

Infección por virus BK en pacientes con trasplante renal

Patricia Meza-Meneses,* Alejandra Correa-Morales,*
Maricarmen Manzano-Robleda,* Walkiria Zamudio-Coronado,* Rafael Vidal-Tamayo*

Resumen

En la actualidad, a nivel mundial, el número de trasplantes renales que se realizan ha ido en aumento, debido al mayor número de donadores vivos relacionados y al perfeccionamiento de la técnica quirúrgica. Sin embargo, las infecciones relacionadas con el tratamiento inmunosupresor siguen siendo un reto diagnóstico y terapéutico para el médico. La infección por virus BK (VBK) se presenta casi de forma exclusiva en pacientes con trasplante renal y su presencia se relaciona con rechazo del injerto; por lo que se recomienda determinar la carga viral en sangre u orina de forma sistemática para un diagnóstico y tratamiento oportunos, y evitar esta complicación. Se presenta el caso de un paciente con trasplante renal que, cuatro años después de la cirugía, desarrolló una infección del tracto urinario por VBK y, consecuentemente, rechazo del injerto. En este artículo se hará una revisión sobre la epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de la infección del virus BK en pacientes con trasplante renal.

Palabras clave. Tratamiento inmunosupresor. Infecciones oportunistas. Rechazo del injerto renal.

Abstract

Currently, the number of kidney transplants had increased around the world caused there are more live-related donors and the surgical technique has been improved. Although, the immunosuppressive therapy related infectious diseases are still a challenge for the physicians to diagnose and treat. The infection with BK virus presents almost exclusively in patients with a kidney transplant and is related with rejection of the renal graft; so it's recommended to determine the viral load in blood or urine in a routinely way for an early diagnose and treatment to avoid this complication. We present a case report of a man that underwent kidney transplantation and 4 years later developed an infection with BK virus in urinary tract that conditioned renal graft rejection. In this article, we make a review of epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of the infection of BK virus.

Key words. Immunosuppressive therapy. Opportunistic infections. Renal graft rejection.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones virales están asociadas a gran morbilidad y mortalidad en el receptor de trasplante de órgano sólido. Existe una amplia variedad de infecciones que se pueden presentar en este tipo de pacientes, pero en este estudio se enfoca en la producida por el virus BK (VBK), ya que se asocia a nefropatía del injerto renal y recientemente se ha descrito como la principal causa de disfunción del mismo.¹

La Sociedad Americana de Trasplantes define la infección por VBK replicativa como la carga viral cuantitati-

va (ADN) en sangre u orina (viremia y/o viruria); y a la nefropatía viral a aquella biopsia renal con un cuadro similar a necrosis tubular aguda y/o nefritis intersticial imitando rechazo agudo y/o nefropatía crónica que confirme la presencia de VBK por microscopía electrónica, inmunohistoquímica o hibridación *in situ*.¹

El estado de inmunosupresión del paciente es un determinante de riesgo de infección en los pacientes posttrasplantados; el uso de esteroides, terapias antilinfocíticas (timoglobulina) y anticuerpos monoclonales (alemtuzumab) incrementan las infecciones por CMV, VBK y VEB.² La Sociedad Americana de Trasplantes recomienda el

* Servicio de Medicina Interna (Enseñanza). Fundación Clínica Médica Sur.

Correspondencia:

Dra. Patricia A. Meza Meneses

Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra Núm. 150. Col. Toriello Guerra, Tlalpan
C.P. 14050, México D.F. Correo electrónico: patricia_meza@hotmail.com

monitoreo del VBK de forma mensual durante los primeros seis meses posteriores al trasplante renal, así como en el noveno y décimo segundo mes. El monitoreo debe realizarse con la carga viral cuantitativa de sangre y orina. La Sociedad no recomienda este monitoreo en trasplante no renal.¹ La viremia también sirve para la monitorización del curso de la infección.³

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un hombre de 68 años de edad con los siguientes antecedentes de importancia: tabaquismo intenso, cardiopatía isquémica que requirió intervencionismo, vitiligo y anemia perniciosa por anticuerpos contra el factor intrínseco. Fue diagnosticado 11 años previos con hipertensión arterial sistémica, desarrollando insuficiencia renal crónica cuatro años después y requiriendo tratamiento sustitutivo de la función renal seis años después del diagnóstico.

