

Nefropatía por poliomavirus BK en pacientes con trasplante renal

Clara Sanz García¹, Pilar Fraile Gómez²

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

² Servicio de Nefrología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca

NefroPlus 2019;11(1):102-109

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Objetivos: Realizar un estudio descriptivo transversal en los pacientes con trasplante renal en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca para analizar las características de la infección por virus BK en nuestro medio.

Material y métodos: Se ha diseñado un estudio descriptivo, observacional y transversal, con 71 pacientes del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Salamanca con enfermedad renal crónica que han recibido un trasplante renal entre octubre de 2015 y diciembre de 2017, con seguimiento hasta abril de 2018. A los pacientes se les determinó de forma sistemática viruria y viremia para BK mensualmente hasta el 6.º mes y a los 9.º, 12.º, 18.º y 24.º meses. Las variables recogidas para analizar su posible relación con la infección fueron: sexo, edad, tipo de donante, uso de timoglobulina en la inducción, rechazo agudo del injerto, diabetes mellitus, infección por citomegalovirus, retraso en la función del injerto, tiempo en diálisis pretrasplante, número de compatibilidades HLA, tiempo de isquemia fría e infección por poliomavirus JC. Se determinaron creatininas mensuales. Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 23. Se han utilizado las pruebas estadísticas de chi cuadrado y la regresión logística binaria para el análisis de las variables categóricas, y la U de Mann Whitney y la prueba de Kruskal-Wallis para el análisis de las variables cuantitativas. Los valores de estas se expresan como media \pm DS (desviación estándar) y se consideró significación estadística si $p < 0,05$.

Resultados: La muestra quedó formada por 71 pacientes, 49 varones y 22 mujeres, con una media de edad de $52,79 \pm 14,10$ años. El 49,3% recibió injerto de donante subóptimo. La prevalencia de viruria por poliomavirus BK fue del 18,3%, la de viremia, del 7% y la de nefropatía BK, del 1,4%. La media de creatinina de los pacientes trasplantados sanos fue $1,53 \pm 1,4$ mg/dl, la de los pacientes con viruria fue de $1,60 \pm 0,6$ mg/dl y la de los pacientes con viremia, de $1,83 \pm 0,9$ mg/dl, y el tiempo transcurrido hasta la aparición de viruria y viremia fue de $4,15 \pm 3,02$ meses y $5,60 \pm 4,27$ meses, respectivamente.

Conclusión: La prevalencia de viruria en nuestro estudio fue similar a la reportada en otros estudios, no así la de viremia y nefropatía por poliomavirus BK. La mayoría de los factores de riesgo descritos en la literatura lo fueron en nuestro estudio de viruria, especialmente el rechazo agudo. La baja prevalencia de viremia y nefropatía por BK en nuestro estudio creemos que es consecuencia del efecto protector del virus JC, con elevada prevalencia en nuestra muestra, de la existencia de un protocolo de *screening* que monitoriza virurias y viremias postrasplante de forma sistemática y de la aplicación de estrategias de tratamiento precoz ante virurias de BK positivas, sin esperar a la aparición de viremias, como se realiza en otros centros.

Palabras clave: Inmunosupresión. Nefropatía por BK. Poliomavirus BK. Trasplante renal.

INTRODUCCIÓN

Los poliomavirus son virus ADN de la familia *Polyomaviridae* que causan enfermedades en humanos. Aproximadamente el

80-90% de la población general adulta presenta anticuerpos frente al poliomavirus BK. La infección primaria se adquiere durante la infancia por vía respiratoria y el virus queda acantonado en las células epiteliales renales. Para producir infección y nefropatía se requieren 2 fenómenos: inmunosupresión (IS) del paciente y daño renal que promueva la replicación celular y viral¹⁻⁸.

En los pacientes con trasplante renal se produce viruria por BK en un 20-60%, viremia en un 10-60% (13%) y nefropatía por BK (NBK) en un 10% de los receptores, que conduce a disfunción del injerto en el 50-70% de estos pacientes. El período de

Correspondencia: Clara Sanz García

Hospital Universitario Central de Asturias.

