

La Diabetes Mellitus, una comorbilidad mortal para niños con Covid-19

Diabetes Mellitus, a fatal comorbidity for children with Covid-19

Allamey Torres Herrera ¹  , Marcos Guerra González ¹ , Manuel Vera González ² 

1 Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas Calixto García. La Habana Cuba. 2 Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

Recibido:4/11/2021
Aceptado:12/01/2022
Publicado:31/04/2022

Palabras clave: Diabetes Mellitus; Infección por coronavirus; Pediatría.

Keywords: Diabetes Mellitus; Coronavirus infection, Pediatrics

Citar como: Torres Herrera A, Gerra González M, Vera González M. La Diabetes Mellitus, una comorbilidad mortal para niños con Covid-19. UNIMED [Internet]. 2022. [citado fecha de acceso]; 4(1). Disponible en: ...

RESUMEN

Introducción: la Diabetes Mellitus representa una de las mayores comorbilidades para la enfermedad Covid-19. Como consecuencia de ello ocurre la progresión a estados graves de la enfermedad incluso a la muerte en caso de no ser tratado a tiempo. De ahí que es importante la investigación de la relación entre estas enfermedades a fin de prevenir el aumento de pacientes críticos.

Objetivo: explicar la repercusión de la Covid-19 en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 en edad pediátrica.

Material y método: en este trabajo se realizó una revisión bibliográfica donde se recuperaron artículos de revistas nacionales e internacionales; se emplearon bases de datos tales como Scielo Regional y PubMed. Además, se consideró como criterio de selección aquella literatura publicada más recientemente en concordancia con lo novedoso de esta enfermedad, de esa revisión quedó un total de 18 referencias bibliográficas.

Desarrollo: el riesgo a contagiar el virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad Covid-19, es más elevado en las personas en edad pediátrica con Diabetes Mellitus tipo 1. Los menores diabéticos infectados con la Covid-19 presentan una posibilidad mayor a presentar cuadros graves de síntomas y complicaciones.

Conclusiones: se han realizado investigaciones para buscar un mejor tratamiento para los pacientes pediátricos con Diabetes Mellitus tipo 1. Estos presentan más riesgo a transitar hacia los cuadros graves y críticos de este virus en comparación a la población mayor de 18 años por lo que deben llevar un mejor control glucémico a fin de evitar el desarrollo de complicaciones.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes Mellitus represents one of the major comorbidities for Covid-19 disease. As consequence of this, progression to serious states of the disease occurs including death, if not treated in time. Hence, it is important to investigate the relationship between these pathologies in order to prevent the increase in critical patients.

Objective: to explain the impact of Covid-19 in pediatric patients with type 1 Diabetes Mellitus.

Material and method: in this work a bibliographic review was carried out where

articles from national and international journals were recovered; Databases such as Scielo Regional and PubMed were used. In addition, the most recently published literature in accordance with the novelty of this disease was considered as a selection criterion, from that review a total of 18 bibliographic references remained.

Development: the risk of infecting the SARS-CoV-2 virus, which causes Covid-19 disease, is higher in pediatric people with type 1 Diabetes Mellitus. Diabetic minors infected with Covid-19 have a greater possibility of presenting serious symptoms and complications.

Conclusions: research has been conducted to seek better treatment for pediatric patients with Type 1 Diabetes Mellitus they present a greater risk of transitioning to the serious and critical pictures of this virus compared to the population over 18 years of age, so they must have better glycemic control in order to avoid the development of complications.

INTRODUCCIÓN

El término Diabetes Mellitus (DM) describe un desorden metabólico de múltiples etiologías, caracterizado por hiperglucemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas y que resulta de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina¹. La clasificación de esta enfermedad se contempla en cuatro grupos: Diabetes Mellitus tipo 1 (DM tipo 1), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM tipo 2), Diabetes Gestacional (DMG) y otros tipos de diabetes².

