



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**Características clínicas y desenlace de
la infección por virus BK en
pacientes pediátricos con trasplante
de progenitores hematopoyéticos.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

**Dr. Miguel Jerónimo Mayorga
Vargas**

TUTOR:

Dra. Martha J. Avilés Robles



CIUDAD DE MÉXICO. FEBRERO 2025



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

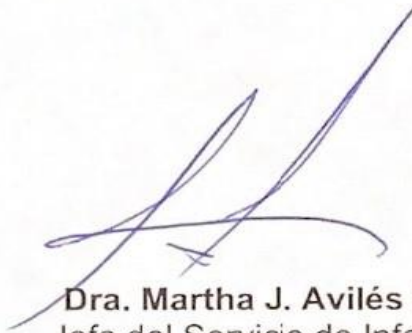
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

“Características clínicas y desenlace de la infección por virus BK en pacientes pediátricos con trasplante de progenitores hematopoyéticos”.

Dra. Claudia Gutiérrez Camacho

Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dra. Martha J. Avilés Robles

Jefa del Servicio de Infectología
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Tutora Principal y metodológica

3. Dedicatorias.

A mi valiente madre. Esta tesis es el resultado de tu amor, apoyo y sacrificio en mi viaje educativo. Tus palabras de aliento, perseverancia y tu ejemplo constante han sido mi inspiración. A través de tus enseñanzas y cariño, has dejado una huella imborrable en mi vida. Te amo con todo mi corazón.

Isabel, lo he hecho todo para que estés orgullosa.

A mis amigos, ustedes saben quiénes son. Gracias por estar en los momentos que se tuvo que llorar y para cuando tuvimos que reír.

Dra. Martha Avilés, gracias por su apoyo incondicional en este proyecto investigativo y ser un modelo académico a seguir.

4. Índice.

1. Portada.....	1
2. Hoja de firmas	2
3. Dedicatorias	3
4. Índice	4
5. Antecedentes	5
6. Marco teórico	8
7. Planteamiento del problema	15
8. Pregunta de investigación	15
9. Justificación.....	16
10. Hipótesis.....	17
11. Objetivos	18
12. Métodos	19
13. Plan de análisis estadístico	20
14. Descripción de variables.....	21
15. Desarrollo del estudio.....	25
16. Consideraciones éticas	25
17. Resultados	26
18. Discusión	31
19. Conclusión	34
20. Cronograma de actividades	35
21. Referencias bibliográficas	36
22. Limitación del estudio.....	38

5. Antecedentes.

En 2023 Huri et al. publicaron en *New microbiológica journal*, un estudio de cohorte prospectiva que incluyó 51 pacientes pediátricos trasplantados de células madres hematopoyéticas (TCMHP) en el Departamento de Hematología y Oncología, Facultad de Medicina, Universidad Cukurova entre 2018-2019. De las características demográficas el estudio arrojó que 61% de los casos pertenecían al sexo masculino, con prevalencia de los grupos etareos de 6-10 años y 11-15 años. De manera general resultó en un 86.3% la incidencia de infección por virus BK (VBK), de estos 33% (6) desarrollaron cistitis hemorrágica (CH). Específicamente se realizó trasplante de células madres alogénico en 40 pacientes y autólogo en 11 pacientes. Se detectó viruria y/o viremia VBK en el 85 % (44) de los pacientes sometidos a TCMH alogénico y en el 90 % en el grupo autólogo. Se encontró viruria BK de alto nivel (>107 copias/ml) en el 41 % (9) de 22 pacientes que eran VBK positivos antes del trasplante, mientras que en el 27,5 % (8) de 29 pacientes que eran VBK negativos antes del trasplante. De los pacientes que desarrollaron cistitis hemorrágica, esta se presentó en una mediana de 35 días (17-49 días) después del trasplante; de estos pacientes con CH, 5 recibieron un régimen de tratamiento mieloablativo y 1 paciente recibió un régimen de tratamiento de intensidad reducida. Como resultados encontraron que la viruria de alto nivel para VBK, el trasplante alogénico y el tratamiento mieloablativo correspondían a indicadores pronósticos para el desarrollo de CH.¹

En 2011 *Journal of Pediatric Hematology/ Oncology*, publicó un estudio de serie de casos realizado por Megged et al, que tenía como objetivo principal describir la epidemiología, el curso clínico y el resultado de niños con cistitis hemorrágica por virus BK (CH-VBK) después de un trasplante de células madres hematopoyéticas (TCMH). Se revisaron los registros médicos de todos los niños de 0 a 20 años de edad, que se sometieron a TCMH en el Centro Médico Infantil Schneider entre 2000 y 2008 y fueron diagnosticados con CH-VBK, en busca de datos demográficos, clínicos y microbiológicos. Un total de 318 niños se sometieron a un trasplante en el periodo de estudio, de los cuales 118 recibieron trasplantes autólogos, 96 recibieron injertos de donantes emparentados compatibles (MRD), 43 recibieron injertos de donantes no emparentados compatibles (MUD), 33 recibieron injertos de sangre de cordón umbilical y 28 tuvieron trasplantes haploidénticos de injertos con células T empobrecidas. Se administró acondicionamiento de irradiación corporal total a 63 pacientes, de los cuales 44 (83%) tenían neoplasias hematológicas. CH-VBK se diagnosticó mediante análisis de PCR en orina en 17 de 318 niños (5,35%), y todos los pacientes que

desarrollaron CH en esta cohorte tenían viruria BK. Con respecto a sus resultados establecieron que la incidencia de CH-VBK en niños después de un TCMH es relativamente baja, la leucemia mieloide aguda, el uso de ciclofosfamida en el régimen de acondicionamiento, el donante no emparentado y la edad avanzada se asociaron con el desarrollo de cistitis hemorrágica.²

Al conocer que la epidemiología clínica de la enfermedad por el virus BK después del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) no está bien definida, Rorije et al. llevaron a cabo una investigación tipo cohorte retrospectiva, entre diciembre 2010 y diciembre 2011, en Dana-Farber Cancer Institute/Brigham and Women's hospital, se analizaron 491 pacientes. En donde se evaluaron entre otros; características demográficas, enfermedad primaria que llevara al trasplante, fuente de las células madres, régimen de acondicionamiento, desarrollo/ grado de enfermedad injerto contra huésped y la presencia de enfermedad por virus BK. Del total de pacientes enrolados en el estudio 78 presentaron signos de enfermedad por VBK, con una mediana de duración de 33.5 días, de estos 46 cumplieron los criterios para el diagnóstico de cistitis hemorrágica. En el modelo multivariado de Cox, la enfermedad de injerto contra huésped aguda dependiente del tiempo, sangre del cordón umbilical como fuente, el uso de micofenolato postrasplante, y el acondicionamiento con dosis altas de ciclofosfamida fueron predictores significativos de enfermedad por VBK.³

Sabiendo que la cistitis hemorrágica asociada al virus BK (VBK-CH) es una complicación grave después del trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), en 2021 Ruderfer et al publicaron en Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, un estudio de cohorte retrospectivo que se llevó a cabo con pacientes consecutivos que se sometieron a su TCMH desde el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2015 en el Texas Children's Hospital (TCH) en Houston, Texas. Dentro de las variables analizadas se encontraban las características demográficas de los receptores, días hasta el injerto, régimen de acondicionamiento quimioterapéutico/ tratamiento inmunosupresor, fuente del injerto, enfermedad del injerto vs. Huésped, carga de VBK en la orina y sangre. Un total de 314 receptores pediátricos se sometieron a un TCMH alogénico en el periodo de estudio, 202 eran del sexo masculino, con una mediana de edad en general de 9.65, se llevó a cabo por trastornos malignos en 55,1% (173). En 208 de los receptores la fuente fue médula ósea, y recibieron 209 una terapia de acondicionamiento mieloablativa. Del total de los

pacientes estudiados únicamente 67 (21.3%) presentaron cistitis hemorrágica, dentro de los factores asociados al desarrollo de VBK-CH se encontraron el diagnóstico de base de leucemia, la fuente de las células madre proveniente de medula ósea, y el haber recibido un tratamiento mieloablatoivo completo como acondicionamiento. Los receptores que desarrollaron VBK-CH dentro del año posterior al TCMH tuvieron infecciones leves a moderadas más frecuentes.⁴

