



Aumento de la morbimortalidad en pacientes pediátricos diabéticos con COVID-19: Visto desde la fisiopatología

Increased morbidity and mortality in pediatric diabetic patients with COVID-19: Viewed from pathophysiology

Eros Adonis Alberto, Montero-Miranda¹, Miguel Román, Rodríguez-Jiménez¹, Adonai, Vargas-Martínez^{1*}, Alejandro, Pimentel-Domínguez¹, Miguel, Varela-Cardoso¹

¹ Universidad Veracruzana, Campus Ciudad Mendoza, Veracruz, México

*Autor correspondiente: adonavama@gmail.com; Av. Miguel Hidalgo esquina con Felipe Carrillo Puerto, S/N, Colonia Centro, C.P. 94740, Camerino Z. Mendoza, Veracruz

Palabras clave: diabetes mellitus tipo1, COVID 19, mecanismos fisiopatológicos, pediatría

Resumen

Antecedentes: La aparición del COVID-19 ocasionó un gran impacto en la salud mundial, precipitando la aparición de enfermedades como la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), con la posibilidad de un pronóstico desfavorable. Actualmente se investigan los mecanismos fisiopatológicos que intervienen durante la infección que aumentan la morbimortalidad pediátrica.

Objetivo: Analizar los mecanismos fisiopatológicos asociados a morbimortalidad en pacientes pediátricos con DM1 que adquirieron una infección por SARS-CoV-2.

Material y métodos: Se realizará una revisión sistematizada en PubMed, Cochrane, Scielo y Google Scholar entre los años 2016 a 2021 con las palabras clave “diabetes mellitus tipo 1” “COVID 19” “mecanismos fisiopatológicos” “pediátricos”, las revistas consultadas deben tener un impacto de mínimo 0.5.

Resultados: El punto en común: la producción de citoquinas inflamatorias. 1) Existe un deterioro de la inmunidad adaptativa por un desequilibrio entre las células Th17 y Treg, aumentando los ácidos grasos libres, y activando receptores tipo Toll-4 en adipocitos y macrófagos que regulan las señalizaciones de NF-κB y TNF-α. 2) El estrés oxidativo como factor determinante de la gravedad del COVID-19, el efecto acumulativo de las vías de producción de superóxido en las mitocondrias que promueve una lesión endotelial y conduciendo a una respuesta inmunitaria alterada. 3) La afinidad por la enzima convertidora de Angiotensina 2 (ECA2) que permite susceptibilidad al daño celular e inflamación, conllevando a la apoptosis y disminución de la secreción de insulina provocando una cetoacidosis grave.

Conclusiones: Se trata de un área de investigación abierta en la que se han identificado 3 mecanismos como potenciales interventores.

Abstract

Background: The emergence of COVID-19 caused a major impact on global health, precipitating the emergence of diseases such as type 1 diabetes mellitus (DM1), with the

Cita: Montero-Miranda, et al.

Aumento de la morbimortalidad en pacientes pediátricos diabéticos con COVID-19: Visto desde la fisiopatología. *AEBMedicine*, 2(2), 11-30.

Recibido: 07/09/2024

Revisado: 08/09/2024

Aceptado: 25/11/2024

Publicado: 30/12/2024



Copyright: © 2024 por los autores. Aplican los términos y condiciones de la licencia “Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND)” (<https://creativecommons.org/licenses/>).

Nivel de evidencia: Revisión sistemática de la literatura

DOI:
10.59706/aebmedicine.v2i2.10673

possibility of an unfavorable prognosis. The pathophysiological mechanisms involved during infection has increase pediatric morbidity and mortality are currently being investigated.

Objective: To analyze the pathophysiological mechanisms associated with morbidity and mortality in pediatric patients with DM1 who acquired SARS-CoV-2 infection.

Material and methods: A systematized review will be performed in PubMed, Cochrane, Scielo and Google Scholar between the years 2016 to 2021 with the keywords “type 1 diabetes mellitus” “COVID 19” “pathophysiological mechanisms” “pediatric”, the journals consulted must have an impact of at least 0.5.

Results: The common point: the production of inflammatory cytokines. 1) The adaptive immunity is impaired due to an imbalance between Th17 and Treg cells, increasing free fatty acids, and activating Toll-like receptors Toll-4 in adipocytes and macrophages that regulate NF- κ B and TNF- α signaling. 2) Oxidative stress as a determinant of COVID-19 severity, the cumulative effect of superoxide production pathways in mitochondria promoting endothelial injury and leading to an altered immune response. 3) Affinity for Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) which allows susceptibility to cell damage and inflammation, leading to apoptosis and decreased insulin secretion causing severe ketoacidosis.

Conclusions: This is an open area of research in which 3 mechanisms have been identified as potential intervenors.

Key words: type 1 diabetes mellitus, COVID 19, pathophysiological mechanisms, pediatrics

Resumo

Antecedentes: O surgimento da COVID-19 causou um grande impacto na saúde global, precipitando o aparecimento de doenças como a diabetes mellitus tipo 1 (DM1), com potencial de mau prognóstico. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos durante a infecção que aumentam a morbidade e mortalidade pediátrica estão atualmente a ser investigados.

Objetivo: Analisar os mecanismos fisiopatológicos associados à morbidade e mortalidade em doentes pediátricos com DM1 que adquiriram infecção por SARS-CoV-2.

Material e métodos: Será efectuada uma revisão sistemática na PubMed, Cochrane, Scielo e Google Scholar entre 2016 e 2021 com as palavras-chave “type 1 diabetes mellitus” “COVID 19” “physiopathological mechanisms” “paediatric”, as revistas consultadas devem ter um impacto de pelo menos 0,5.

