

Nefropatía por poliomavirus BK. Diagnóstico y tratamiento

Alberto Rodríguez-Benot¹, M. Luisa Suárez Fernández², Ernesto Fernández Tagarro³, Laura Cañas⁴, Natividad Calvo Romero⁵, Juan José Amenábar⁶, Verónica López Jiménez⁷, José Francisco Crespo Albiach⁸, M. Luisa Martín Conde⁹, Domingo Marrero Miranda¹⁰, Rosalía Valero¹¹, Elena Monfá¹², Roberto Gallego Samper¹³, María Luisa Rodríguez Ferrero¹⁴, Carmen Sánchez González¹⁵, Manuel Ángel Rodríguez Martínez¹⁶, Beatriz Sánchez Sobrino¹⁷

¹ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

² Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

³ Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario Insular de Gran Canaria, Las Palmas

⁴ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

⁵ Servicio de Nefrología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

⁶ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo, Bizkaia

⁷ Servicio de Nefrología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga

⁸ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia

⁹ Servicio de Nefrología, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida

¹⁰ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife

¹¹ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

¹² Servicio de Nefrología, Complejo Asistencial Universitario de León, León

¹³ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Doctor Negrín, Las Palmas

¹⁴ Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

¹⁵ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

¹⁶ Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería

¹⁷ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid

Nefrología Sup Ext 2018;9(2):50-66

RESUMEN

La infección por el poliomavirus BK ha tomado protagonismo en los últimos años como un problema cada vez de mayor dimensión en el trasplante renal, y es causa de deterioro de la función del injerto y de su pérdida. La infección por el poliomavirus BK ocurre principalmente en la infancia y establece infecciones persis-

tentes dentro de las células tubulares renales y el urotelio, con implicaciones clínicas mínimas en los pacientes inmunocompetentes. Sin embargo, la reactivación del poliomavirus BK en inmunocomprometidos tras el trasplante renal o hematopoyético de células madre puede causar complicaciones graves, que incluyen la nefropatía asociada a poliomavirus BK, la estenosis ureteral y la cistitis hemorrágica. El uso de una inmunosupresión más potente y el aumento de la vigilancia postrasplante han dado lugar a una mayor incidencia de nefropatía por BK. La inmunidad antiviral desempeña un papel crucial en el control de la replicación del poliomavirus BK, y nuestro creciente conocimiento sobre las interacciones entre el huésped y el virus ha llevado al desarrollo de herramientas diagnósticas mejoradas y estrategias de abordaje clínico.

Correspondencia: Alberto Rodríguez-Benot

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía.

Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba.

alberto.rodriguez.benot.sspa@juntadeandalucia.es

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

La nefropatía asociada al poliomavirus BK en los receptores de trasplante renal se relaciona con una menor supervivencia del injerto renal, ya sea por el daño asociado al poliomavirus BK o por el rechazo precipitado por una reducción de la inmunosupresión.

Actualmente, no hay agentes antivirales eficaces para la infección por el poliomavirus BK, y el pilar del control de su reactivación en el trasplante es la reducción de la inmunosupresión, con el objetivo de reconstituir las respuestas inmunitarias efectivas frente al virus. El desarrollo de terapias inmunológicas para combatir el poliomavirus BK puede proporcionar nuevas oportunidades para el tratamiento de las complicaciones asociadas con el virus.

INTRODUCCIÓN

El virus BK (VBK) es un virus de doble cadena de ADN de la familia poliomavirus, que incluye también el virus JC y el SV-40¹. El VBK produce una infección asintomática en la infancia, de forma que el 70% de los niños con 10 años están infectados por el virus, probablemente por vía respiratoria u orofaríngea, pero no se conoce con detalle la vía de transmisión¹. En consecuencia, la población general adulta presenta una alta prevalencia de seropositividad frente al VBK (> 80%)^{1,2}. Después de la primoinfección, el VBK permanece latente en las células epiteliales del riñón y el tracto urinario en sujetos sanos de forma asintomática, aunque también se encuentra en leucocitos, cerebro y nódulos linfáticos. El VBK puede reactivarse en sujetos inmunodeprimidos y causar patología específica, como nefropatía en el trasplante renal o cistitis hemorrágica en los trasplantados de médula ósea. El nombre del VBK se debe a las iniciales del primer paciente en el cual se describió inicialmente el virus en 1971, un trasplantado renal con estenosis ureteral³.

Se han descrito 4 genotipos diferentes del VBK según la variación de las proteínas de la cápside VP1. El genotipo I es el más prevalente en humanos (distribuido por todo el mundo), seguido del tipo IV (presente en Europa y noreste de Asia). El tipo IV se subdivide a su vez en 4 subtipos, si bien no está claro si esto tiene importancia desde el punto de vista patogénico¹. Los genotipos II y III son menos frecuentes. Las proteínas de la cápside VP1 son las responsables de la unión del virus a las células que infecta y su

entrada se produce por un mecanismo de endocitosis mediado por caveolas⁴. El mecanismo por el cual el virus permanece silente durante largo tiempo en el huésped no se conoce con detalle, pero se sabe que codifica micro-ARN que regulan la replicación viral de manera similar a los herpesvirus¹.

Desde el punto de vista inmunológico, el VBK provoca en el huésped una respuesta inmune de tipo innata y también de tipo adaptativa. La *respuesta innata* está mediada por células NK (*natural killer*) y células dendríticas⁵, junto con mediadores inflamatorios IL-6, IL-8, IFN- γ , RANTES, MCP-1 e IP-10, que están presentes en el tejido infectado por el VBK y participan en el desarrollo de la nefropatía por dicho virus⁶. La *respuesta adaptativa* está determinada tanto por la generación de células T específicas para el VBK del tipo CD8+ (mediada por células dendríticas) como por la respuesta humoral. El VBK induce la formación de anticuerpos específicos neutralizantes, que se unen a receptores virales restringiendo así su capacidad de infección. El 87% de los jóvenes sanos tiene anticuerpos IgG específicos frente al VBK⁷, y el 94% de trasplantados renales muestra anticuerpos neutralizantes frente al VBK en el momento del implante⁸. La mayoría son frente al genotipo I, y el 16% de los pacientes también muestra anticuerpos frente a 2 o más genotipos simultáneamente⁸. Como se verá más adelante, la respuesta humoral frente al VBK juega un papel importante en la limitación de la viremia y la nefropatía. Por otra parte, los anticuerpos neutralizantes son específicos para cada genotipo, de modo que los anticuerpos específicos frente al VBK-I tienen un escaso poder neutralizante frente al VBK-IV, y viceversa⁹.

La reactivación del VBK latente es frecuente en los pacientes inmunodeprimidos, y principalmente se ha descrito en trasplantados renales, aunque también en receptores de otros órganos sólidos como corazón, hígado y pulmón¹⁰ y en trasplantados de células hematopoyéticas; en estos casos cistitis hemorrágica en el 10%, generalmente a la segunda semana del trasplante¹¹, y se detecta viruria positiva en el 50% de los trasplantados de médula ósea. En los trasplantes de órganos sólidos, la viruria por el VBK es más frecuente en trasplantados cardíacos (40%) y pulmonares (32-42%), seguido de los hepáticos (25%)¹⁰. Sin embargo,

los casos de nefropatía por el VBK reportada en estos trasplantes no renales son escasos y probablemente esté infra-diagnosticada, pues no es habitual incluirla en el diagnóstico diferencial del fracaso renal agudo o crónico en los trasplantes de órganos sólidos no renales.

En esta revisión sistemática se describirá la epidemiología del VBK en el trasplante renal del adulto, los principales factores de riesgo, los criterios diagnósticos actuales y las principales estrategias terapéuticas disponibles hasta la fecha para el control de la infección.

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia del virus BK en el trasplante renal

En el trasplante renal, la presencia de viruria por el VBK es frecuente, entre el 15 y el 73% de los pacientes la desarrollan^{1,12-14}, y el pico más elevado es al tercer mes postrasplante¹⁴⁻¹⁶. A partir de entonces disminuye progresivamente a lo largo del primer año. La viruria se presenta más precozmente que la viremia, cuyo pico se sitúa al quinto mes y es positiva en el 4,5-27% de los trasplantados renales^{13,14,17,18} según las series de casos publicadas. Afortunadamente, la incidencia de nefropatía por el VBK (daño histológico ocasionado por la replicación viral en tejido renal) es inferior, entre el 1 y el 9% de los pacientes^{13,17-20}; en las series de trasplantes con biopsias de protocolo o seguimiento es en las que se encuentran las frecuencias más elevadas de nefropatía por el VBK¹⁹. Sin embargo, la nefropatía por el VBK no supera el 1% de las causas de pérdida del injerto¹. Aunque la nefropatía por el VBK disminuye progresivamente tras los primeros meses, se ha reportado que el 10% de los pacientes con nefropatía por el VBK la desarrolla después del tercer año postrasplante¹⁹ y se ha descrito hasta 10 años después²¹. Por ello, algunos grupos recomiendan protocolos de vigilancia del VBK hasta 2 años después del trasplante y se aconseja determinar la viremia por el VBK en todas las biopsias realizadas¹⁹ (*evidencia baja*). En algunos casos en los que la viremia se vuelve negativa, puede seguir habiendo positividad focal para SV-40 en la biopsia¹⁹; por ello es conveniente mantener un seguimiento en los pacientes que han aclarado el VBK (*evidencia baja*).

Una vez que el diagnóstico de nefropatía por el VBK se ha establecido, la monitorización de la viremia es el método que mejor refleja la gravedad del daño tisular por el virus^{22,23} (*evidencia baja*).

