

Poliomavirus BK y trasplante renal. Revisión actualizada

Polyomavirus BK and kidney transplantation. Updated review

Victoria Reig Calabuig

Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia. Valencia

NefroPlus 2021;13(2):71-77

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Introducción. El poliomavirus BK (BKV) es un virus ubicuo que produce una infección primaria durante la infancia sin apenas implicación clínica y permanece quiescente en las células tubulares renales y uroepiteliales. Sin embargo, en los pacientes que han sufrido un trasplante renal y debido a la terapia inmunosupresora que lo acompaña, puede reactivarse y ocasionar graves complicaciones, como nefritis tubulointersticial, estenosis ureteral o cistitis hemorrágica, para desencadenar la pérdida del órgano como última instancia.

Objetivos. Revisión de la bibliografía existente sobre el ciclo viral del BKV, la progresión de la infección y el desarrollo de una nefropatía asociada al virus BK (BKVAN) en el paciente con trasplante renal. Evaluación de las estrategias en prevención, detección, diagnóstico de la enfermedad y tratamiento.

Material y métodos. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas PubMed y UptoDate.

Resultados y discusión. Presentación de una revisión actualizada de la microbiología, patogenia, clínica, diagnóstico, pronóstico y posibilidades de tratamiento de la infección por BKV y una BKVAN.

Conclusión. Actualmente, la reducción de la inmunosupresión, a pesar de los riesgos que la acompañan, continúa siendo la mejor opción terapéutica. Se resalta la necesidad de una terapia dirigida anti-BKV. Mientras tanto, la detección y el diagnóstico precoz de la infección por BKV y la BKVAN son de vital importancia para establecer unas medidas de manejo efectivas antes de que se produzca el daño irreversible del órgano.

Palabras clave: Poliomavirus BK (BKV). Nefropatía asociada al poliomavirus BK (BKVAN). Inmunosupresión. Trasplante renal

ABSTRACT

Introduction. *Polyomavirus BK (BKV) is an ubiquitous virus that produces a primary infection during childhood with little clinical involvement and remains quiescent in renal tubular and uroepithelial cells. However, in patients who have undergone a kidney transplant and due to the accompanying immunosuppressive therapy, it can reactivate and cause serious complications such as tubulointerstitial nephritis, ureteral stenosis, or hemorrhagic cystitis, triggering the graft loss as a last resort.*

Objectives. *Review of the existing literature on the BKV viral cycle, the progression of the infection and the development of a BK virus Associated Nephropathy (BKVAN) in patients with kidney transplantation. Evaluation of strategies in prevention, detection, diagnosis of the disease and treatment.*

Material and methods. *A bibliographic search was carried out in the electronic databases PubMed Medline, and UptoDate.*

Correspondencia: Victoria Reig Calabuig

Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia.

Avda. Blasco Ibáñez, 15, 46010 Valencia.

victoriareigcalabuig@gmail.com

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

Results and discussion. *Presentation of an updated review of the microbiology, pathogenesis, symptoms, diagnosis, prognosis, and treatment choices of BKV infection and a BKVAN.*

Conclusion. *Currently, the reduction of immunosuppression, despite the risks that accompanies it, is the best therapeutic option. The need for targeted anti-BKV therapy is highlighted. Meanwhile, early detection and diagnosis of BKV and BKVAN infection are essential to establish effective management measures before irreversible renal damage occurs.*

Key words: *Polyomavirus BK (BKV). Polyomavirus BK Associated Nephropathy (BKVAN). Immunosuppression. Kidney transplantation*

INTRODUCCIÓN

El poliomavirus BK (BKV) fue aislado por Gardner en 1971 en un paciente receptor de un trasplante renal inmunodeprimido con estenosis ureteral y sus siglas se corresponden con las iniciales de este paciente, «B.K.»¹⁻³. El BKV, junto con el virus JC y otros trece más, es miembro de la familia *Polyomaviridae*. Se trata de un virus de ADN bicatenario (dsDNA), cápside icosaédrica y sin envoltura¹⁻³.

Se sostiene que mayoritariamente a través de la vía respiratoria^{1,2,4} causa una infección primaria durante la infancia que cursa de forma asintomática. El virus persiste silente de por vida en los túbulos renales y las células uroepiteliales. Varios estudios han demostrado que el 70% de los niños han estado en contacto con el BKV antes de los 10 años y que el 80% de los adultos son seropositivos para este^{1,2,5}.

