

- **Grupo 3**
- **Nefropatía BK: Diagnóstico y tratamiento**

Portavoz: Alberto Rodríguez Benot

---

- M<sup>a</sup> Luisa Suárez Fernández
- Ernesto Fernández Tagarro
- Laura Cañas
- Natividad Calvo Romero
- Juan José Amenábar
- Verónica López Jiménez
- José Francisco Crespo Albiach
- M. Luisa Martín Conde
- Emilio Rodrigo
- Domingo Marrero Miranda
- Rosalía Valero
- Elena Monfá
- Roberto Gallego Samper
- María Luisa Rodríguez Ferrero
- Carmen Sánchez González
- Manuel Ángel Rodríguez Martínez
- Beatriz Sánchez Sobrino

- **Nefropatía BK**
- **Epidemiología. Factores de Riesgo**

# Nefropatía BK. Incidencia

---

Incidencia de Viruria: 15%-23%(3, 9,19)

Incidencia de Viremia: 4,5%-27% (6, 9, 10, 19)

Incidencia Nefropatía BK: 1.1-9% (1, 6, 9, 10, 29)

La viruria precede a la viremia (17, 25)

Viruria pico en 3º mes post Tx. Viremia pico en 5º mes (19) (BAJO/MODERADO).

Aparición tardía (> 2 años) en 10%.(1)

Asociación con rechazo agudo (2)(4)

(1) Drachenberg C et al Am J Transplant. 2017 Apr 19.

(2) Abend JR et al. Transplantation. 2017 Jun;101(6):1495-1505

(3) Broeders EN et al. Transpl Infect Dis. 2016 Dec;18(6):872-880

(4) Sharma R et al. Exp Clin Transplant. 2016 Aug;14(4):377-84

(6) Elfadawy N et al Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Mar;9(3):553-61

(9) van Doesum WB et al. Transpl Infect Dis. 2017 Jun;19(3)

(10) Wunderink HF et al. Am J Transplant. 2017 Jan;17(1):161-172

(17) Boan P et al. BMC Infect Dis. 2016 Jul 22;16:342

(25) Chon WJ et al. Kidney Res Clin Pract. 2016 Sep;35(3):176-81

(29) Nankivell BJ et al Transplantation. 2015 Aug;99(8):1715-22.

# Nefropatía BK. Incidencia

---

- Los pacientes con replicación precoz (< 6 meses) presentan más frecuentemente viremia por CMV, rechazo agudo y peor compatibilidad HLA (12)
- Los pacientes con replicación tardía (> 6 meses) son más frecuentemente retrasplantes y presentan más frecuentemente PRA alto pretrasplante. (12) (MODERADO/BAJO)
- Viruria SOSTENIDA presenta sensibilidad 100% y especificidad 94% para viremia; las viremias se preceden de viruria. (19) (BAJO/MODERADO).
- El alto grado de viruria BK es un marcador temprano de viremia BK/nefropatía BK. Su detección sugiere la realización de una biopsia y/o reducción de la IS (19, 25) (BAJO)
- La viremia persistente alta (>10.000 copias/ml) se asocia con mayor riesgo de nefropatía BKV y con disfunción del injerto (6, 12) (MODERADO/BAJO).

(6) Elfadawy N, Flechner SM, Schold JD et al Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Mar;9(3):553-61

(12) Schachtner T et al Transpl Int. 2015 Sep;28(9):1081-91

(19) Babel N et al. Transplantation. 2009 Jul 15;88(1):89-95

(25) Chon WJ et al. Kidney Res Clin Pract. 2016 Sep;35(3):176-81.