Respecto al curso temporal de la viremia por el VBK, los pacientes con replicación precoz (en los primeros 6 meses postrasplante) presentan también más viremia por citomegalovirus (CMV), más tasa de rechazo agudo y peor compatibilidad HLA²⁴. Por el contrario, los pacientes cuya replicación del VBK aparece tardíamente (después de los 6 meses postrasplante) son, con más frecuencia, pacientes retrasplantados y con una mayor tasa de anticuerpos anti-HLA²⁴.

En el curso temporal de la infección por el VBK, la viruria precede a la viremia. Además, cuando aparece la viruria tiene un valor diagnóstico predictor de viremia, especialmente cuando es sostenida (2 o más determinaciones consecutivas separadas por 1-2 meses): una sensibilidad del 100% y una especificidad del 94%¹⁴ (*evidencia moderada*). Los pacientes con viruria sostenida tienen una mayor carga viral que los que presentan viruria transitoria, y se ha mostrado una correlación positiva entre carga viral del VBK en orina y la carga viral en sangre¹⁴. Finalmente hay una relación directa entre gravedad de la viruria y de la viremia, el desarrollo de nefropatía por el VBK demostrada por biopsia: la viruria sostenida tiene valor pronóstico para el desarrollo de nefropatía por BK, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 91%, un valor predictivo positivo del 21,4% y un valor predictivo negativo del 100%. La viremia tiene un mayor valor predictivo que la viruria, con una especificidad del 96% y un valor predictivo positivo del 43% de desarrollar nefropatía por VBK¹⁴ (*evidencia moderada*). Estos hechos se han confirmado en estudios posteriores y han demostrado que una viremia persistente alta (> 10.000 copias/ml) se asocia con mayor riesgo de nefropatía por el BKV y con disfunción del injerto^{17,24} (*evidencia moderada/baja*).

Se ha observado un aumento de la tasa de rechazo agudo en pacientes con viremia elevada, tanto transitoria como sostenida^{12,17,25}. El riesgo de rechazo llega a ser 3 veces superior al comparar pacientes con viremia elevada y tran-

sitoria con pacientes no virémicos¹⁷. En un reciente trabajo, que relaciona hallazgos histológicos en pacientes con infección por VBK, la nefropatía BK se correlacionó con alta incidencia de rechazo agudo (38%) tras la reducción de la inmunosupresión, y la mitad de ellos son rechazos humorales¹⁹. Es destacable que los hallazgos de rechazo celular agudo en la biopsia se asemejaron y se superpusieron a los de la nefropatía por BK en el 21% de los casos¹⁹. En este estudio, todos los pacientes que presentaron rechazo agudo habían negativizado previamente la carga viral. La alta tasa de rechazo observada tras la replicación del VBK puede justificarse por la reducción de la carga inmunosupresora como respuesta a la detección de la viremia; sin embargo, se han sugerido otras causas como la reactivación de mecanismos inmunológicos en respuesta a la infección viral¹⁷. De forma inversa, los episodios de rechazo agudo son un factor de riesgo para presentar reactivación del VBK²⁵, por lo que en pacientes tratados de rechazo agudo se aconseja realizar un seguimiento posterior de la carga viral del VBK. También se ha descrito que la viremia persistente por el VBK incrementa el riesgo de aparición de anticuerpos específicos del donante de novo, especialmente de clase II²⁶.

La importancia de diagnosticar a los pacientes con viruria o viremia precozmente radica en que, cuando se presenta la nefropatía por el VBK, el riesgo de pérdida del injerto aumenta en 2,01 veces²⁷.

Factores de riesgo

La combinación de una inmunosupresión más potente y el aumento de la vigilancia postransplante han dado lugar a una mayor incidencia de nefropatía por BK¹⁹. Los factores que se relacionan con la reactivación son diversos, y se han descrito, entre otros, una peor compatibilidad HLA, el retrasplante, un alto grado de anticuerpos anti-HLA pretrasplante, el empleo de terapia de inducción con anticuerpos deplecionantes, el haber tenido rechazo agudo, el daño isquemia-reperusión, la edad, el sexo masculino, el tener viremia por CMV y el haber perdido el injerto previo por nefropatía por el VBK²⁴⁻³³. Un resumen de estos factores se muestra en la tabla 1.

Respecto al tipo y potencia de la inmunosupresión, se conoce que en pacientes virémicos la disminución de la dosis de los inmunosupresores ocasiona una reducción de la carga viral del VBK^{17,28}.

Terapia de inducción con anticuerpos

El uso de anticuerpos deplecionantes se asocia con mayor riesgo de tener poliomavirus BK²⁸ (*evidencia baja*). La administración de timoglobulina se asocia con una mayor duración de la viremia y con una mayor incidencia de nefropatía por el VBK comparada con la inducción con anti-

Tabla 1. Factores de riesgo para infección por virus BK (VBK)

Dependientes del donante	Dependientes del receptor	Dependientes del trasplante
Isquemia fría prolongada	Receptor varón	Tasa de anticuerpos anti-HLA elevada (PRA)
Retraso de la función inicial del injerto	Edad elevada	Rechazo agudo
Seropositividad frente al VBK	Diabetes	Inducción con timoglobulina
Incompatibilidad HLA con el receptor	Retrasplante	Tratamiento de mantenimiento con tacrolimus
Mismatch entre genotipo del VBK del donante y del receptor	Viremia por CMV	Tratamiento de mantenimiento con doble terapia de micofenolato y esteroides
	Falta de anticuerpos neutralizantes anti-VBK del donante	Dosis altas de esteroides

CMV: citomegalovirus; PRA: panel reactivo de anticuerpos.

cuerpos monoclonales anti-CD25 o con no inducción^{1,28-30,33} (*evidencia baja*). Igualmente se ha reportado que los esquemas de desensibilización de pacientes hiperinmunizados basados en inmunoglobulinas intravenosas (i.v.), rituximab con inducción con alemtuzumab, no incrementan el riesgo de viremia por el VBK ni el mayor desarrollo de nefropatía por el VBK³¹.

Inhibidores de la calcineurina

En pacientes con alta tasa de viruria ($> 10^7$ copias/ml), el riesgo de desarrollar nefropatía por el VBK es 7,2 veces superior cuando se utiliza tacrolimus como inmunosupresor si se compara con esquemas terapéuticos sin tacrolimus²⁸. Otros estudios observacionales del registro norteamericano OPTN también han encontrado un aumento del riesgo de desarrollar nefropatía por VBK en pacientes tratados con timoglobulina o la combinación de tacrolimus y micofenolato²⁹.

En un ensayo clínico controlado, aleatorizado y abierto (estudio DIRECT) en pacientes trasplantados renales de novo se aleatorizaron 2 grupos a tacrolimus o ciclosporina (CsA)³². A los 6 meses, los tratados con CsA tuvieron significativamente menos tasa de viremia (10,6%) que los tratados con tacrolimus (16%); a los 12 meses, esta diferencia se incrementó entre el 4,8% con CsA frente al 12,1% con tacrolimus ($p = 0,004$). Además, en los pacientes con viremia, al año de seguimiento la carga viral era inferior con CsA ($3,9 \log_{10}$ copias/ml) que con tacrolimus ($5,1 \log_{10}$ copias/ml; $p = 0,028$). El perfil de mayor riesgo para desarrollar viremia por el VBK en este estudio fue el ser tratado con esteroides a mayores dosis, el uso de tacrolimus y micofenólico frente a CsA y micofenólico, el tener mayor edad y el ser del sexo masculino³² (*evidencia moderada/alta*).

En un estudio observacional de trasplante renal con donantes vivos, el 27% presentó viremia positiva para el VBK; de ellos, el 3% desarrolló nefropatía por el VBK. Ninguno de los pacientes virémicos tratados con CsA desarrolló nefropatía por el VBK, y el 100% de los que la desarrollaron estaba tratado con tacrolimus¹⁸. Ambos grupos estaban tratados con esteroides y micofenolato¹⁸. En este mismo estudio, el uso de corticoides para el tratamiento del rechazo

agudo (bolos de 1.000 mg de metilprednisolona \times 3 dosis) fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de nefropatía por el VBK¹⁸.

Esteroides

Además del estudio anterior¹⁸, otros autores han encontrado relación entre el uso de corticoides para tratar el rechazo agudo y la aparición de viremia y nefropatía por el VBK; así, los pulsos de esteroides incrementan un 21% el riesgo relativo de replicación viral y un 38% el de nefropatía por BK³³. En los pacientes con mayor incompatibilidad HLA, el tratamiento con bolos de esteroides aumentó significativamente el riesgo de viremia en un 28% y de nefropatía en un 78% (*evidencia baja*).

Ácido micofenólico

Es difícil encontrar evidencias sobre el papel aislado del micofenolato como factor de riesgo de infección por el VBK, ya que se utiliza generalmente en combinación con otros inmunosupresores. Sin embargo, un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado se diseñó para comparar la incidencia de viruria, viremia y nefropatía por el VBK en 3 grupos de pacientes tratados con doble terapia con prednisona y CsA, prednisona y micofenolato sódico y prednisona y everolimus seguidos durante 2 años¹³. Todos los pacientes se indujeron con basiliximab. Desde la aleatorización, el grupo de pacientes con micofenolato presentó una tasa de viruria significativamente superior (43,6%) a la de los tratados con CsA (16,9%) y everolimus (19,8%). La viremia también fue significativamente superior con micofenolato (7,7%) que con CsA (4,5%) o everolimus (3,1%). Finalmente, todos los pacientes que desarrollaron nefropatía por el VBK (el 1,3% de la cohorte total) pertenecían al grupo de micofenolato. Los pacientes de este grupo también presentaron más tasa de rechazo agudo y peor supervivencia del injerto (*evidencia moderada*). En otro estudio, observacional y con tratamiento con micofenolato e inhibidores de la calcineurina, los pacientes con viremia y que tenían dosis más altas de micofenolato en el momento de detectarse la replicación tuvieron un mayor riesgo de progresar a nefropatía por el VBK²⁴.

