



FORMACIÓN CONTINUADA

Virus emergentes en nefrología: poliomavirus

A. M. Rivero*, J. Eiros**, A. Rodríguez*** y J. F. Navarro*

*Servicio de Nefrología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. **Departamento de Microbiología. Hospital Universitario. Valladolid. ***Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife.

La importancia de la patología vírica en el ámbito asistencial de la Nefrología no necesita ser enfatizada. En este contexto, en los últimos años hemos asistido a la emergencia de los poliomavirus como agentes implicados en la etiología de un número creciente de cuadros. En el presente trabajo nos proponemos revisar los aspectos más relevantes inherentes a su estructura y replicación, acción patógena, posibilidades de diagnóstico virológico y perspectivas terapéuticas.

ASPECTOS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES

Los poliomavirus constituyen junto con los papilomavirus los dos géneros de la familia *Papovaviridae*¹. Desde el punto de vista estructural, los poliomavirus son pequeños virus desnudos con un tamaño de unos 45 nm de diámetro, provistos de cápside de simetría icosaédrica con 72 capsómeros, que alberga en su interior un genoma constituido por ADN bicatenario circular². Desde el punto de vista ecotrópico, son virus que infectan a muchas especies animales tales como monos, gatos, conejos, ratones, ratas, y también al ser humano. Son relativamente específicos de especie y su coevolución probablemente esté asociada a la de la especie hospedadora, de modo que la infección natural se circunscribe a una o a pocas especies relacionadas³, pudiendo constituir un marcador para establecer las divergencias raciales en seres humanos⁴.

Se cumplen ahora tres décadas del aislamiento de los principales integrantes de este género. El virus «BK» (VBK) fue descrito por Gardner y cols.⁵, tras su aislamiento en la orina de un paciente que desarrolló un cuadro de estenosis ureteral en el postrasplante

renal. En el mismo número de la revista *Lancet*, Padgett y cols.⁶, publicó la identificación mediante cultivo del denominado virus «JC» (VJC) a partir del cerebro de un paciente afecto de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). Ambos virus poseen entre sí una homología en su secuencia de nucleótidos de un 75%, y a su vez, cada uno de ellos es homólogo en un 70% con un poliomavirus de simio, el SV40^{7,8}. Cuando las partículas víricas están íntegras, el VJC y el VBK no inducen reactividad serológica cruzada⁹, siendo posible diferenciar los anticuerpos (Ac) específicamente dirigidos frente a cada uno de ellos. Una cuestión de actualidad es la de establecer si el SV40 puede constituir un tercer tipo de polyoma con tropismo por el ser humano¹⁰.

El genoma de ambos virus está constituido aproximadamente por 5.300 pares de bases (peso molecular $3,5 \times 10^6$ daltons), y puede dividirse en tres regiones bien diferenciadas (tabla I). En primer término se halla una región «temprana», altamente conservada, que codifica para el denominado «Antígeno T/t» (AgT), implicado en la transformación, replicación vírica, regulación y expresión génica. En segundo lugar, la denominada región «tardía», que codifica para las tres proteínas de la cápside, denominadas VP1, VP2 y VP3, y para una proteína denominada «agnoproteína». En tercer término se encuentra la región reguladora «no codificante», situada entre las otras dos, en la que asientan los

Tabla I. Constitución genómica y actividad funcional de los poliomavirus humanos

Región	Actividad
Temprana-Ag T/t	Transformación y replicación vírica Regulación y expresión génica
Tardía	Codifica para las proteínas de la cápside (VP1, VP2, VP3) y para la agnoproteína
Reguladora no codificante	Iniciadora de la replicación Regulación postranscripcional

Correspondencia: Dr. Antonio Rivero González
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria
Carretera del Rosario, s/n
38010 San Cruz de Tenerife

determinantes para el inicio de la replicación, la unión del AgT y los elementos reguladores transcripcionales^{2,11-13}. Se han descrito variantes en la secuencia genómica de los poliomavirus humanos que exhiben una notoria variabilidad en las regiones reguladoras. En este sentido, las diferentes variantes del VJC y VBK pueden contener inserciones, deleciones o duplicaciones (bien de manera aislada o combinada) en esta región^{14,15}. La significación funcional de estas variaciones no está definitivamente establecida, pero se piensa que pueden desempeñar un papel importante en la patogenicidad y en el tropismo celular de los virus.

Mediante el análisis de la secuencia genómica de las regiones que codifican para la proteína mayor del cápside (VP1), la región intergénica V-T y para la región del AgT, se han podido establecer diferentes genotipos¹⁶. Son clásicos los estudios de Ault y cols.¹⁷ y Agostini y cols.¹⁸⁻²⁰, en el modelo del VJC, que puede ser aplicable al VBK, quienes asociaron el hallazgo de los genotipos con el hecho de habitar en una región geográfica determinada, remedando así lo descrito para otros virus tales como el virus de la inmunodeficiencia humana²¹ o el virus de la hepatitis C²². El genotipo 1 parece originario de Europa, aunque está también presente en los Estados Unidos de América, mientras el tipo 2 tiene un origen asiático y el tipo 3 africano. El resto de genotipos apuntan hacia una recombinación de los anteriores y, en consecuencia, su origen es difícil de establecer¹⁶, si bien su estudio puede constituir una herramienta de apoyo al conocimiento de la evolución de las migraciones humanas⁴.

EPIDEMIOLOGÍA

El hecho más destacado en el marco conceptual de la epidemiología de los poliomavirus humanos es la constatación por numerosos estudios seroepidemiológicos que entre un 60% y un 80% de la población adulta de distintas partes del mundo poseen Ac frente al VJC, al VBK o a ambos²³⁻³⁰. A pesar del sesgo inherente a la variabilidad de los diferentes diseños, es un hecho probado la similitud en cuanto a la seroprevalencia incluso entre zonas distantes del mismo continente, tal y como se ha documentado en Europa entre individuos noruegos y portugueses³⁰, así como la existencia de los máximos porcentajes de positividad en grupos etarios de la quinta y sexta décadas de la vida²⁹. Además, y como un hallazgo que refuerza lo anterior, Brown y cols.³¹, documentaron hace ya un cuarto de siglo que existe seropositividad frente a estos virus inclu-

so en muestras poblacionales «remotas», que no han sido expuestas a enfermedades víricas convencionales de transmisión aérea. Si bien la seroprevalencia de Ac frente a los poliomavirus humanos se incrementa bruscamente durante la infancia^{23,25,28}, el momento de adquisición de los Ac no ha sido examinado comparativamente en un estudio específicamente diseñado a tal fin. No obstante, parece que la infección por VBK se adquiere en la mayoría de los niños en una edad más precoz (entre los 3 y 4 años) que la infección por VJC (entre los 10-14 años)²⁸.

En la última década, merced a la incorporación de técnicas de determinación genómica, es posible efectuar estudios epidemiológicos basados en métodos directos de detección. Mediante esta tecnología se puede determinar la prevalencia de la existencia de genoma en muestras clínicas, y aunque el significado patogénico de este hallazgo precisa ser evaluado con cautela, parece claro que su documentación apoya la evidencia de una primoinfección en las primeras edades de la vida. En este sentido, Di Taranto y cols.³² realizaron una búsqueda del ADN del VBK en muestras de orina procedentes de 211 niños de hasta siete años, estableciendo que la mayor prevalencia de infección primaria se situaba en el rango etario de 3 a 5 años. Sin embargo, es posible documentar una alta prevalencia de viruria en determinadas muestras poblacionales, como individuos con infección por el VIH, donde alcanza valores de hasta el 24%³³, o en individuos de edad avanzada³⁴.

