



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**Prevalencia de Colitis Neutropénica y diarrea asociada a
Infección por *Clostridioides difficile* en pacientes con
Leucemia Linfoblástica Aguda bajo tratamiento
inmunosupresor, durante el periodo 2015 al 2020 en el
Instituto Nacional de Cancerología**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
HEMATOLOGÍA**

**PRESENTA
DRA. SÁNCHEZ CAMPOS SILVIA BERENICE**

**ASESORES DE TESIS
DRA. ALATORRE FERNÁNDEZ CYNTHIA PAMELA
DR. CERVERA CEBALLOS EDUARDO EMIR**



Ciudad de México, a 12 de Julio del 2022



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.

AGRADECIMIENTOS

En primer agradezco a mis Padres; Son lo mejor que tengo, han estado siempre de manera incondicional, me han tendido su mano en mis triunfos y en mis fracasos; son sin duda las personas que, aunque caiga, estarán ahí siempre dispuestos a darme un abrazo, una palabra de aliento, su apoyo para salir de ese adelante.

A mis Amigos, en especial a los que hice en esta residencia, con quienes he tenido vivencias que solo nosotros podemos entender.

A cada uno de los médicos Hematólogos, que han contribuido para mi formación profesional y han sido participes de mi crecimiento a lo largo de este tiempo. De manera Particular a mis Asesores de Tesis por sus aportaciones, apoyo y tiempo para que se realizara este trabajo.

Al Instituto Nacional de Cancerología que ha sido mi casa durante estos 3 años.

“No hay medicamento como la esperanza, ningún incentivo tan grande y ningún tónico tan poderoso, como la expectativa de que ocurra algo mañana”

Orison Swett Marden...

ÍNDICE

I.	Agradecimientos.....	2
II.	Resumen.....	5
III.	Antecedentes.....	7
IV.	Justificación.....	13
V.	Planteamiento del Problema.....	14
VI.	Objetivos.....	15
VII.	Hipótesis.....	16
VIII.	Metodología.....	16
IX.	Análisis estadístico.....	26
X.	Aspectos éticos.....	27
XI.	Resultados.....	28
XII.	Discusión.....	41
XIII.	Conclusiones.....	43
XIV.	Referencias bibliográficas.....	44
XV.	Anexos.....	48

RESUMEN

Introducción

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una enfermedad heterogénea caracterizada por la transformación y proliferación de células progenitoras linfoides en médula ósea, sangre periférica y tejidos extramedulares. Los pacientes con LLA presentan riesgo mayor de desarrollar complicaciones infecciosas en los pacientes que reciben tratamiento citotóxico.

La prevalencia de infecciones por neutropenia en pacientes con LLA es de 54%; la infección por *Clostridioides difficile* (ICD) se presenta hasta en un 6% de los pacientes con LLA.

La colitis Neutropénica tiene una prevalencia del 4.6% en pacientes con LLA y se presenta en el nadir de quimioterapia, el cuadro clínico es muy similar a ICD, pero requiere de la exclusión diagnóstica de ICD.

Objetivo

Conocer la prevalencia de colitis neutropénica y diarrea asociada a *Clostridioides difficile* en pacientes con LLA bajo tratamiento de Quimio-Immunoterapia

Material y Métodos

Se incluyó la totalidad de pacientes con diagnóstico de LLA, tratados en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) del 1º de Enero del 2015 a 31 de diciembre del 2020.

Los datos obtenidos se registraron en una base de datos para su análisis. Se emplearon medidas de estadística descriptiva según la naturaleza de las variables. Para determinar las tasas de supervivencia se empleó el método de Kaplan-Meier.

Resultados

Se analizaron 54 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión de enero del 2015 a diciembre del 2020 obteniendo los siguientes resultados; 20 mujeres (36.4%) y 35 hombres. La prevalencia de Infección por *Clostridioides difficile* fue 5 (8.3%) para HyperCVAD, 8 (10.5%) en esquema BFM (Berlin-Frankfurt-München) y 2(8%) para CALGB 10403, sin significancia estadística. La prevalencia de Colitis Neutropénica fue de 26.7% en el esquema de tratamiento HyperCVAD, 30.3% en BFM y de 0% en CALGB 10403. La Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) fue de 6.8 meses y la Supervivencia Global (SG) de 15.08 meses en pacientes que presentaron Colitis Neutropénica e Infección por *Clostridioides difficile*.

Discusión

La prevalencia de diarrea asociada a Infección por *Clostridioides difficile* se registró en 9.3% mayor a lo reportado en la literatura con una prevalencia del 6% en una cohorte de pacientes con Leucemias agudas.

La prevalencia de Colitis Neutropénica fue del 24.2% en pacientes con LLA fue mayor a lo reportado en la literatura, ya que se ha estimado en un 5%.

Conclusión

La prevalencia de Colitis Neutropénica en los esquemas de Quimioterapia HyperCVAD, BFM, CALGB 10403 fue estadísticamente significativa por lo que hay diferencia entre los esquemas de quimioterapia a favor del esquema pediátrico. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la Supervivencia Global entre los esquemas de quimioterapia utilizados en los pacientes que presentaron evento de Colitis Neutropénica o ICD.

ANTECEDENTES

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una enfermedad heterogénea caracterizada por la transformación y proliferación de células progenitoras linfoides en médula ósea, sangre periférica y tejidos extramedulares.¹ Es la leucemia aguda más común en niños y su presentación en adultos corresponde sólo al 20%.²

Estudios epidemiológicos descriptivos han reportado una mayor incidencia de LLA en la población Hispana en comparación con otros grupos étnicos. Se ha estimado una incidencia mundial de LLA de 2.0 a 3.5 casos por cada 100,000 habitantes por año, mientras que en México la incidencia es mayor a 6/100,000 habitantes por año.³

De acuerdo a los reportes del Programa de Vigilancia Epidemiológica y Resultados Finales (SEER) de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) en Estados Unidos al diagnóstico hasta el 55.4% de los pacientes con LLA, son menores de 20 años, el 28% de los casos se diagnostican a los 45 años y sólo el 12.3% de los pacientes son mayores de 65 años.⁴ Gómez-Almaguer et al en un estudio multicéntrico en México de Leucemia aguda, reportaron una prevalencia del 51% de LLA con una mediana de 31 años de edad al diagnóstico.⁵

La presentación clínica es variable; los "síntomas B" (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna) se presentan en un 3-56% de los pacientes. Los signos de hematopoyesis ineficaz como anemia, neutropenia, trombocitopenia se encuentran en un 55-62%, 92% y 55% respectivamente. La adenopatía, esplenomegalia o hepatomegalia se presentan hasta en 20%. La afectación del SNC en el momento del diagnóstico se produce en el 5-8% de los pacientes. La LLA de células T puede presentarse con masa mediastinal.⁶

En la última revisión de la OMS del 2016, la LLA se clasifica en 13 categorías de acuerdo a las características inmunofenotípicas y anormalidades genómicas.⁷

Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

A pesar de que las tasas de curación superan el 90% en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), los adultos con LLA han tenido históricamente una supervivencia a largo plazo inferior al 40%.⁸ Sin embargo, los grandes avances científicos y terapéuticos de los últimos años han permitido mejorar significativamente los resultados. Esto ha sido impulsado tanto por una mejor estratificación del riesgo como por la selección de pacientes para el trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) en la primera remisión y por una expansión de las opciones de tratamiento eficaces.⁹

Un análisis de la base de datos del SEER del NIH demostró una mejoría en la supervivencia de los adultos en las dos últimas décadas, siendo la mayor mejora significativa en el grupo de adolescentes y adultos jóvenes (AAJ).¹⁰

Aunque no existe una definición uniformemente aceptada de los subgrupos de edad en la LLA, se puede considerar que los pacientes pediátricos clásicos de LLA van de 0 a 14 años, los adolescentes de 15 a 19 años, los adultos jóvenes de 20 a 39 años, los adultos de 40 a 60 años y adultos mayores con edades mayores de 65 años. Así AAJ engloba a los pacientes de 15 a 39 años de edad.¹¹

Algunos grupos de trabajo han comparado el resultado de la LLA en AAJ cuando se trata con un esquema de quimioterapia de base pediátrica o un esquema de adultos; El primero incorpora L- Asparaginasa, dosis altas y sostenida de esteroide así como vincristina, en comparación un régimen para adultos como Hyper-CVAD que utiliza mayores dosis de ciclofosfamida y antraciclina, en consecuencia es más mielotóxico.¹² Los resultados, cuando se comparan esquemas de tratamiento en AAJ, reportan una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años del 63 a 74%, cuando son tratados con esquemas de quimioterapia de base pediátrica y de 34 al 49% para esquemas de quimioterapia de adultos.¹³

Como se mencionó previamente, el pronóstico en adultos mayores es pobre, presentan tasas de curación menores al 20%. Una de las principales razones es que suelen presentar comorbilidades que disminuyen la tolerancia a esquemas de

quimioterapia intensivos, con aumento en las tasas de mortalidad relacionada a tratamiento, además de que no se ven beneficiados de Trasplante Alogénico de células Progenitoras Hematopoyéticas. Actualmente se encuentran en investigación nuevas estrategias de tratamiento que incorporan esquemas de quimioterapia no intensiva con inmunoterapia con respuestas completas (RC) del 65% a un año y SG del 65% y SLE del 55%.¹⁴

Estudio	Esquema de Quimioterapia	Edad	Número de pacientes	Años de seguimiento	SLE	SG %
Ruiz Delgado. ¹⁵ 2011.	Pediatric (simplified) Puebla	18-86	80	12	35	27%
	Adult-Mexico-City Hyper-CVAD	18-86	36	5	NA	10
Alacacioglu et al. ¹⁶ 2014	Pediatric-Berlin-Frankfurt-Münster	25	20	5	NA	59
	Adult Hyper-CVAD	31	30	5	NA	34
Rytting et al. ¹⁷ .2016	Pediatric-augmented-Berlin-Frankfurt-Münster	13-39	106	5	53 RC	60
	Adult Hyper-CVAD ± R	15-40	102	5	55 RC	60
El-Cheikh et al. ¹⁸ , 2017	Pediatric-Berlin-Frankfurt-Münster	16-51	38	3	77	76
	Adult Hyper-CVAD ± R	21-73	24	3	72	54
Stock W et al. ¹⁹ 2019	CALGB 10403	17-39	318	3	66	73

En México, el estudio más representativo corresponde al Grupo de trabajo en Leucemia Agudas (GLTA) con una cohorte de 559 pacientes, el cual reportó un 67.3% de pacientes categorizados como AAJ, 24.7% adultos, y 8.1% de adultos mayores, con una Supervivencia Global a 3 años de 22.1%; distribuida por grupo de edad en AAJ (25.7%) y adultos (17.4%). Los pacientes que murieron fueron el 73.3%, teniendo como causas principales la progresión de la enfermedad e infecciones.²⁰

