Rev. Latino-Am. Enfermagem
2022;30:e3568
DOI: 10.1590/1518-8345.5794.3568
www.eerp.usp.br/rlae

RLAE
Revista Latino-Americana de Enfermagem

Artículo Original

Análisis de factores asociados al Retrasplante de Células Madre Hematopoyéticas: un estudio de caso-control*

Isabelle Campos de Azevedo[1,2]
https://orcid.org/0000-0001-5322-7987
Marcos Antonio Ferreira Júnior[3]
https://orcid.org/0000-0002-9123-232X
Anália Andréia de Araújo Nascimento[1]
https://orcid.org/0000-0001-7492-2735
Allyne Fortes Vitor[1]
https://orcid.org/0000-0002-4672-2303
Elen Ferraz Teston[3]
https://orcid.org/0000-0001-6835-0574
Oleci Pereira Frota[3]
https://orcid.org/0000-0003-3586-1313
Viviane Euzébia Pereira Santos[1]
https://orcid.org/0000-0001-8140-8320

Destacados: (1) Primer estudio brasileño sobre Retrasplante de Células Madre Hematopoyéticas (RCMH). **(2)** Presenta evidencia sobre el perfil clínico de los pacientes sometidos a RCMH. **(3)** La razón predictiva de RCMH fue la recaída de la enfermedad. **(4)** La recaída de la enfermedad puede estar asociada con el fracaso del tratamiento.

Objetivo: analizar los factores asociados con el fracaso del Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas (TCMH) en pacientes sometidos al Retrasplante de Células Madre Hematopoyéticas (RCMH). **Método**: estudio cuantitativo de tipo caso-control que abordó pacientes sometidos al RCMH. Para esto, se utilizó una muestra pareada de dos controles para cada caso (2:1). El grupo caso estuvo formado por los registros médicos de todos los pacientes que fueron sometidos al RCMH (28) y el grupo control (56) por los que fueron sometidos a un solo trasplante. Tres variables guiaron el emparejamiento: género, diagnóstico y tipo de trasplante. **Resultados**: un total de 24 (85.71%) pacientes en el grupo caso fueron retransplantados debido a la recaída de la enfermedad y 4 (14.29%) por el fracaso del injerto. Hubo una diferencia estadística en el análisis entre los pacientes que no usaron ácido ursodesoxicólico, analgésicos opioides e inmunosupresores. La necesidad de RCMH entre los que usaron estos medicamentos de manera inapropiada se encontraba 16,12 - 12,79 y 4,5 veces más probable, respectivamente, que aquellos que los usaron correctamente. **Conclusión**: hubo diferencia en cuanto a las razones que llevaron al retrasplante de los sujetos analizados. Este estudio concluyó que la razón predictiva del retrasplante, en la muestra estudiada, fue la recidiva de la enfermedad.

Descriptores: Rechazo de Injerto; Recurrencia; Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas; Trasplante de Médula Ósea; Análisis de Supervivencia; Epidemiología Analítica.

* Artículo parte de la tesis de doctorado "Fatores associados ao retransplante de células-tronco hematopoéticas: um estudo caso-controle", presentada en la Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil. El presente trabajo fue realizado con apoyo de la Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código de Financiamiento 001, Brasil.

[1] Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Departamento de Enfermagem, Natal, RN, Brasil.
[2] Becaria de la Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil.
[3] Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Instituto Integrado de Saúde, Campo Grande, MS, Brasil.

Cómo citar este artículo

Azevedo IC, Ferreira MA Júnior, Nascimento AAA, Vitor AF, Teston EF, Frota OP, et al. Analysis of factors associated with hematopoietic stem-cell retransplantation: a case-control study. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2022;30:e3535. [Access month day year]; Available in: URL. https://doi.org/10.1590/1518-8345.5794.3535

Introducción

El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) se considera una forma de tratamiento para hemopatías malignas, así como de otras enfermedades hematopoyéticas, linfáticas y del sistema inmunitario[1]; este se caracteriza por la infusión intravenosa de células madres hematopoyéticas (CMH) para corregir fallas cuantitativas o cualitativas de la médula ósea[2].

El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) se puede ser clasificado según su tipo: autólogos cuando las CMH son del propio paciente; alogénicos cuando las células son de donantes (de familiares o no) con antígeno leucocitario humano compatible (ALH); y, singénicos cuando las CMH son de un gemelo idéntico. Las células utilizadas para este tipo de trasplante se pueden recolectar de: la médula ósea, la sangre periférica, la sangre del cordón umbilical y de la placenta[2-3].

Es fundamental que las células infundidas proliferen en el receptor de forma permanente, sin ser rechazadas y lograr el éxito del TCMH; también el nuevo sistema inmunitario recibido del donante debe tolerar los tejidos del receptor para evitar infecciones. La enfermedad del injerto contra el huésped EICH/*GVDH* puede ser grave y fatal. Además, el sistema inmunitario debe estar funcionando correctamente; también, en la etapa de la enfermedad hay que considerar las complicaciones, las comorbilidades en el momento del trasplante y la asistencia sanitaria durante todo el proceso[4].

Para el propósito de este estudio, la condición en la cual el TCMH realizado no pudo establecerse en el paciente - que lo recibió (para resolver la insuficiencia medular inicial) y por esa razón fue requerido un retrasplante como condición terapéutica - será considerará como un fracaso.

El fracaso del TCMH está directamente relacionado con todas las fases del procedimiento, lo que es representado por el fracaso o rechazo del injerto y la recaída de la enfermedad, que ocurre en aproximadamente en el 20% de los pacientes trasplantados[5]. Un estudio realizado en Alemania corrobora esta estadística, ya que 24,89% de los 229 pacientes que se sometieron al TCMH, entre enero de 2005 y diciembre de 2015, requirieron retrasplante[6]. No hay datos epidemiológicos de estudios sobre RCMH realizados en Brasil, siendo este el primer estudio sobre el tema.

En esta perspectiva, constituye un estudio epidemiológico - realizado con el objetivo de investigar los factores asociados al RCMH - que puede identificar posibles características o complicaciones que podrían ocurrir durante el proceso del trasplante y así contribuir significativamente para el éxito o fracaso de procedimientos, como la Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH), la falla del injerto o recaída, entre otros[6].

La falla del TCMH puede culminar en la necesidad de un retrasplante y nuevamente expondrá al paciente a todas las etapas del procedimiento y a los riesgos de morbilidad y mortalidad. El retrasplante de células madre hematopoyéticas (RCMH) puede definirse como la única opción/forma de tratamiento para el rechazo/fracaso del injerto o recidiva, con posibilidad de aumentar la supervivencia o promover la remisión de la enfermedad en los pacientes que se han sometido previamente al TCMH[7]. El pronóstico para los pacientes con progresión de la enfermedad después del primer TCMH es deprimente, así el RCMH es una opción potencialmente curativa[8].

Al considerar que el perfil epidemiológico de los pacientes así como los factores asociados al retrasplante varían según la enfermedad subyacente y la evolución clínica del tratamiento, el presente estudio se basó en la siguiente pregunta de investigación: ¿Existe asociación entre las características clínicas y sociodemográficas con el retrasplante de células madre hematopoyéticas?

