

Boletín Médico del Hospital Infantil de México



L-ISSN 0539-8115
ISSN 1865-1146



Volumen 82, Número 4 Julio - Agosto 2025

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Inmunoterapias y su capacidad de preservar células beta en la diabetes tipo 1: una revisión de la inmunoterapia actual

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Microorganismos identificados en sepsis neonatal y su resistencia a los antimicrobianos en un hospital del occidente de México

Desarrollo de un sistema nacional de monitoreo diario de capacidad y demanda de las unidades de cuidados intensivos pediátricas durante una epidemia respiratoria en Uruguay

Hospitalizaciones por infecciones agudas de las vías respiratorias causadas por el metapneumovirus humano en niños costarricenses

Resultados de la descanulación en pacientes pediátricos con daño cerebral adquirido: estudio retrospectivo

CASOS CLÍNICOS

Infección por COVID-19 y actividad física intensa en la parálisis periódica hipopotasémica

Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia en pacientes atendidos en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

Enfisema retrofaringeo espontáneo secundario a tos en paciente pediátrico con infección por gripe A: informe de un caso

Edema facial persistente por mordedura de araña: un caso de loxoscelismo cutáneo edematoso



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com



Boletín Médico del Hospital Infantil de México

L-ISSN: 0539-6115

ISSN: 1665-1146



Volumen 82, Número 4 - Julio - Agosto 2025 - www.bmhim.com

Incluida en/Indexed in: PubMed/Medline, Emerging Sources Citation Index (ESCI)™, Scielo, Scopus, Latindex, Embase, EBSCO Directory/Essentials™ y DOAJ

Federico Gómez Santos[†]

Fundador

Solange Koretzky

Editora Asociada

Adrián Chávez López

Director General

María G. Campos Lara

Editora Jefa

Mara Medeiros Domingo

Directora de Investigación

Julia Jeanett Segura Uribe

Editora Ejecutiva

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Eduardo Bracho-Blanchet

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Blanca Estela del Río Navarro

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Elisa Dorantes Acosta

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Ezequiel Fuentes Pananá

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Fengyang Huang

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Miguel Klünder Klünder

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Horacio Márquez González

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Sarbelio Moreno Espinosa

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Onofre Muñoz Hernández

Comisión Nacional de Arbitraje Médico

Aarón Pacheco Ríos

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Ricardo Pérez Cuevas

Banco Interamericano de Desarrollo

Mario Enrique Rendón Macías

Universidad Panamericana

Alfonso Reyes López

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Hortensia Reyes Morales

Instituto Nacional de Salud Pública

Rodolfo Rivas Ruiz

Instituto Mexicano del Seguro Social

Antonio Rizzoli Córdoba

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Juan José Luis Sienra Monge

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Fortino Solórzano Santos

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Pedro Valencia Mayoral

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Rodrigo Vázquez Frías

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Jenny Vilchis Gil

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Miguel Ángel Villasís Kever

Instituto Mexicano del Seguro Social

Leonardo Viniegra Velázquez

Hospital Infantil de México Federico Gómez



Hospital Infantil de México

Federico Gómez

Instituto Nacional de Salud



PERMAYER MÉXICO

www.permayer.com

CONSEJO EDITORIAL

José Luis Arredondo García
*Instituto Nacional de Pediatría,
Ciudad de México, México*

Ariadna Ayerza Casas
*Hospital Universitario Miguel Servet,
Zaragoza, España*

Alessandra Carnevale Cantoni
*Instituto Nacional de Medicina Genómica,
Ciudad de México, México*

Angélica Castro Ríos
*Instituto Mexicano del Seguro Social,
Ciudad de México, México*

Roberto Cedillo Rivera
*Unidad de Investigación Biomédica,
Mérida, Yucatán, México*

José Luis Cuesta Gómez
*Universidad de Burgos,
Burgos, España*

Arlette Patricia Doussoulín Sanhueza
*Universidad de La Frontera,
Temuco, Araucanía, Chile*

Raffo Lucio Joaquín Escalante
Kanashiro
*Instituto Nacional de Salud del Niño,
Lima, Perú*

Álvaro Adolfo Faccini Martínez
*Asociación Colombiana de Infectología,
Bogotá, Colombia*

Heriberto Fernández Jaramillo
*Universidad Austral de Chile,
Valdivia, Chile*

Carlos Franco Paredes
*University of Colorado Anschutz
Medical Campus, Colorado, EUA*

María Teresa García Romero
*Instituto Nacional de Pediatría,
Ciudad de México, México*

Sara Huerta Yezpe
*Hospital Infantil de México Federico Gómez,
Ciudad de México, México*

Cándido José Inglés Saura
*Universidad Miguel Hernández de Elche,
Alicante, España*

Gabriel Manjarrez
*Instituto Mexicano del Seguro Social,
Ciudad de México, México*

Mara Medeiros Domingo
*Hospital Infantil de México Federico Gómez,
Ciudad de México, México*

Juan Pablo Méndez Blanco
*Universidad Nacional Autónoma de México,
Ciudad de México, México*

Guadalupe Miranda Novales
*Instituto Mexicano del Seguro Social,
Ciudad de México, México*

Verónica Morán Barroso
*Hospital General de México Eduardo
Liceaga, Ciudad de México, México*

José Manuel Moreno Villares
*Clínica Universidad de Navarra,
Pamplona, Navarra, España*

Luis Ortiz Hernández
*Universidad Autónoma Metropolitana,
Ciudad de México, México*

Alberto Peña
*Children's Hospital, Cincinnati,
Ohio, EUA*

Rodolfo Pinto Almazán
*Hospital Regional de Alta Especialidad
de Ixtapaluca, Ixtapaluca,
Edo. de México, México*

Raúl Piña Aguilar
*Brigham and Women's Hospital,
Harvard Medical School, Boston,
Massachusetts, EUA*

Guillermo Ramón
*Hospital Infantil de México Federico Gómez,
Ciudad de México, México*

Jesús Reyna Figueroa
*Hospital Central Sur de Alta Especialidad,
Petróleos Mexicanos,
Ciudad de México, México*

Vesta Richardson López Collada
*Instituto Mexicano del Seguro Social,
Ciudad de México, México*

Guillermo Ruiz Argüelles
*Centro de Hematología y Medicina Interna,
Clínica Ruiz, Puebla, México*

Silvina Ruvinsky
*Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P.
Garrahan, Buenos Aires, Argentina*

Eduardo Salazar Lindo
*Universidad Peruana Cayetano Heredia,
Lima, Perú*

José Ignacio Santos Preciado
*Universidad Nacional Autónoma de
México, Ciudad de México, México*

Javier Torres López
*Instituto Mexicano del Seguro Social,
Ciudad de México, México*

Margarita Torres Tamayo
*Instituto Nacional de Cardiología
Ignacio Chávez, Ciudad de México,
México*

Gustavo Varela Fascinetto
*Hospital Infantil de México Federico Gómez,
Ciudad de México, México*

Arturo Vargas Origel
*Facultad de Medicina, Universidad de
Guanajuato, Guanajuato, México*

Edgar Vásquez Garibay
*Instituto de Nutrición Humana,
Guadalajara, Jalisco, México*

Dan Erick Vivas Ruiz
*Universidad Nacional Mayor de San
Marcos, Lima, Perú*

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



PERMANYER
www.permanyer.com

Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España – permanyer@permanyer.com

Permanyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo – 06702 Ciudad de México
mexico@permanyer.com



ISSN: 0539-6115

Ref.: 10968AMEX254

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores.

Los editores y la editorial no son responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2025 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer.

Esta es una publicación *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Boletín Médico del Hospital Infantil de México

Vol. 82 • Núm. 4 • Julio-agosto 2025

www.bmhim.com

Indexada en Scopus y MEDLINE

Contenido

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Inmunoterapias y su capacidad de preservar células beta en la diabetes tipo 1: una revisión de la inmunoterapia actual** 203
Juan D. Bonilla-Bonilla, Luis Chávez-Sánchez y María V. Legorreta-Haquet

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

- Microorganismos identificados en sepsis neonatal y su resistencia a los antimicrobianos en un hospital del occidente de México** 219
Juan C. Lona-Reyes, Braulio Guillén-Chávez, Lucía Miramontes-Buiza, Larissa M. Gómez-Ruiz, Moisés Quiles-Corona, René O. Pérez-Ramírez y Brandon J. de la Cruz-Bravo

- Desarrollo de un sistema nacional de monitoreo diario de capacidad y demanda de las unidades de cuidados intensivos pediátricas durante una epidemia respiratoria en Uruguay** 228
Mariana Cosío, Nicolás Monte Verde-Fernández, Cristóbal Carvajal, Héctor Telechea y Sebastián González-Dambrauskas

- Hospitalizaciones por infecciones agudas de las vías respiratorias causadas por el metapneumovirus humano en niños costarricenses** 238
Luisana Guier-Bonilla, Adriana Yock-Corrales, Marco T. Vargas-Acuña y Rolando Ulloa-Gutierrez

- Resultados de la descanulación en pacientes pediátricos con daño cerebral adquirido: estudio retrospectivo** 245
Juan I. Indo, Zelmira Ríos, Carla de Nicola y Mauro F. Andreu

CASOS CLÍNICOS

- Infección por COVID-19 y actividad física intensa en la parálisis periódica hipopotasémica** 252
Francisco Cammarata-Scalisi, Esteban San Martín, Antonio Cárdenas-Tadich, Maykol Araya-Castillo, Carolina Peralta-Aros, Víctor Olivares, Enrico Bertini, Colin E. Willoughby y Michele Callea

- Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia en pacientes atendidos en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua** 258
Claudia E. Peña-Varela, Nancy L. Salazar-Flores, Reyna G. Ramos-Porras, Karina A. Martínez-Cervantes, Lilia T. Avena-Portillo y Luisa B. Gámez-González

- Enfisema retrofaríngeo espontáneo secundario a tos en paciente pediátrico con infección por gripe A: informe de un caso** 263
Javier Arredondo-Montero

- Edema facial persistente por mordedura de araña: un caso de loxoscelismo cutáneo edematoso** 267
Carla Gonzales-Flores, Natalia I. Vigo, Noé Atamari-Anahui y Jorge Cuadros-Castro

Boletín Médico del Hospital Infantil de México

Vol. 82 • No. 4 • July-August 2025

www.bmhim.com

Indexed in Scopus and MEDLINE

Contents

REVIEW ARTICLE

- Immunotherapies and their potential to preserve beta cells in type 1 diabetes: a review of current immunotherapy** 203

Juan D. Bonilla-Bonilla, Luis Chávez-Sánchez y María V. Legorreta-Haquet

RESEARCH ARTICLES

- Microorganisms identified in neonatal sepsis and their antimicrobial resistance in a hospital in Western Mexico** 219

Juan C. Lona-Reyes, Braulio Guillén-Chávez, Lucia Miramontes-Buiza, Larissa M. Gómez-Ruiz, Moisés Quiles-Corona, René O. Pérez-Ramírez, and Brandon J. de la Cruz-Bravo

- Development of a national daily monitoring system for demand and capacity of pediatric intensive care units during a respiratory epidemic in Uruguay** 228

Mariana Cosío, Nicolás Monteverde-Fernández, Cristóbal Carvajal, Héctor Telechea, and Sebastián González-Dambrauskas

- Hospitalizations due to acute respiratory tract infections caused by human metapneumovirus in Costa Rican children** 238

Luisana Guier-Bonilla, Adriana Yock-Corrales, Marco T. Vargas-Acuña, and Rolando Ulloa-Gutierrez

- Decannulation outcomes in pediatric patients with acquired brain injury: a retrospective study** 245

Juan I. Indo, Zelmira Ríos, Carla de Nicola y Mauro F. Andreu

CLINICAL CASES

- COVID-19 infection and intense physical activity in hypokalemic periodic paralysis** 252

Francisco Cammarata-Scalisi, Esteban San Martín, Antonio Cárdenas-Tadich, Maykol Araya-Castillo, Carolina Peralta-Aros, Víctor Olivares, Enrico Bertini, Colin E. Willoughby, and Michele Callea

- Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy treated at the Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua** 258

Claudia E. Peña-Varela, Nancy L. Salazar-Flores, Reyna G. Ramos-Porras, Karina A. Martínez-Cervantes, Lilia T. Avena-Portillo, and Luisa B. Gámez-González

- Cough-related spontaneous retropharyngeal emphysema in a pediatric patient with influenza A infection: a case report** 263

Javier Arredondo-Montero

- Persistent facial edema due to spider bite: a case of edematous cutaneous loxoscelism** 267

Carla Gonzales-Flores, Natalia I. Vigo, Noé Atamari-Anahui, and Jorge Cuadros-Castro

Inmunoterapias y su capacidad de preservar células beta en la diabetes tipo 1: una revisión de la inmunoterapia actual

Juan D. Bonilla-Bonilla^{1,2}, Luis Chávez-Sánchez² y María V. Legorreta-Haquet^{2*}

¹Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional; ²Unidad de Investigación Médica en Inmunología, Unidad Médica de Alta Especialidad y Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México

Resumen

La diabetes tipo 1 es una enfermedad crónica de origen inmunitario que provoca la pérdida de células beta en el páncreas, caracterizada clínicamente por polidipsia, polifagia y pérdida de peso. La enfermedad es más frecuente en la primera y la segunda décadas de la vida, con un aumento anual constante. La dependencia de la terapia con insulina de forma indefinida es bien conocida. Aunque los avances en esta área, como los nuevos dispositivos de monitorización continua de la glucosa con infusión subcutánea continua de insulina, han mejorado la calidad de vida de los pacientes, no afectan a la patogénesis de la enfermedad y no reducen de forma constante las complicaciones a largo plazo. Además de exigir sacrificios en el estilo de vida y, en muchos casos, no alcanzar los puntos terapéuticos objetivo, aumenta el riesgo de hipoglucemia, una complicación aguda y potencialmente mortal. Tras décadas de investigación y avances en tecnologías terapéuticas, se han desarrollado enfoques basados en diversos mecanismos de la patogénesis de la enfermedad. Esta revisión se centra en nuevos enfoques de inmunoterapia para la diabetes tipo 1, incluidas las terapias dirigidas a células, las citocinas y los trasplantes de células para preservar la función de las células beta.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1. Teplizumab. Rituximab. Anticuerpos. Inmunoterapia. Células beta.

Immunotherapies and their potential to preserve beta cells in type 1 diabetes: a review of current immunotherapy

Abstract

Type 1 diabetes is a chronic immune-mediated disease that leads to the loss of beta cells in the pancreas, clinically characterized by polydipsia, polyphagia, and weight loss. The disease is most prevalent in the first and second decades of life, with a consistent annual increase. The dependence on insulin therapy indefinitely is well known. Although advances in this area, such as new continuous glucose monitoring devices with continuous subcutaneous insulin infusion, have improved patient quality of life, they do not affect disease pathogenesis and do not consistently reduce long-term complications. In addition to requiring lifestyle sacrifices and, in many cases, failing to meet therapeutic target points, it increases the risk of hypoglycemia, an acute and potentially fatal complication. Following decades of research and advances in therapeutic technologies, approaches have been developed based on diverse mechanisms in the disease's pathogenesis. This review focuses on new immunotherapy approaches for type 1 diabetes, including cell-targeted therapies, cytokines, and cell transplants to preserve beta-cell function.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus. Teplizumab. Rituximab. Antibodies. Immunotherapy. Beta cells.

*Correspondencia:

María V. Legorreta-Haquet
E-mail: vileha14@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 10-12-2024

Fecha de aceptación: 14-05-2025

DOI: 10.24875/BMHIM.24000174

Disponible en internet: 14-08-2025

Bol Med Hosp Infant Mex. 2025;82(4):203-218

www.bmhim.com

1665-1146/© 2025 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La diabetes tipo 1 (DT1) es una enfermedad crónica autoinmunitaria¹ con desencadenantes genéticos y ambientales caracterizada por la pérdida inmunomediada de la masa de células beta pancreáticas, lo que ocasiona un estado de hiperglucemia, la presentación sintomática de la enfermedad y la dependencia de terapia insulínica de por vida. El trastorno es una enfermedad que comienza antes de sus manifestaciones clínicas².

En su etapa temprana (etapa 1), la DT1 suele ser asintomática, aunque el desarrollo de autoinmunidad suele detectarse en etapas precoces de la vida con autoanticuerpos circulantes dirigidos a la insulina u otras proteínas, como GAD65 asociada al insulinoma 2 (IA2) o transportador de zinc 8 (ZnT8)³. Cuando una gran parte de la masa de células beta se ha vuelto disfuncional o se ha perdido se produce una disglucemia asintomática (etapa 2), y más tarde aparecen síntomas de hiperglucemia (etapa 3) debido a la secreción insuficiente o ausente de insulina. La mayoría de las personas con DT1 en etapa 1 progresarán a etapa 3, aproximadamente el 35% de ellos en los siguientes 5 años, el 70% en 10 años y > 95% a los 15 años^{4,5} (Fig. 1).

Epidemiología

La prevalencia mundial de la DT1 es del 5-15%, siendo la forma más común de diabetes en niños menores de 15 años; más de 500,000 niños viven con este padecimiento en todo el mundo¹. En la actualidad se reporta un aumento constante del 2-5% anual, aproximadamente 90,000 niños diagnosticados con DT1, con una variación significativa de este diagnóstico por regiones⁶. Los países escandinavos tienen mayor incidencia, seguidos por el Reino Unido, Norteamérica y Australia, asociándose esta alta incidencia principalmente a la «hipótesis de la higiene», que puede explicar el aumento de los casos en los países desarrollados. En México, los datos obtenidos del anuario de morbilidad de 2017 de la Dirección General de Epidemiología reportaron una tasa de incidencia de casos nuevos de 5.45/100,000, mostrando un marcado incremento en la incidencia de 1993 a 2017⁷. Respecto al componente genético, se sabe que los genotipos HLA-DR/DQ varían entre países; en México, el mayor riesgo de desarrollar la enfermedad se asocia a los genotipos HLA-DR3 y DR4, mientras que el haplotipo más fuertemente protector es el DRB1*1402, de origen nativo americano. Se ha reportado que los portadores de DQB1*0302 o DQ8/DQ2 presentan un mayor riesgo para el desarrollo de DT1^{1,8,9}.

La DT1 sigue siendo la enfermedad autoinmunitaria más frecuente en pacientes jóvenes, diagnosticada principalmente en niños y adolescentes, pero puede aparecer a cualquier edad. En los adultos, la DT1 de nueva aparición puede diagnosticarse erróneamente como diabetes tipo 2¹⁰.

Existen factores genéticos desencadenantes de la DT1. Se han reconocido principalmente genes relacionados con la respuesta inmunitaria, sobre todo al complejo principal de histocompatibilidad (MHC), una región poligénica en el cromosoma 6p21.3 que incluye genes que codifican moléculas de antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase I (HLA-A, B y C) y de clase II (HLA-DR, DQ y DP). El papel que tiene su variación genética está relacionado con enfermedades autoinmunitarias en el punto de la presentación de antígenos, interfiriendo en el proceso de tolerancia central y periférica dentro del polimorfismo genético de HLA. Los principales factores de riesgo genéticos asociados son los alelos HLA-B8 y HLA-B15 en la clase I, y los alelos HLA de clase II HLA-DR3, HLA-DQ2, HLA-DR4 y HLA-DQ8 en la clase II. En contraste, los alelos HLA-DR2, HLA-DR5 y HLA-DR7 se han asociado a protección³. Además de los haplotipos HLA relacionados con la enfermedad, se han revelado más de 60 loci no HLA que contribuyen al riesgo de desarrollar DT1¹¹. La mayoría de los factores genéticos están relacionados con componentes del sistema inmunitario y solo un número limitado se asocia con la formación de autoanticuerpos dirigidos contra las células beta. El gen que codifica la tirosina fosfatasa linfocítica (*PTPN22*) y el gen de la insulina (*INS*) parecen influir en el desarrollo de DT1 en el estadio 1. La tirosina cinasa 2 (*TYK2*), la *IFIH1* (*interferon induced with helicase C domain 1*), la proteína adaptadora SH2B3, la catepsina H, la proteína AIRE (*autoimmune regulator*), la perforina 1 (*PRF1*) y el gen *FUT2* son relevantes tanto en las células presentadoras de antígeno como en las células T, donde la variación en *PTPN22* afecta la señalización del receptor de células T y su activación; también interfiere en la señalización de las células B. *TYK2* y *PRF1* están implicadas en la regulación de respuestas celulares tras la señalización de citocinas, y SH2B3 en la alteración de la función de células inmunitarias innatas alterando la señalización de citocinas. Las variantes proteicas que afectan a la célula beta son *IFIH1*, que modula respuestas intracelulares de RNA viral, la variación en *TYK2*, catepsina H y variaciones que alteran proteínas AIRE y *FUT2* que participan en la selección tímica y la respuesta a infecciones bacterianas o virales^{3,12}.

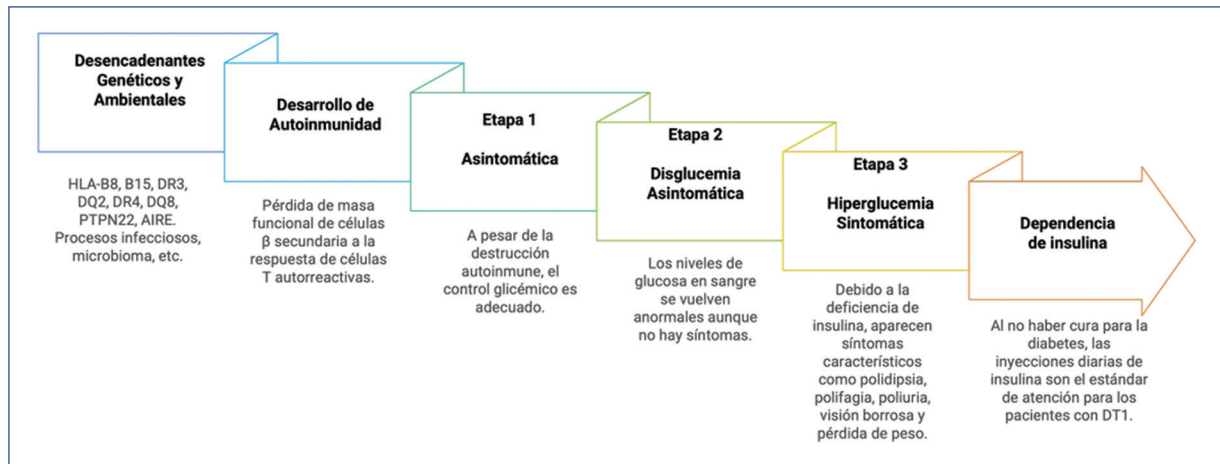


Figura 1. Etapas de progresión de la diabetes tipo 1.

Además de los factores genéticos, existen numerosos factores ambientales de componente perinatal, como la introducción de alimentos, las infecciones gestacionales y las enfermedades virales, la diversidad del microbioma, entre otros¹³.

El dato fisiopatológico principal de la DT1 es la pérdida de masa funcional de células beta en los islotes pancreáticos de Langerhans, secundaria a la presentación de autoantígenos por parte de las células presentadoras de antígeno (principalmente células dendríticas) a los linfocitos TCD4+, lo que induce la formación de linfocitos TCD4+ y CD8+ autorreactivos que provocan daño celular tras la activación de macrófagos por parte de las células Th1, la secreción de citocinas y quimioquinas que amplifican el estado inflamatorio y la secreción de gránulos citotóxicos (granzimas y perforinas), así como la secreción de citocinas y la inducción de apoptosis por vía de la expresión de Fas, aunado a una disminución de la actividad de los linfocitos reguladores, lo que favorece un ambiente inflamatorio crónico en los islotes. En la etapa 1 de la enfermedad también se encuentran autoanticuerpos contra antígenos de los islotes pancreáticos, como aquellos dirigidos contra la insulina, GAD65, IA-2, ZnT8, los anticuerpos de las células de los islotes no específicos, el pancreático duodenal 1 (PDX1), la cromogranina A (CgA), la proteína de choque térmico 60 (HSP60) y el antígeno de las células de los islotes 69 (ICA69)¹⁴. Sin embargo, se desconoce el punto de origen de estos anticuerpos como reflejo de la presentación de autoantígenos a las células T CD4+ y CD8+ específicas¹⁵.

La progresión de la enfermedad de la etapa 1 a la 2 se caracteriza por disglucemia detectada mediante una

prueba de tolerancia a la glucosa oral, por la pérdida de la liberación de insulina de primera fase en una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa, o posiblemente por un aumento en los valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c), aunque manteniéndose dentro de las cifras normales de referencia. Queda por esclarecer si la disglucemia se debe solo a la disminución de la masa de células beta o si también implica células beta disfuncionales¹⁶. Cabría pensar que el inicio clínico de la enfermedad ocurre después de un periodo prolongado de autoinmunidad dirigido contra las células beta, indicado por el infiltrado de linfocitos y células presentadoras de antígeno (CPA) hacia los islotes pancreáticos¹⁷.

Complicaciones

La diabetes que no se trata de manera adecuada puede provocar diversas complicaciones, muchas de ellas potencialmente mortales. Las complicaciones agudas incluyen hipoglucemia y cetoacidosis diabética, mientras que las complicaciones a largo plazo son enfermedad cardiovascular, nefropatía y retinopatía diabéticas¹⁸. Aunque la hiperglucemia se puede controlar mediante la administración de fármacos o insulina exógena, estos tratamientos no pueden proporcionar una regulación de la glucosa en sangre. Idealmente, un tratamiento viable para la DT1 restablecería tanto la producción de insulina como la regulación de la secreción por la glucosa.

En la actualidad no existe cura para la diabetes y las inyecciones diarias de insulina siguen siendo el estándar de atención para los pacientes con DT1, al ser la opción terapéutica indispensable para el control glucémico¹⁹. Sin embargo, conlleva una carga crónica y costosa

de atención, y resulta en una disminución general de la expectativa de vida²⁰.

Con poca frecuencia los pacientes con DT1 alcanzan los objetivos glucémicos y de tiempo en rango recomendados, y la hiperglucemia sigue siendo un factor de riesgo para complicaciones metabólicas a corto plazo y para complicaciones macro- y microvasculares a largo plazo¹. Además, el uso de insulinoterapia requiere un control glucémico constante y un ajuste de dosis controlado para evitar el riesgo de hipoglucemia. El riesgo de mortalidad por cualquier causa es aproximadamente tres veces mayor para las personas con DT1 con respecto a la población general²¹, y se ha demostrado que la DT1 está relacionada con problemas cardiovasculares más que cualquier otra enfermedad, incluida la diabetes tipo 2²².

En el momento actual, el uso generalizado de dispositivos de autocontrol para medir la glucosa y la HbA1c en sangre ha mejorado la aplicabilidad terapéutica de las preparaciones comerciales de insulina, lo que ha dado lugar a la generación de una gama de análogos de insulina. Dichas preparaciones dependen de sistemas de administración, entre los que se encuentran jeringas, bombas de infusión con sensores de glucosa, inyectores y plumas²³. El uso de estos sistemas de administración tradicionales implica un procedimiento invasivo y el tratamiento no proporciona independencia de la insulina a largo plazo²⁴. Con una larga duración de la DT1, la hipoglucemia asintomática se vuelve más común, siendo un factor limitante en el manejo glucémico de la DT1, causando morbilidad recurrente en la mayoría de las personas con DT1 y resultando fatal en algunas ocasiones²⁵.

En consecuencia, se están realizando investigaciones para identificar medios alternativos de terapia de reemplazo de insulina. Si bien el progreso ha sido limitado, el perfil cambiante de una persona con DT1 sugiere que, más allá de asegurar una dosificación exacta de la insulina exógena, el tratamiento eficiente de la enfermedad debe basarse en intervenir de manera temprana, estimular o reprogramar la masa de células beta restante con la finalidad de preservar la secreción de insulina, y reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo²⁶.

Secreción de insulina preservada

Uno de los parámetros que más se han revisado para determinar el beneficio clínico de las diferentes inmunoterapias es el grado de secreción de insulina, a través de la medición del péptido C de manera basal

o de una prueba de tolerancia a comidas mixtas. Los datos clínicos colectivos sugieren que incluso una secreción mínima de insulina residual proporciona un beneficio clínico a los individuos con DT1. No obstante, los beneficios específicos pueden requerir diferentes umbrales de secreción de insulina.

En el estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) se estratificó a un grupo de pacientes de terapia intensiva con insulina según su nivel de péptido C estimulado. Aquellos con un péptido C estimulado > 0.04 nmol/l (0.12 ng/ml) en el momento de ingreso al estudio mostraron un riesgo reducido de retinopatía y de nefropatía diabéticas. Sin embargo, solo aquellos participantes con un nivel de péptido C estimulado > 0.2 nmol/l (0.6 ng/ml) experimentaron una menor frecuencia de hipoglucemia grave⁴.

En otro análisis de datos del DCCT se encontró que cualquier incremento del péptido C por encima del punto de detección (0.03 nmol/l [0.09 ng/ml]) se asoció con una HbA1c más baja, un menor uso diario de insulina, menos episodios de hipoglucemia y un menor riesgo de retinopatía²⁷.

En la búsqueda de blancos terapéuticos han emergido nuevos abordajes enfocados a la modulación del sistema inmunitario.

Terapias inmunológicas

El objetivo de la inmunoterapia en la enfermedad clínica temprana es preservar la secreción de insulina restante, lo que se asocia con una variabilidad glucémica reducida, un menor riesgo de complicaciones a largo plazo y menos riesgo de hipoglucemia.

La inmunoterapia no cura la DT1, pero numerosas terapias han demostrado el potencial de alterar la evolución natural de la enfermedad. Desde la década de 1980, se han probado docenas de terapias a corto plazo en la DT1 de nueva aparición⁴.

El aumento del número de casos de DT1 no se puede explicar únicamente por la predisposición genética. Se acepta que una interacción de la susceptibilidad genética y las influencias ambientales es la causa de la activación de las células inmunitarias autorreactivas. En consecuencia, la patogenia de la DT1 implica una interacción compleja de las células beta y los componentes de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo.

Los esfuerzos recientes se han concentrado en intervenciones dirigidas a células o citocinas, tratamientos que han tenido éxito en otras enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple⁹.

En un intento de bloquear la destrucción inmunomediada de las células beta que ocurre en la DT1, se han probado varios agentes inmunomoduladores e inmunosupresores, solos o en combinación. La mayoría de los estudios se han realizado en pacientes al inicio de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, momento en que ya se ha perdido la mayor parte de la masa de células beta, y el parámetro principal a determinar es la preservación de la función residual de dichas células.

Este enfoque ha tenido un éxito limitado a largo plazo, principalmente debido a los importantes efectos inmunosupresores secundarios que han impedido obtener resultados terapéuticos. Entre los abordajes más destacados están la inmunoterapia con anticuerpos humanizados dirigidos a linfocitos (cofactores de la respuesta antígeno-anticuerpo) y la terapia basada en el uso de citocinas o anticuerpos.

Terapias dirigidas a los linfocitos B

En las enfermedades autoinmunitarias se cree que los linfocitos B desempeñan un papel patogénico relevante al fungir como células presentadoras de antígenos que participan en la activación de los linfocitos T, que son los mediadores de la destrucción autoinmunitaria. Las terapias dirigidas a los linfocitos B han demostrado efectos beneficiosos en el ratón diabético no obeso (NOD), el modelo animal más ampliamente utilizado para el estudio de la DT1²⁸. Se propone que estos abordajes reducen la interacción de los linfocitos B y los linfocitos T, disminuyendo así la respuesta auto-reactiva de estos últimos y preservando la función de las células beta en los pacientes con DT1 de aparición reciente.

Anti-CD20: rituximab

Pescovitz et al.²⁸ realizaron un ensayo aleatorizado de fase 2 con rituximab (un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el marcador CD20 expresado en las células B), en el cual se asignaron aleatoriamente 87 sujetos (de 8 a 40 años) para recibir cuatro infusiones de rituximab o placebo en los días 1, 8, 15 y 22 del estudio. Se realizó un seguimiento cada 6 meses hasta los 30 meses posteriores. Este estudio comparó los niveles de péptido C y se halló un incremento en el grupo tratado con rituximab en comparación con el grupo que recibió placebo. El seguimiento de los sujetos se realizó con la medición de péptido C posterior a una prueba de tolerancia a comidas mixtas, y se observó que la tasa de caída del péptido C fue

paralela a la caída observada en el grupo de control. Esto sugiere que el rituximab no alteró fundamentalmente la fisiopatología subyacente de la enfermedad. Sin embargo, el tratamiento temprano con rituximab sí retrasó (8.2 meses) la caída en el péptido C en comparación con el grupo de control, lo que resultó en una mayor preservación general de la función de las células beta en todos los puntos temporales. Aunque los niveles de péptido C y de HbA1c, y la dosis de insulina por kilogramo de peso, tendieron a ser más favorables en el grupo tratado con rituximab que en el grupo placebo, se encontró una disminución de este efecto en el seguimiento a 2 años. La caída paralela en los niveles de péptido C puede reflejar la reanudación de la destrucción en curso de las células beta mediada por el sistema inmunitario, aunque sin un verdadero marcador de la respuesta autoinmunitaria^{28,29}. Respecto a la seguridad del anticuerpo, los efectos secundarios más frecuentes ocurren en el momento de la infusión, destacando la aparición de fiebre, escalofríos y eritema. Entre los efectos hematológicos, la linfocitopenia es el más importante. También cabe destacar la susceptibilidad a infecciones. Una indicación para suspenderlo es la reactivación de hepatitis B y el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva debido al virus de John Cunningham³⁰. Igualmente, durante el estudio se encontró que los niveles de inmunoglobulina (Ig) M disminuyeron en el grupo de rituximab, un efecto que persistió al año. Aunque ningún paciente requirió tratamiento para hipogammaglobulinemia, resulta relevante en la valoración del riesgo/beneficio de la terapia²⁹.

Se reconoce que el rituximab retrasa la caída del péptido C, pero no parece alterar fundamentalmente la fisiopatología subyacente de la enfermedad. Se siguen realizando estudios de terapias combinadas, con resultados prometedores. Por ejemplo, un ensayo clínico aleatorizado de fase 1/2, con seguimiento a 12 y 24 meses, en pacientes pediátricos con DT1 de reciente diagnóstico (etapa 1), exploró la eficacia y la seguridad del tratamiento combinado con células T reguladoras autólogas expandidas (CD4+ CD25highCD127-) y rituximab²⁹. Los pacientes fueron asignados a tres grupos: uno tratado solo con células T reguladoras (n = 13), otro tratado con células T reguladoras y rituximab (n = 12) y un grupo de control (n = 11). Los análisis de eficacia clave fueron los niveles de péptido C (prueba de tolerancia a comidas mixtas) y la proporción de pacientes en remisión a los 12 y 24 meses. En el grupo que recibió la terapia combinada se observaron más pacientes en remisión en los meses 3, 6, 9 y 21, en comparación con el grupo de control. Sin embargo, esa

diferencia se perdió en los meses 18 y 24. En el grupo que solo recibió células T reguladoras no se encontraron diferencias significativas. Durante el estudio ocurrieron eventos adversos en el 80% de los pacientes, principalmente en el grupo de terapia combinada y en el grupo tratado con células T reguladoras; no obstante, ningún evento adverso condujo al retiro de la intervención ni a la muerte²⁹. Por lo tanto, el uso de rituximab en combinación con otras terapias biológicas puede ser una opción que amplíe su eficacia.

La eficacia limitada del rituximab en el tratamiento de la DT1 podría estar asociada a ciertos perfiles de células T y B. En un estudio de 2 años de seguimiento, mediante citometría de flujo, se evaluaron 32 marcadores de células T y B de sangre periférica y se encontró una mayor expresión del receptor PD-1 en las células T, expresión que se correlacionó con un mayor nivel de péptido C y una dosis diaria reducida de insulina en los pacientes tratados con rituximab³¹. En otro estudio de expresión génica se identificaron las firmas transitorias de individuos tratados con rituximab, y se encontró reducida la expresión de algunos genes relacionados con las células B y un incremento relativo de los genes de células T a las 26 semanas posteriores al tratamiento, lo que predijo una progresión más rápida de la DT1³². Este incremento relativo de las células T autorreactivas condicionaría una mayor destrucción autoinmunitaria de las células beta, con la consecuente pérdida de la capacidad de producción de péptido C.

Terapias dirigidas a los linfocitos T

Anti-CD3: teplizumab

El teplizumab es un anticuerpo monoclonal de IgG1 humanizado que se une con alta afinidad a la cadena épsilon de CD3. Los primeros estudios de su mecanismo de acción mostraron que el agonismo parcial del teplizumab condujo a efectos sobre las células T CD8+ relacionadas con la destrucción autoinmunitaria de las células beta pancreáticas³³.

En 2002 se realizó un primer ensayo clínico aleatorizado de fase 2 que evaluó la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia del teplizumab, administrado como un ciclo único de 12 o 14 días, en comparación con el estándar de atención en pacientes (n = 12) con DT1 de reciente diagnóstico, en estadio 3 de la enfermedad. El tratamiento con el anticuerpo monoclonal mantuvo o mejoró la producción de insulina después de 1 año en 9 de los 12 pacientes del grupo de tratamiento, mientras

que solo 2 de los 12 controles tuvieron una respuesta sostenida con aparente seguridad. Los efectos adversos más notables fueron fiebre, anemia y exantema³⁴.

Por otra parte, en el ensayo clínico de fase 2 abierto del grupo AbATE se evaluó el tratamiento con una dosis anual de teplizumab durante 2 años en pacientes con reciente diagnóstico de DT1. Se evaluó el estado clínico, inmunitario y metabólico de los pacientes después de un seguimiento promedio de 7 años (n = 43). Se determinaron los niveles de péptido C en respuesta a una prueba de tolerancia a comidas mixtas. Los pacientes respondedores tratados con el fármaco mejoraron significativamente y presentaron una menor pérdida de péptido C. Sin embargo, las mejoras en la respuesta del péptido C no se asociaron con niveles más bajos de HbA1c ni con menos requerimientos diarios de insulina^{35,36}.

En el ensayo aleatorizado de fase 3 Protége se probaron dos ciclos de 12 días de teplizumab o placebo, y se evaluaron la preservación de las células beta y la seguridad. Se valoraron los cambios en los niveles de péptido C a la semana 78. Participaron en el ensayo pacientes de ambos sexos, de 8 a 17 años de edad, con diagnóstico reciente de DT1 en etapa 3 (n = 318 pacientes). Este ensayo demostró beneficios con respecto a la preservación de la función de las células beta, con unos niveles de péptido C significativamente más altos en el grupo tratado con teplizumab en comparación con los pacientes que recibieron placebo³⁷.

Para confirmar la consistencia de la preservación de las células beta, se han realizado diversos metaanálisis integrando los datos del péptido C. En un metaanálisis de cinco ensayos clínicos realizado por la American Diabetes Association se valoraron los cambios en los niveles de péptido C y el uso de insulina exógena. Se incluyeron los datos de 375 pacientes con diagnóstico de DT1 en etapa 3 tratados con teplizumab. Además, se realizó un análisis de seguridad con los datos de aproximadamente 1500 pacientes en 1 año de seguimiento³⁸. Los resultados confirmaron la consistencia en la preservación de la función de las células beta, medida por el nivel de péptido C detectado. El perfil de seguridad del teplizumab mostró que los eventos adversos más comunes fueron linfocitopenia, erupción cutánea y dolor de cabeza; la mayoría ocurrieron durante y después de las primeras semanas de administración de teplizumab y generalmente se resolvieron sin intervención, lo que concuerda con el perfil de seguridad caracterizado por eventos adversos autolimitados en ensayos con uno o dos ciclos de tratamiento con teplizumab³⁶.

Un metaanálisis realizado en 2024 incluyó ocho ensayos controlados aleatorizados con 1052 pacientes, de los cuales 754 recibieron teplizumab. Este tratamiento aumentó significativamente los niveles de péptido C a los 6, 12, 18 y 24 meses de seguimiento, reduciendo también de manera significativa los niveles de HbA1c y los requerimientos de insulina a los 6 y 12 meses³⁹.