En el caso particular del trasplante renal, se ha comprobado que el 80% de los pacientes trasplantados experimentan viruria por BKV, el 20% viremia por BKV y, de ellos, entre el 1 y el 10% desarrollarán una nefropatía asociada a BKV (BKVAN), de los cuales, el 50-80% perderán el órgano por esta causa^{1-3,5}.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Ciclo viral y bases microbiológicas

Actualmente no está clara la ruta endocítica, mediante la cual el virus entra en las células del epitelio tubular renal. En los últimos estudios se ha podido demostrar la implicación de la vía mediada por caveolas como por clatrina; incluso se baraja la posibilidad de la existencia de otra ruta alternativa desconocida, pues en estudios en los que estas dos fueron silenciadas, la infección continuaba teniendo lugar^{1,2}.

Tanto para la infección activa como para la infección latente se propone que el genoma BKV permanece episomal en el núcleo de las células tubulares epiteliales^{1,6}. El potencial oncogénico de los virus de la familia *Polyomaviridae* en el contexto de la inmunosupresión ha sido reconocido y extensamente estudiado⁷; de hecho, el término *polyoma* hace referencia a «múltiples tumores»^{4,7}. Sin embargo, la asociación del BKV y el mecanismo de oncogénesis no está clara actualmente.

La replicación viral tiene lugar de forma bidireccional y recluta el complejo ADN-polimerasa de la célula huésped^{8,9}. Como se

ha podido comprobar por microscopía óptica y electrónica, y debido a la ausencia de caspasa-3, bcl-2 y la distribución regular del ADN celular, la muerte de la célula huésped se produce mayoritariamente por necrosis y no por apoptosis⁹.

Destacamos la relevancia del papel de los microARN (miARN) codificados por el virus y que tienen una función reguladora en el ciclo de la replicación viral^{1,2,8,10}. Mayores niveles de 3p y 5p miARN se han detectado en los pacientes que desarrollan BKVAN, por lo que se sugiere su implicación en el mecanismo de latencia, reactivación y patogénesis de BKVAN¹⁰. Se relacionan miARN-p5 con la evasión de las células T citotóxicas, y miARN-p3 con la evasión de las células *natural killer* (NK) a través de su interacción con el ligando ULBP3 inducido por estrés⁸. En el estudio realizado por Virtanen et. al.¹⁰ se objetiva el papel de los miARN y su relación con las cepas arquetipo. La cepa arquetipo del virus sería la forma trasmisible, que produce la infección primaria asintomática persistente^{1,2}, mientras que la cepa reordenada es la resultante de las duplicaciones y deleciones que tienen lugar con la replicación activa de la reactivación del virus, por lo que es el genotipo asociado con la enfermedad renal^{1,2}. Elevados niveles de miARN coexistentes con cepas arquetipo cursan con una replicación controlada y detenida, mientras que la presencia de cepas reordenadas no se encuentra relacionada con la expresión de miARN¹⁰.

Reactivación viral

Existen numerosos factores de riesgo implicados en la reactivación viral que se recogen en la tabla 1. De forma simplificada podríamos afirmar que la reactivación del virus BK tiene origen en el donante y ocurre tempranamente tras el trasplante (tiempo menor a 2 años) en contexto del pico de inmunosupresión específica del órgano, sumado al proceso traumático que supone la intervención quirúrgica^{1-3,8,9,11,12}.

Por excelencia, es la potencia del esquema inmunosupresor lo que más fuertemente se asocia con un incremento en la replicación viral. Asocian una mayor incidencia de viremia BKV y BKVAN: globulina antitimocítica de conejo (r-ATG)¹, tacrolímús^{1,2}, micofenolato de mofetilo² y altas dosis de esteroides⁹. Asocian una menor incidencia de viremia BKV y BKVAN: ciclosporina A^{8,13} e inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTORi)^{1,2}.