Hoy en día se considera que la fuente de infección para los poliomavirus es exclusivamente humana, y a pesar de que puede existir algún virus con tropismo humano, próximo al SV40, no está probado que un animal actúe como reservorio³⁵. En realidad, poco se conoce acerca de la adquisición natural de la infección por VJC y VBK³⁶. De manera genérica, parece que la transmisión del VJC requiere un contacto estrecho y mantenido, y así en niños pudiera contraerse a partir de sus padres³⁷, aunque se ha señalado que aproximadamente la mitad de las infecciones ocurren fuera del entorno familiar³⁸. Por otra parte, existen estudios que avalan la posibilidad de transmisión perinatal del VBK, documentando la existencia de IgM específica en recién nacidos³⁹, hecho, sin embargo, que no se ha podido establecer en otras series que han estudiado neonatos con reactivación del VBK o VJC^{40,41}. Por ello, la cuestión relativa a la transmisión fetal en el contexto de una primoinfección de la mujer gestante no está resuelta⁴², hecho que parece incuestionable en modelos de poliomavirus murinos^{43,44}.

PATOGÉNESIS

En momento actual, existen escasos conocimientos con relación a la transmisión de los distintos tipos de poliomavirus. Se piensa que, al menos en parte, la transmisión se produce vía oral o respiratoria, requiriendo un mantenido y estrecho contacto entre las fuentes^{45,46}. Las manifestaciones clínicas de la infección son, en muchas ocasiones, escasas y de lenta progresión. En general, se cree que se producen como resultado de la acción directa del virus sobre las distintas células por las que tienen cierto tropismo. Además, muchas de estas manifestaciones reflejan un estado subyacente de inmunosupresión real o condicionado^{47,48}.

Tras la primoinfección, que suele cursar de forma asintomática en épocas tempranas de la vida, el virus se mantiene en su forma latente en las células de mayor tropismo, que en el caso del VBK serían las células tubulares renales⁴⁹ y en el VJC la sustancia blanca cerebral, específicamente los oligodendrocitos^{50,51}. Se han descrito otras localizaciones, como algunos tipos de células sanguíneas⁵², la cual podría ser una de la forma de acceso del virus al SNC. También se ha descrito, como indicamos anteriormente, la posibilidad de transmisión perinatal³⁹, pero no existe la completa evidencia de la misma⁵³.

Entre los hallazgos patogénicos encontramos datos relevantes para cada uno de los tipos de virus debido a su diferente tropismo, aunque hay que reseñar que en ocasiones se ha descrito la coinfección de ambos en el mismo tejido⁵⁴. Respecto al VJC, encontramos cambios neuropatológicos de la sustancia blanca que podrían resultar de la acción directa del virus, ocasionando una disminución en la producción de mielina. De esta forma, y a través de la descripción de partículas víricas de inclusión en el núcleo de los oligodendrocitos por medio de microscopía electrónica e hibridación *in situ*⁵¹, el VJC se ha relacionado con la LMP. Esta teoría es soportada por varios modelos animales, donde ratones transgénicos con genoma que contiene la expresión del antígeno T del virus desarrollan una enfermedad desmielinizante⁵⁵, o como simios que desarrollan una enfermedad muy parecida a la LMP y en los que se evidencian partículas víricas de la familia de los poliomavirus SV40 en las lesiones de la sustancia blanca⁵⁶.

En el caso del riñón, estudios autópsicos han demostrado la existencia de infección latente por poliomavirus en la tercera parte de los casos. Más aún, en estudios clínicos basados en muestras tisulares se ha evidenciado infección latente en un 30-50% de los individuos⁴⁹. Las características his-

topológicas generales de la infección se producen fundamentalmente por acción directa del virus habiéndose descrito⁵⁷: 1) cambios citopáticos, que incluyen datos morfológicos de afectación nuclear como atipias e inclusiones víricas; 2) cambios celulares, predominantemente daño focal con necrosis del epitelio tubular, y como hallazgos más característicos depósitos celulares cilíndricos intratubulares y denudación de la membrana basal, alteraciones que facilitan el proceso de atrofia y fibrosis intersticial. Sin embargo, no existen datos patognomónicos, debiendo basarse el diagnóstico en estudios inmunohistoquímicos y de microscopía electrónica para diferenciarlo de otras posibles afectaciones víricas, y 3) cambios intersticiales, espectro variable de un denso infiltrado inflamatorio que con frecuencia contiene numerosas células plasmáticas.

Aunque no se sabe a ciencia cierta, tanto el tropismo como la propia patogenia de estos virus parece explicarse por un efecto celular específico sobre los promotores de genes de respuesta inmediata⁵⁸. En todo este microambiente inmunológico y molecular se encuentra muy involucrado el sistema inmune del individuo, y muy especialmente las células T, que ejercen una acción protectora tanto del desarrollo o reactivación, como de la posible vía oncogénica de los virus. Entre las posibles vías de activación se ha descrito la dependiente del *nuclear factor kappa-beta* (NFkB) a través las proteínas Tax tras la infección por HTLV I^{59,60}. También, se ha hablado de la heterogeneidad genómica de la región de control transcripcional y del papel de las cepas mutadas como posibles factores patogénicos en la capacidad de replicación del virus, así como en la oncogenicidad que se les atribuye^{61,62}.

CLÍNICA

El espectro de cuadros clínicos provocado por los virus BK y JC es muy variado, caracterizándose por el tropismo celular de cada uno, aunque en aquellas ocasiones donde exista coinfección pueden presentarse asociados. En la presente revisión nos centraremos sobre todo en la afectación renal por el VBK.

La mayoría de las infecciones primarias por VBK se desarrollan de forma asintomática o mínimamente sintomáticas⁶³. Se ha descrito que aproximadamente un tercio de las seroconversiones en niños se asocian a síntomas de vías respiratorias altas⁶⁴, siendo la cistitis aguda otra forma de presentación en la infancia⁶⁵.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Es una rara enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central que ocurre como una complicación poco frecuente en una gran variedad de situaciones predisponentes cuyo nexos común es un estado de inmunosupresión. Fue descrita como entidad propia por primera vez en 1958 por Astrom y cols.⁶⁶, siendo relacionada con el VJC en 1971 a partir de cultivos primarios de células gliales de feto⁶. Se caracteriza por un déficit neurológico focal, rápido y progresivo sin signos de hipertensión intracraneal. La clínica neurológica más frecuente es la aparición de hemiparesia, déficit visual y deterioro cognitivo. La afectación se centra en la sustancia blanca cerebral, aunque también puede afectar al cerebelo y troncoencéfalo, más raramente a la médula. Con la aparición del síndrome de inmunodeficiencia humana se observó un gran incremento en la frecuencia de esta entidad, llegándose a estimar en un 3,8% entre los pacientes con anomalías neurológicas⁶⁷, similar a la observada en pacientes con algún tipo de inmunosupresión⁴⁷.