El término Diabetes fue descrito por primera vez en el siglo II d.C por Areteo de Capadocia con el cual quería referirse al signo más llamativo de esta enfermedad que es la poliuria. Sin embargo, en 1775 Mathews Dobson identificó la presencia de glucosa en la orina. Algunos años más tarde otro médico inglés, Jhon Rollo publicó sus observaciones sobre dos casos de pacientes diabéticos describiendo muchos de los síntomas y olor a acetona y planteó que el consumo de una dieta pobre en hidratos de carbono, rica en carnes y complementos a base de antimonio y opio era posible disminuir los niveles de glucosa en sangre por lo que se dice que fue el primero en acuñar el término de Diabetes Mellitus para diferenciarla de otras formas de poliuria. También, en esta época, Thomas Cawley descubrió que esta enfermedad tenía su origen en el páncreas³. Es en 1921 cuando Frederick G. Bantin y su ayudante Charles H. Best tuvieron la idea de ligar el conducto excretor pancreático de un mono, provocando la autodigestión de la glándula. Esto condicionó que años después descubrieran la insulina⁴. La primera inyección de insulina en humanos la recibió un joven de 14 años llamado Leonard Thompson el 11 de enero de 1922 en el Hospital de Toronto de Canadá. En los años posteriores se han logrado avances científico-tecnológicos que permitieron alcanzar un mejor tratamiento para esta enfermedad³.

Actualmente el aumento de la incidencia de la Diabetes Mellitus tipo 1 es una llamada de atención. La prevalencia de DM tipo 1 en el mundo oscila entre 0,8 y 4,6/1.000 habitantes, situándose en 1-1,5/1.000 en la mayoría de los casos⁵. Entre los países de América Latina la prevalencia de Diabetes en el 2019 variaba entre menos del 6 % en Ecuador y Argentina hasta alcanzar un 17 % en Belice, lo que demuestra que la prevalencia de esta enfermedad fue del 9,7 % en el continente. En estos momentos existen más de 400 millones de personas que la padecen⁶. En niños, su incidencia ha aumentado, en los últimos 50 años, tanto en países en vías de desarrollo, como en los desarrollados⁷.

Los casos nuevos de diabetes tipo 1, en menores de 5 años de edad, representan el 6.3 % del total; en los de 5 a 9 años, el 3.1 % y en los de 10 a 14 años, el 2.4 % del total. En Cuba esta enfermedad tiene una tasa de incidencia de 66,7 % por cada 100 000 habitantes, mientras que La Habana presenta un 85,6 % de los cuales 8,2 % son menores de 18 años⁵.

En estos últimos tres años la epidemia causada por el SARS-CoV-2 está en constante aumento en muchos países lo que condujo al colapso de los sistemas de salud al generar un aumento de la demanda de atención, así como un aumento de la mortalidad asociada. Los reportes disponibles describen que los pacientes con Diabetes Mellitus presentan un mayor riesgo de evolución desfavorable, desarrollo de complicaciones e incluso un aumento de la tasa de mortalidad, alcanzando una prevalencia que varía entre el 7 y el 30 %⁷.

Por lo antes expuesto este trabajo tiene como **objetivo** explicar la repercusión de la Covid-19 en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 en edad pediátrica.

MÉTODO

En este trabajo se realizó una revisión bibliográfica donde se consultó sitios web como Infomed. Se recuperaron artículos de revistas nacionales e internacionales como la Revista Cubana de Medicina General Integral; Sinergia; Ciencia Médica; Endocrinología y Nutrición; Ciencia Cardiovascular y Metabólica; Medicina Interna de México; Finlay y la Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. Se emplearon bases de datos tales como Scielo Regional, PubMed y Biomed Central, usando los términos en español: “Diabetes Mellitus”, “Diabetes tipo 1 en pacientes pediátricos” y “Diabetes y Covid-19”. Además, se consideró como criterio de selección aquella literatura publicada más recientemente en concordancia con lo novedoso de esta enfermedad, de esa revisión quedó un total de 18 referencias bibliográficas utilizadas y ha sido comprobada la calidad, fiabilidad y validez metodológica de los artículos seleccionados para realizar una adecuada revisión.

