

Cistitis hemorrágica tras trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos: experiencia en un centro oncológico pediátrico

S. de la Puente¹, M.L. Espinoza¹, I. Carrillo¹, C. Rico¹, H. Souto¹, J.A. Acedo¹, C. Riñón¹, C. Garcés¹, P. Ramos¹, D. Muñoz¹, B. Zamora¹, R. Espinosa¹, A.L. Huertas¹, I. Rozas¹, M. González¹, A. Martín², J.L. Alonso¹

¹Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. ²Coordinación CSUR. Hospital La Paz. Madrid.

RESUMEN

Objetivos. Analizar factores de riesgo asociados a la gravedad de la cistitis hemorrágica (CH) y estrategias de tratamiento en pacientes con CH tras trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

Material y métodos. Estudio retrospectivo de historias clínicas. Los pacientes con CH tras TAPH tratados entre 2017 y 2021 se dividieron en dos grupos según la gravedad del cuadro (leve y grave). Se compararon datos demográficos, características específicas de la enfermedad, secuelas urológicas y mortalidad global entre ambos grupos. Se utilizó el protocolo del hospital para el manejo de los pacientes.

Resultados. Se recogieron 33 episodios de CH en 27 pacientes, de los cuales el 72,7% fueron varones. La incidencia de CH tras TAPH fue del 23,4% (33/141). El 51,5% de las CH fueron graves (grados III-IV). La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) grave (grados III-IV) y la trombopenia al inicio se asociaron a CH grave ($p=0,043$ y $p=0,039$, respectivamente). Este grupo tuvo mayor tiempo de hematuria ($p<0,001$) y necesitó más transfusiones de plaquetas ($p=0,003$). Además, el 70,6% precisó sondaje vesical, pero solo un caso cistostomía percutánea. Ningún paciente con CH leve precisó sondaje. No hubo diferencias en las secuelas urológicas ni en la mortalidad global.

Conclusiones. Una CH más grave podría predecirse por la presencia de EICH grave o trombopenia al inicio del cuadro. La CH grave puede manejarse con sondaje vesical en la mayoría de estos pacientes. Seguir un protocolo estandarizado puede reducir la necesidad de procedimientos invasivos en pacientes con CH leve.

PALABRAS CLAVE: Cistitis hemorrágica; Trasplante alogénico progenitores hematopoyéticos; Infancia.

HEMORRHAGIC CYSTITIS FOLLOWING ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION: EXPERIENCE IN A PEDIATRIC ONCOLOGICAL INSTITUTION

ABSTRACT

Objective. To analyze the risk factors associated with hemorrhagic cystitis (HC) severity and the treatment strategies available in HC patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AH SCT).

Materials and methods. A retrospective study of medical records was carried out. Patients with HC following AH SCT treated from 2017 to 2021 were divided into two groups according to severity –mild and severe. Demographic data, disease-specific characteristics, urological sequelae, and overall mortality were compared between both groups. The hospital's protocol was used for patient management.

Results. 33 episodes of HC were collected in 27 patients, 72.7% of whom were male. HC incidence following AH SCT was 23.4% (33/141). 51.5% of HCs were severe (grades III-IV). Severe graft host disease (GHD) (grades III-IV) and thrombopenia at HC onset were associated with severe HC ($p=0.043$ and $p=0.039$, respectively). This group had longer hematuria times ($p<0.001$) and required more platelet transfusions ($p=0.003$). In addition, 70.6% required bladder catheterization, but only 1 case needed percutaneous cystostomy. None of the patients with mild HC required catheterization. No differences were found in terms of urological sequelae or overall mortality.

Conclusions. Severe HC could be predicted thanks to the presence of severe GHD or thrombopenia at HC onset. Severe HC can be managed with bladder catheterization in most of these patients. A standardized protocol may help reduce the need for invasive procedures in patients with mild HC.

KEY WORDS: Cystitis; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Child.

