

# HOSPITAL MEDICINE AND CLINICAL MANAGEMENT

## MEDICINA HOSPITALARIA Y GESTIÓN CLÍNICA

The Official Journal of the Mexican Regional High Specialty Hospitals  
and Federal Reference Hospitals



ISSN 2604-000X · eISSN 2604-0018 · Volume 15 · Number 1 · January-March 2024

[www.hospitalmedicineandclinicalmanagement.com](http://www.hospitalmedicineandclinicalmanagement.com) | Indexed in full version in PERIODICA, IMBIOMED, LATINDEX, and CONAHCYT

**EDITORIAL | P. 01**

**ORIGINAL ARTICLES | P. 03**

**CLINICAL CASES | P. 16**

### **CURRENT ISSUE:**

---

**The healthcare network of CCINSHAE:  
Role of Gea General Hospital**

***MTHFR* α1298c gene variant in the  
susceptibility of childhood acute  
lymphoblastic leukemia**

**Epidemiology of Kawasaki Disease  
in Mexico, 2011-2020**

**Case Report: *Vibrio cholerae*  
no-O1/no-O139 in a colon cancer  
patient in Chiapas**



# MEDICINA HOSPITALARIA Y GESTIÓN CLÍNICA

## HOSPITAL MEDICINE AND CLINICAL MANAGEMENT

Órgano Oficial de los Hospitales Regionales de Alta Especialidad de México  
y de los Hospitales Federales de Referencia



**EDITORIAL | P. 01**

**ARTICULOS ORIGINALES | P. 03**

**CASOS CLÍNICOS | P. 16**

### Editorial

La red de atención a la salud CCINSHAE: el papel del Gea 01

### Artículos originales

Epidemiología de la enfermedad de Kawasaki en México: análisis de una década de su prevalencia e incidencia: de 2011 a 2020 03

Variante del gen *MTHFR*  $\alpha 1298c$  en la susceptibilidad de leucemia linfoblástica aguda infantil 09

### Casos clínicos

Síndrome de embolia grasa: ¿qué podemos esperar? Reporte de caso 16

Síndrome de Caroli: un caso en el segundo nivel de atención 21

*Vibrio cholerae* no-O1/no-O139 en paciente con cáncer de colon en la costa de Chiapas: reporte de caso 25



**PERMANYER MÉXICO**  
www.permayer.com



## FIRST ERA 2008-2011

This journal was created with the support of the Association of Health Sciences Researchers of the High Specialty Regional Hospital (HSRH) of Oaxaca and the XIII National Meeting of Researchers of the Ministry of Health in October 2008, in the same city. Initially, the purpose was to stimulate medical research in the southeastern region of the country.



## SECOND ERA 2012-2016

The Journal changed its name and was designated as the official publication of the High Specialty Regional Hospital (HSRH); in 2015, the federal hospitals "Juárez de México" and "Gea González" were included. The editorial organization was strengthened with the incorporation into the Directorate of the Guest Editor and Associated Publishers. The Journal's purpose was to consolidate a single dissemination publication, initially for the group of HSRH, although with the aim of going beyond the regional level and positioning it at the national level.



## THIRD ERA 2017-2020

Purpose: Strengthen the interaction of the medical institutions that form the High Specialty Medicine Network, through clinical research and controlled studies for the standardization of processes and improvement to the quality of hospital care.



## FOURTH ERA 2023-

The Covid-19 pandemic affected all areas of human activity. In the case of our journal, the Editorial Board made the exceptional decision to suspend its editorial task for dispensing with the peer review procedure by recognizing and prioritizing the transcendental work of medical personnel to mitigate the health emergency, thus suspending the third era of the publication in 2020.

After the health emergency, humanity regains control of its activities and Hospital Medicine and Clinical Management reappears in the Regional High Specialty Hospital of the Yucatan Peninsula, beginning its fourth era with renewed strength by incorporating into its organization the General Directorate of Health Research Policies of the Ministry of Health. The purpose will be to consolidate its position at the national level, develop actions to overcome financial adversities, contribute to the improvement of highly specialized hospital care through research and clinical management, and advance in the implementation of procedures that enable the interaction of the publication with the human resources in training and the permanent updating of the operational personnel.

# CONVOCATORIA PARA EL PROCESO DE SELECCIÓN CICLO ACADÉMICO 2025-2026 PARA POSGRADOS DE ALTA ESPECIALIDAD EN MEDICINA (PAEM) Hospital General Dr. Manuel Gea González

## CONVOCATORIA PARA EL PROCESO DE SELECCIÓN CICLO ACADÉMICO 2025-2026 PARA POSGRADOS DE ALTA ESPECIALIDAD EN MEDICINA (PAEM)

SON CURSOS QUE SE REALIZAN DESPUÉS DE HABER CONCLUIDO UNA ESPECIALIDAD MÉDICA, CON EL PROPÓSITO DE ELEVAR EL NIVEL DE CONOCIMIENTOS, EL DOMINIO DE HABILIDADES Y DESTREZAS EN UN CAMPO ESPECÍFICO DE LA ESPECIALIDAD.

EL HOSPITAL IMPARTE 19 POSGRADOS DE ALTA ESPECIALIDAD EN MEDICINA (PAEM)  
AVALADOS POR LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO (UNAM).

### Posgrados de Alta Especialidad en Medicina:

- Algología 1 año
- Cirugía bariátrica 1 año
- Cirugía de la mano 1 año
- Cirugía de parálisis facial y nervio periférico 1 año
- Cirugía endoscópica 1 año
- Cirugía endoscópica ginecológica 1 año
- Cirugía laparoscópica y robótica en urología 1 año
- Citopatología 1 año
- Córnea y cirugía refractiva 1 año
- Dermato-oncología y cirugía dermatológica 1 año
- Endoscopia gastrointestinal 2 años
- Epidemiología hospitalaria 1 año
- Manejo anestésico del paciente con alto riesgo quirúrgico 1 año
- Medicina del dolor y paliativa 1 año
- Microcirugía del segmento anterior del ojo 1 año
- Motilidad gastrointestinal 1 año
- Procedimientos avanzados de microcirugía reconstructiva 1 año
- Procedimientos avanzados en cirugía ortognática 1 año
- Retina y vítreo 2 años

¡Realiza tu registro electrónico!  
Registro proceso de selección 2025-2026.



# HOSPITAL MEDICINE AND CLINICAL MANAGEMENT

## MEDICINA HOSPITALARIA Y GESTIÓN CLÍNICA

The Official Journal of the Mexican Regional High Specialty Hospitals  
and Federal Reference Hospitals



### Directorate

|                          |                               |   |
|--------------------------|-------------------------------|---|
| <b>Editor in chief</b>   | Manuel de la Llata Romero     | <i>Academia Nacional de Medicina, Ciudad de México, México</i>  |
| <b>Co-editor</b>         | Rodolfo Cano Jiménez          | <i>Dirección General de Políticas de Investigación en Salud, Comisión Coordinadora, Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, SSA, Ciudad de México, México</i> |
| <b>Executive editors</b> | Roberto Sánchez Ramírez       | <i>Comisión Coordinadora, Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, SSA, Ciudad de México, México</i>   |
|                          | Beatriz Estela Remus Galván   | <i>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Ciudad de México, México</i>   |
|                          | Francisco Javier Díaz Vásquez | <i>Dirección General de Políticas de Investigación en Salud, Comisión Coordinadora, Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, SSA, Ciudad de México, México</i> |
|                          | Nora Álvarez Espinosa         | <i>Comisión Coordinadora, Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, SSA, Ciudad de México, México</i>   |
| <b>Guest editors</b>     | Paola Vázquez Cárdenas        | <i>Hospital General Dr. Manuel Gea Gonzalez, Ciudad de México, México</i>   |

### Associate Editors

|   |   |
|---|---|
| Quetzalli Navarro Hernández. <i>Hospital Regional de Alta Especialidad, Oaxaca, México</i>          | Vania Melissa Rendón Gallardo. <i>Hospital Regional de Alta Especialidad, Bajío, Gto., México</i> |
| Roberto Leal Ortega. <i>Hospital Regional de Alta Especialidad, Mérida, Yuc., México</i>            | Rodolfo Pinto Almazán. <i>Hospital Regional de Alta Especialidad, Edo. de México, México</i>      |
| Jesús Sepúlveda Delgado. <i>Centro Regional de Alta Especialidad, Chiapas, Chis., México</i>        | Nina Isabel Méndez Domínguez. <i>Hospital Regional de Alta Especialidad, Mérida, Yuc., México</i> |
| Araní Casillas Ramírez. <i>Hospital Regional de Alta Especialidad, Cd. Victoria, Tamps., México</i> | Mónica Alethia Cureño Díaz. <i>Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México</i>            |

## Editorial Board

**Lilium Irasema García Pérez**  
*Hospital Regional de Alta Especialidad,  
Oaxaca, Oax., México*

**Joaquín Alejandro Zúñiga Ramos**  
*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias,  
Ciudad de México, México*

**Leticia Rodríguez Ramírez**  
*Centro Regional de Alta Especialidad,  
Tuxtla Gutiérrez, Chis., México*

**Mercedes Macías Parra**  
*Instituto Nacional de Pediatría,  
Ciudad de México, México*

**Esperanza García Moreno**  
*Hospital Regional de Alta Especialidad,  
Bajío, Gto., México*

**Matilde Loreto Enrique Sandoval**  
*Instituto Nacional de Rehabilitación,  
Ciudad de México, México*

**Domingo Vargas González**  
*Hospital Regional de Alta Especialidad,  
Cd. Victoria, Tamps., México*

**Patricio Javier Santillán Doherty**  
*Comisión Nacional de Bioética,  
Ciudad de México, México*

**Gustavo Acosta Altamirano**  
*Hospital Regional de Alta Especialidad,  
Ixtapaluca, Edo. de México, México*

**Julio Sotelo Morales**  
*UNAM,  
Ciudad de México, México*

**Elvira Castro Martínez**  
*Hospital Dr. Manuel Gea González,  
Ciudad de México, México*

**Adolfo Martínez Palomo**  
*Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, IPN,  
Ciudad de México, México*

**Jorge Gaspar Hernández**  
*Instituto Nacional de Cardiología,  
Ciudad de México, México*

**Andrés Gottfried Blackmore**  
*Universidad de California,  
Los Angeles, EE.UU.*

**José Sifuentes Osornio**  
*Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición,  
Ciudad de México, México*

**Hugo Quiroz Mercado**  
*Universidad de Colorado,  
EE.UU.*

**Ángel Herrera Gómez**  
*Instituto Nacional de Cancerología,  
Ciudad de México, México*

**Mauricio Lisker Melman**  
*Universidad de Washington,  
EE.UU.*

## Board of Advisors

**Alba Vásquez Palacios.** *Hospital Regional de Alta Especialidad, Oaxaca, Oax., México*

**Rafael Guillén Villatoro.** *Centro Regional de Alta Especialidad, Tuxtla Gutiérrez, Chis., México*

**Juan Luis Mosqueda Gómez.** *Hospital Regional de Alta Especialidad, Bajío, Gto., México*

**Franz Pérez Ancona.** *Hospital Regional de Alta Especialidad, Mérida, Yuc., México*

**Daniel Durán Perales.** *Hospital Regional de Alta Especialidad, Cd. Victoria, Tamps., México*

**Diana Palami Antunez.** *Hospital Regional de Alta Especialidad, Ixtapaluca, Edo. de México, México*

**Simón Kawa Karasik.** *Hospital General Manuel Gea González, Ciudad de México, México*

**Gustavo Esteban Lugo Zamudio.** *Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México*

**Alma Rosa Sánchez Conejo.** *Hospital General de México, Ciudad de México, México*

**César Alejandro Arce Salinas.** *Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, Ciudad de México, México*

**Gustavo Reyes Terán.** *Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, Ciudad de México, México*

## Manuscript Editing

**Miriam Adriana Márquez Mejía.** *Dirección General de Coordinación, Hospitales Regionales de Alta Especialidad / Comisión Coordinadora, Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, Ciudad de México, México*

*Hospital Medicine and Clinical Management, previously Journal of Medical Evidence and Health Research, has been registered in the following libraries and electronic indexes:*

**IMBIOMED**

[www.imbiomed.com.mx](http://www.imbiomed.com.mx)

**LATINDEX**

**Sistema Regional de Información en Línea para  
Revistas Científicas de América Latina, el Caribe,  
España y Portugal**  
[www.latindex.org](http://www.latindex.org)

**Biblioteca de la Universidad de Regensburg, Alemania**  
[www.bibliothek.uni-regensburg.de](http://www.bibliothek.uni-regensburg.de)

**Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung,  
Alemania**  
[www.wzb.eu/de/bibliothek](http://www.wzb.eu/de/bibliothek)

**Virtuelle Bibliothek Universität des Saarlandes,  
Alemania**  
[www.sulb.uni-saarland.de](http://www.sulb.uni-saarland.de)

**Biblioteca de la Universidad de Bielefeld, Alemania**  
[www.digibib.net](http://www.digibib.net)

**PERIODICA**

**(Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)  
Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM**  
<http://periodica.unam.mx>

**Biblioteca del Instituto de Biotecnología  
de la Universidad Nacional Autónoma de México,  
UNAM**  
[www.biblioteca.ibt.unam.mx](http://www.biblioteca.ibt.unam.mx)

**Biblioteca electrónica de la Universidad de Heidelberg,  
Alemania**  
[www.rzblx1.uni-regensburg.de](http://www.rzblx1.uni-regensburg.de)

**Research Institute of Molecular Pathology (IMP)  
Institute of Molecular Biotechnology (IMBA)  
Electronic Journals Library, Viena, Austria**  
<http://cores.imp.ac.at>

**Sistema de Clasificación de Revistas Mexicanas  
de Ciencia y Tecnología (CRM CYT) – CONACYT**  
[www.revistascytconacyt.mx](http://www.revistascytconacyt.mx)

Submit your manuscript at the following URL:  
<http://publisher.hmcm.permanyer.com/main.php>



This journal is presented as a service to the medical profession. Its contents reflect the opinions, criteria and / or own findings and conclusions of the authors, who are the sole responsible for them. In this publication, dosage regimens other than those approved in the corresponding Prescribing Information (IPP) could be cited. Some of the references that, where appropriate, are made for the use and / or dispensing of pharmaceutical products may not be in full agreement with those approved by the appropriate health authorities; therefore, we recommend consulting them. The publisher, the sponsor and the distributor of the journal, always recommend the use of the pharmaceutical products in accordance with the IPP approved by the Health Authorities.



**PERMANYER**  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

**Permanyer**  
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España  
[permanyer@permanyer.com](mailto:permanyer@permanyer.com)

**Permanyer México**  
Temístocles, 315  
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo  
11560 Ciudad de México  
[mexico@permanyer.com](mailto:mexico@permanyer.com)



[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)



Impreso en papel totalmente libre de cloro

Edición impresa en México



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO  
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISSN: 2604-000X  
eISSN: 2604-0018  
Ref.: 10564AMEX241



© 2024 Hospitales Regionales de Alta Especialidad y de los Hospitales Federales de Referencia.  
Published by Permanyer México. This is an open access publication under the CC BY-NC-ND license  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cover photo: Image taken from the article of E.G. Jiménez-Villanueva et al., pág. 25. *Vibrio cholerae* no-01/ no-0139 en paciente con cáncer de colon en la costa de Chiapas: reporte de caso. Radiografía de abdomen en decúbito con patrón de gas intestinal.

# HOSPITAL MEDICINE AND CLINICAL MANAGEMENT

## MEDICINA HOSPITALARIA Y GESTIÓN CLÍNICA

The Official Journal of the Mexican Regional Hospitals  
of High Specialty and Federal Reference Hospitals



Volume 15, Number 1, January-March 2024

[www.hospitalmedicineandclinicalmanagement.com](http://www.hospitalmedicineandclinicalmanagement.com)

### Editorial

- The CCINSHAE health care network: the role of the Gea** 1  
*Simón Kawa-Karasik*

### Original articles

- Epidemiology of Kawasaki disease in Mexico: analysis of its prevalence and incidence: 2011 and 2020** 2

*Javier W. Barrera-Rabelo, Ma. Fernanda Narváez-Calderon, Jorge C. Guillermo-Herrera, and Víctor A. Villasuso-Alcocer*

- MTHFR a1298c gene variant in the susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia** 8

*Sergio Domínguez-Arrebillaga, Flor E. Dávalos-Hernández, Mónica A. Malavar Guadarrama, Mayra I. López-Ruiz, Jesús Sepúlveda-Delgado, Roberto A. Sánchez-González, Sergio Domínguez-Espinoza, Yoshinori Nakamura-Hernández, and Ma. Guadalupe Trujillo-Vizuet*

### Clinical cases

- Fat embolism syndrome: what can we expect? Case report** 14

*José A. Villalobos-Silva, Obed I. Aguilera-Olvera, Germán A. Aguirre-Gómez, Gladis L. Arcos-López, Gracia L. Velázquez-Estrada, José C. Muñoz-Cháves, and Hadassa Y. Martínez-Padrón*

- Caroli's syndrome: a case at the second level of care** 19

*André Trujillo-Gamboa*

- Vibrio cholerae non-O1/non-O139 in a patient with colon cancer in the coast of Chiapas: case report** 23

*Emmanuel G. Jiménez-Villanueva, César D. Hernández-Méndez, Alaní K. Morales-Hernández, and Aracely Betanzos-López*

- Instructions to authors** 28

# MEDICINA HOSPITALARIA Y GESTIÓN CLÍNICA

## HOSPITAL MEDICINE AND CLINICAL MANAGEMENT

Órgano Oficial en México de los Hospitales Regionales de Alta Especialidad  
y de los Hospitales Federales de Referencia



Volumen 15, Número 1, Enero-Marzo 2024

[www.hospitalmedicineandclinicalmanagement.com](http://www.hospitalmedicineandclinicalmanagement.com)

### Editorial

#### La red de atención a la salud CCINSHAE: el papel del Gea

*Simón Kawa-Karasik*

1

### Artículos originales

#### Epidemiología de la enfermedad de Kawasaki en México: análisis de una década de su prevalencia e incidencia: 2011 a 2020

*Javier W. Barrera-Rabelo, Ma. Fernanda Narváez-Calderon, Jorge C. Guillermo-Herrera y Víctor A. Villasuso-Alcocer*

2

#### Variante del gen *MTHFR* a1298c en la susceptibilidad de leucemia linfoblástica aguda infantil

*Sergio Domínguez-Arrebillaga, Flor E. Dávalos-Hernández, Mónica A. Malavar Guadarrama, Mayra I. López-Ruiz, Jesús Sepúlveda-Delgado, Roberto A. Sánchez-González, Sergio Domínguez-Espinoza, Yoshinori Nakamura-Hernández y Ma. Guadalupe Trujillo-Vizuet*

8

### Casos clínicos

#### Síndrome de embolia grasa: ¿qué podemos esperar? Reporte de caso

*José A. Villalobos-Silva, Obed I. Aguilera-Olvera, Germán A. Aguirre-Gómez, Gladis L. Arcos-López, Gracia L. Velázquez-Estrada, José C. Muñoz-Cháves y Hadassa Y. Martínez-Padrón*

14

#### Síndrome de Caroli: un caso en el segundo nivel de atención

*André Trujillo-Gamboa*

19

#### *Vibrio cholerae* no-O1/no-O139 en paciente con cáncer de colon en la costa de Chiapas: reporte de caso

*Emmanuel G. Jiménez-Villanueva, César D. Hernández-Méndez, Alaní K. Morales-Hernández y Aracely Betanzos-López*

23

### Instrucciones para los autores

28



# La red de atención a la salud CCINSHAE: el papel del Gea

## *The CCINSHAE health care network: the role of the Gea*

SIMÓN KAWA-KARASIK

*Dirección General, Hospital Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México, México*

En los últimos años, México vivió un proceso de profundos cambios y de transformación de los organismos públicos responsables de las políticas de bienestar social. Uno de los componentes del esfuerzo institucional que más impacto ha tenido en este proceso es el que tiene a su cargo la gestión del derecho a la protección a la salud de todos los mexicanos, que se centra en tres componentes fundamentales: atención médica de calidad, segura y en un esquema de gratuidad.