En noviembre de 2022, el teplizumab (Tziel™, Provention Bio, Inc., Sanofi, Red Bank, NJ, USA) se convirtió en el primer fármaco aprobado para cambiar la progresión de la autoinmunidad en la DT1, al lograr retrasar la progresión de la enfermedad a estadio 3 en adultos y niños ≥ 8 años con enfermedad en estadio 2³⁴. Sin embargo, la disponibilidad del medicamento y la complejidad que conlleva la detección temprana de DT1 en la población requieren programa de detección eficaz que permita identificar a los individuos en riesgo, y educar a los proveedores de atención médica sobre las etapas de la DT1 y la población en riesgo.

Ig CTLA4: abatacept

También se ha explorado la inmunomodulación sin agotamiento con el bloqueo de CD80 y CD86 utilizando un anticuerpo acoplado a CTLA-4 (Ig-CTLA-4), el abatacept, el cual modula selectivamente una de estas dos vías, uniéndose a los receptores CD80 y CD86 de las células presentadoras de antígeno, bloqueando selectivamente la interacción de los receptores CD80/CD86 con CD28, e inhibiendo la activación y la proliferación de las células T, así como la respuesta de las células B. Es importante resaltar que existen otras señales coestimuladoras diferentes de CD80/86 que no se ven afectadas por Ig CTLA-4.

El uso de abatacept ya ha dado resultados en la normalización de mediadores inflamatorios en pacientes con artritis reumatoide⁴⁰. En ratones NOD prediabéticos, el abatacept previno la diabetes autoinmunitaria cuando se administró antes del inicio de la hiperglucemia, pero los efectos dependieron del estadio de la enfermedad⁴¹.

Por otro lado, en un ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego, en el que se probó el abatacept con la hipótesis de que al bloquear la coestimulación y limitar el número de linfocitos autorreactivos se podría preservar la secreción de péptido C, se incluyeron 112 pacientes de entre 6 y 45 años con diagnóstico reciente de DT1 y niveles estimulados de péptido C ≥ 2.0 pmol/ml. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir abatacept (10 mg/kg, máximo 1000 mg por dosis) o infusiones de placebo. Los resultados mostraron que

los niveles de péptido C fueron un 59% mayores en los pacientes tratados con abatacept a los 2 años de seguimiento. Además, estos se mantuvieron en promedio 9.6 meses antes de decaer. No se encontraron diferencias entre los efectos adversos asociados a la infusión. A pesar de la administración continua de abatacept durante 24 meses, la disminución de la función de las células beta fue paralela a la observada con placebo después de 6 meses de tratamiento, por lo que se propone que la activación de los linfocitos T tiende a disminuir de manera natural con el tiempo, más allá del efecto del fármaco⁴².

En otro ensayo de fase 2 con abatacept, aleatorizado, controlado, con 112 participantes con anticuerpos positivos y tolerancia normal a la glucosa que recibieron infusiones mensuales de abatacept o placebo durante 12 meses, el grupo de abatacept mostró mayores niveles de péptido C en respuesta a una prueba de tolerancia a comidas mixtas, un incremento en el porcentaje de células T CD4+ vírgenes y una disminución de células T reguladoras y T foliculares PD1+ICOS+. A pesar de que el efecto sobre los subconjuntos de células T desapareció en los 12 meses posteriores al tratamiento, el hecho de que se preservara la secreción de insulina sugiere una modificación de la progresión de la enfermedad. No obstante, se requieren más estudios sobre el efecto del abatacept para evaluar su efecto inmunosupresor y su eficacia a largo plazo. Respecto a la seguridad del abatacept, en este estudio se notificaron cinco eventos adversos graves, así como un aumento de lesiones cutáneas y del tejido conectivo, en comparación con el grupo que recibió placebo⁴³.

Globulina antitimocítica

Una de las terapias inmunológicas que ha demostrado potencial para preservar el péptido C en la etapa 3 es la globulina antitimocítica (ATG) a dosis baja (2.5 mg/kg). La ATG es una IgG policlonal contra múltiples antígenos de células T humanas (CD2, CD3, CD4, CD8, CD11, CD18 y CD25) y sus precursores, como los timocitos dobles negativos, que se utiliza principalmente en el rechazo de injerto agudo e hiperagudo.

En un ensayo de fase 2b aleatorizado, doble ciego, realizado en pacientes con DT1 en etapa 3 ($n = 89$), se formaron grupos al azar para recibir ATG sola o ATG con factor estimulador de colonias de granulocitos. Se observó que dosis bajas de ATG retardan la disminución del péptido C y reducen el porcentaje de HbA1c en personas con DT1 reciente. Sin embargo, la adición de factor estimulador de colonias de granulocitos no

contribuyó a la conservación del péptido C lograda con ATG⁴⁴.

En una serie de casos se evaluó la eficacia de la ATG en 6 pacientes con DT1 en etapa 2, con el objetivo de valorar la factibilidad de retrasar la progresión de la enfermedad a etapa 3. Tres de los pacientes permanecieron libres de diabetes después de 1 y 5 meses, y a los 3 y 4 años de seguimiento, mientras que los otros tres evolucionaron a la etapa 3 dentro de los primeros 2 meses posteriores a la terapia. Dieciocho meses después del tratamiento, incluso aquellos con progresión de la enfermedad mostraron una HbA1c casi normal (5.1-5.6%) y tenían bajos requerimientos de insulina (0.17-0.34 U/kg al día). Los niveles de péptido C aumentaron (1.3-1.4 ng/dl) en respuesta a una prueba de tolerancia a comidas mixtas⁴⁵.

Son necesarios estudios adicionales para comprender mejor qué individuos tienen más probabilidades de responder a la terapia. Además, se debe evaluar el perfil de seguridad e inmunitario a largo plazo, aun cuando los efectos adversos fueron leves (cefalea, náuseas, vómito, etc.) tras la infusión.

Terapias dirigidas a las citocinas

Las citocinas desempeñan un papel relevante dentro de la DT1 favoreciendo o inhibiendo múltiples respuestas celulares entre las células beta pancreáticas y las células de la respuesta inmunitaria. Por ello, desde modelos animales hasta ensayos clínicos en humanos, se han probado como probables blancos terapéuticos en la enfermedad citocinas clásicas de la respuesta tanto antiinflamatoria (interleucina [IL] 2, IL-10, factor de crecimiento transformador beta) como proinflamatoria (IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α]). Se conoce que la IL-1 β induce disfunción y muerte de las células beta al favorecer la activación de Fas⁴⁶.

En dos ensayos controlados aleatorizados doble ciego se aplicó el tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-IL-1 (canakinumab) en dosis mensuales de 2 mg/kg por 12 meses, y de un antagonista del receptor de IL-1 (anakinra) en dosis diarias de 100 mg durante 9 meses, para evaluar si había mejoría de la función de las células beta. Se incluyeron 70 pacientes con diagnóstico reciente de DT1. Dicho abordaje no logró cumplir con el resultado primario de protección funcional de las células beta. Sin embargo, un subanálisis mostró una función residual basal de células beta y una capacidad secretora de insulina 2.5 veces mayor en los pacientes tratados con anakinra y canakinumab. El canakinumab y el anakinra resultaron tratamientos

de bajo riesgo, pero no efectivos como fármacos inmunomoduladores individuales en la DT1 de reciente aparición, debido a que los niveles de péptido C en los grupos de canakinumab y de placebo a los 12 meses fueron de 0.01 nmol/l, y en los grupos de anakinra y de placebo fueron de 0.02 nmol/l⁴⁷.

Por otro lado, el TNF- α , que regula positivamente las moléculas MHC-I, favorece la presentación de autoantígenos a las células T CD8+ y acelera así la apoptosis de las células beta⁴⁶. Con el objetivo de probar el etanercept, una proteína de fusión del receptor TNF- α que elimina al TNF- α de la circulación y bloquea su actividad, se realizó un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, de 24 semanas de duración, en 18 pacientes de 7 a 18 años de edad con diagnóstico reciente de DT1 (etapa 3). En el estudio se halló una disminución de la HbA1c en el grupo de pacientes tratados con etanercept en comparación con el grupo que recibió placebo⁴⁸.

Más recientemente, para probar si el golimumab (un anticuerpo monoclonal humano anti-TNF- α) tiene eficacia para preservar las células beta, se realizó un estudio de fase 2a, doble ciego y controlado con placebo, en el que los pacientes con diagnóstico reciente de DT1 en etapa 3 recibieron golimumab durante 52 semanas. Los participantes tratados con golimumab tuvieron menos requerimientos de insulina y menores tasas de hipoglucemia, así como proporciones mayores de proinsulina/péptido C, en comparación con el grupo placebo⁴⁹.

Otro de los abordajes probados es el bloqueo de la IL-21, citocina producida principalmente por los linfocitos T foliculares que ha sido estudiada por su papel como inductor de la progresión de la enfermedad y la producción de IL-6, lo que a su vez favorece la proliferación de células Th17 y el ataque por parte de las células CD8+⁴⁶. El uso de anti-IL-21 en combinación con liraglutida (análogo del péptido-1 similar al glucagón) se ha probado como una nueva estrategia para modificar el curso de la enfermedad en la DT1 al retrasar el proceso inmunitario, preservando y mejorando la función residual de las células beta⁴.

En un ensayo clínico de fase 2 se evaluó la elegibilidad de 553 adultos, de los cuales 308 fueron asignados aleatoriamente para recibir los siguientes tratamientos: anti-IL-21 más liraglutida, anti-IL-21, liraglutida o placebo. Los resultados mostraron que los niveles de péptido C estimulados por una prueba de tolerancia a comidas mixtas, desde el valor inicial hasta la semana 54, fueron significativamente menores con el tratamiento combinado, pero no así en el grupo de pacientes tratados solo con anti-IL-21 o con liraglutida. A la

semana 54 de seguimiento, los niveles de péptido C fueron mayores con todos los tratamientos activos en comparación con el placebo. Respecto a la seguridad, los eventos adversos más frecuentes fueron trastornos gastrointestinales. La tasa de eventos hipoglucémicos no difirió significativamente entre los grupos de tratamiento activo y de placebo⁵⁰.

Otras terapias farmacológicas

En estudios previos, dentro de los diferentes enfoques inmunológicos para el tratamiento de la DT1, se consideró el uso de fármacos como el micofenolato de mofetilo, el cual se absorbe rápidamente después de su administración oral y se hidroliza a ácido micofenólico, que inhibe de manera selectiva y reversible a la inosina monofosfato deshidrogenasa, que a su vez inhibe la síntesis *de novo* de nucleótidos de guanosa sin incorporación al ADN, actuando como inmunosupresor de los linfocitos T y B que dependen de la síntesis de purinas para su proliferación. Por lo tanto, el micofenolato de mofetilo tiene potentes efectos citostáticos sobre los linfocitos y es eficaz en enfermedades autoinmunitarias como la psoriasis. En un estudio para determinar su efecto, ya sea solo o combinado con daclizumab (anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra IL-2), sobre la progresión de la destrucción de células beta en pacientes con DT1 de reciente diagnóstico (3 meses), se estudió la respuesta a una prueba de tolerancia a comidas mixtas en un grupo de 126 pacientes, de entre 8 y 45 años, con niveles de péptido C > 0.2 pmol. En el estudio se administró micofenolato de mofetilo o placebo diariamente a dosis de 600 mg/m² dividida en 2-3 dosis diarias, durante 2 años, y daclizumab o placebo en infusión intravenosa el día 0 del estudio y 2 semanas después en una dosis de 1 mg/kg. Los grupos de pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 2 años, tras los cuales los valores de péptido C no se vieron afectados por el micofenolato de mofetilo solo ni en combinación con daclizumab. Por lo tanto, no hubo efecto en la preservación de la función de las células beta. Respecto a su seguridad, se informaron 28 (34%) eventos adversos graves en el grupo de pacientes tratados con micofenolato de mofetilo y daclizumab; entre ellos, destaca la presencia de neutropenia y leucocitopenia, así como 27 eventos de hipoglucemia⁵¹.

Terapias basadas en trasplante celular

Otra estrategia que ha sido evaluada en la búsqueda de mejores aplicaciones terapéuticas es el trasplante.

Alotrasplante de islotes

El trasplante de páncreas completo es una estrategia que ha mejorado con el paso de los años y proporciona un buen control glucémico; sin embargo, es un procedimiento invasivo. El trasplante de células de islotes surge como una solución prometedora que proporciona independencia de la insulina con normalización de la HbA1c y un riesgo quirúrgico mínimo⁵². Dentro de los tipos de trasplantes, el alotrasplante de islotes consiste en el aislamiento de los islotes mediante digestión enzimática y la infusión de estos en la vena porta (5000 islotes/kg de peso). El protocolo Edmonton es el primero exitoso y constituye el estándar actual en el trasplante de islotes. En un ensayo multicéntrico se realizó un estudio retrospectivo de 255 pacientes sometidos a trasplante de islotes. Durante un seguimiento promedio de 7.4 años, sobrevivieron 230 pacientes (90%). La supervivencia media del injerto fue de 5.9 años y se produjo un fallo del injerto en el 36% de los pacientes. El 70% de los receptores tuvieron una supervivencia mantenida del injerto. Estos tuvieron tasas significativamente más altas de independencia de insulina y mejoras mantenidas en el control glucémico, en comparación con aquellos con supervivencia no mantenida del injerto. Los análisis multivariados identificaron que el uso combinado de anakinra más etanercept está asociado con la supervivencia del injerto^{53,54}.

Se ha demostrado que el alotrasplante de islotes aumenta la calidad de vida de los pacientes al mejorar el control glucémico, reducir la necesidad de suplementación externa con insulina y disminuir las complicaciones microvasculares. Sin embargo, también existen complicaciones por la cirugía mínimamente invasiva y los efectos secundarios de la inmunoterapia a largo plazo⁵³.

Xenotrasplante de islotes

La dificultad para conseguir donadores de islotes ha llevado al planteamiento de nuevas estrategias, como el xenotrasplante de injertos de islotes porcinos. El principal desafío con este tipo de trasplante es la respuesta inmunitaria contra los xenoantígenos, como la galactosa- α 1,3-galactosa (Gal) y el ácido N-glicolil neuramínico (Neu5Gc) específicos de las células endoteliales porcinas, además del riesgo de transmisión de retrovirus endógenos porcinos. No obstante, en estudios clínicos en primates no humanos, el xenotrasplante de injertos islotes porcinos logra mantener la normoglucemia en sujetos con diabetes inducida químicamente, y la supervivencia del injerto fue de casi 2 años⁵⁵.

Trasplante de islotes derivados de células madre

El uso de células madre es una estrategia que ha cobrado fuerza en los últimos años. Entre las variantes utilizadas se encuentra el trasplante de células madre embrionarias (ESC, *embryonic stem cells*), que por sus capacidades pluripotenciales pueden producir células de cualquier linaje. El conocimiento de las señales del páncreas y de las células beta permite un mejor control de las señales que las ESC necesitan para diferenciarse en células beta productoras de insulina tras un proceso de diferenciación progresiva en el endodermo. El análisis de la transcriptómica del injerto de células beta derivadas de ESC en modelos murinos ha permitido optimizar los procesos de maduración, y mostrar la necesidad del microambiente pancreático para lograr una maduración adecuada⁵⁶. Aunque ha habido grandes avances en estos aspectos técnicos, todavía existen problemas éticos respecto a la recolección de embriones humanos.

Células madre pluripotentes inducidas

El uso de células madre pluripotentes inducidas (iPSC, *induced pluripotent stem cells*) y de células madre adultas es de gran interés en la producción de células beta para la terapia de reemplazo de islotes. Las iPSC obtenidas a partir de células adultas expuestas a los denominados factores de Yamanaka (genes maestros Oct4, Sox2, Klf4 y c-Myc) tienen la capacidad para diferenciarse en células endodérmicas, mesodérmicas y ectodérmicas. A diferencia del uso de ESC, no existe el dilema ético de la necesidad de embriones, y además evitan el ataque autoinmunitario, lo que las hace útiles para el autotrasplante; no obstante, su uso enfrenta desafíos como la inestabilidad genética para la diferenciación y una menor eficacia que las ESC. La optimización del proceso de diferenciación de las células madre en células beta se basa en gran medida en la expresión de genes específicos de la célula beta y en su capacidad para responder a la glucosa. Sin embargo, esta respuesta sigue siendo inferior a la obtenida con el trasplante de islotes⁵⁷.

Células madre mesenquimales

Otro tipo de células que ha originado interés para la generación de células beta son las células madre mesenquimales multipotentes (MSC, *mesenchymal stem cells*). Las MSC se pueden aislar de la médula ósea, el cordón

umbilical y el tejido adiposo. Ofrecen la ventaja de superar el riesgo de rechazo inmunitario y no tienden a formar teratomas. Además, secretan muchos factores de crecimiento que ayudan a la supervivencia de las células circundantes. Se ha demostrado que tienen propiedades inmunomoduladoras a través de la supresión de la proliferación de células T mediante la inhibición del interferón gamma y del TNF- α , y la regulación positiva de la IL-10. Se ha experimentado con ellas tanto para producir células beta derivadas como para la inducción de cofactores junto a islotes derivados de iPSC. Las MSC muestran un impacto significativo en la terapia de reemplazo de células beta cuando se trasplantan junto con células beta, mejorando la supervivencia del injerto⁵³.

Los efectos beneficiosos de las MSC en la DT1 se pueden atribuir a la IL-4 secretada y a la inducción de la maduración de células T *naïve* hacia Th2. Además, las MSC pueden inhibir de manera directa e indirecta a través de diferentes vías, como la producción de IL-17 o la inducción de apoptosis de células beta mediada por Fas, o alterando la maduración y la activación de células presentadoras de antígeno, principalmente células dendríticas, mediante la secreción de prostaglandina E2, IL-6 y factor estimulante de colonias de macrófagos^{58,59}.

En diferentes experimentos se han usado MSC cocultivadas con islotes de ratones o de humanos. En uno de ellos diseñaron MSC para expresar PD-L1 y CTLA-4 con el fin de mejorar aún más sus efectos inmunoprotectores. Las MSC ofrecieron un efecto protector local y mejoraron de manera significativa la viabilidad y la función de los islotes durante un máximo de 100 días cuando se trasplantaron conjuntamente en la cápsula renal de ratones diabéticos sin inmunosupresión, en comparación con las MSC de tipo salvaje. Las MSC rescataron los niveles de glucosa en sangre en ratones diabéticos y redujeron significativamente la presencia de células T efectoras en el sitio del trasplante, retrasando el rechazo del injerto⁶⁰.

En una comparación de los resultados de los estudios clínicos disponibles, las terapias con MSC derivadas de tejido adiposo y de médula ósea son muy controvertidas, lo que sugiere que pueden ser menos efectivas que la terapia con MSC derivadas de cordón umbilical (gelatina de Warthon) en la DT1. En un estudio prospectivo, no aleatorizado, con 53 participantes, de los cuales 33 tenían diagnóstico de DT1 de inicio en la edad adulta y 20 de inicio en la juventud, se infundieron MSC de cordón umbilical de donantes sanos en dos ciclos separados por 3 meses. Después de 1 año de seguimiento, en el 40.7% de los sujetos

del grupo tratado con MSC los niveles de péptido C fueron significativamente más altos que en el grupo de control. Tres sujetos del grupo tratado con MSC, y ninguno del grupo de control, lograron independencia de la insulina y se mantuvieron libres de insulina durante 3 a 12 meses. No hubo diferencia en los niveles de péptido C entre los grupos de pacientes con DT1 en cuanto a la edad de diagnóstico⁶¹.

Inmunización

Otro de los abordajes en auge es la inmunoterapia específica de antígeno, que consiste en la administración de autoantígenos por diferentes vías (insulina completa, proinsulina o péptidos relacionados con los islotes, como GAD65 o HSP60) con la finalidad de inducir tolerancia específica de las células T CD4+ y CD8+ para prevenir la activación de células T *naïve* con potencial autorreactivo^{62,63}.

Por sus características tolerogénicas, las vías preferentes para la administración son la oral y la intranasal. Los primeros estudios en modelos preclínicos sugieren que la insulina oral o nasal podría tener eficacia en la prevención de la diabetes autoinmunitaria, y hallazgos posteriores señalan que una mejor opción de antígeno podría ser la prohormona proinsulina, como un objetivo inmunogénico más temprano. Un análisis *post hoc* de un gran ensayo clínico, en el que se usaron 7.5 mg diarios de insulina oral en niños en riesgo de padecer la enfermedad, propone que la inmunización con insulina podría reducir la progresión de la enfermedad⁶³. Los estudios también indican que podría ser necesaria la administración oral de dosis altas de insulina (67.5 mg) para inducir tolerancia inmunitaria. Los modelos preclínicos plantean que una dosificación frecuente o alta de antígeno podría funcionar eliminando las células T autoinmunitarias efectoras, mientras que una dosificación más baja y escalonada tendría un potencial mayor efecto sobre las vías reguladoras⁶⁴.

Un ejemplo de estudio de prevención primaria es el ensayo clínico aleatorizado Pre-POINT, en el cual la administración de insulina oral (67.5 mg/día) condujo a una respuesta inmunitaria reguladora sin hipoglucemia en niños con alto riesgo de DT1, que no presentaban signos de autoinmunidad de los islotes, lo que indica una inducción exitosa de la tolerancia oral⁶⁵.

Además, se han probado otras estrategias de administración de péptidos para favorecer las vías reguladoras. En un estudio se administró péptido de proinsulina por vía parenteral poco después del diagnóstico de DT1, y la retención de péptido C en los participantes tratados

se asoció con la producción de IL-10 estimulada por proinsulina, con una mayor expresión de FOXP3 por Treg y unos niveles basales bajos de células T citotóxicas específicas⁶².

Para determinar si la proinsulina era la causante de la preservación del péptido C, se realizó un estudio en el que se aplicó por vía intramuscular un plásmido de ADN modificado que codifica para la proinsulina en un grupo de 80 pacientes con DT1 (etapa 3). Los resultados mostraron que los niveles de péptido C mejoraron con todas las dosis (0.3-6.0 mg) en relación con el grupo que recibió placebo, y no se reportaron eventos adversos⁶⁶.

Con respecto a GAD65, este se ha aplicado en forma de conjugado con aluminio para inducir una contrarregulación del proceso autoinmunitario patológico, mediante la inducción de un perfil Th2, evitando la destrucción de las células beta. Sin embargo, aún no se ha logrado establecer su eficacia en la experimentación clínica⁶⁷.

Otro de los autoantígenos objeto de estudio es DiaPep277, un péptido de 24 aminoácidos derivado de la proteína Hsp60. Un estudio clínico multinacional (DIA-AID 1) de fase 3, aleatorizado, equilibrado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos, evaluó la seguridad y la eficacia de DiaPep277 en la preservación de la producción de insulina, en un grupo de 457 pacientes de entre 6 y 45 años de edad con diagnóstico de DT1 en etapa 3. Se les administró DiaPep277 subcutáneo o placebo de manera trimestral por 2 años. El estudio concluyó que el péptido fue bien tolerado y de bajo riesgo, pero no mostró diferencias significativas en la preservación del péptido C en comparación con el grupo que recibió placebo⁶⁸.

Los estudios en el campo de las terapias específicas de antígenos aún necesitan optimizar la dosificación y vincularse a biomarcadores que evalúen el tratamiento y su funcionalidad en las diferentes etapas de la enfermedad, con el fin de consolidar su potencial uso (Fig. 2). No obstante, los avances y la optimización de estos son considerables.

En la [tabla 1](#) se hace una comparación de las terapias abordadas en esta revisión.

Discusión

En la búsqueda de nuevas estrategias enfocadas en tratar la causa de la enfermedad, en lugar de solo controlar sus efectos, se han probado diversos blancos inmunoterapéuticos. Aun así, la DT1 sigue siendo una de las principales causas de retinopatía, insuficiencia renal y accidentes cerebrovasculares. En las últimas



Figura 2. Descripción general de las ventajas y desventajas de las actuales estrategias terapéuticas para la diabetes tipo 1.

cuatro décadas, el número de casos de DT1 ha aumentado de forma constante. Aunque la reciente aparición de análogos de la insulina de acción rápida y prolongada ha mejorado la calidad de vida de los pacientes con DT1, todavía quedan muchos desafíos por resolver.

Es importante reconocer las limitaciones que han tenido los diversos ensayos comentados en esta revisión, ya que incluso con los avances en diversas terapias es necesario realizar estudios con mayor cantidad de pacientes y con seguimientos a largo plazo. Será interesante analizar estudios comparativos de diferentes inmunoterapias con la finalidad de comprobar su eficacia, seguridad y capacidad de preservación del péptido C a lo largo de varios años. En general, se observa un riesgo bajo con el uso de diversos anticuerpos dirigidos contra las células T o sus productos, como el teplizumab (anti-CD3) y el abatacept (Ig-CTLA-4), así como de anticuerpos dirigidos contra citocinas, como el golimumab (anti-TNF- α) y los anti-IL-21. Cabe resaltar la eficacia que ha mostrado el uso de anti-CD3 en las etapas 2 y 3 de la enfermedad, al modificar su curso clínico, favorecer una menor dosificación de insulina y disminuir los riesgos de hipoglucemia.

Respecto a las terapias de expansión celular, principalmente las MSC y el trasplante de células beta, parecen estrategias que pueden llegar a lograr la remisión de la enfermedad. También habría que destacar el hecho de que la mayoría de los estudios se han realizado en pacientes con diagnóstico reciente, por lo que

las terapias mencionadas tendrían que explorarse para su potencial aplicación en un universo más amplio de pacientes con DT1.

Otro aspecto relevante es la aplicabilidad de estas terapias, pues considerando la relación costo-beneficio, por ahora, estos abordajes resultan costosos y no son ampliamente accesibles para todos los pacientes con DT1. Aunque las diferentes inmunoterapias basadas en anticuerpos han mostrado beneficios a corto plazo en la preservación de las células beta, los resultados han sido contradictorios a lo largo del tiempo. Esto, aunado a los efectos adversos, las limitaciones en el acceso, las pruebas solo en grupos específicos de pacientes y los costos de los tratamientos, en conjunto han constituido una barrera importante para su aplicación.

En un estudio de la relación costo-beneficio realizado en 2020, Mital y Nguyen⁶⁹ reportaron que los ciclos de tratamiento con teplizumab llegan a tener un costo de más de 100,000 USD por paciente, y estiman que para resultar rentable la aplicabilidad a diferentes grupos de riesgo el costo debería ser menor de 19,600 USD anuales.

Se ha analizado también la relación costo-efectividad de otras inmunoterapias para la DT1 de nueva aparición, como ATG en dosis baja (2.5 mg/kg), ATG en dosis alta (6.5 mg/kg), abatacept, rituximab y teplizumab. De todos ellos, el tratamiento con ATG en dosis bajas reporta un ahorro de aproximadamente 10,270 USD, con un coste per cápita que varía desde 5000 hasta 7000 USD para la ATG de dosis baja. Por su parte, los regímenes completos de abatacept por 2 años tienen un costo de al menos 30,000 USD, y el rituximab en cuatro infusiones tendría un costo de 15,000 a 20,000 USD⁷⁰. Entonces, la terapia con dosis bajas de ATG parece ser la que presenta una mejor relación costo-beneficio. No obstante, no se ha encontrado eficacia plena con ninguno de los tratamientos planteados.

En lo que respecta a las terapias basadas en trasplante celular, los costos tienden a ser aún más altos. El trasplante de islotes pancreáticos, que es uno de los más probados, se estima que cuesta alrededor de 13,872 USD, más los costos de su mantenimiento a lo largo de 20 años y el uso de inmunosupresores, alcanzando un costo estimado de 519,000 USD⁷¹. Una alternativa para evitar la administración de fármacos inmunosupresores sería el trasplante autólogo de iPSC humanas, pero esta terapia también genera unos altos costos derivados del bioproceso para obtener las células. Así mismo, el uso de células estromales y de islotes pancreáticos parece mejorar la calidad

Tabla 1. Inmunoterapias en la diabetes tipo 1

Tipo de terapia	Blanco terapéutico	Ventajas	Desventajas
Terapias dirigidas contra linfocitos o citocinas (anticuerpos dirigidos contra moléculas coestimuladoras y de activación celular con el objetivo de evitar la respuesta autorreactiva) ²⁹⁻⁵⁰	Rituximab (anti-CD20)	Preservación residual de la función de las células beta Disminución del requerimiento de insulina Potencial reducción de complicaciones a largo plazo	No modifica la fisiología subyacente Efectos adversos moderados
	Rituximab + Treg	Induce remisión temporal de la enfermedad	Depende de los perfiles celulares de cada individuo
	Teplizumab (anti-CD3)	Mejora la producción de insulina y la preservación del péptido C	Efectos adversos leves No favorece los niveles de HbA1c ni los requerimientos de insulina
	Abatacept (Ig-CTLA-4)	Mejora los niveles de péptido C Modula temporalmente la proporción de células T (<i>naïve</i> , reguladoras y foliculares)	Efectos adversos graves No mejora la función de las células beta
	Globulina timocítica (ATG)	Preserva el péptido C en pacientes de reciente diagnóstico y en estadio 3 Retrasa la progresión de la enfermedad de etapa 2 a 3 Normaliza los niveles de HbA1c Disminuye los requerimientos de insulina	Efectos adversos leves Se requieren estudios de eficacia y seguridad a largo plazo
	Canakinumab (anti-IL1) + anakinra (agonista de IL-2)	Favorece la capacidad secretora de insulina	No preserva la función de las células beta Efectos secundarios leves
	Etanercept (proteína de fusión de TNF-R)	Disminuye los niveles de HbA1c	Efectos secundarios leves
	Golimumab (anti-TNF- α)	Favorece menores requerimientos de insulina y preservación de péptido C	Efectos secundarios leves
Terapia farmacológica combinada (agentes inmunosupresores con el objetivo de reducir la respuesta autorreactiva) ⁵¹	Anti-IL-21 + liraglutida (análogo de GLP-1)	Preserva la función residual de péptido C	Efectos secundarios leves
	Micofenolato de mofetilo + daziclumab (anti-IL-2)	Útil en otras enfermedades autoinmunitarias	No favorece la concentración de péptido C Efectos adversos graves
Terapias basadas en trasplante celular (pretende la repoblación con estirpes celulares funcionales) ⁵²⁻⁶⁰	Alotrasplante de islotes	Independencia insulínica Normalización de niveles de HbA1c Mejor control glucémico	Efectos adversos leves Riesgos asociados a la cirugía y a la inmunosupresión a largo plazo Costos elevados
	Xenotrasplante	Favorece niveles de normoglucemia	Faltan estudios en humanos
	Islotes derivados de células madre	Eficacia experimental	Menor respuesta en comparación con trasplante de islotes Requiere optimización de los procesos de obtención celular
	Células madre mesenquimales	Disminuye la respuesta autorreactiva Mejora la viabilidad de las células beta en modelos murinos Mejora el nivel de péptido C	Los estudios en humanos han resultado controvertidos No se alcanza la independencia insulínica

(Continúa)

Tabla 1. Inmunoterapias en la diabetes tipo 1 (*continuación*)

Tipo de terapia	Blanco terapéutico	Ventajas	Desventajas
Inmunización de antígenos específicos (busca inducir tolerancia específica para prevenir la respuesta autorreactiva contra componentes pancreáticos) ⁶²⁻⁶⁷	Administración oral de GAD, HSP60, insulina	Potencial prevención en personas con alto riesgo para diabetes tipo 1 Terapias de bajo riesgo Favorece vías de regulación inmunitaria Preservación de péptido C	Falta de optimización de dosis y eficacia clínica para generar tolerancia en las diferentes etapas de la enfermedad

GAD: glutamato descarboxilasa; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HSP60: proteína de choque térmico 60; TNF-R: receptor del factor de necrosis tumoral; Treg: células T reguladoras.

de vida de los pacientes, pero alcanzan costos de hasta 80,000 USD anuales^{72,73}. Por lo tanto, este tipo de abordajes, aunque prometedores, requieren aún importantes avances en cuanto a adecuación y abatimiento de costos para mejorar su aplicabilidad y disponibilidad.

Conclusiones

Los diversos blancos inmunoterapéuticos han tenido resultados promisorios. Aunque por ahora se ha descartado la idea de una remisión total por parte de anticuerpos dirigidos a células o citocinas, sí se puede hablar de la eficacia que han mostrado estos tratamientos para preservar las células beta pancreáticas, cambiando significativamente la evolución de la enfermedad y modificando las estrategias terapéuticas convencionales.

Las terapias de reemplazo de células madre, las técnicas de expansión celular y un desarrollo reorientado de terapias combinadas de bajo riesgo, que sean bien toleradas, son las vías preventivas y terapéuticas emergentes más prometedoras. Al mismo tiempo, los esfuerzos para predecir o diagnosticar la DT1 lo antes posible son igualmente importantes, dado que incluso las mejores intervenciones deben introducirse lo antes posible para preservar o rescatar eficazmente a las células beta de la destrucción autoinmunitaria.

El abordaje inmunológico de la DT1 resulta prometedor en relación con sus pocos riesgos, aunque se debe continuar explorando y desarrollando vías de tolerancia inmunitaria. Se requiere más investigación para conocer cómo modular la respuesta inmunitaria y generar áreas de desarrollo de estas terapias.

Financiamiento

Este trabajo fue financiado en parte por el Instituto Mexicano del Seguro Social (número de registro R-2023-785-028).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones 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, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Von Scholten BJ, Kreiner FF, Gough SCL, von Herrath M. Current and future therapies for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2021;64:1037-48.
2. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38:1964-74.
3. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17016.
4. Greenbaum CJ, Lord S, Speake C. Type 1 diabetes mellitus: prevention and disease-modifying therapy. *UpToDate*; 2024. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/type-1-diabetes-mellitus-prevention-and-disease-modifying-therapy/print>.
5. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, Ilonen J, Lernmark Å, Hagopian WA, et al. TEDDY Study Group. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia*. 2015;58:980-7.
6. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojzadeh M. Corrigendum to: Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojzadeh M. *Health Promot Perspect*. 2020 Mar 30;10(2):98-115. doi: 10.34172/hpp.2020.18. *Health Promot Perspect*. 2024;14:202-5.
7. Faradji-Hazán RN, Valenzuela-Lara M, Díaz-Barriga Menchaca AP, Almeda-Valdes P, Antonio-Villa NE, Vidrio-Velazquez M, et al. Type 1 diabetes care in Mexico: an analysis of the RENACED-DT1 National Registry. *Rev Invest Clin*. 2021;73:222-30.
8. Erlich HA, Zeidler A, Chang J, Shaw S, Raffel LJ, Klitz W, et al. HLA class II alleles and susceptibility and resistance to insulin dependent diabetes mellitus in Mexican-American families. *Nat Genet*. 1993;3: 358-64.

9. Lucier, J., & Mathias, P. M. (2024). Type 1 Diabetes. In StatPearls. StatPearls Publishing.
10. Holt RIG, DeVries J, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2021;64:2609-52.
11. Bakay M, Pandey R, Grant SFA, Hakonarson H. The genetic contribution to type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19:116.
12. Redondo MJ, Onengut-GS, Gaulton KJ. (2023). Genetics of Type 1 Diabetes. In J. M. Lawrence et al. (Eds.). *Diabetes in America*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK).
13. Beyerlein A, Donnachie E, Jergens S, Ziegler AG. Infections in early life and development of type 1 diabetes. *JAMA*. 2016;315:1899-901.
14. Roep BO, Thomaïdou S, van Tienhoven R, Zaldumbide A. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?). *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17:150-61.
15. Roep, BO, Thomaïdou S, van Tienhoven, R, & Zaldumbide A. (2021). Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?). *Nature reviews. Endocrinology*, 17(3), 150–161.
16. Sosenko JM, Skyler JS, DiMeglio LA, Beam CA, Krischer JP, Greenbaum CJ, et al. A new approach for diagnosing type 1 diabetes in autoantibody-positive individuals based on prediction and natural history. *Diabetes Care*. 2015;38:271-6.
17. Oling V, Reijonen H, Simell O, Knip M, Ilonen J. Autoantigen-specific memory CD4+ T cells are prevalent early in progression to type 1 diabetes. *Cell Immunol*. 2012;273:133-9.
18. Wise J. Type 1 diabetes still shortens life span, Scottish study finds. *BMJ (Clinical research ed.)*, 350, h59.
19. American Diabetes Association (2020). 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes care*, 43(Suppl 1), S98–S110. <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>.
20. Helminen O, Aspholm S, Pokka T, Ilonen J, Simell O, Veijola R, et al. OGTT and random plasma glucose in the prediction of type 1 diabetes and time to diagnosis. *Diabetologia*. 2015;58:1787-96.
21. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392:477-86.
22. Petrie JR, Sattar N. Excess cardiovascular risk in type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139:744-47.
23. Pathak V, Pathak NM, O'Neill CL, Guduric-Fuchs J, Medina RJ. Therapies for type 1 diabetes: current scenario and future perspectives. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2019;12:1179551419844521.
24. Shah RB, Patel M, Maahs DM, Shah VN. Insulin delivery methods: past, present and future. *Int J Pharm Investig*. 2016;6:1-9. doi:10.4103/2230-973X.176456
25. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008; 57:3169-76. doi:10.2337/db08-1084
26. Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. *Endocr Pract*. 2006;12(Suppl 1):34-41.
27. Baidal DA, Ballou CM, Rickels MR, Berney T, Pattou F, Payne EH, et al.; CITR Investigators. Predictive value of C-peptide measures for clinical outcomes of β -cell replacement therapy in type 1 diabetes: report from the Collaborative Islet Transplant Registry (CITR). *Diabetes Care*. 2023; 46:697-703.
28. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy B, Becker DJ, Gitelman SE, Goland R, et al. Type 1 Diabetes TrialNet Anti-CD20 Study Group. B-lymphocyte depletion with rituximab and β -cell function: two-year results. *Diabetes Care*. 2014;37:453-9.
29. Zieliński M, Żalińska M, Iwaszkiewicz-Grześ D, Gliwiński M, Hennig M, Jaźwińska-Curyłł A, et al. Combined therapy with CD4+ CD25hi-gCD127- T regulatory cells and anti-CD20 antibody in recent-onset type 1 diabetes is superior to monotherapy: randomized phase I/II trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24:1534-43.
30. Hanif N, Anwer F. Rituximab. [Updated 2024 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564374/>
31. Zieliński M, Sakowska J, Iwaszkiewicz-Grześ D, Gliwiński M, Hennig M, Żalińska M, et al. PD-1 receptor (+) T cells are associated with the efficacy of the combined treatment with regulatory T cells and rituximab in type 1 diabetes children via regulatory T cells suppressive activity amelioration. *Int Immunopharmacol*. 2024;132:111919.
32. Linsley PS, Greenbaum CJ, Rosasco M, Presnell S, Herold KC, Dufort MJ. Elevated T cell levels in peripheral blood predict poor clinical response following rituximab treatment in new-onset type 1 diabetes. *Genes Immun*. 2019; 20:293-307.
33. Herold KC, Hagopian W, Auger JA, Poumian-Ruiz E, Taylor L, Donaldson D, et al. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002;346:1692-8.
34. Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, Knecht LA, Raymond R, Ramos EL. Teplizumab: A disease-modifying therapy for type 1 diabetes that preserves β -cell function. *Diabetes Care*. 2023;46:1848-56.
35. Perdigo AL, Preston-Hurlburt P, Clark P, Long SA, Linsley PS, Harris KM, et al. Immune Tolerance Network. Treatment of type 1 diabetes with teplizumab: clinical and immunological follow-up after 7 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2019;62:655-64.
36. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Hagopian W, et al.; AbATE Study Team. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C-peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. *Diabetes*. 2013;62:3766-74.
37. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szybowska A, et al.; PROTECT Study Investigators. Teplizumab and β -cell function in newly diagnosed type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389:2151-61.
38. Long SA, Thorpe J, DeBerg HA, Gersuk V, Eddy J, Harris KM, et al. Partial exhaustion of CD8 T cells and clinical response to teplizumab in new-onset type 1 diabetes. *Sci Immunol*. 2016;1:eaa17793.
39. Grando Alves G, Cunha L, Henkes Machado R, Lins de Menezes V. Safety and efficacy of teplizumab in the treatment of type 1 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26:2652-61.
40. Herrero-Beaumont G, Martínez-Calastrava M, Castañeda S. Abatacept mechanism of action: concordance with its clinical profile. *Reumatol Clin*. 2012;8:78-83.
41. Lenschow DJ, Ho SC, Sattar H, Rhee L, Gray G, Nabavi N, et al. Differential effects of anti-B7-1 and anti-B7-2 monoclonal antibody treatment on the development of diabetes in the nonobese diabetic mouse. *J Exper Med*. 1995;181:1145-55.
42. Orban T, Bundy B, Becker DJ, DiMeglio LA, Gitelman SE, Goland R, et al. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;378:9789:412-19.
43. Russell WE, Bundy B, Anderson MS, Cooney LA, Gitelman SE, Goland RS, et al.; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Abatacept for delay of type 1 diabetes progression in stage 1 relatives at risk: a randomized, double-masked, controlled trial. *Diabetes Care*. 2023;46:1005-13.
44. Haller MJ, Long SA, Blanchfield JL, Schatz DA, Skyler JS, Krischer JP, et al.; Type 1 Diabetes TrialNet ATG-GCSF Study Group. Low-dose anti-thymocyte globulin preserves C-peptide, reduces HbA1c, and increases regulatory to conventional T-cell ratios in new-onset type 1 diabetes: two-year clinical trial data. *Diabetes*. 2019;68:1267-76.
45. Foster TP, Jacobsen LM, Bruggeman B, Salmon C, Hosford J, Chen A, et al. Low-dose antithymocyte globulin: a pragmatic approach to treating stage 2 type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2024;47:285-9.
46. Lu J, Liu J, Li L, Lan Y, Liang Y. Cytokines in type 1 diabetes: mechanisms of action and immunotherapeutic targets. *Clin Transl Immunol*. 2020; 9:e1122.
47. Moran A, Bundy B, Becker DJ, DiMeglio LA, Gitelman SE, Goland R, et al.; Type 1 Diabetes TrialNet Canakinumab Study Group. Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2013;381:1905-15.
48. Mastrandrea L, Yu J, Behrens T, Buchlis J, Albini C, Fournier S, et al. Etanercept treatment in children with new-onset type 1 diabetes: pilot randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Diabetes Care*. 2009;32:1244-9.
49. Quattrin T, Haller MJ, Steck AK, Felner EI, Li Y, Xia Y, et al. Golimumab and beta-cell function in youth with new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:2007-17.
50. von Herrath M, Bain CS, Bode B, Clausen JO, Coppieters K, Gaysina L, et al. Anti-interleukin-21 antibody and liraglutide for the preservation of β -cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:121-224.
51. Gottlieb PA, Quinlan S, Krause-Steinrauf H, Greenbaum CJ, Wilson DM, Rodriguez H, et al.; Type 1 Diabetes TrialNet MMF/DZB Study Group. Failure to preserve beta-cell function with mycophenolate mofetil and daclizumab combined therapy in patients with new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:826-32.
52. Vrochides D, Paraskevas S, Papanikolaou V. Transplantation for type 1 diabetes mellitus. Whole organ or islets? *Hippokratia*. 2009;13:6-8.
53. Jayagaran A, Lu CE, Zbinden A, Birkenfeld AL, Brucker SY, Layland SL. Type 1 diabetes and engineering enhanced islet transplantation. *Adv Drug Deliv Rev*. 2022;189:114481.
54. Nagy G, Szekeley TE, Somogyi A, Herold M, Herold Z. New therapeutic approaches for type 1 diabetes: disease-modifying therapies. *World J Diabetes*. 2022; 13:835-50.
55. Shin JS, Kim JM, Kim JS, Min BH, Kim YH, Kim HJ, et al. Long-term control of diabetes in immunosuppressed nonhuman primates (NHP) by the transplantation of adult porcine islets. *Am J Transplant*. 2015;15: 2837-50.
56. Balboa D, Barsby T, Lithovius V, Saarimäki-Vire J, Omar-Hmeadi M, Dyachok O, et al. Functional, metabolic and transcriptional maturation of human pancreatic islets derived from stem cells. *Nat Biotechnol*. 2022;40:1042-55.