# Nefropatía BK. Factores de Riesgo

---

- La presencia de Anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes para BK en el DONANTE se asocian con mayor riesgo para viremia y nefropatía en el receptor (1,10) (BAJO)
- No se ha demostrado que la serología para BK del receptor sea predictiva de viremia/nefropatía por BK (1) (BAJO)
- En la infección por virus BK, la alteración de la inmunidad mediada por células T se correlaciona con la progresión de la nefropatía del virus BK (4)

(1) Drachenberg C et al Am J Transplant. 2017 Apr 19

(4) Sharma R et al. Exp Clin Transplant. 2016 Aug;14(4):377-84

(10) Wunderink HF et al. Am J Transplant. 2017 Jan;17(1):161-172

# Nefropatía BK. Factores de Riesgo

---

- El uso de TAC se asocia con nefropatía BK (10)
- El tratamiento con MMF se asocia a una mayor incidencia de viruria por virus BK, mayor tasa de nefropatía, rechazo agudo y pérdida del injerto (9)
- La dosis de MMF en el comienzo de la replicación se correlaciona con la progresión a nefropatía ( $p=0.004$ ), no así la de ICN (12)
- El uso de anticuerpos depleccionantes se asocia con mayor riesgo de tener poliomavirus BK (18) (BAJO)
- Existe controversia sobre si las dosis altas de MPred se asocia con nefropatía BK (10)
- Los pacientes en alto riesgo para infección por CMV (D+R-) tienen también un riesgo incrementado de infección por virus BK. (14) (BAJO)

(9) van Doesum WB et al. *Transpl Infect Dis.* 2017 Jun;19(3)

(10) Wunderink HF et al. *Am J Transplant.* 2017 Jan;17(1):161-172

(12) Schachtner T et al *Transpl Int.* 2015 Sep;28(9):1081-91

(14) Thölking G et al. *Sci Rep.* 2016 Aug 30;6:32273

(18) Thangaraju S et al. *Transplantation.* 2016 Apr;100(4):854-61.

# Nefropatía BK. Factores de Riesgo

- Tener PVBK se asocia con un aumento del riesgo de pérdida del injerto de 2.01 veces (18)
- Mayor riesgo de PVBK con edad receptor < 18 o > 60 años y el sexo masculino (18) (BAJO)
- Mayor riesgo de PVBK cuando nº de incompatibilidades HLA mayor o igual a 4 (18) (BAJO)
- Los pacientes con viremia persistente tenían más riesgo de desarrollar DSA clase II de novo (39) (BAJO)
- La monitorización de subpoblaciones linfocitarias CD4+ y CD8+ puede ser útil como marcador de riesgo de viremia por virus BK (28,44) (BAJO)
  - Los ICN y prednisona reducen la secreción de citoquinas y la capacidad lítica de las células T CD4+ específicas para BK (26) (BAJO)
  - Los ImTOR no reducen la actividad de citoquinas, efectora ni citolítica de las células T específicas para BK(26) (BAJO)

(18) Thangaraju S et al. Transplantation. 2016 Apr;100(4):854-61

(26) Weist BJ et al. Kidney Int. 2015 Dec;88(6):1293-1303

(28) Schaeferman JM et al. Transplantation. 2017 Jun;101(6):1479-1487

(30) Sawinski D et al. J Am Soc Nephrol. 2015 Apr;26(4):966-75

(44) Schachtner T et al. Am J Transplant. 2015 Aug;15(8):2159-69.

## Factores de Riesgo

---

- Aunque el poliomavirus BK se ha clasificado por la OMS como posible carcinogénico para humanos, la evidencia que apoya el papel del PVBK como agente causante de neoplasias en humanos es escasa y controvertida (39) (BAJO)
- Los pacientes trasplantados renales con replicación activa de BKV tienen más riesgo de desarrollar tumores de vejiga, en especial si tienen antecedentes de tabaquismo (42) (BAJO)