Embarazo

La infección por VJC y VBK durante el embarazo es bastante frecuente⁶⁸. Se puede detectar viruria asintomática mediante examen citológico en el 3% de las mujeres embarazadas. La máxima liberación viral ocurre en el tercer trimestre y en el período postparto, pero también puede ocurrir en el primer y segundo trimestre de forma ocasional. La presencia de alta seroprevalencia de VJC y VBK en mujeres embarazadas con viruria en ausencia de seroconversión sugieren reactivación de una infección latente⁶⁹. Según varios estudios, la aparición de un defecto de la inmunidad celular durante el embarazo parece ser la causa de la posible reactivación vírica, mientras para otros el papel más importante lo jugarían los cambios hormonales durante la gestación⁷⁰.

Implicación en tumores

Los poliovirus VBK y VJC pueden inducir tumores en animales de experimentación tras inyección intracerebral, intraperitoneal, subcutánea o intravenosa⁷¹. Además, existen estudios que registran la aparición de variantes antigénicas de VBK en tumores humanos de islotes pancreáticos y cerebrales⁷². Se ha sugerido que alteraciones en la región reguladora del VBK pueden inducir una transformación celular, ya sea por un efecto mutagénico o por activación de oncogenes celulares⁷³. También se ha demostrado que

la región temprana del VBK y el oncogen humano c-ras cooperan en la oncogénesis y transformación de sistemas experimentales⁷⁴. A pesar de todo lo dicho, aún no se ha podido demostrar de forma explícita una relación causa-efecto entre la infección por poliovirus y el desarrollo de tumores en humanos.

Trasplante de médula ósea

La viruria por VBK ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes en el postrasplante, normalmente en los 2 primeros meses, comenzando en la mayoría de los casos entre la segunda y octava semanas y resolviéndose espontáneamente en las 2 ó 3 semanas posteriores⁷⁵. Se ha observado que la viruria tiene lugar casi de manera exclusiva en los pacientes que eran seropositivos en el momento del trasplante, sugiriendo que ésta puede ser secundaria a la reactivación de la infección latente, ocurriendo más frecuentemente para el VBK que para el VJC.

La expresión clínica de esta infección en el trasplante de médula ósea es la instauración tardía de cistitis hemorrágica no relacionada con otros factores⁷⁶. De forma habitual, la viruria precede al cuadro clínico, lo que sugiere que la liberación vírica no es resultado de la propia cistitis. Sólo se han registrado casos de viruria aislada por VJC, y no existen datos consistentes de asociación con ningún tipo de clínica específica.

Riñón y trasplante renal (fig. 1)

Estudios serológicos indican que la mayor parte de las infecciones por poliovirus en receptores de tras-

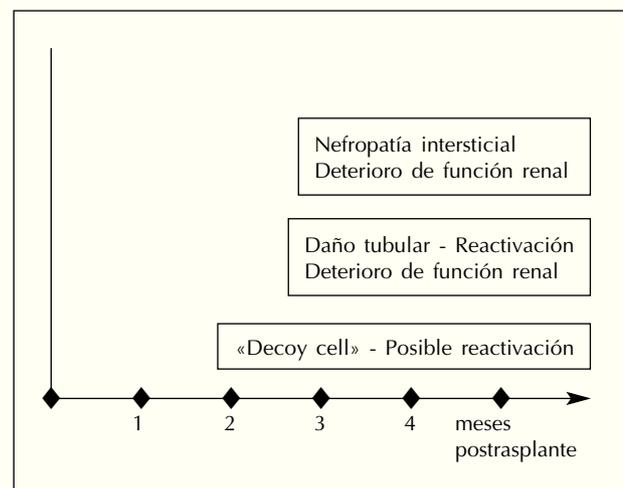


Fig. 1.—Evolución cronológica y clínico-patológica de la infección por virus BK en pacientes con trasplante renal.

plante renal se deben a reactivaciones, aunque se han descrito casos de infección primaria⁷⁷. Entre un 10% y un 45% de los portadores de trasplante renal desarrollan una reactivación del virus acompañada de liberación viral en las células uroteliales en orina, aunque la presencia de éstas se encuentra asociada de forma inconsistente con la aparición de nefropatía⁷⁸⁻⁸¹. Asimismo se han descrito casos esporádicos de infección concurrente por VBK y citomegalovirus (CMV)⁸².

En los pacientes portadores de trasplante renal, la presencia de nefropatía por VBK es infrecuente, estimándose en un 3%⁷⁷. La importancia de la infección radica en su posible implicación en la disfunción del injerto a medio-largo plazo. El análisis de las diversas series clínicas evidencia que la frecuencia ha variado con los años, posiblemente debido a varios factores: variabilidad intermitente de la viruria, sensibilidad de las pruebas diagnósticas y, probablemente, un problema de concepto y/o definición de la afectación renal por el virus (tabla II). En estos pacientes, la infección por el VBK suele ser asintomática, y en aquellos casos donde se expresa clínicamente lo hace fundamentalmente en forma de estenosis ureteral y nefropatía intersticial.

La aparición de la nefropatía por el VBK ocurre aproximadamente en el 50% de los casos en los primeros dos meses y aproximadamente en un 22,5% después del octavo mes, a diferencia del CMV, que se presenta precozmente en un 71% de los casos y más tardíamente en una baja proporción⁸¹. La sospecha clínica se establece por el deterioro de la función renal con elevación de productos nitrogenados, y el diagnóstico diferencial se debe plantear con cualquier otra causa de deterioro funcional agudo o subagudo. Por lo tanto, a la clásica dicotomía entre daño isquémico-tóxico (NTA, toxicidad por drogas, etc.) y los diferentes estadios del rechazo agudo, se añaden otras posibilidades diagnósticas, determinadas por infiltrados inflamatorios de naturaleza infecciosa, que aunque poco prevalente es necesario tener en cuenta. Además de por la clínica comentada, el diagnóstico

debe sospecharse en aquellos casos de dudas en la histología, en ocasiones, difícil de diferenciar del rechazo agudo, o de pobre respuesta al tratamiento, y sobre todo, en situaciones de deterioro subagudo-crónico de la función renal sin causa aparente. Las pruebas de morfología urinaria y la biología molecular apoyarán la sospecha inicial, llegando al diagnóstico de certeza mediante la inmunocitoquímica en muestras tisulares y la microscopía electrónica⁵⁷.

El daño renal deriva del efecto citopático crónico del virus sobre el epitelio tubular en relación con la infección persistente del mismo, que ocasiona deterioro funcional y en ocasiones pérdida del injerto. Se ha descartado la posibilidad de daño inmunológico mediado por complejos inmunes asociados a la infección por el virus, aunque no puede descartarse la posibilidad de una reacción de hipersensibilidad a los antígenos virales en el epitelio tubular^{83,84}.

Existen dudas sobre la relación que puede haber entre la reactivación y/o persistencia de la infección viral y el rechazo agudo. Aunque no se han encontrado claras evidencias, sí parece que a mayor número de rechazos mayor aparición de enfermedad⁸⁵. Otros autores proponen que el microambiente allogénico-inmune que se da en el trasplante renal es el que conduce a la reactivación del virus, existiendo un círculo vicioso entre la tendencia a evolucionar de la enfermedad y el intento de disminución de inmunosupresión que puede ocasionar el desarrollo de rechazo⁸⁶. Finalmente, se ha intentado achacar un rol a diferentes inmunosupresores (FK 506, micofenolato mofetil) o la presencia de necrosis tubular como factores de riesgo, aunque los datos sobre éstos son contradictorios^{81,85}.