Otros factores de riesgo

La incompatibilidad HLA es otro factor de riesgo para la infección por el VBK; en un estudio observacional del registro de la OPTN, una incompatibilidad HLA igual o superior a 4 identidades se asoció con infección por el VBK²⁷. Igualmente, los pacientes con más incompatibilidad HLA que son tratados con bolos de esteroides presentan más riesgo de viremia y de nefropatía por el VBK³³.

Como ya se comentó en la introducción, el VBK provoca una respuesta inmune de tipo innata y también humoral; la mayoría de los trasplantados presenta anticuerpos neutralizantes anti-VBK en el momento del trasplante^{8,32}. Al igual que ocurre con el CMV, el estatus serológico frente al VBK del donante y del receptor se relaciona directamente con la incidencia de infección por el VBK. Así, los donantes con anticuerpos anti-VBK que se implantan en receptores sin anticuerpos (D+/R-) son los que tienen mayor riesgo, el 41,4% desarrolla viremia al año, mientras que los D+/R+ la presentan en un 36%, los D-/R- en un 12% y los D-/R+ en un 10%¹². De esta forma, la incidencia de viremia BK (*odds ratio*, intervalo de confianza del 95%) fue 5 veces mayor en el grupo D+ (40%) que en el grupo D- (11,8%). En este estudio, el estado seroinmunológico del receptor no parece influir en la incidencia de viremia BK¹² (*evidencia baja*). Estos hallazgos se confirman en otro estudio con trasplantados renales de donante vivo, en los que se determinaron los niveles de anticuerpos IgG frente al VBK en donantes y receptores. Los trasplantados con donantes con niveles elevados de IgG frente al VBK presentaban una incidencia mayor de viremia y de nefropatía por VBK, mientras que los niveles de IgG en el receptor parecen ser protectores, pero no se alcanzó significación estadística. Los donantes con alto nivel de anticuerpos frente a receptores con bajos niveles de anticuerpos suponen el grupo de mayor riesgo de viremia y nefropatía, con un riesgo 10 veces mayor¹⁸. Se ha sugerido que la tasa de anticuerpos anti-VBK en el donante podría reflejar la carga viral que transmite al receptor, por lo que su determinación podría tener interés clínico¹⁸ (*evidencia baja*).

En un reciente estudio, en el que se determinan los títulos de anticuerpos específicos frente a genotipos del VBK, se ha encontrado que los pacientes con títulos altos de anti-

cuerpos presentan menos riesgo de desarrollar viremia; por cada incremento \log_{10} en los niveles de anticuerpos del receptor se reduce el riesgo de viremia un 56%⁸.

Los anticuerpos neutralizantes frente al VBK son específicos de cada genotipo, de manera que los anticuerpos anti-VBK-I tienen una pobre respuesta neutralizante frente al genotipo IV, y viceversa⁹. La determinación del estatus serológico en el receptor también puede ser útil para detectar la primoinfección por algún genotipo en los casos en que se produzca la seroconversión de negativo a positivo en el postrasplante. Se ha sugerido que la inmunización de los receptores antes del trasplante con vacunas multivalentes frente al VBK o la administración de anticuerpos inmunizantes podrían ser útiles en el control de la infección por el VBK y sus consecuencias en el injerto⁹.

Aunque la determinación del estado serológico de anticuerpos neutralizantes de BK puede ser útil para la estratificación del riesgo de infección en trasplante renal, todavía debe validarse su utilidad clínica, ya que su determinación es compleja y actualmente su uso se limita a estudios de investigación.

Se ha descrito que los pacientes que metabolizan más rápidamente el tacrolimus tienen mayor incidencia de viremia y nefropatía por el VBK³⁴. En este trabajo de casos-contróles, los metabolizadores rápidos se definen como los que tienen un cociente concentración/dosis (C/D) de tacrolimus $< 1,05 \text{ ng/ml} \cdot 1/\text{mg}$ 1 mes después del trasplante. Sin embargo, estos resultados podrían estar desvirtuados porque los casos tenían más serología D+/R- para CMV (30%) que los controles (9%), y se ha descrito que los pacientes con alto riesgo para infección por CMV (D+R-) tienen un riesgo incrementado de infección por el VBK²⁴. Los autores sugieren que la determinación del cociente C/D de tacrolimus podría identificar a pacientes en alto riesgo de infección-enfermedad por el VBK (*evidencia baja*).

Otro factor de riesgo para la infección por el VBK es la alteración de la respuesta inmune celular al virus. La monitorización de subpoblaciones linfocitarias CD4+ y CD8+ puede ser útil como marcador de riesgo de viremia por virus BK^{35,36} (*evidencia baja*); los pacientes con células T CD8+ específicas frente al VBK que expresan TNF α e

IFN- γ tienen niveles más bajos de viremia y menos episodios de replicación viral³⁵. La pérdida de células T específicas frente a antígenos del VBK después del trasplante, así como el descenso de los niveles de IFN- γ , se relaciona con mayor riesgo de replicación del VBK³⁶. En este mismo sentido, los inmunosupresores pueden influir en la replicación del VBK modulando la respuesta inmune: los inhibidores de la calcineurina y la prednisona reducen la secreción de citocinas y la capacidad lítica de las células T CD4+ específicas para BK, mientras que los imTOR (inhibidores del ligando de la rapamicina en los mamíferos [*mammalian target of rapamycin*]) no reducen la actividad de citocinas, efectora ni citolítica de las células T específicas para el VBK³⁷, por lo que tendrían a priori un perfil más favorable para el control del virus (*evidencia baja*).

En relación con el posible papel favorecedor de neoplasias del VBK, aunque este virus se ha clasificado por la OMS como posible carcinogénico para humanos, la evidencia que apoya el papel del VBK como agente causante de neoplasias en humanos todavía es escasa y controvertida³⁸ (*evidencia baja*); sí se ha reportado que los pacientes trasplantados renales con replicación activa del VBK tienen más riesgo de desarrollar tumores de vejiga, en especial si tienen antecedentes de tabaquismo³⁹ (*evidencia baja*). En un reciente análisis del registro de cáncer norteamericano, no se ha encontrado un mayor riesgo de tumores renales en pacientes con nefropatía por el VBK, pero sí se ha constatado en ellos un riesgo significativo 3 veces superior de presentar cáncer de vejiga⁴⁰ y 2,2 veces de tener tumores uroteliales de pelvis y uréter (estos últimos casi en la significación estadística).

Correlación clinicohistológica

La reactivación del VBK en forma de viremia en el trasplante renal puede progresar a nefropatía en el 1-10% de los casos⁴¹. El principal causante de la nefropatía por BK es el daño tubular directo causado por el propio virus en forma de necrosis tubular aguda e inflamación intersticial, que puede finalizar en inflamación subaguda y desarrollo de fibrosis intersticial y atrofia tubular, con la consecuente pérdida de función del injerto. Algunos estudios describen la evolución histológica y su correlación clínica y virológica con detalle gracias a biopsias seriadas en el tiempo^{22,41}.

En el estudio de Drachenberg et al¹⁹ se siguió a 71 pacientes biopsiados con nefropatía por el VBK; la positividad para SV-40 en la biopsia se correlacionó con la reacción inflamatoria tubulointersticial y con la infiltración de células plasmáticas, aunque no se relacionó con la carga viral en sangre. El 58% de los pacientes presentaron fibrosis en la última biopsia de seguimiento y un aumento del *score* de “ci” y “t” entre la primera y la segunda biopsia predijo la pérdida del injerto. La validez de estos resultados ha sido confirmada por el trabajo reciente del grupo de BANFF⁴² en cuanto al valor pronóstico de la fibrosis. En el estudio de Drachenberg et al, los injertos con nefropatía BK tienen una alta tasa de rechazo agudo (38%), que puede asemejarse e incluso sobreponerse a un rechazo agudo mediado por células T. Además, más del 50% de los rechazos fue mediado por anticuerpos. La progresión de la lesión finalizó con pérdida del injerto en el 15% de los casos o bien en daños histológicos muy graves en los riñones que siguen siendo funcionales¹⁹ (*evidencia moderada*). Nankivell et al⁴¹ reportan una tasa de pérdida del injerto del 38% y, de ellos, el 58% debido a una infección no controlada del VBK, pero el otro 42% perdió el injerto por rechazo crónico (sin marcaje de SV-40 en la biopsia). En definitiva, en la nefropatía por el VBK tanto la progresión a fibrosis como el aumento del rechazo contribuyen a la pérdida del injerto^{19,22,41} (*evidencia baja/moderada*). Los autores recomiendan determinar la presencia del VBK en las biopsias por indicación, cuando aparece necrosis tubular aguda e infiltración de neutrófilos o células plasmáticas, o en los rechazos que ocurren en los primeros meses postrasplante, cuando la viremia por el VBK es más frecuente⁴¹ (*evidencia baja*).