INTRODUCCIÓN

La cistitis hemorrágica (CH) es un cuadro clínico caracterizado por una hemorragia difusa de la vejiga debido a la alteración de la estructura tisular del urotelio y los vasos sanguíneos. Esta condición puede aparecer tras la exposición de la vejiga a diferentes agentes (quimioterápicos, radioterapia, infecciones...)

DOI: 10.54847/cp.2023.03.05

Correspondencia: Santiago de la Puente Pérez. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Av. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid

E-mail: santiagodelapuenteperez@gmail.com

Recibido: Mayo 2023

Aceptado: Junio 2023

y constituye una complicación frecuente en pacientes que han recibido un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH), con una incidencia entre el 6 y el 27%⁽¹⁾. El aumento de este tipo de trasplantes, unido a la importante comorbilidad asociada a esta complicación en los casos graves (necesidad de derivación urinaria o aparición de secuelas urológicas) ponen de manifiesto el relevante papel del urólogo pediátrico en el tratamiento multidisciplinar de estos pacientes⁽²⁾.

Según el momento de aparición con relación al trasplante, podemos dividir la CH en dos grupos^(3,4). En primer lugar, la CH precoz, que aparece antes o a los pocos días del trasplante y suele resolverse espontáneamente. Se relaciona con la utilización de agentes alquilantes como ciclofosfamida (CFM) e ifosfamida (IFM) a altas dosis, o busulfán, en la fase de acondicionamiento^(3,5-7). Su incidencia y gravedad han disminuido en las últimas décadas por la utilización de regímenes de acondicionamiento de menor intensidad y duración, el menor empleo de CFM e IFM, o por el uso del 2-sulfaniletansulfonato de sodio (MESNA) como profilaxis de CH durante la administración de estos agentes alquilantes^(4,8,9). Por otro lado, la CH tardía suele aparecer a partir de las 3 semanas del TAPH. Constituye un cuadro de mayor gravedad y comorbilidad asociada. Aunque su etiología está peor definida, se han descrito algunos potenciales factores de riesgo como la enfermedad injerto contra huésped (EICH), infecciones virales por poliovirus BK, adenovirus o citomegalovirus, o la depleción linfocitaria^(5-7,10-13).

El Servicio de Oncohematología y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos de nuestro hospital ha realizado más de 650 TAPH en sus casi 30 años de experiencia. Actualmente, realiza en torno a 40-50 al año, es centro de referencia a nivel nacional (CSUR) y está acreditado internacionalmente (ONT-CAT-JACIE).

El objetivo de nuestro estudio es analizar posibles factores de riesgo relacionados con una mayor gravedad de CH y las estrategias de tratamiento utilizadas en función de dicha gravedad en los pacientes con esta complicación tras un TAPH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio unicéntrico, observacional, descriptivo y retrospectivo de los pacientes menores de 18 años diagnosticados de CH tras TAPH entre enero de 2018 y diciembre de 2021. La CH se definió como la aparición de clínica miccional (disuria, polaquiuria, tenesmo vesical) asociada a hematuria sin datos de infección. Según su gravedad, los episodios se dividieron en leves y graves utilizando la clasificación publicada por Droller⁽¹⁴⁾. Se excluyeron aquellos pacientes con urocultivo positivo, que no requirieron ingreso hospitalario, o que fueron diagnosticados y tratados en otro centro. Se consideraron dos episodios distintos de CH en un mismo paciente cuando el periodo de resolución entre ambos fue de al menos un mes. La recogida de datos se llevó a cabo mediante la revisión de historias clínicas electrónicas (HCIS).

Se recogieron variables demográficas como la edad al TAPH y el sexo; variables relacionadas con el trasplante como la patología de base, la depleción linfocitaria en el injerto, el régimen utilizado en el acondicionamiento, y la presencia de EICH aguda, su gravedad y la utilización de profilaxis contra la misma (ciclosporina asociada a timoglobulina o micofenolato mofetilo). Se definió EICH aguda grave como aquella de grado III o superior según la clasificación del Grupo Europeo de Trasplante de Sangre y Médula Ósea⁽¹⁵⁾. También se recogieron variables relacionadas con la gravedad de la CH: tiempo de inicio tras el trasplante, duración, existencia de insuficiencia renal aguda (IRA, creatinina por encima del límite superior normal y/o filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m²), trombocitopenia al inicio del cuadro, o necesidad de transfusión de plaquetas o hemoderivados. Se analizó la presencia de poliovirus BK, citomegalovirus y adenovirus, mediante PCR en orina.