Este estudio se justifica principalmente por la complejidad que implica el procedimiento de TCMH[9] y porque la identificación de las variables que pueden conducir al riesgo de un RCMH requiere una investigación exhaustiva. Esto a su vez justifica la necesidad de realizar estudios longitudinales como este, para identificar y analizar esos factores intrínsecos del proceso de retrasplante y producir conocimiento que apoye la asistencia a la salud, el desarrollo o mejora de los protocolos de atención institucional y las políticas públicas para el funcionamiento efectivo de los servicios de trasplante.

En este contexto, se espera que los resultados aquí presentados pueden contribuir para sistematizar y mejorar la organización y planificación de la atención a los pacientes del TCMH; además, fomentar la formación de profesionales de la salud, especialmente de enfermería, con el fin de capacitarlos para brindar atención especializada en TCMH y a sus interfaces (a partir de la identificación de factores que conducen al RCMH) y también para prevenir las complicaciones asociadas.

Por tanto, el objetivo del presente estudio es analizar los factores asociados al fracaso del trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes sometidos al RCMH.

Método

Estudio y diseño

Este estudio implementó un enfoque cuantitativo de tipo caso-control, de diseño analítico, observacional, longitudinal e individual, con una relación de 1 caso/2 controles en pacientes en sometidos al TCMH. El Fortalecimiento del

Reporte de Estudios Observacionales en Epidemiología (FREOE) utilizado para estudios observacionales fue seguido, como recomendado por la red EQUATOR.

Lugar y período del estudio

El estudio se realizó en un hospital de referencia para dar atención de alta complejidad, ubicado en Natal (RN), en Brasil, autorizado, acreditado y calificado para realizar TCMH por el Sistema Único de Salud Brasileño (SUS), a partir de 2004. Los datos fueron recolectados entre los meses de julio y agosto de 2018.

Participantes

La muestra estuvo compuesta por todos los pacientes con historia clínica registrada que realizaron TCMH, en el servicio en estudio, entre enero de 2008 y diciembre de 2017, durante un total de 10 años del procedimiento. Este marco de tiempo se justifica por el hecho de que las historias clínicas de los años entre 2004 y 2007 no fueron registradas en el Servicio de Archivo Médico Estadístico.

La población de estudio estuvo constituida por todas las historias clínicas registradas por el servicio, con una muestra inicial de 389 registros de pacientes que realizaron el procedimiento de TCMH, independientemente del tipo de trasplante adoptado; sin embargo, cinco fueron excluidos por inelegibilidad o información incompleta. Después de excluir registros médicos inelegibles o con información incompleta, la muestra de cohorte final consistió en 384 registros médicos de pacientes sometidos al TCMH.

Del total de pacientes 31 fueron sometidos al RCMH, caracterizándolos como el grupo caso y con el registro de un solo trasplante realizado que se utilizó para componer el grupo control. Tres casos fueron excluidos de la muestra, ya que no fue posible compararlos con los controles disponibles en la población de este estudio; uno de ellos con diagnóstico de trombocitemia esencial, otro de síndrome mielodisplásico y el último paciente con diagnóstico de mieloma múltiple (uno de los tipos más prevalentes de cáncer hematológico); sin embargo, el tipo de trasplante realizado fue alogénico por la imposibilidad de utilizar el CMH del propio paciente para el TCMH autólogo, totalizando así 28 casos.

El emparejamiento de la muestra buscaba la máxima similitud entre los individuos. El grupo control en relación al grupo caso se definió comparando las variables de género, diagnóstico y tipo de TCMH realizado. Se utilizó la variable edad para ofrecer mayor similitud entre las edades de casos y controles, ya que las edades no eran iguales para algunos emparejamientos, siendo más bien aproximadas.

La variable registro se utilizó como información adicional para diferenciar mejor las historias clínicas y minimizar el sesgo de selección. Es importante resaltar que los registros muestrales de 12 niños y adolescentes forman parte de la muestra, y que fueron emparejados entre sí para que se cumpliera el grado de similitud. En este contexto, la muestra final estuvo conformada por 84 pacientes: 28 casos y 56 controles, este último extraído de las 353 historias clínicas restantes. Se creó un diagrama de flujo, presentado en la Figura 1, para una mejor comprensión de la selección de registros médicos por grupo.

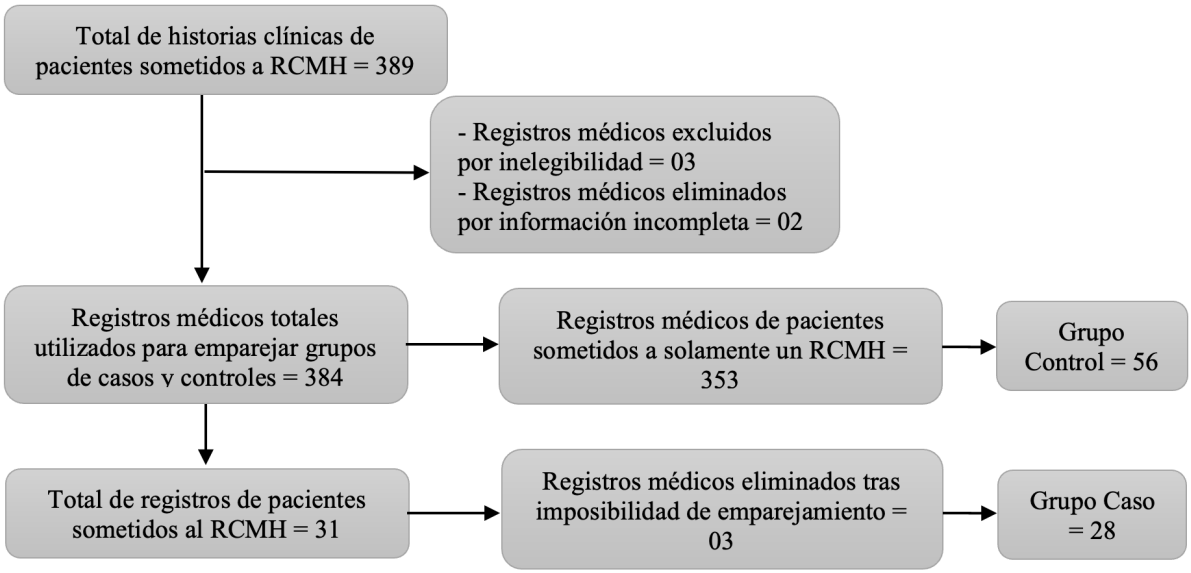

Figura 1 - Diagrama de flujo de síntesis de la selección de registros médicos que compusieron los grupos de caso y control. Natal, RN, Brasil, 2019 (n=84)

Los criterios de inclusión para el grupo caso fueron: ser un paciente sometido a RCMH autólogo, alogénico o singénico, de cualquier edad y de ambos sexos. Los criterios de inclusión para el grupo control fueron: pacientes sometidos a un solo TCMH autólogo, alogénico o singénico, de cualquier edad y de ambos sexos.

Recolección de datos y variables

Se implementó un instrumento de recolección de datos que abordó variables sociodemográficas y clínicas, las que fueron: fecha y lugar de nacimiento, lugar de residencia, edad, sexo, raza, nivel educativo, estado civil, ocupación, situación con el tiempo de trasplante del servicio, tiempo entre el ingreso y el TCMH, tiempo total de seguimiento por el servicio de trasplante, diagnóstico de enfermedad subyacente, tipo de TCMH realizado, tipo de RCMH realizado, tipo de células infundidas, motivo para la indicación del trasplante, toxicidades presentadas, tratamientos instituidos, presencia de EICH aguda o crónica y supervivencia del paciente trasplantado. Cabe señalar que todas las variables fueron recolectadas de los registros médicos.