Complicaciones Infecciosas en pacientes con LLA

Los pacientes con LLA presentan riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas durante las citopenias inducidas por el tratamiento de quimio-inmunoterapia. A pesar de los avances en las terapias antimicrobianas y la profilaxis, los pacientes pueden presentar infecciones graves, potencialmente mortales. El uso inadecuado y excesivo de antimicrobianos en estos pacientes inmunosuprimidos, ha favorecido aislamientos microbiológicos con organismos. multidrogo-resistentes, aumento en los días de estancia hospitalaria, así como incremento en el costo de tratamiento.²¹

Los factores relacionados para el desarrollo de infecciones se dividen en tres: los relacionados al paciente, al tratamiento y los específicos de la enfermedad. Entre los factores relacionados al paciente se incluye la edad, comorbilidades y el estado nutricional; los factores relacionados al tratamiento son el tipo de esquema de quimioterapia, colonización bacteriana, uso previo de antibióticos, uso de acceso vascular central y disrupción de barreras mucosas y, finalmente, entre los factores específicos de la enfermedad están los defectos en la inmunidad humoral y los defectos cuantitativos y cualitativos en leucocitos.²²

Los pacientes con leucemia aguda presentan una respuesta inflamatoria alterada por lo que la sintomatología y signos presentes durante la sepsis representan un reto dado que las infecciones suelen presentarse con cuadros clínicos atípicos. Además, suelen tener riesgo para una gran variedad de infecciones incluyendo bacterias gram negativas, gram positivas, infecciones fúngicas y oportunistas.²³

La prevalencia de infecciones por neutropenia en pacientes con LLA, es de 54% y varía de acuerdo con los factores previamente mencionados, incluyendo el tipo de tratamiento. Se ha estimado una mortalidad a 30 días del 6-10%.²³

Offidani M et. al. Encontraron que durante el tratamiento de inducción de LLA, el 50% de los pacientes desarrollaron infecciones asociadas a una mortalidad del 11%, y, durante el tratamiento de consolidación/mantenimiento, las infecciones se presentaron en 16%.²⁵

En una cohorte de 51 pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, en el Instituto Nacional de Cancerología se reportaron 62.7% de complicaciones a nivel pulmonar, 15.7% en piel y tejidos blandos, en tracto gastrointestinal e infección relacionada a catéter en 7.8% coincidiendo con los reportes en la literatura mundial.²⁶

En el anterior estudio, en 1 paciente se documentó infección por *Clostridioides difficile*. Se requiere individualizar el tratamiento de las complicaciones infecciosas con base en el estado de la enfermedad, así como la participación de especialistas en Infectología, con experiencia y altamente capacitados.

Infección por *Clostridioides difficile*

La infección por *Clostridioides difficile* (ICD) es una de las infecciones hospitalarias más comunes y una de las principales causas de diarrea infecciosa, representando el 15-25% de los episodios de diarrea asociada a los antibióticos.²⁷

El *Clostridioides difficile* (CD) es una bacteria anaerobia Gram positiva, formadora de esporas y es transmitida vía fecal-oral, frecuentemente por contacto entre personas infectadas sintomáticas o asintomática. Se ha descrito que las esporas de *Clostridioides difficile* se pueden mantener hasta 6 semanas en superficies. La mayoría de las formas vegetativas de CD ingeridas son eliminadas en el estómago y sólo un 1% del inóculo llega al intestino delgado. Cuando estas formas vegetativas llegan al ambiente anaerobio del ciego y colon en un hospedero susceptible, proliferan y colonizan la mucosa.²⁸

Las penicilinas, cefalosporinas, clindamicina y las fluoroquinolonas son factores de riesgo para presentar infección por ICD, se ha estimado un riesgo de desarrollo de CDI es de 8 a 10 veces mayor durante la terapia antimicrobiana y 4 semanas después, y 3 veces mayor en los siguientes 2 meses. Otros factores de riesgo descritos son la edad mayor a 65 años, días de hospitalización y colonización previa por *Clostridioides difficile*.²⁹

El cuadro clínico es heterogéneo, desde portador asintomático, episodios leves o moderados de diarrea o una colitis fulminante. Los síntomas asociados son fiebre, náusea, vómito, dolor abdominal, astenia, adinamia e hiporexia y las complicaciones son megacolon tóxico, perforación intestinal, disfunción orgánica múltiple y muerte.³⁰

El método más útil para realizar el diagnóstico ante la sospecha clínica de ICD es mediante el algoritmo de 2 pasos. Se recomienda realizar una primera prueba de alta sensibilidad como glutamato deshidrogenasa (GDH), o pruebas de detección de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT), mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR); en caso de resultado positivo, se debe confirmar el diagnóstico mediante detección de toxinas por técnica de inmunoensayo.³⁰

Hay pocos estudios epidemiológicos e ICD en nuestro país, uno de los más representativos corresponde a un estudio retrospectivo en 4 hospitales de 3 ciudades diferentes el cual reportó que, de los 487 casos de ICD incluidos, 43 (8.8%) fueron diagnosticados en 2012, 22 (4.5%) en 2013, mostrando un importante aumento en 2014, con 121 casos (24.8%), y 301 casos (61.8%) en 2015.³¹

La incidencia de ICD entre los pacientes con neoplasias hematológicas es mayor que entre los pacientes hospitalizados con otras comorbilidades. La leucemia aguda, la neutropenia prolongada, el trasplante de células hematopoyéticas e inmunosupresión son los factores de riesgo que se asocian a una mayor incidencia.³²

No hay estudios epidemiológicos sobre ICD en adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda. En población pediátrica se ha reportado una incidencia del 12 al 20%³³

Enterocolitis Neutropénica

Quigley y cols. Reportaron una prevalencia de 4.6% de Enterocolitis Neutropénica (EN) en pacientes con LLA.³⁴ Dadas sus potenciales complicaciones, requiere de un diagnóstico certero y oportuno. Los criterios diagnósticos mayores incluyen neutropenia, fiebre, edema de la pared intestinal determinado por tomografía computarizada o ultrasonido. Los criterios menores son síntomas no específicos

como dolor abdominal, distensión, diarrea o hemorragia de tubo digestivo bajo. ³⁵
La mortalidad relacionada es del 32.1% en las unidades de cuidados intensivos y de 40%, en los pacientes hospitalizados debido a sepsis, necrosis y perforación.
Dentro de los diagnósticos diferenciales de la EN, se debe descartar la infección por *Clostridioides difficile*.³⁶

JUSTIFICACIÓN

Hay pocos estudios que evalúen la prevalencia de Colitis neutropénica e Infección asociada a *Clostridioides difficile* en población mexicana, la mayoría de estudios reportados en la literatura corresponden a pacientes en las Unidades de Cuidados críticos, la información se reduce en pacientes con enfermedades Hemato-Oncológicas, en específico para los pacientes con el diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en adultos, al momento en nuestro país no hay información; la mayoría de datos obtenidos se traslapan de población oncológica de raza blanca y de éstos una pequeña proporción corresponde a paciente hematológico con Leucemia Aguda.

El Instituto Nacional de Cancerología es un hospital de referencia nacional que cuenta con un número amplio de pacientes Hemato-Oncológicos, siendo la Leucemia Linfoblástica Aguda una de las enfermedades más frecuentes en el piso de hospitalización, ya que tienen tiempos de estancia prolongados debido a los esquemas actuales de tratamiento de Quimio-Inmunoterapia que se utilizan, así como complicaciones relacionadas a tratamiento entre ellas la neutropenia febril e infecciones

El presente estudio proporcionará información sobre la prevalencia de colitis neutropénica e infección por *Clostridioides difficile* en pacientes bajo tratamiento de Quimio-Inmunoterapia diagnosticados y tratados en nuestro hospital además de conocer las características de la población adulta, complicaciones, mortalidad, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

Lo anterior es relevante, ya que permitirá elaborar recomendaciones sobre el tratamiento de la LLA, se podrá analizar las posibles causas y realizar los ajustes para prevenir estas complicaciones durante el tratamiento de los pacientes

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enterocolitis neutropénica y la infección por *Clostridioides difficile* son dos complicaciones que se pueden presentar durante el tratamiento de quimio-inmunoterapia en los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda. En México la Incidencia de LLA se ha estimado en 6 por cada 100 000 habitantes y, al momento, no hay estudios en los que se haya descrito la prevalencia de estas dos infecciones, así como las implicaciones de las mismas en el desenlace de la enfermedad (mortalidad). Será importante identificar las características clínicas, factores de riesgo y diferencias entre los esquemas de Quimioterapia Intensiva utilizados en nuestra población, para realizar modificaciones en el tratamiento de la LLA, así como incrementar las medidas de prevención.

¿Cuál es la prevalencia de colitis neutropénica y diarrea asociada a *Clostridioides difficile* en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda bajo tratamiento inmunosupresor, durante el periodo 2015 al 2020 en el Instituto Nacional de Cancerología?

OBJETIVO PRINCIPAL

Describir la prevalencia de colitis neutropénica y diarrea asociada a *Clostridioides difficile* en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda bajo tratamiento de Quimio-inmunoterapia, durante el periodo 2015 al 2020 en el Instituto Nacional de Cancerología.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Comparar la prevalencia de Colitis neutropénica y diarrea asociada a *Clostridioides difficile* en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, bajo tratamiento de Quimioterapia de Inducción con Hyper-CVAD y Quimioterapia de inducción con esquema pediátrico con o sin inmunoterapia.
2. Determinar los factores de riesgo clínicos y de laboratorio, en relación con la severidad del cuadro clínico de Colitis neutropénica y diarrea por *Clostridioides difficile* en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda.
3. Describir las complicaciones de Colitis neutropénica y diarrea asociada a *Clostridioides difficile*, en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda.
4. Determinar el impacto de la Colitis neutropénica y Diarrea por *Clostridioides difficile* en el retraso de quimioterapia y su impacto en el desenlace de respuesta de la Leucemia Linfoblástica Aguda.

HIPÓTESIS

Hay una mayor prevalencia de Colitis Neutropénica e infección por *Clostridioides difficile* en el tratamiento de los esquemas de quimioterapia, HyperCVAD y esquemas pediátricos en los en pacientes con leucemia linfoblástica, comparado a lo reportado en pacientes sin esta enfermedad.

MÉTODOS

Diseño del estudio: Se trata de un estudio retrospectivo observacional que incluirá a pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cancerología con el diagnóstico Leucemia Linfoblástica Aguda, que cumplan los criterios de inclusión.

Temporalidad: se prevé que el protocolo dure 6 meses.