Se registraron variables ecográficas como la observación de coágulos y su tamaño, el grosor de la mucosa vesical o la dilatación de la vía urinaria superior, y terapéuticas como la necesidad de sondaje vesical (SV), administración de terapias intravesicales, o procedimientos quirúrgicos (cistostomía, nefrostomía o cistoscopia).

Se utilizó el protocolo específico de tratamiento de la CH de nuestro centro para el manejo de estos pacientes. Las medidas generales incluyeron hiperhidratación intravenosa, diuréticos (furosemida), analgésicos (metamizol, opioides) y/o anticolinérgicos. Se utilizaron sondas de triple luz de 16 Fr para realizar lavado vesical continuo con suero fisiológico. En los pacientes más pequeños se usaron sondas de doble luz de menor calibre con lavados manuales cada 8 horas o cistostomía cuando estos no fueron efectivos. En cuanto a las terapias vesicales, se indicó cidofovir intravesical en aquellos pacientes con PCR en orina positiva para poliovirus BK o adenovirus.

Las secuelas urológicas fueron definidas como aquellas alteraciones ecográficas (hidronefrosis, engrosamiento de la mucosa vesical...) que persistieron tras la resolución de la CH.

Se compararon las variables mencionadas entre el grupo de CH leve y el de CH grave. Las variables cualitativas se expresaron en forma de frecuencias y porcentajes y las cuantitativas como medianas y rangos intercuartílicos (RIC). Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó la prueba de χ^2 y el test exacto de Fisher en el caso de que el valor esperado sea menor a 5. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la prueba de U de Mann Whitney. Se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico, se utilizó el programa IBM SPSS versión 17.

El estudio recibió el dictamen favorable por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario Infantil Niño Jesús (C.I.R-0038/22).

RESULTADOS

Se realizaron un total de 141 TAPH en 125 pacientes. Se registraron 33 episodios de CH en 27 pacientes que recibieron

Tabla I. Tipos de CH por gravedad utilizando la Clasificación de Droller et al.

Grado	Definición por Droller et al.	Frecuencia (%)
Leve	I Microhematuria	4/33 (12,1%)
	II Macrohematuria sin coágulos	12/33 (36,4%)
Grave	III Macrohematuria con coágulos pequeños	7/33 (21,1%)
	IV Coágulos grandes que producen obstrucción de la vía urinaria, requiriendo instrumentación	10/33 (30,3%)