Resultados: O ponto comum: a produção de citocinas inflamatórias. 1) Há uma imunidade adaptativa prejudicada devido a um desequilíbrio entre as células Th17 e Treg, aumentando os ácidos gordos livres e activando os receptores Toll-4 nos adipócitos e macrófagos que regulam a sinalização NF- κ B e TNF- α . 2) O stress oxidativo como determinante da gravidade da COVID-19, o efeito cumulativo das vias de produção de superóxido nas mitocôndrias que promovem a lesão endotelial e conduzem a uma resposta imunitária alterada. 3) Afinidade pela enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), permitindo a suscetibilidade a danos celulares e inflamação, levando à apoptose e à diminuição da secreção de insulina, causando cetoacidose grave.

Conclusões: Esta é uma área de investigação em aberto na qual foram identificados 3 mecanismos como potenciais intervenientes.

Palavras-chave: diabetes mellitus tipo 1, COVID 19, mecanismos fisiopatológicos, pediatria

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) es una enfermedad crónica grave, que obedece a una destrucción de las células de los islotes pancreáticos y deriva en una deficiencia relativa o absoluta en la secreción de insulina. Las causas concretas de este proceso destructivo se desconocen aún hoy en día, pero se sospecha que es una combinación de factores como la

susceptibilidad genética y desencadenantes ambientales, como la infección vírica, las toxinas o algunos factores dietéticos.^{1,2,3}

Generalmente se desarrolla en niños o adultos jóvenes, pero puede aparecer a cualquier edad. Albuli & AlGhamdi refieren que la gran mayoría de los casos (diabetes mellitus tipo 1A) es debido a un proceso de insulinitis autoinmune mediado por células T, donde se detecta la presencia de autoanticuerpos circulantes contra los antígenos presentes en los islotes y se asocia con ciertos haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad. La diabetes mellitus tipo 1B, o idiopática, es el término reservado para aquellos casos en los que no es posible demostrar evidencias de un mecanismo autoinmune.^{1,2}

La diabetes mellitus tipo 1 es una patología crónica no transmisible que más frecuente en niños y adolescentes, con una prevalencia mundial que oscila entre 0,8 y 4,6/1.000 habitantes, siendo el grupo de mayor incidencia el de 10 a 14 años. Se estima que 80,000 niños menores de 15 años desarrollan anualmente diabetes mellitus tipo 1 en el mundo y su incidencia va a variar entre los países y etnias. Las tasas de incidencia más altas se han observado en Finlandia, el norte de Europa y Canadá, y suelen estar correlacionados con los genes de susceptibilidad del antígeno leucocitario humano (HLA). México se encuentra en el lugar número 45 de incidencia a nivel mundial.^{4,5}

Un estudio realizado por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se reportó el aumento del número de nuevos casos de DMT1 en población pediátrica durante el 2000-2010, incrementando el número de 3.4 a 6.7 por cada 100,000 asegurados menor o igual a 19 años, en el 2000 se reportaron 367 nuevos casos, en 2006 se reportaron 1,029 nuevos casos (8.8 nuevos casos por cada 100,000 asegurados), descendió en 2007 a 2008 (5.2 y 4.5 respectivamente) y volvió a aumentar en 2010 con 698 nuevos casos registrados, siendo más alta la incidencia en las edades de 10 a 14 años de edad.⁶

En los anuarios estadísticos de la Dirección General de Epidemiología (DGE) de la Secretaría de Salud de los Estados Unidos Mexicanos del año 2015 se reportó una incidencia de población de 1 a 24 años de 5.88 por cada 100,000 habitantes siendo el grupo etario de mayor incidencia entre los 15 a 19 años con 9.69 por cada 100,000 habitantes y le sigue el grupo de 10 a 14 años con una incidencia de 7 por cada 100,000 habitantes. En los estados donde se ha reportado una mayor incidencia es en Morelos con 24.4, Aguascalientes con 17.81, Chihuahua con 15.8, Sinaloa con 15.8, Baja California Norte con 13.58 y Ciudad de México con 2.94.⁵

En un artículo publicado en la revista *Diabetes Research and Clinical Practice* en 2020, se realizó un análisis de datos utilizando los registros de incidencia de la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica del Instituto Mexicano del Seguro Social, que fueron recolectados durante los años del 2000 al 2018, se identificaron mediante los códigos E10 de la CIE-10-CM los casos de diabetes tipo 1 en el rango de 19 años o menor. Se calcularon la edad, el sexo y la región geográfica, así como la incidencia específica de cada estación, con su correspondiente cambio porcentual anual.⁷

En los datos que se obtuvieron de la última década, se observó un aumento de la incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 a nivel global, sin embargo, existen grandes diferencias entre los grupos étnicos y regionales de 0,6 a 57.6 por 100,000. Aunque las fuentes de información son escasas para este tema en muchos países, en donde se incluye México. En el estudio se reportó el número de casos nuevos con diabetes tipo 1 entre los años de 2000 a 2018, en niños y adolescentes de 19 años o menores, que tienen acceso a los servicios proporcionados por la mayor aseguradora mexicana, lo cual nos permite tener una cobertura nacional y representatividad de una gran proporción de la población pediátrica mexicana.⁷

Los datos se estratificaron por edad en intervalos de 5 años y sexo, los grupos de edad con mayor incremento en el número de casos fueron el de 10-14 años y el de 15-19 años, los patrones en la incidencia mostraron tendencias diferentes; según el grupo de edad, el grupo de niños menores de 5 años alcanzó su máximo en 2005 y se ha mantenido bastante estable desde 2011. Sin embargo, en los niños de 10 a 14 años alcanzó su máximo en 2009, antes de disminuir y llegar a un aumento muy ligero en 2017, mientras que la tasa de 15 a 19 años se disparó drásticamente en 2006 y volvió a alcanzar un máximo en 2009 y 2016, aunque estos picos se dispararon en paralelo a un brote de gripe (2005-2006, 2008-2009, 2015-2016). Las regiones de México con mayores picos parecen corresponder a industrias aviares o porcinas.⁷