Avda. Roma, s/n. 33011 Oviedo.

clarasgar@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

mayor prevalencia de enfermedad se sitúa entre los 3 y los 6 meses postrasplante^{2-7,9-14}.

El grado de IS es el factor de riesgo más importante para la replicación por el virus BK y el desarrollo de la enfermedad. Otros factores relacionados con el desarrollo de NBK en trasplantes renales son: edad avanzada, sexo masculino, raza caucásica, serodiscordancia entre donante y receptor (D+, R-), trasplante renal procedente de cadáver, trauma ureteral, diabetes mellitus (DM), retraso en la función del injerto, tiempo en diálisis pretrasplante, infección por citomegalovirus (CMV), episodios de rechazo agudo y su tratamiento, inmunofenotipo pretrasplante (linfocitos T CD4 bajos, CD8 altos y descenso en el cociente CD4/CD8), incompatibilidad HLA (antígeno mayor de histocompatibilidad) entre el donante y receptor, polimorfismos en la proteína VP1 del virus, reordenamientos en la región no codificante del gen viral y antígenos HLA-C específicos (ausencia de antígeno HLA-C7). La infección por virus JC (virus John Cunningham) parece tener efecto protector^{2-6,8,10,13,15-18}.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes producidas por el virus en inmunodeprimidos son la NBK, la estenosis ureteral y la cistitis hemorrágica^{3-5,19,20}.

En cuanto a las pruebas para el diagnóstico de infección y enfermedad cabe destacar la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de ADN en sangre y en orina como pruebas de elección para realizar el *screening* de la enfermedad, puesto que es posible determinar la viruria y la viremia de BK semanas o meses previos a que se produzca el deterioro de la función renal, lo que sugiere que pueden ser una estrategia efectiva para detectar de forma precoz la infección y, por tanto, ayudar a prevenir la enfermedad. La biopsia es la prueba utilizada como diagnóstico definitivo de nefropatía^{2-14,16,18-24}.

Hoy en día, no se dispone de un tratamiento antiviral eficaz, por lo que el abordaje de la nefropatía por virus BK se centra en la disminución de la terapia inmunosupresora^{2-4,6,8,10-14,16,18,19,22}.

Los objetivos principales de este estudio fueron:

1. Recoger los siguientes datos de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) estadio 5 que recibieron un trasplante renal o de páncreas-riñón en nuestro centro hospitalario entre octubre de 2015 y diciembre de 2017:
 - Factores de riesgo de viruria, viremia o NBK.
 - Datos del *screening* mensual de viruria y viremia de BK mediante PCR en sangre y orina hasta el 6.º mes y posteriormente a los 9, 12, 18 y 24.º meses postrasplante.
 - Función renal de los pacientes
2. Realizar un estudio descriptivo, transversal y observacional en estos pacientes para determinar:
 - Prevalencia de infección y NBK en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
 - Posible asociación con los factores de riesgo descritos en la bibliografía.

- Evaluar el efecto que la infección o enfermedad por BK puedan tener sobre la función renal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio descriptivo, observacional y transversal. La población de estudio incluyó a los pacientes del Servicio de Nefrología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca con ERC que recibieron un trasplante renal entre octubre de 2015 y diciembre de 2017, con seguimiento hasta abril de 2018.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con ERC estadio 5 medido por la ecuación del CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) que hayan recibido un trasplante renal o de páncreas-riñón.

Criterios de exclusión

- Receptores de trasplante renal en los que no exista determinación de más de 2 virurias o viremias de BK.
- Embarazo.