Sujetos de estudio

- Población objetivo: todos los pacientes con leucemia linfoblástica de reciente diagnóstico
- Población accesible: pacientes consecutivos con LLA de reciente diagnóstico, tratados en el instituto nacional de cancerología.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con LLA aguda de Novo candidatos a tratamiento en el Instituto Nacional de Cancerología del 2015 al 2020
- Pacientes con rango de edad 18-60 años

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Ausencia de información completa en el expediente clínico
- Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en Recaída.
- Pacientes que inician esquema de quimioterapia con proceso infeccioso ya instaurado o sospechado
- Pacientes sometidos a cirugía 30 días antes de la QT

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Expediente incompleto
- Pacientes con tratamiento previo en otro Instituto, con excepción de esteroides.
- Pacientes que tuvieran más de 7 días en otro Instituto u Hospital, antes de llegar al INCAN, con antibióticos de amplio espectro.

Operacionalización de variables

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN	
		CONCEPTUAL	OPERACIONAL
Edad	Cuantitativa continua	Edad cumplida en años al diagnóstico	Número en años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Características anatomofisiológicas del paciente	Mujer Hombre
Tipo de Leucemia	Cualitativa dicotómica	Tipo de Leucemia Linfoblástica Aguda determinada por Inmunofenotipo	Células B Células T
Índice de Masa Corporal	Cuantitativa continua	Resultado de dividir los kilogramos de peso del paciente por el cuadrado de la estatura en metros	Número Absoluto
ECOG	Cualitativa Politómica	Valoración de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía.	ECOG 0, ECOG 1 ECOG 2 ECOG 3 ECOG 4 ECOG 5
Fecha de Diagnóstico LLA	Cuantitativa Continua	Fecha de Diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda confirmada por Inmunofenotipo.	Número absoluto en días, meses y año
Esquema de Quimioterapia	Cualitativa Politómica	Esquema de Quimioterapia ya establecido por los Grupos de Leucemia propuesto al paciente en la inducción de la Enfermedad PIR (Esquema Pediátrico Inspirado)	HyperCVAD PIR
Hemoglobina	Cuantitativa continua	Parámetro hematológico de laboratorio obtenido de la BH al diagnóstico de LLA	Número en $10^3/\text{mm}^3$
Leucocitos	Cuantitativa continua	Parámetro hematológico de laboratorio obtenido de la BH que mide el número de células nucleadas en la sangre al diagnóstico de LLA	Número en $10^3/\text{mm}^3$
Neutrófilos Absolutos	Cuantitativa Continua	Parámetro hematológico de laboratorio obtenido de la BH que mide el número de Neutrófilos totales en la sangre al diagnóstico de LLA	Número en $10^3/\text{mm}^3$
Plaquetas	Cuantitativa continua	Parámetro hematológico de laboratorio obtenido de la BH al diagnóstico de LLA mide los fragmentos procedentes de la célula precursora de la médula ósea o megacariocitos	Número en $10^3/\text{mm}^3$

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN	
		CONCEPTUAL	OPERACIONAL
DHL	Cuantitativa continua	Parámetro de laboratorio obtenido de las Pruebas de función Hepática al diagnóstico de LLA. Evalúa el daño tisular	Número en UI/L
Albúmina	Cuantitativa continua	Parámetro de laboratorio obtenido de las Pruebas de función Hepática al diagnóstico de LLA. Valora la cantidad de Proteína en plasma sanguíneo, es un parámetro indirecto de desnutrición	Número en mg/dL
Citogenética	Cualitativa politómica	Resultado del análisis cromosómico del cultivo de células de la médula ósea para identificar cromosomas anormales	Diploide t (9;22) t(v;11q23) Hiperdiploide Hipodiploide Complejo Otro
Estudio Molecular	Cualitativa politómica	Hibridación fluorescente in situ(FISH) es una técnica citogenética de marcaje de cromosomas mediante la cual estos son hibridados con sondas que emiten fluorescencia y permiten la visualización, distinción y estudio de los cromosomas, así como de las anomalías que puedan presentar Reacción en cadena de Polimerasa (PCR) que permite realizar análisis molecular cuantitativo para detectar cambio en el número de copias de uno o más exones asociados a un gen	t (9;22) 11q23 Otro
Infiltración a SNC	Cualitativa politómica	Afectación de la Leucemia Linfoblástica Aguda en Sistema Nervioso Central determinada mediante estudio de Resonancia Magnética al documentar reforzamiento meníngeo o lesiones focales en SNC y Análisis citológico y de citometría de flujo de Líquido Cefalorraquídeo	Ausente RMI Citología

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN	
		CONCEPTUAL	OPERACIONAL
Rituximab	Cualitativa Dicotómica	Uso de Anticuerpo monoclonal antiCD20 en los esquemas de Quimioterapia de los pacientes con LLA	No SI
Índice de Comorbilidad de Charlson	Cualitativa Politómica	Parámetro obtenido de la puntuación de escala establecida acorde a número y tipo de comorbilidades en un paciente al momento de diagnóstico de LLA, el cual incluye infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular periférica, demencia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, úlcera gastrointestinal, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular, enfermedad del tejido conectivo, enfermedad hepática, hemiplejía, lesión renal moderada o grave, diabetes mellitus, linfoma, leucemia, VIH, y tumor metastásico	Comorbilidad Ausente Comorbilidad Baja Comorbilidad Alta
Remisión Completa Hematología	Cualitativa dicotómica	Caracterizada por un número de blastos <5% en médula ósea, ausencia de enfermedad extramedular, conteo absoluto de neutrófilos >1000 x10 ³ /mm ³ conteo plaquetario >100000 x10 ³ /mm ³ , independencia de soporte transfusional de glóbulos posterior al primer ciclo de Quimioterapia de Inducción	Si No
Enfermedad Mínima Residual al término de QT de Inducción	Cualitativa Dicotómica	Resultado del análisis de la muestra de médula ósea mediante citometría de flujo de 6 colores para determinar la presencia de blastos de características Linfoides en pacientes con Remisión Completa Hematológica	Indetectable Positiva
VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN	
		CONCEPTUAL	OPERACIONAL

Fecha de Diagnóstico de Colitis Neutropenia o Diarrea asociada a Clostridioides difficile	Cualitativa continua	Fecha de Diagnóstico de Colitis Neutropénica confirmada mediante Tomografía computarizada o Mediante Toxina AB de Clostridioides difficile	Número absoluto en días, meses y año
Episodios Previos de Neutropenia Febril	Cuantitativa Continua	Conteo absoluto de neutrófilos <math><500 \times 10^3/mm^3</math> y temperatura mayor a 38.3°C ó 38°C por una hora en Nadir de Quimioterapia de Inducción o consolidación que requirieron de Hospitalización	Número absoluto
Aislamiento Microbiológico en episodio Previo de Neutropenia febril	Cualitativa Politómica	Aislamiento Microbiológico en episodio Previo de Neutropenia febril al diagnóstico de Colitis Neutropénica o Diarrea asociada a Clostridioides Difficile de un Cultivo de Sitio Estéril	Sin Aislamiento Staphylococcus aureus metilino resistente}... Staphylococcus aureus metilino resistente Staphylococcus aureus metilino sensible Enterococcus faecium Enterococcus faecalis Estreptococcus sp Escherichia coli Escherichia coli BLEE Klebisella sp Otras enterobacterias (enterobacter, proteus, etc) Pseudomonas aeruginosa Pseudomonas aeruginosa MDR Acinetobacter sp Stenotrophomonas maltophilia Candida sp Candida glabrata Candida albicans Aspergillus
Tratamiento Antibiótico en episodio previo de Neutropenia Febril	Cualitativa Politómica	Tratamiento antimicrobiano que recibió el paciente con LLA en episodio previo de Neutropenia febril.al diagnóstico de Colitis Neutropénica o Diarrea asociada a Clostridioides Difficile	Piperazilina Tazobactam Meropenem Ertapenem Cefatazidima Vancomicina Linezolid Antifungico Otros

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN	
		CONCEPTUAL	OPERACIONAL

Profilaxis Antibiótica	Cualitativa politómica	Clase de antibiótico profiláctico que recibió el paciente en nadir de Quimioterapia.correspondiente al evento del diagnóstico de Colitis Neutropénica o Diarrea asociada a Clostridioides difficile	Quinolona Penicilina Cefalosporina
Colitis Neutropénica	Cualitativa Dicotómica	Cuadro clínico manifestado en paciente con Neutropenia Febril con Dolor abdominal y síntomas gastrointestinales inespecíficos con engrosamiento de la pared intestinal mayor a 4 mm en eje transversal y mayor a 30mm en eje longitudinal corroborado por USG o TAC	Si No
Diarrea Asociada a Clostridioides difficile	Cualitativa Politómica	Cuadro clínico de dolor, distensión abdominal con más de 3 evacuaciones semilíquidas o Líquidas en 24 horas y un resultado en heces positivo para la determinación de Toxina AB para Clostridioides difficile positiva. detectado por PCR, ELISA o Cultivo Clasificado según la severidad del cuadro clínico y laboratorio acorde a las Guías de la IDSA	No Severo Severo Fulminante Primera Recurrencia Segunda Recurrencia
Fiebre	Cualitativa dicotómica	Temperatura mayor a 38.3°C ó 38°C por una hora durante el episodio de Colitis Neutropénica o Diarrea asociada a Clostridioides difficile	Si No
Nausea	Cualitativa Politómica	Sensación de ganas de vomitar que ocasiona cambios en el hábito alimenticio. Gradación acorde a la NCI Common Terminology criteria for adverse events CTCAE	Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4 Grado 5

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN	
		CONCEPTUAL	OPERACIONAL
Vómito	Cualitativa Politómica	Expulsión violenta y espasmódica del contenido Gastrointestinal y se evalúa con	Grado 1 Grado 2 Grado 3

		Gradación acorde a la NCI Common Terminology criteria for adverse events CTCAE	Grado 4 Grado 5
Diarrea	Cualitativa Politómica	Disminución en la consistencia de Heces con escala de Bristol 7 y aumento en frecuencia se evalúa con Gradación acorde a la NCI Common Terminology criteria for adverse events CTCAE	Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4 Grado 5
Dolor Abdominal	Cualitativa dicotómica	Sensación desagradable referida al abdomen producida por la percepción de una lesión o amenaza de lesión de los órganos intraabdominales	SI NO
Tratamiento antimicrobiano para la Colitis Neutropénica o diarrea asociada a Infección por Clostridioides difficile	Cualitativa Politómica	Tratamiento antimicrobiano específico para la Colitis Neutropénica o diarrea asociada a Infección por Clostridioides difficile durante episodio diagnosticado	Metronidazol Vancomicina Metronidazol + Vancomicina Otros
Tomografía	Cualitativa Politómica	Reporte de afectación del tracto gastrointestinal en paciente con Colitis Neutropénica o con diarrea asociada a Clostridioides difficile y en relación a severidad de cuadro clínico	Colon descendente Colon transverso Colon ascendente Íleon Yeyuno Perforación intestinal Megacolon toxico Otros
PCR	Cuantitativa Continua	Proteína C reactiva, medición de parámetro de laboratorio la cual es una proteína reactante de fase aguda al diagnóstico Colitis Neutropénica o Diarrea asociada a Clostridioides difficile	Número en mg/dL
Días de Neutropenia preevento	Cuantitativa Continua	Número de días absolutos acumulados desde el diagnóstico de Neutropenia Grave hasta la recuperación Hematológica en el episodio previo de Neutropenia Febril	Número absoluto en día