6. Marco teórico.

El concepto de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) comprende la administración de células hematopoyéticas que pueden ser autólogas o alogénicas después de haber cursado un periodo de acondicionamiento a base de regímenes citotóxicos con la finalidad de erradicar la enfermedad y restaurar la función hematopoyética e inmune adecuada que se encuentra afectada parcial o completamente por enfermedades propias de la médula ósea o como consecuencia de una alteración secundaria. El trasplante es un tratamiento potencialmente curativo para pacientes con ciertas patologías neoplásicas hematológicas y se usa en ocasiones como terapia coadyuvante en pacientes que reciben quimioterapia en altas dosis por ciertos tumores sólidos. También su uso se encuentra establecido en patologías benignas tanto hematológicas, inmunes como reumatológicas.⁵

Tipos de trasplante

Dependiendo del origen de las células progenitoras hematopoyéticas, los trasplantes pueden ser autólogos o alogénicos. En el trasplante autólogo, se utilizan las propias células del paciente. En este tipo de fuente celular se utilizan regímenes de acondicionamiento mieloablativo en dosis altas para tratar la neoplasia maligna. A esto le sigue una infusión de rescate de las propias células del paciente, que se recolectan y almacenan antes de la terapia de acondicionamiento, para restaurar la hematopoyesis y reconstituir el sistema inmunológico. Este tipo de trasplante se realiza preferentemente en tumores sólidos y enfermedades benignas.^{5,6}

En el trasplante alogénico, los pacientes reciben las células progenitoras hematopoyéticas de un individuo de la misma especie relacionado o no relacionado compatible con el antígeno leucocitario humano (HLA). Puede tratarse de un hermano o uno de los padres. Cuando el hermano es un gemelo idéntico, el trasplante se denomina singénico, y si el donador es padre o madre del receptor, se le llama haploidéntico. El donador de CPH puede también ser no relacionado, como en el caso del trasplante de cordón umbilical o de individuos registrados en bancos de CPH. En esta fuente en particular se administran regímenes de acondicionamiento para erradicar las células malignas en la médula ósea (si se utiliza un régimen mieloablativo) y para inmunosuprimir al receptor para que pueda ocurrir el injerto de células sanas del donante.^{5,6}

Fuente de células progenitoras hematopoyéticas

Médula ósea

Las células progenitoras de la médula ósea (MO) se obtienen a través de punciones preferentemente en las crestas ilíacas posteriores. Este procedimiento se efectúa bajo anestesia general u ocasionalmente epidural. Siendo recomendada la anestesia general, para comodidad del paciente y la intervención del médico, con una duración habitual de 2 a 3 horas. El volumen necesario aspirado de MO es de 10-20 mL por Kg de peso del donador o receptor, dependiendo quien tenga un área de superficie corporal menor, se han descrito niños tan pequeños como de 4 meses, que han sido en forma segura y exitosa donadores de MO. La dosis adecuada es de 2.5×10^8 células nucleadas por Kg de peso del receptor. La MO obtenida puede ser administrada vía intravenosa inmediatamente al paciente o criopreservada para un uso posterior.^{5,6}

Sangre periférica

Las células progenitoras hematopoyéticas están presentes en la fracción mononuclear de la sangre periférica, en una concentración que varía de 1% a 10% de las encontradas en medula ósea. Después de la terapia mielosupresora inducida por quimioterapia y la utilización de factores de crecimiento, se aumenta el número de progenitores hematopoyéticos en la circulación. Gracias al desarrollo de procedimientos de aféresis es posible la colección de gran número de células mononucleares de sangre periférica. Las células progenitoras de sangre periférica ofrecen ventajas sobre las de MO, estas ventajas incluyen su recolección rápida y a bajo costo, sin la necesidad de anestesia general; la posibilidad de realizar el procedimiento de manera ambulatoria; su utilización en pacientes con enfermedades que afectan la MO o con antecedente de radiación pélvica; reducción del periodo de citopenias después de la mieloablación, y menor frecuencia de complicaciones infecciosas.^{5,6}

Cordón umbilical

En 1982, los doctores Edward A. Boyse, Hal E. Broxmeyer y Judith Bard propusieron el cordón umbilical (CU) como fuente de células progenitoras hematopoyéticas. Tanto la sangre del cordón umbilical como la de la placenta de los recién nacidos contiene células progenitoras hematopoyéticas, que poseen propiedades de autorrenovación, así como la capacidad de diferenciación en linajes celulares mieloides y linfoides. Importante recordar

además que el cordón umbilical se encuentra nutrido de células mesenquimales, que son mínimamente inmunogénicas. La recolección de esta sangre no supone ningún riesgo ni para el recién nacido o la madre, siendo realizada luego del nacimiento.^{6,7}

Principios de acondicionamiento para trasplante de células hematopoyéticas.

Los regímenes de acondicionamiento se clasifican en 3 grupos según su intensidad. Los regímenes mieloablativos causan pancitopenia irreversible (o casi irreversible). Se requiere el apoyo de las células hematopoyéticas para rescatar la función de la médula y prevenir la muerte relacionada con la aplasia. Ejemplos de regímenes mieloablativos incluyen irradiación corporal total (ICT) (≥ 5 Gy en dosis única o ≥ 8 Gy fraccionada) y busulfán 0,8 mg/kg por vía oral ($\geq 6,4$ mg/kg por vía intravenosa) o equivalente a unidades de exposición plasmática de busulfano. Los regímenes de acondicionamiento no mieloablativos producen citopenia moderada a mínima y, si ocurriera, el rechazo del injerto sería seguido por una recuperación hematopoyética autóloga. Los ejemplos incluyen ICT ≤ 2 Gy más un análogo de purina; fludarabina + ciclofosfamida + globulina antitumoral (GAT); fludarabina + citarabina + idarrubicina; cladribina + citarabina; e irradiación linfode total + GAT. Un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) es aquel que no cumple los criterios para un régimen mieloablativo o no mieloablativo.⁶

La elección de un régimen mieloablativo, no mieloablativo o AIR es una decisión individualizada que debe tomarse por parte del equipo de trasplante en el momento de la evaluación del receptor antes del trasplante. La selección de la intensidad del régimen de acondicionamiento depende de muchos factores, incluida la edad del paciente (cronológica y fisiológica), estado funcional, puntuación del índice de comorbilidad del trasplante de células hematopoyéticas (TCH), tipo de enfermedad de base, estado de remisión (incluida la enfermedad residual mensurable) y antecedentes de TCH previo. En pacientes jóvenes y con adecuado estado nutricional, se prefieren los regímenes mieloablativos para leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos. Los regímenes no mieloablativos/ICT pueden ser preferidos para pacientes sometidos a TCH alogénico para el tratamiento de linfoma (Hodgkin y no Hodgkin), leucemia linfocítica crónica (LLC) y trastornos de células plasmáticas como el mieloma múltiple y la leucemia de células plasmáticas. También se pueden preferir regímenes no mieloablativos/ICT para pacientes que han recibido un TCH autólogo previo y aquellos que son mayores o no cuentan con adecuado estado nutricional.⁶