Los investigadores que recopilaron los datos recibieron capacitación en dos etapas; la primera se refería al objeto de estudio y sus interfaces y la segunda al instrumento de recolección de datos y sus especificidades; estos estaban cegados en cuanto a los objetivos del estudio, así como a la hipótesis a ser comprobada, como una forma de minimizar el sesgo de confusión al intentar hacer alguna asociación entre las respuestas.

Procesamiento y análisis de datos

Se construyeron tablas con frecuencias absolutas y relativas por género, totales, medias y desviaciones estándar, para la descripción de la muestra. La prueba de Chi-Cuadrado se utilizó para probar la significación estadística, la prueba exacta de Fisher se utilizó para calcular la probabilidad de asociación entre las características analizadas y el grupo caso (según la naturaleza de cada variable), y se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para comparar las tendencias centrales de dos muestras independientes de igual tamaño y comparar dos grupos emparejados o no emparejados para verificar si pertenecían o no a la misma población y si los requisitos de los dos grupos - para aplicar la prueba t de Student - no se cumplieron. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para verificar la normalidad de los datos.

Se utilizaron análisis bivariados y multivariados para evaluar la asociación entre las variables seleccionadas y estimar la magnitud del *Odds Ratio* (OR), respectivamente. Las pruebas de Razón de Verosimilitud, Wald y Pseudo R^2 (Cox y Snell = 0,240; Nagelkerke = 0,333) se utilizaron para asegurar la significación de las variables en los modelos de Regresión Logística, así como en la prueba de la hipótesis determinar si las variables independientes, en el modelo, están significativamente relacionadas con la variable dependiente.

La variable dependiente (retrasplante de células madre hematopoyéticas = Y) se adoptó para la regresión logística; la influencia de una o más variables independientes, causales o explicativas (X1, X2, X3,...) se verificó en la variable dependiente. Para este análisis se utilizó la siguiente ecuación: $Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + ... + \beta_i X_i + \varepsilon_i$

Al analizar el modelo de regresión logística final, el estadístico Chi-Cuadrado de los residuos (*Overall Statistics*) presentó el valor de $p > 0,05$, lo que significa que ninguna de las variables excluidas del modelo contribuiría significativamente en el poder predictivo del modelo. Se encontró que el valor $p > 0.05$ no fue estadísticamente significativo con la prueba de Hosmer-Lemeshow, lo que indicó que se obtuvo un buen ajuste del modelo final. Por lo tanto, se concluyó que el modelo final ajustado de regresión logística fue adecuado.

Los cálculos de supervivencia se realizaron aplicando el método de Kaplan-Meier considerando el punto de entrada inicial del paciente en el estudio como la fecha del TCMH y el último evento como el punto final, pudiendo ser: muerte, abandono, seguimiento en el momento de la recogida de datos y tratamiento finalizado. Se utilizó el método estadístico Log-Rank para comparar las tasas de supervivencia por variables que serán enumeradas. Se adoptó un nivel de significación de 0,05 para todos los análisis.

Aspectos éticos

El Protocolo de Investigación de este estudio fue presentado al Comité de Ética en Investigación de la Universidad Federal de Rio Grande del Norte, de acuerdo con la Resolución N° 466/12 del Consejo Nacional de Salud del Ministerio de la Salud que trata de la investigación con seres humanos, para la evaluación de sus aspectos éticos y metodológicos[10]; este fue aprobado bajo dictamen 2.596.384 y CAAE: 80927417.9.0000.5537, aprobado el 18 de abril de 2018.

Resultados

La edad varió entre dos y 55 años y la media fue de 34,11 años (± 14,20) (Tabla 1), 51 (60,71%) participantes eran del sexo masculino, 65 (77,38%) vivían en el estado de Rio Grande del Norte, 41 (48.81%) eran casados y 49 (58.33%) tenían un empleo remunerado. Como la media de edad rondaba los 34 años y la variable edad presentaba una variabilidad significativa, se consideraron

dos grupos de edad hasta los 35 años y mayores de 35 años, para organizar mejor esta información en la Tabla 1. La variable edad se consideró continua para cálculos de asociación y otros.

Del total, 42 (50,00%) recibieron atención en el sector de TCMH por cerca de 21 meses y 43 (51,19%; p<0,001) esperaron hasta 15 días entre el inicio del régimen de acondicionamiento hasta el primer TCMH.

Los diagnósticos que culminaron en el RCMH se muestran en la Tabla 1. Fallecieron 35 (41,67%) de los pacientes estudiados, de los cuales 16 (57,14%) sucedió entre los que fueron retrasplantados. Las causas de muerte más prevalentes fueron sepsis con 28 (33,34%), falla multiorgánica en 14 (16,67%) e infección pulmonar en ocho (9,52%). Además, se realizaron 51 (60,71%) TCMH alogénicos, de los cuales 17 (60,71%) fueron retrasplantes (Tabla 1).

El TCMH alogénico ocurrió en 39 (76,47%) de los individuos, siendo la fuente de CMH más utilizada la sangre periférica en 64 (85,33%) de los TCMHs. El motivo más indicado de retrasplante fue la recidiva de la enfermedad en 24 (85,71%). Además, se realizó RCMH alogénico en 26 (92,86%) pacientes, siendo de familiares en 21 (75,00%) con HMC de sangre periférica (75,00%). Los pacientes que desarrollaron EICH tuvieron 9,17 veces más probabilidades de realizar el RCMH.

El tiempo medio para realizar el retrasplante fue de 14,74 meses, siendo el motivo más prevalente del TCMH la recidiva de la enfermedad (24; 85,14%); 42 (50,00%) tuvieron una supervivencia de alrededor de 17 meses.

Tabla 1 - Análisis bivariado entre el desempeño y no desempeño del RCMH y las variables independientes (n=84). Natal, RN, Brasil, 2019

Variables	Grupos				*Odds Ratio* [95%CI*]	*p*†
	caso (n=28)		*control* (n=56)			
	n	%	n	%		
Género						
Masculino	17	60.71	34	60.71	1.00 [0.39; 2.53]	1.000‡
Femenino	11	39.29	22	39.29		
Intervalo de edad						
Hasta 35 años	13	46.43	26	46.43	1.00 [0.40; 2.48]	1.000‡
Arriba de 35 años	15	53.57	30	53.57		
Diagnóstico						
Leucemia mieloide aguda	8	28.57	16	28.57	--	1.000‡
Linfoma no Hodgkin	6	21.43	12	21.43		
Mieloma múltiple	5	17.86	10	17.86		
Leucemia linfoblástica aguda	4	14.29	8	14.29		
Anemia aplásica	3	10.71	6	10.71		
Enfermedad de Hodgkin	1	3.57	2	3.57		
Leucemia mieloide crónica	1	3.57	2	3.57		
TCMH§ realizado						
Alogénico	17	60.71	34	60.71	1.00 [0.39; 2.53]	1.000‡
Autólogo	11	39.29	22	39.29		
EICH‖						
No	24	85.71	55	98.21	9.17 [0.97; 86.38]	0.040¶
Si	4	14.29	1	1.79		
Situación con RGH**						
Tratamiento terminado	12	42.86	37	66.07	0.38 [0.15; 0.97]	**0.042**‡
Muerte	16	57.14	19	33.93		

(continúa en la página siguiente...)