Información de los pacientes

- Datos antropométricos: edad, sexo.
- Registro de características basales: raza, tipo de trasplante (riñón procedente de donante vivo, de donante cadáver óptimo, de páncreas-riñón o de donante cadáver subóptimo: edad > 60 años o entre 50-59 años y al menos: hipertensión arterial, DM, creatinina > 1,5 md/dl o muerte por ACV [accidente cerebrovascular] isquémico), tiempo de isquemia fría (TIF), retraso en la función del injerto (necesidad de, al menos, una sesión de hemodiálisis tras el trasplante), tiempo en diálisis pretrasplante, tipo de tratamiento inmunosupresor de inducción empleado (timoglobulina frente a basiliximab), DM y número de incompatibilidades HLA A, B o DR entre el donante y receptor.
- Registro de variables en el seguimiento: aparición o no de infección/enfermedad por CMV, infección por poliovirus JC, presencia de rechazo agudo en el seguimiento y tratamiento empleado.

Seguimiento y determinaciones analíticas

Las determinaciones analíticas se realizaron a partir de muestras sanguíneas obtenidas de sangre periférica y muestras urinarias en el Servicio de Bioquímica del Hospital Universitario de Salamanca. El principal parámetro analítico que se utilizó fue la creatinina recogida pretrasplante y posteriormente, mensualmente. Los niveles de inmunosupresores se determinaron en el Servicio de Farmacia del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Reacción en cadena de la polimerasa BK

Se llevó cabo en el Servicio de Microbiología de nuestro centro hospitalario, de acuerdo con el protocolo de monitorización

instaurado en el Servicio: determinación mensual en sangre y orina hasta el 6.º mes postrasplante, y posteriormente a los 9, 12, 18 y 24.º meses. Adicionalmente se realizó ante cualquier deterioro de la función renal y tras el tratamiento del rechazo agudo. Se consideró positividad de la PCR en sangre si era > 10.000 copias/ml y en orina > 10.000.000 copias/ml.

Inmunosupresión

La IS primaria consistió en una cuádruple terapia que incluía anticalcineurínico (tacrolimus), micofenolato mofetil/ácido micofenólico, corticoides y anticuerpos monoclonales (basiliximab)/policlonales (timoglobulina). La timoglobulina no se utilizó en todos los casos. El protocolo de reducción de la IS en caso de viremia positiva o nefropatía incluye:

1. Disminución de la IS de mantenimiento con reducción del anticalcineurínico del 25-50% (niveles de tacrolimus de 3-5 ng/ml) y/o micofenolato mofetil/ácido micofenólico (500-1.000 mg/día, 360-720 mg/día) y mantener dosis bajas de esteroides.
2. Considerar la sustitución de tacrolimus por un inhibidor de mTOR (everolimus, con niveles objetivo 6-8 µg/dl), con o sin interrupción del antimetabolito. Si a pesar de estas medidas la viremia persiste transcurridas 4 semanas, se evaluará la función renal:
 - Si se constata deterioro de la función renal, se repetirá la biopsia renal para descartar la presencia de rechazo agudo celular. Ante la presencia de rechazo agudo celular se emplearán como tratamiento inmunosupresor bolos de esteroides e inmunoglobulinas; se evitarán fármacos depletores de linfocitos T.
 - Si la función renal está estable o la biopsia no evidencia datos de rechazo agudo, se considerará el riesgo/beneficio de la terapia adicional con inmunoglobulinas, ciprofloxacino, leflunomida o cidofovir.

Biopsia renal

Se llevó a cabo en todos los pacientes con deterioro de la función renal y viremia positiva. Para establecer el diagnóstico de NBK se precisan los hallazgos histológicos sugestivos.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa SPSS versión 23, y se realizaron las siguientes pruebas estadísticas:

Para comparar las variables categóricas se utilizaron las pruebas de chi al cuadrado y de regresión logística binaria.

Para realizar el análisis de la creatinina de los pacientes sanos frente a los que desarrollaron viruria y viremia (variable cuantitativa), se procedió a agrupar a los individuos de la muestra en 4 categorías:

1. Pacientes que solo desarrollaron viruria.
2. Pacientes que desarrollaron viruria + viremia.

3. Pacientes que desarrollaron viruria + viremia + nefropatía.
4. Pacientes sanos.

Se realizaron los 2 análisis requeridos para demostrar la homogeneidad y la homocedasticidad de la muestra:

- Kolmogorov-Smirnov.
- Prueba de Levene de igualdad de varianzas.