Antes de 2003 los datos no estaban estratificados por género, pero cuando la información pasó a estar disponible por género entre 2003 a 2018, se pudo observar un aumento de las tasas de incidencia en ambos géneros y de acuerdo con esa información, la tasa entre los varones alcanzó su máximo en 2009, con 7,35 por 100.000 [Intervalo de confianza (IC) del 95%: 6,68-8,06], mientras que en las mujeres el pico se alcanzó en 2006, con una tasa de 10,36 (IC 95%: 9,55-11,22). En menores de 5 años, la incidencia fue mayor en los varones que en las mujeres mientras que, por otro lado, en el grupo > de 5 años, las mujeres tuvieron una tasa de incidencia sistemáticamente mayor que los varones.⁷

Al observar la distribución geográfica, la región del noroeste de México tuvo las tasas de incidencia de diabetes tipo 1 más altas, especialmente durante el pico de 2005-2006, a lo que le siguió una disminución significativa [Análisis de componentes principales (APC) +41,4 para 2001-2005 y APC 8.8 para 2005-2018] y por último, no se encontró variación de nuevos casos entre temporadas.⁷

En una comparación de las estimaciones mundiales para los años 2015, 2017 y 2019 del Atlas de la Diabetes de la FID podemos observar como la incidencia de diabetes tipo 1 en niños de un rango de 0-14 años para 2015 es de 542, 000 y los casos nuevos diagnosticados cada año son de 86,000. Para 2017 y 2019 el rango no solo abarca a los niños sino también incluye a los adolescentes con un rango de 0-19 años, teniendo entonces que la incidencia en 2017 aumenta casi al doble en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 a 1,106,500 con 132,600 casos nuevos diagnosticados para cada año. Y por último para 2019 el número de niños y adolescentes con diabetes tipo 1 tiene un aumento más reservado a 1.110.100 con 128,900 diagnósticos nuevos por año, el aumento de la incidencia anual global se mantiene a lo largo de estos años en alrededor del 3% (Figura 1).^{8, 9, 3}

En 2017, la incidencia de diabetes tipo 1 en México y en el mundo se encuentra en constante aumento; se calcula que más de 96,000 niños y adolescentes menores de 15 años son diagnosticados con diabetes mellitus tipo 1 anualmente y la cifra supera los 132,600 cuando se amplía el rango de edad hasta los 19 años, siendo más frecuentes el número de casos en América del norte y el Caribe.⁶

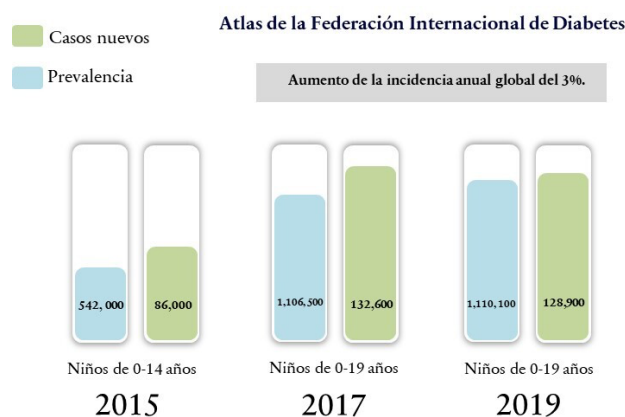


Figura 1. Grafica de barras con la comparativa de la prevalencia y los casos nuevos de diabetes mellitus tipo 1 en niños de un rango de 0 a 14 años. Adaptada de “Atlas de la Federación Internacional de Diabetes” por International Diabetes Federation. 2016, 2017 y 2019.

Cabe destacar que para 2015 México se posicionó dentro de los 10 primeros países/territorios abarcando un número de niños con diabetes tipo 1 menores de 15 años de 13.500, mientras que para 2017 México no formó parte de este top 10 de países, pero su estadística fue de un número de niños con diabetes tipo 1 en un rango de 0-19 años de 26.60 en 1,000s. Sin embargo, para 2019, México se vuelve a posicionar en el número 10 dentro de los países con mayor prevalencia de niños y adolescentes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 1 en un rango de 0 a 14 años, con la cifra de 14,800 niños y adolescentes de una cifra total de 26,578 del rango de 0-19 años (Figura 1).^{8, 9, 3}

La mayoría de los niños que presentan síntomas y signos clínicos de signos de diabetes de tipo 1 están en edad escolar; sin embargo, el 80% de los niños que desarrollan diabetes de tipo 1 a los 18 años tienen autoanticuerpos detectables en los islotes a los 3 años. El porcentaje es mayor en niños que desarrollan diabetes de tipo 1 antes de la pubertad.¹

Se presenta característicamente con síntomas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia) y de insulinopenia (pérdida de peso, cetonuria y progresión a la cetoacidosis). En un niño de más de 6 meses o un adulto joven con síntomas de insulinopenia se puede establecer con seguridad el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1. Y con las pruebas de detección de autoanticuerpos se corrobora si se trata de un tipo 1A, debido a que aproximadamente del 80% de los pacientes tienen alguno de los anticuerpos contra: los islotes (ICA), ácido glutámico decarboxilasa (GAD), tirosina fosfatasa (IA2) o contra insulina, siendo estos últimos los que se encuentran más frecuentemente positivos en niños.^{1, 10}