Infección por poliomavirus BK

El poliomavirus BK (VBK) es miembro de la Familia Poliomaviridae de virus de ADN bicatenario (ADNbc). Los distintos miembros de la familia infectan a distintas especies de mamíferos, primates, roedores y aves. El VBK se aisló por primera vez de un receptor de trasplante renal inmunodeprimido con estenosis ureteral en 1971 y lleva el nombre de las iniciales de este individuo. El VBK causa una infección infantil común sin secuelas clínicas importantes, y aproximadamente el 80 % de los adultos son seropositivos para el VBK. Después de la infección primaria, el VBK permanece latente y no causa morbilidad significativa en individuos sanos. En algunos individuos inmunodeprimidos se produce una reactivación clínicamente significativa del VBK latente, como después de una infección por VIH o un trasplante. Los receptores de trasplantes de riñón (RTR) comprenden la población de pacientes que con mayor frecuencia experimenta complicaciones de la reactivación de VBK, y una mediana del 19,5% de los RTR experimentan viremia de VBK después del trasplante. Una proporción de estos receptores desarrollará nefropatía asociada al VBK (NAV BK), que se asocia con un riesgo significativo de pérdida del aloinjerto. Además, la cistitis hemorrágica (CH) es una complicación bien reconocida asociada a VBK en receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas.^{8,9}

Epidemiología y tropismo en tejido

La infección primaria por VBK ocurre durante la primera infancia y los estudios han demostrado que el 70% de los niños están infectados por VBK a la edad de 10 años; sin embargo, la ruta de transmisión aún no está clara. Se especula que el modo principal de transmisión es por vía respiratoria, como lo respalda la evidencia de infección por VBK en el tracto respiratorio y las amígdalas de los niños; sin embargo, también se proponen otras rutas de transmisión. La infección primaria suele ser asintomática o, en raras ocasiones, causa una enfermedad respiratoria leve. Se ha sugerido que el VBK ingresa al torrente sanguíneo a través del tejido amigdalino infectado, infectando así las células mononucleares de la sangre periférica y diseminando el virus a sitios secundarios de infección, incluido el riñón. Después de la resolución de la infección primaria, el VBK persiste principalmente en las células epiteliales del riñón durante toda la vida, con una reactivación ocasional que se manifiesta como viruria asintomática. El VBK también se ha encontrado en los leucocitos, el cerebro y los ganglios linfáticos, como lo demuestra la

presencia de ADN del VBK. La eliminación viral en la orina es más común en pacientes inmunocomprometidos que en individuos sanos. El mecanismo de persistencia viral y las condiciones que conducen a la reactivación viral tras la inmunosupresión aún no están claros.¹⁰

Persistencia viral

Virus BK establece una infección persistente de por vida en el huésped. Aún no está claro si el VBK permanece latente en la célula huésped o mantiene un nivel bajo de expresión genética con una infección persistente. El mecanismo de latencia está bien estudiado para los herpesvirus, lo que ha puesto de relieve la regulación de varios genes que controlan la replicación lítica viral. VBK codifica microARN (miARN) similares a los de los herpesvirus, que actúan como reguladores de la replicación viral. Recientemente, Broekema e Imperiale demostraron que un alto nivel de expresión de miARN complementario al extremo final 3' del LTA mRNA es responsable del control de la replicación del VBK. Estudios adicionales han demostrado que la expresión de miARN suprime la autorregulación de la replicación viral. Si bien ningún otro mecanismo sobre la latencia ha sido informado, la evidencia sobre la asociación de miARN con la latencia es prometedora y requiere una investigación más detallada.

Diagnóstico clínico y de laboratorio de la infección por VBK

El VBK causa enfermedad predominantemente en pacientes inmunocomprometidos. Las principales manifestaciones clínicas son la nefropatía asociada al BKV (NAV BK) o la estenosis ureteral en receptores de trasplante renal y cistitis hemorrágica, que normalmente se observa sólo en receptores de trasplante de células madres hematopoyéticas. Otras manifestaciones clínicas menos comunes que se han relacionado con la infección por VBK incluyen neumonitis intersticial y meningoencefalitis. Las infecciones del sistema nervioso central asociadas al VBK se observan predominantemente en pacientes que tienen una inmunodeficiencia subyacente o una enfermedad comórbida, incluido el trasplante de células madres hematopoyéticas o la infección por virus de inmunodeficiencia humana. Las manifestaciones clínicas en estos pacientes incluyen cefalea, confusión, ataxia, mareos, paraplejía y convulsiones.¹¹

La cuantificación de la carga viral basada en PCR en plasma, orina o líquido cefalorraquídeo (para la infección del SNC) es la herramienta clínica estándar para monitorear la reactivación del VBK. Más recientemente, se informó sobre la medición de los niveles de

ARNm de VBK para la detección de la replicación activa de VBK, y se demostró que este método no invasivo para detectar los niveles de ARNm de VBK en la orina es altamente específico y sensible. El método mostró una especificidad del 93,9% utilizando 6.5×10^5 VBK mARNs/ng en células urinarias como límite de corte. Aunque este método basado en ARNm para detectar la replicación de VBK es prometedor, requiere una mayor validación como herramienta para predecir pacientes que desarrollarán características más graves de la infección por VBK.¹¹

Cistitis hemorrágica y trasplante de células madres hematopoyéticas

La cistitis hemorrágica tiene una incidencia del 10% en el trasplante de células madre hematopoyéticas. Los factores asociados al desarrollo de esta incluyen los procedimientos de acondicionamiento urotóxicos como ciclofosfamida, busulfano e irradiación corporal total, así como infecciones virales que incluyen BKV y adenovirus.¹⁰

Para distinguir la cistitis hemorrágica asociada a VBK de la asociada a ciclofosfamida, se han señalado diferencias en la presentación clínica. La cistitis hemorrágica resultante de la acroleína, el metabolito urotóxico de la ciclofosfamida, es típica de aparición temprana menos de una semana después del trasplante y de corta duración (<1 semana). Por el contrario, la cistitis hemorrágica asociada al VBK se sugiere por su aparición tardía, más de 10 días después del trasplante, su duración más prolongada (>1 semana) y la viruria persistente por el VBK. En un estudio prospectivo, se informó cistitis hemorrágica en 19 de 38 (50%) pacientes con eliminación persistente de VBK, pero en ninguno de los 45 pacientes que no eliminaban VBK ($p < 0,001$). Sin embargo, el 50% de los trasplantes de células madre los pacientes eliminan VBK sin signos de cistitis hemorrágica. Por lo tanto, la replicación del BKV está frecuentemente implicada debido a la alta prevalencia y al tropismo urotelial, pero no es patognomónica de enfermedad hemorrágica. Una asociación con la transferencia alogénica de células madre o enfermedad de injerto contra huésped (EICH) ha sido descrita en algunos estudios, pero es controvertido. Otro factor asociado es la coexistencia de enfermedades infecciosas que incluyen citomegalovirus y adenovirus. A diferencia de la nefropatía por VBK en el trasplante de riñón, la viremia de VBK no se observa sistemáticamente en la sangre de pacientes con cistitis hemorrágica. Como determinantes virales de la cistitis hemorrágica, se han observado alteraciones en los sitios de transcripción de NF1 en el NCCR de VBK. Los determinantes de órganos pueden residir

en una lesión tisular provocada por el condicionamiento, que puede proporcionar un mayor número de células en regeneración para la replicación del VBK. Los estudios serológicos indican que la cistitis hemorrágica asociada al VBK es el resultado de una replicación secundaria (reactivación). Debido al inicio tardío que coincide con o sigue al injerto, la cistitis hemorrágica asociada al VBK podría verse como una enfermedad de reconstitución inmune. El acondicionamiento para el trasplante de células madre elimina la vigilancia inmune celular específica del VBK y proporciona las bases para la regeneración urotelial, celular y replicación extensa de VBK. Durante el injerto, las células inmunitarias en recuperación, incluidas las células polimorfonucleares y Natura killer, interactúan con los objetivos del VBK y provocan una respuesta inflamatoria pronunciada típica de la cistitis hemorrágica de aparición tardía.^{10,11}