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN	
		CONCEPTUAL	OPERACIONAL
Días de Neutropenia durante el diagnóstico de Colitis Neutropénica o diarrea	Cuantitativa Continua	Número de días absolutos desde el diagnóstico de Neutropenia grave hasta la recuperación	Número absoluto en día

asociada a Clostridioides difficile		Hematológica en el episodio previo de Neutropenia Febril durante el episodio de Colitis Neutropénica o Diarrea asociada a Clostridioides	
Procedimiento Quirúrgico/Endoscopia	Cualitativa Dicotómica	Antecedente de Procedimiento quirúrgico o estudio endoscópico durante los 30 días previos al diagnóstico de Colitis neutropénica o diarrea asociada a infección por Clostridioides difficile	NO SI
Días de Estancia Hospitalaria	Cuantitativa Continua	Número de días absolutos desde el ingreso Hospitalario hasta el Egreso Hospitalario en el cual se presentó el episodio de Colitis Neutropénica o Diarrea asociada a Clostridioides difficile	Número en días
Coninfección	Cualitativa Politómica	Diagnóstico de Proceso Infeccioso documentado mediante imagen, cultivo el cual se presentó de manera concomitante con el episodio de Colitis Neutropénica o Diarrea asociada a Infección por Clostridioides	Ausente Neumonía Intrahospitalaria Infección de vías Urinarias Infección de tejidos Blandos Bacteriemia Relacionada a Catéter Otras
Uso de IBP	Cualitativa Dicotómica	Uso de Inhibidor de la Bomba de protones durante el episodio de Colitis Neutropénica o Diarrea asociada a Clostridioides difficile	NO SI
Complicaciones	Cualitativa Politómica	Paciente presento complicaciones clínicas asociadas al episodio de Colitis Neutropénica o Diarrea asociada a Clostridioides difficile	Ausente Choque Séptico Ingreso a UCIA Tratamiento Quirúrgico
Días de atraso de QT	Cuantitativa Continua	Número de días en absoluto contados a partir del día +21 del último ciclo de Quimioterapia administrado al paciente y que no se administró por condición clínica del paciente durante episodio de Colitis Neutropénica o Diarrea asociada a Clostridioides difficile	Número absoluto en días
VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN	
		CONCEPTUAL	OPERACIONAL
Muerte	Cualitativa Dicotómica	Pérdida de la Vida durante el episodio de Colitis Neutropénica o Diarrea asociada a Clostridioides difficile	NO SI

Causa de Muerte	Cualitativa Politémica	Etiología de la pérdida de la vida relacionado o no con el episodio de Colitis Neutropénica o Diarrea asociada a Clostridioides difficile	Infección Toxicidad Progresión de la enfermedad Otra
Supervivencia Libre de Enfermedad	Cuantitativa continua	Periodo de tiempo desde la RC hasta la recaída de la enfermedad o estado actual de su enfermedad en el último seguimiento de la consulta externa de Hematología	Número en días

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Enfoque de análisis: A efectos descriptivos, las variables continuas se resumirán como aritméticas con desviaciones estándar, mientras que las variables categóricas se resumirán como frecuencias y porcentajes. Se empleara el Test Binomial exacto con un intervalo de confianza del 95% para la evaluación del resultado principal.

Se utilizará método de regresión logística simple para evaluar los factores relacionados a la severidad del cuadro clínico de Colitis neutropénica y diarrea por *Clostridioides difficile*.

Se calculará mediante el método de regresión logística múltiple el impacto de colitis neutropénica y diarrea por *Clostridioides difficile* en el desenlace de respuesta de leucemia linfoblástica

La mediana de SG se calculará mediante el método de Kaplan-Meier, mientras que la prueba de rango logarítmico se utilizará para hacer comparaciones entre subgrupos. El método de Brookmeyer-Crowley se utilizará para calcular los intervalos de confianza (IC) del 95% para las estimaciones de Kaplan-Meier de SG, y el método de Wald se utilizará para calcular los IC de las razones de riesgo (HR) entre los subgrupos de pacientes.

Se utilizará el software SPSS versión 21 (SPSS Inc., Chicago, IL) para todos los análisis estadísticos

ASPECTOS ÉTICOS; HACIENDO ÉNFASIS EN LA LEGISLACIÓN DE LOS ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN Y EN EL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se trata de un estudio retrospectivo donde se hace una revisión amplia de los expedientes clínicos y reportes de laboratorio. Al tener dicho diseño de estudio confiere riesgo mínimo de afección a lo estipulado en las NOM004-SSA3-2012 del expediente clínico.²³ Y la NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en humanos.²⁴ La Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos con última versión en 2013.²⁵ Para fines de protección y del correcto uso de datos del expediente clínico se anexa una carta de confidencialidad. Ver anexo 1

Conflictos de interés: El presente estudio tiene fines de investigación y enseñanza, no lucrativos. No recibimos apoyo de ningún tipo de algún laboratorio o empresa para la realización del presente estudio.

La copia de aceptación del comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Cancerología se encuentra en el anexo 2.

RESULTADOS

Se evaluaron 161 pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda que cumplían con los criterios de inclusión; 76 mujeres (47.2%) y 85 hombres (52.8%). La Mediana de edad fue de 32 años (con un rango de edad 16 a 60 años). De 94 pacientes evaluables, 67% con riesgo favorable y 33% con riesgo alto.

Los pacientes que recibieron esquema de Quimioterapia con HyperCVAD fueron 60 (37.26%), BFM 76(47.2%) y CALGB 10403 (15.52%). Del total de la cohorte 30.4% recibieron Rituximab por la presencia de CD20 (+) mayor al 20% por Citometría de Flujo.

En la Tabla 1 se muestran las características basales de los pacientes que recibieron esquema de Quimioterapia con Hyper-CVAD y esquema de base pediátrico.

De la cohorte analizada, 39 pacientes (24.2%) presentaron Colitis Neutropénica y 15 pacientes (9.31%) presentaron Infección por *Clostridioides difficile*, 9 pacientes presentaron un segundo evento: 5 pacientes con Colitis Neutropénica presentaron Infección por *Clostridioides difficile*; 2 pacientes con Infección por *Clostridioides difficile* desarrollaron Colitis Neutropénica; 1 paciente presentó 2 episodios de Colitis Neutropénica y 1 paciente presentó 1^a recurrencia por Infección por *Clostridioides difficile*.

Tabla 1. Características generales del paciente con Leucemia Linfoblástica aguda tratados en el Instituto Nacional de Cancerología

Características	Leucemia Linfoblástica Aguda N=161 (%)	HyperCVAD N=60 (%)	BFM N=76 (%)	CALGB 10403 N=25 (%)	Valor de p
Sexo					
Hombre	85 (52.8)	28 (46.5)	42 (55.3)	15 (60)	0.447
Mujer	76 (47.2)	32 (53.5)	34 (44.7)	10 (40)	
Edad. Mediana en años.(Rango)	32.6.(16-64)	42.13 (16-64)	26.86 (18-45)	27.6 (16-64)	<0.05
ECOG					
0	8 (5)	3 (5)	5(6.6)		
1	85(52.8)	28(46.7)	40(52.6)	17(68)	0.015
2	50 (31.1)	16 (26.7)	26 (34.2)	8 (32)	
3	15 (9.3)	12 (20)	3 (3.9)		
Inmunofenotipo					
Células B	149 (92.5)	54(90)	71(93.4)	24(94)	0.583
Células T	12 (7.5)	6 (10)	5 (6.6)	1 (6)	
Índice de Comorbilidad de Charlson					
Comorbilidad Baja	95 (59)	36 (60)	48 (63.2)	11(44)	0.235
Comorbilidad Alta	66 (41)	24 (40)	28 (36.8)	14(56)	
CD20.positivo	49.(30.4)	14.(23.3)	23(30.3)	12.(48)	0.097
Infiltración a SNC	35 (21.7)	9 (15)	18 (23.7)	8 (32)	0.46
Citogenética (Cariotipo/FISH, PCR) (n=94)					
Riesgo Favorable	63 (39.1)	16 (26.7)	27 (48.7)	10 (40)	0.036
Riesgo Desfavorable	31 (19.2)	15 (25)	12(15.8)	4(16)	
Leucocitos.x.10 ³ /mm ³	50.12 (0.65- 565)	43.86 (0.65- 410)	43.86 (0.65- 410)	51.28 (0.88- 240)	
>30 000	54 (33.5)	40 (66.7)	52 (68.4)	15 (60)	0.74
< 30 000	107 (66.5)	20 (33.3)	24 (31.6)	10 (40)	
Hemoglobina gr/dL	8.36 (2.3-19.3)	8.45 (3.9-15.2)	8.45 (3.0-15.8)	7.89 (2.3-19.3)	0.36
Plaquetas. x.10 ³ /mm ³	86.4 (1-832)	76.38 (5-373)	94.61 (1-454)	85.48 (1-832)	0.02
Deshidrogenasa Láctica UI/L	1292 (4.2-25503)	1053 (4.2-17510)	1669 (107-25503)	719((110-5129)	0.184
Albúmina mg/dL	3.78 (2.0 -4.8)	3.69 (2.0 -4.7)	.3.71 (2.1-4.8)4.01 (3.1-4.6)	0.09

Infección por *Clostridioides difficile*

Del total de la cohorte, 15 pacientes presentaron infección por *Clostridioides difficile*; 12(80%) eran Hombres; 6 pacientes (40%) se encontraban en RC, bajo esquema de consolidación; 5(33.3%) en Inducción, 3(20%) en recaída y sólo 1(6.7%) en Refractariedad. La media de días entre la fecha de la última quimioterapia y el diagnóstico de la enfermedad fue de 21.72 días. Los pacientes que habían recibido HCVAD representan 33.3% y protocolo pediátrico 66.6% ($p = 0.47$). (Tabla 2)

En este grupo de pacientes 12 (80%) ($p = 0.8$) tenían antecedente de episodio de neutropenia febril previa al evento.

La diarrea fue el síntoma con mayor prevalencia en 100% (grados 1 a 3), y se presentó diarrea grado 3 en 26.7%. Fiebre mayor a 38.3°C, estuvo presente en 66.7% de los pacientes. El 20% de los pacientes (3) presentaron choque séptico y requirieron manejo en UTI. Un paciente falleció asociado a la infección, estando en recaída de la enfermedad de base.