La evolución de la infección persistente por el VBK parece estar relacionada con al menos el 45% de las pérdidas renales, y los pacientes que presentan datos persistentes de nefropatía ocasionada por el virus muestran un claro deterioro de la función renal (elevación de más de un 150% en su creatinina basal)⁵⁷.

Tabla II. Series de infección por virus BK en trasplante renal

Autor	Tipo de estudio	N.º de pacientes	Incidencia (%)	Tiempo de presentación	Clínica	Tipo de infección
Gardner (81)	P	48	65	< 3 meses	Estenosis ureteral	R/p
Andrews y Shah (48)	P	496	22 (VBK) 10,9 (VJC)	Precoz	Deterioro renal	R/p
Howell (78)	R	240	2,5	#9,3 meses	Deterioro renal	R/p
Drachenber (79)	R	365	1,9	Precoz	Deterioro renal	R/p
Nickleit (57)	R	366	3,1	#9,6 meses	Deterioro renal	R/p

P: estudio prospectivo. R: estudio retrospectivo; #: media en meses; R/p: reactivación y baja proporción de primoinfección.

Diagnóstico virológico (tabla III)

El planteamiento del diagnóstico virológico directo adopta el mismo esquema conceptual que en otras infecciones víricas⁸⁷ y, en esencia, puede abordarse desde una cuádruple estrategia: visualización de partículas víricas mediante microscopía electrónica (ME), aislamiento en cultivo celular, detección de Ag estructurales, e identificación del genoma. Además, y en el caso concreto que nos ocupa, existe una modalidad adicional que consiste en el examen citológico de las células infectadas que abordamos a continuación.

Parece bien probado que la viremia que ocurre durante la primoinfección conduce al establecimiento de un tropismo por parte del VBK hacia las células renales, donde se establece una infección latente⁸⁸. El examen citológico de las células epiteliales transicionales del urotelio es el método más ampliamente usado para detectar la viruria por VJC o VBK. Las características de las células infectadas son el alargamiento citoplasmático y la presencia de inclusiones intranucleares basófilas^{89,90}, lo cual contrasta con lo observado en la infección por CMV, donde se documentan inclusiones intracitoplasmáticas. Las ventajas de esta técnica residen en la posibilidad de procesar un elevado número de muestras y la escasa exigencia en cuanto a dotación e infraestructura para su implantación⁹¹. Sin embargo, no está exenta de limitaciones, entre las que destaca su falta de especificidad, debido a que los cambios citopatológicos pueden ser confundidos con aquéllos debidos a infecciones por otros virus ADN⁹², o incluso a procesos tumorales. Además, el examen citológico posee una baja correlación con la presencia de enfermedad clínica, y en este sentido, Binet y cols.⁸⁰ demostraron recientemente que su visualización se asociaba a una auténtica nefropatía por VBK sólo en el 28% de los casos. Una limitación adicional es la imposibilidad de distinguir

entre los cambios inducidos a nivel citológico ambos virus^{77,91}.

El empleo del aislamiento vírico mediante cultivo celular en la práctica asistencial está condicionado por el relativamente lento crecimiento de estos virus, así como por la poca disponibilidad de líneas susceptibles. El aislamiento inicial del VJC y VBK a partir de muestras clínicas a menudo requiere semanas o meses⁸⁸. Entre las células susceptibles de ser empleadas para aislar el VBK se encuentran los fibroblastos de pulmón humano, las células embrionarias renales, las células de urotelio y las células del cerebro fetal humano^{93,94}. El espectro de líneas disponibles para el VJC es más limitado y se circunscribe a células gliales de feto humano o a líneas derivadas del mismo^{95,96}, así como a células epiteliales humanas obtenidas a partir de las que se eliminan por la orina⁹⁷. En cualquier caso, el cultivo es un método poco empleado y que requiere la aplicación de una metodología exigente en cuanto a la disponibilidad de personal, tiempo y líneas celulares⁸⁶. Por ello, y a pesar de su elevada especificidad, su oferta está limitada a un número reducido de laboratorios, que suelen acoger a grupos consolidados en este campo.

Para documentar la presencia de viruria se puede recurrir al examen del sedimento urinario mediante ME^{5,98}. La tinción negativa mediante el empleo de rejillas de Formvar-Carbono tiene un buen rendimiento y parece constituir un método adecuado^{2,99}. Entre sus ventajas están su rapidez, bajo costo y la posibilidad de procesar muestras obtenidas mediante métodos no invasivos. Entre sus limitaciones se encuentra la necesidad de disponer de una adecuada infraestructura en cuanto a dotación y personal técnico especializado. De forma similar, es posible examinar muestras de biopsias renales mediante esta metodología^{79,81}.

La detección de Ag víricos se puede realizar tanto mediante inmunofluorescencia directa¹⁰⁰ como a tra-

Tabla III. Diferentes estrategias de diagnóstico virológico directo de las infecciones por poliomavirus humanos

Método	Ventajas	Inconvenientes	Referencias
Examen citológico Aislamiento	Permite procesar elevado número de muestras Elevada especificidad	Falta de especificidad Lento crecimiento Limitado espectro de líneas celulares	103-105, 107, 108 102, 109, 110, 114
Microscopía electrónica Detección antigénica	Rapidez Tecnología de uso convencional (EIA, IF)	Necesita infraestructura adecuada Aplicable fundamentalmente a muestras de orina	5, 115 119, 120, 121
Detección de genoma: – Amplificación – Hibridación	– Elevada especificidad – Exigencia de disponibilidad de sondas específicas	– Sensibilidad variable	122-130 131-133

vés de técnicas de enzoinmunoanálisis^{101,108}. La aplicación fundamental de estas dos metodologías se ha desarrollado para el examen de muestras de orina, lo cual combina la facilidad de obtención y la versatilidad para su procesamiento.

En última instancia, es posible la detección de genoma de poliomavirus a través de métodos de hibridación o de amplificación. En este ámbito, es importante conocer que es posible detectar secuencias genómicas de VJC y VBK en las células mononucleares de sangre periférica. Las técnicas de amplificación genómica, basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), posibilitan en el momento actual la detección de secuencias a partir del plasma, aunque existen diferencias en la preparación de las muestras, región del genoma objeto de amplificación, condiciones de la misma y métodos de detección^{58,103-109}. En conjunto, las sensibilidades oscilan entre un 50% y un 100%. De sus características intrínsecas da idea el hecho de que el grupo de Nickleit y cols.¹¹⁰, ha comunicado recientemente, para una muestra de nueve pacientes receptores de trasplante renal, unos valores de sensibilidad del 100% y una especificidad del 88%. Además, estos autores han demostrado que la cuantificación de ADN específico en plasma (carga viral) oferta una buena correlación con la presencia de nefropatía documentada mediante biopsia. La trascendencia de este último hallazgo no necesita ser enfatizada y abre el camino, al igual que lo sucedido en otros ámbitos de la virología, para el desarrollo de tests diagnósticos comerciales para determinar cualitativa y cuantitativamente el ADN circulante en plasma.