(39) Papadimitriou JC et al. Am J Transplant. 2016 Feb;16(2):398-406

(42) Liu S et al. Transplantation. 2017 Jun;101(6):1488-1494

- **Nefropatía BK**
  - **Histología. Diagnóstico. Monitorización.**
-

# Histopatología

---

- El principal causante de la nefropatía por BK es el daño tubular directo causado por el propio virus, con una rápida respuesta antiviral, seguida de una inflamación crónica y activa tubulointersticial (8).
- Las lesiones agudas por BK a nivel renal incluyen NTA, efecto citopático viral e inflamación, acompañados de destrucción irreversible de nefronas (8)
- Los injertos con nefropatía BK tienen una alta tasa de fracaso del injerto (38%), un incremento del riesgo de rechazo y daños histológicos muy severos en los riñones que siguen siendo funcionantes (8)(MODERADO)
- La nefropatía por BK se asocia con progresión a fibrosis y aumento de rechazo agudo secundario como causas principales de pérdida del injerto (1) (BAJO)

(1) Drachenberg C et al Am J Transplant. 2017 Apr 19.

(8) Nankivell BJ et al. Am J Transplant. 2017 Aug;17(8):2065-2077

# Monitorización

---

- Existen diferentes esquemas de monitorización de BK en el trasplante basados en screening bien mediante viruria o bien mediante viremia. Cualquiera de ambos son válidos para el diagnóstico de infección por BK (OPINIÓN DEL PANEL DE EXPERTOS)
- La viruria es el marcador más precoz de la infección activa por BK. El Screening de la viruria BK sostenida mediante PCR es útil para detectar receptores con alto riesgo de desarrollo viremia y desarrollo de nefritis por BK virus en estadíos tempranos (19) (MODERADO/BAJO)
- La estrategia más eficaz para diagnóstico y tratamiento de la nefropatía del virus BK consiste en la monitorización periódica mediante cuantificación del ADN viral en sangre (4)
- Los pacientes con viremia necesitan un seguimiento estrecho incluso después de aclarar el virus (6)
- Las Células T CD4+ específicas para BK pueden ser marcador útil para monitorización de la inmunidad contra BK a nivel clínico (26) (BAJO)

(4) Sharma R et al. Exp Clin Transplant. 2016 Aug;14(4):377-84.

(6) Elfadawy N et al Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Mar;9(3):553-6

(19) Babel N et al. Transplantation. 2009 Jul 15;88(1):89-95.

(26) Weist BJ et al. Kidney Int. 2015 Dec;88(6):1293-1303

# Diagnóstico

Punto óptimo de corte de carga viral para detectar NPBK : 4 log<sub>10</sub> (17) (BAJO)

Punto óptimo de corte de viruria: 7 log<sub>10</sub>

**Table 4** Receiver Operator Characteristic analysis of optimal viral load cut-offs for detecting BK nephropathy

Viral load	Cutoff <sup>a</sup>	Sensitivity	Specificity	AUC <sup>b</sup>
First positive urine	4.10	100	54	0.80
Peak urine	9.24	91	81	0.88
First positive plasma	3.79	77	81	0.85
Peak plasma	4.53	100	76	0.92

<sup>a</sup>Viral loads in log<sub>10</sub> copies/mL. <sup>b</sup>AUC = area under the curve

(17) Boan P et al. BMC Infect Dis. 2016 Jul 22;16:342

# Diagnóstico

---

En casos de BR con hallazgos de nefropatía BK y ausencia de viremia, debe considerarse analizar el genotipo del PVBK por si fuese diferente del tipo 1 o de otro POLIOMAVIRUS (OPINIÓN DEL PANEL DE EXPERTOS)