Como ya se mencionó, los signos y síntomas se deben a la hiperglucemia y a sus efectos sobre el equilibrio hidroelectrolítico: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y visión borrosa. Dado que una infección puede ser el factor que ha precipitado la presentación inicial, pueden observarse también síntomas de infección, como fiebre, dolor de garganta, tos o disuria. Sobre todo, en los niños, el comienzo de los síntomas puede producirse en un período de tiempo muy breve, y los familiares son capaces de fechar dicho comienzo con una exactitud considerable.¹¹

Si el comienzo de la diabetes mellitus tipo 1 se acompaña de cetoacidosis, pueden aparecer otros síntomas relacionados con esta complicación metabólica aguda de la diabetes, como dolor abdominal, náuseas y vómitos. Pueden observarse efectos variables sobre el estado mental, que van desde una ligera somnolencia hasta una letargia profunda, e incluso el coma si no se ha tratado este trastorno durante mucho tiempo.¹¹

En el momento de la presentación, las concentraciones plasmáticas de glucosa son elevadas, normalmente del orden de 300-500 mg/dl. Si no se producen complicaciones, el resto de los parámetros hidroelectrolíticos pueden ser totalmente normales. Por otra parte, en caso de cetoacidosis diabética, los análisis reflejarán la existencia de acidosis y de una deshidratación más intensa. En el momento de la presentación, la concentración de péptido C (un marcador auxiliar de la secreción insulínica) suele ser normal-baja y disminuye con el paso del tiempo. No obstante, es posible detectar restos de péptido C a lo largo de toda la evolución natural de la diabetes.¹¹

Las personas con diabetes mellitus de tipo 1 necesitan inyecciones diarias de insulina para mantener un nivel de glucosa en un rango adecuado, por lo que sin insulina no podrían sobrevivir, con un tratamiento diario con insulina adecuado, un control regular de su glucosa en sangre y el mantenimiento de una dieta y estilo de vida saludable pueden llevar una vida sana y evitar las complicaciones asociadas con diabetes. Sin embargo, en los países donde no hay acceso a la insulina y la prestación de servicios sanitarios, los niños y adolescentes sufren terribles complicaciones y una mortalidad temprana.³

La morbilidad de la diabetes mellitus tipo 1 es ocasionada por sus complicaciones agudas y crónicas. La cetoacidosis diabética, el estado hiperglucémico hiperosmolar y la hipoglucemia, son las tres complicaciones agudas más serias. Estas representan distintos puntos del mismo espectro de las emergencias glucémicas, debidas a un control inadecuado o insuficiente de la diabetes y pueden ocurrir tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 como en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, pero la cetoacidosis diabética es más común en pacientes jóvenes con el tipo 1.^{12, 13}

La cetoacidosis diabética se da como resultado de la resistencia periférica a la insulina o de una deficiencia parcial o absoluta de esta, y es asociada comúnmente a condiciones clínicas desencadenantes. Se caracteriza por la presencia de hiperglucemia, anión gap elevado, acidosis metabólica y cetonemia o cetonuria. Su tasa de mortalidad varía del 2 al 40%, dependiendo de la región, por lo que claramente contribuye significativamente a la morbilidad y mortalidad en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, principalmente en la población de niños y adultos jóvenes.¹³

En cuanto a la morbilidad crónica, la microangiopatía es característica de este padecimiento. Aunque últimamente, se ha mostrado que tanto la retinopatía como la nefropatía presentan 2 mecanismos etiopatogénicos en común. La retinopatía tiene un componente microvascular y otro neurológico, con afectación de la retina; teniendo una prevalencia en diabetes mellitus tipo 1 en torno al 50% a los 10 años, y al 70% a los 20 años de evolución. Mientras que la nefropatía, un mecanismo predominantemente vascular, reflejo de la aterosclerosis sistémica y otro clásico, la glomeruloesclerosis, con albuminuria y, hasta fases avanzadas, sin alteración del filtrado glomerular y su prevalencia al cabo de unos 20 años de evolución es del 20-40%. La neuropatía diabética representa otra morbilidad, y consta de alteraciones con diversas manifestaciones clínicas principalmente polineuropatía sensitivo motora periférica y la neuropatía autonómica.¹²

Además de lo anterior, la diabetes mellitus tipo 1 se asocia con un incremento 10 veces mayor en enfermedades cardiovasculares en comparación con pacientes no diabéticos equiparados por edad. La presencia de factores de riesgo como nefropatía, hipertensión arterial, hábito de fumar, dislipidemia, tiempo de evolución, mal control glucémico, dieta inadecuada, estilo de vida sedentario, obesidad e insulinoresistencia, son asociados a la macroangiopatía que conlleva al riesgo cardiovascular.¹²

Estos pacientes tienen un riesgo aumentado de mortalidad ya que, a los 20 años de edad, las mujeres y los hombres con esta condición tienen una expectativa de vida de 12,9 y de 11,1 años, respectivamente, menor que los jóvenes de su misma edad sin diabetes mellitus tipo 1. Antes de los 50 años de edad, la causa más frecuente de muerte son las complicaciones agudas. A partir de los 50 años, ya predominan las enfermedades crónicas, sobre todo la enfermedad cardiovascular.¹²

Por su parte, la COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, es una enfermedad potencialmente mortal que representa un importante problema de salud pública mundial. El virus SARS-CoV-2 infecta el tracto respiratorio inferior y causa neumonía en humanos, con síntomas que parecen más leves que la infección por SARS o MERS, pero que finalmente se convierte en una enfermedad letal de hiperinflamación y disfunción respiratoria.¹⁴

Se puede dividir aproximadamente en tres fases: I. una fase asintomática con o sin virus detectable; II. una sintomática no grave, fase con afectación de la vía aérea superior; y III una severa, potencialmente enfermedad letal con hipoxia, infiltración de 'vidrio esmerilado' en el pulmón y progresión al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) con alta carga viral.¹⁴