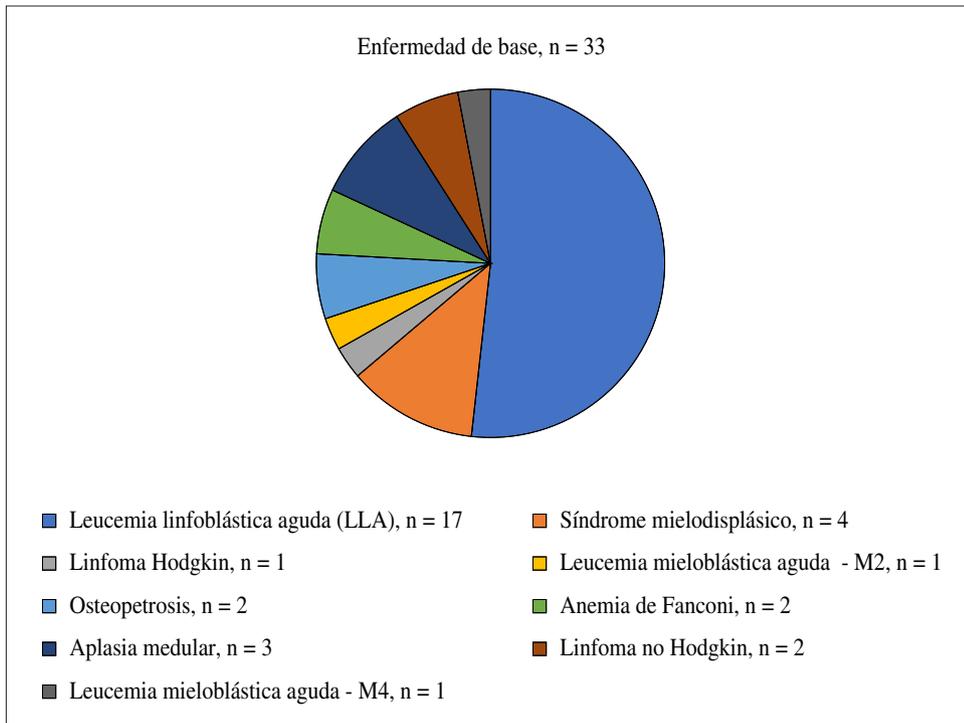


Figura 1. Enfermedades hematológicas de base en episodios de CH

TAPH haploideéntico durante el periodo de estudio, siendo la incidencia del 23,4%. De los 33 episodios, encontramos 17 CH graves y 16 CH leves (Tabla I). El 72,7% de los casos ocurrieron en varones con una mediana de edad al TAPH de 12,3 años (RIC 7,2-15,3). El tiempo de inicio de la CH desde el trasplante fue de 41,5 días (RIC 16,5-90,25), siendo la duración de todos los episodios de 8 días (RIC 3,5-26,5).

En cuanto a la patología de base, en todos los casos fueron enfermedades hematológicas (Fig. 1), siendo la más frecuente la leucemia linfoblástica aguda (LLA, 17/33), seguida por el síndrome mielodisplásico. Todos los pacientes recibieron acondicionamiento quimioterápico previo al TAPH. El régimen más utilizado fue la combinación de fludarabina, busulfán y tiotepa (FBT). En 5 casos se añadió ciclofosfamida, realizando profilaxis para la CH basada en hiperhidratación (3 L/m²) y administración de MESNA. El 51,5% de los episodios de CH ocurrieron en pacientes en los que se había realizado una depleción linfocitaria.

Aunque en todos los pacientes se administró profilaxis de la EICH, 18 de los 33 casos se dieron en pacientes con EICH aguda, de los cuales el 66,7% cursaron con EICH aguda grave. Comparando los grupos de CH leve y grave, no se encontraron diferencias en cuanto al sexo ($p = 0,71$), edad al TAPH ($p = 0,76$), inicio desde el TAPH ($p = 0,6$), patología de base (comparando la LLA con el resto de enfermedades hematológicas; $p = 0,6$), régimen de acondicionamiento (FBT frente a regímenes con ciclofosfamida; $p = 0,6$), depleción linfocitaria ($p = 0,39$) o presencia de EICH aguda ($p = 0,61$).

Sin embargo, la CH grave se relacionó de forma estadísticamente significativa con una mayor duración del cuadro: 25 días (RIC 10-39,5) en CH grave frente a 3,5 días (RIC 2,25-5,75) en CH leve ($p < 0,0001$) y con la presencia de EICH aguda grave ($p = 0,043$) (Tabla II).

Aunque la presencia de infección concomitante por poliovirus BK fue mayor en el grupo de CH graves (86,7% en

Tabla II. Variables demográficas y clínico-analíticas relacionadas con el trasplante y la CH.