Desde el grupo de trabajo del poliomavirus BK de BANFF, se acaba de publicar un trabajo que, desde el punto de vista histopatológico, propone una nueva clasificación⁴² de la gravedad de la nefropatía por el VBK, que viene a renovar las 4 propuestas que existían hasta la fecha desde 2001 hasta 2013 (resumidas en la referencia 43). Este grupo plantea 3 estadios o clases de nefropatía por el VBK: clase 1, como un estadio precoz con pronóstico más favorable, y clases 2 y 3, con peor pronóstico; en la clase 3, la probabilidad de pérdida del injerto es del 50% 2 años después de la biopsia diagnóstica. Esta nueva clasificación se basa en 2 aspectos histológicos: a) la cuantificación de la replicación viral en el epitelio tubular en 3 niveles (1, 2 y 3)

mediante inmunohistoquímica (positividad para SV-40) o inclusiones virales intracelulares, y *b*) el grado de gravedad de la fibrosis intersticial (*score* "ci" de la clasificación de BANFF, grados 1, 2 y 3).

Técnicas diagnósticas. Monitorización

Ya que las opciones terapéuticas (como se verá más adelante) son muy limitadas, el *screening* y diagnóstico precoz de la infección o reactivación del VBK son fundamentales para establecer medidas dirigidas a evitar el daño histológico y la pérdida de función del injerto renal. El genoma del VBK puede detectarse en orina y en sangre. También pueden detectarse células infectadas con inclusiones virales, detectables bien en orina o bien en muestras de tejido renal o urotelial. Las principales técnicas diagnósticas utilizadas en clínica son:

- *Citología de orina*: análisis al microscopio de sedimento urinario fresco, en el que se pone de manifiesto la presencia de células del epitelio urotelial infectadas por el virus, en forma de núcleos basófilos grandes con inclusiones virales nucleares (figs. 1 y 2). Esta técnica no

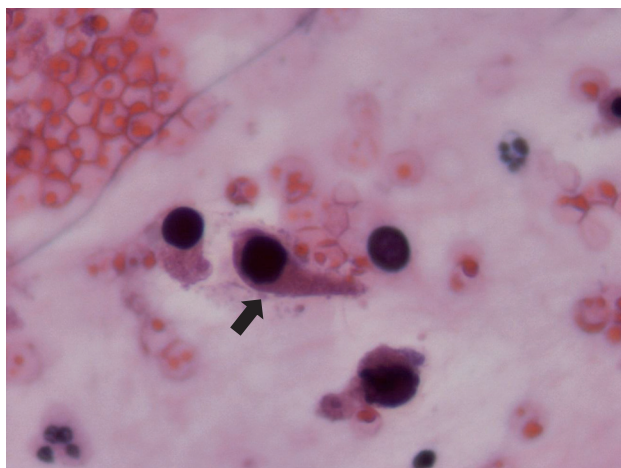


Figura 1. Células *decoy* en sedimento urinario acompañadas por hematíes. Núcleos aumentados de tamaño y basófilos, con citoplasma en forma de gota típica en el centro (flecha). Arriba a la derecha, célula polinuclear (p). HE, 600x. Cortesía de la Dra. Rosa Ortega, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

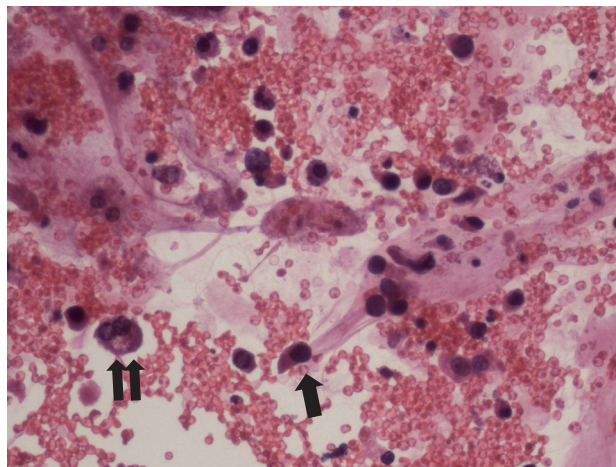


Figura 2. Sedimento de orina en paciente con nefropatía por virus BK (VBK). Se observan numerosas células infectadas por VBK (células *decoy*) con núcleos grandes muy basófilos, una de ellas en forma de típica gota (flecha) rodeada de múltiples hematíes, algunos linfocitos. A la izquierda se destaca una célula con doble núcleo (doble flecha). HE, 200x. Cortesía de la Dra. Rosa Ortega, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

permite diferenciar la infección entre el VBK y el virus JC. Cuando se detectan las células infectadas (células *decoy* o señuelos), es signo de infección (alta especificidad, 84%), pero si es negativa no se descarta la infección (baja sensibilidad, 25%). Su valor predictivo positivo es bajo (29%) y el valor predictivo negativo, muy alto (100%)⁴⁴. Como ventajas está su bajo coste y su sencillez para ponerla en práctica. Existe una variante de citología que consiste en teñir las células descamativas en orina para SV-40, con lo que aumenta la sensibilidad y el valor predictivo positivo (figs. 3 y 4)²⁰.

- *Viruria*: consiste en la detección del ADN viral presente en la orina mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. La mayoría de los ensayos de PCR se basan en sondas frente al genotipo I del VBK y, aunque también pueden detectar otros genotipos, son mucho menos sensibles; además existe variabilidad entre diferentes fabricantes de ensayos y no hay un estándar para comparar entre laboratorios^{43,45}. La viruria tiene mayor sensibilidad (91-100%) y especificidad (54-94%) que la citología urinaria^{15,43,44}, pero es más cara y requiere un laboratorio de microbiología con po-

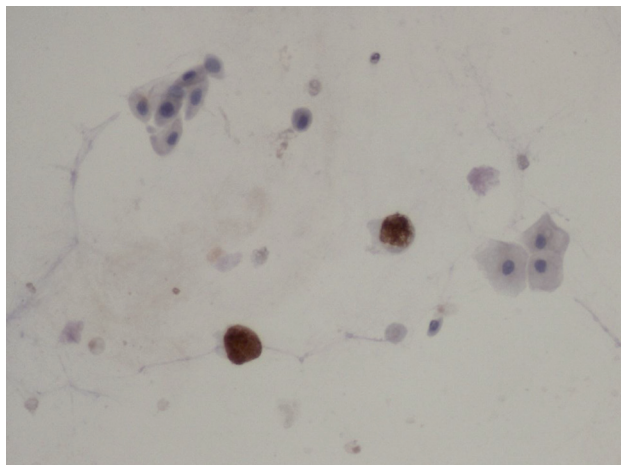


Figura 3. Citología de orina con células decoy en el centro (marrón) junto a células epiteliales, a derecha e izquierda, no infectadas (azul claro). Inmunohistoquímica con SV-40. 600x. Cortesía de la Dra. Rosa Ortega, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

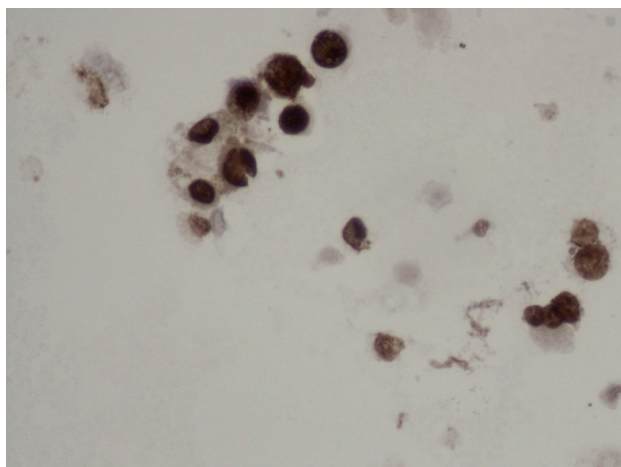


Figura 4. Células positivas para SV-40 en citología de orina, con un molde celular que refleja un muy probable daño tubular, sugestivo de nefropatía por virus BK. A la derecha, célula infectada binucleada y polinucleada. Inmunohistoquímica 600x. Cortesía de la Dra. Rosa Ortega, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

sibilidad para realizar PCR en tiempo real. La mayoría de grupos asume que el punto de corte para considerar una viruria significativa está en 10^7 copias^{15,43} (evidencia baja).

- **Viremia:** detección en sangre periférica del ADN viral mediante PCR en tiempo real. Las limitaciones descritas para la viruria son las mismas que para la viremia, ya que la técnica es la misma. Tiene una alta sensibilidad y especificidad (el 100 y el 88%, respectivamente), mejor que la citología de las células decoy⁴⁴ (evidencia baja/moderada). El punto de corte de viremia para predecir nefropatía por el VBK se ha establecido en 10^4 copias^{15,43} (evidencia baja).
- **Biopsia renal:** la histología de la nefropatía por el VBK se presenta como necrosis tubular e infiltración celular focal y/o fibrosis, que puede confundirse con rechazo celular agudo. Las células infectadas se detectan por la positividad a la tinción inmunohistoquímica de SV-40, que es un anticuerpo monoclonal frente al antígeno del virus SV-40 (*simian vacuolating virus 40*) que presenta la familia de los poliomavirus y que comparte la glucoproteína VP1 presente también en el VBK (v. “Introducción”). Cuando se detecta positividad frente a SV-40 en tejido, es patognomónico de infección por el VBK⁴³. Dado que el infiltrado inflamatorio y la infección por el VBK pueden ser focales y el error de muestreo, aleatorio innato de la biopsia, una biopsia negativa no descarta por completo la nefropatía por el VBK. Por ello se recomienda obtener al menos 2 cilindros de tejido con parte de médula para llegar a un diagnóstico correcto⁴³. Debe recordarse que la nefropatía por el VBK puede presentarse junto con un rechazo agudo o crónico, celular o humoral de forma concomitante⁴³ (evidencia baja).