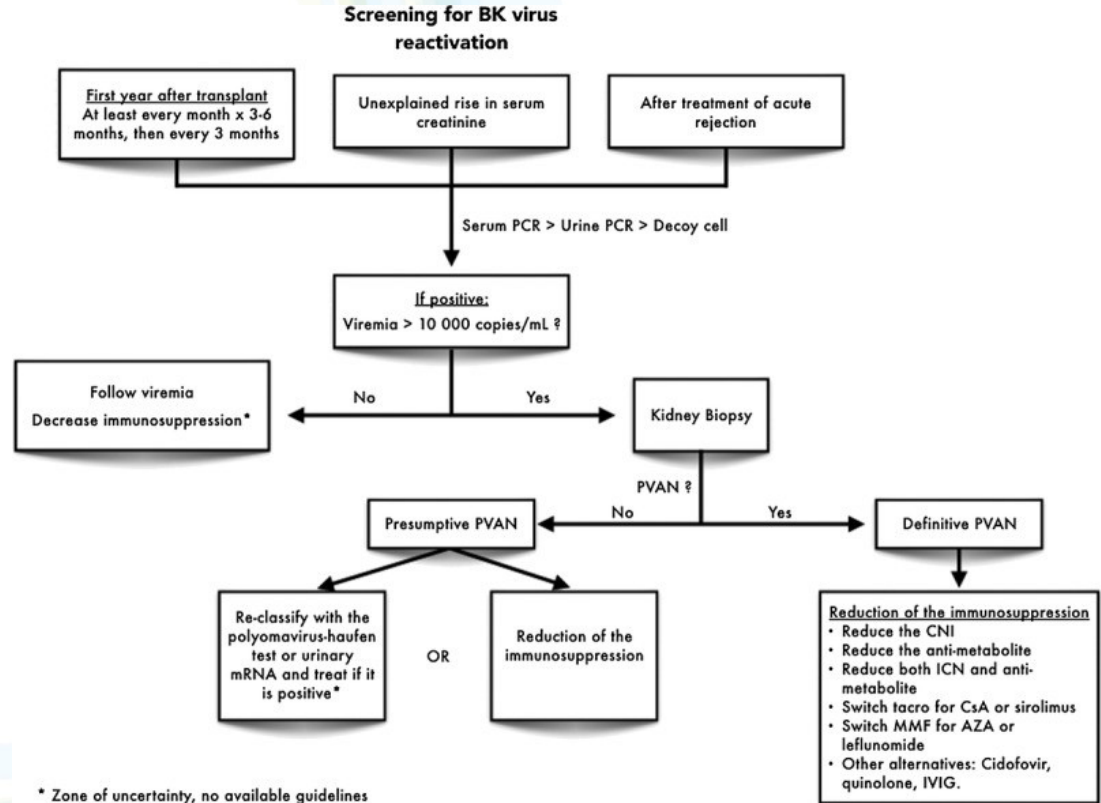
# Diagnóstico

---

- La detección de viremia de BK ofrece una mayor sensibilidad y valor predictivo positivo y mayor área bajo la curva ROC que las células decoy en orina para predecir la presencia de nefropatía por BK, sugiriéndose como técnica de elección (29) (BAJO/MODERADO) para predecir nefropatía BK
- Las céls decoy tienen alta sensibilidad (aunque baja especificidad) para el diagnóstico de infección por BK y tienen menor coste que la carga viral por PCR. La tinción de células urinarias con SV40T mejora la sensibilidad y el VPP de las células decoy (29)