Recientemente se ha focalizado la atención en la implicación de los diferentes fármacos en el ciclo viral, reflejando en los últimos estudios cómo el tacrolímús es capaz de favorecer la replicación

Tabla 1. Factores de riesgo para la reactivación del poliomavirus BK

Factores asociados al virus	Factores asociados al donante	Factores asociados al receptor	Factores asociados al proceso del trasplante
<ul style="list-style-type: none"> – Genotipo 	<ul style="list-style-type: none"> – Seropositividad BKV – Seropositividad CMV – Donante fallecido – Sexo femenino – Edad <18 o >60 – Ausencia de HLA C7 	<ul style="list-style-type: none"> – Edad <18 o >50 – Sexo masculino – Raza (afroamericana) – Obesidad (IMC >30) – Diabetes – Seronegatividad BKV – Ausencia de HLA C7 – Historia de hemodiálisis – ANCA+ – Polimorfismo IFN-g – Deficiencia de 1,25-dihidroxitamina-D3 	<ul style="list-style-type: none"> – Proceso traumático quirúrgico – Duración del tiempo de isquemia del órgano – Colocación de un <i>stent</i> ureteral – Incompatibilidad ABO – Discordancias HLA – Intensidad del régimen inmunosupresor – Exposición a esteroides – Rechazo agudo y depleción de anticuerpos en el momento de la inducción – Retrasplante tras el rechazo de un riñón previo por BKVAN sin aclaramiento previo de la viremia

ABO: grupos sanguíneos ABO; ANCA: anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos; CMV: citomegalovirus; HLA: locus del antígeno de histocompatibilidad. IFN- γ : interferón γ ; IMC: índice de masa corporal.

Tabla de elaboración propia basada en las referencias 1^a-3, 8^b, 9, 11 y 12^c.

^aReferencia 1 reproducida con autorización de la American Society for Microbiology - Journals de «BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies», George R. Ambalathingal, Ross S. Francis, Mark J. Smyth, Corey Smith y Rajiv Khanna, 2017; vol. 30, núm. 2, mediante licencia cedida por Copyright Clearance Center, Inc.

^bReferencia 8 (H.H. Hirsch, P. Randhawa y the AST Infectious Diseases Community of Practice, «BK Polyomavirus in Solid Organ Transplantation», *American Journal of Transplantation*, 2013; vol. 13, núm. s4, pág. 10, © The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons [2013]) reproducida con autorización.

^cReferencia 12 reproducida de *Kidney Medicine*, vol. 2/núm. 6, Abraham Cohen-Bucay, Silvia E. Ramirez-Andrade, Craig E. Gordon, Jean M. Francis y Vipul C. Chitalia, «Advances in BK Virus Complications in Organ Transplantation and Beyond», págs. 771-786, publicada por Elsevier Inc. en representación de la National Kidney Foundation, Inc. (2020), con autorización.

viral mientras que el sirolimús la inhibe, y ambos a través de su interacción con la proteína FKBP-12¹⁴.

Diagnóstico y cribado

No existe ningún protocolo unificado de control postrasplante y cribado para el BKV, sino que depende de cada centro¹¹. Las diferentes pruebas diagnósticas de la reactivación viral se recogen en la tabla 2. Definimos la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) tanto de la muestra de orina como de sangre como método de cribado^{1,2}.

Las guías Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2009 recomiendan el cribado del BKV mensual los primeros 6 meses y más tarde en los meses 9, 12, 18 y 24 postrasplante¹⁵. Difiere de las recomendaciones de la Sociedad Norteamericana de Trasplantes 2019 que prefiere un acercamiento más conservador con el cribado mensual los primeros 9 meses, seguido de cada 3 meses hasta los 2 primeros años postrasplante¹⁶.

El diagnóstico de confirmación lo entrega la biopsia^{1,2}, como se muestra en la tabla 3. Una biopsia estará indicada en aquellos

pacientes que tengan un alto riesgo de rechazo del órgano y se haya detectado un deterioro de la función renal con elevación de la creatinina en suero o la aparición de proteinuria, y el hecho de conocer la causa subyacente de ese deterioro será imprescindible para el proceder terapéutico^{5,8}. Cabe destacar, además, que los cambios citopáticos que podemos encontrar en la biopsia no son patognomónicos de esta nefropatía, sino que pueden confundirse con el rechazo de origen inmunológico⁵.

Un cribado tanto del donante como del receptor en cuanto a marcadores genéticos, viruria, viremia, anticuerpos específicos anti-BKV o células T BKV-específicas no se incluye en la actualidad en las guías de recomendación por la falta de estudios relacionados con su utilidad, pero ante la falta de un tratamiento antiviral dirigido podría ser de gran relevancia en un futuro⁸.