El tratamiento de la cistitis hemorrágica es un desafío y consiste principalmente en analgesia, hiperhidratación, irrigación vesical e intervención uroquirúrgica en ocasiones. Ha habido informes de intervenciones efectivas con vidarabina o cidofovir. Suponiendo el patrón patogénico de la reconstitución inmune, una estrategia antiviral preventiva desencadenada por la carga viral del BKV en la orina para reducir el antígeno del BKV puede justificar más estudios. Sin embargo, la toxicidad renal de los fármacos es un tema crítico en los pacientes con trasplante de células madre, lo que exige un uso cauteloso del cidofovir. Otras manifestaciones de la replicación del VBK en pacientes con trasplante de células madre parecen ser raras e incluyen disfunción hepática, insuficiencia renal y neumonía intersticial.¹¹

7. Planteamiento del problema.

Tras la primoinfección por virus BK, que ocurre durante la niñez en la mayoría de la población mundial, el virus permanece latente en las células renales. En estados de inmunosupresión el VBK es capaz de reactivarse causando enfermedad. Los pacientes trasplantados con progenitores hematopoyéticos tienen un estado basal de inmunosupresión por el acondicionamiento pre-trasplante y la misma patología de base, que incrementa el riesgo de una reactivación del VBK y la posibilidad de posteriormente desarrollar una cistitis hemorrágica, como principal complicación de esta infección.

A pesar de los avances en el tratamiento y prevención de infecciones virales en pacientes pediátricos con TCPH, la incidencia y el impacto clínico de la infección por virus BK en este grupo específico de pacientes aún no están completamente comprendidos. Esto plantea la necesidad de una investigación más exhaustiva para evaluar la incidencia, características clínicas y la frecuencia de los factores de riesgo asociados a la infección por virus BK y cistitis hemorrágica, así como su desenlace, en niños mexicanos con TCPH.

8. Pregunta de investigación.

¿Cuáles son las características clínicas y desenlace de la infección por virus BK, en la población pediátrica con trasplante de progenitores hematopoyéticos?

9. Justificación.

La infección por el virus BK es un problema común en pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos, ya que estos pacientes a menudo experimentan una supresión inmunológica significativa como parte del tratamiento de acondicionamiento.

La inmunodeficiencia comentada, produce una alta susceptibilidad a la infección o reactivación de VBK, lo que conlleva a diversas manifestaciones clínicas como viruria, hematuria, cistitis hemorrágica o hasta desencadenar falla renal. La aparición de estas manifestaciones puede ser tan temprano como 48 horas o dos semanas luego del trasplante.

En los receptores de TCPH, la viruria por virus BK se asocia principalmente con cistitis hemorrágica, con una incidencia reportada que oscila entre el 7% y el 40%, según el tipo de TCPH y la gravedad de la cistitis hemorrágica. Lo que condiciona a su vez mayor tiempo de estancia intrahospitalaria, nuevas infecciones sobreagregada y riesgo de complicaciones.¹¹

Se han descrito en diversas literaturas los factores de riesgo relacionados a la enfermedad por virus BK, dentro de los que destacan las características intrínsecas del receptor del trasplante, el acondicionamiento mieloablativo y la inmunosupresión presente, sin embargo; no contamos con información acerca del comportamiento de esta infección en población pediátrica mexicana, siendo necesario conocer cómo se manifiesta esta infección, así como conocer el desenlace y complicaciones de la misma.

10. Hipótesis.

La enfermedad hemorrágica atribuible a la infección por virus BK, en pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas, se hará evidente con cargas virales iguales o mayores a $\log \times 10^6$ copias/mL.

11. Objetivos.

General:

- Describir las características y desenlace de pacientes pediátricos con trasplante de progenitores hematopoyéticos que presentan infección por virus BK.

Específicos:

- Detallar características poblacionales, enfermedad de base, manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos y medidas terapéuticas de la población en estudio.
- Describir los factores de riesgo conocidos en la literatura y su incidencia en los pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos que presentan infección por virus BK.

12. Métodos.

- **Diseño:**

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, de serie de casos.

- **Población del estudio:**

Pacientes pediátricos trasplantados de progenitores hematopoyético, que estuvieron en seguimiento ambulatorio u hospitalizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

- **Periodo de estudio:**

Enero 2019 a diciembre 2023.

- **Criterios de inclusión:**

1. Edad < 18 años
2. Ambos sexos
3. Receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
4. Infección por virus BK.

- **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes con información incompleta en el expediente.

- **Tamaño de la muestra:**

Muestreo por conveniencia de casos consecutivos de pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos durante el periodo de estudio, con diagnóstico de infección por virus BK.

- **Procedimientos:**

Mediante la revisión de registros médicos, expedientes clínico y métodos citológicos/moleculares, como PCR, en sangre u orina de la población en estudio; se determinó un número de muestra que constituyó el universo de pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos infectados por virus BK en el sitio de estudio (Hospital infantil de México Federico Gómez). Al tener la información completa recolectada se inició la estructuración de una base de datos, que incluyó las variables analizadas.

13. Plan de análisis estadístico.

Se realizará estadística descriptiva tanto para las características demográficas como clínicas y de desenlace de la población de estudio. El reporte de los resultados se presentará con medidas de tendencia central (media, mediana o moda), según la distribución de los datos

En la etapa de análisis, se procedió a describir los hallazgos relacionados a las características personales, manifestaciones clínicas, viremia/ viruria y el desenlace posterior a la reactivación de la infección; además se realizaron cruces de variable en busca de señalar factores de riesgo que conllevaran a los desenlaces en la población en estudio.

14. Descripción de variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICION
Edad	Edad transcurrida a partir del nacimiento del individuo.	Años cumplidos desde el nacimiento hasta el día que se realizó el diagnóstico de infección por VBK	Cuantitativa	Años en edad
Sexo	Conjunto de peculiaridades que caracterizan a los individuos de una especie.	Conjunto de peculiaridades que caracterizan a los individuos de una especie.	Cualitativa	Femenino Masculino
Enfermedad de base	Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, que condiciona a alteraciones inmunológicas.	Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, que condiciona a alteraciones inmunológicas.	Cualitativa	1. Leucemia linfoblástica aguda. 2. Leucemia granulocítica crónica 3. Linfoma. 4. Aplasia medular. 5. Enfermedad reumatológica.
Patología oncológica	Enfermedad que se caracteriza por la proliferación acelerada, desordenada y descontrolada de las células de un tejido y destruyen otros tejidos sanos del organismo.	Enfermedad que se caracteriza por la proliferación acelerada, desordenada y descontrolada de las células de un tejido y destruyen otros tejidos sanos del organismo.	Cualitativa	Si No
Fuente del trasplante	Células empleadas para siembra e infusión de progenitores hematopoyéticos.	Células empleadas para siembra e infusión de progenitores hematopoyéticos.	Cualitativa.	1. Sangre periférica. 2. Medula ósea. 3. Cordón umbilical.
Tipo de trasplante	Origen de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH), dependiendo si son propias o de otro individuo de la misma especie.	Autologo: los pacientes reciben sus propias CPH, cosechadas antes del acondicionamiento	Cualitativa	1. Autologo. 2. Alogénico.