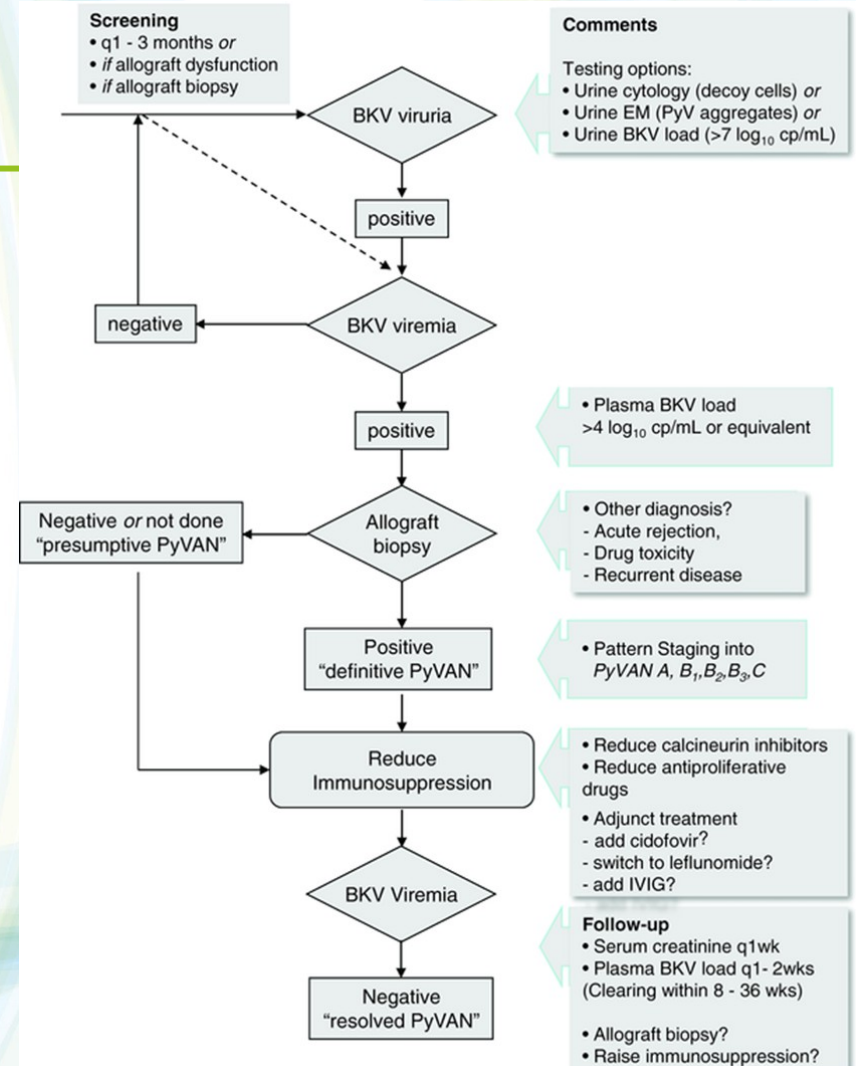
# Diagnóstico

Algoritmo diagnóstico (NO ME GUSTA)



# Algoritmo Diagnóstico y Manejo Terapéutico

Algoritmo diagnóstico (ME GUSTA MÁS)



- **Nefropatía BK**
  - **Prevencción y tratamiento**
-

# Reducción de IS

---

La reducción en la inmunosupresión sigue siendo el pilar del tratamiento de la infección por BK (3)  
(BAJO) (4) (REVISIÓN) (MODERADO)(5)(6)

La disminución de la IS reduce la viremia alta (>10.000 copias/ml) persistente (6)  
(MODERADO/ALTO)

(3) Broeders EN et al. *Transpl Infect Dis.* 2016 Dec;18(6):872-880. doi: 10.1111/tid.12603.

(4) Sharma R et al. *Exp Clin Transplant.* 2016 Aug;14(4):377-84. doi: 10.6002/ect.2016.0030

(5) Kable K et al. *Transplant Direct.* 2017 Mar 10;3(4):e142

(6) Elfadawy N et al *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Mar;9(3):553-61

# Reducción de IS

---

- El tratamiento con MMF se asocia a una mayor incidencia de viruria por virus BK, mayor tasa de nefropatía, rechazo agudo y pérdida del injerto (9) (MODERADO/ALTO).
- El tratamiento o la conversión a prednisona y CsA se asocia con una menor tasa de replicación por el virus BK y un aclaramiento más rápido del virus BK (5, 9) (MODERADO/ALTO).