Tratamiento

No es necesario un diagnóstico confirmado mediante biopsia para tratar la infección por BKV, sino que se puede tratar empíricamente cuando se sospeche, siempre realizando una valoración

Tabla 2. Pruebas diagnósticas en la reactivación del poliomavirus BK

Método diagnóstico	Sensibilidad para la detección de la infección BKV (%)	Especificidad para la detección de la infección BKV (%)	VPP para el diagnóstico BKVAN (%)	VPN para el diagnóstico BKVAN (%)
PCR viruria	> 98	78	30-40	> 95
PCR viremia	90-100	83-96	40-60	> 95
Células Decoy	> 80	70-84	30-40	> 95
Prueba de Haufen	100	> 95	> 95	100
Biopsia	—	—	> 98	100
VP1 ARNm urinario ^a	> 90	> 90	> 95	100
ARNmi sangre ^a	100	> 90	77	100
ARNmi exosomal urinario ^a	100	> 95	> 90	100

ARNm: ácido ribonucleico mensajero; ARNmi: microácido ribonucleico; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VP1: proteína de la cápside viral; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

^aSugerido, pero no establecido.

Tabla de elaboración propia basada en las referencias 1^b, 8, 11 y 12^c.

^bReferencia 1 reproducida con autorización de la American Society for Microbiology - Journals de «BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies», George R. Ambalathingal, Ross S. Francis, Mark J. Smyth, Corey Smith y Rajiv Khanna, 2017; vol. 30, núm. 2, mediante licencia cedida por Copyright Clearance Center, Inc.

^cReferencia 12 reproducida de *Kidney Medicine*, vol. 2/núm. 6, Abraham Cohen-Bucay, Silvia E. Ramirez-Andrade, Craig E. Gordon, Jean M. Francis y Vipul C. Chitalia, «Advances in BK Virus Complications in Organ Transplantation and Beyond», págs. 771-786, publicada por Elsevier Inc. en representación de la National Kidney Foundation, Inc. (2020), con autorización.

Tabla 3. Diagnóstico de una nefropatía asociada al poliomavirus BK e indicación de acercamiento terapéutico según la certeza del diagnóstico

Prueba	Diagnóstico de una BKVAN			
	Posible	Probable	Presunción	Confirmado
PCR viruria > 10 ⁷ copias/ml	+	+	+	+
PCR viremia > 10 ³ copias/ml > 3 semanas	-	+	+	+
PCR viremia > 10 ⁴ copias/ml	-	-	+	+
Biopsia	-	-	-	+
Tratamiento	No	(Sí)	Sí	Sí

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

Tabla de elaboración propia basada en las referencias 8^a y 11.

^aReferencia 8 (H.H. Hirsch, P. Randhawa y the AST Infectious Diseases Community of Practice, «BK Polyomavirus in Solid Organ Transplantation», *American Journal of Transplantation*, 2013; vol. 13, núm. s4, pág. 10, © The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons [2013]) reproducida con autorización.