Se han propuesto diferentes esquemas de monitorización del VBK en el trasplante, que se basan en *screening*, bien mediante viruria o bien mediante viremia^{14,25,42-44}. Ambos son válidos para el *screening* de infección por BK (*opinión*). La viruria es el marcador más precoz de la infección activa por BK y es útil para detectar receptores con alto riesgo de desarrollo de viremia y de nefritis por VBK⁴⁴. Su valor predictivo positivo es del 40% (evidencia baja/moderada). La detección de viremia de BK ofrece una mayor sensibilidad y valor predictivo positivo y una mayor área bajo la curva ROC que las células decoy en orina para predecir la nefropatía por BK²⁹. Su valor predictivo positivo es superior a la viruria, 50-60%^{43,44} (evidencia baja/moderada).

Los defensores de la viruria como test de *screening* se basan en que su aparición precede a la viremia; el VBK en orina puede detectarse de forma transitoria con baja carga viral, cuando la viremia es todavía negativa o muy baja⁴⁶. La carga viral elevada en orina se relaciona con la presencia de viremia, de manera que los pacientes con alto grado de viruria tienen 50 veces más riesgo de tener viremia o nefropatía BK⁴⁶. La presencia de alto grado de viruria (> 25 millones de copias) es un fuerte predictor de infección sistémica por BK, con un área bajo la curva de 0,971 (*evidencia baja*). El tiempo medio de aparición de viremia tras la viruria en el trabajo de Chon et al fue de 35 días⁴⁶.

Otros grupos prefieren la viremia como test de *screening*⁴³, por su mejor valor predictivo positivo sobre la viruria y por tener un valor predictivo negativo del 100%. Además se recomienda que los pacientes con viremia positiva tengan un seguimiento estrecho, incluso después de aclarar el virus¹⁵.

En opinión del panel de expertos, el método de *screening* y monitorización del VBK más adecuado para cada centro dependerá de su disponibilidad diagnóstica (carga viral en sangre, en orina y citología urinaria), recomendándose viruria o viremia (*opinión*).

Monitorización del virus BK. Algoritmos diagnósticos

Dado que la mayor incidencia de la infección por el VBK en el trasplante renal ocurre en los primeros meses posttrasplante, se han propuesto diferentes métodos de monitorización y seguimiento de *screening* para la detección precoz del virus. Lo más habitual es una determinación mensual de viruria o viremia durante los primeros meses³⁻⁶, con espaciado cada 2 o 3 meses hasta el primer año^{17,28,42,43,47}. Algunos grupos proponen un seguimiento más allá del primer año (trimestral hasta el segundo año posttrasplante) y posteriormente una determinación anual en caso de disfunción del injerto²⁸. Como ya se ha comentado anteriormente, debe realizarse una determinación de viruria o viremia ante una disfunción del injerto por causa no explicada, especialmente después de tratar un rechazo agudo.

Esquemas y algoritmos. Se han propuesto diferentes algoritmos diagnósticos y de *screening* para la infección por el VBK en el trasplante renal. Aunque el *screening* puede realizarse mediante viruria o viremia, los 2 algoritmos más difundidos^{43,46} coinciden en iniciar la monitorización mediante cuantificación de la carga viral del VBK mediante PCR en orina. En la figura 5, el grupo de expertos propone un algoritmo propio y similar a los descritos: el *screening* puede iniciarse en el período posttrasplante con una determinación mensual de viruria o viremia, que a partir del tercer al sexto mes se puede espaciar con una periodicidad bimensual o trimestral, hasta llegar al primer año de seguimiento posttrasplante. Si después del primer año ocurre un deterioro de la función renal no explicado, también debe cuantificarse la viremia o la viruria. Ante un resultado positivo de viruria > 10⁷ copias/ml, debe solicitarse la viremia. Si la viremia es negativa o < 10⁴ copias/ml, la probabilidad de que exista nefropatía por BK es baja y debe continuarse con la monitorización de la carga viral en sangre o en orina; si la viremia es > 10⁴ copias/ml, la posibilidad de que exista nefropatía por BK es elevada, por lo que, si es posible, está indicada una biopsia renal. Como alternativa a la biopsia se puede reducir la inmunosupresión y continuar con la monitorización de la viremia; si no se negativiza o no mejora la función renal debería hacerse la biopsia, para hacer el diagnóstico histológico y clasificarlo en su gravedad, además de descartar la coexistencia de un rechazo agudo. Una vez diagnosticada la nefropatía por el VBK, se debe reducir la carga inmunosupresora mediante las alternativas propuestas en el apartado siguiente. El seguimiento propuesto tras la biopsia es mediante viremia hasta alcanzar su negativización.

Tratamiento

La reducción en la inmunosupresión sigue siendo el pilar del tratamiento de la infección por el VBK^{17,24,25,28,30,48} (*evidencia baja/moderada*). La disminución de la inmunosupresión reduce la viremia⁴⁹ y la viremia alta persistente¹⁷ (*evidencia moderada/alta para esta última*), acelera el aclaramiento del VBK^{13,48} y mejora la supervivencia del injerto y del paciente⁴⁸.

La reducción de la inmunosupresión puede realizarse de forma diversa: bien reduciendo la dosis de los inmunosu-

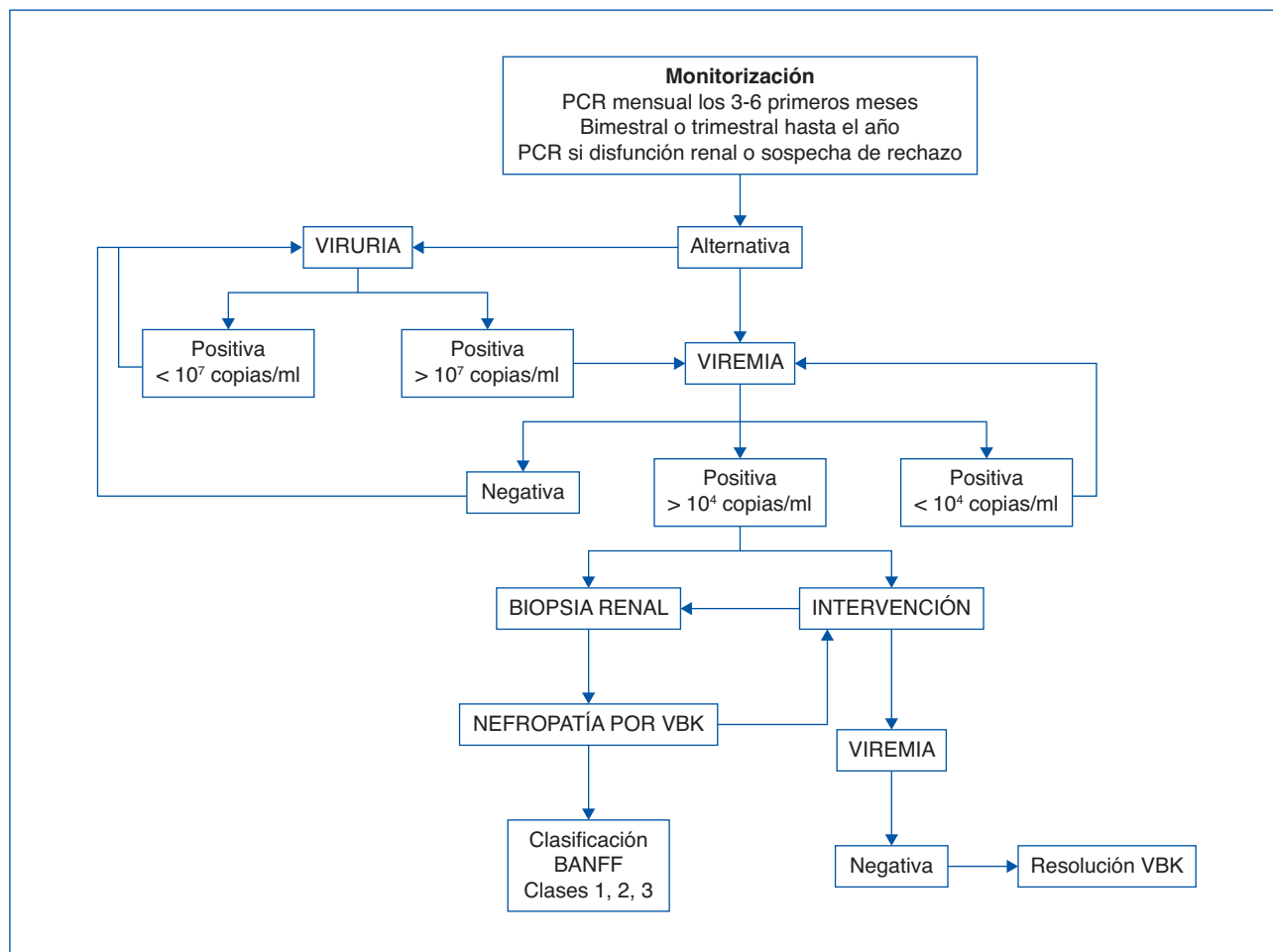


Figura 5. Algoritmo para la monitorización de la infección por virus BK (VBK) en el trasplante renal. PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

presores, bien suspendiendo alguno de los fármacos, bien sustituyendo unos inmunosupresores por otros.