Variables	Grupos				*Odds Ratio* [95%CI*]	*p*†
	caso (n=28)		*control* (n=56)			
	n	%	n	%		
Seguimiento hasta TCMH						
Hasta 15 días	17	39.53	26	60.47	1.78 [0.71; 4.49]	0.217‡
Más de 15 días	11	26.83	30	73.17		
Seguimiento hasta el servicio TCMH§						
Hasta 21 meses	12	28.57	30	71.43	0.65 [0.26; 1.62]	0.355‡
Más de 21 meses	16	38.10	26	61.90		
Supervivencia						
Hasta 17,5 meses	13	30.95	29	69.05	0.81 [0.32; 2.00]	0.643‡
Más de 17,5 meses	15	35.71	27	64.29		

*Intervalo de confianza; †valor de p; ‡Prueba de Chi-Cuadrado; §Trasplante de células madre hematopoyéticas; ||Enfermedad injerto contra huésped; ¶Prueba exacta de Fisher; **Hospital Rio Grande

Un total de 24 (85,71%) de los pacientes del grupo caso, de este estudio, fueron retrasplantados por recidiva de la enfermedad y cuatro (14,29%) por fracaso del injerto. Al considerar el promedio de meses de seguimiento (29.26; p<0.001), por parte del servicio de trasplantes, y la situación con el servicio en relación a la muerte (OR = 0,38; IC = 95%: 0,15-0,97; p = 0,042), respectivamente, es posible comprender que cuanto mayor es el período de atención hospitalaria, mayor será la posibilidad de que los pacientes sean retrasplantados y de terminar en muerte. Esto se debe a que la estadía hospitalaria, en este contexto, está directamente relacionada con complicaciones graves, como infección o sepsis que pueden conducir al fracaso del injerto y la recurrencia de la enfermedad.

En la Tabla 2 se presentan las variables referentes a los medicamentos que exponen al paciente a una mayor probabilidad de ser retrasplantado. Además, se encontró una diferencia estadísticamente significativa para los pacientes que se sometieron al TCMH y que desarrollaron comorbilidades genitourinarias, toxicidades hematológicas y edema; las chances de que estos pacientes sometidos a retrasplante fueron 3,32, 3,22 y 2,81 veces mayores, respectivamente, en comparación con pacientes que no desarrollaron la comorbilidad y toxicidades mencionadas.

Tabla 2 - Análisis bivariado de medicinas administradas y toxicidades presentadas según los grupos estudiados (n=84). Natal, RN, Brasil, 2019

Variables	Grupos				*Odds Ratio* [95%CI*]	*p*†
	caso (n=28)		control (n=56)			
	n	%	n	%		
Medicamentos administrados						
Ácido ursodesoxicólico						
Si	27	96.43	35	62.50	16.12 [2.05-128.12]	**0.001**‡
No	1	3.57	21	37.50		
Inmunosupresor						
Si	24	85.71	32	57.14	4.50 [1.38-14.69]	**0.009**‡
No	4	14.29	24	42.86		
Toxicidades presentadas						
Genitourinaria						
Si	9	32.14	7	12.50	3.32 [1.08; 10.17]	**0.031**‡
No	19	67.86	49	87.50		

(continúa en la página siguiente...)

Variables	Grupos				*Odds Ratio* [95%CI*]	*p*†
	caso (n=28)		control (n=56)			
	n	%	n	%		
Hematológica						
Si	21	75.00	27	48.21	3.22 [1.18; 8.79]	**0.019**‡
No	7	25.00	29	51.79		
Edema						
Si	19	67.86	24	42.86	2.81 [1.08; 7.30]	**0.031**‡
No	9	32.14	32	57.14		
Oftalmológica						
Si	8	28.57	7	12.50	2.80 [0.90; 8.75]	0.070‡
No	20	71.43	49	87.50		
Sepsis						
Si	8	28.57	8	14.29	2.40 [0.79; 7.28]	0.116‡
No	20	71.43	48	85.71		

*Intervalo de confianza; †Valor de p; ‡Prueba de Chi-Cuadrado

Hubo diferencia estadística en el análisis entre los pacientes que no usaban ácido ursodesoxicólico e inmunosupresores. La posibilidad de necesitar el RCMH entre aquellos que usaron estos medicamentos de manera inapropiada, por falta de adherencia al tratamiento fue 16,12 y 4,5 veces mayor, respectivamente, que aquellos que usaron esos medicamentos correctamente. Cabe señalar que el primero y el último son medicamentos esenciales, utilizados de forma obligatoria en los protocolos de trasplante alogénico y retrasplante. La no adherencia a los fármacos relacionados con el ácido ursodesoxicólico y los inmunosupresores se registró en 51 (60,71%) de las historias clínicas encuestadas.

El retrasplante fue considerado una variable dependiente para la aplicación del modelo de regresión logística adoptado para este estudio, y los grupos se codificaron como control (0) y caso (1). La variable dependiente se convirtió posteriormente en una razón de probabilidad y luego en una variable basada en logaritmos. Las variables que mostraron significación estadística (p<0,05) se organizaron en un modelo de regresión logística múltiple, que en principio asumió un valor de p<0,20, para analizarlos en conjunto (Tabla 3).

Tabla 3 - Regresión logística múltiple ajustada según las variables que presentaron significación estadística, agrupadas con el resultado del retrasplante (n=84). Natal, RN, Brasil, 2019

Variables	Frecuencia		*Odds Ratio* [95%CI*]	*p*†
Diagnóstico				
Leucemia mieloide aguda	24	1‡	--	1.000§
Leucemia mieloide crónica	3	1‡		
Leucemia linfoblástica aguda	12	1‡		
Linfoma no Hodgkin	18	1‡		
Enfermedad de Hodgkin	3	1‡		
Mieloma múltiple	15	1‡		
Anemia aplásica	9	0‖		

(continúa en la página siguiente...)

Variables		Frecuencia		*Odds Ratio* [95%CI*]	*p*†
Toxicidades					
Hematológica	Si	48	1‡	3.22 [1.18; 8.79]	**0.019**§
	No	36	0‖		
Edema	Si	43	1‡	2.81 [1.08; 7.30]	**0.031**§
	No	41	0‖		
Comorbilidad					
EICH¶	Si	5	1‡	9.17 [0.97; 86.38]	0.040§
	No	79	0‖		
Infecciones					
Genitourinaria	Si	16	1‡	3.32 [1.08; 10.17]	**0.031**§
	No	68	0‖		
Sepsis	Si	16	1‡	6.03 [1.386-26.205]	**0.017**§
	No	68	0‖		
Medicinas usadas					
Vitaminas y suplementos	Si	67	1‡	2.78 [0.72;10.63]	0.124§
	No	17	0‖		
Ácido biliar	Si	62	1‡	24.32 [27.321; 261.608]	**0.004**§
	No	22	0‖		
Antianémico	Si	35	1‡	2.60 [1.02; 6.58]	**0.042**§
	No	49	0‖		
Antihemorrágico	Si	33	1‡	1.95 [0.77; 4.91]	0.155§
	No	51	0‖		
Anticoagulante	Si	20	1‡	3.12 [0.91;7.17]	0.046§
	No	64	0‖		
Diurético de asa	Si	55	1‡	2.56 [0.90;7.29]	0.074§
	No	29	0‖		
Antiviral	Si	79	1‡	0.164**	--
	No	5	0‖		
Inmunosupresor	Si	56	1‡	4.50 [1.38;14.69]	**0.009**§
	No	28	0‖		

*Intervalo de Confianza; †Valor de p; ‡Si; §Prueba Chi-Cuadrado; ‖No; ¶Enfermedad de injerto contra huésped; **Prueba exacta de Fisher

El modelo ajustado demostró que el mayor peso para el diagnóstico lo presentó el grupo caso, por lo que solo la Anemia Aplásica no presentó diferencia estadística entre los grupos. Las demás variables comprobadas se relacionaron con la probabilidad de realizar el RCMH en menor o mayor proporción, según los resultados mostrados en la Tabla 3.