Las técnicas de hibridación se han empleado para realizar la detección directa del genoma de los poliomavirus humanos^{49,111-112}. A pesar de que su implantación fue pionera entre las técnicas de diagnóstico molecular, la exigencia de disponer de sondas con amplio número de bases ha limitado su aplicación en favor de las técnicas más recientes de amplificación genómica. Se han desarrollado varias modalidades para establecer la existencia de mutaciones específicas en el genoma de los viriones en diferentes muestras clínicas^{113,114}. Estas técnicas permiten la separación de los fragmentos de ADN basadas en la secuencia de nucleótidos y no simplemente en la longitud del mismo, y aplican una metodología fundamentada en la desnaturalización en gradiente de electroforesis. Se emplean para el cribado rápido de numerosas muestras y cada una tiene su aplicación particular. Además, se pueden identificar polimorfismos, lo cual reduce el número de bandas que puede ser secuenciado, disminuye los costes e in-

crementa la eficiencia intrínseca del procedimiento.

El diagnóstico virológico indirecto, basado en la detección de Ac en suero frente a los poliomavirus, tiene muy escaso, máxime en el contexto de la inmunosupresión. Con esta finalidad se han empleado diferentes técnicas habituales en serología, que oscilan desde la reacción de inhibición de hemaglutinación hasta la inmunofluorescencia indirecta o el enzoinmunoanálisis^{115,116}. No obstante, algunos autores han establecido mediante el cribado serológico frente a los poliomavirus, que la condición de seropositividad en el donante incrementa la posibilidad de reinfecciones primarias o reactivaciones en el receptor⁴⁸.

Tratamiento y prevención

La mayoría de los pacientes con infección por VBK o VJC son asintomáticos y no requieren tratamiento específico. Desafortunadamente, no existe todavía una terapia antivírica eficaz para los casos que desarrollan la enfermedad.

Se han ensayado varias drogas con eficacia variable, pero todas ellas de baja cuantía, incluyendo el ácido retinoico, inhibidores de la DNA girasa, cidofovir y 5' bromo-deoxi derivados, que inhiben la replicación del virus *in vitro*, pero que no se han testado *in vivo*¹¹⁷⁻¹²⁰.

En relación específica con el VJC y la LMP, hay numerosos estudios aunque con resultados contradictorios. Algunos hablan del posible beneficio de los derivados del arabinósido de citosina y de otras drogas como el interferón, la interleukina-2 y el 5-lodo-2deoxyuridina, aunque no existen ensayos controlados para poder recomendar de forma cierta estos agentes¹²¹⁻¹²⁴. Asimismo, existen algunos datos sobre el posible papel que jugaría la combinación de antiretrovirales, pero sin resultados concluyentes^{125,126}.

El interferón tiene cierta actividad contra el VBK *in vitro*, pero no afecta a la viruria de los pacientes trasplantados renales¹²⁷. Por su parte, la vidarabina parece tener un efecto beneficioso en los pacientes trasplantados de médula ósea con cistitis hemorrágica¹²⁸.

Ante la falta de un tratamiento eficaz y contrastado, la estrategia de manejo de estos pacientes pasaría por evitar y prevenir todos los factores que determinen una mayor inmunosupresión, mantener el tratamiento de base de la enfermedad y/o las drogas inmunosupresoras a dosis bajas, y controlar la presencia de anomalías urinarias precozmente en el caso del VBK en trasplantados renales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dermody TS, Tyler KL: Introduction to viruses and viral diseases. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. 1536-1552. Philadelphia. Churchill Livingstone, 2000.
2. Shah SV: Polyomaviruses. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Chanock RM, Melnick JL, Monath TP, Roizman B, Strauss SE, eds. *Fields Virology*, 3rd ed. 2027-2043. Philadelphia. Lippincott-Raven, 1996.
3. Demeter LS: JC, BK, and other polyomaviruses; progressive multifocal leukoencephalopathy. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. 1645-1652. Philadelphia. Churchill Livingstone, 2000.
4. Guo J, Sugimoto C, Kitamura T, Ebihara H, Kato A, Guo Z y cols.: Four geographically distinct genotypes of JC virus are prevalent in China and Mongolia: implications for the racial composition of modern China. *J Gen Virol* 79: 2499-2505, 1998.
5. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B: New human papovavirus (BK) isolated from urine after reanal transplantation. *Lancet* 1: 1253-1257, 1971.
6. Padgett BL, Walker DL, ZurRhein GM, Eckroade RJ, Dessel BH: Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1: 1257-1260, 1971.
7. Weiner LP, Herndon RM, Narayan O, Johnson RT: Further studies of a simian virus 40-like isolated from human brain. *J Virol* 10: 147-149, 1972.
8. Narayan O, Weiner LP: Biological properties of two strains of Simian virus 40 isolated from patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Infect Immun* 10: 173-179, 1974.
9. Flaegstad T, Nilsen I, Skar AG, Traavik T: Antibodies against BK virus in renal transplant recipient sera: results with five different methods indicate frequent reactivations. *Scand J Infect Dis* 23: 287-291, 1991.
10. Hilleman MR: Discovery of simian virus 40 (SV40) and its relationship to poliomyelitis virus vaccines. *Dev Biol Stand* 94: 183-190, 1998.
11. Jin L, Gibson PE: Genomic function and ariation of Human Polyomavirus BK (BKV). *Rev Med Virol* 6: 201-214, 1996.
12. Fisque RJ: Rearranged and chimaeric primate polyomavirus genomes. *Dev Biol Stand* 94: 103-113, 1998.
13. Chatterjee M, Weyandt TB, Frisque RJ: Identification of archetype and rearranged forms of BK virus in leukocytes from healthy individuals. *J Med Virol* 60: 353-362, 2000.
14. Martin JD, King DM, Slauch JM, Fisque RJ: Differences in regulatory sequences of naturally occurring JC virus variants. *J Virol* 53: 306-311, 1985.
15. Pagnani M, Negrini M, Reschiglian P, Corallini A, Balboni PG, Scherneck S y cols.: Molecular and biological properties of BK virus-IR, a BK virus variant isolated from a human tumor. *J Virol* 59: 500-505, 1986.
16. De Santis R, Azzi A: Use of denaturing gradient gel electrophoresis for human polyomavirus JC sequence analysis. *J Virol Methods* 85: 101-108, 2000.
17. Ault GS, Stoner GL: Human polyomavirus JC promoter/enhancer rearrangement patterns from progressive multifocal leukoencephalopathy brain are unique derivatives of a single archetypal structure. *J Gen Virol* 74: 1499-1507, 1993.
18. Agostini HT, Ryschkewitsch CF, Singer EJ, Stoner GL: JC virus regulatory region rearrangements and genotypes in progressive multifocal leukoencephalopathy: two independent aspects of virus variation. *J Gen Virol* 78: 659-664, 1997.
19. Agostini HT, Ryschkewitsch CF, Stoner GL: Complete genome of a JC virus genotype type 6 from the brain of an African American with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Hum Virol* 1: 267-272, 1998.
20. Agostini HT, Ryschkewitsch CF, Baumhefner RW, Tourtelotte WW, Singer EJ, Komoly S y cols.: Influence of JC virus coding region genotype on risk of multiple sclerosis and progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 6 (Supl. 2): S101-S108, 2000.
21. García-Samaniego J, Soriano V, Castilla J, Bravo R, Moreno A, Carbo J y cols.: Influence of hepatitis C virus genotypes and HIV infection on histological severity of chronic hepatitis C. The Hepatitis/HIV Spanish Study Group. *Am J Gastroenterol* 92: 1130-1134, 1997.
22. Alonso P, Orduna A, San Miguel A, Gutiérrez MP, Lorenzo B, Eiros JM et al.: Variantes del virus de la hepatitis C en diferentes grupos de riesgo. Estudio comparativo de un metodo de genotipificación y otro de serotipificación. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 16: 111-117, 1998.
23. Padgett BL, Walker DL: Prevalence of antibodies in human sera against JC virus, an isolate from a case of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* 127: 467-470, 1973.
24. Tajima M, Takeda F, Mori M, Shimada H: Prevalence of the antibody against human polyoma viruses (JCV and BKV) in aged persons. *Kansenshogaku Zasshi* 64: 1507-1513, 1990.
25. Shah KV, Daniel RW, Warszawski RM: High prevalence of antibodies to BK virus, an SV40-related papovavirus, in residents of Maryland. *J Infect Dis* 128: 784-787, 1973.
26. Portolani M, Marzocchi A, Barbantini-Brodano G, La Placa M: Prevalence in Italy of antibodies to a new human papovavirus (BK virus). *J Med Microbiol* 7: 543-546, 1974.
27. Rziha HJ, Bornkamm GW, Zur Hausen H: BK virus: 1. Seroepidemiologic studies and serologic response to viral infection. *Med Microbiol Immunol* (Berl) 165: 73-81, 1978.
28. Dei R, Marmo F, Corte D, Sampietro MG, Franceschini E, Urbano P: Age-related changes in the prevalence of precipitating antibodies to BK virus in infants and children. *J Med Microbiol* 15: 285-291, 1982.
29. Stoian M, Hozoc M, Iosipenco M, Nastac E, Melencu M: Serum antibodies to papova viruses (BK and SV 40) in subjects from the area with Balkan endemic nephropathy. *Virologie* 34: 113-117, 1983.
30. Flaegstad T, Ronne K, Filipe AR, Traavik T: Prevalence of anti BK virus antibody in Portugal and Norway. *Scand J Infect Dis* 21: 145-147, 1989.
31. Brown P, Tsai T, Gajdusek DC: Seroepidemiology of human papovaviruses. Discovery of virgoin populations and some unusual patterns of antibody prevalence among remote peoples of the world. *Am J Epidemiol* 102: 331-140, 1975.
32. Di Taranto C, Pietropaolo V, Orsi GB, Jin L, Sinibaldi L, Degen AM: Detection of BK polyomavirus genotypes in healthy and HIV-positive children. *Eur J Epidemiol* 13: 653-657, 1997.
33. Sunsfjord A, Flaegstad T, Fl R, Spein AR, Pedersen M, Permin H y cols.: BK and JC viruses in human immunodeficiency virus type 1-infected persons: prevalence, excretion, viremia, and viral regulatory regions. *J Infect Dis* 169: 485-490, 1994.
34. Kitamura T, Aso Y, Kuniyoshi N, Hara K, Yogo Y: High incidence of urinary JC virus excretion in nonimmunosuppressed older patients. *J Infect Dis* 161: 1128-1133, 1990.
35. Bofill-Mas S, Pina S, Gironés R: Documenting the epidemiologic patterns of polyomaviruses in human populations by studying their presence in urban sewage. *Appl Environ Microbiol* 66: 238-245, 2000.
36. Walker DL, Padgett BL: The epidemiology of human polyomaviruses. *Prog Clin Biol Res* 105: 99-106, 1983.