Dentro de los laboratorios, se observó la elevación de la proteína C reactiva mg/dL en el 100% de los pacientes, con una media de 20.0 ($\sigma = 15.64$). Se determinó mediante estudio de Tomografía axial computarizada el sitio de mayor afección gastrointestinal, el colon ascendente en 3 pacientes (33.3%), colon descendente, sigmoides y recto 2 pacientes (22.2%); sólo en 1 paciente al igual que pan colitis. Siete pacientes no tuvieron estudio de imagen.

8 pacientes (53.3%) presentaron una infección concomitante.

La media de días de hospitalización fue de 24.93 días ($\sigma = 13$); Asociado a las complicaciones de la infección hubo un retraso en el siguiente esquema de Quimioterapia de 11.83 días ($\sigma = 12.62$).

Tabla 2. Características de los pacientes con Colitis Neutropénica o Infección por *Clostridioides difficile*.

Característica	Colitis Neutropénica N=39	Infección por <i>Clostridioides difficile</i> N=15	Valor de p
Sexo			
Hombre	22 (56.5)	12(80)	0.1
Mujer	17(43.5)	3(20)	
Estado de la Enfermedad durante el episodio			
Respuesta Completa	21 (53.8)	6(40)	
Inducción	9 (23.1)	5(33.3)	0.8
Recaída	7 (17.9)	3(20)	
Refractariedad	2(5.1)	1(6.7)	
Motivo de Hospitalización			
Quimioterapia electiva	12(30.8)	6(40)	0.1
Neutropenia febril en nadir	21(53.8)	4(26.7)	
Otro	6(15.4)	5(33.3)	
Episodios de Neutropenia febril previa	30(76.9)	12(80)	0.8
Número de episodios de Neutropenia febril media	1.46	1.53	0.7
Días al diagnóstico de la última quimioterapia media	12.49	17	0.06
Fiebre	34(87.2)	10(66.7)	0.08
Náusea			
Grado 1	12(30.8)	5(33.3)	0.2
Grado 2	9(23.1)	0	
Grado3	1(2.6)	1(6.7)	
Vómito			
Grado 1	8(20.5)	3(20)	0.8
Grado 2	4(10.3)	1(6.7)	
Grado 3	1(2.6)	0	
Diarrea.			
Grado 1	7(17.9)	2 (13.3)	0.08
Grado 2	11 (28.2)	9(60)	
Grado 3	12(30.8)	4(26.7)	

Tabla 2. Continuación de Características de los pacientes con Colitis Neutropénica o Infección por *Clostridioides difficile*.

Característica	Colitis Neutropénica N=39	Infección por <i>Clostridioides difficile</i> N=15	Valor de p
Dolor Abdominal	35(89.7)	11(73.33)	0.1
Neutrófilos absolutos media	0.91	1.27	0.8
PCR media	23.70	20	0.2
Tipo de Afectación Gastrointestinal por Tomografía			
Yeyuno/Íleon			
Colon Ascendente	7(17.9)	1(11.1)	0.09
Colon Descendente, sigmoides, recto	16(41)	3(33.3)	
Pancolitis	11(28.2)	2(22.2)	
	4(10.3)	1(11.1)	
Infección Concomitante	29 (74.4)	8(53.3)	0.1
Días de Estancia Hospitalaria. Media	22.54	24.93	0.09
Días de retraso en siguiente esquema de Quimioterapia, media	13.21	11.86	0.83

Colitis Neutropénica

Del total de la cohorte, 39 pacientes (24.2%) presentaron colitis neutropénica y de éstos; 22 (56.5%) eran Hombres; 21 pacientes (53.8%) se encontraban en RC, en esquema de consolidación; 9(23.1%) en Inducción, 7(17.9%) en recaída y 2(5.1%) en Refractariedad. Tabla 2

La media de días entre la fecha de la última quimioterapia y el diagnóstico de las complicaciones fue de 12.49 días. Los pacientes que habían recibido HCVAD fueron 18 que representan 41.0% y protocolo pediátrico 23 pacientes 59% (p = 0.47)

En este grupo de pacientes 30 (76.9%) tenían antecedente de episodio de neutropenia febril previa al evento.

El síntoma con mayor prevalencia fue dolor abdominal con 89.7%, seguido de fiebre (mayor a 38.3 GC) en el 87.2%; 29 pacientes (76.9%) presentaron diarrea (grado 1 a 3) y 30.8% diarrea grado 3.

Dentro de los laboratorios, se observó la elevación de la proteína C reactiva mg/dL en el 100% de los pacientes, con una media de 23.7 ($\sigma = 12.54$).

En el estudio tomográfico el sitio de mayor afectación gastrointestinal fue el colon ascendente en 16 pacientes (41.0%), colon descendente, sigmoides y recto 11 pacientes (28.2%); 10.3% (4 pacientes) presentaron Pancolitis. Un paciente no tuvo estudio de imagen.

29 pacientes (74.4%) presentaron una infección concomitante.

La media de días de hospitalización fue de 22.54 días ($\sigma = 14.12$); Asociado a las complicaciones de la infección hubo un retraso en el siguiente esquema de Quimioterapia de 13.21 días ($\sigma = 12.73$).

20 pacientes (64.1%) presentaron choque séptico y 38.5% requirieron manejo en UTIA, 8 pacientes (20.5%) fallecieron asociados a la infección, de ellos 4 se encontraban en respuesta completa y recibiendo la primera consolidación de protocolos pediátricos.

Tratamiento de Quimioterapia y presentación de Colitis Neutropénica ó Infección por *Clostridioides difficile*

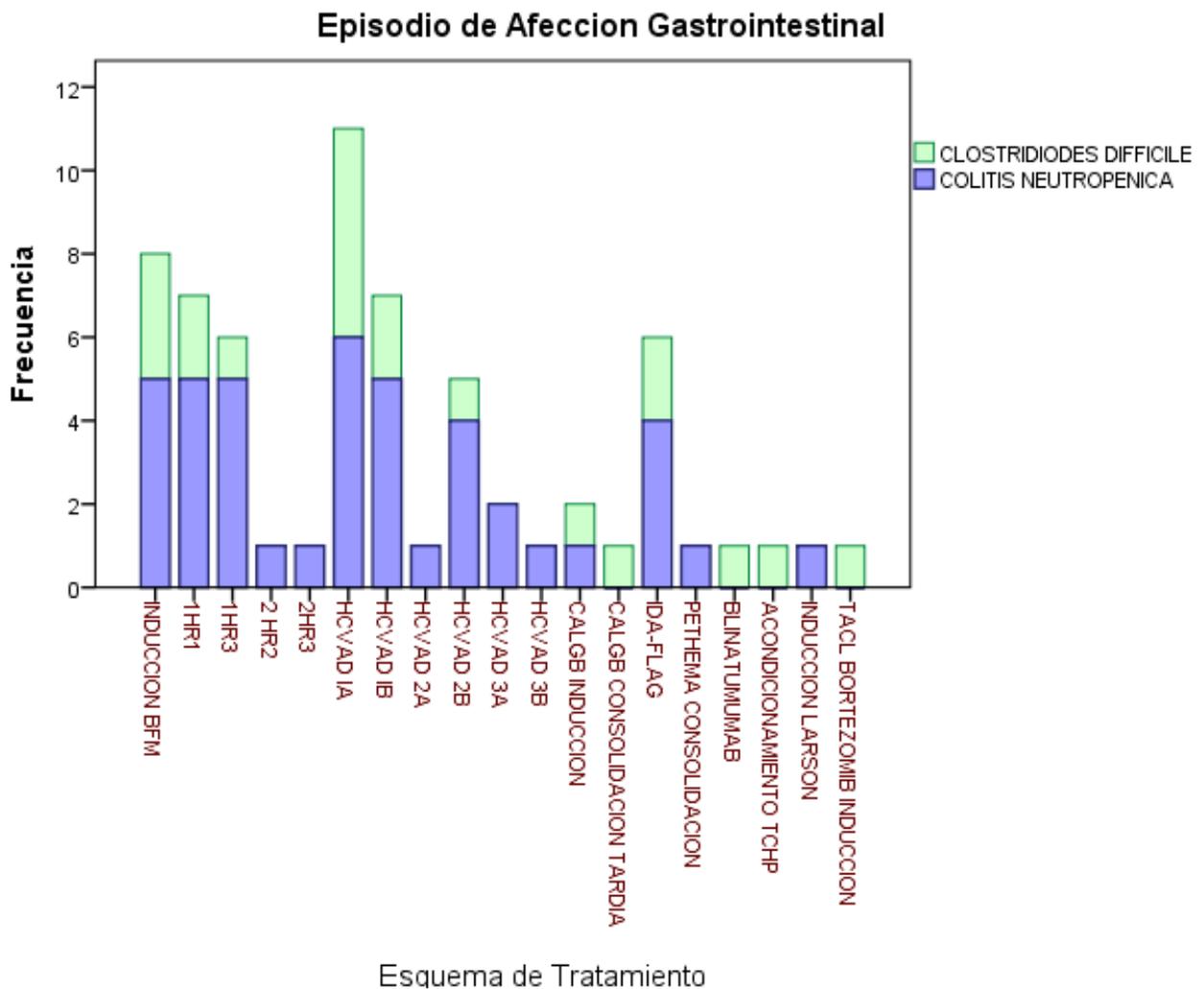
De los pacientes tratados con esquema de Quimioterapia con HyperCVAD, 8 (5%) pacientes de la cohorte de 161 presentaron evento de Colitis Neutropénica o ICD durante la inducción del tratamiento y 14 (8.2%) durante la consolidación del esquema.

En comparación a Esquema Pediátrico con BFM en el que en la Inducción se registraron 7 episodios totales (4.3%) y en la consolidación fueron 14 eventos (8.2%). Los pacientes que recibieron esquema CALGB en inducción se registraron 2 (1.2%) pacientes con Colitis Neutropénica ó ICD y 1 (0.6%) paciente presentó

esta complicación durante el esquema de tratamiento de consolidación de este esquema pediátrico. (Figura 1)

Cabe mencionar que los pacientes que ya habían recibido los esquemas previos pero que por estado de la enfermedad se encontraban en recaída o refractarios a tratamiento presentaron episodio de colitis neutropénica o ICD con esquemas de rescate con IDA-FLAG, Blinatumomab, Larson, TACL-Bortezomib

Figura 1. Esquema de Tratamiento en el que se presentó episodio de Colitis Neutropénica o Infección por *Clostridioides difficile*



Se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.008$) para la infección por colitis neutropénica en aquellos pacientes que recibieron BFM (30%) versus HCVAD (26%) o CALGB. Es importante mencionar que ningún paciente con CALGB10403 presentó episodios de colitis neutropénica. (Tabla 3)

Tabla 3. Comparación de Prevalencia de Colitis Neutropénica e Infección por *Clostridioides Difficile* por esquema de Quimioterapia en Inducción.