La variable creatinina no presentó una distribución normal en la muestra, por tanto, se realizó la prueba estadística no paramétrica de Kruskal-Wallis y posteriormente un análisis por separado en los grupos mediante la U de Mann-Whitney.

Los valores de las variables se expresan como media ± desviación estándar (DS), considerando estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

De todos los trasplantes renales realizados entre octubre de 2015 y diciembre de 2017 en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, se analizaron, de acuerdo a nuestros criterios de inclusión y exclusión, 71 pacientes, el 69% varones y el 31% mujeres, con una edad media de $52,79 \pm 14,10$ años. El 23,9% tenía antecedentes de DM.

La procedencia de los donantes fue la siguiente: donante vivo (16,9%), donante cadáver óptimo (15,5%), donante cadáver subóptimo (49,3%) y páncreas-riñón (15,5%). Se perdió el registro de 2 pacientes, por lo que los porcentajes se expresan sobre un total de 69 pacientes.

El tiempo en diálisis pretrasplante en el 29,6% fue ≥ 24 meses, y en el 70,4%, < 24 meses.

El 71,8% de los receptores compartían < 3 compatibilidades con el donante, frente al 28,2% que compartían ≥ 3 compatibilidades.

Como IS de inducción se empleó timoglobulina en el 19,7 frente al 80,3% que recibió basiliximab.

El 69% de nuestros pacientes tuvieron un TIF > 15 h y el 31%, < 15 h. Durante el seguimiento presentaron retraso en la función del injerto el 28,2%, rechazo agudo el 26,8% (el 13,2% celular y el 5,9% humoral) y el 14,1%/5,6% infección/enfermedad por CMV.

El 40,8% de los pacientes presentaron PCR para el poliovirus JC positiva, frente al 59,2% de los pacientes que fueron negativos. En 3 pacientes se registraron PCR positivas simultáneamente para virus BK y JC.

Respecto a la infección y la enfermedad por poliovirus BK, los resultados fueron los siguientes (fig. 1): el 18,3% presentó viruria positiva (13 pacientes), de los cuales presentaron viremia positiva el 7%. Ante el deterioro de la función renal, se realizó

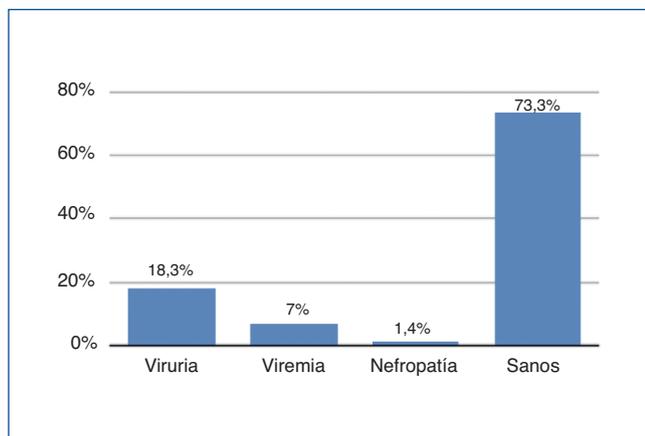


Figura 1. Porcentajes de viruria, viremia y nefropatía en el estudio.

biopsia renal en el 1,4% (1 paciente), que confirmó la sospecha de NBK estadio A. Tras el ajuste de IS sin mejoría se repitió la biopsia, que constató la NBK estadio C. Se instauró tratamiento con inmunoglobulinas y levofloxacino, sin resultado.

Se redujo la IS en 6 pacientes (8,45%) y se realizó conversión a everolimus en 8 pacientes (11,26%). No se registraron episodios de rechazo agudo tras el ajuste de IS.