57. Davis JC, Alves TC, Helman A, Chen JC, Kenty JH, Cardone RL, et al. Glucose response by stem cell-derived β cells in vitro is inhibited by a bottleneck in glycolysis. *Cell Rep.* 2020;31:107623.
58. Ghoneim MA, Gabr MM, El-Halawani SM, Refaie AF. Current status of stem cell therapy for type 1 diabetes: a critique and a prospective consideration. *Stem Cell Res Ther.* 2024;15:23.
59. Czarnecka Z, Dadheech N, Razavy H, Pawlick R, Shapiro AMJ. The current status of allogeneic islet cell transplantation. *Cells.* 2023;12:20:2423.
60. Wang X, Wang K, Yu M, Velluto D, Hong X, Wang B, et al. Engineered immunomodulatory accessory cells improve experimental allogeneic islet transplantation without immunosuppression. *Sci Adv.* 2022;8:eabn0071.
61. Lu J, Shen SM, Ling Q, Wang B, Li LR, Zhang W, et al. One repeated transplantation of allogeneic umbilical cord mesenchymal stromal cells in type 1 diabetes: an open parallel controlled clinical study. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12:340.
62. Roep BO, Wheeler DC, Peakman M. Antigen-based immune modulation therapy for type 1 diabetes: the era of precision medicine. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:65-74.
63. Mao RF, Chen YY, Diao EJ, Chang X, Chi ZJ, Wang YF. Oral tolerance therapy in type 1 diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl).* 2020;134:44-6.
64. Vehik K, Cuthbertson D, Ruhl H, Schatz DA, Peakman M, Krischer JP. DPT-1 and TrialNet Study Groups. Long-term outcome of individuals treated with oral insulin: diabetes prevention trial-type 1 (DPT-1) oral insulin trial. *Diabetes Care.* 2011;34:1585-90.
65. Bonifacio E, Ziegler AG, Klingensmith G, Schober E, Bingley PJ, Rottenkolber M, et al.; Pre-POINT Study Group. Effects of high-dose oral insulin on immune responses in children at high risk for type 1 diabetes: the Pre- POINT randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313:1540-9.
66. Roep BO, Solvason N, Gottlieb PA, Abreu JRF, Harrison LC, Eisenbarth GS, et al.; BHT-3021 Investigators. Plasmid-encoded proinsulin preserves C-peptide while specifically reducing proinsulin-specific CD8+ T cells in type 1 diabetes. *Sci Transl Med.* 2013;5:191ra82.
67. Ludvigsson J, Krisky D, Casas R, Battelino T, Castaño L, Greening J, et al. GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2012;366:433-42.
68. Raz I, Ziegler AG, Linn T, Schernthaner G, Bonnici F, Distiller LA, et al.; DIA-AID 1 Writing Group. Treatment of recent-onset type 1 diabetic patients with DiaPep277: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized phase 3 trial. *Diabetes Care.* 2014;37:1392-400.
69. Mital S, Nguyen HV. Cost effectiveness of teplizumab for prevention of type 1 diabetes among different target patient groups. *Pharmacoeconomics.* 2020;38:1359-72.
70. Nguyen HV, Schatz DA, Mital S, Jacobsen LM, Haller MJ. Cost-effectiveness of low-dose antithymocyte globulin versus other immunotherapies for treatment of new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2022;24:258-67.
71. Kroon E, Martinson LA, Kadoya K, Bang AG, Kelly OG, Eliazer S, et al. Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. *Nat Biotechnol.* 2008;26:443-52.
72. Moassesfar S, Masharani U, Frassetto LA, Szot GL, Tavakol M, Stock PG, et al. A comparative analysis of the safety, efficacy, and cost of islet versus pancreas transplantation in nonuremic patients with type 1 diabetes. *Am J Transplant.* 2016;16:518-26.
73. Inoue R, Nishiyama K, Li J, Miyashita D, Ono M, Terauchi Y, et al. The feasibility and applicability of stem cell therapy for the cure of type 1 diabetes. *Cells* 2021;10:1589.

Microorganisms identified in neonatal sepsis and their antimicrobial resistance in a hospital in Western Mexico

Juan C. Lona-Reyes^{1,2,3*}, Braulio Guillén-Chávez³, Lucía Miramontes-Buiza^{1,2}, Larissa M. Gómez-Ruiz^{3,4}, Moisés Quiles-Corona¹, René O. Pérez-Ramírez^{3,4}, and Brandon J. de la Cruz-Bravo²

¹Department of Pediatric Infectious Diseases, Division of Pediatrics, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara; ²Tonala University Center, Universidad de Guadalajara, Tonalá; ³University Center for Health Sciences, Universidad de Guadalajara, Guadalajara; ⁴Department of Neonatology, Division of Pediatrics, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jalisco, México

Abstract

Background: Neonatal sepsis is a serious condition that increases neonatal mortality. The objective of this study was to describe the microorganisms causing neonatal sepsis and their resistance patterns in a neonatal intensive care unit (NICU). **Methods:** A cross-sectional cohort study was conducted. Microorganisms identified in blood or cerebrospinal fluid cultures from newborns (NBs) admitted to the Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca were studied. Microorganism identification and susceptibility testing were performed using VITEK® 2. The cutoff points for classifying resistance were according to the Clinical and Laboratory Standards Institute. Infections were classified as early-onset sepsis (EOS) or late-onset sepsis (LOS). **Results:** A total of 73 NBs with EOS and 261 with LOS were identified; the incidence rate of EOS was 7.1 events/1000 live births and of LOS was 25.5 events/1000 live births. In both infections, the risk was significantly higher in premature NBs and/or NBs with birth weight < 2500 g. The predominant etiology in all infections was Enterobacterales (63.3%). In EOS, resistance to first-line antibiotics for Enterobacterales was ampicillin 46.6% (27/58) and gentamicin 24.1% (14/58), while in LOS, it was ampicillin 63.7% (186/292) and gentamicin 28.1% (82/292). The second most frequently identified bacteria were Staphylococcus spp. 13.6% (n = 75) with oxacillin resistance of 78.7% (59/75). No ampicillin-resistant Streptococcus spp. or Enterococcus spp. was identified. **Conclusions:** The incidence of EOS and LOS in a Mexican NICU was 7.1 and 25.5 events/1000 live births, and the main etiologies were Enterobacterales and Staphylococcus spp.

Keywords: Bacterial resistance to drugs. Beta-lactamases. Beta-lactam resistance. Anti-bacterial agents. Neonatal sepsis.

Microorganismos identificados en sepsis neonatal y su resistencia a los antimicrobianos en un hospital del occidente de México

Resumen

Introducción: La sepsis neonatal es una enfermedad grave que incrementa la mortalidad neonatal. El objetivo de este estudio fue describir los microorganismos causantes de sepsis neonatal y sus patrones de resistencia en una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). **Métodos:** Estudio transversal basado en una cohorte. Se estudiaron los microorganismos identificados en cultivos de sangre o de líquido cefalorraquídeo de recién nacidos (RN) ingresados en el Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca. La identificación y las pruebas de susceptibilidad se realizaron con VITEK®2. Los puntos de corte para clasificar la resistencia fueron de acuerdo con el Clinical and Laboratory Standards

*Correspondence:

Juan C. Lona-Reyes
E-mail: carloslona5@hotmail.com

Date of reception: 02-01-2025

Date of acceptance: 04-06-2025
DOI: 10.24875/BMHIM.25000002

Available online: 14-08-2025

Bol Med Hosp Infant Mex. 2025;82(4):219-227
www.bmhim.com

1665-1146/© 2025 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Institute. Las infecciones se clasificaron como sepsis neonatal temprana (SNTe) o sepsis neonatal tardía (SNTa). Resultados: Se identificaron 73 RN con SNTe y 261 con SNTa; la tasa de incidencia de SNTe fue de 7.1 eventos/1000 RN vivos y la de SNTa fue de 25.5 eventos/1000 RN vivos. En ambas infecciones, el riesgo fue significativamente mayor en los RN prematuros o con peso al nacer < 2500 g. La etiología predominante en el total de las infecciones fue Enterobacterales, con el 63.3%. En la SNTe, la resistencia a los antibióticos de primera línea para Enterobacterales fue del 46.6% (27/58) para ampicilina y del 24.1% (14/58) para gentamicina, y en la SNTa fue del 63.7% (186/292) para ampicilina y del 28.1% (82/292) para gentamicina. La segunda bacteria más identificada fue Staphylococcus spp., en el 13.6% (75), con resistencia a oxacilina del 78.7% (59/75). No se identificaron Streptococcus spp. ni Enterococcus spp. resistentes a la ampicilina. Conclusiones: La incidencia de SNTe y SNTa en una UCIN en México fue de 7.1 y 25.5 eventos/1000 RN, respectivamente, y las principales etiologías fueron Enterobacterales y Staphylococcus spp.

Palabras clave: Resistencia bacteriana a los medicamentos. Betalactamasas. Resistencia a betalactámicos. Agentes antibacterianos. Sepsis neonatal.

Introduction

Neonatal sepsis is an infection of bacterial, viral, or fungal origin that is associated with systemic manifestations and/or hemodynamic changes leading to increased morbidity and mortality in newborns (NBs). It is classified into early-onset sepsis (EOS), which is usually vertically transmitted from mother to NB and occurs in the first 72 h of life, and late-onset sepsis (LOS), which is horizontally transmitted and occurs after 72 h of life. In NBs who remain hospitalized, the causative microorganisms are acquired nosocomially¹.

Different conditions have been described which are associated with these infections with some of the most relevant maternal factors being age, cervicovaginal or urinary infections, and premature rupture of membranes. For NBs, factors described include prematurity, low birth weight, longer hospital stay, and the use of invasive devices such as central venous catheters, tracheal cannulas, and urinary catheters^{2,3}.

The clinical manifestations of neonatal sepsis are non-specific and include fever, hyporexia, vomiting, respiratory distress, tachycardia, hypotension, irritability, seizures, and hypotonia; the diagnosis is confirmed through blood and/or CSF cultures^{1,2}. The first-line empirical treatment for vertical infections is ampicillin/gentamicin and for horizontally transmitted infections, it is suggested that treatment should be adjusted to the epidemiology and resistance patterns of each hospital center^{3,4}.

In low- and middle-income countries, not all hospitals have access to microbial species identification equipment and antibiograms; thus, therapeutic decisions are based on available epidemiological and microbiological information. The objective of this study was to describe the microorganisms causing neonatal sepsis and their resistance patterns in a neonatal intensive care unit (NICU) in Western Mexico.

Methods

A cross-sectional study nested in a cohort of patients born and hospitalized at the Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca (NHCGJIM) in Jalisco during the period from October 2021 to October 2023.

The hospital serves the general population without social security; the neonatology department includes an NICU with 27 beds and the intermediate therapy with 67 beds; and the gynecology-obstetric service has the maternal-fetal medicine unit that cares for and monitors high-risk pregnancies. There is no maternal screening program for *Streptococcus agalactiae* infection; prenatal antibiotics in pregnant women are prescribed by the physicians in charge and based on risk factors or clinical manifestations.

In the NICU, NBs receiving mechanical ventilation or high-frequency oscillatory ventilation, and sometimes, surfactant, central catheters, and/or umbilical catheters are used. At the NHCGJIM, the empirical regimen for the treatment of neonatal sepsis was ampicillin + gentamicin in EOS and vancomycin + amikacin LOS.

The patient cohort was compiled from the daily birth record in the neonatal department, and the data recorded included date and time of birth, gestational age, birth weight and length, 5-min Apgar score, and maternal age.

The microorganisms identified in patients born at the institution, who were hospitalized and until the date of their discharge were studied, with antimicrobial resistance patterns recorded simultaneously. Microorganisms isolated from NBs from other hospital units, readmissions, or those born at home were not included. The diagnosis of neonatal sepsis was established in patients who presented at least one clinical manifestation of the infection: fever, tachycardia, hypothermia, bradycardia,

hypoactivity, polypnea, hyporexia, diarrhea, or vomiting, along with microbial growth in blood and/or cerebrospinal fluid (CSF) cultures. It was classified as EOS if the event occurred within the first 72 h of life of the NB or LOS if it occurred after.

Specimen collection for microbiological cultures was in accordance with the neonatal sepsis diagnostic protocol of the Ministry of Health, Mexico⁵. Blood and CSF were obtained using aseptic techniques and inoculated into Bact/ALERT PF Pediatric FAN® flasks. Microorganism growth was monitored using the automated Bact/ALERT® 3D system for 7 days. Samples with growth were plated on blood agar, chocolate agar, and MacConkey agar.

Blood cultures were classified as positive if they showed microbiological growth in one or more bottles, except for *Bacillus*, *Micrococcus*, and coagulase-negative *Staphylococcus* spp., in which two or more bottles with growth were necessary to label them as positive. For the diagnosis of meningitis, a positive CSF culture and cytological study with glucose and/or leukocytes outside the normal range were required.

For the identification of bacterial species and the antimicrobial susceptibility tests, calibrated samples of pure microbial cultures were inoculated on cards using colorimetric reagents, the VITEK® 2 system was used. Gram-positive bacteria were inoculated on VITEK® 2 GP identification cards, Gram-negative bacteria on VITEK® 2 GN cards and yeasts on VITEK® 2 YST cards, and were incubated at $35.5 \pm 1^\circ\text{C}$ until results were obtained. The cut-off points of the minimum inhibitory concentrations to classify microorganisms as resistant were in accordance with the criteria proposed by The Clinical and Laboratory Standards Institute⁶.

For the analysis of antimicrobial resistance, bacteria were classified into five groups: *enterobacterales*, non-fermenting bacteria, *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., and *Streptococcus* spp., yeasts were also included in the analysis.

For statistical analysis, frequencies and percentages were presented for qualitative variables and median and interquartile range (IQR) for quantitative variables. The Mann-Whitney U-test was used to compare quantitative variables and the χ^2 or Fisher's exact test for qualitative variables. The incidence of EOS and LOS was estimated and the risk of infection was compared based on gestational age and birth weight. The IBM Statistical Packages for the Social Sciences Statistics version 29 program was used. This protocol was approved by the institution's ethics and research committees, with registration number COFEPRIS 17CI14039116.

Results

During the study period, 10,215 births were recorded, the median gestational age was 38 weeks (maximum 42, minimum 23, IQR = 3), the median birth weight was 2960 g (maximum 5700, minimum 340, IQR = 720), 20.6% (n = 2,106) were premature, and 20.4% (n = 2,079) were born with a weight < 2500 g; the route of birth was cesarean section in 47% (n = 4,798).

A total of 322 NBs with EOS and/or LOS were diagnosed. Among these, the median gestational age was 33.5 weeks (maximum 42, minimum 24, IQR = 6) and the median birth weight was 1,875 g (maximum 4640, minimum 510, IQR = 1,185). Cesarean section was the most common method of birth in 69.3% of the NBs (n = 223), and 74.5% (n = 240) were classified as premature, with a weight < 2500 g in 73.6% (n = 237) and a weight < 1,500 g in 35.1% (n = 113).

85 microorganisms were identified in 73 NBs with EOS, 12 of which presented with EOS and later on LOS; polymicrobial cultures were recorded in 16.4% (12/73). Regarding LOS events, 468 microbial species were recorded in 261 patients, 14.1% (37/261) presented more than one LOS event, and in 10.3% (27/261), the cultures presented more than one microbial species.

The incidence of EOS was estimated at 7.1 events/1000 live births (95% confidence interval [CI] = 5.6-8.9), and LOS was 25.5 events/1000 live births (95% CI = 22.6-28.7). In both infections, the risk was significantly higher in premature patients and/or those with birth weight < 2500 g. The greatest increase in risk for both infections was observed in NBs with a gestational age < 34 weeks and very low birth weight (< 1500 g) (Table 1).

There were a total of 350 *Enterobacterales*, 16.6% (n = 58) in EOS events and 83.4% (n = 292) in LOS; the median age of the NBs at the time of infection was 13 days. 91.4% (n = 320) were isolated in the bloodstream, 4% (n = 14) in CSF and 4.6% (n = 16) in both specimens. In early infections, the predominant bacterial species was *Enterobacter cloacae* (34.5%) and in late infections, *Klebsiella pneumoniae* (47.6%); we observed that *Serratia marcescens* was identified in over 10% of the events in both types of infection (Table 2).

Among *Enterobacterales*, the antibiotics to which the lowest resistance rate was identified were amikacin and meropenem. When comparing the frequency of antibiotic resistance in isolates from EOS and LOS, we observed a significant difference for cefuroxime and ampicillin. Using the automated VITEK® 2 system, the presence of extended-spectrum β -lactamases (ESBL)

Table 1. Risk of early-onset sepsis and late-onset sepsis based on gestational age and birth weight

Early onset sepsis					
Subgroups	Events	Patients	Incidence/1000 RN (95% CI)	Relative Risk (95% CI)	p
Gestational age					
≥ 37 weeks	14	8108	1.72 (0.9-2.9)	1	-
34-36.9 weeks	20	1461	13.5 (8.6-2.1)	7.93 (4.0-15.66)	< 0.001
< 34 weeks	39	646	56.9 (41.7-77.1)	35.13 (19.18-64.3)	< 0.001
Total	73	10,215	7.15 (5.6-8.9)		
Birth weight					
≥ 2500 g	21	8136	2.58 (1.6-3.8)	1	-
1500-2499 g	26	1730	15.03 (10.0-21.7)	5.82 (3.28-10.3)	< 0.001
< 1500 g	26	349	74.5 (49.7-107.6)	28.9 (16.4-50.8)	< 0.001
Total	73	10,215	7.15 (5.6-8.9)		
Late-onset sepsis					
Gestational age					
≥ 37 weeks	71	8037	8.83 (6.9-11.1)	1	-
34-36.9 weeks	66	1395	47.31 (37.1-59.4)	5.36 (3.85-7.45)	< 0.001
< 34 weeks	124	522	237.5 (202.5-275.5)	26.89 (20.37-35.50)	< 0.001
Total	261	10,215	25.5 (22.6-28.7)		
Birth weight					
≥ 2500 g	67	8136	8.23 (6.4-10.4)	1	-
1500-2499 g	101	1730	58.38 (48.0-70.1)	7.08 (5.23-9.61)	< 0.001
< 1500 g	93	349	266.5 (222.1-314.7)	32.36 (24.09-30.47)	< 0.001
Total	261	10,215	25.5 (22.6-28.7)		

was investigated in *Klebsiella* spp. and *Escherichia coli* and strains producing the enzyme were identified in > 40%, without showing a statistically significant difference in *Enterobacterales* from EOS versus LOS (Table 3).

Sixty non-fermenting Gram-negative bacilli were identified, four in EOS events and the rest in late infections; the median age of the NBs at the time of infection was 30.5 days. 95% (n = 57) were isolated from blood, two from CSF and one from both. The four EOS isolates were *Acinetobacter* spp. and no resistance to the antibiotics studied was observed, while in the non-fermenting bacilli of LOS, the antibiotics with the lowest proportion of resistance were ceftazidime and ciprofloxacin (Table 3).

A total of 75 microbial isolates of *Staphylococcus* spp. were identified, 88% (n = 66) were in LOS, the median age of the neonates at the time of infection was 11 days. 70.7% (n = 53) were isolated in blood cultures, 28% (n = 21) in CSF and in one patient in both. Resistance to oxacillin or ceftazidime was significantly more frequent in LOS (Table 3).

Enterococcus spp. infections were identified in 15 events, 86.7% (n = 13) were LOS events. The median age at infection was 36 days. Twelve isolates were from blood and three from CSF. The predominant species was *Enterococcus faecalis*. All isolates were susceptible to ampicillin. Ten infections were due to *Streptococcus*

spp., eight were classified as EOS, and the median age of neonates at diagnosis was 1 day. Nine isolates were from the bloodstream and one from CSF. No resistance to ampicillin or ceftriaxone was recorded in these.

Yeast infections were identified in 36 events, the median age of patients at the time of infection was 20 days, and only two infections occurred in the first 72 h of life. Isolations were in the bloodstream in 83.3% (n = 30), three in CSF and three in both sites. Of the species, four were *Candida albicans* and 89.9% (n = 32) were non-albicans (*Candida guilliermondii*, n = 11; *Candida parapsilosis*, n = 7; *Candida tropicalis*, n = 5; *Candida glabrata*, n = 4; *Candida ciferrii*, n = 2; and one isolate each of *Candida lusitanae*, *Candida famata*, and *Candida krusei*). Four isolates resistant to amphotericin B were identified, two of *C. lusitanae* and one of *C. glabrata* and *C. ciferrii*. One *C. albicans* isolate was resistant to voriconazole and another *C. glabrata* isolate to caspofungin.

Discussion

Unlike in high-income countries where the main cause of EOS is *S. agalactiae*³, in our study, only 4.7% (4/85) were attributed these bacteria and the main cause was *Enterobacterales*. Regarding the patterns of resistance to first-line antibiotics, resistance to ampicillin

Table 2. Microbial isolates by group and species in newborns with neonatal sepsis based on days of extrauterine life

Bacterial group and species	Neonatal sepsis n (%)	EOS < 72 h n (%)	LOS ≥ 72 h n (%)	p
<i>Enterobacterales</i>	350 (63.29)	58 (68.24)	292 (62.39)	0.3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	151	12 (20.7)	139 (47.6)	< 0.001*
<i>Enterobacter cloacae</i>	52	20 (34.5)	32 (11.0)	< 0.001*
<i>Escherichia coli</i>	51	12 (20.7)	39 (13.4)	ND
<i>Serratia marcescens</i>	48	7 (12.1)	41 (14.0)	ND
<i>Klebsiella oxytoca</i>	35	4 (6.9)	31 (10.6)	ND
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3	0 (0)	3 (1.0)	ND
Others**	10	3 (5.1)	7 (2.4)	ND
Non-fermenting bacteria	60 (10.85)	4 (4.71)	56 (11.97)	0.06
<i>Acinetobacter</i> spp.	22	4 (100)	18 (32.1)	0.02*
<i>Pseudomonas</i> spp.	20	0	20 (35.7)	ND
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	12	0	12 (21.4)	ND
<i>Burkholderia cepacia</i>	6	0	6 (10.7)	ND
<i>Staphylococcus</i> spp.	75 (13.56)	9 (10.59)	66 (14.10)	0.38
<i>Staphylococcus</i> coagulase negative**	70	8 (88.9)	62 (93.9)	0.56
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	1 (11.1)	4 (6.1)	ND
<i>Enterococcus</i> spp.	15 (2.71)	2 (2.35)	13 (2.78)	0.9
<i>Enterococcus faecalis</i>	12	1 (50)	11 (11/13)	ND
<i>Enterococcus</i> spp. (no <i>E. faecalis</i>)***	3	1 (50)	2 (2/13)	ND
<i>Streptococcus</i> spp.	10 (1.81)	8 (9.41)	2 (0.43)	< 0.001
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4	4 (50)	0	ND
<i>Streptococcus</i> spp.****	6	4 (50)	2 (2/2)	ND
Yeasts	36 (6.51)	2 (2.35)	34 (7.26)	0.12
<i>Candida non-albicans</i>	32	1 (50)	31 (91.2)	ND
<i>Candida albicans</i>	4	1 (50)	3 (8.8)	ND
Others	7 (1.27)	2 (2.35)	5 (1.07)	0.58
<i>Kocuria rosea</i>	1	0	1	ND
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1	0	1	ND
<i>Ralstonia insidiosus</i>	1	0	1	ND
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	1	0	ND
<i>Listeria innocua</i>	1	1	0	ND
<i>Achromobacter denitrificans</i>	1	0	1	ND
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1	0	1	ND
Total	n = 553 (100)	n = 85 (100)	n = 468 (100)	

*Statistically significant difference (Hypothesis test: χ^2 or Fisher's exact), ND: no difference.**Others: *Citrobacter freundii* (n = 2), *Kluyvera* spp. (n = 3), *Pantoea agglomerans* (n = 2), *Serratia liquefaciens* (n = 2), *Salmonella* spp. (n = 1).****Staphylococcus epidermidis* (n = 35), *Staphylococcus haemolyticus* (n = 15), *Staphylococcus hominis* (n = 17), *Staphylococcus capitis* (n = 1), *Staphylococcus warneri* (n = 1), *Staphylococcus lugdunensis* (n = 1).*****Enterococcus faecium* (n = 1), *Enterococcus durans* (n = 1) and *Enterococcus gallinarum* (n = 1).******Streptococcus mitis* (n = 2), *Streptococcus infantarius* (n = 1), *Streptococcus ovis* (n = 1), *Streptococcus parasanguinis* (n = 1), *Streptococcus pneumoniae* (n = 1).

Table 3. Frequency of antibiotic resistance in *Enterobacterales*, non-fermenting Gram-negative bacilli, and *Staphylococcus* spp. causing neonatal sepsis depending on the type of infection

<i>Enterobacterales</i>				
Category	Antibiotic	EOS, n = 58 (%)	LOS, n = 292 (%)	p
Aminoglycoside	Gentamicin	24.1	28.1	0.9
	Amikacin	1.7	1.0	0.8
Carbapenems	Meropenem	0.0	0.3	0.8
Cephalosporins 2 nd	Cefuroxime	63.8	42.5	0.03*
Cephalosporins 3 rd and 4 th	Cefotaxime	15.5	21.6	0.6
	Ceftriaxone	24.1	34.6	0.12
	Ceftazidime	17.2	26.0	0.53
	Cefepime	25.9	29.5	0.6
Fluoroquinolones	Ciprofloxacin	17.2	21.2	0.82
Penicillins	Ampicillin	46.6	63.7	0.04*
Folate pathway inhibitor	Trimethoprim -sulfamethoxazole	27.6	34.2	0.32
Monobactams	Aztreonam	6.9	5.1	0.5
Extended-spectrum beta-lactamases **		46.4 (13/28)	43.1 (90/209)	0.74
Non-fermenting Gram-negative bacilli				
Category	Antibiotic	EOS, n = 4 (%)	LOS, n = 56 (%)	p
Aminoglycoside	Gentamicin	0.0 (0/4)	25.0 (11/44)	0.5
	Amikacin	0.0 (0/4)	11.5 (3/26)	0.9
Carbapenems	Meropenem	0.0 (0/4)	9.5 (4/42)	0.99
Cephalosporins 3 rd and 4 th	Ceftazidime	0.0 (0/4)	5.1 (2/39)	0.75
	Cefepime	0.0 (0/4)	13.6 (6/44)	0.70
Fluoroquinolones	Ciprofloxacin	0.0 (0/4)	9.3 (4/43)	0.68
Folate pathway inhibitor	Trimethoprim -sulfamethoxazole	0.0 (0/4)	11.9 (5/42)	0.54
<i>Staphylococcus</i> spp.				
Category	Antibiotic	EOS, n = 9 (%)	LOS, n = 66 (%)	p
Aminoglycoside	Gentamicin	44.4	39.4	0.37
Ansamycin	Rifampicin	0.0	4.5	0.51
Anti-staphylococcal penicillins	Oxacillin	44.4	83.3	< 0.001*
Cephameycins	Cefoxitin	33.3	68.2	0.04*
Fluoroquinolones	Levofloxacin	22.2	45.5	0.28
	Moxifloxacin	22.2	21.2	0.18
Folate pathway inhibitor	Trimethoprim sulfamethoxazole	11.1	6.1	0.65
Glycopeptides	Vancomycin	0.0	0.0	0.70
Lincosamides	Clindamycin	55.6	74.2	0.36
Macrolides	Erythromycin	66.7	81.8	0.46

(Continues)

Table 3. Frequency of antibiotic resistance in *Enterobacterales*, non-fermenting Gram-negative bacilli, and *Staphylococcus* spp. causing neonatal sepsis depending on the type of infection (*continued*)

Category	Antibiotic	EOS, n = 9 (%)	LOS, n = 66 (%)	p
Oxazolidinones	Linezolid	0.0	0.0	0.9
Tetracyclines	Tetracycline	44.4	27.3	0.5

*Statistically significant difference (Hypothesis test: χ^2 or Fisher's exact).

**BLEES in *Klebsiella* and *E. coli* species identified using the VITEK 2 system.

was observed in 46.6% and to gentamicin in 24.1%. No *Streptococcus* spp. or *Enterococcus* spp. resistant to ampicillin was identified.

The relevance of the empirical antimicrobial regimen for EOS has been discussed in different studies. Wen et al. performed a meta-analysis that included 88 studies in very low-income countries and similar to our results observed that the main cause of neonatal sepsis was Gram-negative bacilli (60%) and the frequency of resistance to ampicillin and gentamicin was 90 and 40%, respectively, which indicates limitations of the empirical antimicrobial regimen proposed by the World Health Organization (WHO)⁷.

In the BARNARDS cohort study, different antimicrobial regimens for neonatal sepsis were analyzed: ampicillin/gentamicin, ceftazidime/amikacin, amoxicillin/amikacin, and piperacillin-tazobactam/amikacin. NBs treated with ceftazidime-amikacin had a lower mortality rate compared to those treated with ampicillin-gentamicin (hazard ratio 0.3, 95% CI = 0.14-0.72). In this study, Gram-negative bacilli showed resistance to ampicillin in 97.2% and to gentamicin in 70.3%⁸.

Similar to our results, Mohsen et al. observed that the main cause of neonatal sepsis in an Egyptian NICU was *Enterobacterales*; however, the resistance rates to ampicillin-sulbactam, amoxicillin-clavulanic acid, and third-generation cephalosporins were > 90%. Similar to observe in NHCGJIM patients, lower resistance to amikacin compared to gentamicin was noted among aminoglycosides⁹.

Among the *Enterobacterales*, the most clinically relevant resistance mechanisms include the production of ESBLs and AmpC beta-lactamases. Some bacterial species such as *Serratia* spp. and *Enterobacter* spp. contain inducible chromosomal genes for AmpC, meaning that they have the ability to produce the enzymes when exposed to stimuli such as beta-lactam antibiotics^{4,10}. Unlike the epidemiology of neonatal sepsis described in the same institution 10 years earlier by

Lona Reyes et al., an increase in infections caused by *Serratia* spp. and *Enterobacter* spp., as well as yeasts, was observed¹¹.

Mansouri et al.¹⁰ described that 18.4% (59/320) of microbial isolates in neonatal isolates in neonatal sepsis were *Enterobacterales*, among these 100% showed resistance to ampicillin, ceftazidime, and cefotaxime; 100% identified ESBLs; and 84.7% producing Amp C enzymes¹⁰.

A multicenter study conducted in Delhi, India, reported an incidence of neonatal sepsis of 21.8 events/1000 live births. In contrast to the NHCGJIM study, infections occurred in the first 3 days of life and the predominant bacterial species were *Acinetobacter* spp. and *Klebsiella* spp., with a frequency of resistance to carbapenems of 78% and 35%, respectively¹². In our study, resistance to carbapenems was < 1% in *Enterobacterales* and 9.5% among non-fermenting Gram-negative bacilli.

In a study by Lee et al.,¹³ the predominant bacteria in EOS were *Streptococcus* spp., and in late infections, coagulase-negative *Staphylococcus* and *E. coli*. They observed that most *Staphylococcus* spp. was methicillin resistant, and Gram-negative bacilli showed > 85% ampicillin resistance. In another study, Al-Shehab et al.¹⁴ reported that the predominant bacteria in EOS and LOS were coagulase-negative *Staphylococcus*, and infections caused by Gram-negative bacilli were mainly LOS, with *Klebsiella* spp. being the predominant bacillus.

Similar to our results, Geleta et al.¹⁵ described that in both EOS and LOS, the predominant microorganisms were Gram-negative bacilli (73.2%), mainly *K. pneumoniae*. They also described that 68.3% of the Gram-negative bacilli were producers of extended-spectrum beta-lactamases.

Antibiotics are one of the most frequently prescribed medications in NBs admitted to the NICU; however, only 20% of patients to whom they are administered have a microbiologically confirmed infection. This

scenario generates selective pressure and favors an increase in the rates of antimicrobial resistance. In low-income countries, inappropriate antibiotic prescription is higher compared to high-income countries (31% vs. 18%, $p = 0.001$)¹⁶.

To reduce the inappropriate use of antibiotics, the WHO proposes classifying drugs into three categories based on availability: accessible, under surveillance, and reserve⁸ in addition to implementing "Antimicrobial Use Optimization Programs" that have proven effective in achieving appropriate prescriptions¹⁶.

The results of this study offer valuable insight into antibiotic resistance patterns in microorganisms causing neonatal sepsis in a NICU, informing decisions on empirical antimicrobial regimens for NBs with suspected sepsis. Cook et al. reported a significant increase in mortality risk among children with sepsis who received inadequate empirical antimicrobial regimens¹⁷.

In NBs from NHCGJIM, the conditions that led to admission to the NICU in a high percentage required invasive interventions such as mechanical ventilation or central catheters, reflecting the predominance of bacterial agents most likely acquired horizontally.

We observed that the empirical antimicrobial regimen for EOS used in the NHCGJIM was not appropriate. The results of this study led to a change in regimens for EOS (ampicillin + amikacin) and for LOS (meropenem or vancomycin + amikacin, based on risk factors and history of antimicrobial exposure). We suggest ongoing epidemiological monitoring of the main microorganisms and their resistance patterns to adjust these regimens to the best therapeutic options with the lowest adverse effects and costs.

The limitations of this study include the limited number of bacterial isolates analyzed in certain subgroups and the fact that data were obtained from a single hospital center. Another limitation is the classification of neonatal sepsis based on the NB's age. Microorganisms typically described as LOS, such as *Acinetobacter* spp., *Candida* spp., or *Staphylococcus* spp., were identified in patients with EOS. This could be due to a nosocomial infection since the first hour of life or an intrauterine infection in women with high-risk pregnancies undergoing invasive *in utero* interventions.

Conclusion

The incidence of EOS and LOS in a Mexican NICU was 7.1 and 25.5 events/1000 live births, and the main etiologies were *Enterobacterales* and *Staphylococcus*

spp. Among *Enterobacterales*, the antibiotics to which the lowest resistance rate was identified were amikacin and meropenem. Resistance to oxacillin or cefoxitin in *Staphylococcus* spp. was significantly more frequent in LOS.

Funding

The authors declare that they have not received funding.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The authors declare that no experiments involving humans or animals were conducted for this research.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The authors have followed their institution's confidentiality protocols, obtained informed consent from patients, and received approval from the ethics committee. The SAGER guidelines were followed according to the nature of the study.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing of this manuscript.

References

1. Rallis D, Giapros V, Serbis A, Kosmeri C, Baltogianni M. Fighting antimicrobial resistance in neonatal intensive care units: rational use of antibiotics in neonatal sepsis. *Antibiotics* (Basel). 2023;12:508.
2. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and late infections in newborns: where do we stand? A review. *Pediatr Neonatol*. 2016;57:265-73.
3. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, Committee on fetus and newborn; committee on infectious diseases. Management of neonates born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018;142:e20182894.
4. Folgori L, Bielicki J, Heath PT, Sharland M. Antimicrobial-resistant gram-negative infections in neonates: burden of disease and challenges in treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30:281-8.
5. Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Sepsis Neonatal. Guía de Evidencias y Recomendaciones: guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2019. Available from: <https://www.actuamed.com.mx/informacion-medica/diagnostico-tratamiento-y-pronostico-de-la-sepsis-neonatal> [Last accessed on 2021 Feb 01].
6. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, M100. 30th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
7. Wen SC, Ezure Y, Rolley L, Spurling G, Lau CL, Riaz S, et al. Gram-negative neonatal sepsis in low- and lower-middle-income countries and WHO empirical antibiotic recommendations: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2021;18:e1003787.
8. Thomson KM, Dyer C, Liu F, Sands K, Portal E, Carvalho MJ, et al. Effects of antibiotic resistance, drug target attainment, bacterial pathogenicity and virulence, and antibiotic access and affordability on outcomes in neonatal sepsis: an international microbiology and drug evaluation prospective substudy (BARNARDS). *Lancet Infect Dis*. 2021;21:1677-88.