El paciente fue sometido a tres sesiones de hemodiálisis por semana durante diez meses, con catéter Mahurkar y, posteriormente, fístula arteriovenosa en el brazo izquierdo. Se realizó trasplante renal con injerto de donador vivo relacionado en noviembre 2006; consecuentemente recibió tratamiento inmunosupresor con tacrolimus, micofenolato de mofetil y prednisona. En marzo 2010 se realizaron laboratorios de control y se documentó elevación de creatinina a 6.6 mg/dL, siendo de 1.4 mg/dL en noviembre 2009.

Se hospitalizó para realizar protocolo de estudio, por estudios de gabinete se documentó hidronefrosis secundaria a uropatía obstructiva, por lo que requirió nefrostomía y colocación de catéter doble J por vía anterógrada. Presentó mejoría de la hidronefrosis, no así de la insuficiencia renal, por lo que se realizó biopsia renal el 29 de marzo 2010, en la que se reportó nefropatía por infección del VBK. Se inició manejo con inmunoglobulina IV, se suspendió el micofenolato de mofetilo y se cambió el tacrolimus por ciclosporina. La evolución del paciente fue insidiosa, ya que la función renal no se recuperó; requirió hemodiálisis nuevamente. Desarrolló otras complicaciones (hepatitis tóxica y trombocitopenia). En abril 2010, se realizó una nueva biopsia renal en la que se diagnosticó rechazo del injerto renal.

En México, se cuenta con los reportes epidemiológicos de algunos centros de trasplante renal en cuanto al número de procedimientos y características de los mismos como complicaciones, tipo de donador y sobrevida. El Centro Médico Nacional Siglo XXI es el primer hospital en el que se realizó un trasplante renal en México y fue el

primer centro de trasplante renal en alcanzar mil trasplantes renales, efectuados en el periodo 1963 a 1998.⁴

El primer trasplante se realizó en 1963 en una mujer de 41 años, proveniente de donador vivo relacionado, la cual vivió 20 años más después del trasplante. De 1963 a 1968 se efectuaron 18 trasplantes más con un promedio de sobrevida de 219 días. Las muertes por infecciones se produjeron en 6/18 pacientes con infecciones relacionadas con la herida quirúrgica con sepsis subsecuente y una por tuberculosis pulmonar con promedio de sobrevida, de estos pacientes, de 69 días. Hasta 1975 ya se habían efectuado 60 trasplantes, 32 de ellos con donador cadáver y 28 de donador vivo relacionado. Entre 1976 y 1981 se realizaron 160 trasplantes, de los cuales 102 riñones procedieron de donador vivo y 58 de donador cadavérico. La mortalidad operatoria fue de 0% y la peri-operatoria de 3%. La supervivencia de donador vivo relacionado fue a un año de 79% y a cinco años de 68%; de donador cadaavérico fue a un año de 68% y a cinco años de 40%. Para 1986 se contaba con la experiencia de haber realizado 320 trasplantes. En el periodo de 1986 a 1991 se realizaron 178 trasplantes, 16 de donador cadáver y 162 de donador vivo relacionado. A partir de 1992 el número de trasplantes se incrementó anualmente:

- 1992: 41.
- 1993: 58.
- 1994: 62.
- 1995: 66.
- 1996: 80.
- 1997: 92.
- 1998: 110.