37. Kunitake T, Kitamura T, Guo J, Taguchi F, Kawabe K, Yogo Y: Parent-to-child transmission is relatively common in the spread of the human polyomavirus JC virus. *J Clin Microbiol* 33: 1448-1451, 1995.
38. Kitamura T, Kunitake T, Guo J, Tominaga T, Kawabe K, Yogo Y: Transmission of the human polyomavirus JC virus occurs both within the family and outside the family. *J Clin Microbiol* 32: 2359-2363, 1994.
39. Taguchi F, Nagaki D, Saito M, Haruyama C, Iwasaki K: Transplacental transmission of BK virus in human. *Jpn J Microbiol* 19: 395-398, 1975.
40. Gibson PE, Field AM, Gardner SD, Coleman DV: Occurrence of IgM antibodies against BK and JC polyomaviruses during the pregnancy. *J Clin Pathol* 34: 674-679, 1981.
41. Daniel R, Shah K, Madden D, Stagno S: Serological investigation of the possibility of congenital transmission of papovavirus JC. *Infect Immun* 33: 319-321, 1981.
42. Mims CA: Vertical transmission of viruses. *Microbiol Rev* 45: 267-286, 1981.
43. McCance DJ, Mims CA: Reactivation of polyoma virus in kidneys of persistently infected mice during pregnancy. *Infect Immun* 25: 998-1002, 1979.
44. McCance DJ, Mims CA: Transplacental transmission of polyoma virus in mice. *Infect Immun* 18: 196-202, 1977.
45. Demeter LM: JC, BK, and other polyomavirus: progressive multifocal leuko-encephalopathy. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(eds). Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone Co., 1400, London, 1995.
46. Sundsfjord A, Spein AR, Lucht E, Flaegstad T, Seternes OM, Traavik T: Detection of BK virus DNA in nasopharyngeal aspirates from children with respiratory infection but not in saliva from immunodeficient and immunocompetent adult patients. *J Clin Microbiol* 32: 1390, 1994.
47. Jin L, Pietropaolo V, Booth JC, Ward KH, Brown DW: Prevalence and distribution of BK virus subtypes in healthy people and immunocompromised patients detected PCR restriction enzyme analysis. *Clin Diag Virol* 3: 285, 1995.
48. Andrews Ca, Shah KV, Daniel RW, Hirsch MS, Rubin RH: A serological investigation of BK virus and JC virus infection in recipients of renal transplant. *J Infect Dis* 158: 176, 1998.
49. Chester PM, Heritage, J, McCance DJ: Persistence of DNA sequences of BK virus and JC virus in normal human tissue and desesed tissues. *J Infect Dis* 147: 676, 1983.
50. ZuRhein GM, Chou SM: Particules resembling papova viruses in human cerebral desmyelinating disease. *Science* 23: 38-48, 1965.
51. Dorries K, Johnson RT, Ter Meulen V: Detection of polyomavirus DNA in progressive multifocal leukoencephalopathy brain tissue by *in situ* hybridization. *J Gen Virol* 42: 49-57, 1979.
52. Gallia GI, Houff SA, Major EO, Khalili K: Review: JC virus infection of lymphocytes- revisited. *J Infect Dis* 176: 1603-1609, 1997.
53. Daniel R, Shah K, Madden D, Stagno S: Serological investigation of BK papovavirus infection in pregnant women and their offspring. *Infect Immun* 30: 29-35, 1980.
54. Randahawa Parmjeet S, Finkelstein Sydney, Scantlebury Velma, Shapiro Ron, Vivas Carlos, Jordan Mark Picken Maria M, Demetris Anthony J: Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* 67 (1): 103-109, 1999.
55. Trapp BD, Small JA, Pulley M y cols.: Dismyelination in transgenic mice containing JC virus early region. *Ann Neurol* 23: 38-48, 1988.
56. Holmberg CA, Gribble DH, Takemoto KK y cols.: Isolation of simian virus 40 from rhesus monkey (*Macaca mulatta*) with spontaneous progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* 136: 593, 1977.
57. Volker Nickeleit, Hans H Hirsch, Matthias Zeiler, Fred Gudat, Olivier Prince, Gilbrt Thiel, Michael J Mihatsch: BK-virus nephropaty in renal transplant -tubular necrosis MHC-class II and rejection in a puzzling game. *Nephrology Dialysis Transplantation* 15: 324-332, 2000.
58. Wegner M, Drolet DW, Rosenfeld MG: Replication of JC virus by the PUO-t domain transcription factor *tst-1*: implication for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 4743, 1993.
59. Kada Y: Transcriptional activation of JC virus by human T lymphotropic virus type I Tax protein in human neuronal cell lines. *J Biol Chem* 275 (22): 17016-23, 2000.
60. Sakaf M: A23 bp sequence element from human neurotropic JC virus is responsive to NF-Kappa B subunits. *Virology* 262 (1): 178-189, 1999.
61. Dorries K: Molecular biology and pathogenesis of human polyomavirus infections. *Dev Biol Stand* 94: 7179, 1998.
62. Smith RD: Tubulointerstitial nephritis due to a mutant polyomavirus Bk virus strain, BKV (Cin), causing end-stage renal disease. *J Clin Microbiol* 36 (6): 1660-5, 1998.
63. Mantyarvi RA, Meurman OH, Vihmal y cols.: A human papovavirus (BK), biological properties and seroepidemiology. *Ann Clin Res* 5: 283-287, 1972.
64. Goudsmith J, Werthein Van-Dillen P, Van Strien A y cols.: The role of BK virus in acute respiratory tract disease an presence of BK virus DNA in tonsil. *J Med Virol* 10: 91-99, 1982.
65. Padgett BL, Walker DL, Desquitado MM y cols.: BK virus and non-hemorrhagic cystitis in a child. *Lancet* 1: 770, 1983.
66. Astrom K-e, Mancall EL, Richardson EP Jr: Progressive multifocal leukoencephalopathy: a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukemia and Hodgking's disease. *Brain* 81: 93-110, 1958.
67. Hall WW, Farmer PM, Takahashi H, Janaka S, Furuta Y, Nagashima K: Pathological features of virus infection of the central nervous system (CNS) in the adquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Acta Pathol Jpn* 41: 172-181, 1991.
68. Coleman DV, Wolffendale MR, Daniel RA y cols.: A prospective study of human polyomavirus infection in pregnancy. *J Infect Dis* 142: 1-8, 1980.
69. Coleman DV, Gardner ASD, Mulholland C y cols.: Human polyomavirus in pregnancy: a model for the study of defence mechanisms to virus reactivation. *Clin Exp Immunol* 53: 289-296, 1983.
70. McCance DJ, Mims CA: Reactivation of polyoma virus in kidney of persistently mice during pregnancy. *Infect Immun* 25: 998-1002, 1979.
71. London W, Houlf S, Madden D, Fucallio DD, Gravel M, Wallen WC y cols.: Brain tumor owl monkeys inoculated with a human polyomavirus (JC virus). *Science* 201: 1246-1249, 1978.
72. Corallini A Pagnani M, Viadana P, Sillini E, Moltes M, Milanesi G y cols.: Association of Bk virus with human brain tumors and tumors of pancreatic islets. *Int J Cancer* 39: 60-67, 1987.
73. Negrini M, Rimessi P, Mantovani C, Sabbioni S, Corallini A, Gerosa MA y cols.: Characterization of BK virus variants rescued from human tumors and tumor cell lines. *J Gen Virol* 71: 2731-2736, 1990.
74. Corallini A Pagnani M, Viadana P y cols.: Induction of malignant subcutaneous sarcomas in hamsters by a recombinant containing Bk virus early region and the activated human c-Harvey ras oncogen. *Cancer Res* 47: 6671-6677, 1987.
75. Arthur RR, Shah KV Charache P y cols.: BK and JC virus infection in recipients of bone marrow transplants. *J Infect Dis* 158: 563-569, 1988.