El modelo final de regresión logística múltiple mostró un nivel de significación con un valor de $p < 0,05$, con evidencia estadística de asociación del grupo caso con las variables sepsis y ácido biliar. Por lo tanto, la posibilidad de que los pacientes de este estudio afectados por sepsis, que usaron ácido biliar para someterse a un retrasplante, fue mayor en relación a los pacientes que no desarrollaron sepsis y que no usaron dichos medicamentos.

Cabe mencionar que la Hipótesis 1, para este estudio de "Variables clínicas y sociodemográficas, están asociadas a la necesidad de realizar el RCMH en los pacientes sometidos a TCMH", fue probado y aceptado.

La probabilidad de supervivencia acumulada se calculó a partir del número total de pacientes investigados en este estudio (n = 84), entre los cuales 49 (58,33%) completaron el tratamiento y fueron dados de alta del hospital, mientras que 35 (41,67%) fallecieron. El tiempo cero (inicial) considerado fue el ingreso del paciente al servicio en cuestión para iniciar el tratamiento y el cierre se caracterizó por la finalización del tratamiento (cuando el paciente fue dado de alta del hospital o murió). El tiempo mínimo de supervivencia fue de 6,67 meses y el máximo de 91,7 meses. La supervivencia media general (SG) fue de 26,97 meses y 50% de la muestra tuvo una SG de 17,55 meses.

En general, a mayor número de meses, menor SG. La Figura 2, a continuación, muestra la curva SG del número total de individuos analizados en este estudio.

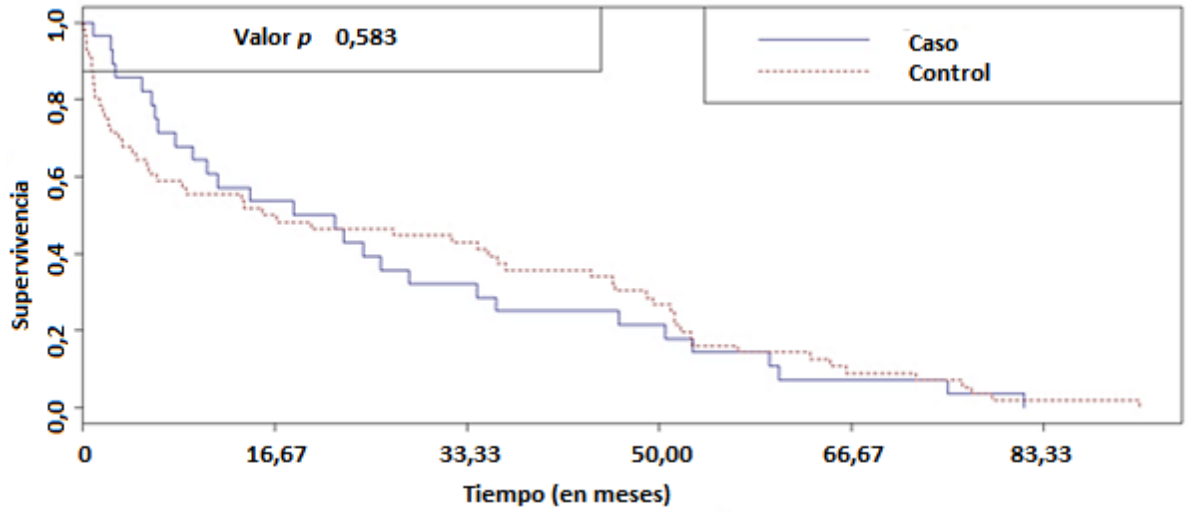

Figura 2 – Curva de supervivencia general entre los grupos caso y control. Natal, RN, Brasil, 2019 (n=84)

No hubo diferencia estadísticamente significativa para SG entre los grupos (*Log Rank* = 0,583). Al determinar la supervivencia por grupo de estudio, se pudo observar que la curva se mantuvo similar para ambos hasta el desenlace (Figura 2), ya sea el tratamiento completo o la muerte, con una pequeña diferencia para el grupo control en el cual el SG fue hasta 91,7 meses, en comparación con el grupo caso, que fue de aproximadamente 80 meses.

Discusión

La descripción del perfil epidemiológico de los pacientes trasplantados revela un ligero predominio del sexo masculino con diagnóstico de leucemia mieloide aguda, siendo la principal causa de muerte la sepsis. Los datos sociodemográficos en un estudio multicéntrico realizado en Europa que hizo un seguimiento retrospectivo de pacientes con recurrencia de leucemia aguda, después del primer TCMH, son similares a los encontrados en este estudio en el cual la edad media de los pacientes fue de 36,76 años, 58,04% eran hombres, 21% tuvo una supervivencia de ± 24 meses, 90% de los pacientes fallecieron y las causas más frecuentes fueron: enfermedad progresiva con 136 (55,06%), sepsis con 34 (13.76%), y con EICH 29 (11.74%)[11].

El RCMH se considera un procedimiento complejo y agresivo, ya que expone a los pacientes a un nuevo régimen de acondicionamiento y toxicidades debilitantes. La primera fase del trasplante demanda cuidados específicos con un equipo multidisciplinario que ofrezca apoyo asistencial durante la hospitalización y en el postrasplante, con atención en ambulatorio. El tratamiento es largo e implica riesgos que predisponen al paciente a una amplia gama de complicaciones que necesitan ser administradas para que no amenacen su supervivencia y calidad de vida[12-13].

El post-TCMH alogénico puede presentar algunas complicaciones como infecciones, toxicidades, EICH y fracaso del injerto, las que son las principales causas de hospitalización prolongada y muerte[14-15]. Los mecanismos celulares y moleculares que median el rechazo del injerto también son desencadenantes del desarrollo de EICH y su control se realiza mediante el uso de inmunosupresores. Esas complicaciones son problemas importantes, causan morbilidad y mortalidad significativas, limitan el éxito del trasplante y pueden culminar en la necesidad de RCMH[4].

El fracaso del injerto y de la recidiva de la enfermedad son los principales motivos que llevan al retrasplante mencionados en un estudio[16]. Los factores asociados con el fracaso del injerto incluyen: incompatibilidad con ALH, enfermedad subyacente, tipo de régimen de acondicionamiento, fuente de CPH empleada, dosis baja de CMH, agotamiento de células T ex vivo, incompatibilidad mayor ABO, injertos de mujeres donantes a hombres receptores, estado de la enfermedad en el momento del trasplante, infección o sepsis y falta de adherencia al tratamiento farmacológico con ácido ursodesoxicólico e inmunosupresores en el periodo post-TCMH[17]. Estos dos últimos mencionados fueron señalados por los resultados de esta investigación como factores que aumentan las posibilidades de retrasplante.