9. Mohsen L, Ramy N, Saied D, Akmal D, Salama N, Abdel Haleim MM, et al. Emerging antimicrobial resistance in early and late-onset neonatal sepsis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:63.
10. Mansouri S, Savari M, Malakian A, Abbasi Montazeri E. High prevalence of multidrug-resistant *Enterobacterales* carrying extended-spectrum beta-lactamase and AmpC genes isolated from neonatal sepsis in Ahvaz, Iran. *BMC Microbiol*. 2024;24:136.
11. Lona Reyes JC, Verdugo Robles MÁ, Pérez Ramírez RO, Pérez Molina JJ, Ascencio Esparza EP, Benítez Vázquez EA. Etiology and antimicrobial resistance patterns in early and late neonatal sepsis in a neonatal intensive care unit. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113:317-23.
12. Investigators of the Delhi Neonatal Infection Study (DeNIS) collaboration. Characterisation and antimicrobial resistance of sepsis pathogens in neonates born in tertiary care centres in Delhi, India: a cohort study. *Lancet Glob Health*. 2016;4:e752-60.
13. Lee P, Sin E, Yip KT, Ng K. A 10-year study of neonatal sepsis from Tuen Mun hospital, Hong Kong. *Pathogens*. 2025;14:276.
14. Al-Shehab M, Abdul-Ghani R, Elnemr M, Al-Qadasi F, Alabsi G, Farie W, et al. Comparison of risk factors, clinical characteristics, laboratory findings and bacterial etiology between early-onset and late-onset neonatal sepsis in Sana'a City, Yemen. *BMC Pediatr*. 2025; 25:208.
15. Geleta D, Abebe G, Tilahun T, Gezahegn D, Workneh N, Beyene G. Phenotypic bacterial epidemiology and antimicrobial resistance profiles in neonatal sepsis at Jimma medical center, Ethiopia: insights from prospective study. *PLoS One*. 2024;19:e0310376.
16. Prusakov P, Goff DA, Wozniak PS, Cassim A, Scipion CE, Urzúa S, et al. A global point prevalence survey of antimicrobial use in neonatal intensive care units: the no-more-antibiotics and resistance (NO-MAS-R) study. *EClinicalMedicine*. 2021;32:100727.
17. Cook A, Hsia Y, Russell N, Sharland M, Cheung K, Grimwood K, et al. Association of empiric antibiotic regimen discordance with 30-day mortality in neonatal and pediatric bloodstream infection-a global retrospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40:137-43.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Desarrollo de un sistema nacional de monitoreo diario de capacidad y demanda de las unidades de cuidados intensivos pediátricos durante una epidemia respiratoria en Uruguay

Mariana Cosío¹, Nicolás Monteverde-Fernández^{2,3*}, Cristóbal Carvajal⁴, Héctor Telechea¹
y Sebastián González-Dambrauskas^{1,2}

¹Unidad de Cuidados Intensivos de Niños, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Facultad de Medicina, Universidad de la República - Montevideo, Uruguay; ²Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica (LARed Network); ³Sociedad Uruguaya de Neonatología y Pediatría Intensiva (SUNPI), Montevideo, Uruguay; ⁴Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae, Santiago de Chile, Chile

Resumen

Introducción: Se desarrolló una herramienta en línea para el monitoreo nacional de la ocupación de camas de unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) y se implementó durante 12 semanas del invierno de 2023 en Uruguay. **Métodos:** Mediante una encuesta diaria de 5 minutos a cada UCIP, se recopiló la capacidad de camas operativas, las tasas de ocupación, la demanda de ventilación mecánica invasiva y el número de niños admitidos por infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB). Se utilizó la plataforma del software REDCap para la captura de datos. **Resultados:** Se recolectaron datos del 100% ($n = 20$) de las UCIP uruguayas, el 68% ubicadas en Montevideo, con 2.72 camas de UCIP por 10.000 menores de 18 años, y el 32% en el resto del país, con 0.86 camas de UCIP por 10.000 menores de 18 años. La tasa de ocupación de camas promedio nacional fue del 55.5%, con una marcada variabilidad entre centros (32 a 86%). Durante la semana epidemiológica (SEPI) 28 se evidenció una expansión del sistema en un 36% respecto al valor inicial de camas operativas. El mayor porcentaje de ocupación de camas se observó entre las SEPI 25 y 28, cuando el promedio fue superior al 70%, alcanzando un máximo del 78% durante la SEPI 26, coincidiendo con el pico epidemiológico de incidencia acumulada de IRAB en menores de 15 años. **Conclusiones:** En Uruguay, fue posible la implementación de una herramienta nacional de monitoreo de camas de UCIP, la cual evidenció que las tasas de ocupación no alcanzaron niveles críticos. Sin embargo, se encontraron diferencias regionales y entre centros que merecen más estudio para optimizar la gestión del sistema.

Palabras clave: Gestión de la información. Almacenamiento y recuperación de información. Unidad de cuidados intensivos pediátricos. Asignación de recursos. Infecciones del tracto respiratorio.

Development of a national daily monitoring system for demand and capacity of pediatric intensive care units during a respiratory epidemic in Uruguay

Abstract

Background: An online tool for national monitoring of pediatric intensive care unit (PICU) bed occupancy was developed and implemented for 12 weeks in the winter of 2023 in Uruguay. **Methods:** Using a daily 5-minute survey in each PICU, operational bed capacity, occupancy rates, invasive mechanical ventilation demand, and the number of children admitted for acute lower respiratory infections (ALRI) were collected. The REDCap software platform was used for data capture. **Results:** Data were

*Correspondencia:

Nicolás Monteverde-Fernández

E-mail: nmonteverdefernandez@live.com

1665-1146/© 2025 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permayer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 21-08-2024

Fecha de aceptación: 04-06-2025

DOI: 10.24875/BMHIM.24000109

Disponible en internet: 14-08-2025

Bol Med Hosp Infant Mex. 2025;82(4):228-237

www.bmhim.com

collected from 100% ($n = 20$) of Uruguayan PICUs, 68% located in Montevideo, with 2.72 PICU beds per 10,000 children under 18 years of age, and 32% in the rest of the country, with 0.86 PICU beds per 10,000 children under 18 years of age. The national average bed occupancy rate was 55.5%, with marked variability between centers (32% to 86%). During epidemiological week (SEPI) 28, the system expanded by 36% compared to the initial value of operational beds. The highest percentage of bed occupancy was observed between SEPIs 25 and 28, when the average was above 70%. This peak reached 78% during SEPI 26, coinciding with the epidemiological peak of cumulative incidence of LRTI in children under 15 years of age. **Conclusions:** In Uruguay, a national ICU bed monitoring tool was implemented, which showed that occupancy rates did not reach critical levels. However, regional and inter-center differences were found that warrant further study to optimize system management.

Keywords: Information management; Information storage and retrieval; Pediatric intensive care unit; Resource allocation; Respiratory tract infections.

Introducción

La ocupación en las unidades de cuidados intensivos (UCI) pediátricos (UCIP) es uno de los parámetros que se utilizan en todo el mundo como indicador de la calidad de la atención en las UCI, y puede correlacionarse con la tensión asistencial¹. Este concepto se refiere al desajuste entre la disponibilidad de recursos y la demanda de admisión, que puede comprometer la calidad de los cuidados². Aunque el nivel óptimo de ocupación no está establecido, una revisión concluyó que un 70-75% sería aceptable¹. Niveles mayores del 80-85% se podrían asociar a mayores mortalidad y tasa de reingresos en adultos, aumento de la gravedad de los pacientes por admisiones demoradas, aumento de desvíos y traslados hospitalarios, suspensión de cirugías electivas y altas prematuras, entre otros¹. Sin embargo, estas estimaciones no fueron investigadas en el contexto de las UCIP, por lo que el porcentaje óptimo no está definido. Durante los meses de invierno (típicamente de junio a septiembre en el hemisferio sur), las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) son las principales causantes del aumento de las admisiones en las UCIP, con un incremento estacional de la tensión asistencial³⁻⁵. Las variaciones de la tensión asistencial en las UCIP pueden ser muy altas; por ejemplo, en el Reino Unido, la ocupación de las UCIP anual mínima reportada en 2015 fue del 68%, llegando al 99% en el pico invernal⁵.

En el año 2008, en Uruguay se creó el Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS) que articula la financiación y la complementación de servicios entre hospitales públicos y privados para garantizar la asistencia sanitaria a toda la población^{6,7}. Uno de los servicios que asegura el SNIS es la posibilidad de disponer de camas de UCIP para los niños que las requieran. En 2011, el 21.8% (716,416) de la población nacional (3,286,314 habitantes) tenían menos de 14 años⁸. Un censo nacional realizado en junio del mismo año por

la Sociedad Uruguaya de Neonatología y Pediatría Intensiva (SUNPI) encontró que Uruguay contaba con 29 UCIP con capacidad de 296 camas⁹. Montevideo, la capital nacional, donde vive la mitad de la población del país, contaba con 19 UCIP (65%), nucleando el 77% de las camas⁹. Ajustado por el censo poblacional nacional, Uruguay contaba con una dotación de 41 camas de UCIP por cada 100,000 menores de 14 años⁸. Sin embargo, 16 de las UCIP uruguayas eran llamadas «polivalentes», pues admitían niños con enfermedades vinculadas a prematurez, por lo que la tasa de camas de UCIP por habitantes pudo ser sobreestimada. A efectos comparativos, en 2016, en los Estados Unidos de América había 344 UCIP, con 8 camas por cada 100,000 niños, algo más que las 5.7 camas por cada 100,000 niños reportadas en 2001¹⁰. En 2020, en el Reino Unido se reportaron 369 camas¹¹ para un total de 67,000,000 habitantes, de los cuales 11,704,900 eran menores de 14 años¹², lo que representa una relación de 3.2 camas por cada 100,000 niños. Por otro lado, el grado de tensión asistencial desarrollado anualmente en las UCIP de Uruguay es incierto, ya que si bien en 2011 se reportó una ocupación global promedio del 56%⁹, esta pudo ser infraestimada tomando en cuenta que varias unidades eran polivalentes.

Durante la pandemia de COVID-19, la importante sobrecarga de las UCI de adultos en todo el mundo motivó que algunos países generaran sistemas en línea de monitoreo nacional de capacidad y demanda de camas de UCI. En Australia, por ejemplo, se desarrolló el CHRIS (*Critical Health Resources Information System*)¹³, un sistema de fácil implementación en el que cada UCI ingresaba sus datos dos veces al día y accedía a los datos de camas de UCI disponibles en tiempo real, lo que permitió optimizar recursos y derivar pacientes críticos a hospitales con mayor capacidad¹³. Similares sistemas se organizaron en algunos países de Latinoamérica. En Chile, la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva (SOCHIMI) y la Facultad de

Medicina de la Universidad Finis Terrae (UFT) realizaron una encuesta nacional sobre ocupación del 98.3% de las UCIP^{14,15} y del 95.1% de las UCIP¹⁶. Tanto en el caso de CHRIS en Australia como en la encuesta SOCHIMI-UFT en Chile, la información fue accesible para las instituciones gubernamentales de salud, posibilitando acciones coordinadas en caso de saturación de los servicios^{13,15}. Sin embargo, dado que la ocupación de las UCIP durante la COVID-19 estuvo en mínimos históricos¹⁷, hasta nuestro conocimiento no se desarrollaron sistemas de monitoreo de las UCIP regionales similares durante la COVID-19 ni fuera de ella. Aunque en Uruguay el Ministerio de Salud Pública difundió información sobre la ocupación de las UCIP de adultos durante la pandemia de COVID-19¹⁸, todavía el país no cuenta con un sistema de monitorización diario en tiempo real de la ocupación nacional de las UCIP que permita evaluar el aumento de la tensión asistencial durante las epidemias invernales.

El objetivo primario del presente trabajo fue implementar una herramienta de monitoreo en línea que permita evaluar la actividad diaria del 100% de las UCIP del Uruguay durante el transcurso de una epidemia respiratoria invernal. El objetivo secundario fue obtener datos diarios de la estructura y del rendimiento del sistema de UCIP nacionales, y conocer el número de camas operativas a tiempo real y su variación interinstitucional, así como evaluar el impacto de las IRAB sobre la ocupación global de las UCIP en el país.

Métodos

Diseño del proyecto y centros participantes

Este fue un trabajo colaborativo desarrollado entre investigadores de la SUNPI y de las facultades de medicina de la Universidad Finis Terrae (Chile) y la Universidad de la República (Uruguay). Todos los centros hospitalarios (tanto privados como públicos) con capacidad de UCIP del Uruguay fueron invitados a participar en forma directa. Se incluyeron el 100% de las UCIP nacionales. Las UCIP mixtas o polivalentes fueron incluidas, pero solo se consideraron en el monitoreo las camas ocupadas por niños mayores de 1 mes (sin patología perinatal) y menores de 15 años. Se excluyeron las UCIP cardiológicas y neonatales exclusivas. Los centros participantes fueron numerados al azar y anonimizados por los investigadores durante el proceso de análisis de los datos agregados. Para participar del

proyecto, los centros contaron con las autorizaciones institucionales pertinentes.

Cada centro nombró un integrante referente de su equipo encargado de la comunicación diaria directa con los investigadores del proyecto, a efectos de coordinar el envío de datos diarios de ocupación y recibir retroalimentación (reporte diario) para su análisis interno.

Las direcciones espaciales de cada centro fueron georreferenciadas para su discriminación territorial y análisis posterior.

Diseño del monitor

Las selección de las variables a recolectar por el monitor, el diseño y la construcción del proyecto de captura y visualización de datos fueron determinados y diseñados por un equipo de expertos en informática biomédica de Chile y de intensivistas pediátricos de Uruguay, con experiencia en estudios multicéntricos internacionales, utilizando el *software* REDCap (*Research Electronic Data Capture*).

Para la visualización de los datos se utilizó el *software* Looker Studio¹⁹, una herramienta *online* gratuita para la creación de reportes y *dashboards*. Se utilizaron la API (*Application Programming Interface*) de REDCap y un conector desarrollado en *gscript*²⁰ para conectar de manera *online* REDCap con Looker Studio y mantener una armonía de criterios entre ambos programas de manera directa y sin sobrecarga de tareas para la entrada de datos. Los datos se administraron y almacenaron en el servidor REDCap de la Universidad Finis Terrae.

Variables del monitor

Las variables colectadas fueron el número de camas habilitadas u operativas ese día por UCIP, el número de camas ocupadas, el número de pacientes con patología respiratoria como causa principal de admisión a la UCIP, el número de pacientes en ventilación mecánica invasiva (VMI), el número de altas con retraso en el egreso mayor de 6 horas, y la posibilidad de apertura de camas y expansión de la UCIP.

Implementación del monitor: fuente y proceso de captura de datos

El equipo investigador elaboró un censo diario consistente en siete preguntas dirigidas a cada UCIP (Tabla 1). Durante el periodo del estudio y en forma diaria, un miembro del equipo investigador se contactó

Tabla 1. Cuestionario administrado diariamente en cada unidad de cuidados intensivos pediátricos

¿Con cuántas camas habilitadas cuentan el día de hoy?
 ¿Cuántas de estas camas están ocupadas?
 ¿Cuántas camas están ocupadas hoy por pacientes cuya causa principal de ingreso sea patología respiratoria?
 ¿Cuántos pacientes requieren hoy asistencia ventilatoria mecánica?
 ¿Pueden recibir ingresos de su institución hoy más allá de estas camas habilitadas?
 ¿Tienen capacidad de abrir una nueva cama para recibir a un paciente externo a su institución?
 ¿Cuántos pacientes demoraron más de 6 horas en salir de la unidad una vez estuvo coordinada su alta?

en forma directa por vía mensajería telefónica con el referente de cada UCIP para responder el cuestionario. El censo era enviado cada mañana a las 8 a.m. y se definió como punto de corte las 2 p.m. para obtener información final. Luego de obtenidas las respuestas, la información fue cargada manualmente por los investigadores en la plataforma REDCap diseñada.

Diariamente los investigadores realizaron una devolución a los referentes de las UCIP mediante el envío de un reporte diario estandarizado con la situación nacional de ocupación, utilizando una visualización directa (captura de pantalla) de los datos agregados del monitor (Fig. 1).

La herramienta permitía a los investigadores filtrar los datos según fecha, procedencia y centro utilizando el *display* del visualizador de datos (Fig. 1). Mediante estos filtros de la herramienta podían visualizarse en forma separada según la ubicación geográfica de la UCIP y la fecha, agregando las mismas según fueran localizadas en Montevideo (que concentra la mitad de la población total) o fuera de la capital; estas fueron agrupadas en «MVD-Capital» e «INN-Interior», respectivamente, para su representación gráfica.

La implementación del monitor comenzó el 18 de junio de 2023 y continuó en forma ininterrumpida hasta el 13 de septiembre de 2023 (87 días en total).

Análisis estadístico posterior a la implementación

Una vez finalizado el periodo de implementación de la herramienta, los investigadores realizaron un análisis con los datos agregados durante el estudio. Se analizaron el porcentaje y la variabilidad de ocupación de las UCIP, y la tensión del sistema, a lo largo del tiempo de estudio. Para ello se exportaron los datos agregados desde el *software* REDCap hacia planillas de

Microsoft Excel (Office 360) y posteriormente se utilizó el paquete estadístico Jamovi²¹. Se aplicó la prueba de Mann-Whitney para las variables analizadas, ya que no fueron de distribución normal. Se consideró que existían diferencias estadísticamente significativas con $p < 0.05$. Para el ajuste de tasas de ocupación y camas por habitantes se utilizaron los datos preliminares del censo poblacional de 2023²³.

Se utilizó el calendario epidemiológico de 2023 de Uruguay para correlacionar los datos de ocupación de las UCIP con su respectiva semana epidemiológica (SEPI), y así poder cotejar las observaciones del monitoreo de las UCIP con los datos de la vigilancia epidemiológica de IRAB graves realizada por el ministerio de salud nacional²¹.

Resultados

Distribución territorial nacional, características y capacidad de las UCIP

El periodo de estudio fue el correspondiente a las SEPI 25 a 37, y se logró captar el 100% de las UCIP ($n = 19$) funcionantes en Uruguay que cumplieron los criterios de inclusión. Una de las 19 UCIP comenzó a funcionar en julio de 2023.

Como se muestra en la figura 2, la distribución territorial de las UCIP mostró que 12 (63%) se encontraban en Montevideo y 7 en el resto del territorio nacional. Cinco eran públicas y 14 privadas. De las 19 UCIP, 4 eran mixtas o polivalentes (UCIP/neonatal), considerando en este estudio únicamente las camas habilitadas para pacientes pediátricos. Respecto a la capacidad de las UCIP, 14 (73%) tenían 6 o menos camas habilitadas, 3 (16%) tenían entre 6 y 12 camas habilitadas y 2 (11%) tenían más de 12 camas habilitadas diariamente.

El promedio nacional de todo el sistema sanitario durante la epidemia fue de 123 camas habilitadas diariamente (máximo de 144 en la SEPI 28 y mínimo de 106 en la SEPI 35), lo que indexado por población menor de 14 años en el país²² supone una tasa de 19.8 camas por cada 100,000 niños. El 68% de las camas se concentraron en la capital del país, Montevideo.

Tasas de ocupación de las UCIP

El porcentaje promedio de ocupación de las UCIP fue del 55.5%, aunque esta fue variable, como muestra la figura 3, con promedios de ocupación del 32% al 86% según la unidad considerada. No se

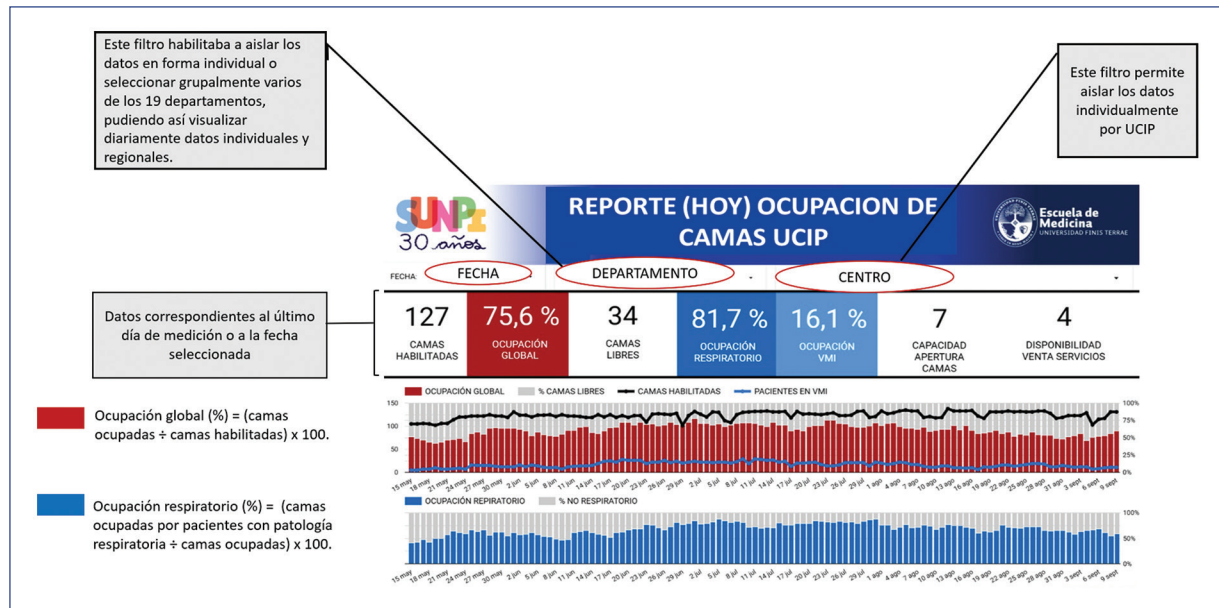


Figura 1. Vista general de la interfaz del tablero del control del monitor. La figura muestra los principales indicadores de capacidad de las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), tal como los presenta el tablero de monitoreo una vez que los datos son cargados en el programa. El ejemplo mostrado corresponde al tablero de control del monitor del día 9 de septiembre e incluye el número total de camas operativas ese día (camas habilitadas = 127), la tasa de ocupación general (ocupación global = 75.6%), el número de camas libres (camas libres = 34), el porcentaje de ocupación por pacientes respiratorios (ocupación respiratorio = 81.7%), el porcentaje de pacientes en ventilación mecánica (VMI) (ocupación VMI = 16.1%), el número de UCIP con capacidad de habilitar una cama adicional para ingresos internos (cantidad apertura cama = 7) y el número de UCIP con disponibilidad para recibir derivaciones de otros hospitales (disponibilidad venta de servicios = 4). En el gráfico superior del monitor, las barras rojas muestran el porcentaje de la ocupación global. La línea negra continua indica la evolución diaria del número de camas operativas. La línea azul corresponde a los pacientes que ocupan VMI. En el gráfico inferior, las barras azules representan el porcentaje de la ocupación por pacientes respiratorios. Cada barra y punto representan los datos de un día, siendo el más a la derecha el correspondiente al día actual. La herramienta permite filtrar y visualizar la información por fecha, región geográfica (departamento) y centro participante (UCIP). Los investigadores compartieron diariamente el informe general como se muestra en la figura y enviaron a cada UCIP su tablero personalizado con los datos filtrados de su centro.

observaron diferencias estadísticamente significativas entre la ocupación de las UCIP de Montevideo y las del interior.

Como puede verse en la [figura 4](#), el mayor porcentaje de ocupación de camas de UCIP en todo el país se observó entre las SEPI 25 y 28, cuando el promedio fue superior al 70%, con un máximo del 78% en la SEPI 26. Este periodo coincidió con el pico epidemiológico de incidencia acumulada de IRAB en menores de 15 años reportadas durante 2023 por el Ministerio de Salud Pública²¹. A partir de la SEPI 29 y hasta la 37 se observó una caída mantenida del porcentaje de ocupación promedio nacional.

En forma global, durante el periodo estudiado, el 75% de la ocupación diaria promedio de las UCIP correspondía a pacientes respiratorios, con una diferencia significativa

entre el interior (resto del país) y Montevideo (83% vs. 71%; $p < 0.05$). El porcentaje de camas ocupadas por pacientes en VMI fue significativamente mayor en Montevideo que en el interior (19.9% vs. 14.7%; $p < 0.05$). Se constató una amplia variabilidad estacional del porcentaje de niños en VMI.

Durante la mayor parte del periodo monitorizado, las UCIP del interior del país (todos los departamentos, excluyendo Montevideo) tuvieron la posibilidad de expandir su capacidad (90.2% de los días relevados) y recibir pacientes derivados desde otros centros (67%). Sin embargo, las UCIP de Montevideo mostraron capacidad de expansión (apertura de camas) solo durante el 49.2% del periodo, y de recibir pacientes externos (venta de servicios) durante el 23.3% de dicho periodo.

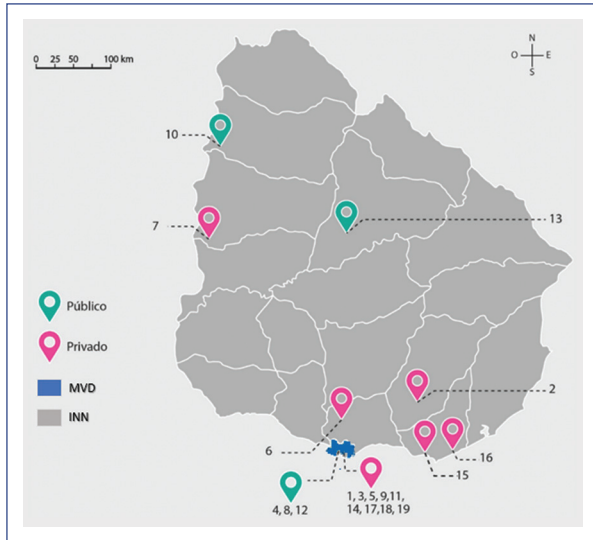


Figura 2. Distribución territorial de las unidades de cuidados intensivos pediátricos en Uruguay (según la división política nacional de Uruguay en 19 departamentos). INN: interior (todos los departamentos con excepción de Montevideo); MVD: Montevideo (ciudad capital).

Discusión

Nuestro estudio muestra que es factible la implementación de una herramienta informática diaria de monitoreo de actividad de las UCIP en el ámbito nacional, lo cual resulta especialmente útil durante las epidemias respiratorias. A su vez, pudimos obtener datos estructurales sanitarios importantes que muestran que: 1) existe una importante concentración de UCIP en la capital del país; 2) la mayoría de las UCIP tienen un tamaño pequeño y son privadas; 3) la cantidad de camas de UCIP en Uruguay es comparable a la de los países de altos ingresos; y 4) aunque las tasas de ocupación invernales no alcanzaron globalmente niveles críticos, se encontró una gran variabilidad de ocupación entre centros y la tensión asistencial se asoció principalmente a patología respiratoria, coincidiendo con el pico en la epidemia de IRAB. Estos aspectos se abordarán en detalle más adelante.

Otras herramientas informáticas de este tipo han sido aplicadas previamente. En Australia, Pilcher et al.¹³ reportaron el monitoreo en tiempo real con herramientas en línea similares, para toda la estructura y la capacidad de cuidados críticos (adultos y pediátricos) durante la pandemia de COVID-19, obteniendo valiosa información para la toma de decisiones en un momento de aumento excepcional de la demanda asistencial. En nuestra experiencia, la implementación de

la herramienta fue de baja complejidad, pero se realizó durante un periodo acotado de tiempo, por lo que futuras investigaciones deberán ahondar en la sostenibilidad en el tiempo del monitoreo en un país como el nuestro. Por otro lado, consideramos que los datos estructurales surgidos de nuestra investigación aportan información importante para la toma de decisiones sanitarias.

Con respecto a la distribución de las UCIP en el territorio nacional, Uruguay sigue la tendencia mundial de países tanto de altos como de bajos ingresos^{10,24-31}, con la mayor concentración de camas de UCIP en las áreas más densamente pobladas. Si bien las camas de UCIP habilitadas en Montevideo son el doble respecto a las del resto del país (interior), los últimos datos poblacionales de 2023 muestran que el 59% de la población pediátrica de Uruguay residía en el interior y el 41% en Montevideo²². En época de epidemia respiratoria, es posible que esto lleve a un aumento de los traslados hacia la capital del país. Aunque se ha postulado que la regionalización de los cuidados críticos mejora los resultados de los pacientes^{32,33}, hay escasa evidencia sobre el impacto de la distancia de los traslados en los resultados³³. Un estudio multicéntrico realizado en Uruguay encontró que el porcentaje de pacientes con bronquiolitis que requirieron traslados de más de 50 km fue significativamente mayor en las UCIP del interior del país, y tuvieron mayor gravedad respecto a las UCIP de Montevideo³⁴. Por otro lado, un estudio canadiense mostró un aumento en la mortalidad en la fase aguda de aquellos pacientes trasladados en comparación con los que ingresaron a la UCIP directamente desde el servicio de urgencias del mismo hospital pediátrico³². Esta inequidad en el acceso poblacional es un hallazgo preocupante que debería ser analizado con detenimiento y considerado en futuras estrategias sanitarias.

Con respecto a la capacidad de las UCIP en Uruguay, la mayoría (63%) son unidades pequeñas, con 6 camas habilitadas o menos, y solo el 11% cuentan con más de 12 camas habilitadas. En comparación, un estudio de las UCIP en España en 1996 registraba un 48% de UCIP pequeñas y un 25% con más de 12 camas habilitadas³⁰. En cuanto a la relación poblacional del número de camas de UCIP para menores de 14 años, Uruguay cuenta con 19.8 camas por cada 100,000 menores de 14 años, mientras países como Gran Bretaña o los Estados Unidos de América no superan las 10 camas por cada 100,000 menores de 14 años^{11,12}.

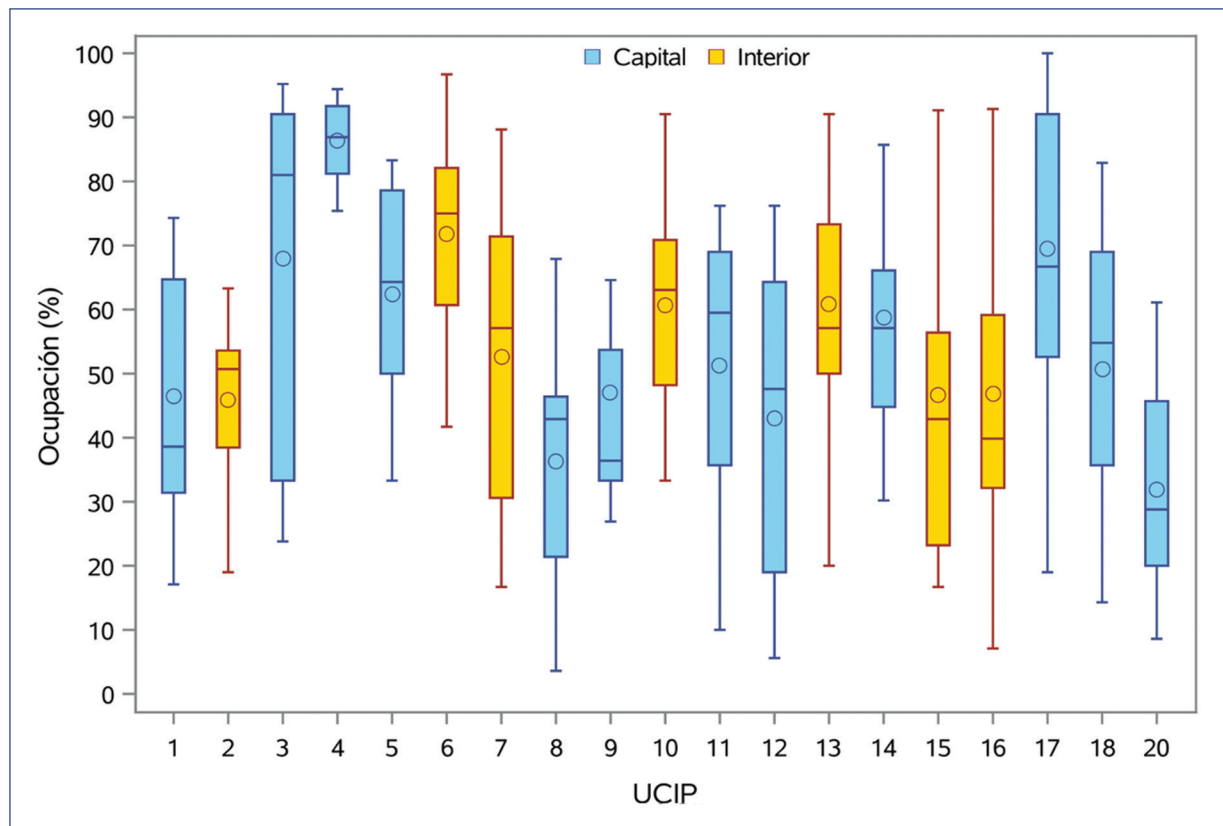


Figura 3. Porcentaje de ocupación de camas (camas ocupadas/camas habilitadas $\times 100$) en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) de la capital (azul) y del interior de Uruguay (amarillo) durante 13 semanas del invierno (semanas epidemiológicas 25-37). En cada *boxplot*, los círculos indican la media y las líneas horizontales indican la mediana.

En lo referente a los niveles de ocupación, nuestro monitoreo pudo comprobar una ocupación nacional crítica de camas de UCIP durante la epidemia de 2023, con riesgo de saturación del sistema asistencial en el pico epidemiológico (SEPI 25-28). Aunque la ocupación promedio global durante los 90 días del estudio fue del 55%, se registró un nivel de ocupación sostenido por encima del 70% entre las SEPI 25 y 28, llegando a un pico máximo promedio del 78%. Por otro lado, observamos una importante variabilidad entre las UCIP, con momentos de mayor tensión asistencial en algunas en particular (Fig. 3). Comparando estas cifras con datos internacionales, por ejemplo, en Gran Bretaña, durante 2015, se reportaron unos niveles de ocupación mínimos estivales del 68%, alcanzando niveles críticos del 99% en los meses invernales, mayormente por admisiones no planificadas de niños con patología respiratoria y menores de 1 año⁵.

En cuanto al promedio de pacientes con VMI, registramos un nivel de ocupación significativamente mayor

en la capital que en el interior del país (19.9% vs. 14.4%). Esto podría deberse a la derivación de pacientes desde el interior a las UCIP de la capital, ya sea por gravedad o por falta de especialistas o de equipamiento para su atención en el lugar de origen. El porcentaje de pacientes que requieren VMI en las UCIP varía ampliamente según los países: el 32-45.5% en España^{30,35}, el 64% en Francia³⁶ y el 35% en un estudio que incluía UCIP de Latinoamérica y de Europa, principalmente de Argentina y de España³⁷. En Uruguay, otros trabajos han encontrado tasas de VMI similares a las de nuestro estudio³⁴.

Aunque por el diseño de este estudio no logramos identificar cuáles eran las principales causas de VMI ni el nivel de complejidad de los pacientes admitidos, parece claro que la mayoría de los niños ingresados durante el pico invernal no requirieron cuidados críticos complejos, e incluso la mayoría de ellos no precisaron VMI, sino cuidados respiratorios no invasivos, como mostraron los últimos reportes regionales³⁸⁻⁴⁴. Dado

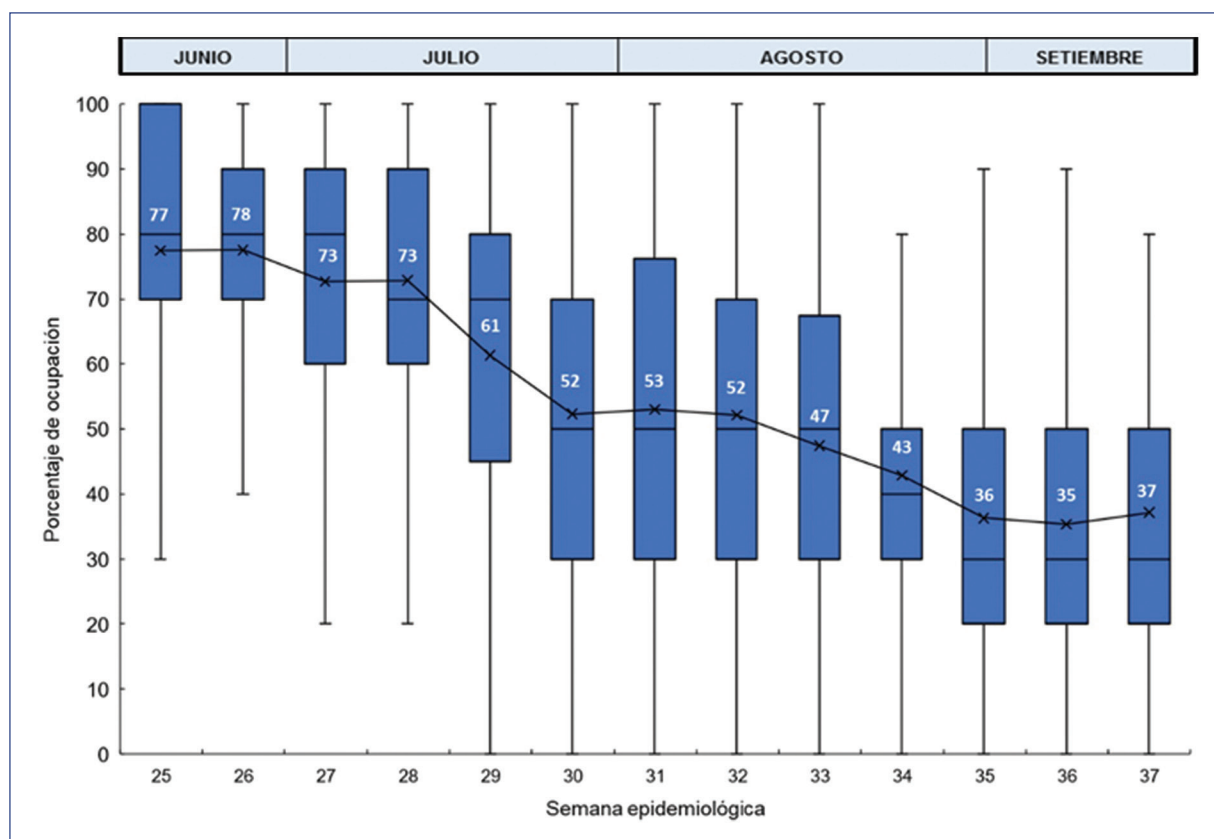


Figura 4. Promedio semanal de ocupación de camas de las unidades de cuidados intensivos pediátricos entre junio y septiembre de 2023 (n = 1684).

que esta es la tendencia regional e internacional, corresponde preguntarnos si estos cuidados no deberían realizarse fuera de la UCIP, reservando camas de UCIP para cuidados más complejos. Si bien hay grandes centros que comenzaron en el último tiempo a implementar con éxito el soporte respiratorio no invasivo fuera de la UCIP³⁹, aún queda mucho por desarrollar en esta línea dentro del sistema sanitario.

Nuestro estudio tiene importantes limitaciones. Primero, la implementación se realizó midiendo los niveles de ocupación solo en un momento de tiempo diario, pudiendo mostrar infraocupación o sobreocupación de una UCIP determinada. Segundo, al ser un periodo acotado de tiempo, la sostenibilidad del sistema reportado durante periodos más largos es incierta con nuestra metodología y es posible que se haya estimado en forma incompleta la tensión asistencial real en las UCIP del país. Tercero, nuestro estudio no captó la cantidad de recursos humanos (médicos y no médicos) disponibles para cuidar niños en las camas de las UCIP participantes, ni las categorías de las camas disponibles, esto es, si eran camas con capacidad de

brindar cuidados intensivos o régimen de cuidados intermedios. Por este tipo de debilidades, algunos autores plantean que la medición individual de la ocupación no sería el mejor indicador de tensión en las UCI, reportando una relación poco clara entre los censos de ocupación y los resultados adversos de los pacientes². Futuros estudios deberán monitorizar estos otros factores de sobrecarga. Cuarto, en un sistema sanitario como el uruguayo, con complementación de servicios entre los sectores público y privado, son frecuentes los traslados de pacientes entre instituciones públicas y privadas. Sin embargo, no todas las instituciones privadas que participaron en el estudio aceptan pacientes del sector público. Estas particularidades podrían ocasionar que los números de camas por habitantes estén sesgados en un sistema mixto. Por otro lado, no se tuvo acceso al dato de ciudad de origen de los pacientes ingresados en cada UCIP, lo cual sería de interés en la planificación o el reordenamiento de las UCIP en el territorio nacional. Tampoco se evaluaron los posibles impactos asistenciales del aumento de la tensión asistencial en las UCIP. Por último, luego de

la implementación del monitoreo no se realizó una evaluación formal con los referentes de cada UCIP sobre cómo vivieron el proceso (dificultades y aprendizajes, fortalezas y debilidades), por lo que nuevos estudios deberán evaluarlo en forma cualitativa para mejorar la implementación futura de sistemas similares.