	Total, CH n = 33	CH leve n = 16 (48,5%)	CH grave n = 17 (51,5%)	p
<i>Demográficas</i>				
Sexo varón, n (%)	24 (72,7)	11 (68,8)	13 (76,5)	0,71
Edad al TAPH, años, mediana (RIC)	12,3 (7,2-15,3)	12,3 (7-16,5)	12,5 (7,2-15)	0,76
<i>Relacionadas con el trasplante</i>				
Enfermedad de base, n (%)				0,6
LLA, n (%)	17 (51,5)	9 (56,3)	8 (47,1)	
Otras enfermedades	16 (48,5)	7 (43,8)	9 (52,9)	
Régimen de acondicionamiento, n (%)				0,65
FBT	28 (84,8)	13 (81,3)	15 (88,2)	
Ciclofosfamida + otros	5 (15,1)	3 (43,8)	2 (11,8)	
Depleción linfocitaria, n (%)	17 (51,5)	7 (43,8)	10 (58,8)	0,39
EICH aguda, n (%)	18 (54,5)	8 (50)	10 (58,8)	0,6
Gravedad de la EICH aguda, n (%)				0,04
EICH aguda leve (grado I - II)	6/18 (33,3)	3/8 (44,4)	1/10 (10)	
EICH aguda grave (grado III o más)	12/18 (66,7)	5/8 (62,5)	9/10 (90)	
<i>Relacionadas con la CH</i>				
Inicio de la CH desde el TAPH, días, mediana (RIC)	41 (16-85)	26 (15-90)	42 (20,5-93)	0,6
Duración de la CH, días, mediana (RIC)	8 (3,5-26,5)	3,5 (2,2-5,7)	25 (10-39,5)	0,001
Poliomavirus BK, n (%)	19/26 (73,1)	6/11 (54,5)	13/15 (86,5)	0,09
Citomegalovirus, n (%)	3/28 (10,7)	0/13	3/15 (20)	0,2
Adenovirus, n (%)	6/28 (21,4)	1/13 (7,7)	5/15 (33,3)	0,2
IRA durante la CH, n (%)	11 (33,3)	3 (18,8)	8 (47,1)	0,08
Trombopenia al inicio de la CH, n (%)	26 (78,8)	10 (62,5)	16 (94,1)	0,04
Transfusión de plaquetas, n (%)	19 (57,6)	5 (31,3)	14 (82,4)	0,003
Transfusión de hemoderivados, n (%)	15 (45,5)	5 (31,3)	10 (58,8)	0,1

CH graves vs 54,5% en CH leves), no observamos diferencias significativas con relación a la presencia de infecciones virales. Tampoco hubo diferencias en la tasa de IRA entre los dos grupos (p = 0,085).

La trombocitopenia al inicio de la CH se relacionó con el desarrollo de CH grave (94,1% en CH grave frente 62,5% en CH leve; p = 0,04). Además, los pacientes con CH grave requirieron mayor número de transfusiones de plaquetas que aquellos con CH leve (82,4% vs 31,3%; p = 0,003) sin necesidad de más transfusiones de otros hemoderivados (p = 0,11).

Se realizó ecografía del aparato urinario en todos los pacientes con CH grave y en 11/16 de las CH leves. La mediana de tamaño de coágulo fue de 18 mm (RIC 11-31). Dos casos de CH leve tuvieron coágulos medibles por ecografía. Se evidenció engrosamiento de la mucosa vesical en el 85,7%, con una mediana de grosor de 8 mm (RIC 6-10,7). El engrosamiento focal fue más frecuente que el difuso (15/24), pero ningún tipo se relacionó con una CH más grave. La dilatación de la vía urinaria superior fue más frecuente en las CH graves (41,2%) que en las CH leves (18%), sin llegar a la significación estadística (p = 0,25) (Tabla III).

Todos los casos de CH leves se manejaron sin SV. En los casos de CH graves el SV fue necesario en el 70,6%, con una mediana de tiempo de colocación de SV desde el inicio de la CH de 9 días (RIC 0,25-21,5) y una duración de 19,5 días (RIC 10,75-40). Con relación a las terapias intravesicales, se administró ácido hialurónico en 8/17 de las CH graves. En tres pacientes con CH grado IV se administró ácido tranexámico para controlar la hematuria. Para disolver los coágulos, se usó uroquinasa en el 47,1% de las CH graves. En el 64,7% de las CH grave, se usó cidofovir intravesical.

Un paciente con coágulos de tamaño significativo (Fig. 2) requirió cistostomía por obstrucción del catéter uretro-vesical. No fueron necesarios otros procedimientos quirúrgicos (Tabla IV).