El genoma del coronavirus codifica cuatro proteínas principales: pico (S), nucleocápside (N), membrana (M) y envoltura (E). La proteína S es responsable de la entrada viral en las células diana del cuerpo que expresan ACEII. El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es la principal causa de muerte del COVID-19 y parece causar características inmunopatogénicas similares en las infecciones por SARS-CoV y MERSCoV. Una de las principales características del SDRA es la tormenta de citocinas, una respuesta inflamatoria sistémica incontrolada resultante de la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias por parte del sistema inmunológico.¹⁴

Los niveles altos de citocinas y quimiocinas en sangre se han detectado en pacientes con infección por COVID-19, entre ellos destacan: IL1- β , IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, FGF2 básico, GCSF, GMCSF, IFN- γ , IP10, MCP1, MIP1- α , MIP1- β , PDGFB, TNF- α y VEGFA. La tormenta de citocinas desencadena una respuesta inmune inflamatoria violenta que contribuye al SDRA, la insuficiencia orgánica múltiple y, finalmente, la muerte en casos graves casos de infección por SARS-CoV-2, similar a SARS-CoV y MERS-CoV infecciones. Los pacientes infectados con COVID-19 mostraron un mayor número de leucocitos, hallazgos respiratorios anormales y mayores niveles de citocinas proinflamatorias plasmáticas. La causa directa de la muerte por COVID-19 agudo implica daño por tormenta de citocinas en los pulmones y múltiples órganos del cuerpo como corazón, riñón e hígado.¹⁴

La COVID-19 es una amenaza para la salud emergente en el mundo. Siendo que para el 26 de enero del 2020 México, descarta sus primeros casos sospechosos pero la PAHO declara la presencia de 4 casos confirmados en el país por primera vez, el 1 de marzo del 2020, junto a la aparición de 5 nuevos casos sospechosos. Para el 19 de marzo del 2020 México reporta un total de 164 casos confirmados, 448 sospechosos y su primera defunción.^{15, 16}

Para el 10 de mayo del 2020, en la base de datos abierta de la Secretaría de Salud de México se identificaron 7,494 casos entre los rangos de 0 a 18 años, se reportaron para SARS-CoV-2 un total de 682 casos, como no positivos 5,986 casos y pendientes de resultado 826 casos. La tasa de positividad para el SARS-CoV-2 fue del 10.2% y la mediana de la edad de los casos fue de 7 años (del rango de 2-14 años). Del total 200 pacientes se atendieron en hospitales privados, el resto se atendieron en el sistema público de salud, 47.2% de los casos fueron mujeres, el 66.5% recibió atención de forma ambulatoria, se reportaron 1,217 pacientes con neumonía (18.3%) y 174 que requirieron intubación, además se registraron 70 menores embarazadas con muestra positiva para SARS-CoV-2. Dentro de las comorbilidades se registró una frecuencia de 59 personas con diabetes que representan el 0.9% de la población antes descrita.¹⁷

La Academia Americana de Pediatría al 9 de Julio del 2020 anuncia que la tasa de mortalidad por COVID-19 en niños oscila del 0 al 0.2% del total de casos de defunción en todos los estados de la Unión Americana. Aunque los niños y adolescentes tienen una tasa de mortalidad más baja, se consideran como potenciales agentes de transmisión debido al grado de movilidad que tienen estos grupos de edad, por lo que la probabilidad de contraer infección y transmitir a otros es alta. Para el 31 de julio del 2020 México reporta un total de 416179 casos con 46 000 muertes, 272,187 casos recuperados, teniendo un incremento relativo de casos del 2%.^{18, 19}

Llegando al 31 de diciembre del 2020 la PAHO registra en México un total de 1,413,935 casos, con 124,897 muertes y un total de 1,066,771 de pacientes recuperados, teniendo un crecimiento relativo de casos en un 1%; y el 30 de Julio del 2021 México alcanzó un total de 2,810,097 casos, con un cambio al séptimo día del 25%, mientras que presenta 239,997 de muertes acumulativas, con un cambio en el séptimo día de 26%.^{20, 21}

De acuerdo a la Organización Panamericana de Salud, México se encuentra cursando por una transmisión comunitaria, la cual, para la fecha del 28 de septiembre de 2021, ha llegado a un total de 3,635,807 casos confirmados y un total de 275,676 muertes. Globalmente, para la misma fecha, se han encontrado 2,320,753,531 casos confirmados de COVID-19, con 4,752,988 muertes reportadas por la OMS. Y para el día 27 de septiembre del 2021 se han aplicado un total de 5,924,819,985 vacunas contra Sars-CoV2.²²

De acuerdo con Lima, M. et al. (2021) SARS-CoV-1 y el SARS-CoV-2 interactúan con TLR en la membrana de la célula huésped, aumentando la expresión del gen MyD88, que a su vez activa el NF-κB, promoviendo finalmente una cascada inflamatoria que incrementa el daño pulmonar.²³

Materiales y métodos

Se llevará a cabo un estudio de revisión sistematizada, nuestra población de estudio estará constituida por los artículos que se buscarán en las bases de PubMed, Cochrane, Scielo y Google Scholar que contengan las palabras clave como: morbilidad, mortalidad, SARS-CoV- 2, COVID-19, diabetes tipo 1, insulino dependiente, paciente pediátrico, niños, mecanismos fisiopatológicos, fisiopatología, síndrome de distrés respiratorio agudo, cetoacidosis diabética, hipoglucemia, hiperglucemia, trombosis, desapego al tratamiento, salud mental alterada, hospitalización, type 1 diabetes mellitus, insulin dependent, pediatric patient, kids, teenagers, pathophysiological mechanism, pathophysiology, morbidity, mortality, acute respiratory distress syndrome, diabetic ketoacidosis, hypoglycemia, hyperglycemia, thrombosis, detachment from treatment, altered mental health y hospitalization, entre los años 2016 a 2021, se consideraron elegibles de acuerdo a los criterios de inclusión, exclusión y eliminación y las revistas consultadas deben tener un impacto de mínimo 0.5.

