

¿Es segura la administración de posoleucel en pacientes trasplantados renales con viremia por virus BK?

Chandraker A, Regmi A, Gohh R, Sharma A, Woodle ES, Ansari MJ, et al. Posoleucel in Kidney Transplant Recipients with BK Viremia: Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial. *JASN* 2024;35:618-29.

Análisis crítico: **Silvia Torres Campos, David Ramos Escorihuela**

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Castellón. Castellón de la Plana

NefroPlus 2025;17(1):54-57

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de fase II.

Seguimiento de 24 semanas.

En el grupo 1, los 20 pacientes completaron el tratamiento y seguimiento. En el grupo 2, 2 pacientes no completaron el tratamiento. Los 22 fueron evaluados por seguridad y 18 solo por eficacia. En el grupo 3, 1 paciente no completó el estudio. Los 19 fueron evaluados por seguridad y 14 solo por eficacia.

■ Asignación



Aleatorizada, paralela. Asignación a través de un método telemático centralizado enmascarado.

Estratificada por carga viral de virus BK baja (entre 350 y 10.000 copias/ml) y alta (entre 10.000 y 1.000.000 copias/ml).

■ Enmascaramiento



Cuádruple (enfermo, clínico, investigador y evaluación del resultado).

■ Ámbito



33 centros de EE. UU. con una distribución geográfica amplia, con pacientes seleccionados entre marzo de 2021 y octubre de 2022.

■ Pacientes



61 pacientes.

Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años.
- 28 días o más tras el trasplante renal.
- Viremia de virus BK.
- Línea celular de posoleucel disponible para cada paciente concreto con compatibilidad de antígenos de histocompatibilidad (HLA) de, al menos, 2 alelos con el donante y 1 alelo con el receptor.

Criterios de exclusión más importantes

- Trasplante previo de progenitores hematopoyéticos.
- Historia de enfermedad de injerto contra huésped o síndrome de liberación de citocinas.
- Infecciones víricas activas diferentes de BK.
- Infecciones bacterianas o fúngicas activas.
- Dosis elevadas de esteroides.
- Belatacept, abatacept o terapias dirigidas contra células T en periodo reciente antes de la inclusión.

Asignados a 3 grupos (aleatorización 1:1:1):

- 1: posoleucel bisemanal: 20 pacientes.
- 2: posoleucel mensual: 22 pacientes.
- 3: placebo: 19 pacientes.

■ Intervención

- Grupo 1: posoleucel 4×10^7 células por dosis, cada 7 días durante 3 semanas; posteriormente, cada 2 semanas hasta completar 12 en total.
- Grupo 2: posoleucel 4×10^7 células por dosis, cada 7 días durante 3 semanas; posteriormente, cada 4 semanas hasta completar 12 en total. Placebo en las semanas intermedias que correspondería posoleucel según el grupo 1.
- Grupo 3: placebo cada 7 días durante 3 semanas; posteriormente, cada 2 semanas hasta completar 12 en total.

Inmunosupresión estándar para todos los pacientes.

Análisis por intención de tratar.

■ Variables de resultado

Variable principal

Seguridad. Se evalúa el número de efectos adversos emergentes.

Variable secundaria

Eficacia. Cambio en la carga viral de virus BK respecto a la basal.

Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.

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

■ Tamaño muestral

No estimado. Estudio de fase II con el objetivo primario de seguridad y tolerabilidad.

■ Promoción

AlloVir, Inc.

Los autores presentan declaración de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES**Análisis basal de los grupos**

No hay diferencias significativas en las características basales de los pacientes entre los grupos.

Cabe destacar que:

- La distribución en función de la carga viral de virus BK (baja/alta) era similar en todos los grupos, con más de la mitad de los pacientes con cargas virales de menos de 10.000 copias/ml.
- El filtrado glomerular basal era algo mayor en el grupo de posoleucel mensual.
- Un porcentaje mayor en el grupo de placebo habían reducido inmunosupresión de forma significativa antes de la aleatorización.
- La incidencia de efectos adversos emergentes fue de 17 de 20 pacientes en el grupo 1, 17 de 22 pacientes en el grupo 2, y 16 de 19 pacientes en el grupo 3 (sin diferencias estadísticamente significativas).
- No ocurrió ningún efecto adverso grave relacionado con el tratamiento a juicio de los investigadores.
- Un paciente interrumpió posoleucel por tuberculosis renal, no relacionada con el tratamiento a juicio del investigador.
- Hubo dos episodios de rechazo agudo, ambos en el grupo 1, ninguno relacionado con el tratamiento a juicio del investigador.
- Pocos pacientes desarrollaron anticuerpos anti-HLA específicos frente al donante, por igual en los 3 grupos. Dos pacientes desarrollaron en los grupos de posoleucel anticuerpos anti-HLA frente a antígenos de las células T específicas contra el virus.
- Las reacciones de infusión fueron raras y leves, similares en los 3 grupos.
- No hubo muertes.
- No hubo enfermedad de injerto contra el huésped ni síndrome de liberación de citocinas.