En un estudio retrospectivo unicéntrico europeo, en pacientes con viruria elevada para el VBK, se muestra que la reducción de la dosis de inmunosupresores supuso una mejor supervivencia del paciente y del injerto comparada con los que se les mantuvo el tratamiento inmunosupresor, a pesar de que presentaban viruria más baja²⁸ (*evidencia baja*).

Un estudio observacional retrospectivo en pacientes con nefropatía por el VBK mostró que la retirada de un inmunosupresor (micofenolato o inhibidor de la calcineurina) en pacientes con triple terapia de mantenimiento fue más beneficiosa que reducir la dosis de estos, pero sin retirar ninguno³⁰ (*evidencia baja*). En este estudio, la mayoría de

los pacientes que tras la suspensión se mantuvieron con un esquema basado en prednisona y sirolimus tuvo los mejores resultados, pero el tamaño muestral fue muy pequeño y con múltiples factores de confusión.

De entre los inhibidores de la calcineurina, la CsA se asocia con menor infección; es la que menos incidencia tiene de viruria, similar a la de los imTOR^{13,32}. Precisamente, una de las alternativas para el control de la infección por el VBK consiste en sustituir tacrolimus por CsA^{13,24,30,32,44,48}; el tratamiento o la conversión a prednisona y CsA se asocia con una menor tasa de replicación por el VBK y un aclaramiento más rápido del VBK^{13,48} (*evidencia moderada/alta*). En un estudio multicéntrico, aleatorizado y prospectivo en 682 pacientes tratados con basiliximab, la combinación de esteroides, CsA y micofenolato resultó en menor tasa

de viremia y menor carga viral en sangre que en los pacientes tratados con tacrolimus en lugar de CsA³².

En cuanto al papel del micofenolato, ya se comentó en el apartado de “Factores de riesgo” que apenas hay estudios sobre su papel en la infección por el VBK de forma aislada. Entre ellos, en un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado, el tratamiento dual con la combinación de prednisona y micofenolato sódico se asoció con una alta tasa de viruria (46%) comparado con prednisona + CsA (15,9%) o prednisona + everolimus (19,8%). La tasa de viremia por el VBK en el grupo tratado con micofenolato fue del 7,7%, con CsA, del 4,5% y con everolimus, del 3,2%; sin embargo, estas diferencias no fueron significativas. De los 224 pacientes del estudio, solo 3 desarrollaron nefropatía por BK, todos ellos del grupo de combinación de micofenolato y prednisona¹³. Por tanto, el micofenolato en terapia combinada con esteroides sin inhibidores de la calcineurina es una estrategia de alto riesgo para la infección por el VBK.

Las dosis elevadas de esteroides (más de 2 g i.v.) se asocian a una mayor carga viral en sangre en los 30 días posteriores a estas⁵⁰. Sin embargo, no se dispone de estudios dirigidos a valorar el efecto de los esteroides de mantenimiento.

En cuanto a los imTOR y su papel en la infección por el VBK existen datos controvertidos. Algunos estudios muestran efecto beneficioso, mientras que otros no encuentran diferencias. Así:

- En un estudio retrospectivo, unicéntrico no aleatorizado, la conversión de tacrolimus a sirolimus a los 3 meses del trasplante se correlacionó con una menor incidencia de viremia por BK⁴⁹ (*evidencia baja*).
- Un trabajo observacional de una serie de casos muy limitada en receptores ABO incompatibles sugiere que el uso de everolimus podría reducir la replicación del VBK en sangre⁵¹ (*evidencia muy baja*).
- Sin embargo, en un metaanálisis reciente no se encuentra diferencia en la incidencia de infección por el BKV entre regímenes basados en imTOR (solo o con dosis reducidas de inhibidores de la calcineurina) y regímenes basados en inhibidores de calcineurina a dosis habitual⁵². A pesar de que el metaanálisis tiene un alto nivel de recomendación, el estudio tiene una potencia limitada por

la escasez de evidencias disponibles para su análisis (*evidencia moderada/alta*).

- En otra revisión no sistemática, los autores recomiendan una estrategia de reducción drástica de la dosis de inhibidores de calcineurina y/o micofenolato o bien la sustitución de micofenolato por everolimus y utilizar dosis bajas de inhibidores de calcineurina⁵³. Destacan la necesidad de realizar ensayos clínicos controlados y aleatorizados que confirmen esta estrategia (*evidencia baja*).
- Respondiendo a la necesidad del punto anterior, muy recientemente se han publicado los resultados del estudio TRANSFORM, aleatorizado y controlado con más de 2.000 pacientes, en el que se demuestra una menor tasa de viremia BK (4,3% frente a 8%) en pacientes con terapia de mantenimiento basada en everolimus asociado a tacrolimus (con minimización de dosis) comparados con los tratados con la terapia estándar tacrolimus asociado a micofenolato⁵⁴ (*evidencia moderada*).

Por tanto, la conversión de un régimen de mantenimiento basado en tacrolimus a otro basado en imTOR es posible que sea una estrategia adecuada para el control del VBK, pero faltan estudios que confirmen inequívocamente la eficacia de esta combinación.

Agentes terapéuticos para el virus BK

Además de la reducción de la intensidad de la inmunosupresión para el tratamiento de la infección por el VBK, se han empleado diferentes fármacos con actividad antibiótica, como quinolonas o antivirales como cidofovir o leflunomida, así como inmunoglobulinas i.v. inespecíficas, como terapia adyuvante. Sin embargo, ningún antiviral ha mostrado hasta la fecha una evidencia alta de eficacia clínica frente al virus.

Con unos prometedores inicios, en los que las quinolonas mostraron capacidad de inhibir la replicación de ADN del VBK in vitro⁵⁵, y algunos estudios clínicos observacionales con resultados positivos, un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo no fue capaz de demostrar que 1 mes de tratamiento con levofloxacino mejorase la carga viral del VBK ni mejorase la función del injerto renal⁵⁶ (*evidencia alta*). Estos datos se han confir-

mado posteriormente en un metaanálisis que demostró que el uso de profilaxis con fluoroquinolonas no es efectivo en la prevención de viremia BK en receptores de trasplante renal, y no reduce la incidencia de nefritis por BK ni las pérdidas de injerto²⁰ (*evidencia moderada/alta*)⁵⁷.

No se ha demostrado un claro beneficio con cidofovir. Este fármaco se administra vía i.v., con una dosis de carga de 1 mg/kg de peso y de mantenimiento de 0,5 mg/kg cada 2 semanas. En un estudio retrospectivo en el que se utilizó cidofovir como terapia adyuvante a la reducción de la inmunosupresión, la tasa de aclaramiento viral fue similar entre los pacientes con cidofovir que sin él⁵⁸ (*evidencia baja*). Sin embargo, el brincidofovir, la formulación lipídica de cidofovir que tiene una menor nefrotoxicidad y puede administrarse por vía oral, ha demostrado in vitro capacidad para inhibir la replicación del VBK en células epiteliales humanas⁵⁹, y está en fase de investigación clínica para el tratamiento de infecciones por virus de doble cadena de ADN (CMV, adenovirus, viruela, poliomavirus). Se ha comunicado su eficacia en un caso clínico de nefropatía por el VBK en un trasplante de médula ósea⁶⁰. Varios ensayos clínicos están en marcha con este fármaco, que todavía no está autorizado para el uso clínico (*evidencia baja*).

Se ha sugerido el posible efecto beneficioso de leflunomida⁶¹ como adyuvante de la reducción de la inmunosupresión en la infección por el VBK. En algunos centros se usa como sustituto del micofenolato⁴⁸. La leflunomida es un fármaco inmunosupresor aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide, y su metabolito activo (A771726) ha mostrado actividad antiviral. Su principal limitación en la clínica es la hepatotoxicidad. Los datos clínicos disponibles con leflunomida son muy limitados: los estudios publicados sobre su eficacia son de series muy cortas y sin grupo control, retrospectivos^{61,62}, y que requieren dosis elevadas y con una alta tasa de efectos adversos⁶², mientras que otros estudios no han demostrado efecto beneficioso de leflunomida comparada con un grupo control de reducción de inmunosupresión⁶³ (*evidencia baja*).

Las inmunoglobulinas i.v. (IGIV) se han utilizado con cierta eficacia en el tratamiento adyuvante del VBK junto con la reducción de la inmunosupresión. Las inmunoglobulinas comerciales contienen anticuerpos capaces de neutralizar la

mayor parte de los genotipos del VBK⁶⁴. En un estudio unicéntrico, retrospectivo y controlado, el grupo de pacientes con nefropatía por el VBK tratados con IGIV aclaró la viremia 3,7 veces más que el grupo control y mostró una resolución de la viremia más rápida y eficaz (77%) que el grupo control (33%)⁴⁸. Aunque se perdieron menos injertos entre los pacientes tratados con IGIV (27%) que en el grupo control (54%), no se alcanzó significación estadística. La dosis de IGIV en este estudio fue 100 mg/kg semanales durante 10 semanas (dosis acumulada total de 1 g/kg). Como limitación importante, en el estudio se utilizaron otras estrategias de reducción de la inmunosupresión y terapias alternativas (cidofovir, leflunomida, sirolimus, etc.) en ambos grupos de pacientes. En definitiva, el tratamiento combinado con IGIV adyuvante fue más eficaz en la disminución del VBK en sangre y tejidos, en comparación con la terapia convencional (reducción de tacrolimus o conversión a CsA, reducción de micofenolato mofetilo o conversión a leflunomida, reducción de prednisona, uso de ciprofloxacino o cidofovir)⁴⁸. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos controlados y con mayor número de pacientes para establecer una clara indicación del uso de IGIV para la nefropatía por el VBK (*evidencia baja/moderada*).

