²⁴ Radke et al. ⁹⁸ Renoult et al. ⁹² Shenagari et al. ⁸⁷ Vasudev et al. ⁶⁹ Yoon et al. ²⁷
Varón	Dharnidharka et al. ²⁶ Ramos et al. ⁸⁴ Schold et al. ²⁹ Thangaraju et al. ³⁰	Aznar et al. ⁹⁹ Chung et al. ¹⁴ Geddes et al. ⁹⁷ Hirsch et al. ²⁵ Huang et al. ⁹⁶ Knight et al. ¹⁰² Mengel et al. ²⁴ Radke et al. ⁹⁸ Renoult et al. ⁹² Shenagari et al. ⁸⁷ Vasudev et al. ⁶⁹ Yoon et al. ²⁷
Raza (afroamericanos)	Aznar et al. ⁹⁹ Dharnidharka et al. ²⁶	Hirsch et al. ²⁵ Knight et al. ¹⁰² Thangaraju et al. ³⁰ Vasudev et al. ⁶⁹
DM	Schold et al. ²⁹	Aznar et al. ⁹⁹ Hirsch et al. ²⁵ Huang et al. ⁹⁶ López et al. ⁷⁵ Radke et al. ⁹⁸ Ramos et al. ⁸⁴
Infección CMV	Yoon et al. ²⁷	Geddes et al. ⁹⁷ Helanterä et al. ⁷⁹ Radke et al. ⁹⁸ Renoult et al. ⁹²

DM: diabetes mellitus. CMV: citomegalovirus. FaR: factor de riesgo. VBK: virus BK.

Factores de riesgo del desarrollo de VBK (del injerto)		
	FaR significativo	FaR no significativo
Edad donante	Schiavelli et al. ³¹ Schold et al. ²⁹	Helanterä et al. ⁷⁹ Knight et al. ¹⁰² López et al. ⁷⁵ Mengel et al. ²⁴ Renoult et al. ⁹² Schwarz et al. ¹⁶ Thangaraju et al. ³⁰
Donante cadáver	Aznar et al. ⁹⁹ Dharnidharka et al. ²⁶ Knight et al. ¹⁰²	Hirsch et al. ²⁵ Huang et al. ⁹⁶ Mengel et al. ²⁴ Renoult et al. ⁹² Schiavelli et al. ³¹ Vasudev et al. ⁶⁹ Yoon et al. ²⁷
Incompatibilidad HLA	Dharnidharka et al. ²⁶ Schold et al. ²⁸ Thangaraju et al. ³⁰	Chung et al. ¹⁴ Helanterä et al. ⁷⁹ Hirsch et al. ²⁵ López et al. ⁷⁵ Mengel et al. ²⁴ Ramos et al. ⁸⁴ Renoult et al. ⁹² Schiavelli et al. ³¹ Schwarz et al. ¹⁶ Vasudev et al. ⁶⁹ Yoon et al. ²⁷
Rechazo agudo	Aznar et al. ⁹⁹ Dharnidharka et al. ²⁶ Mengel et al. ²⁴ Yoon et al. ²⁷	Helanterä et al. ⁷⁹ Radke et al. ⁹⁸ Thangaraju et al. ³⁰ Schiavelli et al. ³¹ Schwarz et al. ¹⁶ Shenagari et al. ⁸⁷
T. isquemia	Helanterä et al. ^{*39}	Hirsch et al. ²⁵ Renoult et al. ⁹¹ Thangaraju et al. ³⁰ Vasudev et al. ⁶⁹
Retraso en la función del injerto		Ramos et al. ⁸⁴
Incompatibilidad ABO		Chung et al. ¹⁴ Radke et al. ⁹⁸ Schwarz et al. ¹⁶

*: menor isquemia en los viremia positiva. FaR: factor de riesgo. T: tiempo. VBK: virus BK.

Factores de riesgo del desarrollo de VBK (inmunosupresión)		
	FaR significativo	FaR no significativo
IS: Tacrólimus vs ciclosporina	Brennan et al. ²² Dharnidharka et al. ²⁶ Hirsch et al. ²⁵ Mengel et al. ²⁴ Prince et al. ²⁸ Schold et al. ²⁴ Shenagari et al. ⁸⁷	Chung et al. ¹⁴ Huang et al. ⁹⁶ Ramos et al. ⁸⁴ Renoult et al. ⁹² Schiavelli et al. ³¹ Thangaraju et al. ³⁰
Medicación inducción	Dharnidharka et al. ²⁶ Prince et al. ²⁸ Schold et al. ²⁹ Thangaraju et al. ³⁰	Aznar et al. ⁹⁹ Helanterä et al. ⁷⁹ Huang et al. ⁹⁶ Knight et al. ¹⁰² López et al. ⁷⁵ Radke et al. ⁹⁸ Renoult et al. ⁹² Schiavelli et al. ³¹ Schwarz et al. ¹⁶
Bolos de CE	Hirsch et al. ²³ Yoon et al. ²⁷	Radke et al. ⁹⁸

CE: corticoides. FaR: factor de riesgo. IS: inmunosupresión. VBK: virus BK.

ANEXO 6

Tratamiento							
	n	Induc	IS inicial	Protocolo	T.neg (d)	Eficacia*	RA
Nosotros	73	Antilinfo 4,1% AntiCD25 11%	P+MMF+ ICN (FK la mayoría)	Vs + (a.v Vo):disminuir MMF+ICN	Vo: 211 Vs: 139	86,3%	8%
Hardinger⁸⁶	23	Antilinfo 100%	P + AZA o MMF + ICN	Vs +: suspende AZA o MMF. Si no neg. descenso ICN	SD	95%	No
Saad¹⁰⁴	24	Antilinfo 37,5% AntiCD25 45,8%	P+MMF+ FK	Vs >7000: ½ MMF e ICN	SD	100% Recivida 1 caso con pérdida.	37%
Sener⁷¹	8	Antilinfo 38%	P+MMF +FK	NVBK: ½ IS + Ig.	SD	88%	No
Brennan²²	70	Antilinfo 100%	P+MMF/ AZA+ ICN	Vs +: Suspende AZA o MMF +/- descenso ICN	SD	95%	4%
Faguer⁸⁹	12	Antilinfo 25% AntiCD25 50%	P+MMF+ ICN	Vs +: cambio de MMF por leflunomida, descenso FK	Vs: 198	66%	8,3%
Kuypers⁵⁸	21	Antilinfo 9,5% AntiCD25 28,6%	P+MMF+ FK	NVBK: Suspende MMF y/o descenso o suspensión de FK o cambio por CsA A.v Cidofovir.	SD	58%**	14%
Kuten⁷⁴	75	Antilinfo 70% AntiCD25 29,3%	P+MMF+ FK	Vs+ o NVBK: descenso de P (5 mg/día), ½ MMF y FK (niveles 4-6) + cidofovir	Vs: 43% en menos de 6 m	87%	2,6%

AntiCD25: baxiliximab, daclizumab. Antilinfo: antilifocitarios (ALG, ATG, anti-CD3). A.v: a veces. AZA: azatioprina. CsA: ciclosporina. D: días. FK: tacrólimus. ICN: inhibidor de la calcineurina. Ig: inmunoglobulinas. Induc: medicación de inducción. IS: inmunosupresión. M: meses. MMF: micofenolato. NVBK: nefropatía por virus BK. P: prednisona. RA: rechazo agudo. SD: sin datos. T.Neg: tempo de negativización. Neg: negativiza. Vo: viruria. Vs: viremia.

*Eficacia: no pérdida del injerto.

**No pérdida en ninguno de los pacientes a los que se les administra cidofovir.