Resultados

Identificamos un total de 848 artículos (Google Scholar 647, Pubmed 201), mediante una búsqueda sistemática, excluimos 766 de ellos con base en nuestros criterios de inclusión y exclusión. Tras haber analizado completamente los 82 artículos restantes se realizó un filtro de eliminación y finalmente se incluyeron 21 documentos que cumplieran con nuestros criterios (Figura 2).

Dentro de los cuales, 14 son revisiones sistematizadas, 4 reportes de caso, una serie de casos multicéntrico, un estudio de encuesta transversal y un estudio retrospectivo observacional.

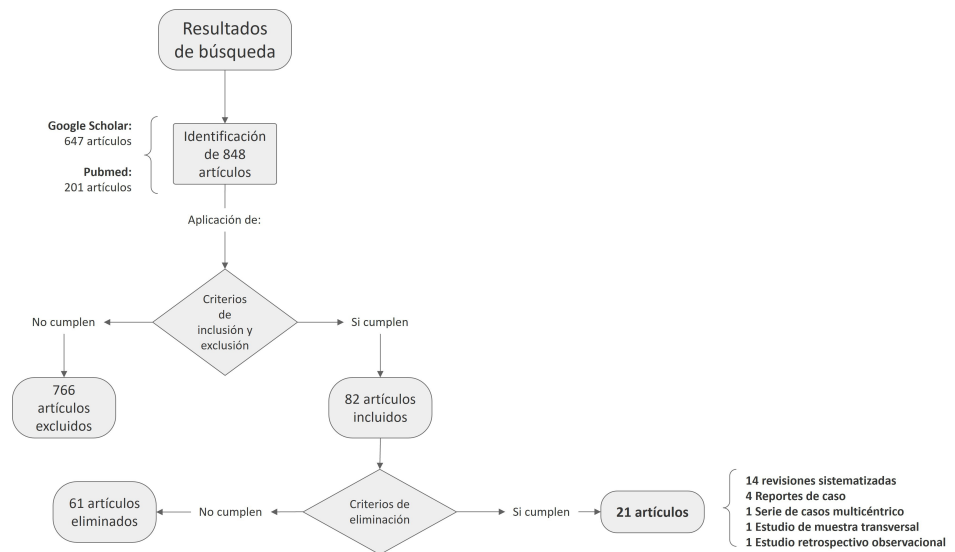


Figura 2. Obtención de resultados

Figura 2. Metodología de la obtención de resultados.

Parece existir un mayor número de casos de diabetes mellitus tipo 1 de nueva aparición en niños con infección por COVID-19. (24, 31, 34, 38, 43) Entre las características de los casos de diabetes mellitus tipo 1 de nueva aparición destaca que en muchos sujetos no se han detectado anticuerpos séricos contra las células de los islotes después de la infección por SARS-CoV-2.⁽²⁴⁾

Aunque los datos en el grupo de edad pediátrica son escasos, es importante recalcar que la evidencia marca que la infección por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos parece ser clínicamente menos grave que en los adultos.^(25, 26, 36)

Hablando específicamente de la infección por COVID-19 en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 preexistente, se ha informado que es clínicamente diferente en comparación con adultos, sin que haya un aumento de la morbilidad y la mortalidad; de hecho, estos pacientes no suelen necesitar hospitalización, sin embargo se recomienda un manejo cuidadoso de la evaluación glucometabólica, ya que se ha demostrado que un control glucémico deficiente y/o la hiperglucemia se asocian con un mayor riesgo de complicaciones del COVID-19 en pacientes con diabetes.^(25, 26)

La evidencia clínica reciente ha sugerido, de igual manera, que la infección por SARS-CoV-2 se relaciona con presentación de cetoacidosis diabética, que generalmente requiere dosis más altas de insulina para ser controladas.^(29, 34, 37, 38, 42)

En un estudio que se realizó en el noroeste de Londres sobre la diabetes de nueva aparición y la cetoacidosis diabética en niños de hasta 16 años de edad durante el pico de la pandemia de COVID-19, se recopilaron los datos de 5 unidades de hospitalización que conforman el NWL Pediatric Red de Diabetes entre el 23 de marzo y el 4 de junio del 2020. 30 niños entre los 23 meses y 16,8 años presentaron diabetes de tipo 1 de nueva aparición; una alta proporción de niños presentó cetoacidosis, con cetoacidosis grave en más de la mitad. 12 niños presentaron shock clínico y 4 fueron tratados en cuidados intensivos pediátricos, 2 niños presentaron un nivel de conciencia reducido y 1 recibió terapia hiperosmolar.^(29, 31, 38, 43)

Se les realizó PCR para SARS-CoV-2 a partir de hisopos nasofaríngeos en 21 niños que cumplían los criterios locales de prueba, 2 dieron positivo, se analizaron los anticuerpos IgG del SARS-CoV-2 en suero en un subgrupo de niños que asistían a una de las dos unidades, 3 de 16 niños (19%) resultaron positivos, de los 5 niños con resultados positivos, 3 presentaron

cetoacidosis grave e hipopotasemia refractaria y un niño con PCR positiva para SARS-CoV-2 sufrió una parada cardíaca relacionada con hipopotasemia, pero se recuperó tras un día con ventilación. Solo 3 niños con una infección conocida y diabetes tipo 1 preexistente presentaron cetoacidosis durante el mismo periodo de tiempo, en comparación con un año normal, por lo que se estimó que esto representa 12-15 nuevos casos de diabetes tipo 1 durante la pandemia, y los autores concluyeron que esto representó un 80% de aumento de la diabetes mellitus tipo 1 de nueva aparición durante la pandemia en comparación con años anteriores. (29, 38)