DESARROLLO

Diabetes Mellitus tipo 1: etiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.

La Diabetes Mellitus es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia. En realidad, no se trata de una única enfermedad sino de un síndrome heterogéneo que incluye numerosas entidades clínicas etiopatogénicamente distintas, caracterizadas todas ellas por un dato analítico común, la hiperglucemia mantenida, responsable de gran parte de las complicaciones crónicas que los pacientes diabéticos pueden desarrollar con el tiempo⁸.

Los autores de la investigación consideran que esta enfermedad en especial la DM tipo 1 también denominada insulinodependiente, se considera que tiene un origen multifactorial que abarca desde una etiología autoinmune, con alteraciones metabólicas de los glúcidos y los lípidos hasta la destrucción autoinmune de las células β de los Islotes de Langerhans del páncreas en personas predispuestas genéticamente, por lo cual se alcanza en ambos casos una deficiencia absoluta de la producción de insulina.

Con respecto al componente inmunológico que origina la DM tipo 1 se puede decir que se ven afectadas las funciones pancreáticas exocrinas y endocrinas, donde las células presentadoras de antígeno reconocen a las células β como antigénicas, y desencadenan una respuesta inmune de carácter agudo que se vuelve crónica que puede llevar a su destrucción y a la consecuente ausencia de la secreción endógena de la insulina⁹.

En cuanto al posible origen genético que pueda presentar la DM tipo 1 en un paciente pediátrico cabe destacar la existencia de patrones de comportamiento que hacen al niño más propenso a enfermar. Debido a su herencia poligénica es posible estimar el riesgo que poseen mediante el tamizaje genético con el que se determine que existe de un 1 a un 9% de probabilidades de desarrollarla si al menos uno de los progenitores del menor la padecen⁹.

Según Natalia Salazar Campos¹ el mayor riesgo de desarrollar DM tipo 1 asociado a los antígenos leucocitarios humanos (HLA) se debe a la inestabilidad en la expansión en los genes que se encuentran en los loci que codifican DR y DQ de clase II, los cuales tienden a que alelos específicos en dos loci se encuentren juntos más frecuentemente de lo esperado. Se han descrito dos haplotipos HLA de clase 2, principalmente, implicados en la presentación del antígeno HLA DRB1 * 0301-DQA1 * 0501-DQ * B10201 (DR3) y HLA DRB1 * 0401-DQA1 * 0301-DQB1 * 0301 (DR4-DQ8)¹⁰; en un 50% de los pacientes con enfermedad hereditaria y son prevalentes en personas blancas¹¹.

A juicio de Alma Elena Gutiérrez Leyton⁶ se trata de una enfermedad de base genética con un HLA característico (DR3 DQA1*0501-DQB1*0201/DR4 dqa1*0301-dqb1*0302, DQB non asp57, DQA arg52), que aumenta la sensibilidad de las células β del páncreas a ser dañada por un proceso autoinmune desencadenado por la acción de estímulos ambientales.

Otros factores que pueden desencadenar el desarrollo de esta enfermedad son la obesidad, alteración en la microbiota intestinal, el consumo de una dieta rica en azúcares y las infecciones persistentes por enterovirus, rotavirus, citomegalovirus, virus de las paperas, de la rubéola, virus de Ljungan y retrovirus¹².

El niño al momento del debut, presenta astenia; pérdida de peso en un corto tiempo, cambio de carácter y signos de deshidratación como la piel y mucosas secas. Otra manifestación que puede mantener es el aumento o disminución del apetito¹³.