A pesar de las limitaciones mencionadas, nuestro estudio tiene fortalezas importantes. Aporta datos del 100% de las UCIP de un país de medianos y altos ingresos como Uruguay. El relevamiento de datos del sistema de monitoreo se mostró sencillo de implementar y fue bien aceptado por los referentes de los centros, por lo que su replicabilidad en otros contextos y países parece alta. La calidad de los datos es de gran fiabilidad, pues se capturaron a través de contacto directo entre los investigadores y los referentes de cada centro. También, al ser un censo diario y continuo, permitió tener datos reales del número de camas efectivamente disponibles para recibir pacientes. Esto nos permitió una mayor seguridad al calcular la capacidad y la actividad real del sistema. A futuro sería necesario estudiar variables relacionadas con el origen de los pacientes de cada UCIP, su complejidad o agudeza, y el número y la capacitación de recursos humanos disponibles, para poder definir mejor la tensión asistencial en cada UCIP.

Conclusiones

Nuestro trabajo muestra que es posible implementar una herramienta de monitoreo diario de ocupación y actividad de las UCIP nacionales en momentos de alta demanda asistencial. Pudimos tener una imagen de la estructura nacional de las UCIP, la cual, a pesar de tener una cantidad de camas por habitantes menores de 14 años comparable a la de los países de altos ingresos, muestra inequidad en su distribución geográfica, con centros mayoritariamente pequeños y privados en la capital del país. Aunque las tasas de ocupación no alcanzaron niveles críticos, durante la epidemia respiratoria se observa un aumento mantenido de la tensión asistencial, principalmente debido a IRAB. En este sentido, se verificaron diferencias regionales que merecen más estudio. Pensamos que este monitoreo mostró que hay mucho espacio para mejorar en la gestión y el funcionamiento de un recurso vital como son las camas de UCIP.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todos los integrantes de la Comisión Directiva de la Sociedad Uruguaya de

Neonatología y Pediatría Intensiva (SUNPI). A los referentes de cada UCIP, a todos los integrantes de los equipos asistenciales por su cooperación en la recolección diaria de datos, y en especial (por orden alfabético de centros) a: Alicia Fernández (Asociación Española de Socorros Mutuos); Luis Castro (Centro de Asistencia Médica de Lavalleja); Susana Fernández (Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay, Institución de Asistencia Médica Privada de Profesionales sin Fines de Lucro); Carolina Grela, Alicia Jaso, Alicia García y Stella Dogliotti (Unidad de Cuidados Intensivos de Niños del Centro Hospitalario Pereira Rossell); Mónica Decia (Círculo Católico de Obreros del Uruguay); Luis Martínez, Silvia Dubra y Adriana Gobaira (Corporación Médica de Paysandú); Nora Núñez (Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas); María Ambrosoni (Hospital Británico); Luis Pedrozo y Helter Olguín (Hospital Regional de Salto); Viviana Saracho (Mutualista Hospital Evangélico); Raúl Navatta (Hospital Británico y Dirección Nacional de Sanidad Policial); Magalí España (Hospital de Tacuarembó); Adriana Villalba (Médica Uruguaya Corporación de Asistencia Médica); Rocío Clavijo (Asistencial Médica de Maldonado); Ana Inverso y Verónica Echevarne (Sanatorio SEMM-Mautone); Amanda Menchaca (Sanatorio Americano); Guillermo Naya (Servicio Médico Integral); Vanesa González y Tamara DaLuca (Corporación Médica de Canelones); y Gabriela Sequeira y Rodrigo Franchi (Sociedad Médica Universal). A Francisco Antúnez por su ayuda en el diseño de las figuras. A Germán Antúnez por su ayuda en el diseño de las figuras y tablas, y en el análisis estadístico.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones 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, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Tierney LT, Conroy KM. Optimal occupancy in the ICU: a literature review. *Aust Crit Care*. 2014;27:77-84.
2. Pilcher DV, Hensman T, Bihari S, Bailey M, McClure J, Nicholls M, et al. Measuring the impact of ICU strain on mortality, after-hours discharge, discharge delay, interhospital transfer, and readmission in Australia with the activity index. *Crit Care Med*. 2023;51:1623-37.
3. D'Souza RM, Bambrick HJ, Kjellstrom TE, Kelsall LM, Guest CS, Hanigan I. Seasonal variation in acute hospital admissions and emergency room presentations among children in the Australian Capital Territory. *J Paediatr Child Health*. 2007;42:359-65.
4. Inzaurrealde D, Franchi R, Assandri E, Pírez C. Infecciones respiratorias agudas graves. Ingresos a unidades de cuidados de pacientes pediátricos usuarios de la Administración de Servicios de Salud del Estado. *Arch Pediatr Urug*. 2011;82:78-90.
5. Paediatric Critical Care and Specialised Surgery in Children. Review paediatric critical care and ECMO: interim update. England; 2017. Disponible en: www.england.nhs.uk.
6. Olesker D, González T. La construcción del Sistema Nacional Integrado de Salud 2005-2009. Montevideo, Uruguay: Ministerio de Salud Pública; 2009. 113 p.
7. Sollazzo A, Berterreche R. El Sistema Nacional Integrado de Salud en Uruguay y los desafíos para la atención primaria. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2011;16:2829-40.
8. Instituto Nacional de Estadística. Resultados del Censo de Población 2011: población, crecimiento y estructura por sexo y edad. Disponible en: <http://www.inecub.gub.uy/censos2011/resultadosfinales/docmet.pdf>.
9. Sociedad Uruguaya de Neonatología y Pediatría Intensiva (SUNPI). Censo Nacional de Pediatría Intensiva y Neonatal. *Arch Pediatr Urug*. 2012;83:278-85.
10. Horak RV, Griffin JF, Brown AM, Nett ST, Christie LAM, Forbes ML, et al. Growth and changing characteristics of pediatric intensive care 2001-2016. *Crit Care Med*. 2019;47:1135-42.
11. Buckley H, Feltbower R, Draper E, Fraser J, Ramnarayan P, Davis P, et al. Modelling of minimum UK paediatric intensive care capacity required during the covid-19 pandemic. 2020. Disponible en: [Modelling-of-minimum-UK-PICU-beds-v5.0-dt25mar20.pdf](https://www.modelling-of-minimum-uk-picu-beds-v5.0-dt25mar20.pdf).
12. O'Neill A. United Kingdom: age distribution from 2012 to 2022. Statista; 2024. Disponible en: <https://www.statista.com/statistics/270370/age-distribution-in-the-united-kingdom/#:~:text=This%20statistic%20depicts%20the%20age,over%2065%20years%20of%20age>.
13. Pilcher D, Coatsworth NR, Rosenow M, McClure J. A national system for monitoring intensive care unit demand and capacity: the Critical Health Resources Information System (CHRIS). *Med J Aust*. 2021;214:297-8.e1.
14. Agüero DMS. Encuesta nacional sobre ocupación de unidades críticas durante contingencia COVID19. Santiago de Chile; 2020. Disponible en: https://www.medicina-intensiva.cl/site/covid/img/noticias/informe_5AGO2020.pdf.
15. Medicina U. Finis Terrae y Sociedad Chilena de Medicina Intensiva realizan encuesta nacional sobre ocupación de Unidades de Pacientes Críticos por COVID-19. 2020. Disponible en: <https://noticias.uff.cl/medicina-u-finis-terrae-y-sociedad-chilena-de-medicina-intensiva-realizan-encuesta-nacional-sobre-ocupacion-de-unidades-de-pacientes-criticos-por-covid-19/>.
16. Diettes A, Wegner. A, Scheu C. Rama de Intensivo Pediátrico SOCHIPE, Informe 23 de mayo 2020. Disponible en: <https://www.sochipe.cl/v3/covid/38.pdf>.
17. Vásquez-Hoyos P, Díaz-Rubio F, Monteverde-Fernández N, Jaramillo-Bustamante JC, Carvajal C, Serra A, et al. Reduced PICU respiratory admissions during COVID-19. *Arch Dis Child*. 2021;106:808-11.
18. Sistema Nacional de Emergencias (SINAE), Presidencia de la República Oriental del Uruguay. Monitor Integral de Riesgos y Afectaciones, MIRA. Disponible en: <https://shre.ink/898h>.
19. Google Cloud. Looker Data Sciences. Looker Studio [Computer software]. 2023. Disponible en: <https://lookerstudio.google.com/>.
20. REDCap-LookerStudio-Connector. Disponible en: <https://github.com/aandresalvarez/REDCap-LookerStudio-Connector>.
21. Jamovi (Version 2.3) [Computer Software]. The jamovi project (2022). Disponible en: <https://www.jamovi.org>.
22. Instituto Nacional de Estadística (INE). Censo 2023. Población preliminar: 3.444.263 habitantes. Disponible en: <https://www.gub.uy/instituto-nacional-estadistica/comunicacion/noticias/poblacion-preliminar-3444263-habitantes>.
23. Ministerio de Salud Pública Uruguay. Situación de infecciones respiratorias agudas en Uruguay, 2023. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/situacion-actual-irag-uruguay-2023>.
24. Murthy S, Leligdowicz A, Adhikari NKJ. Intensive care unit capacity in low-income countries: a systematic review. *PLoS One*. 2015;10:e0116949.
25. Lalgudi Ganesan S, Garros D, Foster J, Di Genova T, Fontela PS. Pediatric critical care capacity in Canada: a national cross-sectional study. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.12.07.22283061v1>.
26. Yoon JS, Jhang WK, Choi YH, Lee B, Kim YH, Cho HJ, et al. Current status of pediatric critical care in Korea: results of 2015 national survey. *J Korean Med Sci*. 2018;33:e308.
27. Khanal A, Sharma A, Basnet S. Current state of pediatric intensive care and high dependency care in Nepal. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17:1032-40.
28. Nipshagen MD, Polderman KH, DeVicor D, Gemke RJB. Pediatric intensive care: result of a European survey. *Intensive Care Med*. 2002;28:1797-803.
29. Paediatric Annual/Activity Report. ANZICS. 2018. Australia New Zealand Intensive Care Society. Paediatric Activity Report. Disponible en: <https://www.anzics.com.au/annual-reports/>.
30. López-Herce J, Sancho L, Martínón JM. Study of paediatric intensive care units in Spain. *Intensive Care Med*. 2000;26:62-8.
31. Haque A, Ladak LA, Hamid MH, Mirza S, Siddiqui NR, Bhutta ZA. A national survey of pediatric intensive care units in Pakistan. *J Crit Care Med*. 2014;2014:1-4.
32. Kawaguchi A, Saunders LD, Yasui Y, DeCaen A. Effects of medical transport on outcomes in children requiring intensive care. *J Intensive Care Med*. 2020;35:889-95.
33. Moynihan K, McSharry B, Reed P, Buckley D. Impact of retrieval, distance traveled, and referral center on outcomes in unplanned admissions to a national PICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17:e34-42.
34. Martínez-Arroyo L, Díaz-Rubio F, González-Dambrasuskas S, Monteverde-Fernández N, Serra A, Pedrozo L, et al. Admisiones por bronquiolitis en 13 unidades de cuidados intensivos pediátricos del Uruguay. ¿Es igual en Montevideo que en el interior? *Rev Med Urug*. 2021;37:e37207.
35. Balcells Ramírez J, López-Herce Cid J, Modesto Alapont V. Prevalencia de la ventilación mecánica en las unidades de cuidados intensivos pediátricos en España. *An Pediatr*. 2004;61:533-41.
36. Martinot A, Leteurtre S, Grandbastien B, Duhamel A, Leclerc F. Caractéristiques des patients et utilisation des ressources dans les services de réanimation pédiatrique français. *Arch Pediatr*. 1997;4:730-6.
37. Fariás JA, Frutos F, Esteban A, Casado Flores J, Retta A, Baltodano A, et al. What is the daily practice of mechanical ventilation in pediatric intensive care units? A multicenter study. *Intensive Care Med*. 2004;30:918-25.
38. Serra JA, González-Dambrasuskas S, Hoyos PV, Carvajal C, Donoso A, Cruces P, et al. Therapeutic variability in infants admitted to Latin-American pediatric intensive units due to acute bronchiolitis. *Rev Chil Pediatr*. 2020;91:216-25.
39. Alonso B, Boulay M, Dall Orso P, Giachetto G, Menchaca A, Pírez MC. Ventilación no invasiva en infección respiratoria aguda fuera del área de cuidado intensivo. *Rev Chil Pediatr*. 2011;82:211-7.
40. Noli P, Geymonat M, Bustelo E, Muñoz J, Saibene S, Dall Orso P, et al. Infecciones respiratorias agudas bajas de causa viral en niños hospitalizados en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. Características clínicas y terapéuticas. *Arch Pediatr Urug*. 2012;83:244-9.
41. Santoro A, Ferreira E, Ferrari AM. Infecciones respiratorias agudas bajas en niños menores de tres años. Referencia a unidades de cuidado intensivo. *Arch Pediatr Urug*. 2002;73:196-202.
42. De Olivera N, Giachetto G, Haller A, Figueroa C, Cavalleri F. Infecciones respiratorias agudas bajas graves en niños menores de 6 meses hospitalizados. Análisis de factores de riesgo de gravedad. *Anales de Facultad de Medicina, UDELAR*. 2019;6:257-66.
43. Machado K, Notejane M, Mello M, Pírez MC, Giachetto G, Pérez W. Infecciones respiratorias agudas bajas en niños menores de 2 años. Hospitalizaciones durante el invierno del año 2014. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2018;5:45-55.
44. Morosini F, Dall'orso P, Alegretti M, Alonso B, Rocha S, Cedrés A, et al. Impacto de la implementación de oxigenoterapia de alto flujo en el manejo de la insuficiencia respiratoria por IRAB en un departamento de emergencia. *Arch Pediatr Urug*. 2016;87:87-94.

Hospitalizations due to acute respiratory tract infections caused by human metapneumovirus in Costa Rican children

Luisana Guier-Bonilla^{1,2}, Adriana Yock-Corrales³ , Marco T. Vargas-Acuña³,
and Rolando Ulloa-Gutierrez^{4,5,6*} 

¹Posgrado de Pediatría, Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica; ²Departamento de Pediatría; ³Departamento de Emergencias; ⁴Servicio de Aislamiento, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, Centro de Ciencias Médicas, Caja Costarricense de Seguro Social; ⁵Universidad de Ciencias Médicas e Instituto de Investigación en Ciencias Médicas; ⁶Academia Nacional de Medicina de Costa Rica. San José, Costa Rica

Abstract

Background: Human metapneumovirus (hMPV) is a leading cause of acute respiratory infection in children, particularly early in life. Despite this, there are few prospective hMPV studies in Latin American children and this is the only of that kind in Costa Rica. **Methods:** We conducted an observational descriptive prospective study at the only national tertiary referral pediatric hospital of the country. We included children < 13 years of age with a laboratory-confirmed hMPV episode of acute respiratory tract infection requiring hospitalization from September 1, 2015, to September 30, 2017. Diagnosis was confirmed by direct immunofluorescence assay and/or polymerase-chain reaction. **Results:** One hundred and eighty-eight patients were analyzed. One hundred and sixteen (62%) were male. About 65% were < 15 months of age; median age was 12 months (interquartile range [IQR] = 6-23). Median hospital stay was 5 days (IQR = 3-8). The most common underlying conditions were prematurity (21.8%;41), recurrent wheeze-asthma (22.8%;43), and low birth weight (17%;32). About 52.6% patients received intravenous antibiotics. Complications occurred in 37.5%, among which, ventilatory failure occurred in 17% (32), shock 4.2% (8), and pleural effusion 1.6% (3). Forty-five (23.9%) patients needed high-flow nasal cannula (average of 3.4 days [standard deviation (SD) = 2.08]). Fifty-four (28.7%) children required pediatric intensive care unit admission. Twenty-eight (14.8%) of them were on assisted mechanical ventilation for a mean duration of 6.3 days (SD = 6.03). Ten patients went home with requiring supplementary oxygen; no deaths occurred. **Conclusions:** hMPV-associated hospitalizations in Costa Rican children are associated with significant morbidity. A concerning finding in our study was the high proportion of patients requiring antibiotic therapy, either on admission or during hospitalization. This should prompt us to antimicrobial stewardship interventions.

Keywords: Children. Human metapneumovirus. Pneumonia. Bronchiolitis. Hospitalization. Latin America.

Hospitalizaciones por infecciones agudas de las vías respiratorias causadas por el metapneumovirus humano en niños costarricenses

Resumen

Introducción: El metapneumovirus humano (MPVh) es una causa principal de infección respiratoria aguda en niños. Pese a ello, hay pocos estudios prospectivos sobre MPVh en niños de Latinoamérica y este es el único prospectivo en Costa Rica. **Métodos:** Realizamos un estudio observacional descriptivo prospectivo en el único hospital nacional pediátrico ter-

*Correspondence:

Rolando Ulloa-Gutierrez
E-mail: rolandoug@gmail.com

Date of reception: 27-12-2024

Date of acceptance: 06-05-2025

DOI: 10.24875/BMHIM.24000184

Available online: 14-08-2025

Bol Med Hosp Infant Mex. 2025;82(4):238-244

www.bmhim.com

1665-1146/© 2025 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ciario de referencia del país. Incluimos niños menores de 13 años con infección respiratoria aguda por MPVh confirmada mediante laboratorio (inmunofluorescencia directa y/o reacción de cadena de polimerasa) y hospitalizados del 1 de setiembre del 2015 al 30 de setiembre del 2017. **Resultados:** Analizamos 188 pacientes. El 62% (116) eran hombres, el 65% eran menores de 15 meses; mediana de edad 12 meses (IQR: 6-23). La hospitalización promedio fue de 5 días (IQR: 3-8). Las condiciones subyacentes mas comunes fueron prematuridad (21.8%; 41), sibilancias recurrentes/asma (22.8%; 43), y bajo peso al nacer (17%; 32). El 52.6% de los pacientes recibieron antibioticoterapia intravenosa. Ocurrieron complicaciones en el 37.5%, dentro de los cuales la insuficiencia respiratoria ocurrió en el 17% (32), shock en el 4.2% (8) y derrame pleural en el 1.6% (3). El 23.9% (45) de los pacientes requirieron cánula de alto flujo (promedio 3.4 días [DE 2.08]). Cincuenta y cuatro niños (28.7%) ingresaron a la UCIP, 28 (14.8%) de ellos tuvieron ventilación mecánica asistida por un promedio de 6.3 días (DE 6.03). Diez pacientes egresaron con oxígeno suplementario; no hubo fallecidos. **Conclusiones:** Las hospitalizaciones por MPVh en niños de Costa Rica se asocian con morbilidad significativa. Un hallazgo preocupante en nuestro estudio fue el alto porcentaje de pacientes que recibieron antibioticoterapia, ya fuera al ingreso o durante la hospitalización. Esto debe llevar a la implementación de programas de uso racional de antibióticos.

Palabras clave: Niños. Metapneumovirus humano. Neumonía. Bronquiolitis. Hospitalización. Latinoamérica.

Presented in part as abstracts at the “35th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID 2017),” Madrid, Spain, May 23-27, 2017 and “European Academy of Pediatrics Congress and Mastercourse (EAP 2023),” Pavda, Italy, 18-21 May, 2023

Introduction

Human metapneumovirus (hMPV) is a leading cause of respiratory tract infection in the pediatric population, causing acute lower respiratory tract infections (LRTI) that frequently require hospital admission¹⁻³. hMPV has been identified as responsible for 5-25% of pediatric hospitalizations for bronchiolitis and pneumonia, being more prevalent in children under 5 years of age, especially in patients from 6 to 11 months of age⁴⁻⁶. Reports of estimated cases in 2018 were of 14.2 million hMPV-associated acute LRTI cases, from which 643,000 needed hospitalization. Around 58% of the hospital admissions were in infants under 12 months, and 64% of in-hospital deaths resulted from infants > 6 months⁷. Clinical presentation is similar to other viral infections like respiratory syncytial virus (RSV) in children and includes upper and lower respiratory symptoms^{5,8}.

Since its first identification in 2001 in the Netherlands, several studies have provided important information associated with hMPV infection worldwide^{9,10}. Nevertheless, there are only a few studies in Costa Rican children about hMPV among the few from Central America¹¹⁻¹³. The first pediatric reports in Latin American children came from South America (Brazil and Argentina), and then, other reports in this region have been published¹⁴⁻¹⁶. The aim of this study was to

describe in a prospective cohort the epidemiological characteristics of patients with LRTI due to hMPV admitted to the only pediatric hospital of Costa Rica.

Methods

This was a prospective, cross-sectional study of patients admitted at the Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, Centro de Ciencias Médicas in San José, Costa Rica. Our nation has 5,044,197 million (2023) inhabitants and is ranked with a per capita GDP of US\$ 12,472 for 2021. Our hospital is the only tertiary referral and teaching pediatric center in the country, with ~320 beds, receives 95 000 annual emergency department admissions, and is the only hospital in the country with a pediatric intensive care unit (PICU).

Inclusion criteria were as follows: all children, male or female, of any ethnic group, aged 1 month to < 13 years presenting to our center with a discharge diagnosis of acute LRTI (predominantly bronchiolitis and pneumonia) requiring hospitalization from September 1, 2015, to September 30, 2017. Identification of acute LRTI cases was based on discharge diagnosis and daily results reported by the Immunology Division Laboratory and Epidemiological Surveillance Division to the principal investigator of the study (M.T.V-A) and available to the physicians in charge of hMPV patients, through the electronic laboratory results platform. Respiratory samples included nasopharynx, tracheal aspirates, and bronchoalveolar lavages. The detection of hMPV was made with direct immunofluorescence assay (Light Diagnostics, Chemicon), as no molecular testing for hMPV was available at that time. We excluded patients who had incomplete data on their clinical charts and nosocomial infections by hMPV.

A standard data collection form was used to obtain information from clinical charts. The data were extracted with a structured data collection tool. Data were abstracted from electronic ED records, admission, and progress notes as well as laboratory. Data collected included demographics, age, past medical history, risk factors, presenting symptoms and signs, imaging, investigations, interventions, and complications.

A statistical analysis was performed using Stata 16 (StataCorp, College Station, TX). Presenting symptoms and signs were analyzed descriptively. Analyses were performed on the total number of episodes and presented as percentages with corresponding 95% confidence intervals (CI). Continuous variables were presented as mean and standard deviation (SD) (normal distribution) or median and interquartile range (IQR) (non-normal distribution). We performed a multi-variable logistic regression for categorical variables and a linear regression for continuous variables to identify the ones that were independently associated with age < 1 year old and the use of respiratory ventilatory support. Variables were chosen based on significance in the univariate analysis ($p < 0.2$), and on clinical discretion based on known predictors in the literature. We reported both odds ratios with their corresponding 95% CI and p values accordingly depending on the type of variable. The study was approved by the Institutional Review Board of our hospital (CLOBI-HNN-032-2015) and authorization to publish this manuscript was obtained from (Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social, [CENDEISSS] San José, Costa Rica: CENDEISSS-AB-0161-2023). Due to the study nature, no informed consent was required to collect the information. All bioethical and safety information aspects were protected.

Results

During the study period, 188 children were included with a positive confirmatory laboratory test for hMPV, of which 62% (116) were male. When assessing age distribution, children under 15 months of age represented the majority (65%) of patients admitted for hMPV infections. The median age was 12 months (IQR 6-23).

Children had a median hospital stay of 5 days (IQR 3-8). Patients were admitted for symptomatic hMPV all year round, and distributed in the two seasons of the country: summer and rainy season (mid November to mid April). However, cases were likely to peak during October, November and December (32%), creating a

tendency of greater number of hospitalizations in the second semester (Fig. 1). White race was predominant with 93.6% of patients, 3.7% were black and 2.7% indigenous.

Sixty-two (33%) of the patients were previously healthy. The most common underlying conditions were prematurity (21.8%; 4), recurrent wheeze-asthma (22.8%; 43), and low birth weight (17%; 32). Some risk factors for the severity of illness found were lack of breast milk in 67.0% (126) of the patients, followed by home overcrowding in 29.3% (55) and passive smoking in 15.4% (29). The most common documented symptoms were cough (86%;162), respiratory distress (83.5%;157), fever (62.2%;117), and rhinorrhea (60.6%;114). Physical examination findings included intercostal retractions 55.3% (104), wheezing 46.3% (87), and crackles in 44.1% (83) of the patients.

A total of 148 patients (78.7%) underwent a complete blood count testing on admission. Hemoglobin ranged from 6.6 g/dL to 18 g/dL with a median of 11g/dL (SD = 2.5). Regarding leukocyte count, the median value was 8,955/mm³ with a range of 520/mm³-25,660/mm³. Regarding CRP, it was determined in 68.6% (n: 129) of the patients, with an average of 39.5 mg/L, median of 15 mg/L, mode of 5 mg/L, minimum of 1 mg/L, and maximum of 326 mg/L.

Co-infection was detected in 10 (5%) patients, mainly by RSV (3), influenza A (2), parainfluenza 3 (2), adenovirus (1), and *Mycoplasma pneumoniae* (1). Ninety-four percent (177) of our patients had a chest radiograph performed on admission, in whom diffuse infiltrates were reported in 46.3% (82), followed by air trapping in 37.9% (67) and consolidations in 14.7% (26).

Oxygen therapy was the most frequent treatment in 93% (175) of patients, followed by bronchodilators in 59.5% (112), steroids in 42% (79), blood products in 13.2% (25), ipratropium bromide 12.7% (24), inotropic support 11% (21), and nebulized adrenaline in 4.7% (9). Regarding antibiotic treatment, 52.6% of hospitalized patients received one or more intravenous antibiotics during the hospitalization. The main reason for antibiotic administration was clinical worsening in 36% of cases, 25% due to abnormal chest X-rays findings, and 12% due to an abnormal physical examination on admission. Antibiotics were also used in those with positive blood cultures for one or more microorganisms (5) 2.6%, and with concomitant diagnosis of acute otitis media, neonatal sepsis, and urinary tract infection.

In relation to complications, 45 (23.9%) patients needed management with high-flow nasal cannula (HFNC) during hospitalization, most of these in average

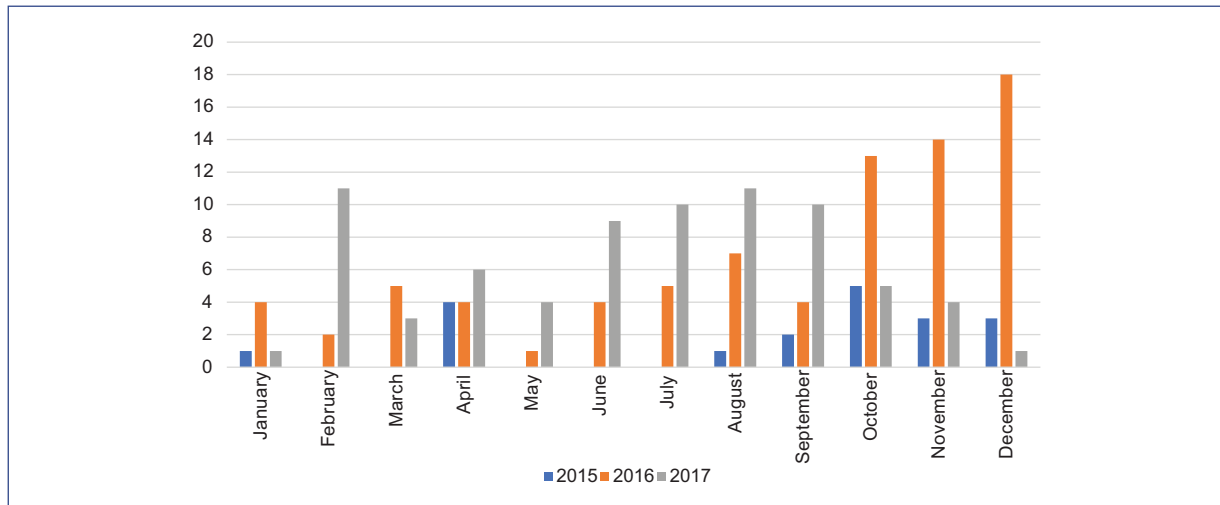


Figure 1. Seasonal distribution of number of cases of human metapneumovirus-associated hospitalizations, according to year and month of hospitalization.

for 3.4 days (SD = 2.08). Fifty-four (28.7%) children required intensive care unit (ICU) admission. Twenty-eight (14.8%) of them were on assisted mechanical ventilation for a mean duration of 6.3 days (SD = 6.03). Among the documented complications, ventilatory failure occurred in 17% (32) of hospitalized patients, shock 4.2% (8), pleural effusion 1.6% (3), pneumothorax 1% (2), and 1 patient presented acute encephalopathy. No deaths occurred during the present study; however, ten patients were discharged requiring supplementary oxygen at home.

A univariate analysis was performed including variables of interest. As shown in [tables 1](#) and [2](#), the outcome variables used in this analysis were age < 1 year old and use of mechanical ventilation or HFNC. In [table 1](#), where age < 1 year old was the outcome variable, we found no statistical association between age and the variables of interest.

In [table 2](#), where the use of any ventilatory support was chosen as an outcome variable in the analysis, male sex, age < 1-year-old, a longer length of stay, and ICU admission were associated with this outcome. In the multivariate analysis, only ICU admission and a longer length of hospitalization was associated with patients that needed mechanical ventilation (MV) or HFNC ($p = 0.05$ and < 0.001 , respectively).

Discussion

Since its discovery, findings suggest that hMPV infection in some children may be as severe as RSV infection and reports from low-middle income countries

suggest that infants < 1 year of age have disproportionately high risks of severe infections across all income regions and all child mortality settings, similar to RSV and influenza virus^{7,17}. In our study, we did not find this association between age and severity and surprisingly no deaths occurred.

Although hMPV seasonality was variable, cases tended to peak from August to December, possibly associated to the rainy season in our country. These findings seem to correlate with other studies conducted in tropical and subtropical areas where epidemic peaks tended to occur during periods of high rainfall. The seasonality of this agent suggests that climate features and meteorological conditions are important factors in hMPV prevalence worldwide^{8,12}.

Studies have shown that hMPV is an important cause of acute respiratory infection in children, particularly in those under 1 year of age^{8,9}. This is consistent with our study, where most of our symptomatic hMPV cases requiring hospitalization occurred in children under 15 months of age. We also found a male gender predominance, which correlates with previous international and local epidemiological studies^{11,18}. Fortunately, most cases of acute LRTI due to hMPV are mild; nevertheless, there are well-studied risk factors that make patients vulnerable for severe hMPV illness, leading to hospitalization, PICU admission, respiratory support, and/or death^{9,19}. In our study, we found that children under 12 months, history of prematurity, low birth weight, absence of breastfeeding, and asthma were more frequent in severe hMPV disease and had longer

Table 1. Univariate analysis of patients with age < 1 year old with hMPV during the study period

Variables of interest	Age < 1 year (n = 94) n (%)	Age > 1 year (n = 94) n (%)	OR (CI)	p
Male sex	63 (67)	53 (56)	1.5 (0.8-2.9)	0.13
Length of hospital stay in days (mean, SD)	7.7 (9.7)	7.1 (5.9)	-	0.60
Known healthy	28 (29.7)	23 (24.4)	1.3 (0.6-2.6)	0.41
Asthma/recurrent wheeze	18 (19.1)	25 (26.6)	0.6 (0.3-1.3)	0.22
Prematurity	24 (25.8)	17 (18)	1.5 (0.7-3.3)	0.21
Passive smoking	15 (16)	14 (14)	1.0 (0.4-2.6)	0.84
Lack of breastfeeding	61 (64)	65 (69)	1.2 (0.6-2.3)	0.53
Presence of fever	w58 (61)	59 (62.7)	0.9 (0.5-1.7)	0.8
Consolidations on chest X-ray	7 (7.4)	14 (14.8)	0.4 (0.1-1.2)	0.10
Need of HFNC	25 (26.5)	20 (21.2)	1.3 (0.6-2.7)	0.39
Need of mechanical ventilation	11 (11.7)	17 (18)	0.6 (0.2-1.4)	0.21
ICU admission	28 (29.7)	26 (27.6)	1.1 (0.5-2.1)	0.74
Days in mechanical ventilation (mean, SD)	8.9 (8.3)	4.7 (2.3)	-	0.07
Days with HFNC (mean, SD)	3.4 (2.3)	3.5 (1.7)	-	0.81

HFNC: high-flow nasal cannula; hMPV: human metapneumovirus; CI: confidence interval; ICU: intensive care unit; IQR: interquartile range; OR: odds ratio; SD: standard deviation.

Table 2. Univariate analysis of patients with any respiratory support (mechanical ventilation and HFNC) with the diagnosis of infection by hMPV during the study period in the National Children's Hospital

Variables of interest	Any respiratory support device (MV or HCNF) (n = 59) n (%)	No respiratory support device (MV or HCNF) (n = 129) n (%)	OR (CI)	p
Male sex	38 (64.4)	78 (60.4)	249.7 (41-10079.1)	< 0.001
Age in months (mean, SD)	15.2 (15.8)	25.1 (32.9)	-	0.03
Age < 1 year	29 (49.1)	65 (50.3)	0.95 (0.5-1.8)	0.87
Length of hospital stay in days (mean, SD)	10.7 (10)	5.9 (6.4)	-	< 0.001
Known healthy	19 (32.2)	32 (24.8)	1.4 (0.6-2.9)	0.28
Asthma/recurrent wheeze	16 (27.1)	27 (21)	1.4 (0.6-3.2)	0.34
Prematurity	13 (22)	28 (21.7)	1.0 (0.4-2.2)	0.95
Passive smoking	9 (15.2)	20 (15.5)	0.9 (0.3-2.4)	0.96
Breastfeeding	26 (44)	36 (27.9)	2.0 (1.0-4.0)	0.02
Presence of fever	39 (66.1)	78 (60.4)	1.2 (0.6-2.5)	0.45
Consolidations on chest X-ray	13 (22.3)	8 (6.2)	4.2 (1.5-12.6)	0.001
ICU admission	53 (89.8)	1 (0.7)	1130 (132-45759)	< 0.001

CI: confidence interval; HFNC: high-flow nasal cannula; hMPV: human metapneumovirus; ICU: intensive care unit; IQR: interquartile range; MV: mechanical ventilation; OR: odds ratio; SD: standard deviation.

hospital stay. On the multivariate analysis, only longer hospital stay was shown to be associated with this outcome.

The primary treatment strategies recommended for acute bronchiolitis are supportive care as needed, including hydration, supplemental oxygen, and mechanical

ventilation when needed. Little consensus exists about the best management strategies for bronchiolitis; therefore, care varies significantly across settings and countries²⁰. In our study, most of our patients required oxygen therapy throughout hospitalization, either through nasocannula, high-flow cannula, or assisted mechanical ventilation; nevertheless, physicians commonly used bronchodilators and steroids^{4,21}. During the rainy season in our country, when most hospitalizations due to ARTI to viral pathogens including hMPV occur, hospital beds plethora may prompt physicians to manage these patients with respiratory support in beds outside the PICU until there is a bed available. Therefore, in some of these cases, patients were extubated and did not require PICU transfer at the end.

One of the most important and concerning findings in our study was the high rate of antibiotics use. According to international guidelines, there is minimal evidence to support the use of empirical antibiotics for bronchiolitis. However, these are prescribed at rates of 34-99% in uncomplicated cases. Findings in our study were consistent, which given that an incidence of 52.6% of antibiotic therapy use was reported. Establishing protocols to initiate antibiotic coverage could reduce the unjustified use of antibiotic therapy in patients with uncomplicated bronchiolitis or viral pneumonia, minimizing prolonged hospitalizations, nosocomial infections, and costs.²¹ Due to the nature of the study and the initial objectives, we could not determine the specific reason and indication for antibiotics in these patients, nor compare those patients that were started on antibiotics on admission with those in whom these drugs were started during the course of their hospitalization.

In our study, 37.5% of our patients suffered complications during their hospitalization. Respiratory associated complications were found among the most frequent ones including ventilatory failure, atelectasis, shock, pleural effusion, and pneumothorax. Despite that, no deaths occurred during the present study, and only 5% of our patients were discharged requiring supplemental oxygen.

We acknowledge the limitations of our study, including the fact that patients were recruited from the only tertiary pediatric center, which could increase the number of patients with severe illnesses. Children with hMPV are also admitted in other Costa Rican hospitals with milder infections; therefore, we could not generalize the results of our findings to other patients from the country, nor determining the disease burden. Furthermore, the amount of patients in the sample

size could be underestimated due to underreporting of viral infections, lack of screening to all patients with ARTI, and problems with samples aspiration and processing, among others. Finally, we need updated data as this situation may have changed in the past 8 years and we have now PCR and other sensitive diagnostic tests for hMPV and other viruses. Among the strengths of our study, this is the only prospective study of hMPV-associated hospitalizations in Costa Rican children and one of the few in Central America and the Caribbean. Second, although our study period was relatively small, analyzing two consecutive respiratory seasons of 24 months, allowed us to confirm previous observations that hMPV hospitalizations occur more commonly in the second semester of the year, when additionally RSV produces significant morbidity and high impact on health services care and hospitalizations. The role of hMPV and RSV co-infections in our population should be a future area of research and analysis.

Conclusions

hMPV is associated with significant morbidity but low mortality in hospitalized Costa Rican children with acute respiratory infection, particularly those under 1 year of age. We found no clinical characteristics that could distinguish hMPV from other pathogen types at the time of presentation, as well as no association with age or risk factors to the severity of hMPV. However, several risk factors were associated with severe hMPV illness, leading to hospitalization, admission to ICU, respiratory support, and/or death. The most concerning finding from our study was the high rate of antibiotic use in these patients, either at admission or during hospitalization. Since then, this has been a priority among our antimicrobial stewardship program personnel.

Acknowledgment

The authors thank Wilbert Alfaro-Bourrouet, MQC, MSc from the División de Inmunología, Laboratorio Clínico del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, Caja Costarricense de Seguro Social for providing daily laboratory results of patients that tested positive for hMPV during the study period. We acknowledge him also for introducing initial hMPV testing at our institution in 2008¹¹.

Funding

The authors declare that they have not received funding.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The authors declare that the procedures followed complied with the ethical standards of the responsible human experimentation committee and adhered to the World Medical Association and the Declaration of Helsinki. The procedures were approved by the Institutional Ethics Committee.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The authors have obtained approval from the Ethics Committee for the analysis of routinely obtained and anonymized clinical data, so informed consent was not necessary. Relevant guidelines were followed.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing of this manuscript.