Como resumen de las diferentes estrategias disponibles para el abordaje y tratamiento de la infección por el VBK, en la tabla 2 se describen las principales medidas propuestas.

Tabla 2. Estrategias posibles para reducir el nivel de inmunosupresión ante la infección por BK* (*opinión del panel de expertos*):

- Reducir dosis de micofenolato/retirada de micofenolato
- Reducir dosis de tacrolimus
- Cambio de tacrolimus a CsA
- Sustituir inhibidor de calcineurina por imTOR
- Asociar leflunomida
- Asociar inmunoglobulinas i.v.
- Usar combinación everolimus + tacrolimus (minimización)

CsA: ciclosporina A; imTOR: inhibidores del ligando de la rapamicina en los mamíferos (*mammalian target of rapamycin*); i.v.: intravenosas.

* Se individualizará cada caso en función del riesgo inmunológico y de la gravedad de la infección por BK.

Prevención

Si las evidencias disponibles para el tratamiento del VBK ya son de por sí limitadas, las evidencias de estrategias de prevención son más escasas aún. No existe una evidencia clara sobre el beneficio de ninguna de las estrategias analizadas para la prevención de la infección frente al VBK^{65,66} (*revisión*). A diferencia de lo que ocurre con el CMV, en la actualidad no se dispone de protocolos de profilaxis para el VBK. Se ha intentado el tratamiento profiláctico con quinolonas (ciprofloxacino, gatifloxacino y levofloxacino) vía oral entre 10 días y 3 meses postrasplante, con resultados muy limitados y, en general, sin éxito, bien como tratamiento⁵⁶, bien como profilaxis⁶⁷ (*evidencia alta*). El estudio de Knoll et al, además de demostrar que la profilaxis con levofloxacino 500 mg al día durante 3 meses después del trasplante no previno la viruria por BK, reflejó un incremento significativo del riesgo de infecciones de gérmenes resistentes a quinolonas y mayor tasa de tendinitis (aunque no significativa) en el grupo tratado con levofloxacino⁶⁷.

Una estrategia alternativa de prevención de la infección por el VBK es la utilización de esquemas inmunosupresores que hayan mostrado respuesta positiva frente al virus. En este sentido, los resultados preliminares del estudio TRANSFORM, anteriormente comentados, muestran una menor tasa de viremia BK en los esquemas inmunosupresores basados en everolimus + tacrolimus con minimización comparados con tacrolimus + micofenolato a dosis estándar⁵⁴. El empleo de esquemas inmunosupresores con suficiente potencia para evitar el rechazo, pero con capacidad de limitar la replicación viral, es la estrategia más realista disponible en la actualidad para la profilaxis de la infección por el VBK. En cualquier caso se necesitan estudios con alta evidencia que confirmen estas medidas profilácticas.

La otra estrategia de prevención del VBK es la vacunación. Ya se ha destacado la importancia de la inmunidad celular en la respuesta a la infección viral del BK, y el uso de péptidos virales como inductores de la inmunidad celular frente al VBK está en estudio en este momento⁶⁷. Sin embargo, al igual que ocurre con el CMV, hoy en día no se dispone de ninguna vacuna eficaz frente al VBK.

Retrasplante en pacientes con nefropatía previa por el virus BK

Una de las cuestiones que surgen es si los pacientes que han perdido un injerto por nefropatía del VBK pueden trasplantarse de nuevo o necesitan un período de aclaramiento del virus.

En un análisis retrospectivo de la base de datos norteamericana OPTN⁶⁸, se describe una cohorte de 126 pacientes que perdieron el injerto por el VBK (o contribuyó a su pérdida) y fueron trasplantados de nuevo posteriormente en un tiempo medio (mediana) de 314 días. En este estudio no se disponía del dato de nefrectomía previa del injerto inicial. De todos los retrasplantes, el 17,5% precisó tratamiento por el VBK, y se perdió solo un injerto por recidiva de la nefropatía por el VBK. La supervivencia del injerto y del paciente al año (el 95,5 y el 98,5%, respectivamente) y a los 3 años (el 93,6 y el 98,5%, respectivamente) fue excelente. Desgraciadamente, en este estudio se desconoce el estatus de viruria o viremia de los pacientes retrasplantados.

Entre los reducidos casos publicados de retrasplante anticipado en pacientes con nefropatía por el VBK, en la mayoría de ellos se ha realizado nefrectomía del primer injerto en el mismo acto del retrasplante; sin embargo, también se ha descrito el retrasplante anticipado sin necesidad de realizar nefrectomía del primer injerto en una paciente cuya viremia se había negativizado⁶⁹.

Se han descrito casos aislados de retrasplante renal exitoso en pacientes con viremias positivas, previa nefrectomía del injerto —en el momento del retrasplante— o sin ella⁷⁰ (*evidencia muy baja*). Esta estrategia puede ser útil en pacientes en los que no es posible retirar la inmunosupresión antes del siguiente trasplante renal (como en el caso de trasplantes combinados con otros órganos sólidos funcionantes).

Con las evidencias disponibles, se puede afirmar que el retrasplante es posible en casos de pérdida del primer injerto por nefropatía por el VBK. Las dudas surgen sobre el momento óptimo del retrasplante, el esquema inmunosupresor más adecuado y la necesidad o no de nefrectomía previa. Es recomendable que se espere a que la viremia se haga negativa antes de retrasplantar otro riñón⁷¹. Puede va-

lorarse realizar la nefrectomía del injerto previo, pero ello no previene la recurrencia ni parece necesario (*evidencia muy baja/baja*).

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ambalathingal GR, Francis RS, Smyth MJ, Smith C, Khanna R. BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30:503-28.
- Knowles WA. Discovery and epidemiology of the human polyomaviruses BK virus (BKV) and JC virus (JCV). *Adv Exp Med Biol*. 2006;577:19-45.
- Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet*. 1971;1:1253-7.
- Eash S, Querbes W, Atwood WJ. Infection of Vero cells by BK virus is dependent on caveolae. *J Virol*. 2004;78:11583-90.
- Womer KL, Huang Y, Herren H, Dibadj K, Peng R, Murawski M, et al. Dendritic cell deficiency associated with development of BK viremia and nephropathy in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2010;89:115-23.
- Ribeiro A, Wornle M, Motamedi N, Anders HJ, Grone EF, Nitschko H, et al. Activation of innate immune defense mechanisms contributes to polyomavirus BK-associated nephropathy. *Kidney Int*. 2012;81:100-1.
- Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis*. 2009;199:837-46.
- Solis M, Velay A, Porcher R, Domingo-Calap P, Soulier E, Joly M, et al. Neutralizing Antibody-Mediated Response and Risk of BK Virus-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:326-34.
- Pastrana DV, Brennan DC, Çuburu N, Storch GA, Viscidi RP, Randhawa PS, et al. Neutralization Serotyping of BK Polyomavirus Infection in Kidney Transplant Recipients. *PLoS Pathog*. 2012;8:e1002650.
- Kuppachi S, Kaur D, Holanda DG, Thomas CP. BK polyoma virus infection and renal disease in non-renal solid organ transplantation. *Clin Kidney J*. 2016;9:310-8.
- Dropulich LK, Jones RJ. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:11-8.
- Abend JR, Changala M, Sathe A, Casey F, Kistler A, Chandran S, et al. Correlation of BK Virus Neutralizing Serostatus With the Incidence of BK Viremia in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017;101:1495-505.
- Van Doesum WB, Gard L, Bemelman FJ, De Fijter JW, Homan van der Heide JJ, Niesters HG, et al. Incidence and outcome of BK polyomavirus infection in a multicenter randomized controlled trial with renal transplant patients receiving cyclosporine-, mycophenolate sodium-, or everolimus-based low-dose immunosuppressive therapy. *Transpl Infect Dis*. 2017;19:e12687.
- Babel N, Fendt J, Karaivanov S, Bold G, Arnold S, Sefrin 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;88:89-95.
- 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.
- Chon WJ, Aggarwal N, Kocherginsky M, Kane B, Sutor J, Josephson MA. High-level viremia as a screening tool for BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract*. 2016;35:176-81.
- Elfadawy N, Flechner SM, Schold JD, Srinivas TR, Poggio E, Fatica R, et al. Transient versus persistent BK viremia and long-term outcomes after kidney and kidney-pancreas transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:553-61.
- Wunderink HF, Van der Meijden E, Van der Blij-de Brouwer CS, Mallat MJ, Haasnoot GW, Van Zwet EW, et al. Pretransplantation Donor-Recipient Pair Seroreactivity Against BK Polyomavirus Predicts Viremia and Nephropathy After Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17:161-72.
- Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Chaudhry MR, Ugarte R, Mavanur M, Thomas B, et al. Histological evolution of BK virus associated nephropathy: Importance of integrating clinical and pathological findings. *Am J Transplant*. 2017;17:2078-91.
- Nankivell BJ, Renthawa J, Jeoffreys N, Kable K, O'Connell PJ, Chapman JR, et al. Clinical Utility of Urinary Cytology to Detect BK Viral Nephropathy. *Transplantation*. 2015;99:1715-22.
- Mathew JC, Holanda DG, Figanbaum TL, Fraer M, Thomas CP. Late-onset BK viral nephropathy in a kidney transplant recipient. *Transplant Proc*. 2014;46:2386-90.
- Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hirsch HH, Wali R, Crowder C, Nogueira J, et al. Histological patterns of polyomavirus nephro-