(5) Kable K et al. Transplant Direct. 2017 Mar 10;3(4):e142

(9) van Doesum WB et al. Transpl Infect Dis. 2017 Jun;19(3)

# Reducción de IS

---

- Existen datos controvertidos sobre el efecto beneficioso de la conversión a imTOR en la infección por PVBK:
  - La conversión de TAC a SRL a los tres meses se correlaciona con una menor incidencia de viremia por BK (33) (MODERADO/BAJO)
  - En receptores ABO incompatibles se sugiere que el uso de everolimus podría reducir la replicación de BK virus (21) (BAJO).
  - En un metaanálisis: No existe diferencia en la incidencia de infección por BKV entre regímenes basados en im-TOR solo o con dosis reducidas de ICN versus regímenes basados en ICN a dosis habitual (40) (ALTO), AUNQUE TIENE UNA POTENCIA LIMITADA POR LA ESCASEZ DE ESTUDIOS DISPONIBLES
  - En el estudio TRANSFORM se demuestra una menor tasa de viremia BK en pacientes con EVE+TACmin comparado con TAC+MPA (45)

(21) Belliere J et al. Transpl Int. 2016 Mar;29(3):315-22

(33) Tohme FA et al. Transpl Infect Dis. 2015 Feb;17(1):66-72

(40) Mallat SG et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Aug 7;12(8):1321-1336

(45) Cruzado JM et al ESOT, BCN 2017

# Agentes terapéuticos para BK

---

- El tratamiento combinado con IVIG adyuvante fue más eficaz en la disminución del virus BK en sangre y tejidos, en comparación con la terapia convencional (5) (MODERADO)
- El uso de profilaxis con fluorquinolonas 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 injerto (20) (MODERADA) (2) BAJO
- Se ha sugerido el posible efecto beneficioso de Leflunomida (24)
- No claro beneficio del cidofovir (38) (BAJO)

(2) Abend JR et al. Transplantation. 2017 Jun;101(6):1495-1505

(5) Kable K et al. Transplant Direct. 2017 Mar 10;3(4):e142

(20) Song TR et al. Kaohsiung J Med Sci. 2016 Mar;32(3):152-9

(24) Nesselhauf N et al. J Nephropathol. 2016;5(1):34-37

(38) Kuten SA et al. Transpl Infect Dis. 2014 Dec;16(6):975-83

# Manejo de la IS ante viremia/Nefropatía BK

- Reducir nivel de IS:
  - Reducir dosis MMF /retirada de MMF
  - Reducir dosis TAC
  - Cambio de TAC a CsA
  - Sustituir ICN por imTOR
  - Asociar Leflunomida
  - Asociar IGIV
  - Combinación EVE+TAC (min) - TRANSFORM

# Prevención

---

- No existe evidencia clínica sobre ninguna de las estrategias analizadas para la prevención de la infección frente al PBK (16, 35) (REVISIÓN).

(16) Wright AJ, Gill JS. Curr Opin Infect Dis. 2016 Aug;29(4):353-8  
(35) Barth H et al. Crit Rev Microbiol. 2017 Mar;43(2):178-195

# Retrasplante en pacientes con nefropatía BK previa

---

Se recomendar negativizar viremia antes de retrasplantar otro riñón.

La infección por BK Infección es recurrente en el 17,5% de los casos de retrasplante (46, 47).

Debe valorarse la nefrectomía del injerto previo, pero ello no previene de la recurrencia (47)

Se han descrito casos de retrasplante renal exitoso con viremias positivas, previa nefrectomía del injerto –en el momento del retrasplante- o sin ella (27) (MUY BAJA). Esta estrategia puede ser útil en pacientes en los que no es posible retirar la inmunosupresión (trasplantes combinados con otros órganos sólidos funcionantes)

(27) Huang J et al. J Nephrol. 2015 Dec;28(6):773-7

(46) Dharnidharka VR et al Am J Transplant 2010; 10:1312-15

(47) Hirsch HH et al Am J Transplant al AJT 2013; 179-188



**¡MUCHAS GRACIAS!**

Organizado por



Con la colaboración de