Características	LLA total N.=161 (%)	HyperCVAD N=60	BFM N=76	CALGB 10403 N=25	P<0.05
Colitis Neutropénica	39 (24.2)	16 (26.7)	23 (30.3)	0	0.008
Infección por <i>Clostridioides difficile</i>	15 (9.3)	5 (8.3)	8 (10.5)	2 (8)	0.82
2do evento de Colitis Neutropénica o Infección por <i>Clostridioides difficile</i>	9 (5.6)	5 (8.3)	4 (5.3)	0	0.309

De los 54 pacientes con LLA que presentaron alguno de los eventos versus los que no presentaron, no se encontró diferencia significativa entre las siguientes variables: edad, género, riesgo citogenético, estado de enfermedad (respuesta completa, refractariedad o inducción), número de quimioterapias recibidas, episodios de neutropenia febril previos.

Gravedad y Complicaciones del Cuadro Clínico de Colitis Neutropénica o Infección por *Clostridioides difficile*

La severidad de los eventos ocurridos en relación a las complicaciones presentadas, choque séptico, Hospitalización en Unidad de Cuidados Críticos, uso de nutrición parenteral total ó muerte y entre los dos grupos sólo fue significativo las primeras 2 variables. (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación de Complicaciones en Colitis Neutropénica o infección por *Clostridioides difficile*

Característica	Colitis Neutropénica N=39	Infección por <i>Clostridioides difficile</i> N=15	Valor de p
Choque Séptico	25(64.1)	3(20)	0.04
Hospitalización en Unidad de Cuidados Críticos	15(38.5)	1(6.7)	0.02
Nutrición Parenteral Total	17 (43.6%)	5(33.3)	0.4
Muerte	8 (20.5%)	1(7.1)	0.2

De los factores clínicos y de laboratorio asociados durante los episodios en el análisis de regresión logística simple, solo la infección concomitante fue significativa con la severidad del cuadro clínico (choque séptico, hospitalización en la Unidad de Cuidados críticos y muerte) con $p= 0.05$, $p=0.01$ y $p=0.04$ respectivamente.

El estado de la enfermedad, motivo de hospitalización, episodios de neutropenia febril previos, antibióticos profilácticos ni cuadro clínico se asociaron a la severidad y complicaciones registradas.

Infecciones Concomitantes durante Colitis Neutropénica o Infección por *Clostridioides difficile*

Durante el evento de estudio; de los 54 pacientes presentaron infección concomitante, 29 (74.4%) pacientes para Colitis Neutropénica y 8 (53.3%) para Infección por *Clostridioides difficile*. los cuales se asociaron a la severidad y complicaciones del evento. (Tabla 5)

Tabla 5. Tipo de proceso infeccioso concomitante durante el evento

Proceso Infeccioso Concomitantes	Colitis Neutropénica N=39	Infección por <i>Clostridioides difficile</i> N=15
NO	10(25.5)	7(46.7)
Infección de Vías Urinarias	2(5.1)	1(6.7)
Infección de tejidos Blandos	1(2.6)	0
Bacteriemia relacionada a catéter	2(5.1)	0
Bacteriemia asociada a Daño a mucosas	11(28.2)	4(26.7)
Síndrome Diarreico	1(2.6)	0
Neumonía	3(7.7)	0
Neumonía IFI posible	8(20.5)	1(6.7)
Neumonía por Histoplasma Capsulatum	1(2.6)	1(6.7)
Aspergillosis Invasiva Gastrointestinal probada	0	1(6.7)

Respecto a los Aislamientos microbiológicos de las infecciones concomitantes se obtuvieron en 26 (66.5%) pacientes con Colitis Neutropénica entre ellos. Prevalcieron E. Collí, Klebsiella spp, E. Collí BLEE, Enterococcus faecium, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas aeruginosa MDR, y Cándida spp.

En los pacientes que presentaron infección por *Clostridioides difficile* sólo en 6 (40%) se aisló microorganismo infeccioso; E. Collí, E. Collí BLEE, Klebsiella spp, Aspergillus spp.

Impacto de la Colitis neutropénica y Diarrea por *Clostridioides difficile* en el retraso de quimioterapia y su impacto en el desenlace de respuesta de la Leucemia Linfoblástica Aguda.

El cambio de Quimioterapia, días de estancia hospitalaria, días de retraso en la quimioterapia no presento impacto sobre el estado actual de la enfermedad, o muerte a la última consulta en el análisis de regresión logística multivariado. (Tabla 6).

Tabla 6. Análisis de regresión logística múltiple multivariado del impacto de Colitis Neutropénica y Diarrea por *Clostridioides difficile* en la respuesta de la Leucemia Linfoblástica

Variable	B	Error estándar	Wald	gl	Sig	Exp (B)
Cambio de Quimioterapia	-0.68	0.782	0.758	1	0.384	0.506
Días de Estancia Hospitalaria	-0.02	0.27	0.007	1	0.93	0.998
Días de Retraso en la Quimioterapia	-0.18	0.31	0.33	1	0.56	0.983

Desenlaces

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que desarrollaron infecciones por *Clostridioides difficile* o por colitis neutropénica y los que no lo hicieron. La mediana de Supervivencia Global para toda la cohorte fue de 15.65 meses y la Supervivencia Libre de enfermedad de 7.68 meses. La Mediana de Supervivencia Global para los pacientes que presentaron Colitis neutropénica o infección por *Clostridioides difficile* fue de 15.01 meses con una Supervivencia Libre de Enfermedad de 6.8 meses. (Figura 2 y 3).

Los leucocitos al diagnóstico ($X^2= 4.46$, $p=0.035$), infiltración a SNC al diagnóstico ($X^2= 13.93$, $p=0.008$), el número de consolidaciones ($X^2= 12.57$, $p=0.028$), tratamiento antibiótico en episodio previo de neutropenia febril ($X^2= 22.23$, $p=0.014$), infección concomitante durante episodio de Colitis Neutropénica o Infección por *Clostridioides difficile* ($X^2= 3.59$, $p=0.05$), choque séptico ($X^2= 6.74$, $p=0.009$), manejo en la Unidad de cuidados críticos durante el evento ($X^2= 4.4$, $p=0.035$) fueron variables con significancia estadística para la Supervivencia global. (Figura 4 y 5).

Figura 2 Supervivencia Global en meses de los pacientes con Colitis Neutropénica o Infección por *Clostridioides difficile*

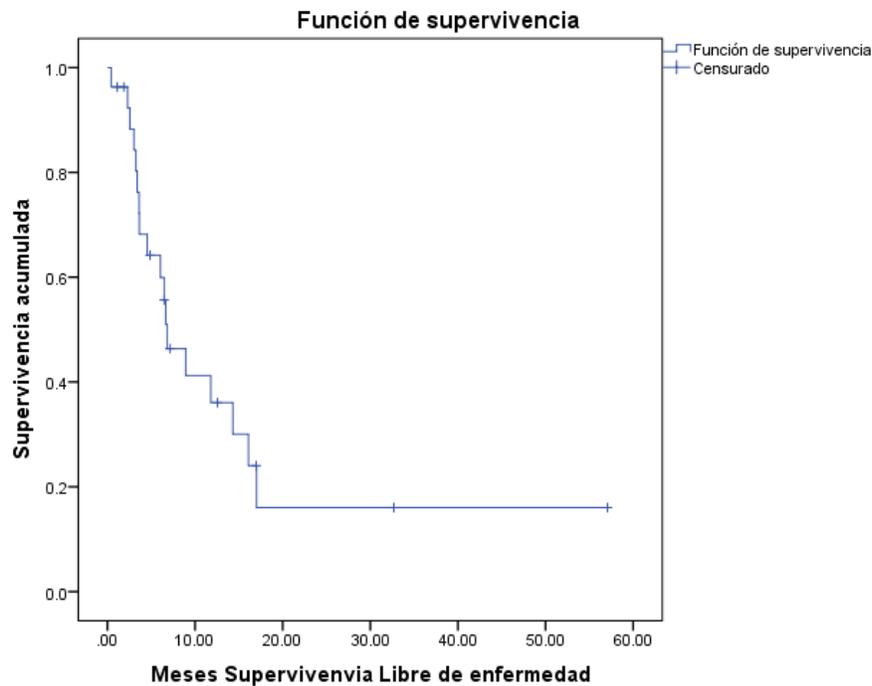


Figura 3. Supervivencia Libre de enfermedad en meses de los pacientes con Colitis Neutropénica o Infección por *Clostridioides difficile*

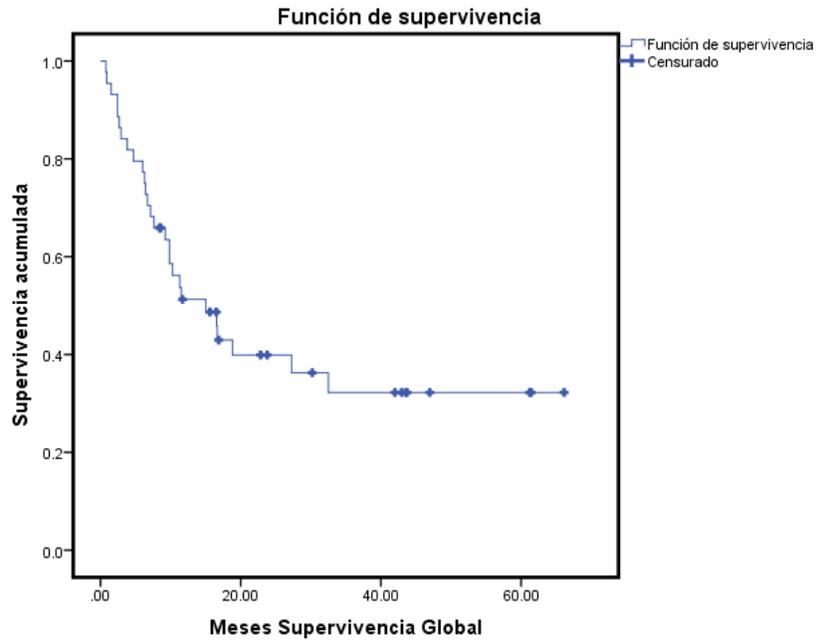


Figura 4. Supervivencia Global e infección concomitante en episodio de Colitis Neutropénica o Infección por *Clostridioides difficile*