El tiempo de seguimiento desde el TAPH fue de 12 meses (RIC 5-22). Seis pacientes tuvieron secuelas urológicas, más frecuentemente en los casos de CH grave (29,4%) aunque esta diferencia no fue significativa (p = 0,17). Ningún paciente presentó alteración de la función renal debido a la CH al final del seguimiento. La mortalidad global fue del 30%, sin relación directa con la CH.

Tabla III. Hallazgos ecográficos.

	Total 28/33 (84,8%)	CH leve n = 16 (48,5%)	CH grave n = 17 (51,5%)	p
Coágulos, n (%)	11 (39,3)	2 (18,2)	9 (52,9)	0,004
Mediana de tamaño, mm (RIC)	18 (11-31)	10,5 (10-11)	18 (15,5-33)	0,09
Engrosamiento de la mucosa vesical, n(%)	24 (85,7)	9 (81,8)	15 (88,2)	1
Mediana de engrosamiento, mm (RIC)	8 (6-10,7)	6 (5-9)	10 (6-12)	008
Tipo de engrosamiento				0,68
Focal, n (%)	15 (62,5)	5 (55,6)	10 (66,7)	
Difuso, n (%)	9 (37,5)	4 (44,4)	5 (33,3)	
Dilatación del tracto urinario superior, n(%)	9 (32,1)	2 (18,2)	7 (41,2)	0,25



Figura 2. Imagen ecográfica de un coágulo intravesical de gran tamaño, con diámetros 0,7x2,2x4,2 cm (TxAPxCC), que produjo obstrucción irreversible del catéter uretro-vesical.

Tabla IV. Tratamientos empleados en el manejo de la CH grave.

	CH grave N = 17 (51,5%)
Sondaje vesical (SV) para irrigación vesical continua, n (%)	12 (70,6)
Inicio SV desde el inicio de la CH, días, mediana, (RIC)	9 (0,25-21,5)
Duración del SV, días, mediana (RIC)	19,5 (10,7-40)
Terapias intravesicales	
Ácido hialurónico, n (%)	8 (47,1)
Ácido tranexámico, n (%)	3 (17,6)
Uroquinasa, n (%)	8 (47,1)
Cidofovir, n (%)	11 (64,7)
Procedimientos quirúrgicos	
Cistostomía	1 (5,8)
Otros	(-)

DISCUSIÓN

Los pacientes pediátricos que reciben un TAPH son susceptibles de desarrollar múltiples complicaciones. Entre ellas y debido a su frecuencia, la CH constituye una importante causa de morbilidad^(4,6). En nuestro estudio la incidencia de CH tras TAPH fue similar a la establecida en la literatura^(11,16,17). Aunque algunos estudios han relacionado su incidencia y gravedad con el sexo masculino y una mayor edad^(2,11,16,18), al igual que en nuestro caso, otros autores no han encontrado diferencias^(3,10). La falta de asociación entre el tipo de acondicionamiento y la gravedad de la CH se puede explicar por la utilización del mismo régimen en la mayoría de los pacientes (FBT) y el uso rutinario de profilaxis para CH cuando se añadió CFM o IFM. La depleción linfocitaria en el TAPH disminuye el riesgo de EICH pero, por otro parte, puede favorecer la aparición de infecciones

virales predisponentes para la CH^(3,19). Algunos autores han observado una relación entre la depleción linfocitaria y la aparición de CH⁽⁵⁾ pero, al igual que en nuestro estudio, no se asoció a una mayor gravedad.

Aunque muchos estudios han buscado factores de riesgo relacionados con el desarrollo de CH, pocos centran el foco en intentar prever su gravedad. La CH grave supone un reto terapéutico y suele precisar tratamientos más prolongados⁽¹⁸⁾. En nuestro estudio, la CH grave se relacionó con mayor tiempo de duración, EICH aguda grave, trombopenia al inicio del cuadro y mayor necesidad de transfusión de plaquetas durante el mismo. La EICH aguda puede afectar a la mucosa vesical constituyendo un factor patogénico de la CH tras TAPH. Estudios retrospectivos recientes con gran tamaño muestral respaldan este hecho, identificando la EICH aguda como factor de riesgo independiente de CH tras análisis multivariante^(7,18,20-22). Además, el tratamiento para la EICH basado en terapias inmunosupresoras puede predisponer a

la aparición de enfermedades víricas oportunistas que a su vez favorezcan o empeoren la CH^(6,11). Por tanto, cabe pensar que una mayor gravedad de EICH aguda podría suponer el desarrollo de una CH más grave. Sin embargo, este hecho es todavía controvertido^(6,16,17).