El tiempo medio transcurrido desde el trasplante hasta la aparición de viruria y viremia fue de $4,15 \pm 3,02$ meses y $5,60 \pm 4,27$ meses, respectivamente.

La media de la creatinina de los pacientes sanos fue de $1,53 \pm 1,4$ mg/dl, de los pacientes con viruria, de $1,60 \pm 0,6$ mg/dl, de los pacientes con viremia, de $1,83 \pm 0,9$ mg/dl y del paciente con nefropatía, de 3,44 mg/dl en el momento del diagnóstico.

Tabla 1. Análisis de la viruria

Variable	p	OR	IC del 95%
Sexo	0,98	1,01	0,275-3,725
Edad	0,095	0,258	0,052-1,269
Tipo donante (cadáver subóptimo)			
Vivo	0,4	0,5	0,100-2,510
Páncreas-riñón	0,754	0,75	0,124-4,542
Cadáver óptimo	0,33	0,444	0,087-2,268
Timoglobulina	0,665	0,697	0,013-3,575
Rechazo agudo injerto	0,089	2,967	0,848-10,387
DM	0,525	1,538	0,407-5,815
CMV (enfermedad)			
Infección	0,71	0,638	0,060-6,786
Ninguna	0,85	0,851	0,157-4,627
Retraso función del injerto	0,818	1,167	0,314-4,328
Tiempo en diálisis pretrasplante	0,917	1,072	0,290-3,959
Compatibilidades HLA	0,653	1,382	0,338-5,653
Tiempo isquemia fría	0,197	0,444	0,130-1,525
Virus JC	0,16	0,369	0,092-1,483
Creatinina	0,231	–	–

CMV: citomegalovirus; DM: diabetes mellitus; HLA: antígeno mayor de histocompatibilidad; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; virus JC: virus John Cunningham.

En el análisis de las variables, tanto categóricas como cuantitativas, con respecto a la viruria (tabla 1), ninguna de ellas demostró tener una relación estadísticamente significativa, pero cabe destacar que ser varón, tener un riñón procedente de donante subóptimo, presentar episodios de rechazo agudo del injerto, ser diabético, la enfermedad por CMV, el retraso en la función del injerto, el tiempo prolongado en diálisis pretrasplante y la incompatibilidad HLA fueron factores de riesgo para el desarrollo de viruria (*odds ratio* [OR] > 1). La infección por virus JC pudo tratarse de un factor protector.

En el análisis por regresión logística que combinó varias variables (tabla 2) se constató una asociación estadísticamente significativa entre el rechazo agudo del injerto y el desarrollo de viruria cuando este se ajustó por la variable edad, con una OR de 4,018 veces más probabilidades de desarrollar viruria en caso de presentar rechazo.

Al analizar la edad ajustada por el resto de variables, exceptuando el rechazo, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, y, en nuestro estudio, la edad avanzada tuvo una relación inversa con el desarrollo de viruria. Para el TIF no se obtuvieron diferencias significativas al eliminar la influencia del resto de variables, aunque también pareció confirmarse la relación inversa en nuestra muestra (tabla 3).

En cuanto al análisis de la viremia no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni cercanas al valor de p en nuestras variables cualitativas, ni tampoco en la creatinina (tabla 4).

En referencia al estudio de la nefropatía por virus BK, dado que en nuestra muestra de 71 pacientes solo 1 desarrolló la enfermedad (1,4%), se consideró inapropiado realizar un análisis estadístico para encontrar diferencias, puesto que el grupo de

pacientes positivos se reduce a 1 unidad y los resultados no se podrían evaluar con el rigor necesario.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se comprobó que la mayoría de los pacientes con trasplante renal fueron varones, lo que concuerda con la mayor prevalencia de ERC descrita en ellos. La mayoría de los donantes de nuestro estudio fueron donantes subóptimos, fruto del perfil actual del potencial donante en España, donde el 61% fallece por ACV.