References

1. Berry M, Gamielien J, Fielding BC. Identification of new respiratory viruses in the new millennium. *Viruses*. 2015;7:996-1019.
2. Hustedt JW, Vazquez M. The changing face of pediatric respiratory tract infections: how human metapneumovirus and human bocavirus fit into the overall etiology of respiratory tract infections in young children. *Yale J Biol Med*. 2010;83:193-200.
3. Panda S, Mohakud NK, Pena L, Kumar S. Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. *Int J Infect Dis*. 2014;25:45-52.
4. Eggleston HA, Gunville CF, Miller JL, Sontag MK, Mourani PM. A comparison of characteristics and outcomes in severe human metapneumovirus and respiratory syncytial virus infections in children treated in an intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:1330-4.
5. Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, Shemer-Avni Y, Givon-Lavi N, Saleh N, et al. Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:320-4.
6. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med*. 2004;350:443-50.
7. Wang X, Li Y, Deloria-Knoll M, Madhi SA, Cohen C, Ali A, et al. Global burden of acute lower respiratory infection associated with human metapneumovirus in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2021;9:e333-43.
8. Caracciolo S, Minini C, Colombrita D, Rossi D, Miglietti N, Vettore E, et al. Human metapneumovirus infection in young children hospitalized with acute respiratory tract disease: virologic and clinical features. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:406-12.
9. Papenburg J, Hamelin ME, Ouhoumane N, Carbonneau J, Ouakki M, Raymond F, et al. Comparison of risk factors for human metapneumovirus and respiratory syncytial virus disease severity in young children. *J Infect Dis*. 2012;206:178-89.
10. Williams JV, Edwards KM, Weinberg GA, Griffin MR, Hall CB, Zhu Y, et al. Population-based incidence of human metapneumovirus infection among hospitalized children. *J Infect Dis*. 2010;201:1890-8.
11. Ulloa-Gutierrez R, Vargas-Jimenez F, Mora-Chavarria A, Umana MA, Calvo-Espinoza M, Alfaro-Bourrouet W. Human metapneumovirus in Costa Rica. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:452-3.
12. Hacker K, Kuan G, Vydiswaran N, Chowell-Puente G, Patel M, Sanchez N, et al. Pediatric burden and seasonality of human metapneumovirus over 5 years in Managua, Nicaragua. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022;16:1112-21.
13. Hidalgo-Armenta G, Alfaro-Bourrouet W, Ulloa-Gutierrez R. Human Metapneumovirus Hospitalizations in Costa Rican Children. In: XV Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica. Sao Paulo, Brazil; 2013.
14. Galiano M, Videla C, Puch SS, Martinez A, Echavarría M, Carballal G. Evidence of human metapneumovirus in children in Argentina. *J Med Virol*. 2004;72:299-303.
15. Cuevas LE, Nasser AM, Dove W, Gurgel RQ, Greensill J, Hart CA. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:1626-8.
16. Garcia J, Sovero M, Kochel T, Laguna-Torres VA, Gamero ME, Gomez J, et al. Human metapneumovirus strains circulating in Latin America. *Arch Virol*. 2012;157:563-8.
17. Bank of Taiwan. GPD Per Capita; 2022. Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/ny.gdp.pcap.cd?locations=cr>
18. Boivin G, De Serres G, Cote S, Gilca R, Abed Y, Rochette L, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:634-40.
19. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:127-37.
20. Milesi C, Baudin F, Durand P, Emeriaud G, Essouri S, Pouyau R, et al. Clinical practice guidelines: management of severe bronchiolitis in infants under 12 months old admitted to a pediatric critical care unit. *Intensive Care Med*. 2023;49:5-25.
21. Howard LM, Edwards KM, Zhu Y, Grijalva CG, Self WH, Jain S, et al. Clinical features of human metapneumovirus-associated community-acquired pneumonia hospitalizations. *Clin Infect Dis*. 2021;72:108-17.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Resultados de la descanulación en pacientes pediátricos con daño cerebral adquirido: estudio retrospectivo

Juan I. Indo^{1*} , Zelmira Ríos¹ , Carla de Nicola¹  y Mauro F. Andreu² 

¹FLENI, Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia, Buenos Aires; ²Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de La Matanza, San Justo. Argentina

Resumen

Introducción: La descanulación en pacientes pediátricos con traqueotomía debido a daño cerebral adquirido es un objetivo clave en la rehabilitación, pero existe una falta de consenso acerca del protocolo óptimo y sobre los factores de éxito en la descanulación. Es por esto que el objetivo de este estudio es describir la experiencia de descanulación en un centro de neurorrehabilitación pediátrica en Buenos Aires. **Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo realizado en pacientes menores de 18 años con daño cerebral adquirido y traqueotomía, internados entre enero de 2016 y agosto de 2023. Se recopilaron datos demográficos, clínicos y resultados de fibroendoscopia. La descanulación se llevó a cabo según criterios institucionales y se realizó un monitoreo de 48 horas para evaluar complicaciones posdescanulación. **Resultados:** De los 41 pacientes incluidos en el estudio, 12 (29.3%) fueron descanulados exitosamente, mientras que 29 (70.7%) fueron dados de alta con válvula fonatoria, cánula ocluida o con la configuración inicial de la traqueotomía. Se realizó fibroendoscopia en 13 pacientes, detectando lesiones en 11 casos. **Conclusiones:** La tasa de descanulación observada se encuentra dentro del rango documentado en la literatura, aunque cercana al límite inferior, lo que podría deberse a la complejidad de los casos y al enfoque conservador adoptado. La presencia de trastornos de consciencia y comorbilidades fueron factores importantes en el proceso de descanulación.

Palabras clave: Descanulación. Traqueostomía. Pediatría. Daño cerebral adquirido.

Decannulation outcomes in pediatric patients with acquired brain injury: a retrospective study

Abstract

Background: Decannulation in paediatric patients with tracheostomy due to acquired brain injury is a key objective in rehabilitation, and there is a lack of consensus about the optimal protocol and success factors in decannulation. Therefore, the aim of this study is to describe the experience of decannulation in a paediatric neurorehabilitation centre in Buenos Aires. **Methods:** An observational, retrospective, and descriptive study was conducted on patients under 18 years old with acquired brain injury and tracheostomy, admitted between January 2016 and August 2023. Demographic, clinical data, and fibroendoscopy results were collected. Decannulation was performed according to institutional criteria, and a 48-hour monitoring period was implemented to evaluate post-decannulation complications. **Results:** Of the 41 patients included in the study, 12 (29.3%) were successfully decannulated, while 29 (70.7%) were discharged with a speaking valve, an occluded cannula, or with the initial tracheostomy configuration. Fibroendoscopy was performed on 13 patients, detecting lesions in 11 cases.

*Correspondencia:

Juan I. Indo
E-mail: juanignacioindo@gmail.com

Fecha de recepción: 23-01-2025

Fecha de aceptación: 24-04-2025
DOI: 10.24875/BMHIM.25000014

Disponible en internet: 14-08-2025

Bol Med Hosp Infant Mex. 2025;82(4):245-251
www.bmhim.com

1665-1146/© 2025 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusions: *The decannulation rate observed falls within the range documented in the literature, although it is closer to the lower end, which may be due to the complexity of the cases and the conservative approach adopted. The presence of disorders of consciousness and comorbidities were important factors in the decannulation process.*

Keywords: *Decanulation. Tracheostomy. Pediatrics. Acquired brain injury.*

Introducción

El daño cerebral adquirido (DCA) puede comprometer significativamente el control neuromuscular de la respiración, la deglución y la fonación, generando la necesidad de recurrir a una traqueostomía (TQT) para garantizar la estabilidad clínica del paciente^{1,2}. Esta intervención se indica habitualmente en situaciones que requieren el destete prolongado de la ventilación mecánica, la protección ineficaz de la vía aérea, la presencia de trastornos de consciencia o la imposibilidad de extubación debido a condiciones neurológicas subyacentes³⁻⁵. Diversos autores han señalado que la TQT, en este contexto, contribuye a prevenir complicaciones como la neumonía por aspiración y facilita el manejo respiratorio durante la recuperación neurológica^{1,4,6}.

Sin embargo, el uso extendido de la TQT no está exento de riesgos. Se han documentado múltiples complicaciones, entre ellas broncorrea, tos persistente, infecciones respiratorias recurrentes y lesiones traqueales tales como granulomas, estenosis o traqueomalacia^{7,8}. Además, se ha descrito su impacto negativo sobre funciones fundamentales como la deglución, la fonación y la comunicación, lo que incrementa el riesgo de broncoaspiración y afecta considerablemente la calidad de vida del paciente⁸⁻¹¹. Por estos motivos, el retiro de la cánula traqueal (descanulación) debe considerarse tan pronto como se establezcan condiciones clínicas seguras, como una vía aérea protegida, una tos eficaz y respiración autónoma^{7,9-11}.

Factores como la capacidad para manejar secreciones, la presencia de una deglución funcional, la eficacia del reflejo de tos y la ausencia de infecciones respiratorias activas son determinantes clave para una descanulación segura¹¹. Si bien se han reportado guías y protocolos para la descanulación en población pediátrica¹²⁻¹⁶, los pacientes con compromiso neurológico constituyen un subgrupo con características clínicas particulares que exigen consideraciones específicas^{10,11,17}. En estos casos se ha destacado la importancia de adaptar los protocolos existentes a la condición neurológica del paciente, priorizando un abordaje

gradual, multidisciplinario y centrado en su evolución clínica, más que en el retiro prematuro de la cánula¹⁷.

A pesar de la relevancia del proceso, la literatura científica ofrece escasa información sobre la descanulación en población pediátrica con DCA, y no hay consenso en la literatura respecto a cuál debería ser el protocolo más adecuado^{18,19}. Particularmente, en el contexto de la neurorrehabilitación pediátrica se ha señalado la falta de evidencia robusta que oriente la toma de decisiones clínicas en estos casos¹⁹.

Por estos motivos, el objetivo de este estudio es describir nuestra experiencia en el abordaje del proceso de descanulación en pacientes pediátricos traqueostomizados con DCA atendidos en un centro de neurorrehabilitación en la provincia de Buenos Aires.

Métodos

Diseño y participantes

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo utilizando las historias clínicas, informes anexos y bases de datos de pacientes que ingresaron entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de agosto de 2023 a la institución. Se incluyeron pacientes menores de 18 años con diagnóstico de DCA previo a la TQT e internados en la sección pediátrica de la institución. Se excluyeron aquellos con datos incompletos y los pacientes cuya estancia hospitalaria fue menor a dos semanas. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la institución (#004/24, fecha de aprobación 27 de marzo de 2024).

Variables

Se recolectaron las siguientes variables: edad, sexo, diagnóstico de DCA clasificado en traumático (traumatismo encéfalo craneano) y no traumático (encefalopatía hipóxica isquémica, accidente cerebrovascular, tumores del sistema nervioso central y otros)²⁰, tipo de cánula traqueal (con balón, con balón y subglótica, sin balón), tamaño de la cánula, tiempo desde el evento neurológico hasta la internación, tiempo desde la TQT

hasta la internación, estado de consciencia al ingreso y al alta según la Escala de Recuperación del Coma Revisada (CRS-R)²¹, hallazgos laríngeos observados mediante fibroendoscopia (granulomas, estenosis, colapso, paresia o parálisis de cuerdas vocales)²² y destino al egreso.

Criterios de evaluación, intervención y descanulación en pacientes con traqueostomía

La descanulación de la TQT se basó en los criterios establecidos por nuestra institución, adaptados de la literatura y aplicados según las circunstancias clínicas de cada caso. Estos criterios incluyeron:

- Permeabilidad de la vía aérea: se consideró la tolerancia al uso de la válvula fonatoria (VF) y la medición de la presión subglótica, con un punto de corte de < 10 cm H₂O a volumen corriente²³. En casos en que la presión superaba este valor, se evaluaba la posibilidad de reducir el tamaño de la cánula²⁴. Si la presión continuaba elevada, se realizaba una evaluación de la permeabilidad mediante broncoscopia²⁵.
- Tos efectiva: se evaluó mediante la presión espiratoria máxima (P_{emax}) y/o el flujo pico de tos (PFT), utilizando como referencia los valores de 40 cmH₂O²⁶ y 160 l/min²⁷, respectivamente. En aquellos pacientes con valores inferiores, se implementaron planes de entrenamiento de la musculatura respiratoria²⁸.
- Deglución: se utilizó la prueba del colorante azul (*Blue Test*) para identificar posible aspiración³. Un resultado negativo permitió progresar con el desinflado del balón de la cánula²⁸. En caso de resultado positivo, se refuerza el uso terapéutico de aire subglótico y se inicia el entrenamiento de maniobras deglutorias²⁸.

El abordaje y los criterios se aplicaron de manera pragmática, ajustándose a las condiciones específicas de cada paciente. Tras cumplir con los requisitos establecidos, se procedió a la descanulación, con un monitoreo clínico de 48 horas para evaluar la estabilidad del paciente. La descanulación se consideró exitosa si no hubo complicaciones en ese periodo²⁹. En la [figura 1](#) se presenta un flujograma que ilustra el proceso.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se reportaron como número de presentación y porcentaje. Las variables continuas que asumieron una distribución normal se reportaron como media y desvío estándar (DE). De lo

contrario se utilizó la mediana y el rango intercuartílico (RIQ). Para determinar la distribución de las variables continuas se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk. Para analizar el tiempo hasta la descanulación, se utilizó el método de Kaplan-Meier. La variable de tiempo fue el número de días transcurridos desde el ingreso a la institución hasta la descanulación. El evento de interés fue la descanulación, y los pacientes que no fueron descanulados durante su internación fueron censurados al momento del alta institucional. Se consideró significativo un valor $p < 0.05$. Para el análisis de los datos se utilizó el *software* IBM SPSS Macintosh, versión 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE.UU.).

Resultados

La muestra del estudio incluyó a 41 pacientes internados en nuestra institución entre enero de 2016 y agosto de 2023 para rehabilitación a causa de DCA y manejo de TQT. Todos los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, conformando así la muestra total analizada. De los 41 pacientes, 26 (63.4%) eran varones, con una mediana de edad de 10 (RIQ: 4-15) años. Entre los diagnósticos de DCA, el más frecuente fue la encefalopatía hipóxica isquémica, presente en 18 casos (43.9%). La mediana del tiempo transcurrido entre el DCA y la internación fue de 90 (RIQ: 40-290) días. Las características de los pacientes al momento del ingreso se presentan en la [tabla 1](#).

Al momento del alta, 12 pacientes (29.3%) lograron la descanulación, siendo exitosa en todos los casos (100%). De los nueve pacientes con DCA traumático, 3 (33.3%) fueron descanulados, mientras que entre los 32 pacientes con DCA no traumático, 9 (28.1%) lograron la descanulación. En contraste, 29 pacientes (70.7%) no fueron descanulados. De estos, 24 (58.5%) fueron dados de alta con la misma configuración de la cánula de TQT que presentaban al ingreso, 2 (4.9%) fueron dados de alta con cánula ocluida (CO) y 3 (7.3%) utilizando VF. Estos resultados se ilustran en el diagrama de flujo de la [figura 2](#).

En la [figura 3](#) se presenta un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la probabilidad de descanulación desde el ingreso a la institución. En los casos en que no se logró la descanulación, se registró el día de alta como fin de seguimiento. En el subgrupo de 12 pacientes descanulados, la mediana del tiempo desde el ingreso hasta la descanulación fue de 97 (RIQ: 33-159) días, siendo el tiempo total de TQT, calculado desde la colocación de la TQT hasta el momento de la descanulación, de 143 (RIQ: 56-260) días.

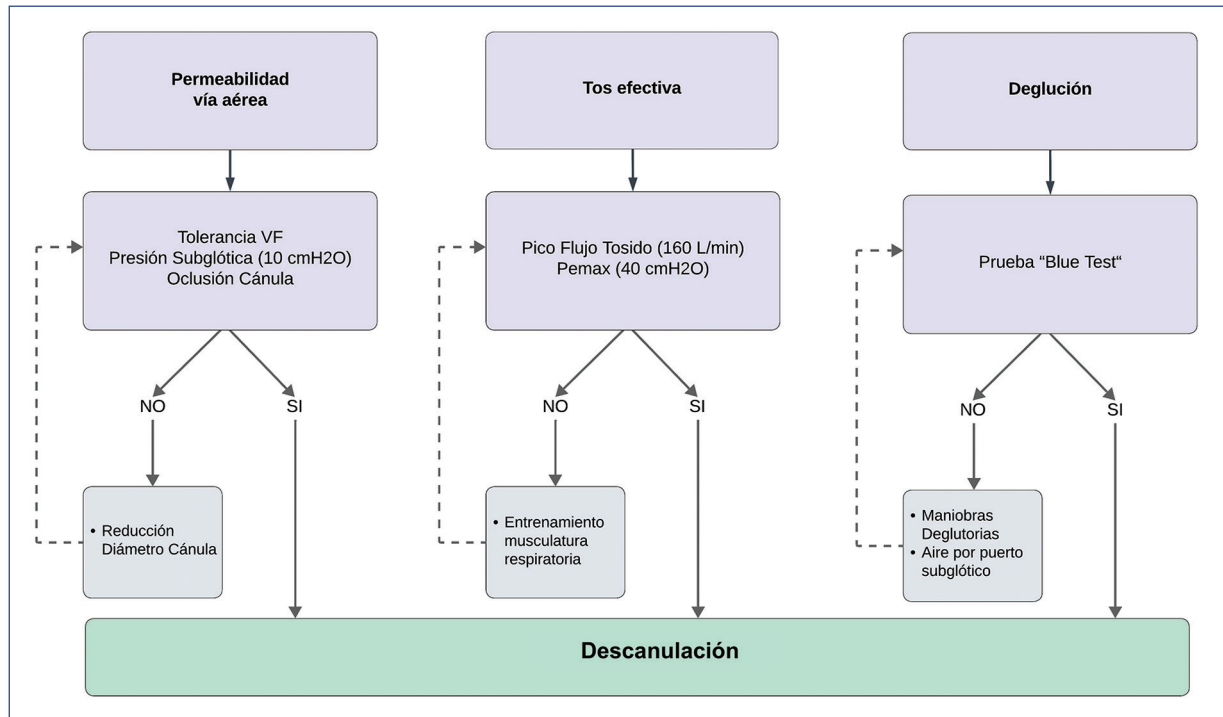


Figura 1. Flujograma de criterios para la descanulación. La imagen muestra el proceso de evaluación para determinar la viabilidad de la descanulación en pacientes con traqueostomía. Se evalúan tres aspectos clave: permeabilidad de la vía aérea, tos efectiva y deglución. Los enfoques alternativos, en caso de incumplimiento de las pruebas, se indican en color gris.

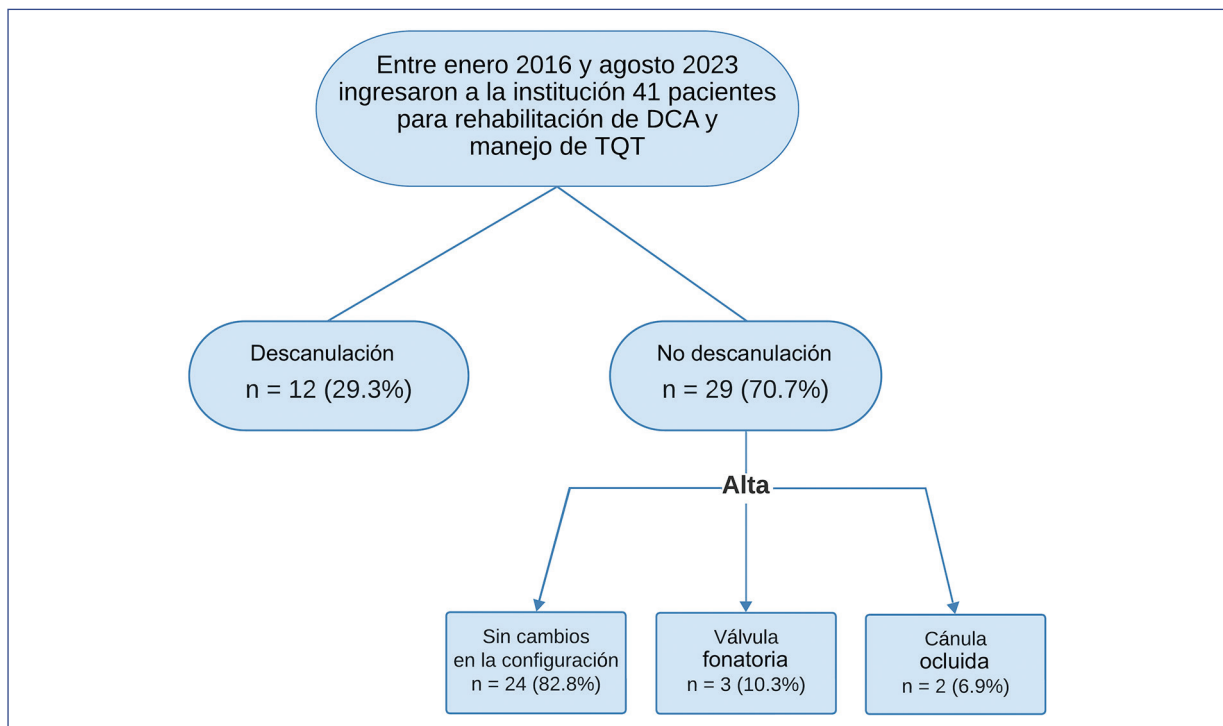


Figura 2. Diagrama de flujo de los participantes. El diagrama presenta la distribución y clasificación de los pacientes en el estudio según su estado de descanulación al momento del alta. DCA: daño cerebral adquirido; TQT: traqueostomía.

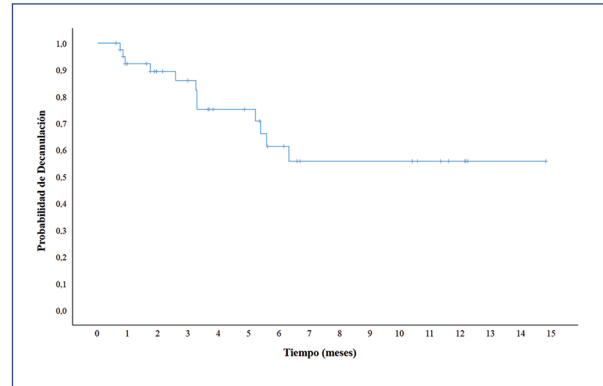
Tabla 1. Características de los sujetos y de la traqueostomía al ingreso a la institución

Variables	n válido	Estadístico
Sexo masculino, n (%)	41	26 (63.4)
Edad, mediana (RIQ), años	41	10 (4-15)
Diagnóstico de DCA, n (%)	41	
EHI		18 (43.9)
TEC		9 (22)
Tumores del SNC		4 (9.8)
ACV		4 (9.8)
Otros diagnósticos		6 (14.6)
DOC, n (%)	41	26 (63.4)
CRS-R, mediana (RIQ) puntaje	19	6 (4-8)
Días desde evento a internación, mediana (RIQ)	32	83 (39-281)
Días de TQT hasta la internación, mediana (RIQ)	30	33 (14-251)
Tipo de cánula, n (%)	40	
Con balón		26 (65)
Con balón y subglótica		11 (27.5)
Sin balón		3 (7.5)
Tamaño de la cánula, mediana (RIQ), mm	41	6 (5-7)

ACV: accidente cerebrovascular; CRS-R: escala de recuperación del coma revisada; DCA: daño cerebral adquirido; DOC: desorden de la consciencia; EHI: encefalopatía hipóxica isquémica; RIQ: rango intercuartílico; SNC: sistema nervioso central; TEC: traumatismo encéfalo craneano; TQT: traqueostomía.

La mediana del tiempo de internación fue de 146 (RIQ: 65-258) días, con una mediana de 154 (RIQ: 133-245) días en los pacientes descanulados y de 114 (RIQ: 54-313) días en los no descanulados. Analizando el destino de alta, de los 12 pacientes descanulados, siete fueron dados de alta al domicilio, cuatro continuaron con necesidad de internación domiciliaria y uno fue derivado a otro hospital. Por otro lado, de los 29 pacientes que no fueron descanulados, 21 pacientes continuaron con internación domiciliaria, cinco fueron derivados a otra institución y dos al domicilio. En un caso no se obtuvo información del destino.

En la muestra se identificaron 26 pacientes (63.4%) con DOC. Dentro de este grupo, 8 (30.8%) pacientes fueron descanulados, mientras que 18 (69.2%) no lo fueron. Entre los no descanulados, un paciente fue dado de alta con uso de VF y otro (3.8%) con CO.

**Figura 3.** Gráfico de Kaplan-Meier. Probabilidad de descanulación desde el ingreso a la institución. En los casos en que no se logró la descanulación, se registró el alta de la institución como fin de seguimiento.

Se obtuvo información de las evaluaciones con la CRS-P en 19 (73%) pacientes de los 26 con DOC. En el subgrupo de 10 pacientes que logró la descanulación, la mediana de puntuación al ingreso fue de 8 puntos (RIQ: 4.7-13) y, al egreso, de 20 (RIQ: 16-23) puntos. En el subgrupo de nueve pacientes que no logró la descanulación, la mediana de puntuación al ingreso fue de 4 puntos (RIQ: 3-6) puntos y, al egreso, de 5 (RIQ: 3-6) puntos.

Del total de la muestra, 13 pacientes fueron sometidos a una fibroendoscopia. De ellos, 11 evidenciaron al menos una lesión (n = 4 una sola lesión, n = 4 dos lesiones, n = 2 tres lesiones y n = 1 cinco lesiones). Se registraron en total 23 lesiones, de las cuales el granuloma fue la lesión más prevalente (Fig. 4). Los dos pacientes que no presentaron lesiones en la fibroendoscopia lograron ser descanulados. En cambio, solo cuatro de los 11 pacientes con lesión lograron la descanulación.

Discusión

En nuestra investigación, observamos que alrededor de un tercio de los pacientes que ingresaron con TQT debido a DCA lograron la descanulación, lo cual se encuentra dentro del rango esperado para esta población, aunque más cercano al límite inferior. La literatura reporta tasas de descanulación que varían entre el 28 y el 51%³⁰. Nuestros resultados podrían explicarse por los desafíos adicionales en esta población³¹ y el enfoque conservador adoptado en nuestra institución.

Estudios previos con criterios similares para determinar el momento de la descanulación, como los de Mackiewicz-Nartowicz et al.²⁸ y Carnero et al.³², han reportado tasas de descanulación del 31.5 y 29.5%,

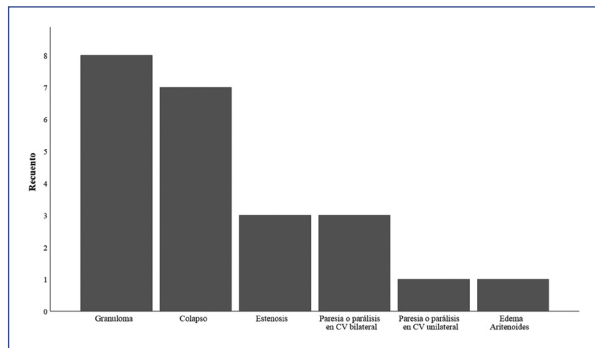


Figura 4. Lesiones identificadas en fibroendoscopias. Se evaluaron 13 pacientes, pudiendo cada paciente presentar más de una lesión. CV: cuerdas vocales.

respectivamente, valores similares a los de nuestro estudio (29.3%). Nuestro enfoque conservador se justifica en la necesidad de minimizar la tasa de fracaso debido a las complicaciones asociadas a la descanulación fallida¹⁷. La baja tasa de fracaso observada en nuestro procedimiento respalda esta estrategia, ya que la literatura documenta tasas de fracaso que oscilan entre el 2 y el 5%^{25,27,33}. Este enfoque adquiere especial relevancia debido a que muchos de nuestros pacientes provienen de regiones remotas o incluso de países vecinos, lo que dificulta el seguimiento tras el alta y, en muchos casos, provienen de hogares con limitaciones en el acceso a atención médica en situaciones de emergencia.

En nuestro estudio, cerca de dos tercios de los pacientes no fueron descanulados al alta, lo que podría estar relacionado con la presencia de trastornos de consciencia, las condiciones neurológicas subyacentes y los obstáculos adicionales frecuentes en esta población³¹. La persistencia de un trastorno de consciencia pudo ser un factor limitante en el proceso de descanulación. Estudios previos, como los de Perin et al.³⁴ y Reverbeti et al.³⁵, sugieren que un mayor estado de consciencia tiene un impacto positivo en el éxito de la descanulación. Sin embargo, un nivel superior de consciencia no siempre garantiza la descanulación³⁶, ya que pueden existir dudas sobre la protección de la vía aérea y el manejo de las secreciones^{30,37}.

Hemos obtenido información mediante fibroendoscopia en aproximadamente un tercio de los pacientes, lo que nos permitió identificar diferentes tipos de lesiones laríngeas, registrando como la más prevalente a los granulomas, al igual que el estudio realizado por Álvarez y Villamor³⁸. Estos hallazgos pueden elevar la presión traqueal, complicando el uso de la VF o la CO³³. La identificación temprana

de estas complicaciones es crucial para adaptar el plan terapéutico y optimizar los resultados.

Como limitaciones, en primer lugar, señalamos la posible falta de disponibilidad y precisión de los datos debido a la naturaleza retrospectiva del estudio. En segundo lugar, el número de sujetos fue limitado debido a la especificidad de nuestra población, lo que puede limitar la generalización de los resultados. Además, las mediciones disponibles limitaron la profundidad del análisis, por ejemplo, en la evaluación de las técnicas respiratorias y de reeducación de la deglución aplicadas a los pacientes durante la internación²⁶. Por último, no fue posible determinar con certeza si la imposibilidad de descanulación se debió al padecimiento neurológico de base o a comorbilidades asociadas al uso prolongado de la TQT, como infecciones respiratorias, disfunciones laríngeas o debilidad muscular. Este aspecto subraya la necesidad de futuras investigaciones que analicen en mayor profundidad estos factores para orientar intervenciones más específicas. No obstante, este estudio establece un marco de referencia que puede ser utilizado en futuras investigaciones prospectivas, las cuales deberían enfocarse en evaluar la eficacia de protocolos de descanulación para generar datos robustos que sirvan de base para el desarrollo de guías de práctica clínica en este campo, que aún es poco explorado.

Conclusiones

Este estudio detalla nuestra experiencia en el manejo de la descanulación en pacientes pediátricos con DCA en un centro de neurorrehabilitación de Argentina. Observamos que aproximadamente un tercio de los pacientes logró una descanulación, sin registrar complicaciones posteriores. El abordaje utilizado se adaptó a las particularidades de esta población, priorizando un enfoque conservador.

Agradecimiento

Los autores agradecen al Dr. Carlos Debasa (Subdirector Médico, FLENI - Sede Escobar) y a la Dra. Mónica Ferrea (Neurología Infantil, Coordinadora CRI - Cetna, FLENI - Sede Escobar) por su continuo apoyo y confianza en el desarrollo de esta investigación. Agradecemos también al Lic. Juan Cruz Martin por su valiosa colaboración en la planificación y el diseño del estudio, y a la Lic. Daniela Persichini (Coordinadora de Kinesioterapia Respiratoria, FLENI - Sede Escobar) por sus aportes críticos y constructivos que enriquecieron significativamente este trabajo.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no conflicto de intereses.

Consideraciones 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. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

- Gurkin SA, Parikshak M, Kralovich KA, Horst HM, Agarwal V, Payne N. Indicators for tracheostomy in patients with traumatic brain injury. *Am Surg*. 2002;68:324-28.
- Baron DM, Hochrieser H, Metnitz PG, Mauritz W. Tracheostomy is associated with decreased hospital mortality after moderate or severe isolated traumatic brain injury. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128:397-403.
- Holscher CM, Stewart CL, Peltz ED, Burlew CC, Moulton SL, Haenel JB, et al. Early tracheostomy improves outcomes in severely injured children and adolescents. *J Pediatr Surg*. 2014;49:590-2.
- Durbin CG Jr. Tracheostomy: why, when, and how? *Respir Care*. 2010;55(8):1056-68.
- Salik I, Das A, Naftchi AF, Vazquez S, Spirollari E, Dominguez JF, et al. Effect of tracheostomy timing in pediatric patients with traumatic brain injury. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2023;164:111414.
- Medeiros GC, Sassi FC, Lirani-Silva C, Andrade CRF. Criteria for tracheostomy decannulation: literature review. *Codas*. 2019;31:e20180228.
- Christopher KL. Tracheostomy decannulation. *Respir Care*. 2005;50:538-41.
- Epstein SK. Late complications of tracheostomy. *Respir Care*. 2005;50:542-9.
- Che-Morales JL, Díaz-Landero P, Cortés-Tellés A. Manejo integral del paciente con traqueostomía. *Neumol Cir Torax*. 2014;73:254-62.
- Citta-Pietrolungo TJ, Alexander MA, Cook SP, Padman R. Complications of tracheostomy and decannulation in pediatric and young patients with traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993;74:905-9.
- Bellon PA, Bosso MJ, Echegaray JEC, Larocca F, Gagliardi J, Primosich WA, et al. Tracheostomy decannulation and disorders of consciousness evolution. *Respir Care*. 2022;67:209-15.
- Cortés C, Gálvez MJ, Moya F, Perrot D. Evaluación del proceso de decanulación en pacientes traqueostomizados en el Hospital Carlos van Buren. Una cohorte retrospectiva. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2018;78:251-8.
- Scrigna M, Plotnikow G, Feld V, Villalba D, Quiroga C, Leiva V, et al. Decanulación después de la estadía en UCI: Análisis de 181 pacientes traqueostomizados. *Rev Am Med Respir*. 2013;13:58-63.
- Verma R, Mocanu C, Shi J, Miller MR, Chiang J, Wolter NE, et al. Decannulation following tracheostomy in children: A systematic review of decannulation protocols. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56:2426-43.
- Beaton F, Baird TA, Clement WA, Kubba H. Tracheostomy decannulation at the Royal Hospital for Sick Children in Glasgow: Predictors of success and failure. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;90:204-9.
- Gerardi AA, Gerónimo E. Proceso de decanulación en un niño postrasplante cardíaco: reporte de un caso. *AJRPT*. 2025;7:38-44.
- Pozzi M, Galbiati S, Locatelli F, Clementi E, Strazzer S. Performance of a tracheostomy removal protocol for pediatric patients in rehabilitation after acquired brain injury: Factors associated with timing and possibility of decannulation. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52:1509-17.
- Sondheimer JM, Morris BA. Gastroesophageal reflux among severely retarded children. *J Pediatr*. 1979;94:710-4.
- Milton K, Walton K, Sivan M. Tracheostomy weaning outcomes in relation to the site of acquired brain injury: a retrospective case series. *Brain Inj*. 2017;31:267-71.
- González MC, Leguizamón F, Dei Vecchi L, Andreu M, Ferrea M. Factors influencing recovery in a pediatric sample with disorders of consciousness: insights from an observational study. *Brain Inj*. 2024;38(12):1026-34.
- Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:2020-9.
- Falduti AK, Chiappero GR, Catini ME. Estudio de prevalencia de lesiones laríngeas y disfagia en pacientes críticos traqueostomizados por COVID-19. *Rev Am Med Respir*. 2022;22:198-208.
- Rumbak MJ, Graves AE, Scott MP, Sporn GK, Walsh FW, Anderson WM, et al. Tracheostomy tube occlusion protocol predicts significant tracheal obstruction to air flow in patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1997;25:413-7.
- Schroth MK. Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy. *Pediatrics*. 2009;123(Suppl 4):S245-S249.
- Bach JR, Saporito LR. Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure. A different approach to weaning. *Chest*. 1996;110:1566-71.
- Cámpora H, Falduti A. Planificación de la rehabilitación de la vía aérea superior y la función de la deglución en el paciente con cánula de traqueostomía. *Rev Am Med Respir*. 2020;20:171-80.
- Stelfox HT, Hess DR, Schmidt UH. A North American survey of respiratory therapist and physician tracheostomy decannulation practices. *Respir Care*. 2009;54:1658-64.
- Mackiewicz-Nartowicz H, Mackiewicz-Milewska M, Lach S, Szymańska-Skrzypek A, Owczarek A, Sinkiewicz A. Decannulation factors in patients after serious brain injuries. *Adv Pall Med*. 2008;7:69-72.
- Enrichi C, Battel I, Zanetti C, Koch I, Ventura L, Palmer K, et al. Clinical criteria for tracheostomy decannulation in subjects with acquired brain injury. *Respir Care*. 2017;62:1255-63.
- Watters KF. Tracheostomy in Infants and Children. *Respir Care*. 2017;62:799-825.
- Berry JG, Graham DA, Graham RJ, Zhou J, Putney HL, O'Brien JE, et al. Predictors of clinical outcomes and hospital resource use of children after tracheotomy. *Pediatrics*. 2009;124:563-72.
- Camero Echegaray J, Larocca F, Bellon P, Di Yorio R, Cancino J, Bosso M. Análisis de una cohorte de pacientes decanulados en un centro de cuidados críticos crónicos de Argentina. *Rev Am Med Respir*. 2020;20:208-14.
- Villalba D, Lebus J, Quijano A, Bezzi M. Retirada de la cánula de traqueostomía. Revisión bibliográfica. *Rev Arg Ter Int*. 2014;31:1-8.
- Perin C, Meroni R, Rega V, Braghetto G, Cerri CG. Parameters influencing tracheostomy decannulation in patients undergoing rehabilitation after severe Acquired Brain Injury (sABI). *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2017;21:382-9.
- Reverber C, Lombardi F, Lusuadi M, Pratesi A, Di Bari M. Development of the decannulation prediction tool in patients with dysphagia after acquired brain injury. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20:470-475.e1.
- Bertolino C, Biacca M, Mazzari P, Comberati R, Giordano D, Mezzadri E, et al. Protocollo di gestione integrata della cannula traqueostomica nel grave cerebroleso: risultati preliminari. En: *Proceedings Abstract Book of the 37th National Congress of Italian Society of Physical and Rehabilitation Medicine: 20-23 September 2009; Campobasso. SIMFER*; 2009. pp. 53.
- Hakiki B, Pancani S, Draghi F, Portaccio E, Tofani A, Binazzi B, et al. Decannulation and improvement of responsiveness in patients with disorders of consciousness. *Neuropsychol Rehabil*. 2022;32(4):520-36.
- Álvarez NH, Villamor P. Complications of tracheostomy in pediatric patients. Literature review. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2018;78:318-25.

COVID-19 infection and intense physical activity in hypokalemic periodic paralysis

Francisco Cammarata-Scalisi¹*, Esteban San Martín², Antonio Cárdenas-Tadich¹, Maykol Araya-Castillo³, Carolina Peralta-Aros¹, Víctor Olivares¹, Enrico Bertini⁴, Colin E. Willoughby⁵, and Michele Callea^{6,7}

¹Pediatrics Service, Hospital Regional de Antofagasta, Antofagasta, Chile; ²Adult Genetics Unit, Hospital Regional de Concepción, Chile; ³Clinical Laboratory, Hospital Regional de Antofagasta, Antofagasta, Chile; ⁴Unit of Neuromuscular and Neurodegenerative Disease, Bambino Gesù Children's Research Hospital IRCCS, Rome, Italy; ⁵Genomic Medicine, Biomedical Sciences Research Institute, Ulster University, Northern Ireland, UK; ⁶Postgraduate Program in Oral Surgery, University of Florence, Florence, Italy; ⁷Doctoral Program in Molecular Genetics and Biotechnology, University of Nova Gorica, Nova Gorica, Slovenia

Abstract

Background: Hypokalemic periodic paralysis (HPP) is a rare genetic neuromuscular disorder characterized by an autosomal dominant inheritance pattern and a variable clinical phenotype. It is associated with low potassium levels due to defects in muscle ion channels. HPP can be life-threatening, but it can be completely reversed if diagnosed and treated promptly and correctly. Pathogenic variants in a heterozygous in the CACNA1S or SCN4A genes lead to HPP. **Clinical case:** We present a 16-year-old male with a clinical history of flaccid paralysis associated with hypokalemia following intense physical activity and subsequent COVID-19 infection. During this evaluation, his 12-year-old maternal half-brother exhibited similar symptoms related to intense physical exercise. The affected mother, maternal aunt, and maternal grandfather have variable clinical histories. Genetic testing identified a heterozygous pathogenic variation in the CACNA1S gene (c.2700G>A; p.Arg900Ser) in the patient, his mother, and maternal half-brother. **Conclusion:** The availability of a positive family history facilitates diagnostic guidance and provides insight into the factors triggering crises. Education is the first step in contributing to prevention and management. Furthermore, understanding the etiological cause is crucial for offering available therapeutic options and providing family genetic counseling.

Keywords: Hypokalemic periodic paralysis. COVID-19. CACNA1S. Management.