- pathy: correlation with graft outcome and viral load. *Am J Transplant*. 2004;4:2082-92.
23. Randhawa P, Ho A, Shapiro R, Vats A, Swalsky P, Finkelstein S, et al. Correlates of quantitative measurement of BK polyomavirus (BKV) DNA with clinical course of BKV infection in renal transplant patients. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1176-80.
 24. Schachtner T, Babel N, Reinke P. Different risk factor profiles distinguish early-onset from late-onset BKV-replication. *Transpl Int*. 2015;28:1081-91.
 25. Sharma R, Tzetzio 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;14:377-84.
 26. Sawinski D, Forde KA, Trofe-Clark J, Patel P, Olivera B, Goral S, et al. Persistent BK viremia does not increase intermediate-term graft loss but is associated with de novo donor-specific antibodies. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:966-75.
 27. 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;100:854-61.
 28. Broeders EN, Hamade A, El Mountahi F, Racapé J, Hougardy J-M, 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.
 29. 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;87:1019-26.
 30. Weiss AS, Gralla J, Chan L, Klem P, Wiseman AC. Aggressive immunosuppression minimization reduces graft loss following diagnosis of BK virus-associated nephropathy: a comparison of two reduction strategies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1812-9.
 31. Toyoda M, Shin BH, Ge S, Mirocha J, Thomas D, Chu M, et al. Impact of Desensitization on Antiviral Immunity in HLA-Sensitized Kidney Transplant Recipients. *J Immunol Res*. 2017;2017:5672523.
 32. 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;13:136-45.
 33. 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.
 34. Thölking G, Schmidt C, Koch R, Schuette-Nuetgen K, Pabst D, Wolters H, et al. Influence of tacrolimus metabolism rate on BKV infection after kidney transplantation. *Sci Rep*. 2016;6:32273.
 35. Schaenman JM, Korin Y, Sidwell T, Kandarian F, Harre N, Gjertson D, et al. Increased Frequency of BK Virus-Specific Polyfunctional CD8+ T Cells Predict Successful Control of BK Viremia After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2017;101:1479-87.
 36. Schachtner T, Stein M, Babel N, Reinke P. The Loss of BKV-specific Immunity From Pretransplantation to Posttransplantation Identifies Kidney Transplant Recipients at Increased Risk of BKV Replication. *Am J Transplant*. 2015;15:2159-69.
 37. Weist BJ, Wehler P, El Ahmad L, Schmuck-Henneresse M, Millward JM, Nienen M, et al. A revised strategy for monitoring BKV-specific cellular immunity in kidney transplant patients. *Kidney Int*. 2015;88:1293-303.
 38. Papadimitriou JC, Randhawa P, Rinaldo CH, Drachenberg CB, Alexiev B, Hirsch HH. BK Polyomavirus Infection and Renourinary Tumorigenesis. *Am J Transplant*. 2016;16:398-406.
 39. Liu S, Chaudhry MR, Berrebi AA, Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Haririan A, et al. Polyomavirus Replication and Smoking Are Independent Risk Factors for Bladder Cancer After Renal Transplantation. *Transplantation*. 2017;101:1488-94.
 40. Gupta G, Kuppachi S, Kalil RS, Buck CB, Lynch CF, Engels EA. Treatment for presumed BK polyomavirus nephropathy and risk of urinary tract cancers among kidney transplant recipients in the United States. *Am J Transplant*. 2018;18:245-52.
 41. Nankivell BJ, Renthawa J, Sharma RN, Kable K, O'Connell PJ, Chapman JR. BK Virus Nephropathy: Histological Evolution by Sequential Pathology. *Am J Transplant*. 2017;17:2065-77.
 42. Nickeleit V, Singh HK, Randhawa P, Drachenberg CB, Bhatnagar R, Bracamonte E, et al; Banff Working Group on Polyomavirus Nephropathy. The Banff Working Group Classification of Definitive Polyomavirus Nephropathy: Morphologic Definitions and Clinical Correlations. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:680-93.
 43. Sawinski D, Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:209-17.
 44. Babel N, Fendt J, Karaivanov S, Bold G, Arnold S, Sefrin 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;88:89-95.
 45. Hoffman NG, Cook L, Atienza E, Limaye AP, Jerome KR. Marked variability of BK virus load measurement using quantitative real time PCR among commonly used assays. *J Clin Microbiol*. 2008;46:2671-80.
 46. Chon WJ, Aggarwal N, Kocherginsky M, Kane B, Sutor J, Josephson MA. High-level viremia as a screening tool for BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract*. 2016;35:176-81.

47. Hirsch HH, Randhawa P; AST Infectious Diseases Community of Practice. BK Polyomavirus in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:179-88.
48. Kable K, Davies CD, O'connell PJ, Chapman JR, Nankivell BJ. Clearance of BK Virus Nephropathy by Combination Antiviral Therapy With Intravenous Immunoglobulin. *Transplant Direct*. 2017;3:e142.
49. Tohme FA, Kalil RS, Thomas CP. Conversion to a sirolimus-based regimen is associated with lower incidence of BK viremia in low-risk kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2015;17:66-72.
50. Kim H, Yu H, Baek CH, Han DJ, Park SK. High-dose steroid therapy in BK viremia adversely affected the long-term graft function after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2016;18:844-9.
51. Belliere J, Kamar N, Mengelle C, Allal A, Sallusto F, Doumerc N, et al. Pilot conversion trial from mycophenolic acid to everolimus in ABO-incompatible kidney-transplant recipients with BK viruria and/or viremia. *Transpl Int*. 2016;29:315-22.
52. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, Lotfi T, McMullan C, Gabardi S, et al. CMV and BKPyV Infections in Renal Transplant Recipients Receiving an mTOR Inhibitor-Based Regimen Versus a CNI-Based Regimen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1321-36.
53. Jouve T, Rostaing L, Malvezzi P. Place of mTOR inhibitors in management of BKV infection after kidney transplantation. *J Nephrol*. 2016;5:1-7.
54. Pascual J, Berger SP, Witzke O, Tedesco H, Mulgaonkar S, Qazi Y, et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(7):1979-91.
55. Sharma BN, Li R, Bernhoff E, Gutteberg TJ, Rinaldo CH. Fluoroquinolones inhibit human polyomavirus BK (BKV) replication in primary human kidney cells. *Antiviral Res*. 2011;92:115-23.
56. Lee BT, Gabardi S, Grafals M, Hofmann RM, Akalin E, Aljanabi A, et al. Efficacy of levofloxacin in the treatment of BK viremia: a multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:583-9.
57. Song TR, Rao ZS, Qiu Y, Liu JP, Huang ZL, Wang XD, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in preventing BK polyomavirus infection after renal transplant: A systematic review and meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016;32:152-9.
58. 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;16:975-83.
59. Tylden GD, Hirsch HH, Rinaldo CH. Brincidofovir (CMX001) inhibits BK polyomavirus replication in primary human urothelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:3306-16.
60. Papanicolaou GA, Lee YJ, Young JW, Seshan SV, Boruchov AM, Chittick G, et al. Brincidofovir for polyomavirus-associated nephropathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2015;65:780-4.
61. Williams JW, Javadi B, Kadambi PV, Gillen D, Harland R, Thistlewaite JR, et al. 2005. Leflunomide for polyomavirus type BK nephropathy. *N Engl J Med*. 2005;352:1157-8.
62. Nesselhauf N, Strutt J, Bastani B. Evaluation of leflunomide for the treatment of BK viremia and biopsy proven BK nephropathy; a single center experience. *J Nephrol*. 2016;5:34-7.
63. Krisl JC, Taber DJ, Pilch N, Chavin K, Bratton C, Thomas B, et al. Leflunomide efficacy and pharmacodynamics for the treatment of BK viral infection. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1003-9.
64. Randhawa P, Pastrana DV, Zeng G, Huang Y, Shapiro R, Sood P, et al. Commercially available immunoglobulins contain virus neutralizing antibodies against all major genotypes of polyomavirus BK. *Am J Transplant*. 2015;15:1014-20.
65. Wright AJ, Gill JS. Strategies to prevent BK virus infection in kidney transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29:353-8.
66. Barth H, Solis M, Lepiller Q, Sueur C, Soulier E, Caillard S, et al. 45 years after the discovery of human polyomaviruses BK and JC: Time to speed up the understanding of associated diseases and treatment approaches. *Crit Rev Microbiol*. 2017;43:178-95.
67. Knoll GA, Humar A, Fergusson D, Johnston O, House AA, Kim SJ, et al. Levofloxacin for BK virus prophylaxis following kidney transplantation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2106-14.
68. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Neff R, Cheng Y, Abbott KC. Retransplantation after BK virus nephropathy in prior kidney transplant: an OPTN database analysis. *Am J Transplant*. 2010;10:1312-5.
69. Cooper JE, Huskey J, Chan L, Wiseman AC. Preemptive retransplant for BK virus nephropathy without concurrent transplant nephrectomy. *Transplantation*. 2010;90:331-2.
70. Huang J, Danovitch G, Pham PT, Bunnapradist S, Huang E. Kidney retransplantation for BK virus nephropathy with active viremia without allograft nephrectomy. *J Nephrol*. 2015;28:773-7.
71. Jamboti JS. BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Nephrology (Carlton)*. 2016;21:647-54.