El tiempo que nuestros pacientes estuvieron en diálisis en la mayoría de las ocasiones fue inferior a 2 años debido al incremento del 30% en el número de trasplantes que se ha producido en España en los últimos 3 años.

En nuestro estudio, los trasplantes tenían en la mayoría de las ocasiones un elevado número de incompatibilidades, lo que, junto a la mayor prevalencia de donantes subóptimos y los TIF prolongados, explica el alto porcentaje de retraso en la función del injerto y, consecuentemente, una tasa de rechazo agudo nada despreciable.

Un elevado porcentaje de pacientes presentaron infección por poliomavirus JC, lo que pudo contribuir, al tratarse de un factor protector, a la baja incidencia de viruria, viremia y NBK de nuestro estudio.

El tiempo medio transcurrido desde el trasplante hasta la aparición de viruria y viremia concuerda con lo descrito hasta ahora en la bibliografía, siendo entre los 3 y los 6 meses el período de mayor prevalencia. Por tanto, debe ser en este período cuando se lleve a cabo una monitorización más estrecha.

Tabla 2. Regresión logística: edad y rechazo agudo para el desarrollo de viruria

Variable	p	OR	IC del 95%
Edad (≥ 60 años/< 60 años)	0,055	0,193	0,036-1,035
Rechazo (sí/no)	0,044	4,018	1,038-15,552

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

Tabla 3. Regresión logística: edad y tiempo de isquemia fría (TIF) para el desarrollo de viruria

Variable	p	OR	IC del 95%
Edad (≥ 60 años/< 60 años)	0,029	0,037	0,002-0,709
TIF (> 15 h/< 15 h)	0,115	0,143	0,013-1,606

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

Tabla 4. Análisis de la viremia

Variable	p	OR	IC del 95%
Sexo	0,58	1,867	0,196-17,74
Edad	0,437	0,41	0,043-3,878
Tipo donante (cadáver subóptimo)			
Vivo	0,75	0,667	0,055-8,086
Páncreas-riñón	0,2244	0,273	0,034-2,214
Cadáver óptimo	0,999	–	–
Timoglobulina	0,987	1,019	0,105-9,902
Rechazo agudo injerto	0,494	1,922	0,295-12,497
DM	0,393	2,267	0,346-14,848
CMV (enfermedad)			
Infección	–	–	–
Ninguna	–	–	–
Retraso función del injerto	0,546	1,778	0,274-11,528
Tiempo en diálisis pretrasplante	0,63	0,575	0,060-5,474
Compatibilidades HLA	0,546	0,563	0,087-3,647
Tiempo isquemia fría	0,169	0,27	0,042-1,743
Virus JC	0,968	0,963	0,151-6,157
Creatinina	0,086	–	–

CMV: citomegalovirus; DM: diabetes mellitus; HLA: antígeno mayor de histocompatibilidad; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; virus JC: virus John Cunningham.

La prevalencia de viruria en nuestra muestra es similar a la de otros estudios, pero se ha constatado una menor prevalencia tanto de viremia como de NBK. Tanto la monitorización periódica como el ajuste de IS de forma precoz, sin esperar a la aparición de viremia, explican esta baja frecuencia. El ajuste de la IS fue el correcto, ya que se constataron bajas frecuencias de viremia y de NBK sin aparición de rechazo agudo en ningún caso. En el único caso registrado de NBK, ninguna de las medidas instauradas fue útil (descenso de IS, conversión a everolimus, quinolonas o Ig). Por tanto, es prioritario establecer medidas precoces, previas al establecimiento de la NBK.

Aunque la creatinina de los pacientes con infección o NBK fue mayor en valores absolutos, este resultado no fue significativo. Creemos que el aumento a lo largo de los años del tamaño muestral permitirá confirmar o no nuestra sospecha de que la

infección por BK puede tener impacto negativo en la función renal y supervivencia del injerto renal a largo plazo.