En México el derecho a la protección de la salud es un precepto de carácter universal, determinado en nuestra Carta Magna. Dicho precepto está basado en el reconocimiento de su necesidad como derecho inalienable, pero también en los principios de carácter universal como igualdad y equidad social.

Ante este estado de innovación de la actividad institucional, el Hospital General Dr. Manuel Gea González (el Gea) no ha permanecido aislado de los acontecimientos; se ha ido transformado para enfrentar los retos y oportunidades que la dinámica actual plantea, con la visión de ser considerado un referente en el Sistema Nacional de Salud.

En este sentido, la equidad en salud debe comprender la asignación de recursos para la atención de los más necesitados, pero también el uso racional y efectivo de estos con la finalidad de permitir el ejercicio pleno del derecho a la protección de la salud y el acceso universal a los servicios de salud.

La atención médica, la formación de recursos humanos y la investigación científica son las tres actividades propias que, en la perspectiva de la atención médica de alta especialidad, son indispensables y complementarias para poder conseguir la excelencia.

El Gea, como unidad hospitalaria de alta especialidad, es uno de los pilares de la medicina de alta especialidad en el país, otorga asistencia médica de excelencia a la población más desprotegida de México, forma personal de enfermería y médicas y médicos especialistas, así como a profesores y profesoras en casi todas las ramas de las ciencias de salud, y de manera importante realiza actividades de investigación.

Por otro lado, el Gea, tanto por su ubicación geográfica como por los servicios que otorga, coadyuva a las actividades de atención médica, enseñanza e investigación de los Institutos Nacionales de Salud (INSALUD), dando complemento y sinergia a la oferta de servicios de estos, actuando en muchos casos como enlace entre la red de los servicios de salud de primer y segundo nivel del área geográfica en donde se encuentra ubicado, con los institutos.

En los últimos años, la Comisión coordinadora de los institutos nacionales de salud y hospitales de alta especialidad (CCINSHAE) ha implementado programas específicos que involucran a los INSALUD y los hospitales federales de referencia para que de manera sistemática se lleven a cabo acciones enfocadas principalmente en lograr un acceso efectivo y gratuito a servicios médicos, con calidad y seguridad, y con base en la mejor evidencia científica posible, la cual se articula con los otros niveles de atención.

Es así que el desafío del Gea para los próximos años será fortalecer su vocación como hospital dentro del Sistema Nacional de Salud, centrando sus objetivos en las necesidades de la población, bajo un esquema de gratuidad, y potenciar sus capacidades.

---

**\*Correspondencia:**

Simón Kawa-Karasik  
E-mail: simon.kawa.gea@gmail.com

Fecha de recepción: 29-05-2024  
Fecha de aceptación: 04-06-2024  
DOI: 10.24875/HMCM.M24000024

Disponible en línea: 14-08-2024  
Hosp Med Clin Manag. 2024;15:1



# Epidemiología de la enfermedad de Kawasaki en México: análisis de una década de su prevalencia e incidencia: 2011 a 2020

## *Epidemiology of Kawasaki disease in Mexico: analysis of its prevalence and incidence: 2011 and 2020*

JAVIER W. BARRERA-RABELO<sup>1\*</sup>, MA. FERNANDA NARVÁEZ-CALDERON<sup>1</sup>, JORGE C. GUILLERMO-HERRERA<sup>2</sup> Y VÍCTOR A. VILLASUSO-ALCOCER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán; <sup>2</sup>Departamento de Enseñanza, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán. Mérida, Yuc., México

### Resumen

**Antecedentes:** La enfermedad de Kawasaki, descrita por Tomisaku Kawasaki en 1967, es una vasculitis con predilección por arterias de pequeño y mediano calibre. En países desarrollados es considerada la principal causa de enfermedad cardiovascular adquirida, en particular en las arterias coronarias. En Japón la incidencia aumenta en enero y julio, mientras que en EE.UU. durante el invierno y la primavera; en Europa es en invierno. **Objetivo:** Describir la incidencia y prevalencia de la enfermedad de Kawasaki en México en la década de 2011-2020. **Métodos:** Se realizó una revisión de la base de datos de la Dirección General de Información en Salud del 2011 al 2020, eligiéndose egresos hospitalarios que presentaran síndrome de Kawasaki como afección principal; se calculó la densidad de incidencia basándose en las proyecciones del Consejo Nacional de Población. **Resultados:** Durante el periodo se registraron 2,397 casos en la población de 0 a 18 años. El mes donde se registraron el mayor número de casos fue diciembre, con 239 de 2011 a 2020. La densidad de incidencia fue de 1.96 por cada 1,000,000 de habitantes. **Conclusiones:** La enfermedad de Kawasaki en México sigue siendo poco frecuente; sin embargo, es un diagnóstico que debe ser considerado, ya que hay una mejor respuesta al tratamiento si este se inicia en los primeros 10 días.

**Palabras clave:** Enfermedad de Kawasaki. Síndrome mucocutáneo linfonodular. México. Incidencia. Estacionalidad. Epidemiología.

### Abstract

**Background:** Kawasaki disease, described by Tomisaku Kawasaki in 1967, is a vasculitis that targets small- and medium-sized arteries. In developed countries, it is considered the main cause of acquired cardiovascular disease, especially in the coronary arteries. In Japan, the incidence rises in January and July, while in the United States of America, in winter and spring. **Objective:** To describe the incidence and prevalence of Kawasaki Disease in Mexico in the decade of 2011-2020.

#### \*Correspondencia:

Javier W. Barrera-Rabelo  
E-mail: jwbarrerar@gmail.com

Fecha de recepción: 09-07-2023  
Fecha de aceptación: 31-03-2024  
DOI: 10.24875/HMCM.23000010

Disponible en línea: 14-08-2024  
Hosp Med Clin Manag. 2024;15:2-7

**Methods:** A review of the General Direction of Information in Health's database from 2011 to 2020, considering those whose hospital discharge presented Kawasaki syndrome as the main disease; the incidence density was calculated based on the population projections of the National Population Council. Results: A total of 2,397 cases were registered in the population ranging from 0 to 18 years. The month with the greatest number of cases was December, with 239 between 2011 and 2020. The incidence density throughout the study period was 1.96 for every 1,000,000 habitants: 1.51 in men and 2.4 in women.

**Conclusion:** Kawasaki disease in Mexico is still rare; however, it is a diagnosis to be considered because there is a better response to treatment when it is administered in the first 10 days.

**Keywords:** Kawasaki disease. Mucocutaneous lymph node syndrome. Mexico. Incidence. Seasonality. Epidemiology.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki, también conocida como síndrome mucocutáneo linfonodular, fue primeramente descrita por el pediatra japonés Tomisaku Kawasaki en 1967. Es una vasculitis con predilección por arterias de pequeño y mediano calibre, de carácter agudo y autolimitado, que de no ser tratada puede llevar a complicaciones graves. En países desarrollados se considera la principal causa de enfermedad cardiovascular adquirida, en particular en las arterias coronarias.

Predomina en niños menores de 5 años, presentándose con 1.5 veces más riesgo en niños que en niñas y presenta variaciones en incidencia dependiendo de la estacionalidad y etnicidad. Mundialmente, la mayor incidencia se reporta en Japón (239/100,000 de menores de 5 años) con tres epidemias en 1979, 1982 y 1986. Globalmente la incidencia es 2.5 veces mayor en asiáticos en comparación con caucásicos<sup>1</sup>. En EE.UU. la incidencia tiene relación con la raza, presentándose 11.1-15.7 por cada 100,000 niños menores de 5 años en hispanos y de 9.1-12 por cada 100,000 niños menores de 5 años en población caucásica, mientras que en individuos con ascendencia asiática 32.5-39 por cada 100,000 menores de 5 años<sup>2</sup>. En Japón la incidencia aumenta en enero y julio, mientras que en EE.UU. durante invierno y primavera; en Europa es predominante en invierno<sup>1</sup>.

En México, el primer caso fue reportado en 1977 y para mayo 2012 sumaron 250 diagnósticos, con la mayoría ocurriendo principalmente en primavera y en segundo lugar en invierno, seguidos de otoño y muy pocos casos durante el verano<sup>3</sup>. A pesar del aumento en el número de pacientes diagnosticados, sigue siendo una enfermedad subdiagnosticada<sup>2</sup>.

De igual forma es complicado determinar si el aumento en la incidencia de este síndrome se debe a un mayor

acceso a especialistas, así como a una mayor conciencia sobre este padecimiento, o bien si en verdad se trata de un aumento en el número de casos que se presentan<sup>4</sup>.

## MÉTODO

Se realizó una revisión de la base de datos de la Dirección General de Información en Salud (DGIS) de México, del 2011 al 2020, la cual recopila datos de todo el país para la planeación, programación, presupuestación y control del Sistema Nacional de Salud. Se eligieron aquellos egresos hospitalarios que presentaran síndrome de Kawasaki como afección principal referido en la Clasificación Internacional de Enfermedades 10.<sup>a</sup> edición (CIE-10) como M30.3.

Se realizó el cálculo de la densidad de incidencia dividiendo el número de casos durante el periodo de tiempo determinado entre la población que pudo haber presentado dicho padecimiento. Para esto se usaron las proyecciones poblacionales del Consejo Nacional de Población (CONAPO), la cual permite la planeación demográfica del país ya que incluye la población en los programas de desarrollo.

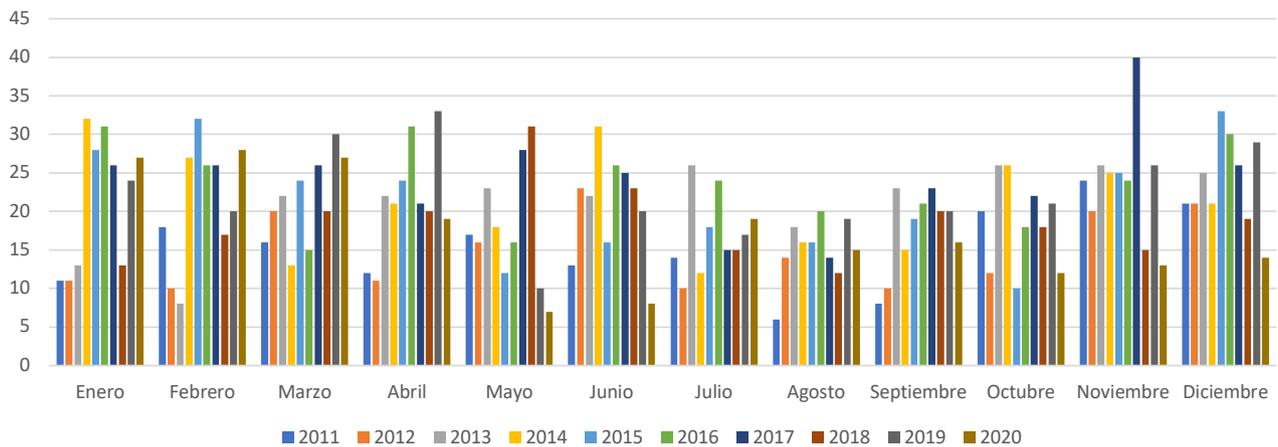
México se divide en 31 entidades federativas y la capital, Ciudad de México; se calculó la densidad de incidencia de cada entidad, tanto la general como separada por sexo y edad.

## RESULTADOS

En el periodo de 2011 a 2020 se registró un total de 2,397 casos de síndrome mucocutáneo linfonodular en la República Mexicana en la población de 0 a 18 años; de estos, 904 (37.31%) fueron en hombres y 1,493 (62.29%) fueron mujeres. En la figura 1.1 se puede comparar el número de



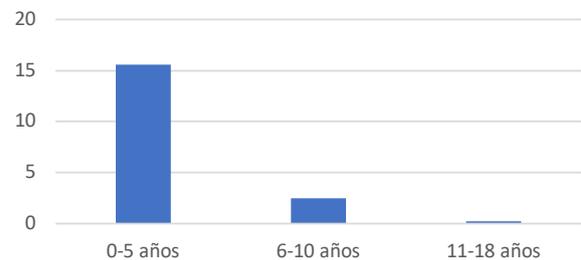
**Figura 1.1.** Casos de Kawasaki reportados por año. En esta gráfica se puede apreciar que el mayor número de casos se reportó a lo largo de 2017, siendo estos 292. A lo largo de este periodo se ha observado un rango de 178 a 292 casos, siendo la media 239 casos.



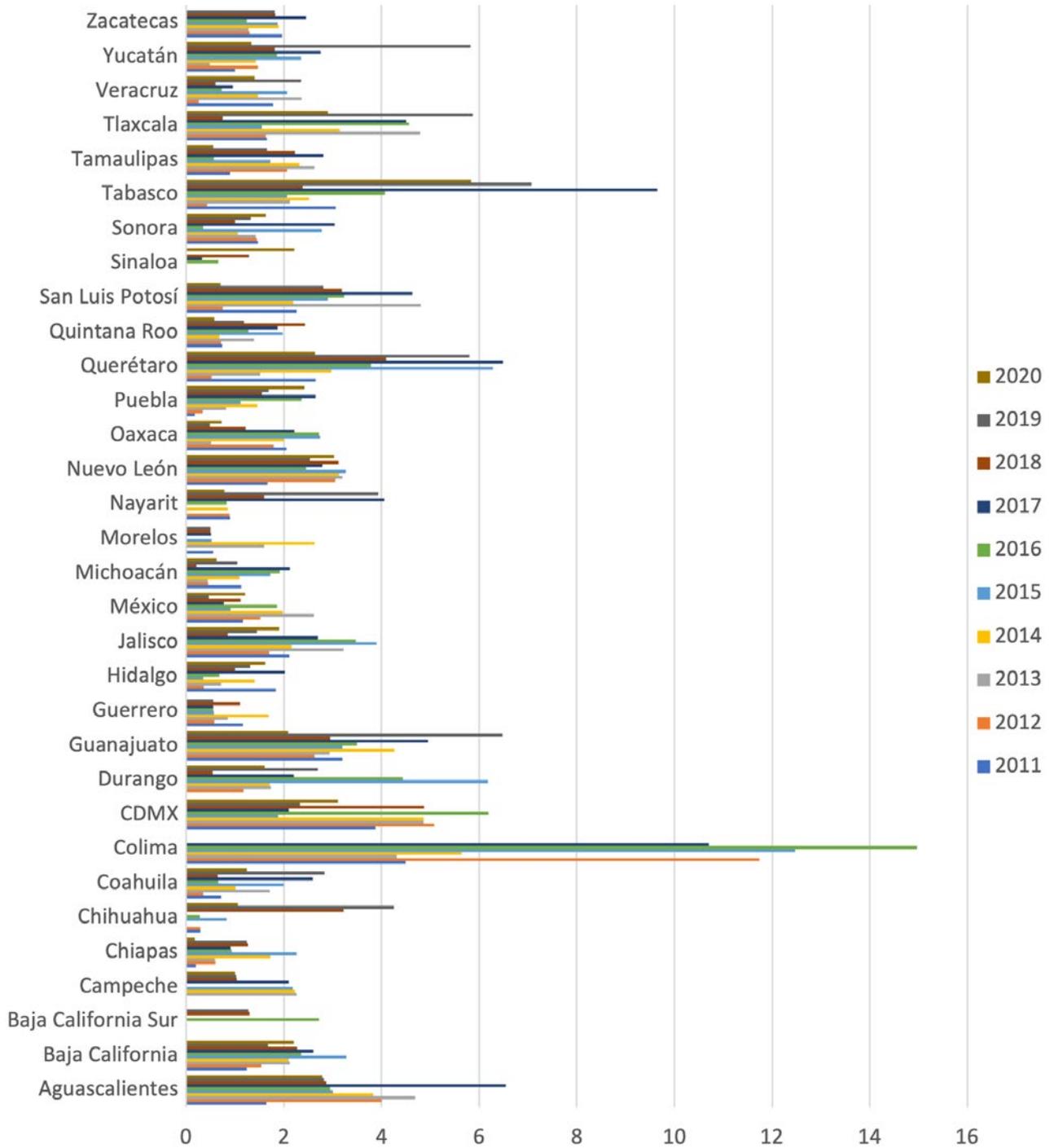
**Figura 1.2.** Casos de Kawasaki por mes durante el periodo 2011 a 2020. Se observan las diferentes cantidades de casos reportados a lo largo de los meses del año. Así como en la figura anterior, destaca el 2017 por reportar un alto número de casos; en este caso, se puede apreciar que en el mes de noviembre se presenta la mayoría de estos, siendo un total de 40 casos. De igual forma destacan enero y junio de 2014, febrero y diciembre de 2015, enero y diciembre de 2016, mayo de 2018 y abril de 2019 por ser meses en los que el número de casos reportados es igual o mayor a 30. Por otro lado, se pueden destacar agosto y septiembre de 2011, febrero de 2013, mayo y junio de 2020 por ser meses en los que se reportaron menos de 10 casos, siendo en agosto de 2011 el menor número de casos reportados (seis casos).

casos que se ha reportado año con año a lo largo de este periodo. Así mismo, en la figura 1.2 se puede comparar el número de casos reportados a lo largo de cada mes de estos años. El mes donde se registraron el mayor número de casos fue en diciembre con 239 (9.97%) casos reportados, noviembre con 238 (9.92%) y enero con 216 (9.01%). Igualmente, el año con mayor número de casos fue 2017 con 292 (12.18%) seguido de 2018 con 282 (11.76%) y 2019 con 269 (11.22%); las incidencias de estos años fueron 2.35, 2.29 y 2.12 respectivamente.