		Alogénico: los pacientes reciben las células madre de un individuo compatible de la misma especie		
Tipo de donador alogénico	Donador de la misma especie que puede ser relacionado o no, con marcadores inmunológicos compatibles con los del receptor.	Haploidentico: donante cuyo tejido tiene compatibilidad parcial (por lo general de un 50 %). No relacionado: donante no comparte ningún lazo familiar, ni hay carga genética compartida. Relacionado:	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Haploidentico. 2. Donador no relacionado. 3. Donador relacionado.
Tipo de acondicionamiento	Tratamiento con altas dosis de quimioterapia y/o radioterapia, en busca de preparación de la médula ósea o mieloablación.	Mieloablativo: eliminación de la médula ósea previa y desactivación de marcadores inmunológicos. Intensidad reducida: no se suprime por completo el sistema inmune del receptor del TCPH. Radiación corporal total: radioterapia en todo el organismo con una dosis en torno a 2-12Gy	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mieloablativo. 2. Intensidad reducida. 3. Basado en radiación corporal total.
Fecha de infusión	Día calendario posterior al acondicionamiento, en el cual se incorporan en el receptor las células progenitoras hematopoyéticas.	Día calendario posterior al acondicionamiento, en el cual se incorporan en el receptor las células progenitoras hematopoyéticas.	Cualitativa	Fecha de calendario
Fecha de injerto	Primer día cuando el conteo de neutrófilos fue >500 cel/μL y recuento de plaquetas fue >20x 10 ³ /uL durante tres días consecutivos	Primer día cuando el conteo de neutrófilos fue >500 cel/μL y recuento de plaquetas fue >20x 10 ³ /uL durante tres días consecutivos	Cualitativa	Fecha de calendario

	sin soporte transfusional.	sin soporte transfusional.		
Enfermedad injerto contra huésped	Afección que se presenta cuando el injerto (Progenitores hematopoyéticos) ataca los tejidos sanos del huésped.	Afección que se presenta cuando el injerto (Progenitores hematopoyéticos) ataca los tejidos sanos del huésped.	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Grado 0-2. 2. Grado 3-4. 3. No evaluado.
Sitio de enfermedad injerto contra huésped	Sitio anatómico donde la enfermedad de injerto contra huésped produce daño en los tejidos del receptor de TCPH.	Sitio anatómico donde la enfermedad de injerto contra huésped produce daño en los tejidos del receptor de TCPH.	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cutáneo. 2. Hepático. 3. Gastrointestinal. 4. Pulmonar.
Detección de virus BK	Presencia del ADN viral mediante amplificación de reacción en cadena de la polimerasa en tejidos corporales.	Viruria: consiste en la detección del ADN viral presente en la orina mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. Viremia: detección en sangre periférica del ADN viral mediante PCR en tiempo real.	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Orina. 2. Plasma.
Cargas virales	Método de medición con el que se puede calcular el grado de infección por un determinado virus.	Cuantificación de las copias por mL del ADN viral de virus BK	Cuantitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Copias ADN VBK/ mL
Tratamiento recibido	Régimen farmacológico que se indica con el objetivo de suprimir los efectos nocivos de la infección por virus BK	Cidofovir: nucleótido análogo de la citosina que es activo contra varios virus de ADN, in vitro activo con contra de poliomavirus. Disminución de mieloablación:	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cidofovir. 2. Disminución de la mieloablación. 3. Gammaglobulina.

		reducción de dosis ponderal de tratamiento inmunosupresor. Gammaglobulina: preparados farmacéuticos de inmunoglobulinas, constituidos fundamentalmente por IgG, que permite la regulación del sistema inmune		
--	--	--	--	--

15. Desarrollo del estudio.

El análisis de la información comenzó con la depuración de los datos y control de calidad, es decir, si al momento de la recolección de los datos alguna información no fue recolectada de la manera adecuada se tuvo que repetir o si se incluyó en la recolección a algún paciente que no perteneciese a la población en estudio se eliminó dicha información, de esta manera a la hora de interpretarlos se evitaron sesgos y resultados erróneos.

Ya con el control de calidad aplicado a la información, se procedió a la codificación y realización de la base de datos para la que se usó el software Excel, asignamos a cada una de las variables un valor numérico, siendo necesaria la posterior elaboración de un manual de códigos el cual va en correspondencia con los valores numéricos asignados. Ya con la base de datos finalizada se realizó un análisis exploratorio en búsqueda de valores extremos o de errores en la codificación de alguna variable. Posteriormente se realizó su análisis estadístico con el programa Stata para Microsoft.

En la etapa de análisis, se procedió a describir los hallazgos relacionados a las características personales, manifestaciones clínicas, viremia/ viruria y el desenlace posterior a la reactivación de la infección; además se realizaron cruces de variable en busca de señalar factores de riesgo que conllevaran a los desenlaces en la población en estudio.

16. Consideraciones éticas.

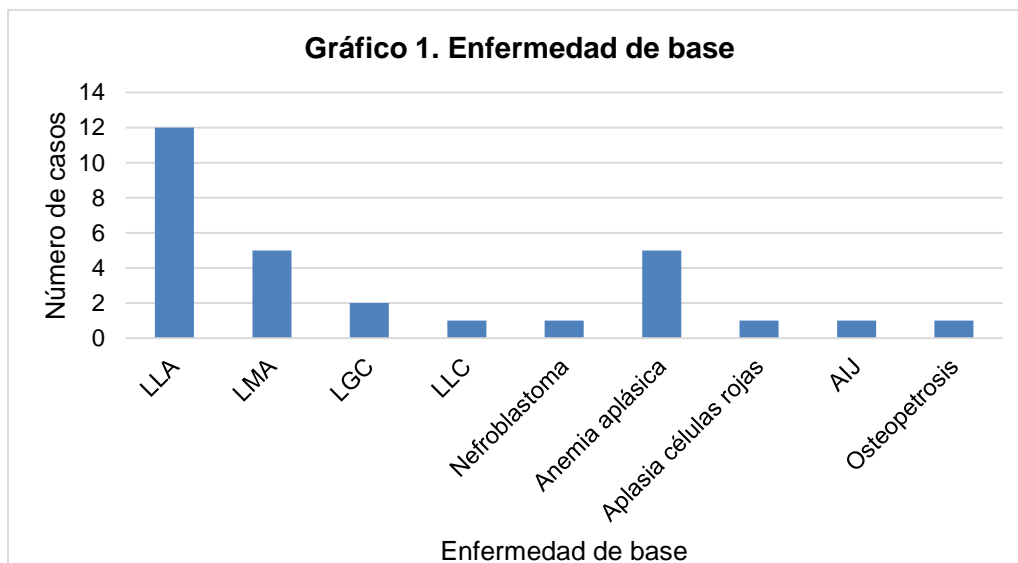
El siguiente estudio se llevó a cabo siguiendo los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki y las guías de buena práctica médica; por tratarse de un estudio realizado con revisión de base de datos se consideran sin riesgo. El estudio fue aprobado por los comités locales de investigación (número de protocolo: HIM-2014-026 SSA 1154).

17. Resultados.

En el estudio se recopiló información de los reportes de biología molecular del departamento de laboratorio clínico y expedientes físicos/ electrónicos del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), identificando un total de 35 pacientes con cargas virales positivas para Virus BK, pero se eliminaron 6 debido a que no se contó con los datos completos para su revisión, quedando 29 casos de los cuales el 55% pertenecían al sexo masculino y un 45% al sexo femenino. En relación con la edad promedio, esta fue de 10.1 años. El grupo etario con mayor incidencia de infección por virus VK fue el de 11 a 15 años de edad (34%). En la Tabla 1 se desglosan las características sociodemográficas.