La mayoría de los factores de riesgo descritos en la literatura de infección por BK lo fueron en nuestro estudio. El hecho de que ni la edad avanzada ni el TIF prolongado fueran en nuestro estudio factores de riesgo de viruria puede explicarse por una mala definición en los criterios que definen estas 2 entidades. La mayoría de nuestros pacientes tuvieron un TIF > 15 h, pero con una gran varianza intramuestral: los pacientes que recibían un injerto de donante vivo tenían TIF en torno a 1 h, mientras que otros pacientes presentaban tiempos muy por encima de las 15 h. Si se tiene en cuenta esto y al analizar los resultados estadísticos, se pensó que el nivel de corte de 15 h establecido para realizar el estudio pudo no ser el adecuado, y que esto explicaría los resultados confusos de esta variable en nuestra muestra. En estudios

sucesivos consideramos que deben redefinirse estas 2 variables, considerando la edad avanzada cuando es superior a 70 años y el TIF prolongado cuando es mayor de 24 h, y confirmar entonces si son factores de riesgo de infección por BK.

El rechazo agudo del injerto sí demostró que se trataba, eliminando la influencia de la edad, de un factor de riesgo con significación estadística de viruria. Dado que el exceso de IS se ha considerado como el principal factor de riesgo de infección por BK, el tratamiento adicional inmunosupresor empleado en los pacientes con rechazo agudo justifica este punto.

En el análisis de la viremia no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los diferentes factores de riesgo analizados, probablemente debido a la baja prevalencia en nuestro estudio, ya discutida previamente. Por este mismo motivo y para no realizar un análisis sesgado, se decidió no analizar los factores de riesgo de la nefropatía. El aumento del tamaño muestral nos permitirá en el futuro llevar a cabo un estudio más riguroso para evaluar este efecto.

CONCLUSIONES

- La prevalencia de viruria en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca es similar a la reportada, no así la viremia y la nefropatía por poliomavirus BK, muy inferior a la descrita.

- En nuestro estudio, la mayoría de los factores de riesgo descritos (sexo masculino, donante subóptimo, rechazo agudo del injerto, DM, enfermedad por CMV, retraso en la función del injerto, tiempo prolongado en diálisis pretrasplante e incompatibilidad HLA) lo fueron de viruria. El rechazo agudo independientemente de la edad fue el principal factor de riesgo de viruria.
- Creemos que la baja prevalencia de viremia y NBK es consecuencia del efecto protector del virus JC con elevada prevalencia en nuestra población, de la implantación de un protocolo de *screening* que centra la monitorización de virurias y de viremias de BK en los meses en los que se describe mayor prevalencia, y de la aplicación de una estrategia de tratamiento precoz ante virurias de BK positivas, sin esperar a la aparición de viremias, como se realiza en otros centros.
- A partir de este estudio, creemos que la viruria positiva se debe considerar como un marcador precoz y de riesgo de NBK futura, del que deben derivarse ajustes de IS exhaustivos. Esta medida tendrá un efecto beneficioso a largo plazo sobre la función del injerto y la supervivencia de nuestros pacientes.