76. Arthur RR, Shah KV, Baust SJ y cols.: Association of BK viraemia with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. *N Engl J Med* 315: 230-234, 1986.
77. Pappo O, Demetris AJ, Raikow RB, Randhawa PS: Human polyoma virus infection of renal allograft: histopathologic diagnosis, clinical significance, and literature review. *Mod Pathol* 9: 105, 1996.
78. Howell DN, Smith SR, Butterly DW y cols.: Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation* 67: 103-109, 1999.
79. Drachenberg CB, Beskow CO, Cangro CB y cols.: Human polyoma virus in renal allograft biopsies: morphological findings and correlation with urine cytology. *Hum Pathol* 30: 970-977, 1999.
80. Binet I, Nickleleit V, Hirsch HH y cols.: Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause for renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation* 67: 918-922, 1999.
81. Gardner SD, MacKenzie EDF, Smith C y cols.: Prospective study of the human polyomavirus BK and JC and cytomegalovirus in renal transplant recipients. *J Clin Pathol* 37: 578-586, 1984.
82. Marks, DI, Ward, K, Hows, J, Barret, AJ, Goldman, JM: Viral (polyomavirus) cystitis heralding cytomegalovirus infection. *Lancet* 339: 1122, 1992.
83. Atencio IA, Shadan FF, Zhou XJ, Vaziri ND, Villreal LP: Adult mouse kidneys becomes permissive to acute polyomavirus infection and reactivate persistent infection in response to cellular damage and regeneration. *J Virol* 67: 1424, 1993.
84. Donini U, Rossi L, Palanchetti F y cols.: BK virus papovavirus immune complex in glomerulonephritis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 17: 637, 1980.
85. Nickleleit V, Hirsch HH, Binet I, Gudat F, Olivier P, Dalque P, Thiel G, Mihatsch JM: Polyomavirus infection of renal allograft recipients: from latent infection to manifest disease. *JASN* 10: 1080-1089, 1999.
86. Randhawa PS, Demetris AJ: Nephropathy due to polyomavirus type BK. Editorial. *N Engl J Med* 342: 1361-1363, 2000.
87. Eiros Bouza JM, Martínez Martínez P, Ortiz de Lejarazu R: Virología. En: Bascones Martínez A, coordinador general. Tratado de Odontología, Tomo I. Trigo Ediciones 569-581. Madrid, 1998.
88. Arthur RR, Shah KV: Occurrence and significance of papovaviruses BK and JC in the urine. *Prog Med Virol* 36: 42-61, 1989.
89. Traystman MD, Gupta PK, Shah KV, Reissig M, Cowles LT, Hillis WD y cols.: Identification of viruses in the urine of renal transplant recipients by cytomorphology. *Acta Cytol* 24: 501-510, 1980.
90. Kahan AV, Coleman DV, Koss LG: Activation of human polyomavirus infection-detection by cytologic technics. *Am J Clin Pathol* 74: 326-332, 1980.
91. Boldorini R, Zorini EO, Viganò P, Nebuloni M, Mena M, Monga G: Cytologic and biomolecular diagnosis of polyomavirus infection in urine specimens of HIV-positive patients. *Acta Cytol* 44: 205-210, 2000.
92. Coleman DV: Rapid identification of virus infections. *Br Med J* 2: 875-876, 1976.
93. Van der Noordaa J, Van Strien A, Sol CJ: Persistence of BK virus in human foetal pancreas cells. *J Gen Virol* 67: 1485-1490, 1986.
94. De Ronde A, Mannens M, Slater RM, Hoovers J, Heyting C, Bleeker-Wagemakers EM y cols.: Morphological transformation by early region human polyomavirus BK DNA of human fibroblast with deletions in the short arm of one chromosome 11. *J Gen Virol* 69: 467-471, 1988.
95. Major EQ, Miller AE, Mourrain P, Traub RG, De Widt E, Sever J: Establishment of a line of human fetal glial cells that supports JC virus multiplication. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 1257-1261, 1985.
96. Major EO, Traub RG: JC virus protein during productive infection in human fetal brain and kidney cells. *Virology* 148: 221-225, 1986.
97. Beckmann AM, Shah KV: Propagation and primary isolation of JCV and BKV in urinary epithelial cell cultures. *Prog Clin Biol Res* 105: 3-14, 1983.
98. Goudsmit J, Baak ML, Sletterus KW, Van der Noordaa J: Human papovavirus isolated from urine of a child with acute tonsillitis. *Br Med J* 1283: 1363-1364, 1981.
99. Hogan TF, Borden EC, McBain JA, Padgett BL, Walker DL: Human polyomavirus infections with JC virus and BK virus in renal transplant patients. *Ann Intern Med* 92: 373-378, 1980.
100. Hogan TF, Padgett BL, Walker DL, Borden EC, McBain JA: Rapid detection and identification of JC virus and BK virus in human urine by using immunofluorescence microscopy. *J Clin Microbiol* 11: 178-183, 1980.
101. Arthur RR, Shah KV, Yolken RH, Charache P: Detection of human papovaviruses BKV and JCV in urines by ELISA. *Prog Clin Biol Res* 105: 169-176, 1983.
102. Arthur RR, Beckmann AM, Li CC, Saral R, Shah KV: Direct detection of the human papovavirus BK in urine of bone marrow transplant recipients: comparison of DNA hybridization with ELISA. *J Med Virol* 16: 29-36, 1985.
103. Arthur RR, Dagostin S, Shah KV: Detection of BK virus and JC virus in urine and brain tissue by the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 27: 1174-1179, 1989.
104. Jin L: Rapid genomic typing of BK virus directly from clinical specimens. *Mol Cell Probes* 7: 331-334, 1993.
105. Kitamura T, Yogo Y, Kunitake T, Suzuki K, Tjima A, Kawabe K: Effect of immunosuppression on the urinary excretion of BK and JC polyomaviruses in renal allograft recipients. *Int J Urol* 1: 28-32, 1994.
106. Flaegstad T, Sundsfjord A, Arthur RR, Pedersen M, Traavik T, Subramani S: Amplification and sequencing of the control regions of BK and JC virus from human urine by polymerase chain reaction. *Virology* 180: 553-560, 1991.
107. Fedele CG, Ciardi M, Delia S, Echevarria JM, Tenorio A: Multiplex polymerase chain reaction for the simultaneous detection and typing of polyomavirus JC, BK and SV40 DNA in clinical samples. *J Virol Methods* 82: 137-144, 1999.
108. De Santis R, Azzi A: Duplex polymerase chain reaction for the simultaneous detection of the human polyomavirus BK and JC DNA. *Mol Cell Probes* 10: 325-330, 1996.
109. Volter C, Hausen H, Alber D, De Villiers EM: Screening human tumor samples with a broad spectrum polymerase chain reaction method for the detection of polyomaviruses. *Virology* 237: 389-396, 1996.
110. Nickleleit V, Klimkait T, Binet IF, Dalquen P, Del Zenero V, Thiel G y cols.: Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med* 342: 1309-1315, 2000.
111. Heritage J, Chesters PM, McCance DJ: The persistence of papovirus BK DNA sequences in normal human renal tissue. *J Med Virol* 8: 143-150, 1981.
112. Kitamura T, Satoh K, Tominaga T, Taguchi F, Tajima A, Suzuki K: Alteration in the polyomavirus genome is enhanced in immunosuppressed renal transplant patients. *Virology* 198: 341-345, 1994.
113. Lerman LS, Fischer SG, Hurley I, Silverstein K, Lumelsky N: Sequence-determined DNA separations. *Annu Rev Biophys Bioeng* 13: 399-423, 1984.
114. Sugano K, Fukayama N, Ohkura H, Shimisato Y, Yamada Y, Inoue T y cols.: Single-strand conformation polymorphism analysis by perpendicular temperature-gradient gel electrophoresis. *Electrophoresis* 16: 8-10, 1995.