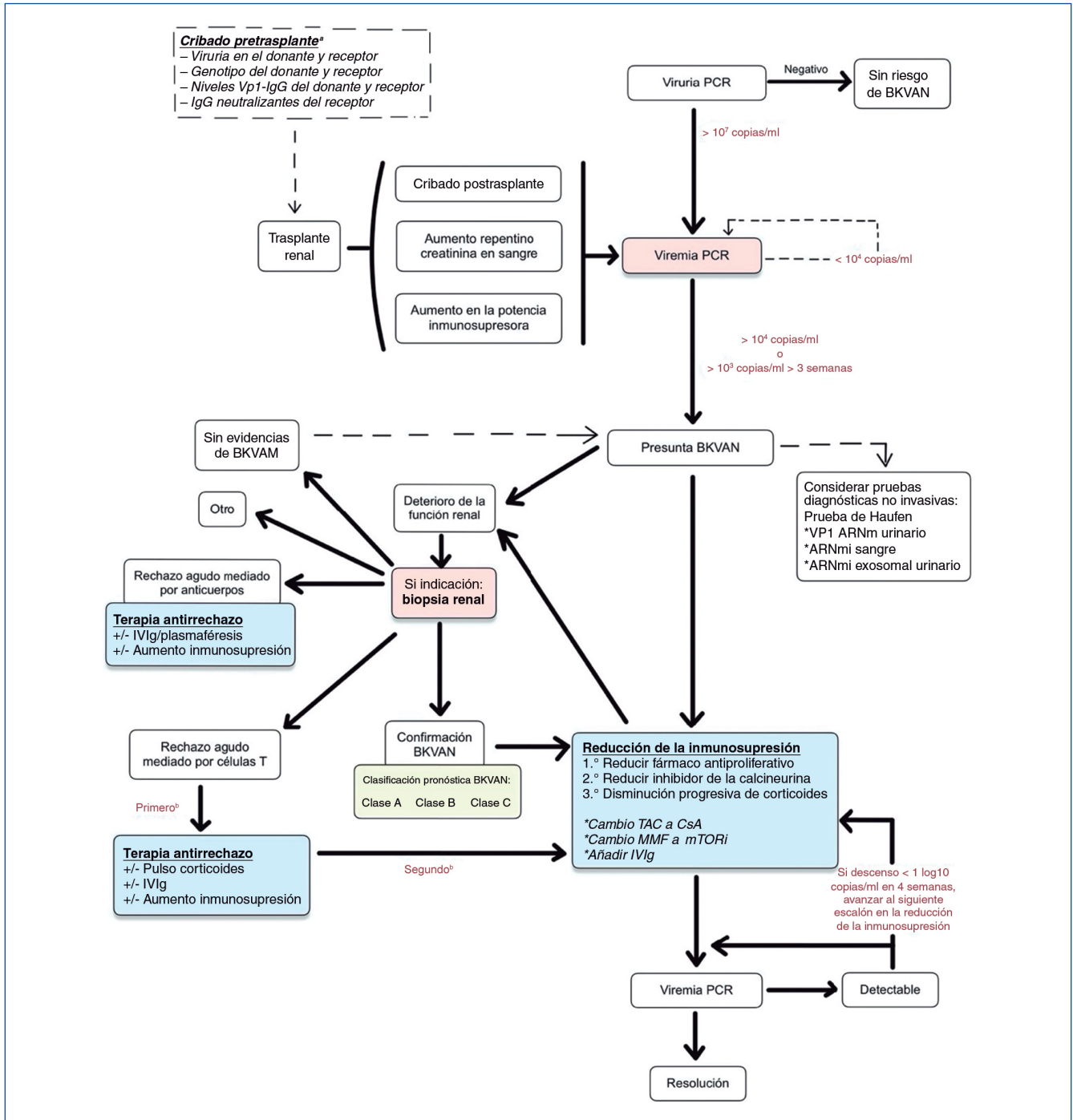


Figura 1. Algoritmo clínico de cribado, diagnóstico y tratamiento de una nefropatía asociada al poliomavirus BK (BKVAN) del paciente con trasplante renal basado en las guías actuales y la bibliografía disponible.

^aSugerido, pero actualmente no establecido.

^bEste orden varía de unos centros a otros. Puede pasar directamente al segundo paso o incluso quedar relegado a adoptar una actitud expectante.

ARNm: ácido ribonucleico mensajero; ARNmi: microácido ribonucleico; CsA: ciclosporina A; IVIg: inmunoglobulinas intravenosas; MMF: micofenolato de mofetilo; mTORi: inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; TAC: tacrolímús.

Figura de elaboración basada en las referencias 8^c, 9, 22 y 23.

^cReferencia 8 (H.H. Hirsch, P. Randhawa y the AST Infectious Diseases Community of Practice, «BK Polyomavirus in Solid Organ Transplantation», *American Journal of Transplantation*, 2013; vol. 13, núm. s4, pág. 10, © The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons [2013]) reproducida con autorización.

ción exhaustiva del riesgo-beneficio individualizado en cada paciente^{5,8}.