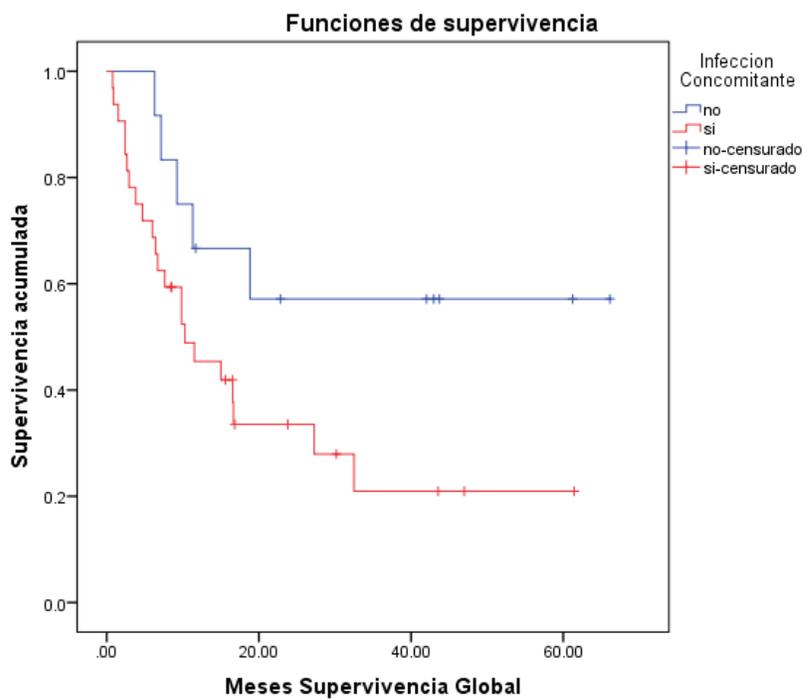
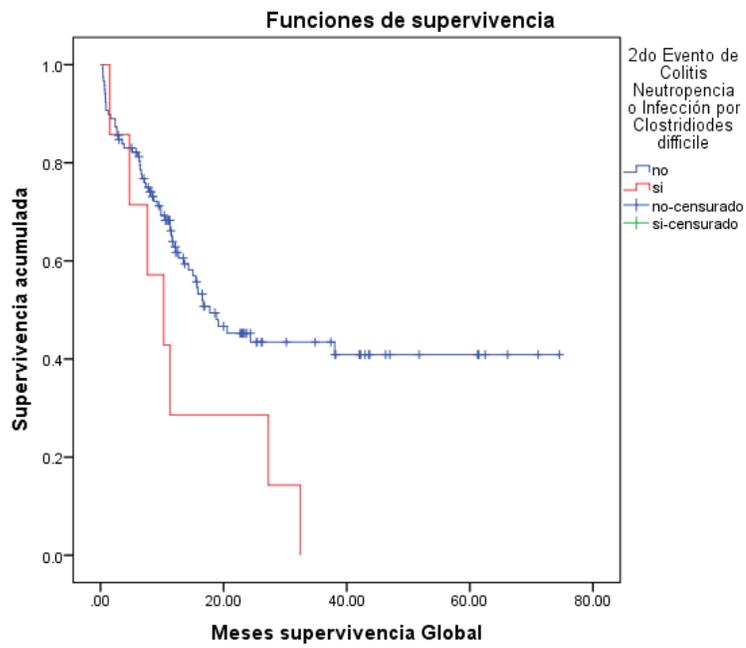


Figura 5. Supervivencia Global en pacientes con 2do evento de Colitis Neutropénica o Infección por *Clostridioides difficile*



DISCUSIÓN

Los pacientes con LLA reciben quimioterapia citotóxica y son vulnerables a las infecciones bacterianas, víricas y fúngicas. Hasta el 80% puede presentar fiebre durante el tratamiento, y sólo el 20-30% de los pacientes tienen una fuente de infección documentada clínica, microbiológica o radiográficamente. La aparición de neutropenia febril lleva asociada una importante mortalidad, morbilidad y aumento en los costos hospitalarios.⁴⁵

De la cohorte analizada de 161 pacientes se determinó una prevalencia de Diarrea asociada a Infección por *Clostridioides difficile* se registró en 9.3%, mayor a lo reportado en la literatura la cual es del 6% en una cohorte de pacientes con Leucemias agudas.⁴¹ Vehreschild M y cols reportaron una incidencia del 4.8% en pacientes con Leucemia aguda y del 12.5-30% en pacientes con Leucemia aguda con Trasplante Alógeno de Células Hematopoyéticas.⁴²

Los pacientes pueden presentar colonización por *Clostridioides difficile* en un 9.3% en neoplasias hematológicas; de éstos el 13.3% de los pacientes presentan enfermedad sintomática y hasta un 40% presentan recurrencia. Lo anterior es importante ya que la incidencia de ICD es mayor en pacientes colonizados contra los que no presentan colonización en un 11.2/1000 días de estancia hospitalaria versus 1.1/1000 días de estancia hospitalaria respectivamente.⁴³

En nuestro estudio, de los 15 pacientes que presentaron ICD; solo 1 presentó dos episodios de recurrencia; la determinación de la colonización por *Clostridioides difficile* en pacientes con LLA antes de la quimioterapia de Inducción es un área de oportunidad el poder detectar que pacientes pueden presentar enfermedad sintomática por requerir de tratamiento inmunosupresor.

La fiebre, diarrea y dolor abdominal fueron los síntomas predominantes en los pacientes con diarrea asociado a ICD.

La severidad de la ICD fue los pacientes se categorizada como Enfermedad leve, moderada (66.6%) grave (33.3%); la cual es mayor a los estudios registrados que es del 12.2%.⁴⁶ Las complicaciones como choque séptico en 3(20%) de los pacientes y la Hospitalización en la Unidad de Cuidados Críticos fueron estadísticamente significativas en cuanto a gravedad de cuadro clínico.

La mortalidad fue menor a lo reportado del 7.1% versus un 25.4%.⁴⁴ probablemente la intervención oportuna y manejo en Unidad de cuidados críticos sea un factor determinante.

Con base en los resultados se determinó una prevalencia de Colitis Neutropénica del 24.2%, mayor a lo reportado en la literatura, la cual es del 5%.³⁷

Dorantes Díaz y cols en México encontraron una prevalencia del 6.8% en adultos y de éstos el 50% correspondía a pacientes con diagnóstico de LLA.⁴⁰

En cuanto a las características del cuadro clínico, la fiebre y dolor abdominal fueron los síntomas predominantes en la presentación de Colitis Neutropénica sin diferencia estadísticamente significativa entre el cuadro clínico de los pacientes con ICD

En colitis Neutropénica, las complicaciones como Choque séptico se presentaron en 25(64.5%) de los pacientes y la mortalidad durante el evento fue 8(20.5%), menor a lo reportado que es del 38.5% al 50%.⁴⁰ La sospecha clínica temprana y tratamiento óptimo influyen en el resultado.⁴⁴

La prevalencia de colitis neutropénica con esquema de quimioterapia del total de pacientes que recibieron tratamiento fue de 39 (24.2%) para HyperCVAD, 23 (30.3%) en esquema BFM y 0 para CALGB 10403 con una $p=0.008$.

La prevalencia de Infección por *Clostridioides difficile* fue 5 (8.3%) para HyperCVAD, 8 (10.5%) en esquema BFM y 2(8%) para CALGB 10403.sin significancia estadística.

Al momento no hay estudios que comparen la prevalencia de estos 2 eventos y los esquemas de quimioterapia administrados, sin embargo el riesgo se ha asociado al uso de esteroide, vincristina, doxorubicina y L Asparaginasa .³⁹

Con base a los datos obtenidos, una tercera parte de los pacientes presentan Colitis Neutropénica/ Infección asociada a *Clostridioides difficile*, el desenlace de la enfermedad, la SG y SLE entre los pacientes con LLA y éstas dos complicaciones durante el nadir de quimioterapia es similar sin diferencia estadísticamente significativa.

La limitación de nuestro estudio incluye un diseño retrospectivo de un solo centro de Atención Hospitalaria de tercer nivel; sin embargo, es el primer estudio en el que se registran las complicaciones como Colitis Neutropénica e ICD en la población con LLA en nuestro país.

CONCLUSIONES

- Los pacientes con LLA bajo tratamiento de Quimio-Inmunoterapia presentan complicaciones como Colitis Neutropénica y Diarrea asociada a infección por *Clostridioides difficile* debido a tratamiento inmunosupresor, larga estancia hospitalaria con neutropenia prolongada por lo que es necesario tener la sospecha clínica para iniciar tratamiento de manera oportuna y disminuir la mortalidad asociada a este tipo de complicaciones
- La prevalencia de Colitis Neutropénica en los esquemas de Quimioterapia HyperCVAD, BFM, CALGB 10403 fue significativa, lo cual no fue observado para la infección por *Clostridioides difficile* por lo que habrá que determinar el porcentaje de respuesta, impacto en la Supervivencia Global así como Riesgo/Beneficio. Se prueba la Hipótesis planteada en la que si hay diferencia entre los esquemas de quimioterapia.
- La Infección clínica concomitante fue el único factor de riesgo asociado a las complicaciones de Colitis neutropénica e Infección por *Clostridioides difficile* en pacientes con LLA, lo cual nos plantea que las complicaciones no solo se limitaron a Tracto Gastrointestinal, estos pacientes presentan un grado de inmunosupresión con riesgo asociado a infecciones aunque estos pacientes hayan recibido terapia antimicrobiana profiláctica acorde a las Guías (IDSA) en el paciente con riesgo de neutropenia febril.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017;7(6): e577.doi:10.1038/bcj.2017.53
- 2.- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statics 2020. *CA Cancer J Clin* 2020 Jan ;70 (01):7-30. doi:10.3322/caac.21590
- 3.- Colunga-Pedraza P, R, Gomez-Cruz G, B, Colunga-Pedraza J, E, Ruiz-Argüelles G, J: Geographic Hematology: Some Observations in Mexico. *Acta Haematol* 2018; 140:114-120. doi:10.1159/000491989
- 4.- National Cancer Institute. SEER cancer statics review, 1975-2018, Overview, age distribution of incidence case by site. 2019. <https://seer.cancer.gov>.
- 5- Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montañó-Figueroa EH, Ruiz-Argüelles GJ, Brest-Aguilera CR, López-Sánchez MD, et al. Acute Leukemia Características are Diferente A round te Word: the Mexican Perspectiv. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017 Jan;17(1):46-51. dio: 10.1016/j.clml.2016.09.003.
- 6.- Ivarnas JC, Brown PA, Aoun P, Ballen KK, Barta SK, Borate U, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015 Oct;13(10):1240-79. doi: 10.6004/jnccn.2015.
- 7.- Arber, D. A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M. J., Le Beau M. M., et al. 2016. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127:2391–2405. Arber, D. A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M. J., Le Beau M. M., et al. 2016. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127:2391–2405.
- 8.- Short NJ, Kantarjian H, Jabbour E. Optimizing the treatment of acute lymphoblastic leukemia in younger and older adults: new drugs and evolving paradigms. *Leukemia.* 2021 Jun 25. doi: 10.1038/s41375-021-01277-3.
- 9.- Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3: e170580
- 10.- Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G, Orlando SM, Silvestri D, Fazi P, et al Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. *Haematologica.* 2013 Nov;98(11):1702-10. doi: 10.3324/haematol.2012.080432.
- 11.- Josep-Maria Ribera, Jordi Ribera, Eulàlia Genescà. Treatment of Adolescent and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia Mediterr *J Hematol Infect Dis.* 2014; 6(1): e2014052. doi. 10.4084/MJHID.2014.052