La recaída es la principal causa de fracaso del tratamiento y su pronóstico es pésimo[18]. Las células malignas pueden escapar de la lesión citotóxica - asociada con el régimen de acondicionamiento previo al trasplante y con el control inmunitario creado por la reconstitución medular e inmunitaria en el postrasplante y causar la recidiva de la enfermedad que no responde a los fármacos quimioterapéuticos utilizados previamente - lo que requiere un arsenal de fármacos más citotóxicos[19].

El TCMH afecta a la microbiota intestinal, microbioma-metaboloma y eje el hepático, lo que puede alterar la homeostasis intestinal y la gravedad de la EICH[20]. El uso de ácido ursodesoxicólico se considera útil en la profilaxis y tratamiento de algunas afecciones hepáticas, especialmente en la EICH por ser una de las razones que puede llevar a la necesidad del RCMH, de acuerdo con los resultados presentados por este estudio. Un estudio retrospectivo investigó el uso de ácido ursodesoxicólico y encontró una disminución en la incidencia del síndrome de obstrucción sinusoidal y en otras complicaciones hepáticas[21].

El ácido biliar comúnmente utilizado en los protocolos del TCMH es el ursodesoxicólico; su uso inadecuado con dosis inferiores a las prescritas tuvo una relación directa con el retrasplante (OR = 16,12; CI = 95%: 2,05-128,12; p = 0.001) entre los participantes de este estudio con respecto a los factores protectores contra EICH y otras enfermedades hepáticas. El hígado es uno de los órganos que puede ser afectado por el EICH; cambios significativos en los niveles séricos de bilirrubina y fosfatasa alcalina pueden indicar la participación en ese resultado adverso[22-24].

El inmunosupresor se usa para evitar el rechazo del injerto y la necesidad de realizar el RCMH; el uso inapropiado de dicho medicamento, en este estudio, está relacionado con mayores posibilidades del RCMH (OR = 4,50; CI = 95 %; 1,38-14,69; p = 0,009), lo que significa que ingerir una dosis inferior a la recomendada en la prescripción médica aumenta la posibilidad de un nuevo trasplante. Los pacientes que realizaron un trasplante alogénico reciben rutinariamente inmunosupresión comenzando con D-1 (un día antes del procedimiento) para evitar el rechazo o falla del injerto y durante mucho tiempo después de TCMH con inhibidores de la calcineurina y otros medicamentos[4].

Sin embargo, la polifarmacia que experimentan los pacientes que utilizan diversos medicamentos orales, especialmente en la fase ambulatoria post-TCMH, es un factor limitante que dificulta la adherencia al tratamiento de manera adecuada y continuada[25-26]. Sin la ingestión correcta de las dosis diarias de medicación, como inmunosupresores y ácido ursodesoxicólico, el paciente puede progresar a falla del injerto, a la recurrencia de la enfermedad o EICH, como lo demuestran los resultados de este estudio.

Dichos medicamentos se recetan para controlar síntomas, infecciones, rechazo del injerto y como apoyo de otros medicamentos, entre otros. El esquema terapéutico es complejo debido al tipo, número, diferente horario de medicamentos y a frecuentes cambios en las recetas. Los pacientes y familiares asumen la carga de administrar la polifarmacia después del alta médica. La adherencia es esencial para minimizar las posibilidades de infección, EICH o recaída de la enfermedad[25-26].

Aunque esta estrategia ha respaldado grandes avances en la medicina moderna de trasplantes, especialmente en el control del rechazo agudo, está vinculada a problemas significativos que incluyen la toxicidad de los medicamentos y el aumento del riesgo de infecciones oportunistas, entre otros. Además, el régimen inmunosupresor elegido puede controlar insuficientemente el rechazo del injerto o su fracaso, así como el EICH. Como resultado, muchos pacientes tienen una necesidad de retrasplante, lo que puede ser un desafío clínico al estar limitado por la baja disponibilidad de órganos, tejidos o células donadas[4].

Factores sociodemográficos como baja educación, bajo nivel socioeconómico y falta de apoyo social, pueden estar directamente relacionados con las tasas de infección, ya que el paciente puede no entender las indicaciones para evitar contagios o no tener las condiciones económicas suficientes para continuar con el tratamiento necesario. Un estudio, realizado por investigadores de varios países, resaltó que 66,49% de los pacientes no adhirieron al uso de fármacos inmunosupresores[27].

La dificultad en la adherencia a la terapia con medicamentos después de TCMH puede tener un impacto negativamente significativo en la supervivencia, ya que aumenta el riesgo de desarrollar infecciones y recaídas de la enfermedad, que constituyen algunos de los motivos con

mayores *Odds Ratios* para la necesidad de retrasplante, señalados por este estudio[28].

Las infecciones pueden progresar fácilmente para sepsis en pacientes inmunodeprimidos candidatos al TCMH[29]. Como se muestra en los resultados de este estudio, los pacientes con sepsis tienen más probabilidades de someterse a un nuevo trasplante (OR = 6,03; CI = 95%: 1,386-26,205; p = 0,017).

Los pacientes a menudo no pueden ingerir medicamentos por vía oral con la aparición de mucositis orofaríngea, náuseas y vómitos durante la hospitalización; así, las drogas orales que tienen presentación intravenosa son sustituidas. Sin embargo, la presentación farmacéutica de los ácidos biliares solo se presenta en tabletas de 50 mg, 150 mg y 300 mg; los comprimidos de 300 mg generalmente se prescriben cada 12 horas para los protocolos de trasplante alogénico. Como se discutió anteriormente, el ácido biliar fue un factor protector contra la EICH hepática, el síndrome de obstrucción sinusoidal y la dislipidemia, entre otros que afectan al hígado.

Las enfermedades que retornan después de un primer TCMH debido al fracaso o rechazo del injerto, suelen presentar un mal pronóstico. El intento de lograr un mejor resultado para la supervivencia del paciente con la adición de un RCMH aumentó la supervivencia general en un 10 %. La indicación de retrasplante solo se concentra en pacientes con enfermedad persistente después del primer TCMH y por las razones mencionadas anteriormente[5].

El RCMH parece un enfoque poco prometedor, pero hay pocas opciones de tratamiento para la recaída después del primer trasplante, por ejemplo la quimioterapia con nuevos medicamentos, la infusión de linfocitos de donante para trasplante alogénico y el retrasplante o una combinación de ellos. En este contexto, el RCMH es el tratamiento que favorece mayor SG[7,16].

En un estudio norteamericano realizado con niños y adolescentes con recidiva de leucemia mieloide aguda después de un primer TCMH, se determinó que la supervivencia fue del 88% a los 100 días, del 56% a los 12 meses y del 48% a los 120 meses. Este hecho sugiere que el RCMH después del fracaso inicial del trasplante dio como resultado una supervivencia libre de la enfermedad, a largo plazo, de 50 % de niños con leucemia mieloide aguda recurrente[30].