Mediante las proyecciones poblacionales del Consejo Nacional de Población (CONAPO) para los años 2011 a 2020, se calculó la densidad de incidencia, resultando



**Figura 2.** Incidencia de Kawasaki por grupos de edad. Se puede observar que el grupo con mayor incidencia es el de menor edad (0 a 5 años), presentando una incidencia casi siete veces mayor a la del siguiente grupo (6 a 10 años), el cual a su vez representa el segundo grupo con mayor incidencia. Por último, se observa que el grupo de 11 a 18 años representa la minoría de los casos.



**Figura 3.** Incidencia de Kawasaki por Estados. En esta gráfica se puede comparar la incidencia de la enfermedad de Kawasaki en cada estado de 2011 a 2020. El Estado que destaca por una mayor incidencia en el año de 2016 es Colima; sin embargo, a lo largo de todo el periodo mencionado el estado que ha presentado una mayor incidencia es Ciudad de México. De igual forma se puede visualizar que son múltiples los Estados que no presentan incidencia en uno o más años, incluidos entre estos Colima.

que a lo largo del periodo se obtuvo un total de 1.96 por cada 1,000,000 de habitantes, siendo 1.51 en hombres y 2.4 en mujeres.

Respecto a la edad, como se observa en la figura 3, se obtuvo que el total de casos en aquellos de 0 a 5 años fue de 2,072 (86.45%) con una incidencia de 15.59, en el grupo de 6 a 10 años fue de 279 (11.64%) con incidencia de 2.49 y en el último grupo, de 11 a 18 años, solo 46 (1.91%) casos con incidencia de 0.25.

En cuanto a la distribución por Estados, la cual se puede apreciar en la figura 3, se obtuvo que el Estado con mayor número de casos fue la Ciudad de México con 354 (14.77%), seguido del Estado de México con 223 (9.30%) y Guanajuato con 216 (9.01%); reportando incidencias de 3.91, 1.34 y 3.63 respectivamente. De acuerdo con la incidencia calculada, el Estado con mayor tasa sería Tabasco con 3.97, seguido de la Ciudad de México y Querétaro con 3.73.

## DISCUSIÓN

El presente estudio ofrece un panorama general del comportamiento de la enfermedad de Kawasaki en el país. Comparado con países de alta incidencia como Japón y Corea que han reportado hasta 265 y 135 casos por cada 100,000 habitantes respectivamente, México queda muy por debajo de esos niveles<sup>4</sup>.

El estudio demostró un aumento en el número de casos durante la temporada de invierno, incluyendo los meses de diciembre, enero, febrero y parte de marzo. Esto coincide con lo reportado en estudios previos en Europa, EE.UU. y Japón<sup>1</sup>.

La población mayormente afectada fue la de 0 a 5 años, lo cual es similar a lo mencionado en la literatura<sup>1</sup>. En nuestro estudio se encontró una mayor incidencia en mujeres y esto difiere a otros estudios, en donde se menciona que es más común en hombres<sup>1,2,4</sup>.

En una revisión de estudios sobre la enfermedad de Kawasaki en México, Sotelo encontró de 1977 a 2012 tan solo 13 artículos originales de series de casos y 15 casos clínicos, sumando en total de 250 pacientes. En nuestro estudio obtuvimos un mayor número de casos y se encontró que la incidencia se ha mantenido

relativamente constante; es probable que el aumento en el número de diagnósticos haya aumentado debido a la mayor conciencia que se tiene sobre la enfermedad, lo que hace que esta sea más considerada dentro de los diagnósticos diferenciales.

En cuanto a limitaciones, el presente estudio trabajó con la base de datos de la Dirección General de Información en Salud (DGIS) del 2011 al 2020, por lo que no tuvimos control sobre la calidad de la captura de información en el sistema, e igualmente es posible que existan casos que no se reportaran, haciendo posible que el total de casos sea mayor al mencionado. Así mismo, al haber trabajado con las proyecciones poblacionales de la CONAPO, es posible que la población de cada año haya sufrido cierta variación.

## CONCLUSIONES

La enfermedad de Kawasaki sigue siendo poco frecuente en México; sin embargo, debido a las complicaciones vasculares que esta puede causar, principalmente en las arterias coronarias y la población vulnerable menor a 5 años en la que predomina, es un diagnóstico que debe ser considerado, pues hay una mejor respuesta al tratamiento si se inicia en los primeros 10 días<sup>1</sup>.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Programa Invierno de Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán por proporcionar las herramientas para realizar esta investigación. Sin este programa y la información académica en cuanto a investigación que fue brindada, esto no hubiera sido posible.

## FINANCIAMIENTO

No se ha recibido alguna clase de financiamiento para la realización de este artículo.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar ningún tipo de conflicto de intereses en la realización de este artículo.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

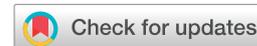
**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de

inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(3):247-58.
2. Garrido-García LM, Peña-Juárez RA, Yamazaki-Nakashimada MA. Manifestaciones cardíacas en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki en un hospital pediátrico de tercer nivel en la Ciudad de México. *Arch Cardiol Mex.* 2018;88(5):441-6.
3. Sotelo-Cruz N. Revisión de la enfermedad de Kawasaki en México, desde la perspectiva de las publicaciones médicas (enero de 1977 a mayo de 2012). *Arch Cardiol Mex.* 2013;83(3):214-22.
4. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Childhood.* 2015;100(11):1084-8.



# MTHFR a1298c gene variant in the susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia

## Variante del gen MTHFR a1298c en la susceptibilidad de leucemia linfoblástica aguda infantil

SERGIO DOMÍNGUEZ-ARREBILLAGA<sup>1</sup>, FLOR E. DÁVALOS-HERNÁNDEZ<sup>2</sup>, MÓNICA A. MALAVAR GUADARRAMA<sup>3</sup>, MAYRA I. LÓPEZ-RUIZ<sup>4</sup>, JESÚS SEPÚLVEDA-DELGADO<sup>1</sup>, ROBERTO A. SÁNCHEZ-GONZÁLEZ<sup>1</sup>, SERGIO DOMÍNGUEZ-ESPIÑOZA<sup>5</sup>, YOSHINORI NAKAMURA-HERNÁNDEZ<sup>6</sup>, AND MA. GUADALUPE TRUJILLO-VIZUET<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Research Laboratory, Servicios de Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar, Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud, Tapachula, Chis.; <sup>2</sup>Pediatric Oncology Service, Hospital General Tapachula Dr. Manuel Velasco Suárez, Tapachula, Chis.; <sup>3</sup>Pediatric Hematology Service, Hospital de Especialidades Pediátricas, Tuxtla Gutiérrez, Chis.; <sup>4</sup>Pediatric Oncology Service, Hospital de Especialidades Pediátricas, Tuxtla Gutiérrez, Chis.; <sup>5</sup>School of Medicine, Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L.; <sup>6</sup>Reka Medical Assist, Clinic Assist, Cancún, Q.Roo. Mexico

### Abstract

**Background:** Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a heterogeneous group of disorders that result from the clonal proliferation of malignant lymphoid cells in bone marrow, with further infiltration of blood and other organs, for which the cause has not been fully elucidated. However, genetic factors seem to play an important role in its pathogenesis.

**Objective:** To research the association between ALL in children and *IKZF1*, *ARID5B*, *XRCC1*, *CEBPE*, and *MTHFR* polymorphisms. **Methods:** We performed a case-control study on a childhood population from Chiapas, Mexico from 2016 to 2020. Blood samples of 46 ALL cases and 105 healthy controls were obtained to evaluate the frequency of *IKZF1*, *ARID5B*, *XRCC1*, *CEBPE*, and *MTHFR* by quantitative polymerase chain reaction. **Results:** The *MTHFR* gene polymorphism *rs1801131* (A/C) was associated with ALL (OR = 5.76, 95% CI: 2.01-16.55,  $p < 0.002$ ). The *CEBPE*, *IKZF1*, *ARID5B*, and *XRCC1* polymorphisms did not show any statistical difference. **Conclusion:** Our results suggest that the *MTHFR* gene polymorphism *rs1801131* confers a risk for childhood ALL in a Mexican population in Chiapas.

**Keywords:** Acute lymphoblastic leukemia. MTHFR. Chiapas.

### Resumen

**Antecedentes:** La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un grupo heterogéneo de trastornos que resulta en una proliferación clonal de células linfoides malignas en la médula ósea, con una mayor infiltración en la sangre y otros órganos, cuya causa aún no ha sido completamente aclarada. Sin embargo, los factores genéticos parecen jugar un papel importante en su patogénesis.

**Objetivo:** Investigar la asociación entre la LLA en niños y las variantes en los genes *IKZF1*, *ARID5B*, *XRCC1*, *CEBPE* y *MTHFR*.

**Métodos:** Estudio de casos y controles en una población infantil de Chiapas, México. Se obtuvieron muestras de sangre de 46 casos de LLA y 105 controles sanos para evaluar la frecuencia de *IKZF1*, *ARID5B*, *XRCC1*, *CEBPE* y *MTHFR* por qPCR.

**Resultados:** La variante del gen *MTHFR*A1298C se encuentra asociada con LLA (*odds ratio*: 5.76; IC95%: 2.01-16.55;  $p < 0.002$ ). En las variantes de *CEBPE*, *IKZF1*, *ARID5B* y *XRCC1* no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. **Conclusión:** Los resultados sugieren que la variante del gen *MTHFR*A1298C confiere un riesgo para LLA en la población chiapaneca.

**Palabras clave:** Leucemia linfoblástica aguda. MTHFR. Chiapas.

#### \*Correspondence:

Guadalupe Trujillo-Vizuet  
E-mail: vizuet16@hotmail.com

Date of reception: 22-11-2023  
Date of acceptance: 28-03-2024  
DOI: 10.24875/HMCM.23000017

Available online: 14-08-2024  
Hosp Med Clin Manag. 2024;15:8-13

## INTRODUCTION

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is one of the leading causes of death in the pediatric population<sup>1</sup>. ALL is the most common cancer in childhood, and accounts for approximately 26.8% of all pediatric cancers among children less than 15 years old<sup>2</sup>. Its prevalence is 34 to 35:100,000 in the Mexican pediatric population, accounting for 80–85% of all childhood leukemias found in northwestern Mexico<sup>3</sup>.

The clinical manifestations of leukemia are the result of the unregulated proliferation of the malignant clone and bone marrow failure<sup>4</sup>. The pathogenesis of ALL includes the interplay of multiple environmental and genetic factors<sup>5</sup>. Furthermore, genetic variations in somatic cells play a key role in both the susceptibility and the prognosis of ALL. Currently, genome-wide association studies (GWAS) have shown that some single nucleotide polymorphisms (SNPs) may confer susceptibility to childhood ALL<sup>6,7</sup>. SNPs located in 10q21.2 (*ARID5B*), 7p12.2 (*IKZF1*), 14q11.2 (*CEBPE*), and 1p36.3 (*MTHFR*) have previously been associated with subtypes of childhood ALL and its prognosis<sup>8,9</sup>. Adenosine-thymine-rich interactive domain 5B (*ARID5B*) plays an essential role in embryonic development and regulation of cell growth<sup>10,11</sup>. Ikaros zinc finger 1 (*IKZF1*) is an essential regulator of lymphopoiesis and plays a pivotal role in the commitment of CD4 and CD8T cell lineages<sup>12</sup>. CCAAT/enhancer-binding protein  $\epsilon$  (*CEBPE*) is involved in the development and differentiation of many types of granulocytic cells and the suppression of granulopoiesis<sup>13</sup>. XRCC1 is a main DNA repair pathway. In the Base excision repair pathway, the XRCC1 protein is recruited after the excision of a damaged base and acts as a scaffold to capture further DNA repair proteins. The *MTHFR* gene is located on the short arm of chromosome 1 (1p36.3)<sup>14</sup>. The MTHFR protein is a key enzyme that participates in folate metabolism, catalyzing the irreversible conversion of 5, 10 methylenetetrahydrofolate (5, 10-MTHF) to 5-Methyl THF. 5-Methyl THF is the main circulating form of folate and provides methyl groups for homocysteine methylation and conversion to methionine<sup>15,16</sup>. The intake of folic acid is a supplement of 400  $\mu\text{g}$  per day during the 3 months prior to pregnancy and in the first pregnancy trimester<sup>17</sup>. Unfortunately, most pregnancies are not planned, and women perceive pregnancy towards the third week after conception. We performed a case-control study to investigate the association between childhood ALL and XRCC1, CEBPE, IKAROS, ARID5B, and MTHFR polymorphisms in patients in southern Mexico.

## METHODS

### Study protocol

The study protocol was carried out in both hospitals that belong to the Centro Regional de Alta Especialidad de Chiapas, Hospital de Especialidades Pediátricas (HEP), Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud (HRAECS), and Hospital General Tapachula (HGT) from 2016 to 2020. The State of Chiapas has 2 Accredited Medical Units (UMA) for oncological medical care: the HEP and the HGT, which reported a total of 90 cases in the study period, HEP with 81 cases and HGT with 9 cases.

The Institutional Review Board of HRAECS reviewed and approved the protocol, and all the subjects included and their parents gave informed consent to participate.

### Study population

We included 151 subjects, divided into two groups. The case group included 46 children with the diagnosis of ALL established in the department of hematology of UMA, based on the criteria developed by WHO and conformed to the FAB (French-American-British) classification system. The control group included 105 healthy children of the health center matched by age and gender, from municipalities in the State of Chiapas located in the Soconusco region (X), with no history of cancer or family history of cancer in the first line. All study subjects were residents of the state of Chiapas. A structured questionnaire with detailed information for each participant was collected by medical personnel.

## GENOMIC DNA EXTRACTION AND GENOTYPING

Genomic DNA isolation from whole blood anticoagulated with ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) was performed using the Genomic DNA Mini Kit PureLink® (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) according to the manufacturer's instructions, and stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  until use. The samples included in the study met the quality standards, which were verified by amplification of a 262-bp fragment of the  $\beta$ -globin gene; for all stages of sample processing, good laboratory practices were followed. Genotyping of IKZF1 rs4132601 (ID C\_\_26019772\_10), ARID5B rs7089424 (ID C\_\_29243783\_10), rs10740055 (ID C\_\_496421\_10), XRCC1 rs25487 (ID C\_\_622564\_10), CEBPE rs2239633 (ID C\_\_335486\_1\_) MTHFR rs1801131 (ID C\_\_850486\_20)

**Table 1.** General characteristics and biochemical parameters in ALL patients and controls

| Variable                            | ALL patients<br>(n = 46) | Control patients<br>(n = 105) | p-value |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|---------|
| Age (years)                         | 7.8 ± 4.64               | 9.94 ± 3.10                   | 0.001   |
| Male                                | 29                       | 44                            | 0.01*   |
| Female                              | 17                       | 61                            |         |
| Leucocyte (cell/mm <sup>3</sup> )   | 7398.69 ± 14905          | 7483.14 ± 2076                | 0.9     |
| Erythrocyte (cell/mm <sup>3</sup> ) | 3460652.17 ± 693299      | 4592000 ± 395624              | 0.0001  |
| Hemoglobin (g/dL)                   | 10.47 ± 2.13             | 13.60 ± 0.97                  | 0.0001  |
| Hematocrit (%)                      | 31.53 ± 6.43             | 44.02 ± 29.06                 | 0.004   |
| MCV                                 | 89.51 ± 13.27            | 89.42 ± 4.02                  | 0.94    |
| Platelet (cell/mm <sup>3</sup> )    | 249086 ± 173617          | 255876.19 ± 77632             | 0.7     |

\* $\chi^2$  test

Results expressed as mean ± standard deviation.

and rs1801133 (ID C\_\_\_1202883\_20), was determined using TaqMan SM(c) Genotyping Assays (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) with predetermined primers, and conducted by real-time PCR using a StepOne Real-Time PCR System with TaqMan® Genotyping Master Mix (Applied Biosystems, USA). PCR was conducted using 2X of TaqMan® Genotyping Master Mix, 20X of primer-probe mix (containing 36  $\mu$ M of each primer and 8  $\mu$ M of dye-labeled probe), H<sub>2</sub>O milliQ, and 1  $\mu$ L (10 ng) of DNA template. Genotype calls were made upon the visualization of allelic discrimination charts, in which the clusters were identified by comparison with reference controls for each SNP. The samples were processed and analyzed at the HRAECS Research Laboratory.

## STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was done using the statistical package IBM SPSS 21 software. Data were analyzed by independent sample *t*-test and  $\chi^2$  test. The association between genetic polymorphisms and ALL was estimated by computing the odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) from logistic regression analyses. Haplotype analysis was performed using SNPStats software<sup>18</sup>. A *p*-value less than 0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

The case group included 46 children with ALL (29 male, 17 female; age 7.8 ± 4.6 years); this is equivalent to 51.1% of the total cases reported in the state of Chiapas in the study period. The control group consisted of 105 children (44 male, 61 female; age 9.94 ± 3.1 years). The hemogram parameters at inclusion are shown in table 1. We also show the

allelic and genotypic frequencies for the study group and Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) values for the control group. The results indicated that 5 evaluated polymorphisms were in HWE, except rs10740055 and rs2239633. In addition, we determined significant differences in allelic frequencies between polymorphisms. The polymorphisms CEBPE rs2239633 and MTHFR rs1801131 were significantly different in allelic frequencies between ALL and controls (*p* = 0.01 and *p* = 0.002, respectively). The other polymorphisms did not show statistical differences (Table 2).

To evaluate the association of polymorphisms with the response to treatment, we employed the codominant, dominant, over-dominant, recessive, and log-additivemodell<sup>19</sup>. The associations between polymorphisms and ALL were determined by the OR test (95% CI, *p* < 0.05).