Un total de 520 trasplantes. De éstos, 367 fueron de donador vivo relacionado, 54 de donador vivo emocionalmente relacionado y 99 de donador cadavérico; la sobrevida a un año fue de 99.4, 98.1 y 96.9%, respectivamente, y la sobrevida a seis años fue de 87, 77.2 y 58.4%, respectivamente.

Rodríguez-Martín, *et al.*⁵ realizaron en el Hospital Regional 1o. de Octubre, perteneciente al ISSSTE un estudio retrospectivo mediante la revisión de expedientes durante el periodo comprendido entre septiembre de 1988 y junio de 1999.

Los hallazgos fueron los siguientes: se realizaron 146 trasplantes renales, la edad promedio fue de 31.7 años y 58% fueron pacientes masculinos. Predominó el grupo sanguíneo ORh positivo que se presentó en 64% de los pacientes. En cuanto el tratamiento previo, la mayoría de los pacientes (72%) fueron tratados previamente con diálisis.

lisis peritoneal continua ambulatoria. La etiología de la insuficiencia renal crónica fue glomerulonefritis en 68.8% de los pacientes, hipertensión arterial en 12%, diabetes mellitus en 5.6% y otras de menor porcentaje. El tipo de donador que predominó fue vivo en 97.6% contra 2.4% de donador cadavérico. El 68% no presentó complicaciones, 12% presentó complicaciones médicas y 20%, complicaciones quirúrgicas, de las cuales 9.6% fueron urológicas y 10.4% vasculares. La mortalidad fue de 9.6% y la sobrevida del trasplante renal a los dos años fue de 94%, a los tres años de 72%, a los cuatro años de 70%, a los cinco años de 56% y a los diez años de 35%.

En el Hospital General de México⁶ se realizó un estudio retrospectivo, observacional, para analizar las características de la población atendida, los resultados obtenidos y las complicaciones que enfrenta el Programa de Trasplante Renal. Se revisaron los expedientes clínicos de 38 pacientes, 19 receptores y 19 donadores atendidos de febrero de 1990 a diciembre de 1997. Los resultados fueron los siguientes: se realizaron 19 trasplantes renales de donador vivo consanguíneo, 11 correspondieron al sexo masculino y la edad promedio fue de 29.5 años. La causa de la insuficiencia renal crónica fue secundaria a glomerulonefritis postinfecciosa en 17 casos (89.4%) y secundaria a diabetes mellitus tipo 1 en los dos casos restantes (10.5%). Las complicaciones que se presentaron fueron las siguientes: un caso con trombosis arterial, dos casos con fístulas urinarias, un caso con necrosis del uretero reimplantado; el rechazo al injerto se presentó en nueve casos (47%), cinco de forma aguda que respondieron al tratamiento con esteroides y anticuerpos monoclonales y cuatro de forma crónica en los que se perdió el injerto.

Fuera de la Ciudad de México se cuenta con el estudio retrospectivo de los trasplantes renales practicados en el Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León de 1967 a 2001.⁷ Los resultados fueron los siguientes: se realizaron 165 trasplantes en 149 pacientes con una edad promedio de 30 años; 54% del sexo masculino. De los donadores, 96 eran cadavéricos (59%) y 69 eran vivos relacionados (41%); la supervivencia a los cinco años fue de 70 y 90%, respectivamente.

En Estados Unidos, en 2006, se realizaron 28,000 trasplantes de órganos sólidos, un aumento considerable de los 20,000 que se realizaron en 1997. En ese año, 7% de los receptores de trasplantes tenían menos de 18 años, 39% entre 18 y 49 años, 42% entre 50 y 64 años y 12%, 65 años o más. Desde 1997 a 2006, la tasa de trasplantes renales aumentó a 31%. Se realizaron 16,600 nuevos trasplantes renales, que correspondieron a 59% de todos los trasplantes de órganos sólidos realizados. Casi 40% de los

trasplantes renales hasta 2006 provinieron de donadores vivos.⁸ De acuerdo con Milton, *et al.*,³ la nefropatía por poliomavirus tiene una prevalencia reportada de 1-10% y se asocia con un alto riesgo de pérdida irreversible del injerto (de 14 hasta 80%). La principal causa de la reciente emergencia de esta patología puede ser un reflejo del incremento en el uso de agentes inmunosupresores cada vez más nuevos y potentes como tacrolimus y micofenolato de mofetil.