Los autores del trabajo plantean que la falta de insulina, a la vez que provoca un estado de hiperglicemia en el paciente, dificulta la fosforilación de glucosa en la célula por lo que no se produce APT, lo que trae como consecuencia debilidad, decaimiento y alteraciones en el potencial de membrana en reposo (PMR) y con ello, a afectaciones en la excitabilidad del sistema nervioso central. También existen afectaciones a nivel renal por lo que se producirá diuresis osmótica (poliuria), glucosuria y esto tiene como resultado sed intensa (polidipsia) y a pesar de esto el paciente presenta deshidratación. Otros síntomas que se evidencian son la polifagia y la pérdida de peso. Esta última es el resultado de la activación de procesos metabólicos tales como la gluconeogénesis, glucogenólisis, lipólisis y proteólisis. Existe también hipercetonemia, acidosis metabólica, cetonuria y aliento

cetónico debido al aumento de la síntesis de cuerpos cetónicos. Estos procesos al estar estimulados también incrementan el estado de hiperglicemia del organismo, empeorando el cuadro clínico del niño.

Para diagnosticar la DM tipo 1 se debe analizar la concentración de la glucosa en sangre. Esto se puede hacer en ayunas, durante la presencia de síntomas o ante la existencia de un resultado anormal en la prueba de tolerancia oral con carga de glucosa y en al menos dos ocasiones cuando hay ausencia de síntomas. Como indicio de la presencia de la enfermedad se obtiene en ayunas valores superiores a 126 mg/dL. Con respecto a los otros dos momentos en que se realiza el análisis los valores son mayores a 200 mg/dL¹⁴.

El diagnóstico también puede realizarse mediante valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) donde si son mayores al 6,5 % se está en presencia de Diabetes, sin embargo, como la progresión de los trastornos en la regulación de la glicemia puede ser acelerada en DM tipo 1, la hemoglobina glicosilada es menos sensible comparada con la glicemia en ayunas o la curva de tolerancia a la glucosa¹⁵.

La *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD), recomienda para un control glucémico óptimo, un nivel de HbA1c menores al 7,5%, siempre y cuando se garantice un control glucémico seguro sin hipoglicemia. La monitorización frecuente de la glucosa junto con el ajuste óptimo de la insulina, según la ingesta de carbohidratos y el ejercicio, son necesarios para lograr y mantener este control metabólico óptimo¹⁶.

Los autores del proyecto opinan que es importante añadir que para el tratamiento de para las personas con DM tipo 1 se basa en cuatro pilares fundamentales: la educación terapéutica; la alimentación controlada; los ejercicios programados y el tratamiento con insulina. Los cuatro pilares son muy importantes para lograr un adecuado control metabólico de los pacientes.

1. La educación terapéutica, ofrece al paciente los conocimientos necesarios para lograr entender los mecanismos que pueden afectar o beneficiar a los pacientes.
2. La alimentación controlada, garantiza un adecuado balance nutricional al paciente para que logre alcanzar su peso ideal.
3. Los ejercicios programados, mejoran el estado general de los pacientes y disminuye las necesidades de insulina.
4. El tratamiento con insulina, ha atravesado por diferentes períodos que van desde el uso de insulinas porcinas y bovinas, luego las altamente purificadas, hasta llegar a las insulinas humanas, para actualmente llegar al uso de los análogos de las insulinas.

La introducción de agentes terapéuticos modernos como las bombas de infusión, los análogos de insulina, y el PEN (lápiz de insulina) han permitido mejorar la adaptación del menor a su nuevo estilo de vida, dándole la posibilidad a su vez, a los padres de poder aplicar por ellos mismos el tratamiento hasta que el niño tenga edad suficiente para poder hacerlo él mismo¹³. Esto demuestra que la insulina sigue siendo la clave en esta terapia. Se ha sugerido utilizarla en múltiples dosis y las bombas de infusión con el objetivo de lograr un mejor control glicémico, así como el retraso del surgimiento de complicaciones propias de esta enfermedad (nefropatías, retinopatías y la neuropatía diabética)¹⁴.

Existen variedades de insulina entre las que se incluyen la *Aspart* Ultrarrápida que puede ser empleada tanto en personas de avanzada edad como en niños y la NPH que es utilizada frecuentemente en niños menores de 5 años de edad. La NPH se emplea en combinación con análogos rápidos postprandiales y en menor frecuencia, con insulina regular preprandial ya que con este método se produce una HbA1c más favorable, pero con mayor riesgo de hipoglicemia por lo que tanto el padre del paciente diabético como el propio paciente deben monitorear de manera frecuente los niveles de glucosa en sangre⁸.