Infeción por COVID-19 y actividad física intensa en la parálisis periódica hipopotasémica

Resumen

Introducción: La parálisis periódica hipopotasémica (PPH) es un trastorno genético neuromuscular raro con un patrón de herencia autosómico dominante y un fenotipo clínico variable que se relaciona con niveles bajos de potasio secundarios a un defecto en los canales iónicos musculares. La PPH puede poner en peligro la vida, pero puede revertirse por completo si se diagnostica y trata de manera oportuna y correcta. Las variantes patogénicas en heterocigosis en los genes CACNA1S o SCN4A dan como resultado PPH. **Caso clínico:** Se presenta el caso de un varón de 16 años con antecedentes clínicos de parálisis flácida asociada a hipopotasemia después de una actividad física intensa con COVID-19. Durante esta evaluación, su hermano materno de 12 años manifestó síntomas similares asociados al ejercicio físico intenso. La madre, la tía materna y el abuelo materno estaban afectados con antecedentes clínicos variables. El estudio genético identificó una

*Correspondence:

Francisco Cammarata-Scalisi

E-mail: francocammarata19@gmail.com

1665-1146/© 2024 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 22-05-2024

Date of acceptance: 16-10-2024

DOI: 10.24875/BMHIM.24000070

Available online: 14-08-2025

Bol Med Hosp Infant Mex. 2025;82(4):252-257

www.bmhim.com

variación patogénica en heterocigosis en el gen CACNA1S (c.2700G>A; p.Arg900Ser) en el paciente, su madre y el hermano materno. Conclusiones: La disponibilidad de antecedentes familiares positivos facilita la orientación diagnóstica y agrega información sobre las causas que desencadenan las crisis, siendo la educación el primer paso para contribuir a la prevención y el manejo. Asimismo, se destaca la importancia de conocer la etiología para brindar las opciones terapéuticas disponibles y ofrecer un consejo genético familiar.

Palabras clave: Parálisis periódica hipopotasémica. COVID-19. CACNA1S. Manejo.

Introduction

Hypokalemic periodic paralysis (HPP) is a rare genetic neuromuscular disorder inherited in an autosomal dominant pattern with incomplete penetrance¹⁻⁷, predominantly affecting males with a ratio of 20:1⁸, and an estimated incidence of 1:100,000⁹. It is known as Westphal's disease², and is more prevalent in Western countries⁸. The clinical presentation is variable, characterized by mild fatigue, paroxysmal episodes of transient or recurrent paresis, focal or generalized skeletal muscle flaccid paralysis, myalgias, or painless muscle weakness^{1,7-9}. HPP is associated with low potassium levels (< 3.5 mmol/L)^{1,4,10,11}, due to a defect in the muscle ion channels^{1,3}. While it can be life-threatening, it is completely reversible if diagnosed and treated appropriately in a timely manner^{2,8}.

Weakness predominantly affects the lower extremities rather than the upper limbs, with proximal muscles being more frequently involved than distal ones, while facial muscles typically remain preserved⁷. Symptoms generally appear in early adolescence⁶, and impaired muscle function may be accompanied by respiratory dysfunction, electrocardiographic changes (QT prolongation and a flat T wave), cardiac arrhythmias⁷, rhabdomyolysis¹², constipation, or sensory deficits⁷. Other forms of periodic paralysis include thyrotoxic periodic paralysis, hyperkalemic periodic paralysis, and Anderson syndrome².

Although HPP is the most common type of periodic paralysis, it is rare, with a prevalence of 1 in 100,000^{1,5,7}. In cases where there is no family history, diagnosis can be delayed and challenging. HPP demonstrates phenotypic variability regarding onset, duration, and presentation of symptoms, manifesting as transient episodes that fluctuate in duration and severity; however, most individuals achieve full recovery¹.

HPP is caused by heterozygous pathogenic variants in the genes for the L-type voltage-gated calcium channel $\alpha 1$ S subunit (CACNA1S, OMIM *114208) located at 1q31-32 and the voltage-gated sodium channel $\alpha 4$ subunit gene (SCN4A, OMIM *603967) at 17q23-25^{1,5,7,11}, present in 70-80% and 10% of cases, respectively⁹.

Paralytic episodes may occur spontaneously during the second decade of life^{5,9}, and can be secondary to conditions such as hyperthyroidism (Graves disease)^{1,3}, thyrotoxicosis^{1,7}, distal renal tubular acidosis^{1,3,7,13}, Bartter's syndrome¹³, Gitelman's syndrome, primary hyperaldosteronism^{7,13}, Cushing's syndrome¹³, diabetes insipidus, celiac disease¹, Crohn disease¹⁴, and the use of drugs such as diuretics⁷, and cephalexin¹⁵. Triggering factors include resting state after intense exercise, high carbohydrate diets^{2,4,5,7,9,16}, alcohol consumption⁹, mental stress⁷, prolonged fasting^{2,7}, acute febrile illness⁷, pregnancy, and menstruation⁴. Episodes often appear several hours after exposure to these aggravating factors, which increase the release of insulin or epinephrine, promoting the movement of potassium into cells and resulting in hypokalemia. For this reason, lifestyle changes are crucial to avoid exacerbations and prevent severe acute symptoms. It is also vital to consider the patient's history and establish adequate differential diagnoses to identify and correct potential causes of symptoms promptly⁷.

We present a new family case of HPP, emphasizing the importance of understanding the etiological cause to guide available therapeutic options and provide genetic counseling for the family.

Clinical case

The proband was a 16-year-old male adolescent with a history of flaccid paralysis associated with severe physical exercise since the age of 12. He had been monitored and followed by pediatric neurology. He was the product of non-consanguineous parents, following a second pregnancy. There was a history of hypotonia in childhood that warranted physical therapy, with satisfactory improvement, leading to independent walking by 2 years of age. He maintained adequate academic performance and participated in water polo practice.

He was admitted after manifesting a rapidly progressive episode of flaccid paralysis affecting the trunk and all four extremities, with symmetrical, painless muscle weakness, and fatigue lasting 12 h, accompanied by preserved osteotendinous reflexes and a normal sensory examination. Examination of other systems revealed unremarkable

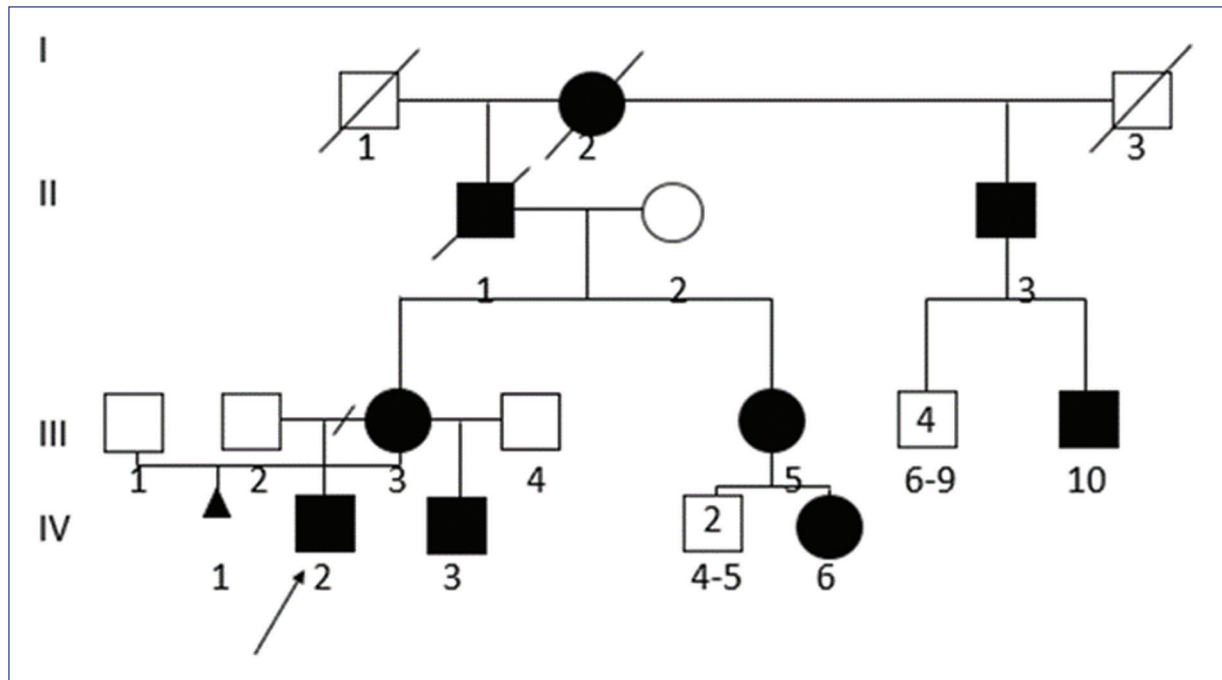


Figure 1. Genealogy of the studied family. The arrow points to the proband (IV: 2), his mother (III: 3), and maternal half-brother (IV: 3) presented the *CACNA1S* gene variant c.2700G > A (p.Arg900Ser). An autosomal dominant inheritance pattern is demonstrated in the presence of male–male transmission (II:3 and III:10)

findings, and laboratory tests indicated hypokalemia of 2.1 mEq/L (normal range 3.5-5.10), following intense physical activity and subsequent confirmation of COVID-19 infection. Serum chloride and sodium levels were within the normal limits. Other hematological and biochemical parameters, arterial blood gas analysis, and thyroid hormones were normal. He was treated with parenteral potassium chloride supplementation, and serum potassium levels normalized after 24 h. Within 2 days, his weakness completely resolved, and he was monitored under pediatric observation without complications during his inpatient treatment. The electrocardiogram upon admission showed QT prolongation, shallow T waves, and prominent U waves consistent with hypokalemia, whereas a repeat electrocardiogram normalized after treatment. The patient was discharged with oral potassium supplements.

Family history revealed that the maternal grandfather had a similar history of flaccid paralysis affecting all limbs, associated with muscle weakness and abnormal breathing with diminished tendon reflexes lasting around 6 h, along with hypokalemia at 5, 38, and 40, with seven episodes occurring within a month during the latter period. In addition, the maternal half-brother, under 12 years old, experienced a first episode of paralysis

following intense physical activity with hypokalemia of 2.5 mmol/L. A second episode occurred 10 months later during a period of psychological stress. The mother reported experiencing anesthetic complications following maxillofacial surgery at age 18, an event that also affected her sister and father during anesthesia (Fig. 1).

Considering the personal and family medical history, genetic testing for genes associated with HPP was performed on the patient through a Next Generation Sequencing panel, identifying a heterozygous pathogenic variation in the *CACNA1S* gene (c.2700G>A; p.Arg900Ser). The proband's mother and her younger maternal half-brother also exhibited this variant. In addition, a likely pathogenic variant in the donor splice site of the *TNNT1* gene (c.387 + 1G>A) was identified in the patient. Genetics follow-up has been conducted to provide family genetic counseling.

Methods

Genomic DNA obtained from the submitted sample was enriched for targeted regions using a hybridization-based protocol and sequenced using Illumina technology. All targeted regions were sequenced with a depth of $\geq 50\times$ or supplemented with additional analysis. Reads

were aligned to a reference sequence (GRCh37), and sequence changes were identified and interpreted in the context of a single clinically relevant transcript. Enrichment and analysis focused on the coding sequences of the indicated transcripts, along with 10bp of flanking intronic sequence and other specific genomic regions known to be causative of disease at the time of assay design. Exonic deletions and duplications were identified using an in-house algorithm that compares the read depth for each target in the proband's sequence with both the mean read depth and distribution from clinical samples. Markers across the X and Y chromosomes underwent analysis for quality control purposes, detecting deviations from the expected sex chromosome complement, which may be reported in accordance with internal guidelines. All clinically significant observations were confirmed using orthogonal technologies, except individually validated variants and those previously confirmed in a 1st-relative. Confirmation technologies include Sanger sequencing, Pacific Biosciences single-molecule real-time sequencing, MLPA, MLPA-seq, and Array CGH. Array CGH confirmation of Next Generation Sequencing CNV calling performed by Invitae Corporation. If a CNV is identified, MLPA or MLPA-seq was conducted to confirm the variant.

An rsID is a unique identifier that refers to a single genomic position and is used to associate population frequency information with sequence changes at that position. Reported population frequencies are derived from various public sites aggregating data from large-scale population sequencing projects, including ExAC, gnomAD, and dbSNP.

A MedGen ID is a unique identifier for articles in MedGen, NCBI's centralized database for information on genetic disorders and phenotypes. Search using the MedGen ID at the NCBI site.

The genes of the selected panel were 52: *ACTA1*, *ANO5*, *ATP2A1*, *BAG3*, *BIN1*, *CACNA1S*, *CAV3*, *CCDC78*, *CFL2*, *CNTN1*, *COL12A1*, *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*, *CPT2*, *CRYAB*, *DES*, *DNAJB6*, *DNM2*, *DYSF*, *FHL1*, *FKBP14*, *FLNC*, *GNE*, *GYS1*, *KBTBD13*, *KCNJ2*, *KLHL40*, *KLHL41*, *LDB3*, *LMNA*, *LMOD3*, *MATR3*, *MEGF10*, *MTM1*, *MYH7*, *MYL2*, *MYOT*, *MYPN*, *NEB*, *RYR1*, *SCN4A*, *SELENON*, *SQSTM1*, *STAC3*, *STIM1*, *TIA1*, *TNNT1*, *TPM2*, *TPM3*, *TTN*, and *VCP*.

Discussion

HPP type 1 (OMIM #170400) and type 2 (OMIM #613345) are rare inherited disorders of skeletal muscle channelopathy caused by dysregulation of sarcolemma

excitability¹⁷, belonging to a group of genes that code for ion channels¹⁸. Most mutations involve substitutions of a positively charged arginine in the fourth transmembrane segment within the voltage sensor domains of calcium and sodium channels, respectively¹⁷.

Patients with HPP may experience persistent muscle weakness during episodes when muscle fibers become non-excitable due to defects in the potassium flux¹. If hypokalemia is accurately diagnosed and corrected, symptoms can be suppressed, and reversible recovery can be achieved. However, if the diagnosis is delayed or incorrect, the patient may experience arrhythmias or cardiac arrest⁷. HPP can also present with motor deficits and respiratory failure, negatively impacting quality of life¹. A family history can facilitate diagnosis.

The treatment strategy begins with patient education and lifestyle modifications to avoid triggering stimuli, minimizing the frequency and severity of attacks. Small, frequent meals with a low-sodium and carbohydrate diet, coupled with avoidance of strenuous exercise, can help reduce episodes. Chronic treatment with carbonic anhydrase inhibitors, notably acetazolamide, has been used empirically for over five decades^{1,4}. However, it has been ineffective in some cases and occasionally worsens symptoms⁷. Dichlorophenamide could be considered for patients unresponsive to acetazolamide⁴. Treatment for acute symptoms includes plasma potassium replacement^{2,4}, maintenance of acid-base balance, cardiac monitoring, and careful use of neuromuscular blocking agents². Potassium-sparing diuretics such as spironolactone, triamterene^{1,4}, eplerenone, or amiloride, along with some antiepileptic drugs such as topiramate, have emerged as effective alternatives for cases unresponsive to acetazolamide¹. Attempting to manage paralysis solely through potassium supplementation can lead to rapid potassium release from cells, potentially resulting in rebound hyperkalemia.

Early diagnosis is essential for determining an effective treatment plan, as non-selective β -blockers can treat hypokalemia while simultaneously mitigating the risk of rebound hyperkalemia¹¹. The long-term outlook for HPP patients is positive; however, they are sensitive to general anesthesia and may develop muscle paralysis and respiratory weakness. Proximal myopathy, malignant hyperthermia, and cardiac arrhythmias can pose life-threatening risks⁴.

Changes in electrolytes and acid-base status can aid in the early differential diagnosis of primary and secondary HPP. In the case of HPP secondary to conditions other than hyperthyroidism is more likely to lead to acid-base imbalance, presenting with higher pH and HCO_3^-

levels, requiring larger doses of potassium supplementation, and taking longer for serum potassium levels to normalize and for patients to regain full muscle strength compared to those with primary or thyrotoxic HPP. Thus, arterial blood gas analysis may assist in the early differential diagnosis of primary and secondary HPP¹⁹.

SARS-CoV-2 infection can induce dysfunction in many organs through ACE2 receptor involvement and the consequences of the cytokine storm; this relationship is relevant in thyroid diseases. A documented case indicates hyperthyroidism with SARS-CoV-2 infection leading to refractory hypokalemia, managed with potassium replacement therapy over 2 months. Although the patient lacked a history of thyroid disease, laboratory results indicate hyperthyroidism. Following oral thiamazole, the thyroid hormone parameters improved, potassium levels normalized, and limb weakness stopped²⁰. This represents the fourth documented HPP case associated with SARS-CoV-2 infection without thyroid abnormality, suggesting that this infection can precipitate HPP²⁰⁻²².

The presence of a family history helps facilitate diagnosis. The *CACNA1S* gene encodes the voltage-gated calcium channel α subunit, which plays a critical role in calcium-mediated excitation and contraction coupling^{6,12}, activating RYR1 to induce calcium release from the sarcoplasmic reticulum. Dominant mutations in the *CACNA1S* gene are associated with HPP, malignant hyperthermia, and congenital myopathy¹². Multiple non-sense variations have been identified in HPP patients⁶, presenting variable phenotypes¹². Genetic variation typically causes arginine replacement with an uncharged residue in the S4 segment of the channel. Available data supporting the notion to gate pore current affirms the episodic loss of fiber excitability during weakness attacks prevalent in HPP¹⁷.

The variation found within the studied family replaces an arginine residue with an uncharged residue in the S3 segment of the channel; this genetic variation in the *CACNA1S* gene was previously described by Jia et al.²³ in an Asian patient, who exhibited substantial muscular edema in the lower legs, particularly within the medial, lateral, and soleus gastrocnemius muscles during the post-exercise period. Similarly, the same *CACNA1S* gene variation was noted in a Chinese family whose patients did not respond to acetazolamide but improved with combined treatment with triamterene and potassium supplements, leading to a reduced frequency of muscle weakness attacks²⁴. All male carriers of the p.Arg900Ser variation experienced attacks, though all three were asymptomatic.

The genetic variation identified in the *TNNT1* gene was found solely in the proband and is associated with Amish-type nemaline myopathy 5, which typically follows an autosomal recessive inheritance pattern. The variant in the proband was in a heterozygous state, indicating a likely gene carrier; this variation is not responsible for the described phenotype.

Conclusions

The *CACNA1S* gene variation identified in this family has not been previously reported in Caucasians. The genetic basis of HPP can influence treatment responses to various medications, suggesting that precise genetic diagnosis allows for personalized treatment. In this case, both the proband and his maternal half-brother began potassium and triamterene supplementation with favorable clinical outcomes, consistent with earlier reports²⁴. Consequently, it is crucial to document therapeutic successes associated with specific genotypes to facilitate personalized medical care and establish a future consensus on treatment options for HPP while offering family genetic counseling.

Funding

The authors declare that they have not received funding.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The authors declare that no experiments involving humans or animals were conducted for this research.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The authors have followed their institution's confidentiality protocols, obtained informed consent from patients, and received approval from the Ethics Committee. The SAGER guidelines were followed according to the nature of the study.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing of this manuscript.

References

1. Latorre R, Purroy F. Hypokalemic periodic paralysis: a systematic review of published case reports. *Rev Neurol*. 2020;71:317-25.

2. Abdelmasih R, Abdelmaseih R, Hasan M, Nasser H. A case of hypokalemic periodic paralysis in a young athlete. *Cureus*. 2021;13:e15236.
3. Jackson I, Addasi Y, Ahmed M, Ramadan B, Kallian K, Addasi N, et al. Hypokalemic periodic paralysis precipitated by thyrotoxicosis and renal tubular acidosis. *Case Rep Endocrinol*. 2021;2021:4529009.
4. Sharawat IK, Suthar R, Sankhyan N, Singhi P. Primary hypokalemic periodic paralysis: long-term management and complications in a child. *J Pediatr Neurosci*. 2020;15:132-4.
5. Krag TO, Holm-Yildiz S, Witting N, Vissing J. Autophagy is affected in patients with hypokalemic periodic paralysis: an involvement in vacuolar myopathy? *Acta Neuropathol Commun*. 2021;9:109.
6. Kurokawa M, Torio M, Ohkubo K, Tocan V, Ohyama N, Toda N, et al. The expanding phenotype of hypokalemic periodic paralysis in a Japanese family with p.Val876Glu mutation in CACNA1S. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8:e1175.
7. Jitipimolmard N, Matthews E, Fialho D. Treatment updates for neuromuscular channelopathies. *Curr Treat Options Neurol*. 2020;22:34.
8. Dosu A, Gupta M, Walsh O, Makan J. Thyrotoxic periodic paralysis: case presentation with tetraparesis and cardiac dysrhythmia. *Cureus*. 2022;14:e29759.
9. Sagray E, Wackel L, Cannon BC. Cardiac arrhythmias in primary hypokalemic periodic paralysis: case report and literature review. *Heart Rhythm Case Rep*. 2022;8:719-23.
10. Bautista-Medina MA, Gallardo-Blanco HL, Martinez-Garza LE, Cerda-Flores RM, Lavallo-Gonzalez FJ, Villarreal-Perez JZ. Association study in Mexican patients with thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Biomed Rep*. 2020;13:24.
11. Rezkalla N, Imam K, Marti M, Ip K, Mashhadian A, Liu A. CACNA1S Arg528Cys mutation in a young Chinese man with thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Clin Case Rep*. 2020;8:1962-4.
12. Sathirapanya P, Suwanno K, Sathirapanya P. Reversible severe rhabdomyolysis associated with thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Case Rep Neurol*. 2021;13:394-7.
13. Li J. Hypokalemic periodic paralysis secondary to medullary sponge kidney complicated with renal tubular acidosis. *Cureus*. 2022;14:e30160.
14. De Assis Aquino Gondim F, Leitão AM, Aragão Fernandes JM, De Araújo DF, Ponte Souza MH, Campelo Braga LL. Secondary hypokalemic periodic paralysis in crohn disease: two case reports. *Eur J Neurol*. 2023;30:296-8.
15. Kumar R, Singh AK, Sharma K, Talwar V. A rare case of cephalixin-induced acute interstitial nephritis with hypokalemic periodic paralysis. *Indian J Pharmacol*. 2020;52:210-2.
16. Blanton R, Afzal S. hypokalemic periodic paralysis exacerbated by carbohydrate load: a case report. *Cureus*. 2022;14:e28851.
17. Kubota T, Wu F, Vicart S, Nakaza M, Sternberg D, Watanabe D, et al. Hypokalaemic periodic paralysis with a charge-retaining substitution in the voltage sensor. *Brain Commun*. 2020;2:fcaa103.
18. Sasaki R, Nakaza M, Furuta M, Fujino H, Kubota T, Takahashi MP. Mutation spectrum and health status in skeletal muscle channelopathies in Japan. *Neuromuscul Disord*. 2020;30:546-53.
19. Huang XY, Fu WJ, Mei ZZ, Jiang CF, Lin H, Leng XY. Arterial blood gas analysis aids early differential diagnosis and treatment of primary and secondary hypokalaemic periodic paralysis. *J Pak Med Assoc*. 2020;72:1834-7.
20. Fitriani F, Susanti VY, Ikhsan MR. COVID-19 infection-related thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Case Rep Endocrinol*. 2022;2022:1382270.
21. Bereda G. How is Guillain-Barre syndrome associated with COVID-19 infection differentiated from hypokalemic periodic paralysis? A case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85:2203-7.
22. Chinangkulpiwat S, Tantiprawan J, Amornvit J, Bunchaya-Anant P, Snaaboon T. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis and COVID-19 infection. *J Family Med Prim Care*. 2022;11:7416-8.
23. Jia BX, Yang Q, Li SY, Wan M, Wang H, Huo LY, et al. Muscle edema of the lower limb determined by MRI in Asian hypokalaemic periodic paralysis patients. *Neurol Res*. 2015;37:246-52.
24. Ke Q, He F, Lu L, Yu P, Jiang Y, Weng C, et al. The R900S mutation in CACNA1S associated with hypokalemic periodic paralysis. *Neuromuscul Disord*. 2015;25:955-8.

Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia en pacientes atendidos en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

Claudia E. Peña-Varela^{1,2,#}, Nancy L. Salazar-Flores^{1,#*}, Reyna G. Ramos-Porras¹,
Karina A. Martínez-Cervantes³, Lilia T. Avena-Portillo³ y Luisa B. Gámez-González^{2,4}

¹Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua; ²Departamento de Pediatría; ³Departamento de Endocrinología;

⁴Departamento de Inmunología. Hospital Infantil de Especialidades del Estado de Chihuahua, Chihuahua, Chih., México

#Estos autores contribuyeron equitativamente como coautores.

Resumen

Introducción: La hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia (HHPI) afecta al 0.5-5% de los pacientes pediátricos. Esta condición se debe a una disfunción de las células β del páncreas, lo que provoca tumores e hiperinsulinismo, causando hipoglucemias persistentes. Estas hipoglucemias suelen ser resistentes al tratamiento convencional y requieren intervenciones para reducir la producción de insulina y aumentar los niveles de glucosa, restaurando así el equilibrio metabólico. **Casos clínicos:** Se describen tres casos de HHPI. El primero es un paciente rarámuri de cuatro días con hipoglucemias persistentes, diagnosticado tras una pancreatectomía y biopsia. El segundo caso es un paciente de tres días, también de etnia rarámuri, con hipoglucemias persistentes y una lesión pancreática detectada por gammagrafía, confirmándose el diagnóstico de HHPI tras la pancreatectomía. El tercer caso es una paciente de tres días con hipoactividad e hipoglucemias persistentes, quien también fue diagnosticada con HHPI después de una pancreatectomía. **Conclusiones:** Aunque la presentación clínica y los resultados bioquímicos generan una alta sospecha diagnóstica, es fundamental la confirmación histopatológica. Un diagnóstico temprano es clave para prevenir secuelas a largo plazo. La HHPI debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial de hipoglucemias hiperinsulinémicas en casos como prematuridad, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, diabetes materna, tirosinemia tipo 1 o síndrome de Beckwith-Wiedemann. Estos casos destacan la complejidad de la HHPI y su presentación inusual en la etnia rarámuri, subrayando la importancia de una atención médica culturalmente sensible.

Palabras clave: Nesidioblastosis. Pediatría. Hipoglucemia. Hiperinsulinismo. Reporte de caso.

Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy treated at the Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

Abstract

Background: Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (PHHI) affects between 0.5% and 5% of pediatric patients. This condition is caused by a dysfunction of pancreatic β -cells, leading to tumors and hyperinsulinism, which result in persistent hypoglycemia. These episodes are often resistant to conventional treatment and require interventions to reduce insulin production and increase glucose levels, thereby restoring metabolic balance. **Clinical cases:** We present three cases of

*Correspondencia:

Nancy L. Salazar-Flores

E-mail: a328131@uach.mx

1665-1146/© 2024 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 08-08-2024

Fecha de aceptación: 08-11-2024

DOI: 10.24875/BMHIM.24000102

Disponible en internet: 14-08-2025

Bol Med Hosp Infant Mex. 2025;82(4):258-262

www.bmhim.com

*PHHI. The first is a four-day-old Rarámuri patient with persistent hypoglycemia, diagnosed after a pancreatectomy and biopsy. The second case is a three-day-old Rarámuri patient with persistent hypoglycemia and a pancreatic lesion detected by scintigraphy, with PHHI confirmed after pancreatectomy. The third case is a three-day-old female patient with hypoactivity and persistent hypoglycemia, who was also diagnosed with PHHI after a pancreatectomy. **Conclusions:** While clinical presentation and biochemical findings raise high diagnostic suspicion, histopathological confirmation is essential. Early diagnosis is key to preventing long-term sequelae. PHHI should be considered in the differential diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia, such as prematurity, intrauterine growth restriction, low birth weight, maternal diabetes, tyrosinemia type 1, or Beckwith-Wiedemann syndrome. These cases highlight the complexity of PHHI and its unusual presentation in the Rarámuri ethnic group, underscoring the importance of culturally sensitive medical care.*

Keywords: Nesidioblastosis. Pediatrics. Hypoglycemia. Hyperinsulinism. Case report.

Introducción

La hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia (HHPI), antes conocida como nesidioblastosis¹, fue descrita por primera vez por George Laidlaw en 1938². Es una enfermedad poco frecuente que provoca hipoglucemia hiperinsulinémica (HH) de origen pancreático en un 0.5 a 5% de los pacientes pediátricos³, generalmente causando hipoglucemia posprandial e hiperinsulinismo endógeno⁴.

Los síntomas resultan de una respuesta neurogénica con activación simpática o parasimpática. En lactantes incluyen hipotonía, palidez, apneas, llanto débil, temblores e irritabilidad⁵. En niños mayores, mareos, sudoración fría, pérdida de consciencia, memoria y capacidad de reacción⁶.

El diagnóstico se establece con niveles de glucosa persistentes por debajo de 50 mg/dl. Tras el nacimiento, la glucosa desciende a 56 mg/dl a las 2 horas, aumenta a 63 mg/dl entre las 2 y 24 horas, y alcanza 68 mg/dl a las 24 horas, para luego disminuir a 67 mg/dl a las 48 horas⁷. Los pacientes muestran niveles elevados de insulina, que normalmente se suprime con hipoglucemia⁸, y se vuelve indetectable cuando la glucosa cae por debajo de 54 mg/dl⁹. También presentan niveles altos de péptido C (VN 0.5-2 ng/ml)⁶.

La HHPI se caracteriza por hallazgos histológicos típicos, como hipertrofia e hiperplasia de los islotes pancreáticos y la formación de nuevos islotes a partir del epitelio ductal³.

Es crucial identificar las diversas causas de HH para un diagnóstico diferencial preciso. Entre las más comunes se encuentran la restricción del crecimiento intrauterino, eritroblastosis fetal, asfixia perinatal, diabetes materna y ciertos medicamentos, como las sulfonilureas, que provocan hipoglucemia transitoria. Las formas congénitas de HH, de origen genético, incluyen mutaciones que alteran los canales de potasio en las células β pancreáticas o la sobreexpresión de la enzima

glutamato deshidrogenasa, afectando la secreción de insulina. Es esencial descartar estas causas para un diagnóstico y tratamiento adecuado¹⁰.

En estos pacientes, los tratamientos incluyen dióxido, análogos inhibidores del crecimiento, antagonistas de canales de calcio e inhibidores de la α -glucosidasa⁶.

La nesidioblastosis se diagnostica erróneamente como insulinoma nodular⁶. Un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno son esenciales para prevenir retrasos en el desarrollo y daños neurológicos¹¹.

Los rarámuri, también conocidos como tarahumaras, son un pueblo indígena que habita principalmente en la Sierra Tarahumara, Chihuahua, México. Esta región remota y montañosa, caracterizada por profundos cañones y mesetas, ha permitido la preservación de su cultura y tradiciones a lo largo del tiempo. Su lengua principal, el rarámuri, pertenece a la familia lingüística uto-azteca. Son ampliamente reconocidos por su fuerte identidad cultural y su notable resistencia frente a la colonización, lo que les ha permitido mantener sus costumbres y estilo de vida por generaciones.

Casos clínicos

Caso 1

Paciente de sexo masculino de 4 días, perteneciente a la etnia rarámuri, sin antecedentes familiares relevantes. Es el tercer embarazo de la madre, sin control prenatal, y nació por cesárea debido a compromiso fetal, con un peso de 3,850 g y una puntuación de la escala de APGAR (apariencia, pulso, gestos, actividad y respiración) de 8/8. Fue ingresado en la unidad de cuidados neonatales (UCIN) por dificultad respiratoria e hipoglucemias graves (< 20 mg/dl), y posteriormente trasladado al Hospital Infantil de Especialidades (HIE) con diagnóstico de neumonía y para el manejo de

hipoglucemias refractarias, presentando una glucemia de 20 mg/dl.

Exploración física: peso 4,290 g, talla 54 cm, frecuencia cardíaca 147 lpm, frecuencia respiratoria 62 rpm y temperatura de 36.8 °C, sin otras alteraciones.

Resultados de laboratorio: hemoglobina 12.9 g/dl, hematocrito 36.3%, leucocitos $21.7 \times 10^3/\mu\text{l}$, plaquetas 200×10^3 , ácido úrico 2.7 mg/dl, nitrógeno ureico 1.8 mg/dl, creatinina 0.4 mg/dl, glucosa 27 mg/dl. Tamiz metabólico ampliado normal, cortisol 9.9 $\mu\text{g/ml}$, hormona del crecimiento 4.9 ng/ml, insulina 79.6 $\mu\text{U/ml}$ y péptido C 5.2 ng/ml.

Se inició tratamiento con solución glucosada a 12 g/kg/min, además de alimentación con fórmula y maicena (4 g/kg/dosis). Se realizó una pancreatectomía subtotal del 90%, con biopsia intraoperatoria, que confirmó el diagnóstico de HHPI (Fig. 1).

El paciente fue dado de alta con octreótida (12.5 μg cada 6 horas) por episodios leves de hipoglucemia (40-48 mg/dl). Actualmente, se encuentra estable.

Caso 2

Paciente de sexo masculino de 3 días, también de la etnia rarámuri, sin antecedentes familiares relevantes. Nació por cesárea debido a preeclampsia materna, con una puntuación de la escala de APGAR de 7/9 y necesidad de un ciclo de ventilación por presión positiva. El Capurro indicó 41 semanas de gestación. Ingresó al HIE por hipoglucemias recurrentes desde el nacimiento, con valores tan bajos como 18 mg/dl.

Exploración física: peso 4,100 g, talla 52 cm, glucosa 207 mg/dl, tensión arterial 88/65 mmHg, frecuencia cardíaca 153 lpm, sin otras alteraciones.

Resultados de laboratorio: hemoglobina 20 g/dl, hematocrito 67.1%, plaquetas 39×10^3 , leucocitos $9.04 \times 10^3/\mu\text{l}$, ácido úrico 3.4 mg/dl, nitrógeno ureico 4.67 mg/dl, creatinina 0.60 mg/dl, glucosa < 20 mg/dl, insulina 20.4 $\mu\text{U/ml}$, cortisol 0.80 $\mu\text{g/ml}$, péptido C 5.1 ng/ml, hormona del crecimiento 4.4 ng/ml, prolactina 21.45 ng/ml. Los niveles elevados de insulina y la glucosa baja, junto con un cortisol bajo, indicaron la necesidad de hidrocortisona. La gammagrafía reveló una lesión compatible con insulinoma (Fig. 2).

Se inició tratamiento con solución glucosada a 14 g/kg/min y octreótida. Se realizó una pancreatectomía subtotal del 95%, con biopsia confirmando el diagnóstico de HHPI difusa. El paciente actualmente se encuentra estable, bajo tratamiento con octreótida y

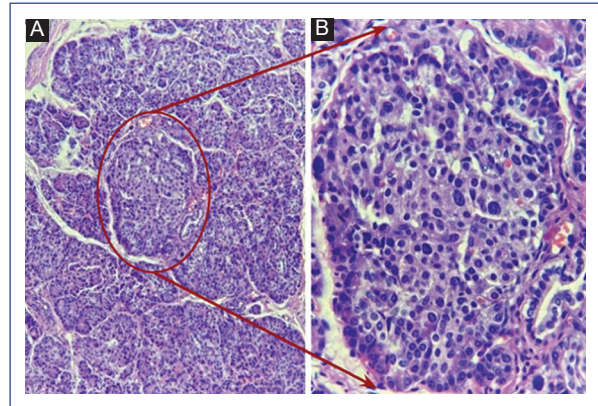


Figura 1. Biopsia de pancreatectomía y reporte histopatológico. **A:** corte histológico del páncreas teñido con hematoxilina y eosina 10x; se observan islotes de Langerhans aumentados de tamaño (círculo rojo) y unidades ductoinsulares ocasionales. **B:** corte histológico del páncreas 40x (aumento de imagen A); islotes de Langerhans aumentados de tamaño con células insulares afectadas de manera difusa.



Figura 2. Gammagrafía pancreática. Se identificó un patrón anómalo en la región mesogástrica, donde se observó un aumento en la captación y metabolismo del marcador.

alimentación complementada con maicena, mostrando una respuesta parcial al tratamiento. Se capacitó a la madre para el cuidado del paciente.

Caso 3

Paciente de sexo femenino de 3 días, segunda gestación, nacida por cesárea, con un peso de 3,240 g.

Fue trasladada a la UCIN por hipoactividad y rechazo de la vía oral. Al ingresar a urgencias del HIE, presentaba una glucemia capilar de 15 mg/dl, sin otras alteraciones.

Exploración física: peso 3,240 g, talla 51 cm.

Resultados de laboratorio: hemoglobina 16.80 g/dl, hematocrito 55.60%, plaquetas 263×10^3 , leucocitos $10.71 \times 10^3/\mu\text{l}$, ácido úrico 6.7 mg/dl, nitrógeno ureico 23.83 mg/dl, creatinina 1 mg/dl, glucosa 15 mg/dl. Perfil tiroideo normal, cortisol 8.1 $\mu\text{g/ml}$, ACTH 58 pg/ml, insulina 34 $\mu\text{U/ml}$, péptido C 5.4 ng/ml.

Se inició tratamiento con solución glucosada a 10 g/kg/min, además de alimentación con fórmula, tolerando hasta 168.16 ml/kg/día. Se realizó una pancreatectomía del 65%, confirmando el diagnóstico de HHPI mediante biopsia. Fue dada de alta por mejoría clínica con tratamiento de diazóxido a 5 mg/kg/día. Actualmente, se encuentra estable sin episodios de hipoglucemia.

Discusión

El término HHPI describe todas las formas de hiperinsulinismo congénito persistente en niños, asociadas a anomalías congénitas y enfermedad pancreática. En neonatos y lactantes, los síntomas comunes son hipotonía, palidez, apneas, llanto débil, temblores e irritabilidad⁵. En niños mayores, los síntomas incluyen ansiedad, temblor, palpitaciones, debilidad, fatiga, visión borrosa, confusión, convulsiones, déficit neurológico y coma¹². En nuestros pacientes se presentaron hipoglucemia, debilidad y convulsiones.

Los pacientes con HHPI suelen presentar un tamaño superior al promedio debido al efecto promotor del crecimiento de la insulina¹³. En dos de nuestros casos, los pacientes tenían un peso al nacer que superaba el percentil 75.

El diagnóstico de HHPI es principalmente histológico, con criterios que incluyen aumento en el tamaño y número de células β en los islotes de Langerhans, incremento en islotes periductales, núcleos hipercromáticos, citoplasma claro y exclusión de insulinoma por microscopia e inmunohistoquímica¹⁴. En nuestros casos, los reportes histopatológicos describen islotes de Langerhans hipertróficos y unidades ductoinsulares afectadas. Sin embargo, las pruebas de imagen no detectaron la lesión; solo en un paciente se identificó una lesión por gammagrafía, mientras que en los demás no hubo anomalías.

Las pruebas de laboratorio muestran niveles de glucosa en sangre $< 50 \text{ mg/dl}$, acompañados de síntomas de hipoglucemia, con insulina plasmática $> 6 \mu\text{U/ml}$ ¹⁴

y péptido C elevado ($> 2 \text{ ng/ml}$)¹⁵. Normalmente, los niveles de insulina disminuyen cuando la glucosa plasmática cae $< 80\text{--}85 \text{ mg/dl}$ y se detienen entre 45 y 54 mg/dl⁷. En nuestros pacientes, todos presentaron glucosa $< 20 \text{ mg/dl}$, insulina $> 20 \mu\text{U/ml}$ y péptido C alrededor de 5.1 ng/ml.

El tratamiento de la HHPI comienza con manejo médico, que incluye glucosa y medicamentos como diazóxido, análogos del crecimiento, antagonistas de canales de calcio e inhibidores de la α -glucosidasa. La mayoría requiere cirugía, con pancreatectomía casi total recomendada por su bajo riesgo de recidiva¹⁶. En nuestros pacientes se utilizó glucosa intravenosa, alimentación oral y medicamentos como octreótida y diazóxido. Como las hipoglucemias no se controlaron completamente, se realizó una pancreatectomía subtotal en los tres casos, y los pacientes continúan con medicamentos a dosis bajas.

El diazóxido es el tratamiento de primera línea en neonatos y lactantes, con una dosis inicial de 5 mg/kg/día, y los valores objetivo no deben exceder los 20 mg/kg/día¹⁷.