The results show that the A/C carriers for MTHFR rs1801131 had a significant risk for ALL (OR = 5.76; 95% CI, 2.01-16.55). This result was also found in the dominant model A/C-C/C (OR = 4.94; 95% CI, 1.80-13.57) and overdominant model A/C (OR = 5.82; 95% CI, 1.82-17.10). In contrast, we found that the T variant genotypes of MTHFR rs1801133 were significantly associated with lower susceptibility to childhood ALL. CEBPE rs2239633, IKAROS rs4132601, ARID5B rs10740055, rs7089424, and XRCC1 rs25487 did not result in a risk association to ALL. Results are shown in table 3.

## DISCUSSION

ALL is a multifactorial disease influenced by prognostic factors (age and sex), genetic, and environmental factors. Patients diagnosed between the ages of 1 and 10 have

**Table 2.** Allele and genotype frequencies of *XRCC1*, *CEBPE*, *IKAROS*, *ARID5B*, *MTHFR* gene polymorphisms in ALL patients and controls

| GENE<br>(rs)                |     | Genotype         |              |                | Allele           |              |         |
|-----------------------------|-----|------------------|--------------|----------------|------------------|--------------|---------|
|                             |     | Control<br>n (%) | ALL<br>n (%) | HWE<br>p-value | Control<br>n (%) | ALL<br>n (%) | p-value |
| <i>IKAROS</i><br>rs4132601  | A/A | 59 (0.56)        | 20 (0.43)    | 0.8            | A                | 157 (0.75)   | 0.13    |
|                             | A/C | 39 (0.37)        | 21 (0.46)    |                | C                | 53 (0.25)    |         |
|                             | C/C | 7 (0.07)         | 5 (0.11)     |                |                  |              |         |
| <i>ARID5B</i><br>rs7089424  | A/A | 9 (0.09)         | 2 (0.04)     | 0.82           | A                | 65 (0.31)    | 0.29    |
|                             | A/C | 47 (0.45)        | 19 (0.41)    |                | C                | 145 (0.69)   |         |
|                             | C/C | 49 (0.47)        | 25 (0.54)    |                |                  |              |         |
| <i>ARID5B</i><br>rs10740055 | T/T | 6 (0.06)         | 2 (0.04)     | 0.001          | T                | 111 (0.53)   | 0.91    |
|                             | T/G | 99 (0.94)        | 44 (0.96)    |                | G                | 99 (0.47)    |         |
|                             | G/G | 0                | 0            |                |                  |              |         |
| <i>XRCC1</i><br>rs25487     | G/G | 62 (0.59)        | 18 (0.46)    | 0.59           | G                | 160 (0.76)   | 0.15    |
|                             | G/A | 36 (0.34)        | 17 (0.44)    |                | A                | 50 (0.24)    |         |
|                             | A/A | 7 (0.07)         | 4 (0.1)      |                |                  |              |         |
| <i>CEBPE</i><br>rs2239633   | C/C | 43 (0.41)        | 12 (0.29)    | 0.001          | C                | 148 (0.7)    | 0.01*   |
|                             | C/T | 62 (0.59)        | 23 (0.55)    |                | T                | 62 (0.3)     |         |
|                             | T/T | 0 (0)            | 7 (0.17)     |                |                  |              |         |
| <i>MTHFR</i><br>rs1801131   | A/A | 98 (0.93)        | 34 (0.74)    | 0.13           | A                | 202 (0.96)   | 0.002*  |
|                             | A/C | 6 (0.06)         | 12 (0.26)    |                | C                | 8 (0.04)     |         |
|                             | C/C | 1 (0.01)         | 0 (0)        |                |                  |              |         |
| <i>MTHFR</i><br>rs1801133   | C/C | 8 (0.08)         | 4 (0.09)     | 0.17           | C                | 48 (0.23)    | 0.057   |
|                             | C/T | 32 (0.3)         | 22 (0.48)    |                | T                | 162 (0.77)   |         |
|                             | T/T | 65 (0.62)        | 20 (0.43)    |                |                  |              |         |

\*Significant difference.

superior outcomes compared with those < 1 year old or > 10 years old. Female patients have a better prognosis than male patients; this is partly due to the occurrence of testicular relapses that may present with a higher risk of relapse<sup>20</sup>. Genetic polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) gene have been associated with the development of ALL and have been extensively studied, yet their association with ALL is unresolved<sup>21</sup>. In the present study, we evaluated the association between *IKZF1*, *ARID5B*, *XRCC1*, *CEBPE*, and *MTHFR* gene polymorphisms with the risk of childhood ALL in a sample of children in Chiapas, southern Mexico; we analyzed 7 polymorphisms. Our findings indicated that *MTHFR* rs1801131 (A1298C) polymorphisms increased the risk of ALL in the Mexican population in codominant 5.76 (2.01-16.55), dominant 4.94 (1.80-13.57) and overdominant model 5.82 (2.03-16.72). Similar results were found in Brazilian<sup>22</sup>, Polish<sup>23</sup>, and Chinese populations<sup>24</sup>.

Recently, meta-analysis research has been done in a Chinese population, and its results suggested that the *MTHFR* A1298C polymorphism may be a potential biomarker for ALL risk<sup>25</sup>. A study conducted in a Mexican population found that the CC allele increases the risk 6.48 times (OR = 6.48; 95% CI, 1.26-33.2; p = 0.025)<sup>26</sup>.

We found that the T variant genotype of rs1801133 was significantly associated with lower susceptibility to childhood ALL. These findings are consistent with previous research that identified the T allele as a protective factor<sup>27</sup>, but not with those studies that identified the T allele as a risk factor<sup>28</sup>. *CEBPE* was not associated with susceptibility to childhood ALL. The value was obtained through the exact test of Fisher because we had zero value in controls with the T allele. Similar results were obtained in other studies in a population in the center of Mexico<sup>29</sup>. *IKAROS*, *ARID5B*, and *XRCC1* had no association with ALL in any of the models.

For the risk analyses, we used inheritance models to determine risk genotypes for ALL, which are based on the idea that the rare allele modifies the risk; therefore, the codominant model, used as a reference, explains a different risk for each genotype, which is non-additive. In the dominant model, the risk for the heterozygote genotype is like the homozygote for the rare allele. Conversely, in the recessive model, the wild-type genotype and heterozygote genotype have a similar risk. On the other hand, in the over-dominant model, the wild-type genotype and the homozygote for rare alleles have a similar risk. Finally,

**Table 3.** Association of polymorphisms with ALL

| Gene model             | Genotype     | Control n (%) | ALL n (%)  | OR 95% CI         | p-value           |
|------------------------|--------------|---------------|------------|-------------------|-------------------|
| <i>MTHFR</i> RS1801131 | A/A          | 98 (93.3%)    | 34 (73.9%) | 1.00              |                   |
|                        | Codominant   | A/C           | 6 (5.7%)   | 12 (26.1%)        | 5.76 (2.01-16.55) |
| Dominant               | C/C          | 1 (1%)        | 0 (0%)     | 0.00 (0.00-NA)    |                   |
|                        | Overdominant | A/A           | 98 (93.3%) | 34 (73.9%)        | 1.00              |
| rs1801133              | A/C-C/C      | 7 (6.7%)      | 12 (26.1%) | 4.94 (1.80-13.57) |                   |
|                        | Codominant   | A/A-C/C       | 99 (94.3%) | 34 (73.9%)        | 1.00              |
| Dominant               | A/C          | 6 (5.7%)      | 12 (26.1%) | 5.82 (2.03-16.72) | 0.0007            |
|                        | C/C          | 8 (7.6%)      | 4 (8.7%)   | 1.00              | 0.63              |
|                        | C/T          | 32 (30.5%)    | 22 (47.8%) | 1.37 (0.36-5.13)  |                   |
|                        | T/T          | 65 (61.9%)    | 20 (43.5%) | 0.67 (0.16-2.25)  |                   |
|                        | C/C          | 8 (61.9%)     | 4 (43.5%)  | 1.00              | 0.82              |
|                        | C/T-T/T      | 97 (38.1%)    | 42 (56.5%) | 0.86 (0.24-3.03)  |                   |
| <i>CEBPE</i>           | C/C          | 43 (41%)      | 12 (29%)   | 1.00              | 0.001*            |
|                        | rs2239633    | C/T           | 62 (59%)   | 23 (55%)          | 1.33 (0.60-2.96)  |
| Codominant             | T/T          | 0 (0%)        | 7 (17%)    | 0.00 NA           |                   |
|                        | Dominant     | C/C           | 43 (41%)   | 12 (28.6%)        | 1.00              |
|                        | C/T-T/T      | 62 (59%)      | 30 (71.4%) | 1.73 (0.80-3.76)  |                   |
| <i>IKAROS</i>          | A/A          | 59 (56.2%)    | 20 (43.5%) | 1.00              | 0.32              |
|                        | rs4132601    | A/C           | 39 (37.1%) | 21 (45.6%)        | 1.59 (0.76-3.31)  |
| Codominant             | C/C          | 7 (6.7%)      | 5 (10.9%)  | 2.11 (0.60-7.39)  |                   |
|                        | Dominant     | A/A           | 59 (56.2%) | 20 (43.5%)        | 1.00              |
|                        | A/C-C/C      | 46 (43.8%)    | 26 (56.5%) | 1.67 (0.83-3.35)  |                   |
| <i>ARID5B</i>          | T/T          | 6 (5.7%)      | 2 (4.3%)   | 1.00              | 0.73              |
|                        | rs10740055   | T/G           | 99 (94.3%) | 44 (95.7%)        | 1.33 (0.26-6.87)  |
| Codominant             | G/G          | 0 (0%)        | 0 (0%)     | ---               |                   |
|                        | rs7089424    | A/A           | 9 (8.6%)   | 2 (4.3%)          | 1.00              |
| Codominant             | A/C          | 47 (44.8%)    | 19 (41.3%) | 1.81 (0.35-9.21)  |                   |
|                        | Dominant     | C/C           | 49 (46.7%) | 25 (54.4%)        | 2.29 (0.46-11.44) |
|                        | A/A          | 9 (8.6%)      | 2 (4.3%)   | 1.00              | 0.36              |
|                        | A/C-C/C      | 96 (91.4%)    | 44 (95.7%) | 2.06 (0.42-9.95)  |                   |
| <i>XRCC1</i>           | G/G          | 62 (59%)      | 18 (46%)   | 1.00              | 0.37              |
|                        | rs25487      | G/A           | 36 (34%)   | 17 (44%)          | 1.63 (0.75-3.55)  |
| Codominant             | A/A          | 7 (7%)        | 4 (1%)     | 1.97 (0.52-7.49)  |                   |
|                        | Dominant     | G/G           | 62 (59%)   | 18 (46.1%)        | 1.00              |
|                        | G/A-A/A      | 43 (41%)      | 21 (53.9%) | 1.68 (0.80-3.53)  |                   |

\*Significant difference. ALL: acute lymphoblastic leukemia; HWE: Hardy-Weinberg equilibrium.

in the additive model, the basic idea is that a copy of the allele produces half the risk of the two alleles<sup>30</sup>.

One limitation of this study was the size of the case sample (46), which did not allow for controlling basic confounding variables such as age and sex, as well as the type of ALL risk and the genetic rearrangement that the child carried at the time of diagnosis. The statistical power of the test could not be calculated due to the sample size.

The result of the current case-control study showed an association between *MTHFR* rs1801131 (A1298C) gene polymorphisms and the risk of ALL in a sample of Mexican children. *MTHFR* activity increases plasma homocysteine concentrations and reduces DNA methylation in cancer

patients<sup>31</sup>. Methotrexate (MTX) is an antimetabolite that acts on the cell cycle by inhibiting *MTHFR*; therefore, patients with low endogenous activity have a higher risk of mucosal and hematologic toxicity induced by MTX<sup>27</sup>. The *MTHFR* enzyme polymorphism has been implicated in the response to MTX treatment. It has been reported that ALL patients with mutated haplotypes have lower event-free survival, and that this effect is more pronounced when associated with increased levels of thymidylate synthetase<sup>32</sup>.

## CONCLUSIONS

Our results suggest that the *MTHFR* gene rs1801131 polymorphism confers a risk for childhood ALL in a Mexican population in Chiapas.

## ACKNOWLEDGEMENTS

To the Tapachula General Hospital, Pediatric Specialties Hospital and to the participants in the study.

## FUNDING

This work was supported by Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACYT) FOSSIS: 2015-1 Code: 261953.

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest.

## ETHICAL DISCLOSURES

**Protection of human and animal subjects.** The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

**Confidentiality of data.** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

**Right to privacy and informed consent.** The authors have obtained approval from the Ethics Committee for analysis and publication of routinely acquired clinical data and informed consent was not required for this retrospective observational study.

**Use of artificial intelligence for generating text.** The authors declare that they have not used any type of generative artificial intelligence for the writing of this manuscript, nor for the creation of images, graphics, tables, or their corresponding captions.

## REFERENCES

- Kreile M, Rots D, Piekuse L, Cebura E, Grutupa M, Kovalova Z, et al. Lack of association between polymorphisms in genes *MTHFR* and *MDR1* with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(22):9707-11.
- Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(4):277-85.
- Rodríguez L, González-Llano O, Mancias C, Pompa T, González G, Sandoval A, et al. Observaciones sobre la incidencia de leucemias agudas en el Noroeste de México. *Rev Hematol Mex*. 2010;11(2):78-81.
- Seth R, Singh A. Leukemias in Children. *Indian J Pediatr*. 2015;82(9):817-24.
- Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Persp*. 2007;115(1):138-145.
- Borst L, Wesolowska A, Joshi T, Borup R, Nielsen FC, Andersen MK, et al. Genome-wide analysis of cytogenetic aberrations in ETV 6/*RUNX* 1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol*. 2012;157(4):476-482.
- Yang JJ, Cheng C, Yang W, Pei D, Cao X, Fan Y, et al. Genome-wide interrogation of germline genetic variation associated with treatment response in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA*. 2009;301(4):393-403.
- Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijaykrishnan J, Price A, Olver B, Sheridan E, et al. Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2009;41(9):1006-10.
- Treviño LR, Yang W, French D, Hunger SP, Carroll WL, Devidas M, et al. Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2009;41(9):1001-5.
- Lahoud MH, Risteovski S, Venter DJ, Jermini LS, Bertonecello I, Zavarsek S, et al. Gene targeting of Desert, a novel ARID class DNA-binding protein, causes growth retardation and abnormal development of reproductive organs. *Genome Res*. 2001;11(8):1327-34.
- Wilsker D, Patsialou A, Dallas PB, Moran E. ARID Proteins: a diverse family of DNA binding proteins implicated in the control of cell growth, differentiation, and development. *Cell Growth Differ*. 2002;13(3):95-106.
- Harker N, Naito T, Cortes M, Hostert A, Hirschberg S, Tolaini M, et al. The *CD8 $\alpha$*  gene locus is regulated by the Ikaros family of proteins. *Mol Cell*. 2002;10(6):1403-15.
- Akagi T, Thoenissen NH, George A, Crooks G, Song JH, Okamoto R, et al. In vivo deficiency of both C/EBP $\beta$  and C/EBP $\epsilon$  results in highly defective myeloid differentiation and lack of cytokine response. *PLoS One*. 2010;5(11):e15419.
- Wiemels JL, Smith RN, Taylor GM, Eden OB, Alexander FE, Greaves MF, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) polymorphisms and risk of molecularly defined subtypes of childhood acute leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(7):4004-9.
- Franco RF, Simões BP, Tone LG, Gabellini SM, Zago MA, Falcão RP. The methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism decreases the risk of childhood acute lymphocytic leukemia. *Br J Haematol*. 2001;115(3):616-8.
- De Jonge R, Tissing WJ, Hooijberg JH, Jansen G, Kaspers GJ, Lindemans J, et al. Polymorphisms in folate-related genes and risk of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2009;113(10):2284-2289.
- Canún-Serrano S, Reyes-Pablo AE, Sánchez-Sánchez M, Jaime-Gómez L, Centeno-Morones FJ, Falcón-Bernal I, et al. Uso periconcepcional de ácido fólico en centros de salud de la Jurisdicción Sanitaria de la Delegación Tlalpan. *Gac Méd Méx*. 2009. 146 (2): 115-120.
- Solé X, Guinó E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006;22(15):1928-1929.
- Silva RM, Fontes AC, Silva KA, Sant'Ana TA, Ramos FJ, Marques-Salles Tde J, et al. Polymorphisms involved in folate metabolism pathways and the risk of the development of childhood acute leukemia. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2013;17(2):147-52.
- Lee JW, Cho B. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Korean J Pediatr*. 2017;60(5):129-137.
- Sazawal S, Chaubey R, Kaur P, Chikkara S, Kumar B, Bakshi S, et al. *MTHFR* gene polymorphisms and the risk of acute lymphoblastic leukemia in adults and children: A case control study in India. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2014;30(4):219-25.
- Kałużna EM, Strauss E, Świątek-Kościelna B, Zajac-Spychała O, Gowin E, Nowak JS, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase 677T-1298C haplotype is a risk factor for acute lymphoblastic leukemia in children. *Medicine*. 2017;96(51):e9290.
- Li X, Liao Q, Zhang S, Chen M. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) C677T and A1298C polymorphisms with the susceptibility of childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in Chinese population. *Eur J Med Res*. 2014.19(1):5.
- Xiao Y, Deng TR, Su CL, Shang Z. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in a Chinese population: a meta-analysis. *Oncol Res Treat*. 2014;37(10):576-582.
- Gutiérrez-Álvarez O, Lares-Asseff I, Galaviz-Hernández C, Reyes-Espinoza EA, Almanza-Reyes H, Sosa-Macias M, et al. Involvement of *MTHFR* and *TPMT* genes in susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) in Mexicans. *Drug Metab Pers Ther*. 2016;31(1):41-46.
- Wiemels JL, Smith RN, Taylor GM, Eden OB, Alexander FE, Greaves MF, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) polymorphisms and risk of molecularly defined subtypes of childhood acute leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(7):4004-4009.
- Reddy H, Jamil K. Polymorphisms in the *MTHFR* gene and their possible association with susceptibility to childhood acute lymphocytic leukemia in an Indian population. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(7):1333-1339.
- Bekker-Méndez VC, Núñez-Enríquez JC, Torres JL, Álvarez-Olmos E, González-Montalvo PM, Jiménez-Hernández E, et al. ARID5B, CEBPE and PIP4K2A germline genetic polymorphisms and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in Mexican patients: A MIGICCL Study. *Arch Med Res*. 2016;47(8):623-628.
- Iniesta R, Guinó E, Moreno V. Statistical analysis of genetic polymorphisms in epidemiological studies. *Gac Sanit*. 2005;19(4):333-341.
- Roy Moulik N, Kumar A, Agrawal S, Awasthi S, Mahdi AA, Kumar A. Role of folate status and methylenetetrahydrofolate reductase genotype on the toxicity and outcome of induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(5):1379-84.
- Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet*. 2015;58(1):1-10.
- Costea I, Moghrabi A, Laverdiere C, Graziani A, Krajinovic M. Folate cycle gene variants and chemotherapy toxicity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2006;91(8):1113-6.