El estudio de otras intervenciones terapéuticas se encuentra limitado por el reducido tamaño muestral de los estudios existentes, la nefrotoxicidad de la gran mayoría de ellos, así como por el hecho de estudiar por separado el beneficio que producen de aquel derivado de la reducción de la inmunosupresión de la que siempre se acompañan por ser el tratamiento que ha demostrado mejores resultados^{1,2,11}:

- Medida plenamente establecida: reducción de la inmunosupresión^{1,2,5,8}. Se suele optar por reducir en un primer momento el fármaco antiproliferativo y se realiza un seguimiento de los niveles de carga viral mediante PCR^{1,8}. Si no se consigue controlar la infección, se puede proceder a la reducción del inhibidor de la calcineurina y, si no fuera suficiente, se reduciría progresivamente la dosis de corticoides^{1,8}.
- Medidas de bajo nivel de evidencia: leflunomida^{2,9}, cidofovir a dosis bajas^{1,2}, fluoroquinolonas^{2,9}, inmunoglobulinas intravenosas (IVIg)¹⁷, inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTORi)¹⁸.
- Medidas en investigación: brincidofovir^{1,2}, MAU868¹⁹, IFN-g-indoleamina-2,3-dioxigenasa (IFN-g-IDO)²⁰, trasplante de células T específicas de BKV^{1,2} y vacuna¹⁹.

Con la información actualmente disponible, se propone un algoritmo clínico de cribado, diagnóstico y tratamiento de una BKVAN en el paciente con trasplante renal, que se muestra en la figura 1.

En los últimos estudios se ha observado que haber sufrido una pérdida renal a causa de una BKVAN no es ninguna contraindicación para ser trasplantado por segunda vez^{11,21}. El factor que se ha asociado a una mejor evolución del trasplante en cuanto a repetir el patrón de desarrollo de una BKVAN es el aclaramiento de la viremia antes de realizar el trasplante¹¹. La nefrec-

tomía del órgano rechazado o del riñón nativo del paciente no se recomienda de forma rutinaria por falta de evidencias que apoyen esta intervención⁵.

CONCLUSIONES

La reactivación del BKV puede ocurrir con cualquier esquema inmunosupresor, pero se relaciona con la potencia del tratamiento inmunosupresor, así como con la interacción de los diferentes fármacos con el ciclo viral. El cribado se lleva a cabo los 2 primeros años postrasplante mediante la detección del virus en sangre u orina a través de la técnica PCR, mientras que el diagnóstico de confirmación lo otorga la biopsia del injerto renal. El proceder terapéutico plenamente establecido y que ha demostrado claros beneficios es la reducción de la potencia inmunosupresora, asumiendo el riesgo de rechazo del injerto. Se puede realizar de forma empírica, sin tener un diagnóstico de confirmación mediante biopsia. En aquellos casos en los que la reducción de la inmunosupresión no sea posible o resulte insuficiente, se puede considerar el uso de otras medidas terapéuticas con bajo nivel de evidencia o en investigación. El retrasplante debe considerarse como una opción que ha demostrado éxito y beneficio a largo plazo.

Autoría

Artículo original breve basado en el trabajo de fin de grado: «Polyomavirus BK y trasplante renal. Revisión actualizada. Microbiología y patología: patogenia, clínica, diagnóstico, pronóstico y posibilidades de tratamiento». Autora: Victoria Reig Calabuig. Tutor: José Francisco Crespo Albiach. Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia. Curso académico 2020-2021.

Conflicto de intereses

La Dra. Victoria Reig Calabuig declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ambalathingal GR, Francis RS, Smyth MJ, Smith C, Khanna R. BK Polyomavirus: Clinical aspects, immune regulation, and emerging therapies. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30:503-28. <https://doi.org/10.1128/CMR.00074-16>.
2. Chong S, Antoni M, Macdonald A, Reeves M, Harber M, Magee CN. BK virus: Current understanding of pathogenicity and clinical disease in transplantation. *Rev Med Virol.* 2019;29:e2044. <https://doi.org/10.1002/rmv.2044>.
3. Alcendor DJ. BK Polyomavirus virus glomerular tropism: implications for virus reactivation from latency and amplification during immunosuppression. *J Clin Med.* 2019;8:1477. <https://doi.org/10.3390/jcm8091477>.
4. Chantziantoniu N, Joudeh AA, Hamed RMA, Al-Abbadi MA. Significance, cytomorphology of decoy cells in polyomavirus-associated nephropathy: Review of clinical, histopathological, and virological correlates with commentary. *J Am Soc Cytopathol.* 2015;5:71-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jasc.2015.11.004>.
5. Limaye AP, Brennan DC. Kidney transplantation in adults: BK polyomavirus-associated nephropathy. *UptoDate.* 2020.
6. Kenan DJ, Mieczkowski PA, Côté I, Singh HK, Nিকেleit V. BK polyomavirus genomic integration and large t antigen expression: Evolving paradigms in human oncogenesis. *Am J Transplant.* 2017;17:1674-80. <https://doi.org/10.1111/ajt.14191>.
7. Papadimitriou JC, Randhawa P, Hanssen Rinaldo C, Drachenberg CB, Alexiev B, Hirsch HH. BK polyomavirus infection and renourinary tumorigenesis. *Am J Transplant.* 2016;16:398-406. <https://doi.org/10.1111/ajt.13550>.
8. Hirsch HH, Randhawa PS. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13: 179-88. <https://doi.org/10.1111/ajt.12110>.