Tabla 1. Características socio demográficas de los paciente pediátricos con infección por virus BK		
Género n= 29		
Masculino	16	55%
Edad		
1-5 años	6	21%
6-10 años	8	28%
11-15 años	10	34%
15 años	5	17%

Del total de los casos con infección por virus BK, un 72% (21/29) presentó algún tipo de cáncer como indicación del trasplante de progenitores hematopoyéticos; de estos, el 57% (12) presentaban leucemia linfoblástica aguda y un 24% (5) leucemia mieloide aguda, los dos más comunes. Con respecto a los diagnósticos no oncológicos anemia aplásica fue el más frecuente con 63% (5) de los casos.

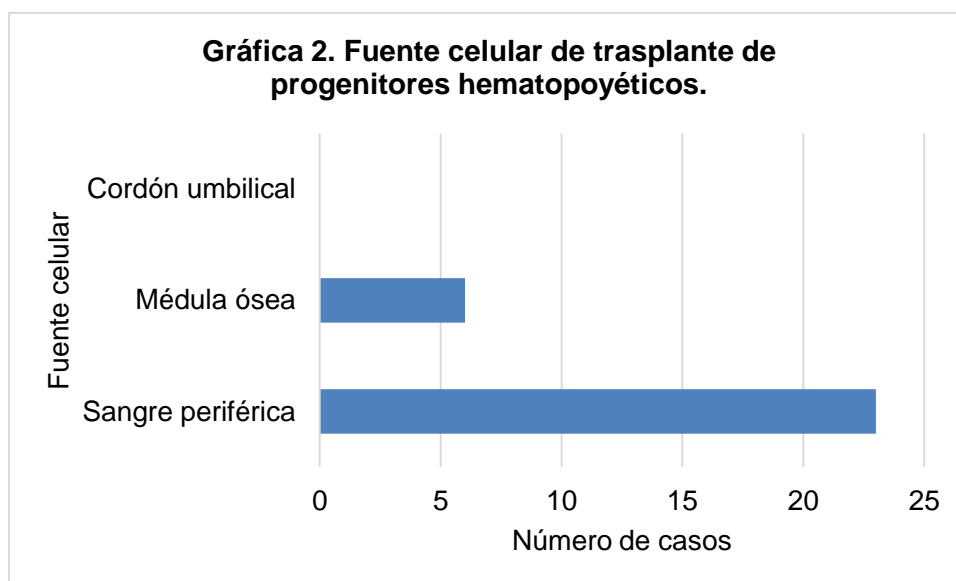


La distribución de acuerdo al tipo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, en pacientes diagnosticados con infección por virus BK; indica que, el tipo más frecuente con 93% (27) de los casos es el alogénico.

En cuanto a los trasplantes alogénicos, el 41% (11) fueron de tipo 100% Relacionado con 100%el complejo mayor de histocompatibilidad, seguido del No relacionado 100% histocompatible, con 29% (8) de los casos. El tipo haploidéntico correspondió al tercer lugar con 15% (4). Ver tabla 2.

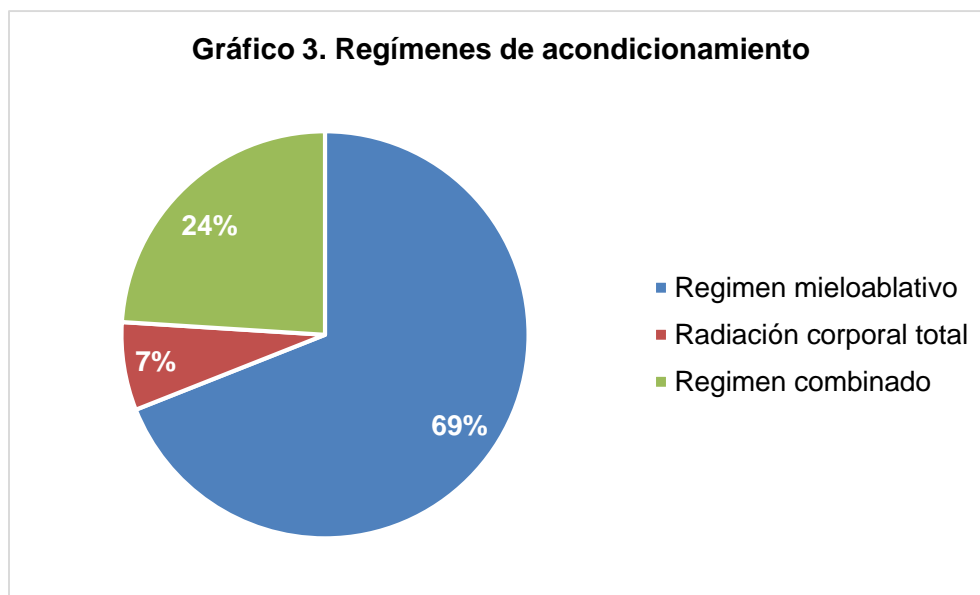
Tabla 2. Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas		
Tipo de trasplante alogénico	n= 27	
Haploidéntico	4	15%
No relacionado 100% histocompatible	8	29%
No relacionado 90% histocompatible	1	4%
Relacionado 100% histocompatible	11	41%
Relacionado 80% histocompatible	1	4%
Relacionado 75% histocompatible	2	7%

Con respecto a la fuente celular de los trasplantes, se encontró que la mayoría provenían de sangre periférica con un total de 23 (79%) de los veintinueve casos estudiados. Ninguno de los trasplantes tuvo como fuente células de cordón umbilical. Datos se muestran en la gráfica 2.



Referente a la fecha de injerto del trasplante, basándonos en la fuente celular, los de sangre periférica injertaron en promedio a los 13.4 días luego de la infusión y los de médula ósea a los 17 días.

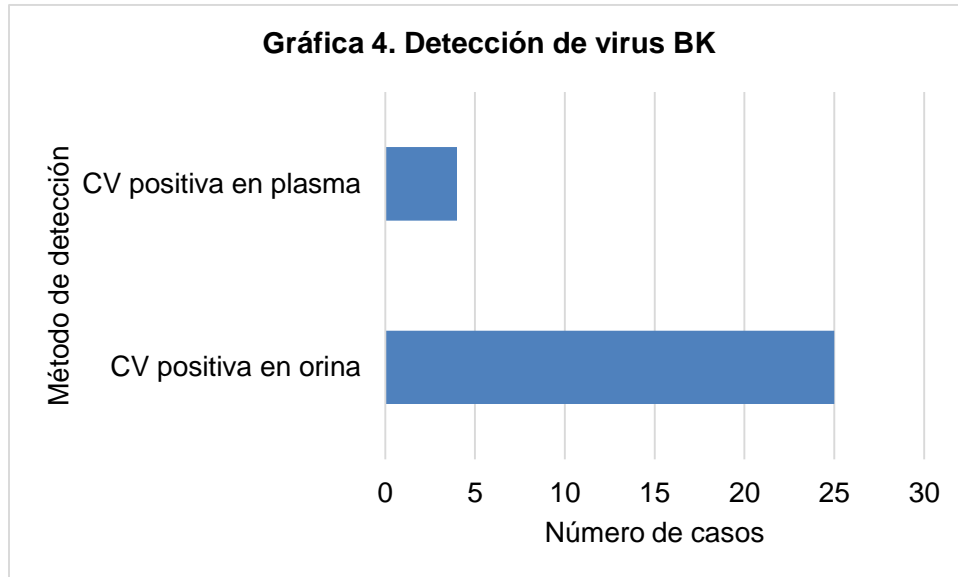
De los casos estudiados en el periodo de investigación y tomando en cuenta los regímenes de acondicionamiento, un 69% (20) recibió un régimen mieloablativo a base de quimioterapia, seguido con un 24% (7) de un régimen combinado de quimioterapia mieloablativa y radiación corporal total. Ninguno de los pacientes recibió un acondicionamiento de intensidad reducida. Esto se refleja en la gráfica en la gráfica 3.