A pesar de que la trombopenia secundaria al acondicionamiento se ha considerado una de las causas de CH de inicio precoz, siendo esta generalmente de curso leve y autolimitado, en nuestro estudio se ha relacionado con CH graves. Tanto la trombocitopenia como la coagulopatía pueden generar una situación de vulnerabilidad, que podría explicar el desarrollo de una CH más grave. Sin embargo, el tratamiento quimioterápico, la EICH tanto aguda como crónica o la progresión de la enfermedad de base podrían interferir como factores confusores en la necesidad de transfusiones de plaquetas, por lo que no es prudente considerar una relación lineal de la misma con la gravedad de la CH.

La infección por poliovirus BK se ha relacionado con una mayor gravedad de la CH⁽²³⁾. En un estudio prospectivo, la viruria a partir de 1×10^9 copias/ml se asoció con CH grados II-IV⁽⁷⁾. Nosotros observamos una tendencia de mayor infección por BK en CH graves.

En cuanto a los hallazgos ecográficos, Zaleska⁽¹⁾, observó una correlación clínico-radiológica positiva según la gravedad de los episodios. Las CH graves tuvieron más riesgo de secuelas (hidronefrosis, estenosis ureterales postinflamatorias o fibrosis con reducción de la capacidad vesical) y, secundariamente, alteración de la función renal. La hidronefrosis suele ser un hallazgo relacionado con CH grave y/o prolongada, pero autolimitado^(1,3,24). El engrosamiento vesical aparece independientemente de la gravedad de la CH, y suele aumentar con la duración de esta^(1,24). En este sentido, en nuestro estudio observamos una mayor frecuencia de secuelas urológicas en los pacientes con CH grave, aunque es posible que, debido a su baja frecuencia, estas diferencias no fueron significativas. Sin embargo, tampoco encontramos una correlación de estos hallazgos con alteración de la función renal.

Dentro de las limitaciones de este estudio se incluyen: su carácter retrospectivo, una población de estudio relativamente pequeña (aunque considerable según la bibliografía existente) y la ausencia de análisis multivariante, que limita el poder estadístico para detectar diferencias entre los grupos y controlar posibles factores de confusión.