# Síndrome de embolia grasa: ¿qué podemos esperar? Reporte de caso

## *Fat embolism syndrome: what can we expect? Case report*

JOSÉ A. VILLALOBOS-SILVA<sup>1</sup>, OBED I. AGUILERA-OLVERA<sup>1</sup>, GERMÁN A. AGUIRRE-GÓMEZ<sup>1</sup>,  
GLADIS L. ARCOS-LÓPEZ<sup>1</sup>, GRACIA L. VELÁZQUEZ-ESTRADA<sup>1</sup>, JOSÉ C. MUÑOZ-CHÁVES<sup>1</sup>  
Y HADASSA Y. MARTÍNEZ-PADRÓN<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Cuidados Intensivos Adultos; <sup>2</sup>Subdirección de Enseñanza e Investigación. Hospital Regional de Alta Especialidad Bicentenario 2010, Cd. Victoria, Tamps., México

### Resumen

Se presenta el caso clínico de un paciente de sexo masculino de 18 años que sufrió traumatismo cerrado en miembro pélvico. Dos días después de tratamiento quirúrgico, inicia con molestia en cara anterior de tórax acompañado de disnea súbita progresiva, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) e insuficiencia respiratoria. Se considera paciente en curso de síndrome de embolia grasa por criterios clínicos y hallazgos citológicos. El paciente evoluciona hacia la mejoría, se realiza extubación a las 72 horas de ventilación mecánica sin complicaciones, no presentó deterioro neurológico; la tomografía de tórax de control se reporta normal al 4.º día de ingreso, se traslada a piso de hospitalización y egresa al 6.º día de estancia hospitalaria.

**Palabras clave:** Síndrome de embolia grasa. Fractura. Diagnóstico.

### Abstract

We present the case of an 18-year-old male who suffered blunt trauma to the pelvic limb. Two days after surgical treatment, he began with discomfort in the anterior side of the thorax accompanied by sudden progressive dyspnea, acute respiratory distress syndrome (ARDS), and respiratory failure. Fat embolism was suspected according to clinical criteria and cytological findings. The patient improved and was extubated after 72 hours of mechanical ventilation without complications. There was no neurological deterioration and a control chest tomography was reported as normal on the 4<sup>th</sup> day of admission; he was transferred to the hospital ward and discharged on the sixth day of hospital stay.

**Keywords:** Fat embolism syndrome. Fracture. Diagnosis.

#### \*Correspondencia:

Hadassa Y. Martínez-Padrón  
E-mail: hadassayuf@gmail.com

Fecha de recepción: 20-04-2023  
Fecha de aceptación: 02-04-2024  
DOI: 10.24875/HMCM.23000004

Disponible en línea: 14-08-2024  
Hosp Med Clin Manag. 2024;15:14-18

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de embolia grasa (SEG) es una entidad poco común, que usualmente se presenta posterior a un traumatismo directo con fractura de huesos largos, requiriendo corrección quirúrgica; el mecanismo fisiopatológico causante es el desgarro de vasos sanguíneos y la exposición de grasa al torrente sanguíneo<sup>1,2</sup>. El SEG se presenta de 24-72 horas después de la lesión; en pocos días se observan tres disfunciones clínicas: dificultad respiratoria, disfunción neurológica y erupción petequeal. Aunque la hipoxia es el hallazgo más frecuente, hasta un 90%, en muy pocas ocasiones se instala de manera rápida produciendo un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Se presenta el caso de un paciente joven, deportista previamente sano que cursó con SDRA secundario a síndrome de embolia grasa posterior a cirugía.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 18 años que sufrió traumatismo cerrado en miembro pélvico derecho donde se documenta fractura cerrada desplazada de tibia y peroné en tercio medio. Dos días previo al cuadro actual se realizó reducción abierta + fijación interna con osteosíntesis por clavo centromedular en tibia de miembro pélvico derecho bajo anestesia neuroaxial, sin eventualidades reportadas. El paciente tenía esquema completo de inmunizaciones incluyendo esquema con dos dosis de vacuna para SARS-CoV-2.

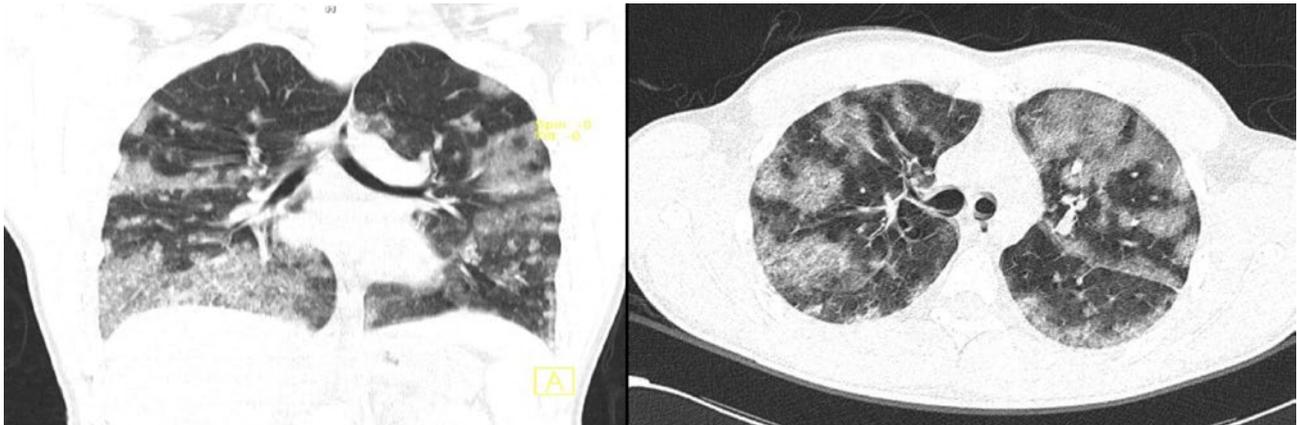
Su padecimiento actual, 24 horas posterior a intervención quirúrgica (fijación interna y osteosíntesis de tibia con inserción de clavo centromedular en tercio medio y distal de tibia derecha), inicia con molestia en cara anterior de tórax acompañado de disnea súbita progresiva hasta el reposo, y constantemente se asocia tos seca continua y fiebre no cuantificada. Se valora en otra institución, documentando esfera neurológica sin alteraciones, con signos de incremento leve de su trabajo respiratorio, observando saturación periférica de oxígeno menor a 90 mmHg, la cual tuvo mejoría con flujo alto de oxígeno con sistema mascarilla con bolsa reservorio al 50% de fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>).

Se decide trasladarlo a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), debido a que el paciente cursaba con SDRA con alta sospecha de SEG. A su exploración física por

sistemas se observaron las siguientes condiciones. A la exploración neurológica, el paciente se encontró ansioso y alerta, la medición de escala de coma de Glasgow (ECG) fue 15/15 puntos; no se observa déficit neurológico. Cardiovascular: área precordial con ruidos intensos sin soplos, 118/82 mmHg, taquicardia sinusal 120 lpm, pulsos arteriales distales palpables, llenado capilar inmediato. Respiratorio: presencia de mascarilla-reservorio de flujo > 10 l/min, WOB (*work of breathing*) incrementado > 4 puntos, frecuencia respiratoria de 32 rpm (polipneico), ruidos pulmonares anormales, presencia de estertores subcrepitantes difusos en todos los cuadrantes, disociación toracoabdominal, franco P-SILI (*patient-self inflicted lung injury*). Gastrohepático: en ayuno, nauseoso, abdomen con resistencia muscular, movimientos asincrónicos, peristalsis presente, no irritación peritoneal. Renourinario: diuresis espontánea, gordinos y puntos inguinales negativos a su exploración. Músculo-esquelético: extremidades con posición neutral, en miembro pélvico derecho inmovilizador en región tibio-pédica. Los exámenes séricos reportados a su ingreso fueron hemoglobina (Hb) 14.2 g/dl, leucocitos 12.6 (leucocitosis), plaquetas 328 mil, creatinina 0.9 mg/dl, urea 27 mg/dl, alanina aminotransferasa 43 U/l, aspartato aminotransferasa 39 U/l, albúmina 4.2 g/dl, sodio 143 mEq/l, potasio 4.2 mEq/l, cloro 102 mEq/l, lactato 2 mmol/l, presión parcial de oxígeno arterial (PaO<sub>2</sub>)<sub>FiO<sub>2</sub></sub> 200 mmHg, presión parcial de dióxido de carbono 27 mmHg, pH 7.41, saturación de oxígeno 94%.

En la radiografía de tórax portátil se observaron opacidades bilaterales heterogéneas apicales y basales, índice cardiotorácico no valorable. Electrocardiograma con frecuencia 123, ritmo sinusal, deflexión positiva de P y segmento PR 160 mseg, AQRS +45, QRS 110 mseg, ST isoelectrico. Se realizó angiotac de tórax en reconstrucción coronal y adquisición axial, respectivamente, en ventana pulmonar, observando los siguientes hallazgos: se identifican múltiples áreas de vidrio deslustrado y engrosamiento de los septos interlobulillares en relación con patrón empedrado de distribución difusa, de predominio central y periférico, con valoración cualitativa de progresión a la enfermedad (Fig. 1).

En sus primeras horas en la unidad de cuidados intensivos su evolución respiratoria muestra persistencia de WOB alto, asociado a hipoxemia refractaria, con criterios de Berlín para SDRA, considerando intubación orotraqueal (IOT) sin eventualidades para ventilación mecánica (VM). Se decide iniciar sedación para mantener un rango



**Figura 1.** Tomografía axial computada de tórax con ventana pulmonar.

RASS (*Richmond Agitation and Sedation Scale*) de  $-4$  a base de midazolam entre 0.1 a 0.2 mg/kg/hr y propofol 1% 2-3 mg/kg/hr. También se agrega soporte con vasopresor a base de norepinefrina con dosis 10 mcg/min, esteroide intravenoso (dexametasona) a dosis de 20 mg/día y medidas de soporte ventilatorio con metas de protección alveolar (Vt 6 ml/kg, presión positiva al final de la espiración [PEEP] 12 cm/H<sub>2</sub>O, drive-R 26, I:E 1:2, *driving pressure* 12 cmH<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> 50%). Se conserva estabilidad hemodinámica manteniendo metas de perfusión, teletórax con opacidades alveolares bilaterales, gasometría arterial en equilibrio de medio interno, normocapnia y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 200; laboratorios control con trombocitopenia leve, anemia con caída de 3 gr de hemoglobina, sin evidencia de sangrado activo, reactantes de fase aguda negativos por procalcitonina y proteína C reactiva. Se realizó fibrobroncoscopia con lavado y cepillado bronquial; se reportó macroscópicamente normal y su estudio citopatológico reporta presencia de macrófagos con citoplasma amplios y microvacuolas lipídicas. Se considera paciente en curso de SEG por criterios clínicos y hallazgos citológicos. El paciente evoluciona hacia la mejoría, el SDRA se resuelve, no hay insuficiencia respiratoria, estabilidad hemodinámica, extubación a las 72 horas de ventilación mecánica sin complicaciones, no deterioro neurológico, tomografía de tórax de control se reporta normal el 4.º día de ingreso. El paciente se traslada a piso de hospitalización, y egresa al 6.º día de estancia hospitalaria en condiciones favorables y sin secuelas aparentes.

## DISCUSIÓN

Paciente de sexo masculino de la segunda década de vida, que desarrolla SDRA definido por los criterios de Berlín como una relación presión parcial de oxígeno

arterial (PaO<sub>2</sub>) y fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) menor a 300 mmHg con una presión positiva al final de la espiración (PEEP) al menos de 5cmH<sub>2</sub>O<sup>1</sup>, posterior a una cirugía ortopédica por fractura de tibia en apenas 24 horas del evento. El SEG es una entidad poco común, que habitualmente afecta a pacientes con fracturas de huesos largos o posterior a procedimientos ortopédicos, descrita por primera vez por Zenker en 1861<sup>3</sup>. El SEG típicamente ocurre 24 a 72 horas después de la reparación quirúrgica de la fractura, siendo el fémur el hueso largo más relacionado. La causa fisiopatológica de las manifestaciones es secundaria a la migración de moléculas de grasa y médula ósea por vía hematogena que se alojan en la microvasculatura pulmonar, continuando a sistema nervioso central y piel, posteriormente con degradación en ácidos grasos libres que ocasionan inflamación, aumento de la permeabilidad vascular, hemorragia<sup>4,5</sup>. Entre las principales manifestaciones se encuentra el SDRA, el paciente desarrolla disnea, taquipnea, hipoxemia a las 24 a 72 horas del insulto inicial<sup>6,7</sup>. El diagnóstico es difícil, requiere un alto grado de sospecha clínica, ya que no existen alteraciones específicas por laboratorio o estudios de imagen<sup>8</sup>, debido a que el SDRA se desarrolla en el contexto de agresiones pulmonares como neumonías o aspiración de contenido gástrico<sup>9,10</sup>.

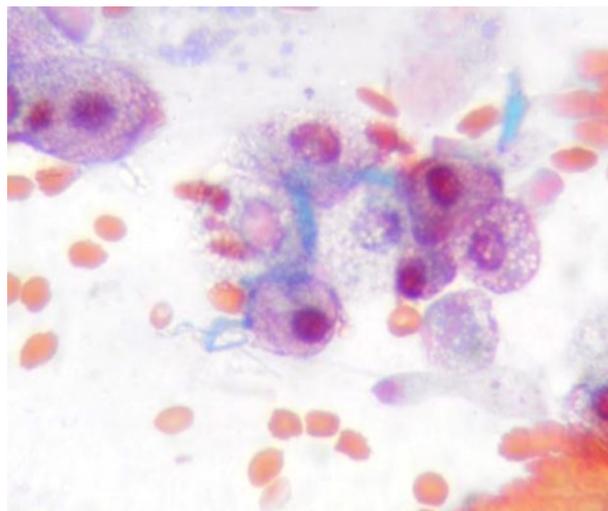
En una revisión de expedientes de 10 años del área de traumatología, en donde se reporta una incidencia del 0.9 al 1.3% de los pacientes que cursaron SEG<sup>11</sup>. Por otra parte, no encontraron una correlación entre la gravedad, la ubicación o el patrón de las lesiones de los pacientes y su probabilidad de desarrollar SEG. Contradiciendo otros estudios que han demostrado una importante asociación entre «fracturas de riesgo» (fracturas del fémur, diáfisis tibial o pelvis) e incidencia de SEG<sup>12</sup>.

Un centro de traumatología realizó una evaluación prospectiva en la que trató de determinar la verdadera incidencia de SEG en fractura ósea o pélvica. Identificaron pacientes con derivaciones pulmonares midiendo la  $pO_2$  alveolar/arterial gradiente, y luego los subcategorizó aún más para establecer una incidencia mínima de SEG; 49 de 92 pacientes tuvieron derivación pulmonar, 39 de ellos también tuvieron una lesión pulmonar que fue al menos parcialmente responsable de la derivación, lo que les llevó a concluir que al menos 10 pacientes (11%) tenían SEG secundario a una fractura de hueso largo o pélvica<sup>13</sup>.

En la tomografía computada de tórax (TAC) se pueden observar infiltrados en vidrios deslustrado bilateral con engrosamiento interseptal (Fig. 1), además de engrosamiento septal en más de la mitad de los estudios en los que se corroboró el diagnóstico<sup>11</sup>. Se ha demostrado que la resonancia magnética (MRI) del cerebro es útil en el diagnóstico temprano de embolia grasa cerebral; las señales de alta intensidad son visibles en imágenes ponderadas en T2 tan pronto como cuatro horas después del inicio de los síntomas. Además, las imágenes de resonancia magnética se correlacionan con la gravedad de los síntomas y con resolución<sup>14</sup>, lo que convierte a la resonancia magnética en una herramienta potencialmente útil para clasificar la gravedad del SEG cerebral y su evolución/resolución.

En el caso presentado, además del antecedente de fractura de tibia, tratamiento quirúrgico y el desarrollo de síntomas respiratorios, requirió confirmación con citología el lavado bronquioalveolar, observando en la tinción de Papanicolaou macrófagos alveolares con inclusiones lipídicas (Fig. 2). Histopatológicamente se puede observar edema, trasudado, subsecuentemente exudado alveolar, apoptosis de los neumocitos tipo II y formación de membrana hialina, hallazgos típicos en el síndrome de distrés respiratorio<sup>12</sup>. Igualmente desafiante es el diagnóstico de las manifestaciones neurológicas, ya que se requiere de la acuciosidad del clínico, alta sospecha y el conocimiento de los hallazgos neurorradiológicos<sup>13-15</sup>.

Entre las medidas preventivas, el control y la eliminación de los factores de riesgo, e inmovilización temprana de las fracturas (antes de 24 horas). Además de esto, el uso de corticosteroides ha sido considerado para prevención, pues se ha reportado la reducción en la incidencia de síndrome de embolia grasa con el uso de dexametasona y metilprednisolona<sup>16</sup>. Sin duda, una medida controversial



**Figura 2.** Tinción de Papanicolaou 1000X de muestra de lavado broncoalveolar. Macrófagos alveolares con inclusiones lipídicas.

al considerar la calidad de los estudios y el número de participantes, se continúa con medidas de monitoreo de la oximetría y niveles séricos de lactato<sup>17</sup>. Se han utilizado pruebas de laboratorio para identificar SEG; sin embargo, no son específicas y pueden no ser confiables, debido a que siempre ocurre en presencia de múltiples lesiones/enfermedades. Desafortunadamente, se demostró que estos niveles elevados de fosfolipasa A2 sérica no son específicos de SEG y puede ser simplemente una manifestación de metabolismo lipídico alterado después de un traumatismo<sup>15</sup>.