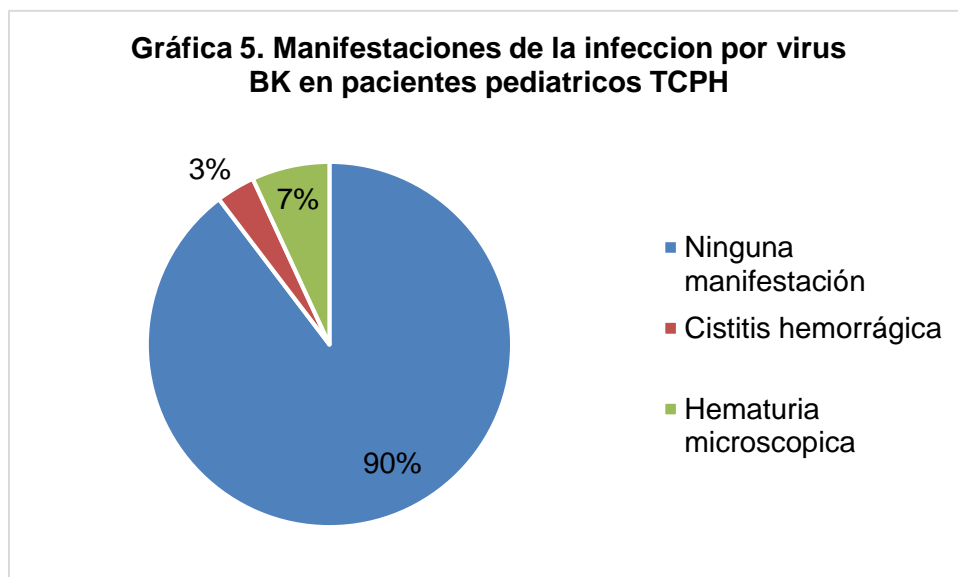
En relación con la presencia de enfermedad injerto contra el huésped (EICH) posterior al trasplante, de manera general 69% (20) de los casos la presentó. La localización más frecuente en distintas combinaciones correspondió a la cutánea con 14 casos, seguido de la hepática con 9, en tercera y cuarta localización se encuentran la gastrointestinal y la pulmonar con 5 y 3 casos respectivamente.

De los casos que presentaron EICH, 11 de estos fueron grado 0-2 correspondiendo a la mayoría con 55%, y 9 (45%) grado 3-4.

Con relación a la detección de Virus BK, se evidenció la presencia inicial del ADN viral mediante las cargas virales. La presencia de este en orina (Viruria) se documentó en el 86% de los casos (25/29), mientras que la viremia solo se encontró en un 14% (4/29). Representado en gráfica 4.



De los casos totales con viruria y viremia para Virus BK, el 10% (3/29), desarrollaron hematuria. En estos pacientes, 2 casos presentaron hematuria microscópica y un caso presentó cistitis hemorrágica. Ver gráfica 5.



Analizando la relación entre el desarrollo de enfermedad hemorrágica atribuible al Virus BK y el régimen de acondicionamiento, se identificó que 1 de los casos que presento hematuria microscópica y el caso con cistitis hemorrágica habían recibido quimioterapia mieloablativa. En el caso del paciente que presentó la hematuria microscópica se utilizó un acondicionamiento combinado (quimioterapia mieloablativa/ radiación corporal total).

Con respecto al tiempo post trasplante y la infección por virus BK del total de casos, hubo un promedio de 168.4 días posteriores al trasplante; para que esta se evidenciara ya fuese por detección en sangre u orina. El tiempo mínimo en el que se documentó viruria fue de 7 días y máximo de 695 días. Si hacemos referencia a los pacientes que tuvieron manifestaciones de la enfermedad hemorrágica, los signos aparecieron en un promedio de 89.3 días post trasplante.

Del total de pacientes estudiados se detectaron cargas virales que oscilaron entre 89 hasta 12×10^9 copias/mL. Los tres pacientes que manifestaron algún signo de enfermedad hemorrágica presentaban viruria por encima de 4×10^6 copias/mL, concomitante con viremia que oscilaba entre 933-25,361 copias/mL. Ver tabla 3.

Tabla 3. Relación entre el desarrollo de enfermedad hemorrágica atribuible al Virus BK y el régimen de acondicionamiento							
Manifestación	# de casos	Régimen de acondicionamiento	Diagnóstico de base	Enfermedad injerto vs huésped	Carga viral en orina	Carga viral en plasma	Días post trasplante
<i>Hematuria microscópica</i> <i>n=2</i>	1	Quimioterapia mieloablativa	Anemia aplásica	No	5.1 x 10^9 copias/mL	1757 copias/mL	27
	2	Quimioterapia mieloablativa/ Radiación corporal total	Leucemia mieloide aguda	Cutáneo/ pulmonar	4.1 x 10^6 copias/mL	933 copias/mL	49
<i>Cistitis hemorrágica</i> <i>n=1</i>	1	Quimioterapia mieloablativa	Aplasia de células rojas	No	10.9 x 10^9 copias/mL	25,361 copias/mL	192

De los tres casos identificados con enfermedad hemorrágica renal atribuible al Virus BK, dentro de las intervenciones que se realizaron, un único paciente se manejó con la suspensión del fármaco inmunosupresor. Los otros dos pacientes no ameritaron modificaciones en el régimen de acondicionamiento.

18. Discusión.

La infección por virus BK, demostrada por la presencia de viremia o viruria conlleva una alta incidencia en los pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos, por lo que se ha convertido en un problema de salud de interés en este grupo de pacientes. En este estudio describimos las características clínicas y el desenlace de los pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en un periodo de cuatro años (2019-2023).

Los datos revelaron que de los 29 casos diagnosticados como infección por VBK, en el periodo de investigación, la mayoría pertenecían al sexo masculino (16 casos); esto se corresponde con el estudio publicado por Ruderfer⁴ et al, en Texas Children's Hospital, en donde 64% de los casos que estudiaron eran de este mismo sexo.

Con respecto al grupo etario, se observó que la mayoría de los casos se encontraban en las edades de 6 a 10 años y de 11 a 15 años. Este dato concuerda con el estudio de Sökmen et al¹ realizado en el Departamento de Hematología y Oncología, Facultad de Medicina, Universidad Cukurova, en donde se estableció como grupos etarios prevalentes los mismos grupos que en nuestro estudio.

Al evaluar las enfermedades de base que llevaron a la indicación del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, el diagnóstico oncológico se presentó en un 72% de total de los casos. Un porcentaje discretamente menor fue encontrado por Ruderfer et al⁴, en donde del total de 314 receptores pediátricos que se sometieron a un TCPH alogénico el 55.1% se llevó a cabo por trastornos malignos.

El tipo de trasplante más frecuente en los pacientes estudiados, fue el alogénico, con 27 de los 29 casos en total. En este aspecto el estudio concuerda con la investigación, llevada a cabo por Megged et al² en Schneider Children's Medical Center en donde la mayoría de los casos correspondían a este tipo de trasplante (200 de 318).