Comportamiento de la COVID-19 en pacientes pediátricos diabéticos insulino dependientes.

La COVID-19 es hoy un problema de salud pública con alcance mundial. La DM tipo 1 es una de sus comorbilidades más comunes y está asociada con una mayor mortalidad, la cual esta incrementada con enfermedades como la obesidad o la hipertensión arterial¹⁶.

El paciente pediátrico que presenta DM tipo 1, al contagiarse de COVID-19 presenta como manifestaciones: oximetría de pulso menor del 94% al aire ambiente, abundantes secreciones, taquipnea, síndrome pleuropulmonar, exacerbación de síntomas cardiovasculares o respiratorios de enfermedades crónicas subyacentes y trastorno del estado de conciencia¹⁷.

El espectro clínico de COVID-19 es heterogéneo que van desde síntomas leves parecidos a la gripe hasta el SARS, insuficiencia orgánica múltiple y muerte. Entre los síntomas leves que puede presentar se encuentran la disnea, hipotensión arterial, vómito y/o diarrea persistente⁷.

Otro aspecto importante es la fisiopatología que presenta esta enfermedad en un paciente pediátrico que padece de DM tipo 1¹⁵.

El SARS-CoV-2 utiliza el receptor ECA-2 para ingresar a las células epiteliales de tejidos como el pulmonar, cardíaco, entre otros. La ECA fragmenta a la angiotensina I y la transforma en angiotensina II que, a su vez, produce efectos vasoconstrictores, proinflamatorios y prooxidantes. La acción sin oposición de angiotensina II contribuye a la lesión pulmonar aguda, pues se ha visto que la sola unión a ECA-2 no conduce a una lesión pulmonar grave. La unión SARS-CoV-2 y ECA-2 también sugiere que la hiperglicemia no controlada prolongada, y no solo un historial de DM tipo 1, puede ser importante en la evolución de la enfermedad. Podría también considerarse que una respuesta inflamatoria hiperactiva por parte de los macrófagos M1 (proinflamatorios) con anticuerpos neutralizantes contra la proteína *spike* en los días 7 a 10 resultaría en SARS en pacientes susceptibles¹⁶.

Los mecanismos potenciales que pueden aumentar la susceptibilidad a COVID-19 en pacientes con DM tipo 1 incluyen una mayor afinidad de unión celular y eficiente entrada del virus, una disminución del aclaramiento viral, una disminución en la función de las células T, un aumento en la susceptibilidad a la hiperinflamación y el síndrome de tormenta de citoquinas. La expresión aumentada de ECA-2 en células alveolares AT2, miocardio, riñón y páncreas puede favorecer una mayor unión celular de SARS-CoV-2.

La DM tipo 1 genera inmunosupresión al inhibir la quimiotaxis de neutrófilos, la fagocitosis y la muerte intracelular de microbios; existe así un retraso inicial en la activación de la inmunidad mediada por células TH1 y una respuesta hiperinflamatoria tardía¹⁷.

En estos casos se debe recordar que los pacientes con DM tipo 1 pueden padecer cuadros de inflamación crónica que pueden llevar hasta casos graves de neumonía ya que facilita el desencadenamiento de la tormenta de citocinas. Este hecho es demostrado con los niveles elevados de IL-6 entre los diferentes marcadores de inflamación¹⁷.

Otro mecanismo adicional que explicaría la morbilidad en los pacientes con DM tipo 1 es la alta carga inflamatoria causada por COVID-19 que puede inducir inflamación vascular, miocarditis y arritmias cardíacas, por lo cual, los factores y condiciones de riesgo cardiovascular deben controlarse juiciosamente según las pautas basadas en evidencia¹⁸.