En conclusión, la CH grave puede predecirse por la presencia de EICH aguda grave y la trombopenia al inicio del cuadro. La mayoría de los pacientes con CH grave se pueden manejar exitosamente con SV, administrando lavados vesicales continuos y terapias intravesicales, sin tener que recurrir a procedimientos quirúrgicos. El uso de un protocolo terapéutico específico puede reducir la necesidad de procedimientos invasivos como el SV en pacientes con CH leves. Se necesitan estudios prospectivos de mayor tamaño muestral para detectar factores de riesgo relacionados con la aparición y el grado de CH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zakeska-Dorobisz U, Biel A, Sokolowska-Dabek D, Olchowcy C, Lasecki M. Ultrasonography in the diagnosis of hemorrhagic cystitis – a complication of bone marrow transplantation in pediatric oncology patients. *J Ultrason*. 2014; 14: 258-72.
2. Kondo M, Kojima S, Kato K, Matsuyama T. Late-onset hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*. 1998; 22: 995-8.
3. Au JK, Graziano C, Elizondo RA, Ryan S, Roth DR, Koh CJ, et al. Urologic outcomes of children with hemorrhagic cystitis after bone marrow transplant at a single institution. *Urology*. 2017; 101: 126-32.
4. Hannick JH, Koyle MA. Canadian Urological Association Best Practice Report: Pediatric hemorrhagic cystitis. *Can Urol Assoc J*. 2019; 13(11): E3 25-34.
5. Decker DB, Karam JA, Wilcox DT. Pediatric hemorrhagic cystitis. *J Pediatr Urol*. 2009; 5: 254-64.
6. Hassan Z, Remberger M, Svenberg P et al. Hemorrhagic cystitis: a retrospective single-center survey. *Clin Transplant*. 2007; 21: 659.
7. Hayden RT, Gu Z, Liu W, Lovins R, Kasow K, Woodard P, Srivastava K, Leung W. Risk factors for haemorrhagic cystitis in paediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplant Infect Dis*. 2015; 17(2): 234-41.
8. Giraud G, Bogdanovic G, Priftakis P, Remberger M, Svahn BM, Barkholt L, et al. The incidence of hemorrhagic cystitis and BK viruria in allogeneic hematopoietic stem cell recipients according to intensity of the conditioning regimen. *Stem Cell Transplant*. 2006; 91: 401-4.
9. Yamamoto R, Kusumi E, Kami M, Yuji K, Hamaki T, Saito A, et al. Late hemorrhagic cystitis after reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation (RIST). *Bone Marrow Transplant*. 2003; 32: 1089-95.
10. Johnston D, Schurtz E, Tourville E, Jones T, Boemer A, Giel D. Risk factors associated with severity and outcomes in pediatric patients with hemorrhagic cystitis. *J Urol*. 2016; 195: 1312-7.
11. Gorczynska E, Turkiewicz D, Rybka K, Toporski J, Kalwak K, Dyla A, et al. Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; 11: 797-804.
12. Leung AY, Suen CK, Lie AK, Liang RH, Yuen KY, Kwong YL. Quantification of polyoma BK viruria in HC complicating BMT. *Blood*. 2001; 98: 1971-8.
13. Hale GA, Rochester RJ, Heslop HE, Krance RA, Gingrich JR, Benaim E, et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation in children: clinical characteristics and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003; 9: 698-705.
14. Droller MJ, Saral R, Santos G. Prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *J Urol*. 1982; 20(3): 256-8.
15. Ball LM, Egeler RM. Acute GvHD: pathogenesis and classification. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41: 58-64.
16. Seber A, Shu XO, Defor T, Sencer S, Ramsay N. Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following BMT. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 23(1): 35-40.
17. Lee GW, Lee JH, Choi SJ, Kim S, Seol M, Kim WK, et al. Hemorrhagic cystitis following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Korean Med Sci*. 2003; 18(2): 191-5.
18. Cheuk DKL, Lee TszL, Chiang AKS, Ha SY, Lau YL, Chan GCF. Risk factors and treatment of hemorrhagic cystitis in children who

- underwent hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Int.* 2007; 20: 73-81.
19. Bleaky M. Naïve T-cell depletion in stem cell transplantation. *Blood Adv.* 2020; 4(19): 4980.
 20. Deng LL, Qiu KY, Liao XY, Liang YW, Huang K, Li Y, et al. Etiological study of late onset hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *J Exp Hematol.* 2018; 26(4): 1167-73.
 21. Wu Q, Zhou F, Song NX, Liu XM, Yu Z, Song XC, et al. Clinical features and risk factors of hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Chin J Hematol.* 2019; 40(3): 187-90.
 22. Uhm J, Hamad N, Michelis FV, Shanavas M, Kuruvilla J, Gupta V, et al. The risk of polyomavirus BK-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic SCT is associated with myeloablative conditioning, CMV viremia and severe acute GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49: 1528-34.
 23. Riachy E, Krauel L, Rich BS, McEvoy MP, Honeyman JN, Boulad F, et al. Risk factors and predictors of severity score and complications of pediatric hemorrhagic cystitis. *J Urol.* 2014; 191: 186-92.
 24. Youn IK, Im SA, Lee JW, Chung NG, Cho B. Correlation of the clinical parameters with sonographic findings of hemorrhagic cystitis in pediatric hematocology patients. *Springerplus.* 2015; 4: 577.