En cuanto al tipo de trasplante alogénico que predominó, fue el Relacionado 100% histocompatible, presente en 41%; si este dato lo comparamos con el mismo estudio de Megged et al² concuerdan ya que en dicha investigación un 48% de sus casos recibieron injertos de donantes relacionados compatibles. De igual manera en el estudio de Sökmen

at al¹, aunque en un porcentaje mayor con 78%, relacionado histocompatible fue el más frecuente.

De acuerdo a la fuente celular de los progenitores hematopoyéticos utilizados en el trasplante, la sangre periférica fue la más frecuente. Similar comportamiento mostro el estudio de Megged at al², en donde es reflejo que un 63% de los casos trasplantados con infección por virus BK tenían esta misma fuente celular. Lo contrario sucedió con Ruderfer at al⁴, donde de los pacientes que desarrollaron cistitis hemorrágica por virus BK, tenían a la médula ósea como fuente celular en un 67% de los casos. Los pacientes que reciben un trasplante de médula ósea pueden tener menos probabilidades de experimentar una reactivación del virus BK en comparación con aquellos que reciben un trasplante de sangre periférica. Esto se debe a que la médula ósea, como fuente celular, puede contener una población de células T reguladoras que ayudan a controlar la replicación viral y reducen la incidencia de reactivación del virus BK. En contraste, la sangre periférica puede contener una mayor cantidad de linfocitos T efectorios, lo que podría aumentar el riesgo de reactivación del virus BK debido a una respuesta inmune menos tolerante.

El régimen de acondicionamiento mieloablativo estuvo presente en la mayor parte de los casos estudiados, concordando este resultado al observado por Ruderfer et al⁴ y por Sökmen et al¹; donde el régimen mieloablativo fue el más frecuente con 82 y 80% respectivamente. Esto se debe a que la mayoría de los padecimientos pediátricos que tienen indicación de un trasplante de progenitores hematopoyéticos son las leucemias, que requieren siempre de acondicionamientos mieloablativos y radiación corporal total con el fin de barrer todas las clonas de la leucemia.

Al evaluarse el desarrollo de enfermedad injerto contra hospedero en los pacientes trasplantados de nuestro estudio, encontramos que un 69% de los pacientes con reactivación del virus BK se encontraban presentaban EICH y recibían manejo inmunosupresor para dicha condición. Si lo comparamos con el estudio realizado, por Sökmen at al¹; en donde 30% del total de casos diagnosticados la presento, no existe correspondencia con nuestra investigación. La combinación de una intensa inmunosupresión y el uso de terapias inmunosupresoras para tratar la EICH aumentan el riesgo de reactivación del virus BK, especialmente en las primeras semanas y meses

después del TCPH, generalmente entre las semanas 4 y 20 después del trasplante, cuando la inmunosupresión es más intensa.

Evaluando el desenlace clínico de los pacientes infectados por virus BK, en cuanto al desarrollo de cistitis hemorrágica; del total de casos únicamente 3% la presentó, teniendo como antecedente importante el uso de acondicionamiento mieloablativo y una carga viral de alto nivel. Nuestro resultado no corresponde al estudio de Ruderfer *et al*⁴, que a diferencia con nuestra investigación el desarrollo de cistitis hemorrágica atribuible al virus BK estuvo presente en el 21.3% de sus casos. Esto podría atribuirse al nuestro número de sujetos investigados (n=29). Sin embargo; si lo comparamos con el de Sökmen *et al*¹, en donde de 40 casos 2 presentaron la cistitis (5%), se asemeja más con un número de casos similares.

19. Conclusiones.

En nuestro estudio, la cistitis hemorrágica asociada al virus BK fue poco frecuente en niños sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

El uso de un régimen de acondicionamiento mieloablativo es un factor de riesgo que observamos presente no solo para la cistitis hemorrágica atribuible a virus BK, sino también para presencia de viremia/viruria de virus BK.

La infección y posterior desarrollo de enfermedad por virus BK tiene un origen multifactorial y está asociada con eventos inmunológicos de la propia enfermedad de base y citotóxicos que ocurren durante o después del trasplante de progenitores hematopoyéticos.

20. Cronograma de actividades.

ACTIVIDAD	2023					2024				
	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY
Elaboración de protocolo	■									
Registro de protocolo ante el Comité de Investigación	■									
Colección de información		■	■	■						
Captura de datos				■	■	■	■	■	■	■
Análisis de datos										■
Interpretación de resultados										■
Formulación de reporte										■
Redacción de tesis										■

21. Referencias bibliográficas.

1. Sökmen, H., Öztürk, G., Çimentepe, M., Özen, S., Wahhab Alantake, H. A., Bayram, İ., & Yarkin, F. (2023). BK Virus Infections and Hemorrhagic Cystitis in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *The new microbiologica*, 46(2), 141–145.
2. Rorije, N. M., Shea, M. M., Satyanarayana, G., Hammond, S. P., Ho, V. T., Baden, L. R., Antin, J. H., Soiffer, R. J., & Marty, F. M. (2014). BK virus disease after allogeneic stem cell transplantation: a cohort analysis. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 20(4), 564–570. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.01.014>
3. Megged, O., Stein, J., Ben-Meir, D., Shulman, L. M., Yaniv, I., Shalit, I., & Levy, I. (2011). BK-virus-associated hemorrhagic cystitis in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 33(3), 190–193. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181fce388>
4. Ruderfer, D., Wu, M., Wang, T., Srivaths, P. R., Krance, R. A., Naik, S., & Bocchini, C. E. (2021). BK Virus Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Outcomes: An Analysis of Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients at Texas Children's Hospital. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 10(4), 492–501. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa147>
5. Saad, A., Loren, A., Bolaños-Meade, J., Chen, G., Couriel, D., Di Stasi, A., El-Jawahri, A., Elmariah, H., Farag, S., Gundabolu, K., Gutman, J., Ho, V., Hoeg, R., Horwitz, M., Hsu, J., Kassim, A., Kharfan Dabaja, M., Magenau, J., Martin, T., Mielcarek, M., ... Pluchino, L. A. (2023). NCCN Guidelines® Insights: Hematopoietic Cell Transplantation, Version 3.2022. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 21(2), 108–115. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0007>
6. Hulbert, M. L., & Shenoy, S. (2018). Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: Progress and challenges. *Pediatric blood & cancer*, 65(9), e27263. <https://doi.org/10.1002/pbc.27263>
7. Benito, A. I., Diaz, M. A., González-Vicent, M., Sevilla, J., & Madero, L. (2004). Hematopoietic stem cell transplantation using umbilical cord blood progenitors: review of current clinical results. *Bone marrow transplantation*, 33(7), 675–690. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704405>

8. Hirsch, H. H., & Steiger, J. (2003). Polyomavirus BK. *The Lancet. Infectious diseases*, 3(10), 611–623. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(03\)00770-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00770-9)
9. Mbianda, C., El-Meanawy, A., & Sorokin, A. (2015). Mechanisms of BK virus infection of renal cells and therapeutic implications. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 71, 59–62. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.08.003>
10. Ambalathingal, G. R., Francis, R. S., Smyth, M. J., Smith, C., & Khanna, R. (2017). BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies. *Clinical microbiology reviews*, 30(2), 503–528. <https://doi.org/10.1128/CMR.00074-16>
11. Jandial, A., Mishra, K., Sandal, R., & Kant Sahu, K. (2021). Management of BK virus-associated haemorrhagic cystitis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Therapeutic advances in infectious disease*, 8, 2049936121991377. <https://doi.org/10.1177/2049936121991377>

22. Limitación del estudio.

- Por el periodo de estudio no se contó con la totalidad de expedientes clínicos o la información.
- Se cuenta con un menor número de pacientes trasplantados durante el primer año de la pandemia de COVID-19.