Hasta ahora no se han reportado casos de HHPI en pacientes de la etnia rarámuri en la literatura médica, lo que resalta la importancia de divulgar estos casos clínicos en poblaciones vulnerables. La difusión de estos casos clínicos es fundamental para facilitar diagnósticos tempranos y oportunos en pacientes con hipoglucemias refractarias.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones 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, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Staines-Orozco H, González-Aguirre A, Soto-Germes S, Staines-Alarcon R. Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente del neonato: caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Mex Cir Pediátrica*. 2005;12:90-8.
2. Laidlaw G. Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. *Am J Pathol*. 1938;14:125-34.
3. Lopes AA, Miranda AC, Maior MS, De Mello RV, Bandeira FA. Nesidioblastosis associated with pancreatic heterotopia as a differential diagnosis of hypoglycemia: a literature review and case report. *Am J Case Rep*. 2020;21:e922778.
4. Thapa S, Kaur K, Yadav GK, Kumari D, Phulware RH. Non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome (NIPHS)/Nesidioblastosis as the underlying cause of recurrent hypoglycemia in a diabetic adult. *Autopsy Case Rep*. 2023;13:e2023451.
5. Leiva Gea I, Ramos JM, Borrás Pérez V. Hipoglucemia. *Asoc Esp Pediatr*. 2019;1:171-82.
6. Zhu G, Xie L, Hu X. Diagnosis of pancreatic focal nesidioblastosis assisted by dual-nuclide tracer positron emission tomography/computed tomography: A case report. *Exp Ther Med*. 2023;27:42.
7. Sperling M, editor. *Pediatric endocrinology*. Fourth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2014.
8. Sáez J, Pattillo JC, Orellana P, Godoy C. Hiperinsulinismo congénito del recién nacido: A propósito de un caso clínico. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88:377-82.
9. Demirbilek H, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: diagnosis and treatment update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(Suppl 2): 69-87.
10. Güemes M, Rahman SA, Kapoor RR, Flanagan S, Houghton JAL, Misra S, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in children and adolescents: Recent advances in understanding of pathophysiology and management. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21:577-97.
11. Yousuf MS, Butt MN, Khan FA. Anaesthetic management of nesidioblastosis in two infants. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2017;29: 689-91.
12. Turcios Tristán SE, de la Cruz CY, Hernández O, Yanes Quesada M, Cepero Valdés M, Reyes Cruz AJ, et al. Hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno. *Rev Cubana Endocrinol*. 2020 Mar 4;31:e237.
13. Rohatgi M, Gupta DK, Menon PSN, Mishra D, Verma IC. Nesidioblastosis in infants: report of two cases and review of the literature. *Pediatr Surg Int*. 1991;6:365-7.
14. Almánzar R, Rosario A, Díaz Z, Figueroa J, Segura M. Nesidioblastosis en una escolar, a propósito de un caso. *Cienc Salud*. 2018;2:63-8.
15. Chen J, Huang Y, Liu C, Chi J, Wang Y, Xu L. The role of C-peptide in diabetes and its complications: an updated review. *Front Endocrinol*. 2023;14:1-10.
16. Gouta EL, Jerraya H, Dougaz W, Chaouech MA, Bouasker I, Nouira R, et al. Endogenous hyperinsulinism: diagnostic and therapeutic difficulties. *Pan Afr Med J*. 2019;33:57.
17. Krawczyk S, Urbanska K, Biel N, Bielak MJ, Tarkowska A, Piekarski R, et al. Congenital hyperinsulinaemic hypoglycaemia—A review and case presentation. *J Clin Med*. 2022;11:6020.

Cough-related spontaneous retropharyngeal emphysema in a pediatric patient with Influenza A infection: a case report

Javier Arredondo-Montero

Department of Pediatric Surgery, Complejo Asistencial Universitario de León, León, Castilla y León, Spain

Abstract

Background: Spontaneous retropharyngeal emphysema (SRE) is a scarce condition in the pediatric population. **Clinical case:** An 11-year-old boy presented with respiratory distress and cervical pain after a severe cough attack. A cervical examination revealed a marked subcutaneous emphysema. A polymerase chain reaction (PCR) for respiratory viruses was positive for influenza A/H3. A blood culture was obtained and was negative. A chest and a cervical X-ray showed pneumomediastinum and SRE. A computed tomography scan showed a pulmonary condensation on the left lower lobe and ectopic air at the level of the cardioesophageal junction. An upper gastrointestinal series demonstrated the absence of contrast leakage. The patient was managed conservatively with good clinical evolution and resolution of symptoms. Two weeks after the episode, a chest and a cervical X-ray showed almost complete resolution of the SRE and the pneumomediastinum. **Conclusions:** The exceptional presentation of spontaneous pneumomediastinum in a pediatric patient without asthma underscores the importance of considering SRE in the differential diagnosis of cervical and thoracic ectopic air in the pediatric population.

Keywords: Pneumomediastinum. Spontaneous retropharyngeal emphysema. Pediatric. Influenza A. Acute respiratory infection. Computed tomography. Fick's law. Pneumonia.

Enfisema retrofaríngeo espontáneo secundario a tos en paciente pediátrico con infección por gripe A: informe de un caso

Resumen

Introducción: El enfisema retrofaríngeo espontáneo (ERE) es una entidad infrecuente en la población pediátrica. **Caso clínico:** Se presenta el caso de un varón de 11 años que debutó con dificultad respiratoria aguda y dolor cervical tras un fuerte ataque de tos. El examen cervical reveló un marcado enfisema subcutáneo. Una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para virus respiratorios fue positiva para influenza A/H3. La radiografía de tórax y cervical mostraron un neumomediastino moderado y un ERE. Se realizó una tomografía computarizada que mostró una condensación pulmonar en el lóbulo inferior izquierdo y aire ectópico en la unión cardioesofágica. Un tránsito esofagoduodenal demostró la ausencia de fuga de contraste. El paciente fue tratado de forma conservadora con buena evolución clínica y resolución de los síntomas. Dos semanas después del episodio, se realizaron radiografías de control torácica y cervical que mostraron una resolución casi completa del ERE y del neumomediastino. **Conclusiones:** La excepcional presentación de un neumomediastino espontáneo en un paciente pediátrico sin asma subraya la importancia de considerar la ERE en el diagnóstico diferencial del aire ectópico cervical y torácico en la población pediátrica.

Palabras clave: Neumomediastino. Enfisema retrofaríngeo espontáneo. Pediátrico. Gripe A. Infección Respiratoria aguda. Tomografía computarizada. Ley de Fick. Neumonía.

Correspondence:

Javier Arredondo-Montero

E-mail: jarredondo@saludcastillayleon.es

Date of reception: 21-08-2024

Date of acceptance: 24-04-2025

DOI: 10.24875/BMHIM.24000108

Available online: 14-08-2025

Bol Med Hosp Infant Mex. 2025;82(4):263-266

www.bmhim.com

1665-1146/© 2025 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Spontaneous retropharyngeal emphysema (SRE) is an infrequent condition in the pediatric population, with isolated reports in the medical literature¹⁻⁶. This pathology, which is considered an exclusion diagnosis, is characterized by the presence of ectopic air at the retropharyngeal level without a clear underlying cause (such as esophageal perforation). It has been linked to intense efforts that suddenly alter intrathoracic pressure, such as coughing, exercise, or singing, and is clinically characterized by thoracic or cervical pain. It may be associated with fever, leukocytosis, and neutrophilia. Other infrequent but specific clinical findings, such as changes in voice pitch,¹ have been reported. The exact mechanisms that trigger it are unknown at the pathophysiological level. However, it has been postulated that it may be due to a rupture of the basal alveoli with an air outlet into the interstitial space that would dissect the spaces following the minor resistance pathway (including the mediastinum and the retropharyngeal space)⁷. All cases reported in the literature have shown a favorable evolution, although significant heterogeneity exists in the diagnostic studies performed, the length of hospitalization, and the treatment proposed⁶. Regarding the association of SRE with pneumomediastinum, only one of all cases reported had it². The patient was a 12-year-old female with asthma who presented with respiratory distress, desaturation, and tachypnea, signs not present in the other cases reported.

Clinical case

The patient, an 11-year-old boy with no relevant medical background, presented with respiratory distress and cervical pain after a severe cough attack. He reported 48 hours of non-productive dry cough, for which he had seen his primary care provider, who had prescribed him oral corticosteroids. He reported low-grade fever at home (37.8°C). He had no other symptoms. The patient denied the use of recreational drugs and any history of trauma.

Blood tests showed mild leukocytosis with neutrophilia, and capillary blood gas analysis showed no abnormalities. A polymerase chain reaction (PCR) for respiratory viruses was performed, with positive results for Influenza A/H3. A blood culture was obtained and was negative.

A chest and a cervical X-ray showed pneumomediastinum, and retropharyngeal emphysema (Fig. 1).

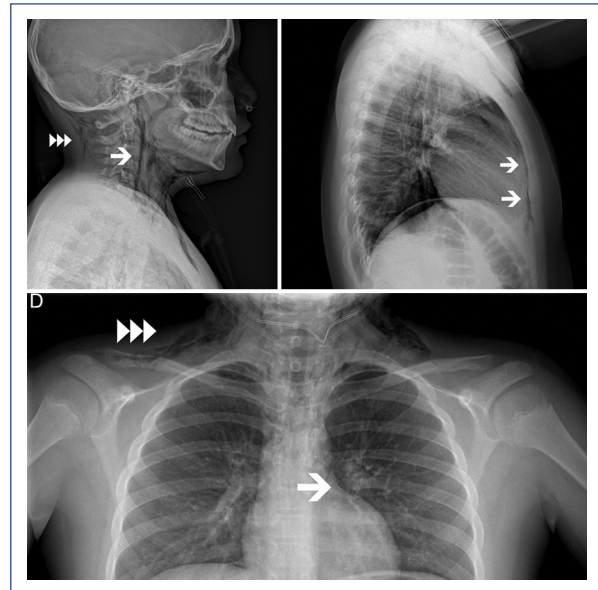


Figure 1. Initial radiological studies of the patient. Upper left panel: Lateral cervical X-ray showing ectopic air in the occipital region (triple arrowhead) and retropharyngeal space (arrow). Upper right panel: Lateral thoracic X-ray demonstrating pneumomediastinum (arrows). Bottom panel: Anteroposterior thoracic X-ray revealing supraclavicular subcutaneous emphysema (triple arrowhead) and pneumomediastinum (arrow).

Given the suspicion of a possible esophageal rupture, the patient was hospitalized, and empirical treatment with high-flow oxygen therapy and intravenous amoxicillin–clavulanic acid was started. A thoracoabdominal computed tomography (CT) scan was performed, which confirmed the presence of ectopic air at the previously mentioned levels, a pulmonary condensation at the level of the left lower lobe (was initially interpreted), and ectopic air surrounding the cardioesophageal junction without collections or other alterations (Fig. 2). It was then decided to perform an upper gastrointestinal series (UGI), demonstrating the absence of contrast leakage from the gastrointestinal tract. The patient was managed conservatively with good clinical evolution and resolution of symptoms and was discharged 3 days after admission. The pulmonary condensation was ultimately reinterpreted as an Influenza A/H3 pneumonia rather than being directly associated with the ectopic air. The condition resolved without sequelae.

Two weeks after the episode, he was reviewed on an outpatient basis, and a new thoracic and cervical X-ray showed almost complete resolution of the SRE and the

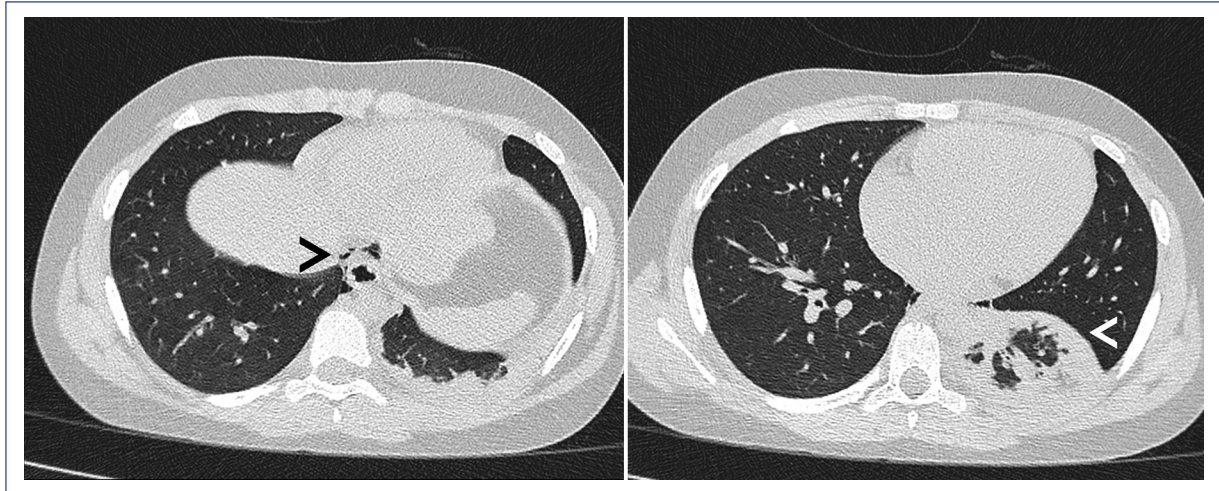


Figure 2. Computed tomography scan of the patient. Left panel: Axial section showing ectopic air at the cardioesophageal junction (arrow). Right panel: Axial section showing a condensation in the left lower lobe (arrow).

pneumomediastinum. The patient is asymptomatic and under follow-up. He has not had any further similar episodes.

Discussion

This pediatric case illustrates an SRE associated with pneumomediastinum in the context of an acute respiratory infection caused by influenza A/H3. The correct diagnosis allowed conservative management of the patient without increasing morbidity, and the condition resolved spontaneously 2 weeks after onset.

SRE is an exclusion diagnosis and an extremely rare condition. Although it has been associated with intense efforts, it is essential to take a detailed medical history of these patients, including recreational drug use, local trauma, and a history of asthma, among other factors.

While there are no pathognomonic findings regarding the SRE diagnosis, a consistent clinical history and physical examination should raise suspicion of this entity. However, it is crucial to first rule out other causes that require urgent surgical treatment, such as esophageal perforation.

Regarding radiological studies in SRE, most reported cases, including ours, have utilized plain X-rays and CT scans. For radiological follow-up, delayed control X-rays taken 10-14 days after the event help confirm both the resolution of SRE and the diagnosis.

The available evidence regarding the treatment of SRE is very limited. Although treatment approaches vary significantly, most cases have been treated with

supplemental oxygen therapy. Since SRE ectopic air consists primarily of ambient air, composed mainly of nitrogen (approximately 78%), I hypothesize that, through a mechanism similar to that observed in pneumocephalus and pneumothorax^{8,9}, by administering high-concentration oxygen therapy (100%), the nitrogen concentration in the pulmonary alveoli would decrease, according to Fick's law (which states that gases diffuse from areas of higher concentration to lower concentration, creating a pressure gradient that favors the movement of nitrogen from the ectopic air into the venous blood). The nitrogen would then be transported to the lungs and eliminated through respiration. However, this mechanism would be less effective for subcutaneous emphysema, as the reabsorption of subcutaneous air depends more on the pressure exerted by surrounding tissues and the lymphatic system rather than on oxygen therapy. Considering the etiopathogenic and pathophysiological aspects known to date, I believe other treatments, such as corticosteroid and antibiotic therapy, have limited efficacy in this pathology.

The long-term prognosis and recurrence rate of SRE are unknown. Unlike other entities, such as spontaneous pneumothorax, no reports regarding the potential recurrence of this condition were found. However, given the limited number of published cases and the lack of follow-up periods in most reports, recurrence cannot be entirely ruled out.

Lastly and concerning the course of events in this patient, I postulate that he presented with influenza-A pneumonia, which led to an intense and persistent

cough that triggered the rupture of the basal alveoli, the appearance of interstitial emphysema, and eventually pneumomediastinum and SRE. Although two similar adult reports in the preceding literature are linked to influenza A^{10,11}, both correspond to asthmatic patients, as in the case of SRE with pneumomediastinum reported by Lee et al.². The presentation of spontaneous pneumomediastinum in a pediatric patient without asthma is exceptional. I believe that the condensation of the left lower lobe shown by the patient's CT scan corresponds to a pneumonic focus, not a bronchoaspiration, as initially interpreted in the study report. In the present case, the radiologist's initial interpretation of ectopic air at the cardioesophageal junction was a possible Boerhaave syndrome (traumatic esophageal rupture). However, as the pediatric surgeon in charge I decided to request a UGI, given my suspicion of SRE, which excluded a leak in the gastrointestinal tract and significantly decreased the patient's morbidity by allowing conservative management and early discharge. Data supporting SRE were the absence of periesophageal collections on CT scan and the lack of fever since admission (more than 24 h had already elapsed since the onset of the process). To the best of my knowledge, this case is the first to report the diagnostic use of a UGI in this condition, demonstrating its usefulness in cases of inconclusive CT findings for esophageal perforation.

The major strength of this case is the clear clinical, microbiological, and radiological documentation of the patient, following CARE guidelines, as well as the reasoned discussion and critical and comparative review of the preceding literature. Its major limitation is the impossibility of demonstrating causality for the reported pathology since it is a diagnosis of exclusion.

In conclusion, SRE must be considered in the pediatric population's diagnostic workup of cervical and thoracic ectopic air. Plain X-ray and CT are the most useful diagnostic tools for this condition, whereas supplemental oxygen is likely the most effective treatment. Most patients experience a favorable clinical course with a variable resolution time, and no recurrences have been reported. It should be remembered that this is an exclusion diagnosis and that it is essential to rule out other etiologies that require surgical treatment, such as esophageal perforation.

Funding

The author declares that no funding was received.

Conflicts of interest

The author declares no conflicts of interest.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The author declares that the procedures followed complied with the ethical standards of the committee responsible for experimentation on human subjects and conformed to the principles of the World Medical Association and the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethics Committee of the University Healthcare Complex of León (CEIm), with approval code 24051, dated March 26, 2024.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The author has followed the confidentiality protocols of his institution, obtained informed consent from the patient's legal guardians, and received formal approval from the Ethics Committee of the León University Healthcare Complex.

Declaration on the use of artificial intelligence. The author declares that no generative artificial intelligence has been used in the writing of this manuscript.

References

1. Marín Garrido C, Garzón Calles JA, Naya Gálvez MJ, Esteban Revenga JM, López García C. Neumomediastino y enfisema cervical espontáneos con alteración en la voz [Spontaneous cervical emphysema and pneumomediastinum with voice disorders]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2003;54:151-6.
2. Lee CC, Chen TJ, Wu YH, Tsai KC, Yuan A. Spontaneous retropharyngeal emphysema and pneumomediastinum presented with signs of acute upper airway obstruction. *Am J Emerg Med*. 2005;23:402-4.
3. Haro Díaz AM, Toledo del Castillo B, García Morín M, Vázquez López P. Enfisema retrofaringeo espontáneo, una entidad rara a considerar [Spontaneous retropharyngeal emphysema: a rare clinical entity]. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81:e66-7.
4. Cho DY, Aaron GP, Shepard KG. Spontaneous retropharyngeal and mediastinal emphysema. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2016;9:178-81.
5. Chi TH, Hung CC, Chen RF, Yuan CH, Chen JC. Spontaneous retropharyngeal emphysema: a case report. *Niger J Clin Pract*. 2017;20:1213-5.
6. Arredondo Montero J, González Ruiz Y, Bronte Anaut M. Pediatric spontaneous retropharyngeal emphysema: a case report and comparative analysis of the existing literature. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2023;98:139-41.
7. Macklin MT, Macklin CC. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and others conditions: an interpretation of the clinical literature in the light of laboratory experiment. *Medicine*. 1944;23:281-358.
8. Kim BJ, Ji MY, Chen JC, Correia JA, Law AJ, Kow CY. Use of oxygen therapy for pneumocephalus: a systematic review. *Neurosurg Rev* 2024;47:30.
9. McKnight CL, Burns B. Pneumothorax. In: StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk441885> [Last accessed on 2023 Feb 15].
10. Farouji A, Haddad AW, Battah A, Ahmad AS, Miller R. A 27-year-old woman with an exacerbation of chronic asthma due to influenza A presenting with pneumomediastinum, retropharyngeal emphysema, and subcutaneous emphysema. *Am J Case Rep*. 2023;24:e941733.
11. Niehaus M, Rusgo A, Roth K, Jacoby JL. Retropharyngeal air and pneumomediastinum: a rare complication of influenza A and asthma in an adult. *Am J Emerg Med*. 2016;34:338.e1-2.

Edema facial persistente por mordedura de araña: un caso de loxoscelismo cutáneo edematoso

Carla Gonzales-Flores¹, Natalia I. Vigo¹, Noé Atamari-Anahui^{1,2*} y Jorge Cuadros-Castro³

¹Servicio de Emergencia, Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña; ²Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Vicerrectorado de Investigación, Universidad San Ignacio de Loyola; ³Servicio de Infectología, Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña. Lima, Perú

Resumen

Introducción: El loxoscelismo es causado por la mordedura de arañas del género *Loxosceles*. Puede presentarse en las formas cutáneo-necrótica, cutáneo-visceral, o como loxoscelismo cutáneo predominantemente edematoso. Esta última es una variante rara caracterizada por edema sin necrosis, con una frecuencia del 5% de todos los casos de loxoscelismo. **Caso clínico:** Niña de 6 años que presentó edema en el párpado y fue incrementándose progresivamente extendiéndose a todo el rostro. El familiar refirió que este evento ocurrió después de una mordedura de araña. En la exploración física se evidenció una lesión tipo mordedura en el párpado inferior izquierdo, edema generalizado en toda la cara y disfonía. En los exámenes se halló elevación de la creatinina y de la bilirrubina; el resto fue normal. Recibió inicialmente corticosteroides, antihistamínicos y epinefrina. Debido a la persistencia del edema, se administró suero antiloxoscelico y se continuó con corticosteroides y antibióticos. A las 48 horas se observó disminución del edema y al séptimo día resolución casi completa, por lo que fue dada de alta sin complicaciones. **Conclusiones:** El loxoscelismo cutáneo predominantemente edematoso es una variante rara. En la emergencia puede simular otras enfermedades, como celulitis o anafilaxia. El tratamiento de soporte es importante para evitar complicaciones en los niños.

Palabras Clave: Loxoscelismo cutáneo. Edema. *Loxosceles laeta*. Picaduras de arañas. Niño.

Persistent facial edema due to spider bite: a case of edematous cutaneous loxoscelism

Abstract

Background: The bite of spiders of the *Loxosceles* genus causes loxoscelism. It can occur in cutaneous-necrotic, cutaneous-visceral, or predominantly edematous cutaneous loxoscelism forms. This last form is a rare variant characterized by edema without necrosis with a frequency of 5% of all cases of loxoscelism. **Clinical case:** A 6-year-old girl presented edema in the eyelid that progressively increased and spread to the entire face. The relative reported that this event occurred after a spider bite. Physical examination revealed a bite-type lesion on the lower left eyelid, generalized edema throughout the face, and dysphonia. The tests showed elevated creatinine and bilirubin; the rest were normal. Initially, she received corticosteroids, antihistamines, and adrenaline. Due to the persistence of edema, we administered anti-*Loxosceles* serum and continued with corticosteroids and antibiotics. After 48 hours, edema decreased, and on the seventh day, it was almost entirely resolved, so the patient was discharged without complications. **Conclusions:** Predominantly edematous cutaneous loxoscelism

*Correspondencia:

Noé Atamari-Anahui
E-mail: noe.atamari@gmail.com

Fecha de recepción: 08-10-2024
Fecha de aceptación: 17-02-2025
DOI: 10.24875/BMHIM.24000125

Disponible en internet: 14-08-2025
Bol Med Hosp Infant Mex. 2025;82(4):267-271
www.bmhim.com

1665-1146/© 2025 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

is a rare variant. It can mimic other diseases like cellulitis or anaphylaxis in the emergency room. Supportive treatment is essential to avoid complications in children.

Keywords: Cutaneous loxoscelism. Edema. *Loxosceles laeta*. Spider bites. Child.

Introducción

Las mordeduras de arañas son frecuentes en zonas urbanas y periurbanas, y la especie *Loxosceles laeta* es la principal implicada¹. Esta araña es domiciliaria y se conoce como «araña de los rincones o araña casera» porque se ubica en lugares de poca limpieza¹, siendo más frecuente su notificación en los meses de verano², especialmente en las noches y al amanecer¹.

El loxoscelismo se produce por la mordedura de arañas del género *Loxosceles*³. El veneno de estas arañas tiene un efecto citotóxico y proteolítico, que produce dos formas de presentación: cutáneo-necrótica y cutáneo-visceral, y víscero-hemolítica o sistémica^{1,4}. El loxoscelismo cutáneo se caracteriza por dolor, eritema y edema en la zona de la mordedura, que puede progresar a una placa livedoide en las primeras 12 horas y posteriormente a una úlcera necrótica¹. El loxoscelismo cutáneo predominantemente edematoso (LCPE) es una variante rara de la presentación cutánea en la que predomina el edema y la lesión necrótica está ausente o es imperceptible⁵, y se le estima una frecuencia del 5% de todos los casos de loxoscelismo⁴.

En la emergencia, el edema generalizado podría hacer sospechar otras enfermedades cutáneas, como urticaria o anafilaxia, pero la ubicación de la zona de la mordedura puede orientar a este diagnóstico. Debido a las complicaciones sistémicas que puede ocasionar, y siendo los niños un grupo vulnerable, el objetivo de este trabajo es reportar un caso de la variante poco frecuente de LCPE en una niña que evolucionó favorablemente con el tratamiento.

Caso clínico

Niña de 6 años que acude a emergencia por presentar desde hace 1 día aumento de volumen en el párpado inferior izquierdo posterior a la mordedura de un arácnido, según refiere un familiar, asociado a prurito y dolor al inicio. Tres horas después apareció una lesión eritematosa en la zona de la mordedura y el volumen en el párpado se incrementó más. Por sospecha de celulitis fue medicada con antibióticos y antihistamínicos. Debido al incremento del edema hacia otras regiones de la cara y por cambios en la voz (disfonía), acudió a nuestra institución. La paciente no tuvo hospitalizaciones

previas, enfermedades ni intervenciones quirúrgicas. Los padres y hermanos están aparentemente sanos. La paciente reside en una zona periurbana, en una vivienda construida de madera que cuenta con los servicios básicos.

Al ingreso tenía frecuencia cardíaca de 110 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 20 respiraciones por minuto, temperatura de 36,5 °C, saturación de oxígeno del 99% (FiO₂ 21%) y un peso de 22 kg. En la exploración física presentaba leve palidez de piel y mucosas, dos orificios puntiformes debajo del párpado inferior y edema en la cara a predominio de párpados, labios y cuero cabelludo (Fig. 1). No presentaba adenopatías cervicales, axilares ni inguinales. El murmullo vesicular pasaba bien en el tórax y el abdomen era blando, depresible, sin dolor a la palpación. En el resto de la exploración no se observaron alteraciones.

En los exámenes de laboratorio se encontró hemoglobina 14.8 g/dl, leucocitosis 12,600 cel/mm³, recuento absoluto de neutrófilos 12,100 cel/mm³, plaquetas 305,000/mm³, fibrinógeno 364.67 mg/dl, lactato deshidrogenasa 483 mg/dl, urea 28 mg/dl, creatinina 0.61 mg/dl, electrolitos séricos normales, transaminasa glutámico oxalacética 28 U/l, transaminasa glutámico pirúvica 17 U/l, bilirrubina total 2.26 mg/dl (directa 0.38 e indirecta 1.88), perfil de coagulación normal, haptoglobina 103 mg/dl, creatina fosfoquinasa 90 U/l y proteína C reactiva 1.01 mg/dl. En el análisis de orina no había hematíes, y en la ecografía abdominal y renal no se hallaron alteraciones.

Por el edema en el rostro, se administraron dexametasona 0.35 mg/kg y clorfenamina 0.35 mg/kg por vía intravenosa en una dosis, y por la disfonía se administró una dosis de epinefrina 0.2 mg por vía intramuscular. El angioedema persistió y las funciones vitales estaban en rangos normales; no presentó distrés respiratorio ni dolor abdominal.

La paciente persistió con edema marcado en los párpados que le impedía la apertura ocular, con extensión a los labios y el cuero cabelludo (Fig. 2A). El manejo incluyó antihistamínicos (clorfenamina 0.40 mg/kg/dosis), corticosteroide (metilprednisolona 1 mg/kg/dosis) y cobertura antibiótica (oxacilina 150 mg/kg/día) ante la sospecha de sobreinfección cutánea.

Por el antecedente de mordedura de araña referido por el familiar, la lesión tipo mordedura en el párpado

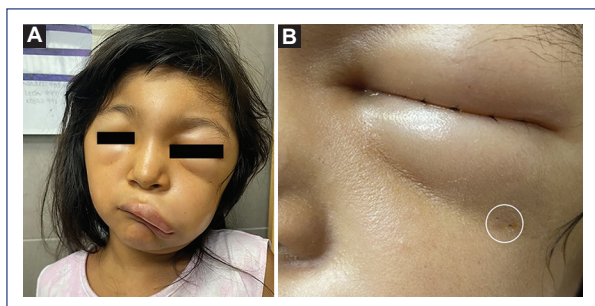


Figura 1. A: edema en la cara al ingreso. B: se evidencia una mordedura de araña en la base del párpado inferior.



Figura 2. A: persistencia del edema durante la hospitalización. B: resolución progresiva del edema posterior al tratamiento.

inferior y el incremento del edema, se sospechó LCPE. Se administró suero antiloxoscélico monovalente, 5 ml por vía intravenosa, a las 5 horas de ingreso al hospital; al persistir el angioedema, se le dio una segunda dosis a las 24 horas.

A los 2 días de hospitalización se evidenció una disminución del edema en el rostro y pasó a la unidad de pediatría. La paciente evolucionó favorablemente recibiendo antihistamínicos por 7 días por vía intravenosa, corticosteroides (dexametasona) por 7 días y cobertura antibiótica doble (oxacilina 150 mg/kg/día y clindamicina 40 mg/kg/día) por 7 días. El edema disminuyó progresivamente: al cuarto día, un 50% del inicial, y al séptimo día, un 90%. En el control laboratorio se observó disminución de la creatinina a 0.37 mg/dl (previo 0.61) y de la bilirrubina indirecta a 0.83 mg/dl (previo 1.88), y el análisis de orina estaba sin hematuria.

La paciente evolucionó favorablemente y recibió el alta al séptimo día con un leve edema palpebral para continuar con antihistamínicos (clorfenamina y levocetirizina) por vía oral por 7 días (Fig. 2B).

Discusión

El LCPE es una variante cutánea poco frecuente, con una evolución favorable en la mayoría de los casos^{6,7}, a diferencia de la variante víscero-hemolítica, caracterizada por un compromiso multisistémico¹.

En esta variante no se evidencia la lesión necrótica porque predomina el edema en la zona de la mordedura, siendo este el motivo de consulta en la emergencia^{5,6,8,9}. Su forma de presentación es súbita, caracterizada por aumento de volumen en la zona de la mordedura^{5,7,8}, como en la paciente, que logró comprometer toda la cara.

El abordaje inicial debe incluir algunos exámenes para valorar el riesgo de hemólisis, hemoglobinuria y hematuria, lesión renal y trastornos de la coagulación^{1,4}. En la paciente solo se observó elevación de los leucocitos, propio de un cuadro inflamatorio, de modo similar a reportes previos^{8,10}; sin embargo, algunos casos no llegan a presentar alteraciones laboratoriales^{6,7}.

El diagnóstico es complicado, pues incluye una variedad de diagnósticos diferenciales como urticaria, angioedema, anafilaxia, celulitis periorbitaria y picaduras por otros insectos entre otros^{1,3}; la lenta resolución del edema nos orienta en esta enfermedad⁶.

Usualmente el diagnóstico se basa en los datos brindados por el familiar y la evolución del cuadro clínico^{8,9}. Una revisión de 120 casos de loxoscelismo reportó que el diagnóstico fue en el 46.7% probable, en el 29.2% presuntivo y solo en el 23.3% documentado¹¹. En nuestro caso, el familiar indicó que en su domicilio había arañas, siendo mayor la sospecha dado que ocurrió en horas de la mañana. Si bien no se evidenció una placa necrótica, en ocasiones puede aparecer esta característica posterior al edema generalizado en la cara⁹.

No existe un consenso internacional para el manejo de loxoscelismo, por lo que el tratamiento es de soporte^{3,4,11-14}. En nuestra paciente se utilizaron antibióticos, corticosteroides y antihistamínicos, y epinefrina por sospecha de anafilaxia, de modo similar a otros reportes^{6,8,10}; sin embargo, otros autores solo han utilizado antihistamínicos para esta variante⁵. El corticosteroide se podría administrar por 7-10 días^{3,15}, por vía intravenosa (hidrocortisona, metilprednisolona) y por vía oral (prednisona)^{1,15}.

Algunos autores sugieren el uso de antibióticos si existe una infección agregada, y dapsona a partir del tercer día en la forma cutánea para evitar la necrosis¹; sin embargo, esta debe ser monitoreada por sus efectos colaterales, como hemólisis, que pueden confundir con la forma sistémica¹¹. Para la variante cutáneo-visceral, recomiendan el suero antiloxoscélico en las

primeras 12-24 horas, corticosteroides, antihistamínicos, corrección de las alteraciones electrolíticas y, en caso de lesión renal persistente, terapia de reemplazo renal¹. En nuestra paciente se usó el suero antiloxoscélico por la evolución tórpida que estaba presentando. En un reporte de caso, se utilizó posterior a las 24 horas de evolución por no evidenciar mejoría⁶. Algunas series grandes no han reportado su uso en la forma cutánea ni en la visceral^{4,12}.

El suero antiloxoscélico es una solución de inmunoglobulinas específicas elaborada a partir de plasma de equinos hiperinmunizados contra el veneno de *Loxosceles*. Debe aplicarse rápidamente, dentro de las primeras 24 horas del envenenamiento, y su uso está indicado en la forma cutáneo-visceral¹. Se administra por vía intravenosa diluido en solución salina (niños: 50-100 ml; adultos: 250-500 ml) en aproximadamente 30-60 minutos. El frasco contiene 5 ml de suero que neutraliza no menos de 80 glándulas de araña de *L. laeta*, y la dosis es 1-2 frascos tanto en niños como en adultos¹⁴.

L. laeta es la principal implicada en las mordeduras³. Su veneno incluye proteínas y toxinas peptídicas que interactúan con una variedad de tipos de células, componentes de la membrana celular y de la matriz extracelular. Estas interacciones generan una respuesta inmunitaria tanto en el sitio de inoculación como sistémica³. Las toxinas esfingomielinasa D y fosfolipasa D desencadenan la aparición de lesiones dermonecroticas, aumentan la permeabilidad vascular y provocan una respuesta inflamatoria intensa en el sitio de inoculación. Sistémicamente, estimulan la agregación plaquetaria y causan hemólisis y nefrotoxicidad³. Las hialuronidasas hidrolizan el ácido hialurónico en la matriz extracelular facilitando la difusión de otras toxinas a través de la dermis, y las metaloproteasas hidrolizan moléculas extracelulares como el fibrinógeno, el colágeno y la fibronectina, aumentando el daño local y contribuyendo a la expansión de la lesión; de esta manera, las toxinas del veneno actúan sinérgicamente, provocando una compleja secuencia de reacciones en el paciente³. Es posible que en el LCPE la ausencia de necrosis se deba a la dilución del proceso enzimático por el edema generalizado, lo que explicaría el limitado compromiso sistémico⁵.

Se ha reportado la resolución del edema a partir de la semana de evolución^{5,10}. El LCPE es de buen pronóstico y en nuestro caso no se evidenció compromiso de otros órganos, igual que en otros reportes⁷⁻¹⁰. Sin embargo, cuando existe un gran edema podría producirse obstrucción de la vía respiratoria¹⁶ o síndrome compartimental¹⁷. Es importante el seguimiento en los pacientes con loxoscelismo, pues un 2% sin síntomas

sistémicos al inicio pueden evolucionar a la forma cutáneo-visceral⁴.

Dentro de las limitaciones del reporte podemos mencionar que no se tuvo evidencia física de la araña; sin embargo, en la mayoría de los casos no se lleva al arácnido para su reconocimiento durante la consulta^{5,12}.

En conclusión, el LCPE es una variante poco frecuente. Si bien no logramos identificar físicamente a la araña, consideramos esta posible causa por ser la más frecuente y por las características clínicas y epidemiológicas del caso. Es importante conocer las diferentes formas de loxoscelismo y promover las medidas de prevención, como la limpieza constante de las áreas del hogar, para evitar estos accidentes por arácnidos en los niños.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones 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, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado del familiar del paciente, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio. El presente trabajo fue aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña (Lima, Perú) (N.º 217-2024-CIEI-INSN).

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Maguiña Vargas C, Figueroa Vásquez V, Pulcha Ugarte R. Actualización sobre manejo de en Perú. Rev Med Hered. 2017;28:200-7.
2. Vega A, León D, Cabanillas O, Falcón N. Aspectos epidemiológicos de casos de loxoscelismo registrados en Direcciones de Salud y Direcciones Regionales de Salud de Perú. Periodo 2009-2018. Salud Tecnol Vet. 2019;7:43-50.

3. Malaque CMS, Chaim OM, Entres M, Barbaro KC. *Loxosceles* and loxoscelism: biology, venom, envenomation and treatment. En: Gopalakrishnakone P, Corzo GA, Diego-García E, de Lima ME, editores. *Spider venoms*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2015. p. 1-22. (Consultado el 04-08-2024.) Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-94-007-6646-4_4-1.
4. Droppelmann K, Majluf-Cáceres P, Sabatini-Ugarte N, Valle E, Herrera H, Acuña D, et al. Caracterización clínica y epidemiológica de 200 pacientes con loxoscelismo cutáneo y cutáneo visceral. *Rev Med Chile*. 2021; 149:682-8.
5. Schenone H. Cutaneous loxoscelism with edematous predominance. *Bol Chil Parasitol*. 1998;53:78-83.
6. Luna-Muñoz C, Reyes-Florián G, Seminario-Aliaga M, Vinelli-Arzuabiga D, Luna-Muñoz C, Reyes-Florián G, et al. Loxoscelismo cutáneo predominantemente edematoso. Caso clínico. *Rev Fac Med Hum*. 2022;22:642-5.
7. Esteban Vázquez A, Malmierca Corral E. Case report: autochthonous cutaneous loxoscelism with oedematous predominance (CLEP) in Madrid, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020;38:296-7.
8. Pavada N, Bhowmick R, Mohanam VR, Kommu PPK. Cutaneous loxoscelism with severe angioedema in a child — a rare case report. *Indian J Skin Allergy*. 2022;1:57-9.
9. Taşkesen M, Akdeniz S, Taş T, Keklikçi U, Taş MA. A rare cause of severe periorbital edema and dermonecrotic ulcer of the eyelid in a child: brown recluse spider bite. *Turk J Pediatr*. 2011;53:87-90.
10. de la Barra P, Vial V, Labraña Y, Álvarez AM, Seguel H. Loxoscelismo cutáneo predominantemente edematoso: a propósito de un caso. *Rev Chil Infectol*. 2015;32:467-71.
11. Lopes PH, Squaiella-Baptistão CC, Marques MOT, Tambourgi DV. Clinical aspects, diagnosis and management of *Loxosceles* spider envenomation: literature and case review. *Arch Toxicol*. 2020;94:1461-77.
12. Puerto C del, Saldías-Fuentes C, Curi M, Downey C, Andino-Navarrete R. Experiencia en loxoscelismo cutáneo y cutáneo visceral de manejo hospitalario: clínica, evolución y propuesta terapéutica. *Rev Chil Infectol*. 2018;35:266-75.
13. Juárez S R, Hernández I H, Valderrama P A. Loxoscelismo cutáneo-visceral por mordedura de araña *Loxosceles laeta* en niños: factores asociados. *Rev Investig Vet Peru*. 2023;34:e24949.
14. Instituto Nacional de Salud. Centro Nacional de Productos Biológicos. *Vademécum*. Lima, Perú: Instituto Nacional de Salud; 2005. 64 p.
15. Ministerio de Salud. Guía para el manejo de mordedura de araña de los rincones - *Loxosceles laeta*. Chile: Gobierno de Chile; 2016 p. 16.
16. Alfaro-Sepúlveda D, Fuentes CGG. Loxoscelismo cutáneo edematoso con ostruizione delle vie respiratorie. *Eur J Pediatr Dermatol*. 2021; 31:151-4.
17. Jara R, Castillo C, Valdés M, Albornoz C, Andrades P, Danilla S, et al. Síndrome compartimental agudo como complicación de un loxoscelismo cutáneo edematoso. *Rev Chil Infectol*. 2020;37:175-8.