Los pacientes sometidos a TCMH o RCMH generalmente requieren cuidados complejos y cuidados de enfermería en todas sus fases, desde la indicación del paciente para realizar el procedimiento hasta su alta hospitalaria y seguimiento en el hospital. En este contexto, es urgente implementar la Sistematización de la Atención de Enfermería (SAE) y el cumplimiento de todas sus etapas[31-33], dado que el paciente puede evolucionar rápidamente para complicaciones asociadas a la enfermedad de base o a toxicidades.

Se espera que la promoción de datos que respalden la toma de decisiones y las implementaciones adecuadas, en la atención al paciente, contribuyan sustancialmente para mejorar la práctica clínica de los profesionales de la salud, especialmente las enfermeras, y convertirlos en profesionales resolutivos, en la atención al paciente, al ser capaces de reconocer los posibles factores de riesgo responsables de las situaciones del RCMH.

Es importante que el equipo multidisciplinario, especialmente de enfermería, desarrolle planes de atención que apoyen la adherencia del paciente al tratamiento y hagan un uso correcto de las dosis de medicamentos (como inmunosupresores y ácido ursodesoxicólico) como una forma de minimizar el inicio de infecciones, las recaídas de la enfermedad y el fracaso del injerto, ya que estos constituyen factores importantes que llevan al retrasplante.

Además de un plan de atención personalizado que se adapte a las necesidades de salud de cada paciente, es fundamental invertir en apoyo social, que puede ser representado por la figura del familiar/cuidador y el equipo de salud, especialmente el equipo de enfermería. Se debe desarrollar un trabajo en equipo que involucre al paciente, al familiar/cuidador y a los profesionales de la salud, con un enfoque en mejorar la calidad de vida y la supervivencia después del retrasplante.

Como se trata de un estudio con una fuente de datos secundaria, cabe señalar que pueden existir algunos sesgos, como pérdida de información por fallas en los registros y sistemas de información. Además, también se enfatiza el tamaño de la muestra y el diseño del estudio, porque a pesar de cumplir con los objetivos propuestos y dar respuesta a la pregunta de investigación y a la hipótesis propuesta, 84 registros médicos no estandarizaron el contexto de TCMH y RCMH en Brasil, lo que no permite hacer generalizaciones y análisis estadísticos más elaborados.

Conclusión

Este estudio de caso-control presentó evidencia científica relevante sobre el desempeño del RCMH en cuanto al perfil clínico-epidemiológico y realizó una comparación de los factores asociados al procedimiento y a la supervivencia del paciente. Se concluye que el factor predictivo del retrasplante, en la muestra estudiada, fue la recaída de la enfermedad. Las variables clínicas sepsis y ácidos biliares mostraron una relación directa y *Odds Ratio* con el retrasplante. Los factores sociodemográficos también están relacionados con

el RCMH, especialmente en cuanto a la importancia de la adherencia al tratamiento, incluso en las fases intrahospitalaria y post-TCMH.

Agradecimientos

El equipo de investigación agradece al Hospital Rio Grande por otorgar la carta de consentimiento y la autorización para llevar a cabo la investigación, así como a los pacientes por aceptar participar en este estudio y haber dado un relevante aporte a la ciencia.

Referencias

1. Fernandes JF, Bonfim C. Hematopoietic stem cell transplantation for Inborn Errors of Immunity. JBMTCT [Internet]. 2021 [cited 2020 Jul 30];2(4):104-8. Available from: https://doi.org/10.46765/2675-374X.2021v2n4p146

2. Azevedo IC, Ferreira MA Júnior, Aquino LAP, Oliveira AA, Cruz GKP, Cardoso AIQ, et al. Epidemiologic Profile of Patients Transplanted with Hematopoietic Stem Cells in a Reference Service in the State of Rio Grande do Norte, Brazil. Transplant Proc [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 11];50(3):819-23. doi: https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.02.015

3. Sarmiento M, Ramirez P, Jara V, Bertin P, Galleguillos M, Rodriguez I, et al. Haploidentical transplantation outcomes are comparable with those obtained with identical human leukocyte antigen allogeneic transplantation in Chilean patients with benign and malignant hemopathies. Hematol Transfus Cell Ther [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 21];42(1):40-5. Available from: https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.01.010

4. Thangavelu G, Blazar BR. Achievement of tolerance induction to prevent acute graft-vs.-host disease. Front Immunol [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 11];10:319. Available from: https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00309

5. Burt RK, Balabanov R, Burman J, Sharrack B, Snowden JA, Oliveira MC, et al. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA [Internet]. 2019 [cited 2020 May 15];321(2):165-74. Available from: https://doi.org/10.1001/jama.2018.18743

6. Hierlmeier S, Wölfl M, Schlegel PG, Wiegering V. Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients – A retrospective analysis over 11 years. PLoS One [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 26];13(10):e0204914. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204914

7. Azevedo IC, Bezerril MS, Soares RDA, Vitor AF, Nascimento AAA, Azevedo VD, et al. Hematopoietic stem cell retransplantation: concept analysis and development from Rodgers' evolutionary perspective. Res Society Develop [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 24];10(16):e382101623995. Available from: https://doi.org/10.33448/rsd-v10i16.23995

8. Yaniv I, Krauss AC, Beohou E, Varotto S, Peters C, Bader P. Second hematopoietic stem cell transplantation for post-transplantation relapsed acute leukemia in children: a retrospective EBMT-PDWP study. Biol Blood Marrow Transplant [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 31];24(8):1629-42. Available from: https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.03.002

9. Rodrigues JAP, Stelmatchuk AM, Lacerda MR, Galvao CM. Covid-19 containment measures adopted in bone marrow transplantation service. Rev Bras Enferm [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 27];73(2). Available from: https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0476

10. Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Regulamenta a pesquisa com seres humanos no Brasil [Internet]. Diário Oficial da União, 13 de junho de 2013 [cited 2018 Oct 01]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html

11. Andreola G, Labopin M, Beelen D, Chevallier P, Tabrizi R, Bosi A, et al. Long-term outcome and prognostic factors of second allogeneic hematopoietic stem cell transplant for acute leukemia in patients with a median follow-up of ≥10 years. Bone Marrow Transplant [Internet]. 2015 [cited 2019 Sep 27];50:1508-12. Available from: https://doi.org/10.1038/bmt.2015.193

12. Silva D, Zanis J Neto, Dóro MP, Menegatti CL. Narrative review about psychological assessment in hematopoietic stem cell pre-transplant patients. Braz J Develop [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 01];7(2):16048-69. Available from: https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/24787/19765

13. Gomes IM, Lacerda MR, Hermann AP, Rodrigues JAP, Zatoni DCP, Tonin L. Care performed by family caregivers of children submitted to hematopoietic stem cell transplantation. Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep 29];27:e3120. Available from: https://doi.org/10.1590/1518-8345.2298-3120

14. Russo R, Mendes ET, Levin AS, Dulley F, Oliveira MS, Yasuda, MAS, et al. Bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplantation outpatients: risk factors for hospitalization and death. Rev Inst Med Trop São Paulo [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 9];61. Available from: https://doi.org/10.1590/S1678-9946201961003

15. Styczyński J, Tridello G, Koster L, Iacobelli S, Biezen AV, van der Werf S, at el. Death after hematopoietic stem

cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. Bone Marrow Transplant [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 9];54(8). Available from: https://doi.org/10.1038/s41409-019-0624-z