Los poliomavirus como el VBK, el JC y el simiano 40 son virus pequeños (45 nm) de doble cadena de DNA no envueltos, que pertenecen a la familia *Papovaviridae*. Estos virus son específicos de cada especie, incluyendo humanos (JC y BK) y monos (simiano 40). El nombre de VBK proviene de las iniciales de un paciente con trasplante renal, en el que se documentó por primera vez una estenosis ureteral por VBK.⁹

La fuente de transmisión del VBK puede ser el mismo riñón trasplantado debido a que este virus permanece latente en él. También se ha implicado otras formas de transmisión como la fecal-oral y transplacentaria. El virus se ha aislado en muestras de orina, sangre, semen y biopsias de piel, así como aspirados nasofaríngeos de niños con infecciones respiratorias.¹⁰

En el artículo de Randhawa, *et al.*,¹⁰ se realizó una revisión de los factores de riesgo para la infección por este virus, que son los siguientes:

- *Del donador.* Injerto de donador vivo o cadavérico, ausencia de HLA-C7, seropositividad del donador, presencia de VBK o CMV.
- *Del receptor.* Edad avanzada, género masculino, raza caucásica, diabetes, infección por CMV, lesión tubular renal previa, seronegatividad del receptor, ausencia de HLA-C7.
- *Del trasplante.* Lesión durante la procuración, tiempo de isquemia, inmunosupresión (tacrolimus, micofenolato de mofetil o sirolimus principalmente), esteroides, toxicidad por drogas, incompatibilidad HLA.
- *Del virus.* Variantes en las proteínas de la cápside VP1 y las secuencias alteradas en el NCCR (*non coding control región*).

De estos factores el más importante, por ser el único modificable, es el tipo y grado de inmunosupresión. En este artículo, se llega a la conclusión de que no es el tipo de inmunosupresión sino la intensidad de la misma, la que representa el factor de riesgo más importante para la infección por VBK y, por tanto, para el desarrollo de la nefropatía; corroborado por el hecho de que existe un

aumento de los niveles de anticuerpos anti-VBK con la disminución de la inmunosupresión.

La infección por VBK se presenta comúnmente en el periodo intermedio de presentación de las infecciones en el paciente postrasplantado, es decir, del primero al sexto mes. Este periodo se caracteriza por mayores riesgos de infecciones oportunistas que pueden coexistir con problemas residuales del lapso perioperatorio; entre los microorganismos oportunistas se encuentran:²

- *P. jirovecii*.
- Toxoplasmosis.
- Leshmaniasis.
- Enfermedad de Chagas.
- Histoplasmosis.
- Coccidioidomicosis.
- Blastomicosis.
- Herpes virus.
- VHB.
- VHC.
- Influenza.
- Parainfluenza.
- VSR.
- Adenovirus.
- CMV.
- Tuberculosis.
- Micobacterias no tuberculosis.
- *Cryptosporidium*.
- Poliomavirus BK.

Más de 80% de los adultos tiene evidencia de infección por VBK por serología. La infección primaria se presenta en la infancia y persiste en las células epiteliales de los túbulos renales sin causar enfermedad.¹¹ La manifestación más frecuente asociada a la infección por VBK es una infección de vías respiratorias altas; en algunos reportes aislados se documenta cistitis aguda. Después de esta primoinfección, el virus entra en fase latente en varios tejidos, particularmente del tracto genitourinario y tejido hematolinfoide. En pacientes trasplantados, aún con cargas virales que sobrepasan 1×10^{12} copias/mL en orina, carecen de síntomas característicos de otras infecciones como fiebre, ataque al estado general, mialgias, leucopenia, anemia, trombocitopenia u otros síntomas.¹⁰ El VBK en pacientes inmunosuprimidos, como aquéllos con trasplante renal, puede causar nefritis tubulointersticial y estenosis uretral, dando como resultado cistitis hemorrágica y disfunción del injerto.¹¹