El tratamiento consiste, entonces, en mantener una adecuada oxigenación arterial, lograr estabilidad hemodinámica con el uso de albúmina para mantener la volemia, vasopresores en caso de choque<sup>18</sup>. En el caso que se describe, el evento desencadenante fue la cirugía ortopédica y el desarrollo de SDRA, y la necesidad de ventilación mecánica se estableció de acuerdo con la gravedad y las características de distensibilidad. Además, el paciente presentó un SDRA leve con  $paO_2/FiO_2$  menor de 300 mmHg y requirió sedación para mantener un grado de sedación en escala de RASS de -3 puntos. Los parámetros de ventilación mecánica fueron establecidos de acuerdo al protocolo de ventilación para protección pulmonar, ajustando el volumen tidal a 6 ml/kg; la PEEP se estableció con los valores de distensibilidad y permitieron un valor inicial de 10  $cmH_2O$  para evitar atelectrauma; además, se priorizó una presión meseta menor a 28  $cmH_2O$  con una presión de distensión

(*driving pressure*) de 13 cmH<sub>2</sub>O<sup>19-21</sup>. Se mantuvieron metas de protección alveolar durante el apoyo mecánico ventilatorio invasivo, presentando mejoría clínica, de los parámetros de oxigenación y estudios de imagen de control, por lo que se logró la extubación a las 72 horas y es egresado a domicilio al 6.º día.

## CONCLUSIÓN

El SEG es una complicación grave, pero prevenible, de las fracturas de huesos largos. La estabilización temprana de la fractura mediante cirugía o yeso reduce significativamente el riesgo de SEG. La profilaxis con corticosteroides también ha demostrado ser eficaz en la prevención del síndrome. El diagnóstico del SEG puede ser un desafío, ya que sus síntomas pueden imitar los de otras afecciones. Es fundamental realizar pruebas de laboratorio y estudios de gabinete para confirmar el diagnóstico y descartar diagnósticos diferenciales.

## FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.
- Christie J, Robinson CM, Pell AC, McBirnie J, Burnett R. Transcardiac echocardiography during invasive intramedullary procedures. *J Bone Joint Surg Br*. 1995;77:450-5.
- Bulger EM, Smith DG, Maier RV, Jurkovich GJ. Fat embolism syndrome: A 10-year review. *Arch Surg*. 1997;132:435-9.
- Newbigin K, Souza CA, Torres C, Marchiori E, Gupta A, Inacio J, et al. Fat embolism syndrome: State-of-the-art review focused on pulmonary imaging findings. *Respir Med*. 2016;113:93-100.
- Rothberg DL, Makarewich CA. Fat embolism and fat embolism syndrome. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019;27(8):e346-e355.
- Powers KA, Talbot LA. Fat embolism syndrome after femur fracture with intramedullary nailing: Case report. *Am J Crit Care*. 2011;20(3):264-6.
- Vetrugno L, Bignami E, Deana C, Bassi F, Vargas M, Orsaria M, et al. Cerebral fat embolism after traumatic bone fractures: a structured literature review and analysis of published case reports. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2021;29(1):1-9.
- Morales-Vidal SG. Neurologic complications of fat embolism syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(3):1-7.
- Godoy DA, Di Napoli M, Rabinstein AA. Cerebral fat embolism: recognition, complications, and prognosis. *Neurocrit Care*. 2018;29(3):358-65.
- Aggarwal R, Banerjee A, Soni K dev, Kumar A, Trikha A. Clinical characteristics and management of patients with fat embolism syndrome in level I Apex Trauma Centre. *Chinese J Traumatol (Engl Ed)*. 2019;22(3):172-6.
- Bulger EM, Smith DG, Maier RV, Jurkovich GJ. Fat embolism syndrome. A 10-year review. *Arch Surg*. 1997;132(4):435-9.
- Robert JH, Hoffmeyer P, Broquet PE, Cerutti P, Vasey H. Fat embolism syndrome. *Orthop Rev*. 1993;22(5):567-71.
- Fabian TC, Hoots AV, Stanford DS, Patterson CR, Mangiante EC. Fat embolism syndrome: prospective evaluation in 92 fracture patients. *Crit Care Med*. 1990;18(1):42-6.
- Takahashi M, Suzuki R, Osakabe Y, Asai JI, Miyo T, Nagashima G, et al. Magnetic resonance imaging findings in cerebral fat embolism: correlation with clinical manifestations. *J Trauma*. 1999;46(2):324-7.
- Ross AP. The value of serum lipase estimations in the fat embolism syndrome. *Surgery*. 1969;65(2):271-3.
- Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;5(1):1-11.
- Szabó G. The syndrome of fat embolism and its origin. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)*. 1970;4:123-31. PMID: 5293382; PMCID: PMC1519971.
- Dwivedi S, Kimmel LA, Kirk A, Varma D. Radiological features of pulmonary fat embolism in trauma patients: a case series. *Emerg Radiol*. 2022;29(1):41-7.
- Cantu CA, Pavlisko EN. Liposuction-induced fat embolism syndrome: A brief review and postmortem diagnostic approach. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(7):871-5.
- Parizel PM, Demey HE, Veeckmans G, Verstrecken F, Cras P, Jorens PG, De Schepper AM. Early diagnosis of cerebral fat embolism syndrome by diffusion-weighted MRI (starfield pattern). *Stroke*. 2001 Dec 1;32(12):2942-4. PMID: 11740000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11740000/>
- Ahmadzai H, Campbell S, Archis C, Clark WA. Fat embolism syndrome following percutaneous vertebroplasty: A case report. *Spine J*. 2014;14(4):e1-5.
- Timon C, Keady C, Murphy CG. Fat embolism syndrome - A qualitative review of its incidence, presentation, pathogenesis and management. *Malays Orthop J*. 2021;15(1):1-11.
- Scarpino M, Lanzo G, Lolli F, Grippo A. From the diagnosis to the therapeutic management: cerebral fat embolism, a clinical challenge. *Int J Gen Med*. 2019;12:39-48.
- Silva DF, Carmona CV, Calderan TR, Fraga GP, Nascimento B, Rizoli S. The use of corticosteroid for the prophylaxis of fat embolism syndrome in patients with long bone fracture. *Rev Col Bras Cir*. 2013;40(5):423-6.
- Shaikh N. Emergency management of fat embolism syndrome. *J Emerg Trauma Shock*. 2009;2(1):29-33.
- Liaqat A, Mason M, Foster BJ, Kulkarni S, Barlas A, Farooq AM, et al. Evidence-based mechanical ventilatory strategies in ARDS. *J Clin Med*. 2022;11(2):319.



# Síndrome de Caroli: un caso en el segundo nivel de atención

## *Caroli's syndrome: a case at the second level of care*

ANDRÉ TRUJILLO-GAMBOA

*Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Zona No. 51, IMSS, Gómez Palacio, Dgo., México*

### Resumen

El síndrome o enfermedad de Caroli es una patología rara que afecta a las vías biliares intrahepáticas y se presenta con diversas complicaciones, como la colangitis, hipertensión portal y el temible colangiocarcinoma. En este caso se trata de un paciente del sexo masculino con diagnóstico de síndrome de Caroli que ingresa al servicio de medicina interna por presentar cirrosis descompensada, encefalopatía hepática, colangitis, peritonitis espontánea y síndrome hepatorenal.

**Palabras clave:** Enfermedad de Caroli. Síndrome de Caroli. Ascitis. Peritonitis espontánea. Colangitis. Cirrosis hepática.

### Abstract

Caroli's syndrome or disease is a rare pathology that affects the intrahepatic bile ducts and presents with various complications, such as cholangitis, portal hypertension and the fearsome cholangiocarcinoma. This is the case of a male patient with a diagnosis of Caroli's syndrome who was admitted to the internal medicine service due to decompensated cirrhosis, hepatic encephalopathy, cholangitis, spontaneous peritonitis and hepatorenal syndrome.

**Keywords:** Caroli disease. Caroli syndrome. Ascites. Spontaneous peritonitis. Cholangitis. Hepatic cirrhosis.

---

#### \*Correspondencia:

André Trujillo-Gamboa

E-mail: andretrujillogamboa@gmail.com

Fecha de recepción: 03-10-2022

Fecha de aceptación: 18-04-2024

DOI: 10.24875/HMCM.22000007

Disponible en línea: 14-08-2024

Hosp Med Clin Manag. 2024;15:19-22

## INTRODUCCIÓN

La ectasia comunicante de las vías biliares intrahepáticas, llamada también enfermedad de Caroli, fue descrita por el Dr. Jacques Caroli en 1958. Es una enfermedad congénita rara que se caracteriza por la dilatación quística o sacular de las vías biliares intrahepáticas<sup>1</sup>. Existen dos fenotipos<sup>2</sup>: cuando la dilatación de las vías biliares se asocia a fibrosis hepática congénita se llama síndrome de Caroli, que además cursa con hipertensión portal, puede haber afección renal y suele ser más severo. El segundo fenotipo es cuando hay ausencia de fibrosis hepática y se conoce como enfermedad de Caroli<sup>3</sup>. Esta patología se asocia con anomalías del gen *PKHD1* (poliquistosis renal y enfermedad de hígado 1) que afecta a la proteína fibroquistina. Esta proteína se expresa en las células del túbulo renal, hígado, vías biliares y páncreas y su alteración resulta en fibrosis. La enfermedad de Caroli se estima que ocurre en 1 de cada 10,000 nacidos vivos y predomina en personas con ascendencia asiática. Suele manifestarse con dolor abdominal predominando en cuadrante superior derecho, colangitis, hipertensión portal y sus consecuencias, como son la ruptura de várices esofágicas, ascitis y peritonitis bacteriana espontánea<sup>4</sup>. El diagnóstico suele ser radiológico con ultrasonido de hígado y vías biliares, tomografía y/o resonancia magnética abdominal<sup>5</sup>. Las complicaciones son cuadros repetitivos de colangitis, cálculos intrahepáticos, abscesos y colangiocarcinoma, el cual debe buscarse intencionadamente en estudios de imagen y vigilarse con colangiopancreatografía anual tras el diagnóstico. En una cohorte retrospectiva alemana se encontró una tasa del 7.1% de presentación de colangiocarcinomas en estos pacientes<sup>6</sup>, mientras que una revisión sistemática que incluyó 12 estudios sobre la incidencia de colangiocarcinoma en pacientes con síndrome de Caroli mostró que el 7% de los pacientes desarrollan colangiocarcinoma<sup>7</sup>.

Algunas entidades que son diagnósticos diferenciales son el quiste hepático simple y complicado, la enfermedad poliquística hepática y hemartomas biliares. En los pacientes que presentan infección concomitante, la antibioticoterapia debe instruirse tan pronto como sea posible; los agentes responsables suelen ser microorganismos de la microbiota intestinal, siendo *Escherichia coli* el más frecuente. Varios ensayos clínicos han mostrado que los análogos de la somatostatina pueden disminuir el tamaño del hígado e incluso el volumen renal sin afectar el filtrado glomerular en pacientes con síndrome de



**Figura 1.** Paciente de sexo masculino de 20 años con síndrome de Caroli, colangitis, hipertensión portal y sus complicaciones, además de síndrome hepatorenal tipo 1.

Caroli. Los beneficios del ácido ursodesoxicólico han sido controversiales y actualmente su uso no está indicado. El trasplante hepático es la única opción curativa<sup>8</sup>.

## PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente del sexo masculino de 20 años de edad con antecedente de síndrome de Caroli diagnosticado desde los 2 años y sin seguimiento por un gastroenterólogo desde los 13 años. El paciente ingresó al servicio de medicina interna por ascitis grave, ictericia, fiebre de 38.4 °C, dolor abdominal intenso, alteración del estado de alerta y delirio. Presentaba, además, alteración en las pruebas de funcionamiento hepático y tiempos de coagulación, datos compatibles con cirrosis hepática Child-Pugh C. A la exploración física se encontró al paciente somnoliento, mal hidratado y con asterixis, por lo que se diagnosticó encefalopatía hepática tipo C grado III en la escala de West Haven. También destacaron la presencia de ruidos cardiacos de alta intensidad, abdomen de batracio con apreciable trama vascular venosa superficial, una hernia umbilical reducible y una cicatriz por apendicectomía

**Tabla 1.** Resultados de estudios paraclínicos

| Estudio   | Valores de referencia                    | Ingreso         | Egreso |
|---|--|-----------------|--------|
| Citometría hemática y química sanguínea   | Leucocitos 4-11 mil/Al                   | 18.75           | 9.2    |
|   | Neutrófilos 37-75 %/μl                   | 78.4            | 41     |
|   | Hemoglobina 12-16 g/dl                   | 7.8             | 8.1    |
|   | Plaquetas 150-450 mil/Al                 | 107             | 133    |
|   | Urea 8-44 mg/dl                          | 141             | 65     |
|   | Creatinina 0.2-1.6 mg/dl                 | 2.3             | 1.6    |
|   | BUN 7-20 mg/dl                           | 65.8            | 44.2   |
|   | Albúmina 3.5-5 g/dl                      | 2.4             | 4      |
|   | Bilirrubina total 0.2-1.2 mg/dl          | 2.5             | 0.9    |
|   | Bilirrubina directa 0.0-0.7 mg/dl        | 2               | 0.4    |
|   | Tiempo de protrombina 10-14 s            | 35.4            | 12     |
|   | Tiempo parcial de tromboplastina 28-36 s | 50.5            | 39     |
|   | INR %                                    | 2.86            | 1.1    |
|   | Citológico líquido ascítico              | Aspecto         | Turbio |
| Color   |  | Amarillo rojizo |        |
| Volumen ml  |  | 40              |        |
| Proteínas g/dl  |  | 3.6             |        |
| Glucosa   |  | 61              |        |
| DHL U/l   |  | 273             |        |
| Urea mg/dl  |  | 142             |        |
| Creatinina mg/dl  |  | 2.7             |        |
| Celularidad cel/mm <sup>3</sup>   |  | 740             |        |
| Mononucleares %   |  | 40              |        |
| Polimorfonucleares %  |  | 60              |        |
| Ultrasonido abdominal   | Eritrocitos                              | Incontables     |        |
| Hígado: se observa de manera parcial con patrón heteroecogénico en relación con cirrosis, dilatación de la vía biliar intrahepática y dilatación portal 14 mm. Vesícula biliar: con pared engrosada de 4 mm, sin patología en su interior. Páncreas: no valorable. Bazo: con diámetro anteroposterior de 160 mm en relación con esplenomegalia. Abundante líquido intraabdominal con múltiples tabiques de fibrina. |  |                 |        |

BUN: nitrógeno ureico en sangre; DHL: lactato deshidrogenasa; INR: ratio internacional normalizado.

realizada hace 4 años, según información proporcionada por su familiar. La peristalsis abdominal era inaudible y no se realizaron maniobras de percusión ni palpación debido a que el paciente no lo permitió por el importante dolor abdominal. Las extremidades pélvicas mostraban atrofia muscular. Se realizó punción abdominal para estudiar el líquido ascítico y se solicitaron los estudios paraclínicos que se presentan en la tabla 1.

Con los auxiliares diagnósticos se corroboró el diagnóstico de cirrosis hepática, encefalopatía hepática y se evidenció hipertensión portal, peritonitis bacteriana espontánea, colangitis y síndrome hepatorenal tipo 1 (HRS-AKI), por lo que se inició tratamiento con soluciones coloides con albúmina 1 gr/kg/día (peso del paciente 64 kg), enema de lactulosa y lactulosa 20 ml vía oral cada 6 horas, meropenem 1 gr cada 12 horas, metronidazol 500 mg cada 12 horas. El paciente permaneció hospitalizado por seis días y fue referido a tercer nivel de

atención al servicio de gastroenterología tras presentar una adecuada evolución.

## DISCUSIÓN

Este caso es un recordatorio de que las patologías raras existen y no estamos exentos de encontrarlas con ellas en nuestra práctica clínica diaria. La poca experiencia en estos casos y la ínfima información existente sobre ellos hace más complejo el manejo de estos pacientes. Este caso clínico se trató de un paciente joven con una enfermedad descompensada y sin seguimiento por un gastroenterólogo ni médico internista por casi una década. El manejo dado al paciente fue para tratar las infecciones que resultaron por la cirrosis y el síndrome de Caroli y una vez que se logró el adecuado control de estas, así como el estado de volemia y la mejoría de los parámetros hepáticos de laboratorio, el paciente fue referido a un centro de

tercer nivel para completar su abordaje a cargo del servicio de gastroenterología. Es ahí donde se deben realizar los estudios pertinentes para descartar de forma adecuada la presencia de un colangiocarcinoma, la complicación más grave y que tiene una presentación de hasta el 7% en estos pacientes, según la poca literatura existente.

## FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

## Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shi W, Yang AM. Caroli disease: an update on pathogenesis. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(23): 2844-6.
2. Bruguera M, Ros E. Enfermedad de Caroli. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29(8):462-6.
3. Flores SR, Merino SMN, Ruiz SB, Alonso QHT. Enfermedad de Caroli. *Acta Med*. 2021;19(1):138-9.
4. Aguilera V, Rayón M, Pérez-Aguilair F, Berenguer J. Síndrome de Caroli en imágenes: a propósito de un caso. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96(1):74-6.
5. David P, Lagos S, Suazo D, Bu E. Enfermedad de Caroli. Presentación de un caso. *Rev Cient Cienc Med*. 2015;18(2):53-6.
6. Fard-Aghaie MH, Makridis G, Reese T, Feyerabend B, Wagner KC, Schnitzbauer A, et al. The rate of cholangiocarcinoma in Caroli Disease A German multicenter study. *HPB (Oxford)*. 2022;24(2):267-76.
7. Fahrner R, Dennler SGC, Inderbitzin D. Risk of malignancy in Caroli disease and syndrome: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2020; 26(31):4718-28.
8. Drenth J, Barten T, Hartog H, Nevens F, Taubert R, Torra Balcells R, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of cystic liver diseases. *J Hepatol*. 2022;77(4):1083-108.