Variables secundarias

- Se analizaron solo en los 58 pacientes que finalizaron el estudio.
- Reducción de la carga viral de virus BK de más de un logaritmo de 10 de copias/ml a las 24 semanas:
 - 10/20 en el grupo 1.
 - 6/20 en el grupo 2.
 - 6/18 en el grupo 3.
 Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.
- Reducción de la carga viral de virus BK de más de un logaritmo de 10 de copias/ml a las 24 semanas en el subgrupo de pacientes con inmunosupresión estable antes de la aleatorización y carga viral de virus BK alta:
 - 6/8 en el grupo 1.
 - 5/8 en el grupo 2.
 - 1/4 en el grupo 3.
 Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.
- Se estudió también la funcionalidad de los linfocitos T frente a virus BK. Antes de la infusión, la respuesta funcional era negativa o débil en 54 de 58 pacientes. En los pacientes del grupo 2, la respuesta se cuadruplicó a las 24 semanas del tratamiento, frente a los dos otros grupos, en los que se duplicó. La respuesta era progresiva en el tiempo, dependiente de la frecuencia de la dosis y más acusada en el subgrupo de carga viral elevada.
- Se evaluó la presencia y persistencia de posoleucel mediante secuenciación de fragmentos de ADN específicos de las células infundidas. Se detectó en todos los pacientes a las 24 semanas de tratamiento.

Efectos secundarios

Recogidos como variable principal (objetivo primario del estudio).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En este estudio exploratorio, posoleucel se ha mostrado seguro y ha sido bien tolerado. Además, parece que esté relacionado con efectos antivirales, especialmente en pacientes con carga viral elevada y con frecuencia mayor de administración del tratamiento.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Posoleucel es una terapia celular alogénica lista para utilizar, de linfocitos T multiespecíficos dirigidos frente a virus BK, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, adenovirus, virus JC y virus herpes tipo 6, elaborada a partir de linfocitos T de donantes sanos seropositivos para estos virus y cultivados con antígenos para expandir poblaciones de linfocitos T de memoria reactivas selectivas. Se selecciona el producto para conseguir una compatibilidad HLA parcial.

Este estudio es muy relevante porque aborda un problema frecuente y con impacto pronóstico negativo en los trasplantados renales, para el cual no hay tratamiento específico efectivo; el manejo se basa en la reducción de la inmunosupresión para permitir la regeneración de la actividad de los linfocitos T frente al virus, lo que conlleva un riesgo significativo de rechazo agudo. Se trata de una necesidad importante no cubierta en estos pacientes.

Disponer de una terapia segura que sea efectiva reduciendo la viremia por virus BK supondría un avance muy importante en el trasplante renal.

Es el primer ensayo clínico aleatorizado con terapia celular en este contexto y el primero que usa posoleucel en trasplantados.

La metodología es adecuada. La aleatorización, con métodos adecuados de asignación, y el enmascaramiento riguroso le confieren una elevada validez interna. El número de pacientes es pequeño y el tiempo de seguimiento corto, como corresponde a un estudio exploratorio de fase II, por lo que los resultados hay que valorarlos con cautela.

Parece una terapia segura, con las limitaciones en la interpretación derivadas del número de pacientes reducido y del corto periodo de seguimiento.

En cuanto a la eficacia, los datos sugieren un efecto antiviral mantenido, sobre todo en el grupo con dosificación más frecuente, pero la magnitud del efecto no parece muy grande y el estudio no está diseñado para detectar diferencias en la efectividad.

Un aspecto interesante es la medida de la funcionalidad de los linfocitos T frente al virus BK antes y después del tratamiento, y la determinación de la presencia y persistencia de las células infundidas mediante secuenciación genética.

Este estudio abre la vía para explorar este tratamiento en nuevos ensayos clínicos con diseño más robusto y tamaño muestral adecuado, para aclarar la verdadera eficacia y confirmar la seguridad en un mayor número de pacientes y a más largo plazo. Esto tendría un impacto importante en el manejo de los trasplantes renales.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Posoleucel parece seguro en este estudio exploratorio en pacientes trasplantados renales para el tratamiento de la viremia por virus BK. La eficacia es difícil de evaluar por el diseño. Los resultados abren la vía para explorar este tratamiento en ensayos clínicos de fase más avanzada, con diseño más robusto y tamaño muestral adecuado, para confirmar la seguridad y aclarar la eficacia real.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefropatía por virus BK

Tema: Trasplante renal

Tipo de artículo: Ensayo clínico aleatorizado

Palabras clave: Trasplante renal. Virus BK. Tratamiento. Inmunoterapia adoptiva. Posoleucel

NIVEL DE EVIDENCIA: 2

GRADO de RECOMENDACIÓN: B

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp).

■ NOTAS METODOLÓGICAS

Ensayos clínicos en fase II

Los ensayos clínicos en fase II en general se utilizan para valorar si una intervención tiene suficiente eficacia como para justificar ensayos más avanzados y para confirmar la seguridad. Suelen incluir decenas o pocos centenares de pacientes. La evidencia que

generan no debe ser usada para cambiar la práctica clínica. El objetivo final suele ser determinar el régimen de tratamiento que tiene más probabilidad de mostrar eficacia en ensayos clínicos de fase más avanzada¹.

■ NOTAS CLÍNICAS

No hay tratamientos efectivos para la infección por virus BK en trasplantados aprobados. No hay ensayos clínicos en activo con nuevos antivíricos. Además de la terapia celular, están en desarrollo ensayos clínicos preliminares con anticuerpos neutralizantes^{2,3}.

Debido a su naturaleza multiespecífica, posoleucel está siendo explorado para otro tipo de infecciones víricas, sobre todo en trasplante alogénico de células hematopoyéticas⁴.

Conflicto de intereses

La Dra. Silvia Torres Campos declara que no tiene conflictos de interés.

El Dr. David Ramos Escorihuela declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torres-Saavedra A, Winter KA. An overview of phase II clinical trial designs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;112:22-9.
2. <https://clinicaltrials.gov/search?id=NCT05769582>
3. <https://clinicaltrials.gov/search?id=NCT04294472>
4. <https://clinicaltrials.gov/search?intr=posoleucel>