Existen casos excepcionales de otras presentaciones clínicas de infección por VBK, como el documentado por

Petrogiannis-Halioitis, et al.,¹¹ quienes reportaron el caso de un paciente con diabetes mellitus tipo 1 sometido a trasplante renal y que fallece por un infarto agudo al miocardio. En el estudio de necropsia, el PCR (*polimerase chain reaction*) y secuenciación de ADN demostraron una infección diseminada por VBK con tropismo por células endoteliales que produjo eventos microtrombóticos causantes de isquemia tisular.

La única evidencia ocasional es un aumento de los niveles de creatinina. El diagnóstico definitivo se realiza por medio de biopsia. En la orina se pueden observar células con inclusiones llamadas *decoy cells*, las cuales son un signo de replicación en el tracto urinario, pero no son específicas. La replicación del VBK en el injerto se ha correlacionado con la detección de VBK en plasma por medio de PCR.¹²

En 2002, Hirsh¹² publicó un estudio prospectivo en el que da seguimiento a 78 pacientes trasplantados renales y con terapia inmunosupresora, cuyo desenlace primario fue la detección de *decoy cells*, de ADN del VBK en el plasma y de nefropatía por biopsia renal. Los resultados de este estudio estimaron que la probabilidad de replicación, viremia y nefropatía fue de 30, 13 y 8%, respectivamente. La sensibilidad de las *decoy cells* como marcadores de nefropatía por VBK fue de 100% y su especificidad fue de 71%. La viremia de VBK tiene una sensibilidad diagnóstica de 100% y una especificidad de 88%. Lo que ofrece la ventaja de poder utilizar estas herramientas diagnósticas no invasivas como la identificación de *decoy cells* y la medición de la viremia con una buena sensibilidad.

El pilar del tratamiento de la infección por VBK hasta ahora es la reducción temprana de dosis de la terapia inmunosupresora.³ El tratamiento en pacientes refractarios a la disminución de los inmunosupresores con disfunción progresiva del injerto, consiste en quinolonas, inmunoglobulina intravenosa, leflunomida y cidofovir.¹⁰

El cidofovir es un análogo de nucleósido de citocina activo contra varios virus de ADN; es el agente emergente más selectivo contra poliomavirus, pero su uso es limitado por la nefrotoxicidad que ocasiona y por algunos casos reportados de uveítis anterior. La leflunomida es un derivado de isoxazol que inhibe la deshidrogenasa del ácido dihidroorótico (enzima necesaria para la síntesis *de novo* de pirimidina) y las tirosincinasas involucradas en la cascada de señalización de las células T, células B, células de músculo liso vasculares y fibroblastos; tiene actividad *in vitro* contra CMV y poliomavirus, pero su uso está asociado a hemólisis. Las fluoroquinolonas inhiben la girasa y topoisomerasa IV del ADN bacteriano y de esta forma (evitando la replicación del mismo) actúa contra los polio-

mavirus a causa de que el antígeno T de este virus tiene una función helicasa esencial para la replicación viral. La inmunoglobulina intravenosa tiene propiedades inmunomoduladoras, debido a que contiene anticuerpos reactivos contra poliomavirus.³

Rachel Milton y William Tong³ hicieron una revisión de varios estudios realizados en diferentes centros para analizar la efectividad de estos fármacos y, aunque los estudios tienen formato y datos no comparables, se observa que la proporción de pacientes que alcanzan la supresión viral es similar entre el cidofovir, leflunomida y la inmunoglobulina IV. La tasa de pérdida de injerto es un poco menor con el uso de leflunomida comparado con cidofovir, aunque esta diferencia no demostró ser estadísticamente significativa. Y la inmunoglobulina intravenosa ha resultado ser superior en porcentaje a leflunomida y cidofovir en disminuir la tasa de pérdida del injerto; sin embargo, el tiempo desde el inicio de tratamiento hasta la remisión de la viremia no está estandarizado o ajustado entre los estudios; asimismo, en varios estudios se utilizaron varios fármacos a la vez o de forma seriada.