Conflicto de intereses

Las Dras. Clara Sanz García y Pilar Fraile Gómez declaran que no tienen conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hirsch HH. Virology, epidemiology, and pathogenesis of JC polyomavirus, BK polyomavirus, and other human polyomaviruses. En: Hirsch MS, Bond S, editors. UpToDate. 2019. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/virology-epidemiology-and-pathogenesis-of-jc-polyomavirus-bk-polyomavirus-and-other-human-polyomaviruses>
2. Sharma R, Tzeto S, Patel S, Zachariah M, Sharma S, Melendy T. BK virus in kidney transplant: current concepts, recent advances, and future directions. *Exp Clin Transplant*. 2016;4:377-84.
3. Ambalathingal GR, Francis RS, Smyth MJ, Smith C, Khanna R. BK polyomavirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging therapies. *Clin Microbiol*. 2017;30:503-38.
4. Trofe-Clark J, Sawinski D. BK and other polyomaviruses in kidney transplantation. *Semin Nephrol*. 2016;36:372-85.
5. Limaye AP, Brennan DC. BK virus-induced (polyomavirus-induced) nephropathy in kidney transplantation: Clinical manifestations and diagnosis. En: Murphy B, Lam AQ, Bond S, editors. UpToDate; 2016. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/bk-virus-induced-polyomavirus-induced-nephropathy-in-kidney-transplantation-clinical-manifestations-and-diagnosis>
6. Jagadish S, Jamboti. BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Nephrology*. 2016;21:647-54.
7. Kim HC, Hwang EA, Han SY, Park SB, Park KK. Polyomavirus nephropathy after renal transplantation: A single centre experience. *Nephrology (Carlton)*. 2005;10:198-203.
8. Hirsch HH, Randhawa P. BK Polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:179-88.
9. Bagchi S, Gopalakrishnan V, Kumar Srivastava S, Upadhyay A, Singh G, Bhowmik D, et al. BK polyomavirus infection after renal transplantation: Surveillance in a resource-challenged setting. *Transpl Infect Dis*. 2017;19:12770.
10. Boan P, Hewison C, Swaminathan R, Irish A, Warr K, Sinniah R, et al. Optimal use of plasma and urine BK viral loads for screening and predicting BK nephropathy. *BMC Infect Dis*. 2016;16:342.
11. Simard-Meilleur MC, Bodson-Clermont P, St. Louis G, Paquet RM, Girardin C, Fortin MC, et al. Stabilization of renal function after the first year of follow-up kidney transplant recipients treated for significant BK polyomavirus infection or BK polyomavirus-associated nephropathy. *Transpl Infect Dis*. 2017;19:12681.
12. 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;18:872-80.
13. Lamarche C, Orio J, Collette S, Senécal L, Hébert MJ, Renoult E, et al. BK polyomavirus and the transplanted kidney: immunopathology and therapeutic approaches. *Transplantation*. 2016;100:2276-87.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 3:44-58.
15. 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.

16. Costa JS, Ferreira E, Leal R, Bota N, Romaozinho C, Sousa V, et al. Polyomavirus nephropathy: ten-year experience. *Transplant Proc.* 2017;49:803-8.
17. Gard L, Van Doesum W, Niesters HGM, Van Son JW, Diepstra A, Stegeman CA, et al. A delicate balance between rejection and BK polyomavirus associated nephropathy; A retrospective cohort study in renal transplant recipients. *Plos One.* 2017;12:e0178801.
18. Scadden RW-J, Sharif A, Skordilis K, Borrows R. Polyomavirus nephropathy in kidney transplantation. *World J Transplant.* 2017;7:329-38.
19. Limaye AP, Brennan DC. Prevention and management of BK virus-induced (polyomavirus-induced) nephropathy in kidney transplantation. En: Murphy B, Lam AQ, Bond S, editors. *UpToDate*; 2016. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-management-of-bk-virus-induced-polyomavirus-induced-nephropathy-in-kidney-transplantation>
20. Hirsch HH. Overview of JC polyomavirus, BK polyomavirus, and other polyomavirus infections. En: Hirsch MS, Bond S, editors. *UpToDate*; 2017. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-jc-polyomavirus-bk-polyomavirus-and-other-polyomavirus-infections>
21. 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;347:488-96.
22. Schaub S, Hirsch HH, Dickenmann M, Steiger J, Mihatsch MJ, Hopfen H, et al. Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy. *Am J Transplant.* 2010;10:2615-23.
23. Pollara CP, Corbellini S, Chiappini S, Sandrini S, De Tomasi D, Bonfanti C, et al. Quantitative viral load measurement for BKV infection in renal transplant recipients as a predictive tool for BKVAN. *New Microbiol.* 2011;34:165-71.
24. Kudose S, Dong J. Clinical validation study of quantitative real-time PCR assay for detection and monitoring of BK virus nephropathy. *Ann Clin Lab Sci.* 2014;44:455-60.