Entre las pruebas diagnósticas que se emplean para determinar la presencia del virus se encuentra al PCR en tiempo real y los test rápidos. En cuanto al tratamiento, en caso de que exista un cuadro clínico de infección grave, se debe hospitalizar, a la vez que se toman una serie de medidas como el mantenimiento de seis comidas diarias para evitar episodios de hipoglucemia; ingestión abundante de agua y brindar apoyo psicológico en un ambiente lo más tranquilo posible¹⁸.

Si el paciente ha mantenido al momento del diagnóstico un buen control de sus niveles de glicemia se debe aplicar el protocolo habitual para tratar la COVID-19. En caso de que previamente haya tenido estados de hiperglucemia se debe mantener el tratamiento habitual e insistir en la aplicación de medidas higiénico dietéticas y monitorear continuamente para decidir cambio terapéutico. Sin embargo, si el menor presenta un mal control de su glicemia se debe iniciar el tratamiento con insulina o reajustar las dosis si este fuera el tratamiento habitual: inicialmente con una dosis de 0.5 unidades por Kg de peso por día y reajustar según el perfil glucémico. En el caso de la insulina NPH se debe suministrar más el tratamiento con los antidiabéticos orales habituales llegando en casos a aplicarse no solo a las 10:00pm sino también en ayunas conjuntamente con la aplicación de la insulina simple *Actrapid* en horarios de ayunas, antes de almuerzo y antes de la cena; tratando de mantener un régimen de múltiples dosis¹⁸.

Los autores de la investigación concluyen que gracias a lo anteriormente expuesto se puede decir que la pandemia por COVID-19 es un gran desafío para las personas que viven con diabetes y para el personal de salud asistencial, ya que estos pacientes necesitan atención y cuidados especiales, pues su enfermedad está asociada con una mayor gravedad de los síntomas y las complicaciones.

CONCLUSIONES

En estos últimos años, debido a la existencia de una pandemia de alcance mundial como lo representa la Covid-19, existe un gran temor por parte de la población. Los sistemas de salud se han enfrentado a la tarea de buscar un mejor tratamiento para los pacientes con comorbilidades como la Diabetes Mellitus. Los pacientes diabéticos en edad pediátrica presentan más riesgo a transitar hacia los

cuadros graves y críticos de este virus incrementando su riesgo de mortalidad 2.3 veces en comparación a la población mayor de 18 años. Los menores con esta enfermedad y que estén contagiadas con la Covid-19 deben lograr un mejor control glucémico a fin de evitar el desarrollo de complicaciones que lo pueden llevar a la muerte.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA:

ATM: conceptualización, metodología, recursos, validación, visualización, redacción - borrador original, revisión y edición. **MGG:** conceptualización, metodología, recursos, validación, visualización, redacción - borrador original, revisión y edición. **MVG:** conceptualización, metodología, recursos, validación, visualización, redacción - borrador original, revisión y edición.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salazar Campos, N; Sandí Ovaes, N; Mejía Arens, C. Diabetes Mellitus tipo 1: retos para alcanzar un óptimo control glucémico. Rev. Méd. Siner. [Internet] 2020 [citado 2022 Ene 05]; 5(9). Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i9.452>
2. Dorantes Cuéllar, A. Y; Martínez Sibaja, C; Guzmán Blanno, A. Endocrinología clínica de Dorantes y Martínez. Vol. 1. 5ª edición. España. Ed. El Manual Moderno. 2016.
3. Escobar Jiménez, F. La Diabetes Mellitus en la práctica clínica. Vol.1 Estados Unidos. Ed. Panam.; 2009.
4. Naranjo-Hernández, Y. La Diabetes Mellitus: un reto para la Salud Pública. Rev. Finlay. [Internet] 2016 [citado 2022 Ene 05]; 6(1). Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/399>
5. Arnold Domínguez, Y; Licea Puig, M. E; Hernández Rodríguez, J. Algunos apuntes sobre la epidemiología de la Diabetes Mellitus tipo 1. Rev. Cub. Sal. Públ [Internet] 2018 [citado 2022 Ene