16. Vaht K, Göransson M, Carlson K, Ljungman P, Andersson PO, Brune M. High Graft-versus-host disease-free, relapse/rejection-free survival and similar outcome of related and unrelated allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia: a nationwide Swedish cohort study. Biol Blood Marrow Transplant [Internet]. 2019 [cited 2021 Oct 4];25(10):1970-4. Available from: https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.05.032

17. Sun YQ, Wang Y, Wang FR, Yan CH, Cheng YF, Chen YH, et al. Graft failure in patients with hematological malignancies: a successful salvage with a second transplantation from a different haploidentical donor. Front Med (Lausanne) [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 4];8:604085. Available from: https://doi.org/10.3389/fmed.2021.604085

18. Rautenberg C, Germing U, Haas R, Kobbe G, Schroeder T. Relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation: prevention, detection, and treatment. Int J Mol Sci [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 4];20(1):1-20. Available from: https://doi.org/10.3390/ijms20010228

19. Elmariah H, Brunstein CG, Bejanyan N. Immune reconstitution after haploidentical donor and umbilical cord blood allogeneic hematopoietic cell transplantation. Life [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 3];11(2):102. Available from: https://doi.org/10.3390/life11020102

20. Fujiwara H. Crosstalk between intestinal microbiota derived metabolites and tissues in allogeneic hematopoietic cell transplantation. Front Immunol [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 30];12:e703298. Available from: https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.703298

21. El-Serafi I, Remberger M, Ringdèn O, Törlén J, Sundin M, Björklund A, et al. Reduced risk of sinusoidal obstruction syndrome of the liver after busulfan-cyclophosphamide conditioning prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clin Transl Sci [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 9];13(2):293-300. Available from: https://doi.org/10.1111/cts.12709

22. Pereira AZ, Vigorito AC, Almeida AM, Candolo AA, Silva ACL, Brandão-Anjos AEP, et al. Brazilian nutritional consensus in hematopoietic stem cell transplantation: graft-versus-host disease. Einstein (São Paulo) [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 4];18:1-20. Available from: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AE4799

23. Mohty M, Malard F, Abecasis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Prophylactic, preemptive, and curative treatment for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a position statement from an international expert group. Bone Marrow Transplant. [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 9];55:485-95. Available from: https://doi.org/10.1038/s41409-019-0705-z

24. Michonneau D, Latis E, Curis E, Dubouchet L, Ramamoorthy S, Ingram B, et al. Metabolomics analysis of human acute graft-versus-host disease reveals changes in host and microbiota-derived metabolites. Nature Commun [Internet]. 2019 [cited 2021 Dec 30];10:e5695. Available from: https://doi.org/10.1038/s41467-019-13498-3

25. Ribaut J, Leppla L, Teynor A, Valenta S, Dobbels F, Zullig LL, et al. Theory-driven development of a medication adherence intervention delivered by eHealth and transplant team in allogeneic stem cell transplantation: the SMILe implementation science project. BMC Health Serv Res [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 11];20(827). Available from: https://doi.org/10.1186/s12913-020-05636-1

26. Ice LL, Bartoo GT, McCullough KB, Wolf RC, Dierkhising RA, Mara KC, et al. A prospective survey of outpatient medication adherence in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. Biol Blood Marrow Transplant [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 01];26(9):1627-34. Available from: https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.05.020

27. Song Y, Chen S, Roseman J, Scigliano E, Redd WH, Stadler G. It takes a team to make it through: the role of social support for survival and self-care after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Front Psychol [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 01];12:624906. Available from: https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.624906

28. García-Basas L, Sánchez-Cuervo M, Silanes EGSL, Pueyo-López C, Núñez-Torrón-Stock C, Herrera-Puente P. Evaluation of adherence and clinical outcomes in patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Farmacia Hospitalaria [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 13];44(3):87-91. Available from: https://doi.org/10.7399/fh.11352

29. Ferdjallah A, Young JAH, MacMillan ML. A Review of infections after hematopoietic cell transplantation requiring picu care: transplant timeline is key. Front Pediatr [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 13];9:634449. Available from: https://doi.org/10.3389/fped.2021.634449

30. Meshinchi S, Leisenring WM, Carpenter PA, Woolfrey AE, Sievers EL, Radich JP, et al. Survival after second hematopoietic stem cell transplantation for recurrent pediatric acute myeloid leucemia. Biol Blood Marrow Transplant [Internet]. 2003 [cited 2019 Oct 12];9(11):706-13. Available from: https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2003.08.003

31. Rodrigues JAP, Lacerda MR, Galvão CM, Gomes IM, Meier MJ, Caceres MTG. Nursing care for patients in post-transplantation of hematopoietic stem cells: an integrative review. Rev Bras Enferm [Internet]. 2021 [cited 2021

Dec 30];74(3):e20200097. Available from: https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0097
32. Pinho VFS. Clinical characteristics and complications of the haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide: implications for nursing. Rev Bras Cancerol [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 30];66(1):e-01361. Available from: https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n1.361
33. Sandri LCS, Pontes L, Bonfim CMS, Kusma SZ. Nursing diagnosis after hematopoietic stem cell transplant due to Fanconi anemia. Rev Bras Enferm [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 02];75(03):e20190864. Available from: https://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0864

Contribución de los autores

Concepción y dibujo de la pesquisa: Isabelle Campos De Azevedo, Marcos Antonio Ferreira Júnior, Allyne Fortes Vitor, Elen Ferraz Teston, Oleci Pereira Frota, Viviane Euzébia Pereira Santos. **Obtención de datos:** Isabelle Campos De Azevedo, Anália Andréia De Araújo Nascimento. **Análisis e interpretación de los datos:** Isabelle Campos De Azevedo, Marcos Antonio Ferreira Júnior, Anália Andréia De Araújo Nascimento, Oleci Pereira Frota, Viviane Euzébia Pereira Santos. **Análisis estadístico:** Isabelle Campos De Azevedo, Marcos Antonio Ferreira Júnior, Anália Andréia De Araújo Nascimento, Allyne Fortes Vitor, Elen Ferraz Teston. **Obtención de financiación:** Isabelle Campos De Azevedo, Marcos Antonio Ferreira Júnior. **Redacción del manuscrito:** Isabelle Campos De Azevedo, Marcos Antonio Ferreira Júnior, Anália Andréia De Araújo Nascimento, Allyne Fortes Vitor, Elen Ferraz Teston, Oleci Pereira Frota, Viviane Euzébia Pereira Santos. **Revisión crítica del manuscrito en cuanto al contenido intelectual importante:** Isabelle Campos De Azevedo, Marcos Antonio Ferreira Júnior, Allyne Fortes Vitor, Elen Ferraz Teston, Oleci Pereira Frota, Viviane Euzébia Pereira Santos.

Todos los autores aprobaron la versión final del texto.

Conflicto de intereses: los autores han declarado que no existe ningún conflicto de intereses.

Recibido: 23.12.2021
Aceptado: 11.02.2022

Editor Asociado:
Juan Manuel Carmona Torres

Copyright © 2022 Revista Latino-Americana de Enfermagem
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY.
Esta licencia permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de su obra, incluso con fines comerciales, siempre que le sea reconocida la autoría de la creación original. Esta es la licencia más servicial de las ofrecidas. Recomendada para una máxima difusión y utilización de los materiales sujetos a la licencia.

Autor de correspondencia:
Isabelle Campos de Azevedo
E-mail: isabellebr2511@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-5322-7987