# Vibrio cholerae no-O1/no-O139 en paciente con cáncer de colon en la costa de Chiapas: reporte de caso

## *Vibrio cholerae non-O1/non-O139 in a patient with colon cancer in the coast of Chiapas: case report*

EMMANUEL G. JIMÉNEZ-VILLANUEVA<sup>1\*</sup>, CÉSAR D. HERNÁNDEZ-MÉNDEZ<sup>2</sup>, ALANÍ K. MORALES-HERNÁNDEZ<sup>2</sup> Y ARACELY BETANZOS-LÓPEZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Infectología; <sup>2</sup>Servicio de Oncología. Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud, Tapachula, Chis., México

### Resumen

*Vibrio cholerae* no-O1 varía en su patogenicidad, con alto potencial de causar infecciones gastrointestinales en pacientes susceptibles. Presentamos el caso de una mujer de 49 años con enfermedad oncológica, genética y crónico-degenerativa que acudió a nuestra unidad con deshidratación, dolor abdominal y evacuaciones intestinales diarreicas. Se le documentó *V. cholerae* por panel PCR multiplex gastrointestinal con posterior confirmación y tipificación de *V. cholerae* no-O1 por cultivo del Laboratorio Distrital de Salud Pública. El panel PCR multiplex gastrointestinal para diagnóstico rápido es eficaz (sensibilidad  $\geq 94.5\%$ , especificidad del 97.1%), aun cuando los métodos convencionales continúan siendo el estándar de oro.

**Palabras clave:** *Vibrio cholerae* no-O1. Infecciones por *Vibrio*. Diagnóstico de *Vibrio*. Gastroenteritis por *Vibrio*.

### Abstract

*Vibrio cholerae* non-O1 varies in its pathogenicity, with a high potential to cause gastrointestinal infections in susceptible patients. We present the case of a 49-year-old female with oncologic, genetic and chronic degenerative disease who came to our unit with dehydration, abdominal pain and diarrheal bowel movements; *V. cholerae* was documented by gastrointestinal multiplex PCR panel with subsequent confirmation and typing of *V. cholerae* non-O1 by culture from the Regional Public Health Laboratory (Laboratorio Distrital de Salud Pública). The gastrointestinal multiplex PCR panel for rapid diagnosis is effective (sensitivity  $\geq 94.5\%$ , specificity 97.1%); however, conventional methods remain the gold standard.

**Keywords:** *Vibrio cholerae* non-O1. *Vibrio* infections. *Vibrio* diagnosis. *Vibrio* gastroenteritis.

#### \*Correspondencia:

Emmanuel G. Jiménez-Villanueva  
E-mail: dremmanueljimenezv@gmail.com

Fecha de recepción: 07-02-2024  
Fecha de aceptación: 20-03-2024  
DOI: 10.24875/HMCM.24000007

Disponible en línea: 14-08-2024  
Hosp Med Clin Manag. 2024;15:23-27

## INTRODUCCIÓN

*Vibrio cholerae* pertenece a la familia *Vibrionaceae*, que alberga aproximadamente 65 especies, de las cuales 12 son patógenos para el ser humano. *V. cholerae* son bacilos gramnegativos, anaerobios facultativos, catalasa y oxidasa positivos que habitan principalmente en ambientes acuáticos (mares, ríos, lagos); además de pescados, mariscos, moluscos y alimentos contaminados. Se conocen más de 200 serogrupos del género *V. cholerae*, clasificados por el antígeno O lipopolisacárido capsular<sup>1-3</sup>. Se reconocen dos serogrupos, principalmente los O1 (epidémicos) y los no-O1 (no epidémicos). Los serogrupos O1 y O139 son causantes de pandemias mundiales, por lo que son de importancia epidemiológica y salud pública, sin embargo se han descrito gastroenteritis aguda y casos esporádicos de infecciones de heridas, oídos y sepsis de asociada al serogrupo no-O1<sup>4</sup>.

La sintomatología por infección por *V. cholerae* es de inicio agudo, provoca náuseas, vómitos, evacuaciones intestinales frecuentes, acuosas, blanquecinas, voluminosas, inodoras, con moco y ligero olor a mariscos (descritas como heces de «agua de arroz»)<sup>5</sup>. La forma clínica más común producida por *V. cholerae* no-O1 es la gastroenteritis leve a moderada, cuya clínica es similar a la del cólera. El desarrollo de la enfermedad es variable, pudiendo cursar con síndrome diarreico o hasta con deshidratación severa, choque, alteraciones en el sistema de conducción cardíaca y/o alteraciones neuromusculares. *V. cholerae* afecta principalmente a personas de bajo nivel socioeconómico, con higiene deficiente y que no disponen de servicios sanitarios adecuados<sup>6</sup>. Los serogrupos no-O1/no-O139 generalmente no provocan infecciones en humanos, sin embargo, existen factores predisponentes como neoplasias, diabetes *mellitus*, enfermedades hepáticas (cirrosis principalmente) y malignidad hematológica asociados al desarrollo de infecciones clínicamente relevantes<sup>7</sup>. El diagnóstico en México debe incluir aislamiento, caracterización bioquímica y aglutinación bacteriana con sueros polivalentes y monovalentes específicos<sup>8</sup>.

## REPORTE DE CASO

Se reporta el caso de paciente de sexo femenino de 49 años, residente de Pijijiapan Chiapas, casada, desempleada. Pijijiapan es un municipio costero con clima cálido húmedo y precipitación pluvial total anual de 2,000-3,000 mm. Antecedente diagnóstico desde el 2022 de

adenocarcinoma mucinoso de colon sigmoidees estadio clínico IV con actividad tumoral pulmonar, hepática, peritoneal, ganglionar (paracaval, paraaórtico, intercavaoártico, cervical), ósea (blástica iliaca izquierdo) y ovárica, inicialmente (un año previo a su ingreso) tratada con histerectomía, salpingooforectomía, linfadenectomía pélvica bilateral y omentectomía, seguido de primera línea de quimioterapia con oxaliplatino-capecitabina. Posteriormente, por progresión de la enfermedad, recibió segunda línea de quimioterapia con irinotecán-capecitabina; sin embargo, abandonó el tratamiento por decisión propia en relación con toxicidad seis meses previos al padecimiento actual. Historia de diabetes *mellitus* tipo 2 de 11 años de diagnóstico, tratada con sulfonilureas sin seguimiento médico específico; desde hace un año con diagnóstico por genética de cáncer colorrectal hereditario no polipósico (síndrome de Lynch) y enfermedad de tejido conectivo sin clasificar. Acude al servicio de admisión continua por cuadro clínico de tres semanas de evolución caracterizado por más de cinco evacuaciones intestinales disminuidas en consistencia al día, acompañada de dolor abdominal, fiebre no cuantificada de predominio matutino, hiporexia, mialgias, adinamia, taquipnea y datos de deshidratación de piel y tegumentos; refiere dos semanas previas consumo de alimentos de venta en vía pública (pollo, verduras y agua mantenidas a temperatura ambiente sin refrigeración). Ningún otro familiar presentó sintomatología relacionada. Se identifica al ingreso hipotensión, taquicardia, frecuencia respiratoria de 19 ventilaciones/minuto, adecuada saturación al aire ambiente y temperatura corporal de 36.6 °C. Exploración física con mucosa oral deshidratada, palidez de tegumentos, campos pulmonares con disminución de amplexión y amplexación, sin ruidos agregados; abdomen con peristalsis aumentada, dolor a la palpación en fosa ilíaca izquierda, sin datos de irritación peritoneal aguda. Llenado capilar de 4 segundos. Resto de exploración sin anormalidad.

Exámenes de laboratorios al ingreso: hemoglobina: 9.8 g/dl, hematocrito: 29.7%, volumen corpuscular medio 78.6 fl, concentración de hemoglobina corpuscular media 25.9 pg, leucocitos: 24.1 miles/mm<sup>3</sup>, linfocitos 9%, monocitos 5%, eosinófilos 0, segmentados 78%, bandas 8%, plaquetas 381 miles/mm<sup>3</sup>, glucosa 212.1 mg/dl, urea 16.2 mg/dl, creatinina 0.5 mg/dl, sodio 129.8 mmol/l, potasio 2.5 mmol/l, cloro 90.9 mmol/l, bilirrubina total 1.1 mg/dl, bilirrubina directa 0.7 mg/dl, bilirrubina indirecta 0.4 mg/dl, transaminasa glutámico oxalacética 30.7 mg/dl, transaminasa glutámico pirúvica 12.9 mg/dl, fosfatasa alcalina 575.8 mg/dl, procalcitonina 0.7. Al ingreso con radiografía



**Figura 1.** Radiografía de abdomen anteroposterior en decúbito. Se identifica patrón de gas intestinal habitual sin datos patológicos.

anteroposterior de abdomen en decúbito con patrón de gas intestinal habitual sin datos patológicos (Fig. 1).

Se establece manejo en el servicio de urgencias con soluciones cristaloides, analgesia, esquema de insulina rápida y, por sospecha de infección a nivel intestinal, se indica tratamiento empírico con cefalosporina de tercera generación y metronidazol; se realiza reposición de electrolitos.

Al día 2 de estancia hospitalaria, se realiza coprológico con evidencia de moco y leucocitos numerosos de predominio polimorfonucleares 74% (Tabla 1), BioFire FilmArray PCR panel gastrointestinal (Tabla 2) con detección de *Campylobacter*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* enteroagregativa, *E. coli* enterotoxigénica It/st y *E. coli* productora de toxina tipo Shiga stx1/stx2. Se solicita valoración por el servicio de infectología otorgando tratamiento con doxiciclina 300 mg vía oral dosis única, más inhibidor de las encefalinasas, se suspende otros antibióticos, solicitamos aislamiento por contacto y se envía muestra fecal al Laboratorio Distrital de Salud Pública para el diagnóstico de cólera y enterobacterias en humanos. Decidimos repetir el panel PCR multiplex para diarrea con la misma plataforma molecular con la que contamos (Tabla 2) con el objetivo de contrastar los

**Tabla 1.** Coprológico realizado a paciente con diagnóstico de *V. cholerae* no-O1 que muestra leucocitos abundantes de predominio polimorfonucleares, moco y restos alimenticios

| Parámetros  | Resultados                        |
|---|-----------------------------------|
| Observación macroscópica                                    | Restos alimenticios (+), moco (+) |
| Color   | Rojo                              |
| Consistencia  | Diarreica                         |
| pH  | 7.0                               |
| Sangre oculta en heces                                      | Negativo                          |
| Azúcares reductores   | Negativo                          |
| Moco fecal  | Positivo (+)                      |
| Eritrocitos x C   | 0-1                               |
| Leucocitos x C  | Numerosos                         |
| % Polimorfonucleares  | 74                                |
| % Mononucleares   | 26                                |
| Parásitos   | No se observaron                  |
| Levaduras   | No se observaron                  |
| Almidones sin digerir, fibras vegetales y fibras musculares | No se observaron                  |
| Amiba en fresco   | Negativo                          |

**Tabla 2.** Resultado de panel gastrointestinal FilmArray que presenta los microorganismo identificados en dos muestras distintas

|  | Muestra n.º 1 | Muestra n.º 2 |
|--|---------------|---------------|
| <i>Campylobacter</i>                                     | Detectado     | No detectado  |
| <i>Vibrio</i> spp.                                       | Detectado     | No detectado  |
| <i>Vibrio cholerae</i>                                   | Detectado     | Detectado     |
| <i>Escherichia coli</i> enteroagregativa                 | Detectado     | No detectado  |
| <i>E. coli</i> enterotoxigénica It/st                    | Detectado     | No detectado  |
| <i>E. coli</i> productora de toxina tipo Shiga stx1/stx2 | Detectado     | Detectado     |

hallazgos previos; solo se mantiene constante la detección de *V. cholerae* y *E. coli* productor de toxina Shiga stx1/stx2.

La paciente evoluciona con mejoría del estado de hidratación, reposición electrolítica y disminución de las evacuaciones diarreicas. Para el día 5 con mejoría general, tolerando vía oral y afebril; al recibir resultado de *V. cholerae* no-O1 por el Laboratorio Distrital de Salud Pública (Fig. 2) se egresa al séptimo día con seguimiento por servicio tratante de enfermedad de base.

## DISCUSIÓN

*V. cholerae* no-O1 pertenece a un serogrupo no epidémico y mantiene un bajo potencial de patogenicidad; sin embargo, se han descrito casos de gastroenteritis e

Por medio del presente informo a usted resultados de muestras recibidas para el diagnóstico de cólera y enterobacterias en humanos.

| FECHA DE TOMA | FECHA DE RECEPCIÓN | ENTEROBACTERIAS   | CÓLERA      |
|---------------|--------------------|-------------------|-------------|
| 24/10/2023    | 25/10/2023         | Flora no patógena | V. ch no-O1 |
| *****         | *****              | *****             | *****       |

**Figura 2.** Informe de *Vibrio cholerae* no-O1 y no aislamientos de flora patógena de enterobacterias por el Laboratorio Distrital de Salud Pública.

infecciones extraintestinales relacionadas con factores de susceptibilidad a la infección o enfermedad. Reportamos el caso de una paciente con inmunocompromiso que presenta gastroenteritis por *V. cholerae* no-O1 diagnosticado mediante panel PCR multiplex gastrointestinal y confirmado por cultivo bacteriológico.

La identificación precisa y oportuna de una infección por *V. cholerae* es de gran importancia epidemiológica y para el tratamiento; en México el diagnóstico se basa en el aislamiento bacteriano, caracterización bioquímica y aglutinación bacteriana con sueros polivalentes y monovalentes específicos. Sin embargo, los métodos tradicionales de identificación exigen tiempo y con ello retraso en el diagnóstico. Por lo cual, la utilización de técnicas de biología molecular (PCR multiplex) es de gran utilidad, pues se obtienen resultados confiables el mismo día del envío de muestra<sup>9</sup>. En 2015 Buss et al. realizaron la evaluación del BioFire FilmArray panel PCR multiplex gastrointestinal, obteniendo una sensibilidad  $\geq 94.5\%$  y especificidad del  $97.1\%$ <sup>10</sup>. Otros estudios se han centrado en comparar la misma plataforma molecular con el cultivo enfocándose en cinco de los microorganismos incluidos en el panel, entre ellos *Campylobacter* spp. y *E. coli* productora de toxina tipo Shiga, reportando una sensibilidad del 100% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 85-100%), especificidad del 93.4% (IC95%: 87.9-96.6%), un valor predictivo positivo del 74.3% (IC95%: 57.5-86.4%), valor predictivo negativo del 100% (IC95%: 96.7-100%), un cociente de probabilidad positivo de 2.9 (IC95%: 1.6-5.1) y un cociente de probabilidad negativo de cero<sup>11</sup>. En nuestro caso solicitamos BioFire FilmArray panel PCR gastrointestinal, identificando cinco microorganismos (*Campylobacter*, *V. cholerae*, *E. coli* enteroagregativa, *E. coli* enterotoxigénica y *E. coli* productora de toxina tipo Shiga), por lo que repetimos el panel con resultado discordante y

solicitamos cultivo con aislamiento de *V. cholerae* serotipo no epidémico y ninguna *Enterobacteriaceae*.

Diversos estudios reportan la posibilidad de falsos positivos para diferentes analitos (especialmente *E. coli* diarreicogénicas y *Campylobacter* spp.) de paneles gastrointestinales PCR multiplex comparado con cultivos en pacientes sin manifestaciones clínicas. Además, se registran frecuentes identificaciones múltiples de analitos incluidos en el panel<sup>12-14</sup>. Lo anterior explicaría la discrepancia en nuestros dos resultados y por qué no consideramos a *Campylobacter* y las diferentes *E. coli* como etiologías de la diarrea de primera instancia y decidimos solicitar el cultivo.

La técnica de PCR multiplex para la identificación de patógenos trae consigo ventajas de parámetros de rendimiento mejorados, menú amplio de patógenos y un tiempo corto para el resultado (aproximadamente 1 hora por muestra). Sin embargo, la disponibilidad hospitalaria en México de equipos que realicen este estudio es limitada debido al alto costo que implica, además no es posible obtener una cuantificación interpretable del microorganismo aislado y en casos de requerir la confirmación de patógenos por vigilancia epidemiológica (*V. cholerae*) se tiene que recurrir a los métodos tradicionales<sup>15,16</sup>. En el presente caso, el diagnóstico definitivo fue realizado mediante cultivo bacteriológico y un sistema de identificación de *Enterobacteriaceae* (API 20E).

## CONCLUSIÓN

*Vibrio cholerae* no-O1 (no epidémico) tiene un espectro de patogenicidad que varía de persona a persona, siendo más vulnerables los pacientes inmunocomprometidos. El diagnóstico confirmatorio por cultivo y tipificación del

microorganismo es tardío; sin embargo, los paneles PCR multiplex han revolucionado el tiempo de diagnóstico, otorgando resultados rápidos que impactan en acciones epidemiológicas y tratamiento oportuno. No obstante, los resultados de los paneles PCR multiplex deben interpretarse con cautela y bajo un contexto clínico específico por el alto riesgo de falsos positivos, sobre todo para diversas especies patógenas de *E. coli*.

## AGRADECIMIENTOS

Por su participación, a la Dra. Aline Pérez Toledo, médico radiólogo, y al personal de los servicios de Laboratorio de Análisis Clínicos y Laboratorio de Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud, Tapachula, Chiapas.

## FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos

obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cabrera-Rodríguez LE, Bravo-Fariñas L, Ramírez-Álvarez MM, Llop-Hernández A, Fernández-Abreu A, Morier L, et al. Susceptibilidad a los antimicrobianos y factores de virulencia en cepas de *Vibrio cholerae* no-O1 aisladas de pacientes con enfermedad diarreica aguda. *Rev Biomed*. 2008;19:138-14.
- Pontes-Santos L, Couto J, Carlos-Alves J, López R. *Vibrio cholerae* non-O1 non-O139: the first reported case of bacteremic cellulitis in Portugal. *Gaceta Clin*. 2018;79(3):84-6.
- Deshayes S, Daurel C, Cattoir V, Parienti JJ, Quilici ML, De La Blanchardière A. Non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* bacteraemia: case report and literature review. *Springerplus*. 2015;4:575.
- Motta JC, Forero C, Arango A, Hernández-Linares I, Sánchez M. Bacteriemia por *Vibrio cholerae* (no-O1/noO139): reporte de caso. *Acta Med Peru*. 2020;37(3):341-5.
- Kenneth JR, Lawrence WD. *Vibrio*, *Campylobacter* y *Helicobacter*. En: Kenneth JR, Ray CG. *Sherris Microbiología médica*. 5.ª ed. New York: McGraw-Hill; 2010. pp: 431-440.
- Secretaría de Salud. Programa Nacional de Prevención y Control del Cólera 2001. Manual para la vigilancia epidemiológica del cólera en México. 3.ª edición. México D.F.: Secretaría de Salud; marzo 2001.
- Patel NM, Wong M, Little E, Ramos AX, Kolli G, Fox KM, et al. *Vibrio cholerae* non-O1 infection in cirrhotics: case report and literature review. *Transpl Infect Dis*. 2009;11(1):54-6.
- Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-016-SSA2-2012, Para la vigilancia, prevención, control, manejo y tratamiento del cólera. México: Diario Oficial de la Federación; 2012.
- Xiang YH, Hu QQ, Liu Y, Sheng R, Wang J, Li WJ, et al. Etiology and clinical features of non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* infection in an inland city in China. *Biomol Biomed*. 2023;23(4):698-704.
- Buss SN, Leber A, Chapin K, Fey PD, Bankowski MJ, Jones MK, et al. Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray gastrointestinal panel for etiologic diagnosis of infectious gastroenteritis. *J Clin Microbiol*. 2015;53(3):915-25.
- Leli C, Di Matteo L, Gotta F, Vay D, Cavallo V, Mazzeo R, et al. Evaluation of a multiplex gastrointestinal PCR panel for the aetiological diagnosis of infectious diarrhoea. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(2):114-20.
- Spina A, Kerr KG, Cormican M, Barbut F, Eigentler A, Zerva L, et al. Spectrum of enteropathogens detected by the FilmArray GI Panel in a multicentre study of community-acquired gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect*. 2012;21(8):719-28.
- Hitchcock MM, Hogan CA, Budvytiene I, Banaei N. Reproducibility of positive results for rare pathogens on the FilmArray GI Panel. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;95(1):10-4.
- Jo SJ, Kang HM, Kim JO, Cho H, Heo W, Yoo IY, et al. Evaluation of the BioFire Gastrointestinal Panel to detect diarrheal pathogens in pediatric patients. *Diagnostics (Basel)*. 2021;12(1):34.
- Yan Y, Zhan L, Zhu G, Zhang J, Li P, Chen L, et al. Direct and rapid identification of *Vibrio cholerae* serogroup and toxigenicity by a novel multiplex real-time assay. *Pathogens*. 2022;11(8):865.
- Carmon D, Rohana H, Azrad M, Peretz A. The impact of a positive BioFire® FilmArray® Gastrointestinal Panel result on clinical management and outcomes. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(6):1094.

# Instrucciones para los autores

La revista Hospital Medicine and Clinical Management es el órgano oficial de divulgación de los Hospitales Regionales de Alta Especialidad y de los Hospitales Federales Juárez de México y Dr. Manuel Gea González de la Secretaría de Salud de México. Sus páginas están abiertas a los investigadores de las áreas biomédica, clínica y sociomédica, así como a los académicos e integrantes de la comunidad médica que manifiesten interés por utilizar este foro para publicar el resultado de sus trabajos.

Para ello se reciben manuscritos originales, que deberán apegarse a las directrices que se describen más adelante y someterse a revisión por pares para dictaminar su aceptación y publicación en alguno de los fascículos de periodicidad trimestral o en el suplemento al final del volumen anual.

El propósito principal de Hospital Medicine and Clinical Management es publicar investigaciones originales del amplio campo de la medicina, así como proporcionar información actualizada y relevante para el sector salud a través de alguna de las siguientes modalidades:

- Investigaciones biomédicas, clínicas o sociomédicas originales
- Auditoría clínica
- Artículos de revisión
- Casos clínicos
- Gestión hospitalaria y calidad de la atención
- Artículos de Historia
- Cartas al Editor

## INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS, CLÍNICAS Y SOCIOMÉDICAS ORIGINALES

Los artículos originales, preferentemente de las áreas clínica y sociomédica, cuyos datos no excedan de 5 años de antigüedad, deberán contener en la página frontal el título conciso e informativo del trabajo; el nombre y apellidos de cada autor sin abreviaturas; la denominación de las áreas institucionales en las cuales se realizó el trabajo; el nombre y domicilio actual del autor responsable de la correspondencia; el nombre y domicilio del autor a quien se solicitarán los reimpresos; en su caso, la mención de las fuentes de financiamiento de la investigación y un título corto de no más de 40 caracteres (contando espacios y letras). Se sugiere consultar la página de los «Requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas», para obtener mayor información sobre la preparación de los manuscritos, en la página electrónica del Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas:

(<https://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/>).

### Resumen en español

Se presentará en un máximo de 200 palabras e indicará el propósito de la investigación, los procedimientos básicos (selección de la muestra y de los métodos observacionales y analíticos), los principales hallazgos (datos concretos y, en lo posible, su significancia estadística), así como las conclusiones relevantes y la originalidad de la investigación. Al final se anotarán de tres a seis palabras clave para facilitar la localización del artículo en índices internacionales; se recomienda emplear los términos del Medical Subject Headings del Index Medicus más reciente o de los Descriptores de Ciencias de la Salud de la Biblioteca Regional de Medicina de la Organización Panamericana de la Salud.

### Resumen en inglés

Se escribirá en un máximo de 200 palabras con las mismas características que el resumen en español. Se iniciará con una versión del título del trabajo en inglés. También se señalarán de tres a seis palabras clave (keywords). Se sugiere que este párrafo sea revisado por un traductor experimentado, a fin de garantizar su calidad.

### Introducción

Deberá incluir los antecedentes, el planteamiento del problema y el objetivo del estudio en una redacción libre y continua, debidamente sustentada en la bibliografía.

### Métodos

Se señalarán claramente las características de la muestra; los métodos y las técnicas estadísticas empleadas deberán citarse claramente con la referencia correspondiente, de tal forma que la lectura de este capítulo permita a otros investigadores realizar estudios similares.

### Resultados

Se incluirán los hallazgos importantes del estudio, complementados con las figuras o gráficas estrictamente necesarias y que amplíen la información vertida en el texto.

### Discusión

Los resultados deberán contrastarse con lo informado en la literatura y con los objetivos e hipótesis planteados en el trabajo. Las conclusiones de la investigación se presentarán en esta sección.

### Agradecimientos

Deberán incluir los nombres de todos los que contribuyeron al estudio pero que no cumplen con los criterios para ser incluidos como autores del trabajo.

### Referencias

Se presentarán de acuerdo con los Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas (Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas). Las referencias se indicarán con números arábigos de forma consecutiva y en el orden en que aparezcan por primera vez dentro del texto. En el texto se referirán las tablas y pies de figura con los números arábigos correspondientes.

En las citas con múltiples autores (más de seis autores) se deberán incluir únicamente los seis primeros autores del trabajo, seguidos de «et al.». En el caso de seis o menos autores, se deberán incluir todos en la cita. En ambos casos se sugiere utilizar el modelo de la National Library of Medicine en: [https:// www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Los artículos publicados en revistas periódicas deberán aparecer en el formato siguiente:

Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, De Paoli AM, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic menorrhea. *N Engl J Med.* 2004;351(10):987-97.

Las referencias a libros deberán incluir el nombre completo de la editorial, así como la ciudad y país de publicación y el año en que se ha publicado el libro, de acuerdo al siguiente modelo:

Aréchiga H, Somolinos J. Contribuciones mexicanas a la medicina moderna. Ciudad de México: Fondo de Cultura Económica; 1994.

Las referencias a capítulos de libros deberán aparecer de la siguiente forma:

Pasternak RC, Braunwald E. Acute myocardial infarction. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 12a. ed. Nueva York: McGraw-Hill Inc.; 1994, pp. 1066-77.

### Tablas

Deberán presentarse a doble espacio, numeradas de forma consecutiva con caracteres arábigos en el orden citado dentro del texto; con los títulos en la parte superior y el significado de las abreviaturas, así como las notas explicativas al pie. Se deberán incluir al final del manuscrito después de la sección de referencias.

### Fotografías, figuras o gráficas

Toda la iconografía debe ser original. En caso contrario, hay que citar la referencia del origen y el autor deberá obtener el permiso previo de la editorial correspondiente.

Deberán referenciarse en el texto en orden consecutivo. Las figuras no deberán ser parte del manuscrito cegado; solo los pies de figuras (sus títulos o descripciones) se colocarán después de la sección de tablas (en caso de haberlas) y se escribirán a doble espacio. Estos contendrán la información necesaria para interpretarlas correctamente sin recurrir al texto. Se debe evitar repetir datos ya escritos en el texto. No incluya la leyenda dentro de la figura.

Calidades: Los gráficos, trazados y dibujos deben ser generados con programas de gráficos de alta resolución (JPG, TIFF, EPS, PowerPoint e Illustrator). La resolución mínima requerida para publicación es  $\geq 350$  ppi.

Las fotografías de objetos incluirán una regla para calibrar las medidas de referencia. En las microfotografías deberá aparecer la ampliación microscópica o una barra de micras de referencia, así como los detalles sobre el tipo de tinción utilizada.

Aunque las imágenes se encuentren a color, deben evitarse referencias a dicha cualidad en sus descripciones, en cambio se nombrarán aspectos que puedan identificarse a primera vista tales como tamaños de flechas o sus localizaciones (izquierda, derecha, arriba, abajo).

El nombre, la cara, los datos del paciente o cualquier característica reconocible no aparecerán en las figuras.

Las fotografías y figuras en color se reproducirán como el original en la versión en línea y en tonos grises en la versión impresa.

Las fotografías y figuras serán motivo de valoración técnica y estética por los integrantes del Directorio Editorial, quienes seleccionarán la imagen que ilustre la portada del fascículo correspondiente en que se publique el manuscrito.

## EDITORIAL

Esta sección estará dedicada al análisis y la reflexión sobre los problemas de salud de la población, los distintos enfoques preventivos y terapéuticos, así como los avances logrados en el campo. Extensión máxima 2,000 palabras y 5 referencias. Por invitación del editor.

## ARTÍCULOS ORIGINALES

Su contenido presenta los resultados de la investigación clínica o básica original. En los artículos originales el cuerpo del manuscrito debe ir estructurado en Introducción, Métodos, Resultados y Discusión. Extensión máxima de 4,500 palabras (incluyendo bibliografía), 6 figuras, 6 tablas y 45 referencias.

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Tratarán sobre un tema de actualidad y de relevancia médica. El autor principal o el correspondiente deberá ser una autoridad en el área o tema que se revisa, por lo que se anexará una lista con la bibliografía que avale su experiencia en el tema. Las secciones y subtítulos dependerán del criterio del autor. Se deberá incluir un resumen (máximo 200 palabras), en formato libre y en español e inglés. Su extensión máxima será de 4,500 palabras (incluyendo bibliografía), 6 figuras y 6 tablas; se recomienda que el número de citas no sea menor de 50 en este tipo de artículos.

## CASOS CLÍNICOS

Se presentarán apegados a la siguiente estructura: Introducción, Presentación del caso (sin omitir la variable cronológica), Discusión y Bibliografía. Asimismo, contarán con un resumen en español e inglés (máximo 100 palabras), una extensión máxima de 2,500 palabras (incluyendo bibliografía), 6 figuras y 6 tablas.

## AUDITORÍA CLÍNICA

La auditoría clínica es un procedimiento del ámbito de la calidad que busca mejorar la organización, el proceso de la atención médica y los resultados en los pacientes. Para ello recurre a la selección, revisión y evaluación sistemática de un problema o asunto de la atención médica mediante criterios explícitos y la implementación de cambios en el plano individual, de equipo o de servicio; con monitoreo adicional para confirmar la mejora en la prestación de la atención médica.

Para su exposición se deben considerar los siguientes lineamientos:

- Planteamiento del problema a auditar.- Identificación y caracterización del asunto por auditar, además del propósito y objetivos del plan de mejora.
- Definición de estándares y criterios de la medición.- Identificación de las mejores prácticas y definición de los criterios y variables de la medición, incluyendo la técnica de muestreo de la población y la recolección de los datos.
- Resultado de la medición basal de variables y comparación de los problemas detectados con estándares seleccionados.
- Análisis de resultados y seguimiento de la auditoría.

Extensión máxima de 5,000 palabras (incluyendo bibliografía), 6 figuras, 6 tablas y 45 referencias.

## ARTÍCULOS DE HISTORIA

En esta sección se incluirán los artículos relacionados con aspectos históricos, filosóficos o conceptuales de la medicina. Aunque su estructura se deja a criterio del autor, este tipo de artículos deberá incluir resúmenes en español e inglés (máximo 100 palabras) en formato libre y, al final del manuscrito, una lista de las referencias bibliográficas citadas en el texto, siguiendo los lineamientos citados para los manuscritos de la revista. La extensión máxima será de 3,000 palabras, 6 figuras y 6 tablas.

## GESTIÓN HOSPITALARIA Y CALIDAD DE LA ATENCIÓN

Es un ensayo argumentativo donde el autor tiene la libertad de desarrollar un tema relacionado con la organización y/o funcionamiento de los hospitales, que se vincule o no con la calidad de los servicios y apego a la siguiente estructura:

- Título: Ubica al lector en el tema y el contexto del ensayo.

- b) Introducción: Se exponen de forma breve los puntos a desarrollar en el ensayo.
- c) Planteamiento de la tesis o punto de vista: Se enuncia una postura que explica, sugiere, evalúa o presagia frente al tema central.
- d) Argumento: Se apoya en fuentes y autores pertinentes y representativos en el campo del problema abordado.
- e) Conclusión: Resume los puntos clave del ensayo.

La extensión máxima será de 3,000 palabras, 6 figuras y 6 tablas.

## CARTA AL EDITOR

Tendrán una extensión de mil palabras, incluyendo las referencias bibliográficas.

## PRESENTACIÓN DEL MANUSCRITO

Los trabajos enviados deberán acompañarse de una carta firmada por todos los autores del trabajo en la que se haga constar que este no ha sido publicado con anterioridad, ni se ha enviado simultáneamente a otra revista, que no existe conflicto de intereses y que, en caso de ser aceptado, los autores ceden los derechos a la revista Hospital Medicine and Clinical Management. Los trabajos se aceptarán para publicación después de una revisión por pares y por el Directorio Editorial de la revista. Las opiniones contenidas en el artículo serán responsabilidad de los autores.

Todos los artículos deberán incluir, sin excepción, el archivo de la página frontal, el texto completo, las tablas y las figuras. Los textos deberán escribirse en el procesador de palabras Word. En la hoja frontal deberán aparecer el título del trabajo, los nombres de los autores, su institución de adscripción sin incluir el nombramiento institucional ni los grados académicos, la dirección de correo electrónico del autor correspondiente y un título corto de no más de 40 caracteres. Los textos deberán estar correctamente escritos en lengua española (castellano). También se aceptarán artículos escritos íntegramente en inglés. El texto deberá escribirse a doble espacio y comenzando en página nueva cada sección: página frontal, resúmenes en español y en inglés con las palabras clave, cuerpo del manuscrito, agradecimientos y referencias; las tablas y pies de figuras se escribirán en hojas separadas. Se numerarán las páginas de forma consecutiva y se colocará el número en el extremo superior derecho de cada página.

## DECLARACIONES ÉTICAS

### Responsabilidades éticas

En relación con los posibles conflictos de intereses, el derecho de los sujetos a la privacidad y confidencialidad, así como los derechos humanos y animales como sujetos de investigación, la revista se adhiere a los "Requisitos uniformes para preparar los manuscritos que se presentan a las revistas biomédicas: redacción y edición de publicaciones biomédicas", en la versión más reciente publicada por el International Committee of Medical Journal Editors en su página <http://www.icmje.org>. Se solicitará copia del consentimiento informado en el caso de estudios con pacientes y casos clínicos, así como la aprobación del Comité de Bioética de la institución correspondiente en el caso de estudios clínicos y experimentales.

Los procedimientos en humanos deben ajustarse a las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 (World Medical Association Declaration of Helsinki) Ethical principles for medical research involving human subjects (JAMA 2000; 284:3043-5), así como al acuerdo que al respecto publicó la Secretaría de Salud de México el 26 de enero de

1982, y a las Normas del Comité de Ética y de Investigación de la institución donde se efectuó el trabajo original. Los estudios en animales deben seguir lineamientos similares (Institute of Laboratory Animal Resources, National Research Council. Guide for the care and use of laboratory animals. Washington, DC. National Academy Press. 1996). Con relación a la confidencialidad de los datos, se debe informar acerca del modo en que se ha protegido el anonimato de los participantes y la privacidad de su información.

Adicionalmente, se seguirán estrictamente las recomendaciones estipuladas por el Committee on Publication Ethics acerca del uso de inteligencia artificial en la redacción de investigación científica, así como la atribución de autoría de manuscritos según se establece. El autor deberá declarar si ha utilizado inteligencia artificial generativa, específicamente en la redacción de su manuscrito o en la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas. Se tendrán que detallar todas las partes del manuscrito donde se haya utilizado.

Podrá descargar el formato ingresando a la siguiente liga: <http://www.permanyer.com/formulario-responsabilidades/>

## Financiamiento

El autor debe mencionar, en el manuscrito, las organizaciones que financian su investigación, incluyendo los números de subvención en caso de que fuesen necesarios.

## Conflicto de intereses

Los autores deben describir cualquier relación financiera o personal que tengan con otras personas u organizaciones y que pudieran dar lugar a un conflicto de intereses en relación con el artículo que se remite para publicación.

Los trabajos deberán ser depositados en su versión electrónica en la siguiente URL: <http://publisher.hmcm.permanyer.com>

No se aceptarán artículos para su revisión si no están preparados de acuerdo a las instrucciones para los autores.

Se extenderá acuse de recibo electrónico al autor y en tiempo oportuno se le comunicará el dictamen del editor. Todo material aceptado para su publicación en Hospital Medicine and Clinical Management será propiedad de la revista, por lo que su reproducción total o parcial deberá ser debidamente autorizada.

## DERECHOS DE AUTOR Y DERECHOS CONEXOS

La revista Hospital Medicine and Clinical Management es el órgano oficial de los Hospitales Regionales de Alta Especialidad y de los Hospitales Federales Juárez de México y Dr. Manuel Gea González de la Secretaría de Salud de México. Publicación trimestral editada por Permanyer México, SA de CV, calle Arquímedes, 190, interior 404, Col. Polanco, Delegación Miguel Hidalgo, 11550 Ciudad de México (México). [www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

Editor Responsable: Dr. Manuel de la Llata. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo N° 04-2012-092714441000-102, ISSN 2604-000X, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. eISSN: 2604-0018.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización por escrito del editor.