9. Lamarche C, Orio J, Collete S, Senecal L, Hebert MJ, Renoult E, et al. BK polyomavirus and the transplanted kidney: Immunopathology and therapeutic approaches. *Transplantation*. 2016;100:2276-86. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001333>.
10. Virtanen E, Seppälä H, Helanterä I, Laine P, Lautenschlager I, Paulin L, et al. BK polyomavirus microRNA expression and sequence variation in polyomavirus-associated nephropathy. *J Clin Virol*. 2018;102:70-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.02.007>.
11. Kotla SK, Kadambi PV, Hendricks AR, Rojas R. BK polyomavirus—pathogen, paradigm and puzzle. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;gfz273. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz273>.
12. Cohen-Bucay A, Ramirez-Andrade SE, Gordon CE, Francis JM, Chitalia VC. Advances in BK virus complications in organ transplantation and beyond. *Kidney Med*. 2020;2:771-86. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.06.015>.
13. Thölking G, Schmidt C, Koch R, Schuette-Nuetgen K, Pabst D, Wolters H, et al. Influence of tacrolimus metabolism rate on BKV infection after kidney transplantation. *Sci Rep*. 2016;6:32273. <https://doi.org/10.1038/srep32273>.
14. Hirsch H, Yakhontova K, Lu M, Manzetti J. BK Polyomavirus replication in renal tubular epithelial cells is inhibited by sirolimus, but activated by tacrolimus through a pathway involving FKBP 12. *Am J Transplant*. 2016;16:821-32. <https://doi.org/10.1111/ajt.13541>.
15. Chandraker A, Yeung MY. Kidney transplantation in adults: Overview of care of the adult kidney transplant recipient. *UptoDate*. 2021.
16. Schneidewind L, Neumann T, Dräger DL, Kranz J, Hakenberg OW. Leflunomide in the treatment of BK polyomavirus associated nephropathy in kidney transplanted patients. *Transplant Rev*. 2020;34:100565. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2020.100565>.
17. Nickeleit V, Singh HK, Randhawa P, Drachenberg CB, Bhatnagar R, Bracamonte E, et al. The Banff Working Group Classification of Definitive Polyomavirus Nephropathy: Morphologic Definitions and Clinical Correlations. *J Am Soc Nephrol*. 2017;29:680-93. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017050477>.
18. Sawinski D, Trofe-Clark J. BK virus nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:1893-6. <https://doi.org/10.2215/CJN.04080318>.
19. Benotmane I, Solis M, Velay A, Cognard N, Olagne J, Vargas GG, et al. Intravenous immunoglobulin as a preventive strategy against BK virus viremia and BKV-associated nephropathy in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2021;21:329-337. <https://doi.org/10.1111/ajt.16233>.
20. Bussalino E, Marsano L, Parodi A, Russo R, Massarino F, Ravera M, et al. Everolimus for BKV nephropathy in kidney transplant recipients: a prospective, controlled study. *J Nephrol*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00777-2>.
21. NIH USLoM. *ClinicalTrials.gov*. [Online]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=Polyomavirus+BK&term=&cntry=&state=&city=&dist=>.
22. Fiore T, Martin E, Descamps V, Brochot E, Morel V, Handala L, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase is involved in interferon gamma's anti-BKPyV activity in renal cells. *Viruses*. 2020;12:865. <https://doi.org/10.3390/v12080865>.
23. Leeaphorn N, Thongprayoon C, Chon WJ, Cummings LS, Mao MA, Cheungpasitporn W. Outcomes of kidney retransplantation after graft loss as a result of BK virus nephropathy in the era of newer immunosuppressant agents. *Am J Transplant*. 2019;20:1334-40. <https://doi.org/10.1111/ajt.15723>.