- 05]; 44(3) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662018000300013
6. Gutiérrez Leyton, A. E. Diabetes. Perspectivas de médicos y pacientes. Vol.1. Primera edición. España. Ed. TR; 2020.
7. Paz-Ibarra J. Manejo de la diabetes mellitus en tiempos de COVID-19. Acta Med. Peru. Perú [Internet] 2020 [citado 2022 Ene 05]; 37(2):176-85. Disponible en: <https://doi.org/10.35663/amp.2020.37.2.962>.
8. Barrio Castellanos R. Avances en el tratamiento de la diabetes tipo 1 pediátrica. Rev. Anales de Pediatría [Internet] 2021 [citado 2022 Ene 05]; 94 (2): 65–67. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.09.001>
9. DiMeglio, LA, Evans-Molina C, Oram RA. Diabetes Tipo 1. Rev. Lancet. [Internet] 2018 [citado 2022 Ene 05]; 391(10138): 2449-2462; Disponible en: [https://doi:10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](https://doi:10.1016/S0140-6736(18)31320-5)
10. Li W, Huang E, Gao S. Diabetes mellitus tipo 1 y deterioros cognitivos: una revisión sistemática. Rev. J Alzheimer. [Internet] 2017 [citado 2022 Ene 05]; 57(1):29-36. Disponible en: <https://doi:10.3233/JAD-161250>.
11. Beck RW, Bergenstal RM, Laffel LM, Pickup JC. Avances en tecnología para el manejo de la Diabetes tipo 1. Rev. Lancet. [Internet] 2019 [citado 2021 Abr 20]; 394 (10205): 1265-1273 Disponible en: [https://doi.10.1016/S140-6736\(19\)31142-0](https://doi.10.1016/S140-6736(19)31142-0).
12. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. La patogénesis heterogénea de la Diabetes Mellitus tipo 1. Rev. Nac. Endocrinol. [Internet] 2019 [citado 2022 ene 05]; 15 (11):635-650 Disponible en: <https://doi:10.1038/s41574-019-0254-y>.
13. Regnell SE, Lernmark A. Predicción temprana de Diabetes Mellitus autoinmune (tipo 1). Rev. Diabet. [Internet] 2017 [citado 2022 Ene 05]; 60(8):1370-1381. Disponible en: <https://doi:10.1007/s00125-017-4308-1>.
14. Wherrett DK, Ho J, Huot C, Legault L, Nakhla M. Diabetes tipo 1 en niños y

- adolescentes. Rev. Can. J. Diabetes. [Internet] 2018 [citado 2022 Ene 05]; 42(1):234-246. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcid.2017.10.036>.
15. Dariya B, Chalikonda G, Srivani G. Fisiopatología, etiología, epidemiología de la Diabetes tipo 1 y enfoques computacionales para objetivos inmunitarios y terapia. Rev.Inmunol. [Internet] 2019 [citado 2022 Ene 05]; 39(4):239-265. Disponible en: <https://doi.org/10.1615/CritRevImmuno.2019033126>.
16. Coshway LK, Hoffman RP. Desafíos únicos de la Diabetes tipo 1 en la población preescolar. Rev. Diabetes. [Internet] 2017[citado 2022 Ene 05]; 13(2):122-131. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1573399812666151022143757>.
17. Medina-Chávez JH, Colín-Luna JI, Mendoza-Martínez P, Santoyo-Gómez DL, Cruz-Aranda JE. Recomendaciones para el manejo del paciente con hiperglucemia o Diabetes Mellitus y COVID-19. Rev. Med Int. [Internet] 2020 [citado 2022 Ene 05]; 36(3):344-356. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/mim.v36i3.4216>
18. Torres-Tamayo M, Caracas-Portillo NA, Peña-Aparicio B, Juárez-Rojas JG, Medina-Urrutia AX, Martínez-Alvarado MR. Infección por coronavirus en pacientes con Diabetes. Rev. Ciencia Cardiovascular y Metabólica [Internet] 2020 [citado 2022 Ene 05]; 31(3):231-246. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/93954>.