Además, en otro estudio, se realizó una encuesta electrónica transversal de 68 centros italianos de diabetes pediátrica; se revisaron los registros de los pacientes de 15 años con inicio registrado de la diabetes entre el 20 de febrero del 2020 y el 14 de abril del 2020, 53 centros completaron la encuesta. 160 niños de 0 a 14 años fueron diagnosticados con diabetes mellitus tipo 1, la CAD de cualquier gravedad se observó en 61 de 160 pacientes (38,1%) en ese mismo periodo, y en 86 de 208 pacientes en 2019. Por su parte, la proporción global de pacientes con diabetes recién diagnosticada con CAD grave fue similar en 2020 y 2019, entre todos los pacientes que se presentaron en estado de CAD, la proporción de CAD grave fue del 44,3%, en 2020 frente al 36,1% en 2019. (35)

Contrario a todo lo anteriormente descrito, algunos autores aseguran que no parece haber ninguna relación entre la positividad del SARS- CoV-2 y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 1 en niños, incluidos individuos con mayor riesgo debido a los autoanticuerpos de los islotes, a pesar de que los virus se han relacionado universalmente con la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 1 como uno de los factores ambientales causantes por la devastación de las células beta, que podría ser causada directamente por el proceso de amplificación del virus y/o la difusión del antígeno viral desde la circulación. (32,33)

Sin importar la postura al respecto, lo que es un hecho es que la hiperglucemia se está convirtiendo en una característica común entre los pacientes hospitalizados por neumonía por COVID-19. Los mecanismos o factores precisos detrás del desarrollo de diagnósticos de diabetes mellitus tipo 1 de nueva aparición en personas con COVID-19, no se conocen, pero es probable que interfieran algunos como las alteraciones tanto en glucosa como en la secreción de la insulina, estrés, diabetes previa a la admisión, y diabetes inducida por esteroides. (29, 44)

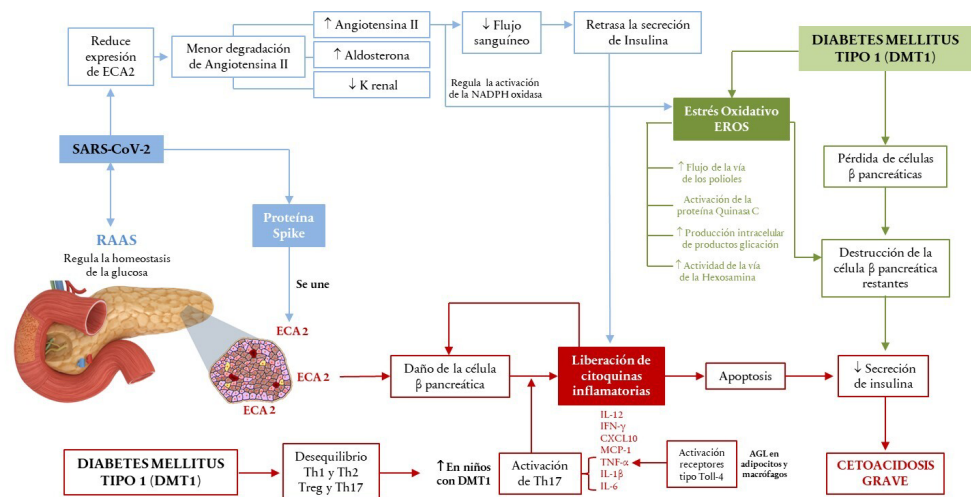


Figura 3. Mecanismos fisiopatológicos correlacionados entre diabetes mellitus y COVID-19. A. El SARS-CoV-2 es afín a los receptores RAAS, el cual al unirse provoca una desregulación en la homeostasis de la glucosa y se convierte en uno de los mecanismos principales por los cuales agrava el cuadro clínico de un paciente diabético, además el SARS-CoV-2 tiene una proteína denominada Spike la cual se une a los receptores ECA2 el cual al acapararlos va a reducir la expresión de ECA2 por lo tanto reduce la degradación de angiotensina II, la cual al no degradarse se acumula y aumenta sus niveles, se aumentan los niveles de aldosterona y disminuyen los niveles de potasio. El aumento de la angiotensina II provocará una disminución del flujo sanguíneo y por consecuencia retraso en la secreción de insulina, además los niveles altos de angiotensina II provocan un aumento de la activación de la NADPH oxidasa y por consecuencia llevan a las células a un estrés oxidativo y activación de la proteína quinasa C,

aumento en el flujo de la vía de los polioles, aumento en la producción intracelular de productos de la glicación y aumento en la actividad de la vía de la hexosamina. B. La activación de los ERO's contribuye a la mayor destrucción de la célula β pancreática en combinación con el daño a los receptores ECA2 que crean un círculo vicioso con la liberación de citoquinas y retroalimentación al daño a las células llevando a la apoptosis y una reducción en la secreción de insulina lo cual predispone al paciente a cetoacidosis grave. C. A este daño se suma la predisposición que existe en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de una disfunción inmunitaria con desequilibrio de los linfocitos Th1, Th2, Treg y Th17, siendo que en niños la activación de los linfocitos Th17 aumentarán el daño a las células β pancreáticas con la liberación de citoquinas inflamatorias. Adaptado de Kountouri et al.²⁵