115. Andrews CA, Daniel RW, Shah KV: Serologic studies of papovavirus infections in pregnant women and renal transplant recipients. *Prog Clin Biol Res* 105: 133-141, 1983.
116. Flaegstad T, Nilsen I, Skar AG, Traavik T: Antibodies against BK virus in renal transplant recipient sera: results with five different methods indicate frequent reactivations. *Scand J Infect Dis* 23: 287-291, 1991.
117. Talmage DA, Listerud M: Retinoic acid suppresses polyoma virus transformation by inhibiting transcription of the c-fos proto-oncogene. *Oncogene* 9: 3557, 1994.
118. Andrei G, Snoeck R, Vandeputte M, Declercq E: Activities of various compounds against murine and primate polyomavirus. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 587, 1997.
119. Tarabek J, Zemla J, Bacik I: Northern blot hybridization analysis of polyoma virus-specific RNA synthesized under the block of virus replication by 5-bromo-2 deoxyuridine. *Acta Virol* 35: 305, 1991.
120. Portolani M, Pietrosevoli P, Cermelli C y cols.: Suppression of BK virus replication and cytopathic effect by inhibitors of prokaryotic DNA gyrase. *Antiviral Res* 9: 205, 1988.
121. Hall CD, Dafni U, Simpson D y cols.: Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 338: 1345-1351, 1998.
122. Steiger MJ, Tarnesby G, Gabe S y cols.: Successful outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy with cytarabine and interferon. *Ann Neurol* 33: 407-411, 1993.
123. Tarsy D, Holden EM, Segarra JM y cols.: 5-Iodo-2deoxyuridine (IUDR; NSC-39661) given intraventricularly in the treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Cancer Chemother Rep* 57: 73-78, 1973.
124. Przepiorka D, Jaeckle KA, Birdwell RR y cols.: Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with low dose interleukin-2. *Bone Marrow Transpl* 20: 983-987, 1997.
125. Domingo P, Guardiola JM, Irazo A, Margall N: Remission of progressive multifocal leukoencephalopathy after antiretroviral therapy. *Lancet* 349: 1554-1555, 1997.
126. Giudici B: Highly active antiretroviral therapy and progressive multifocal leukoencephalopathy: effects on cerebrospinal fluid markers of JC virus replication and immune response. *Clin Infect Dis* 30 (I): 95-99, 2000.
127. Cheseman Sh, Black PH, Rubin RH, Cantell K, Hirsch MS: Interferon and BK papovavirus: clinical and laboratory studies. *J Infect Dis* 141: 157, 1980.
128. Chapman C, Flower AJ, Durrant ST: The use of vidarabine in the treatment of human polyomavirus associated acute haemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant* 7: 481, 1991.