- 12.- Lee JW. Optimal therapy for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia-current perspectives. *Blood Res.* 2020 Jul 31;55(S1): S27-S31. doi: 10.5045/br.2020.S005
- 13.- Ramanujachar R, Richards S, Hann I, Goldstone A, Mitchell C, Vora A, Rowe J, Webb D. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: outcome on UK national paediatric (ALL97) and adult (UKALLXII/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Mar;48(3):254-61. doi: 10.1002/pbc.20749
- 14.- Marc Schwartz, Matthew J. Wieduwilt, New approaches to the treatment of older adults with acute lymphoblastic leukemia. *Seminars in Hematology.*2020. 57(3):122-129. doi.org/10.1053/j.seminhematol.2020.09.001.
- 15- Ruiz-Delgado GJ, Macías-Gallardo J, Lutz-Presno JA, Montes-Montiel M, Ruiz-Argüelles GJ. Outcome of adults with acute lymphoblastic leukemia treated with a pediatric-inspired therapy: a single institution experience. *Leuk Lymphoma.* 2011 Feb;52(2):314-6. doi: 10.3109/1042894.2010.529202.
- 16.- Alacacioglu I, Medeni SS, Ozsan GH, Payzin B, Sevindik OG, Acar C, et al. Is the BFM Regimen Feasible for the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia? A Retrospective Analysis of the Outcomes of BFM and Hyper-CVAD Chemotherapy in Two Centers. *Chemotherapy.* 2014;60(4):219-23. doi: 10.1159/000375258.
- 17.- Rytting ME, Jabbour EJ, Jorgensen JL, Ravandi F, Franklin AR, Kadia TM, et al. Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt-Münster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen. *Am J Hematol.* 2016 Aug;91(8):819-23. doi: 10.1002/ajh.24419.
- 18.-. El-Cheikh J, El Dika I, Massoud R, Charafeddine M, Mahfouz R, Kharfan-Dabaja MA, Bazarbachi A. Hyper-CVAD Compared with BFM-like Chemotherapy for the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. A Retrospective Single-Center Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017 Mar;17(3):179-185. doi: 10.1016/j.clml.2016.11. 002..
- 19.- Stock W, Luger SM, Advani AS, Yin J, Harvey RC, Mullighan CG, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood.* 2019 Apr 4;133(14):1548-1559. doi: 10.1182/blood-2018-10-881961.
- 20.- Crespo-Solis E, Espinosa-Bautista K, Alvarado-Ibarra M, Rozen-Fuller E, Pérez-Rocha F, Nava-Gómez C, et al. Survival analysis of adult patients with ALL in Mexico City: first report from the Acute Leukemia Workgroup (ALWG) (GTLA). *Cancer Med.* 2018 Jun;7(6):2423-2433. doi: 10.1002/cam4.1513
- 21.-. Logan C, Koura D, Taplitz R. Updates in infection risk and management in acute leukemia *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* (2020) 2020 (1): 135–139. doi.org/10.1182/hematology.2020000098.

- 22.- Hansen BA, Wendelbo O, Bruserud O, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. *Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Treatment. Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020 Jan 1;12(1): e2020009. doi: 10.4084/MJHID.2020.009.
- 23.- Karimi F, Ashrafi F, Moghaddas A, Derakhshandeh A. Management of Febrile Neutropenia: A Description of Clinical and Microbiological Findings by Focusing on Risk Factors and Pitfalls. *J Res Pharm Pract.* 2018;7(3):147-156. doi: 10.4103/jrpp.JRPP_18_16
- 24.-Cortés JA, Cuervo S, Gómez CA, Bermúdez D, Martínez T, Arroyo P. Febrile neutropenia in the tropics: a description of clinical and microbiological findings and their impact on inappropriate therapy currently used at an oncological reference center in Colombia. *Biomedica.* 2013 Jan-Mar;33(1):70-7. doi: 10.1590/S0120-41572013000100009.
- 25- Offidani M, Corvatta L, Malerba L, Marconi M, Leoni P. Infectious complications in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): experience at one single center. *Leuk Lymphoma.* 2004 Aug;45(8):1617-21. doi: 10.1080/10428190410001683660.
- 26.- Flores Torres J, Espinoza Zamora R, García Mendez J, Cervera Ceballos E, Sosa-Espinoza.A. Zapata-Canto N. Treatment-Related Mortality From Infectious Complications in an Acute Leukemia. *J Hematol.* 2020; 9(4):123-131. doi.org/10.14740/jh751
- 27.- Shirr AF, Silberberg MD, Wang L, Baser O, Yu H. Mortality and Costs in Clostridium Difficile Infection Among the Elderly in the United States. *Infect Control Hops Epidemiology.* 2016 Nov;37(11):1331-1336. doi: 10.1017/ice.2016.188.
- 28.- Diggs NG, Surawicz CM. Evolving concepts in Clostridium difficile colitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009 Oct;11(5):400-5. doi: 10.1007/s11894-009-0060-0
- 29.- Czepiel J, Drózdź M, Pituch H, et al. Clostridium difficile infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(7):1211-1221. doi:10.1007/s10096-019-03539-6
- 30.- Abreu y Abreu AT, Velarde Ruiz J, Zavala Solares MR, Remes Troche JM, Carmona Sánchez RI et al. Consenso sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por Clostridium difficile. *Revista de Gastroenterología de México.*2019;84(2):204-219. doi: 10.1016/j.rgmx.2018.12.001
- 31.- Dávila L, Garza E, Rodríguez P, Morfin R, Rodríguez E, Vilar D et al. Increasing rates of Clostridium difficile infection in Mexican Hospitals. *Braz J Infect Dis.*2017;21(5):530-534. doi.org/10.1016/j.bjid.2017.05.007
- 32.- Salvey L, Slimings C, Joske D, Riley.T. Clostridium difficile Infections amongst Patients with Hematological Malignancies: A Data Linkage Study. 2016; 1:1-15. doi.10.1371/journal.pone.015783
- 33.-. Salamonowicz M, Ociepa T, Frączkiewicz J, Szmydki-Baran A, Matysiak M, Czyżewski K, et al. Incidence, course, and outcome of Clostridium difficile infection in children with hematological malignancies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases.* 2018 37(9), 1805–1812. https://doi.org/10.1007/s10096-018-3316-5
- 34.-. Quigley M, Bethel K, Nowacki M, Millard F and Sharpe R. Neutropenic enterocolitis: A rare presenting complication of acute leukemia. *American Journal of Hematology.*2001;66:213-219

- 35.- Sachak T Et al. Neutropenic Enterocolitis: New Insights into a Deadly Entity. *Am J Surg Pathol*. 2015; 39:1635–1642.
- 36.- Duceau B Et al. Neutropenic Enterocolitis in Critically Ill Patients: Spectrum of the Disease and Risk of Invasive Fungal Disease. *Crit Care Med*. 2019; 47:668–67.
- 37.- Xia R, Zhang X. Neutropenic enterocolitis: A clinico-pathological review. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2019 Oct 15;10(3):36-41. doi: 10.4291/wjgp.v10.i3.36. PMID: 31692935;
- 38.- Shafey A, Ethier MC, Traubici J, Naqvi A, Sung L. Incidence, risk factors, and outcomes of enteritis, typhlitis, and colitis in children with acute leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Oct;35(7):514-7. doi: 10.1097/MPH.0b013e31829f3259
- 39.- Muñoz-Ramírez M, Márquez González H, Zárate-Castañón P, Márquez -Aguirre. Experiencia de días años de la enterocolitis neutropénica en la unidad intensiva pediátrica. en el instituto nacional de pediatría. *Acta Pediatr Méx*. 2013; 35:381-387.
- 40.-. Dorantes-Díaz D, Garza-Sánchez J et al. Prevalencia de enterocolitis neutropénica en adultos con neutropenia grave y mortalidad asociada. *Revista de Gastroenterología en México*. 2009;74(3): 224-229
- 41.- Ford CD, Lopansri BK, Webb BJ, Coombs J, Gouw L, Asch J, Hoda D. Clostridioides difficile colonization and infection in patients with newly diagnosed acute leukemia: Incidence, risk factors, and patient outcomes. *Am J Infect Control*. 2019 Apr;47(4):394-399. doi: 10.1016/j.ajic.2018.09.027.
- 42.- Vehreschild M, Weitershagen D, Biehl L, Tacke D, Waldschmidt D Töx U Et al. Clostridium Difficile Infection in Patients with Acute Myelogenous Leukemia and in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation: Epidemiology and Risk Factor Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20:823-828. doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.02.02243.-
- 43.- Duceau B, Picard M, Pirracchio R, Wanquet A, Pène F, Merceron S, Mokart D, Moreau AS, Lengliné E, Canet E, Lemiale V, Mariotte E, Azoulay E, Zafrani L. Neutropenic Enterocolitis in Critically Ill Patients: Spectrum of the Disease and Risk of Invasive Fungal Disease. *Crit Care Med*. 2019; 47:668-676
- 44.- Larrainzar-Coghen T., Rodriguez-Pardo D., Barba P., Aguilar-Company J., Rodriguez V., Roig G., et. al: *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; 37: pp. 2075-2082.
- 45 Ly WJ, Brown EE, Pedretti Z, Auten J, Wilson WS. Evaluation of early de-escalation of empiric antimicrobial therapy in acute leukemia patients with febrile neutropenia at a large academic medical center. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2020:1-6; doi:10.1177/10781552211067776
- 46 Henrich T, Krakowerd, Bitton A, Yokoe D. Clinical Risk factors for severe clostridium difficile associated disease. *Emerg Infect Dis*. 2009 Mar; 15(3): 415–422. doi: 10.3201/eid1503.080312

ANEXO 1.

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Los que suscribimos, manifestamos nuestro compromiso de no utilizar con ningún fin los datos personales o cualquier información a terceros que revele la identidad de los casos tratados en este proyecto.

En el caso de posibles publicaciones con fines académicos, estas se podrán realizar previa autorización escrita del comité de investigación y el comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología

Así mismo, asumimos la responsabilidad de enterar a todas las personas que estarán relacionados con el proceso antes mencionado, de los compromisos, responsabilidades y alcances contenidos en esta carta, a fin de garantizar la confidencialidad aquí comprometida

Dra. Silvia Berenice Sánchez Campos

Dra. Cynthia Pamela Alatorre Fernández

Dr. Eduardo Emir Cervera Ceballos.

ANEXO 2