Los estudios realizados se han practicado en pacientes con reducción de la dosis de inmunosupresor, lo que puede confundir al momento de analizar los desenlaces. Aún no existe evidencia que muestre la ventaja del uso concomitante de varios fármacos. Estos autores concluyeron que se necesitan estudios aleatorizados controlados adecuados para hacer un consenso del uso apropiado del tratamiento antiviral, por lo que el pilar del tratamiento continúa siendo la reducción de la dosis inmunosupresora junto con la monitorización de la viremia.

El retrasplante es seguro y generalmente no complica por infección recurrente por VBK. Si se realiza la nefrectomía del injerto se puede hacer retrasplante sustitutivo, aun durante la fase aguda de la viremia.¹⁰

CONCLUSIONES

Un abordaje preventivo y un conocimiento detallado de la presentación en el tiempo de las infecciones en el paciente trasplantado pueden mejorar el panorama del

receptor desde el punto de vista infeccioso.² Debido a que no existe un tratamiento antiviral uniformemente efectivo, la prevención parece la mejor estrategia. La prevención con el retiro de los inmunosupresores ante el desarrollo de viremia, disminuye la viruria y desaparece la viremia previniendo la progresión de la nefropatía sin aumentar el riesgo de rechazo agudo.¹⁰

REFERENCIAS

1. Humar A, Michaels M. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 262-74.
2. Avery RK. Infectious disease following kidney transplant: Core curriculum 2010. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 755-71.
3. Milton R, Tong CYW. Antiviral therapy for polyomavirus-associated nephropathy after renal transplantation. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 855-9.
4. Melchor-Ortiz JL, Gracida-Juárez C, López-Hernández A, et al. Mil trasplantes renales en el CMN Siglo XXI (1963-1998): primera experiencia en México. *Nefrol Mex* 2000; 21: 16.
5. Rodríguez-Martín C, Contreras-González N, Jaramillo-Politrón RE, Kaji-Kiyono J, Adame-Pinacho M, Manifacio-Rodríguez G. Trasplante renal. Experiencia de 10 años en el Hospital Regional 1o de Octubre, ISSSTE. *Rev Mex Urol* 2001; 61: 231-5.
6. Gutiérrez-Vega R, Martínez-Hernández B, García-Irigoyen C. Experiencia en trasplante renal en el Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex* 1998; 61: 147-50.
7. Cruz-Valdéz J. Trasplante renal. Experiencia de una institución universitaria. *Med Univer* 2001; 31: 197-9.
8. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2009: With special feature on medical technology [On line]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/data/hs/hs09.pdf#specialfeature> [Consulta: 2 de mayo 2011].
9. Tan CS, Koralink IJ. JC, BK, and other polyomaviruses: progressive multifocal leukoencephalopathy. In: GL Mandell, Bennet JE, Dolin R (eds.). *Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th. Ed. Churchill Livingstone: An Imprint of Elsevier; 2009.
10. Randhawa P, Brennan DC. BK virus infection in transplant recipients: An overview and update. *Am J Transplant* 2006; 6: 2000-5.
11. Petrogiannis-Haliotis T, Sakoulas G, Kirby J, et al. BK-related polyomavirus vasculopathy in a renal-transplant recipient. *N Engl J Med* 2001; 345: 1250-5.
12. Hirsh H. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal transplant recipients. *N Eng J Med* 2002; 347: 488-96.