Daño en células B y receptores ACE2

En investigaciones anteriores sobre coronavirus se ha demostrado que el SARS-CoV-1 se une al receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en los islotes pancreáticos, la unión entre el virus y los receptores provoca un daño en los islotes y a las células β que conduce a una diabetes aguda, por tanto, se supone que SARS-CoV-2 puede infectar las células beta pancreáticas humanas a través de los receptores ACE2.^(5, 14)

Los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) han sido identificados como el principal objetivo de la proteína de espiga del SARS- CoV-2, que permite la entrada del virus en células del huésped, según los datos de investigaciones que se han realizado recientemente, la ECA2 se expresa en varios tejidos humanos y tejidos metabólicos, como los pulmones, el corazón, los riñones, el intestino, el hígado, tejido adiposo, el páncreas y células sanguíneas (Figura 3).^(42, 43)

En las células endocrinas pancreáticas derivadas de células madre pluripotentes humanas, se detectó una tinción inmunofluorescente para la proteína ACE2 tanto en las células positivas para la insulina como para el glucagón, se ha informado de la capacidad de detectar la tinción para ACE2 en células β humanas primarias y células de islotes dispersos, aunque no se cuantificó el porcentaje de positividad, cuando se realizó un análisis más amplio con tinción inmunohistoquímica en secciones no diabéticas del biobanco INNODIA EUnPOD se identificaron tres tipos de células pancreáticas que se tiñeron positivas para ACE2:⁽⁴¹⁾

- 1) Pericitos de tinción intensa en septos entre acinos
- 2) Células conductoras positivas dispersas
- 3) Subconjuntos de células de los islotes, que en su mayoría eran insulino positivas.⁽⁴¹⁾

Principalmente se expresa fuertemente en las células endocrinas pancreáticas, predominando en el epitelio ductal y microvasculatura, específicamente capilares y pericitos CD31+. En varias docenas de muestras de páncreas obtenidas de recién nacidos, niños, adolescentes, personas de mediana edad y sujetos humanos mayores, mientras que la expresión de la proteína TMPRSS2 no se detectó dentro de los islotes, sino que se visualizó dentro del páncreas exocrino, predominantemente dentro de los conductos.^(29, 32)

El virus del SARS-CoV-2 tiene glucoproteínas de espigas virales presentes en su superficie que se unen a través del dominio de unión al receptor (RBD) a los receptores de la ECA2 humana en la célula huésped, para permitir la fusión de la membrana, la proteína S es activada proteolíticamente por proteasas de la célula huésped, incluida la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2), catepsinas, TMPRSS4, la proproteína convertasa furina y otras. Aunque TMPRSS2 parece ser el más crítico para el cebado de la proteína Spike del SARS-CoV-2, la preactivación de la furina puede reducir la dependencia del virus de otras proteasas de células diana, debido a la interacción entre el SARS-CoV-2 y el receptor ACE-2 se considera clave para la entrada del SARS-CoV-2 en la célula huésped, la expresión celular de ACE-2 se ha utilizado con frecuencia como un marcador de susceptibilidad potencial a la infección directa, a menudo en combinación con la expresión de TMPRSS2 y otras proteasas coactivadoras.⁽⁴¹⁾

Además, se destaca que el receptor ACE2, en coordinación con otros receptores de superficie explorados como factores de entrada facilitan la invasión del SARS-CoV-2 particularmente en el páncreas. No obstante, varios estudios de la biología de los islotes de roedores han aportado conocimientos fundamentales sobre la importancia de la señalización de la proteína ACE2 en el control de la secreción de insulina y la hiperglucemia.⁽²⁴⁾

El SARS-CoV-2 al infectar los islotes pancreáticos directamente da como resultado un daño directo de la función de las células beta pancreáticas y posterior apoptosis de las células, que podría provocar una desregulación en el metabolismo y pancreatitis. Estos hallazgos indican que el SARS-CoV-2 puede dañar células pancreáticas directamente a través de su unión con la proteína ACE2, es importante resaltar que debido a la rápida evolución viral que conduce a múltiples cepas que difieren de su naturaleza infecciosa, se debe evaluar la afinidad que tiene cada una a los factores de entrada como el ACE2, TRFC, NRP1, DPP4, CD147 y otros en las células beta pancreáticas.⁽²⁴⁾

La localización y la amplia expresión de la ACE2, en la parte endocrina del páncreas sugiere que el coronavirus del SARS-CoV-2 puede ejercer efectos directos sobre las células beta, ya que ingresa por primera vez a los islotes pancreáticos utilizando ACE2 como su receptor, la entrada del virus en estas células puede causar una disfunción aguda de las células beta o puede agravar directamente la lesión, lo que podría conducir a una hiperglucemia incontrolada, causando diabetes mellitus insulino dependiente aguda. En segundo lugar, la regulación a la baja de ACE2, después de la entrada del virus, puede conducir a angiotensina II sin oposición (can lead to unopposed angiotensin II), que puede impedir la secreción de insulina y esto puede provocar la destrucción de las células pancreáticas y la predisposición a la diabetes en sujetos no diabéticos.^(39, 40, 42)

Un reciente estudio de Muller et al. demostró que el SARS-CoV-2 infecta y se replica en islotes humanos cultivados induciendo anomalías morfológicas y funcionales, como el deterioro de la capacidad de respuesta a la glucosa, otro estudio destacó que la infección de células β asociada al SARS-CoV-2 de células β asociadas al SARS-CoV-2 conduce a la liberación de citoquinas inflamatorias, a la apoptosis de las células β y a la disminución de la secreción de insulina.⁽⁴³⁾

Tras la infección con SARS-CoV-2, la vía de resistencia a la insulina, así como la expresión de citocinas y quimiocinas inflamatorias, como las interleucinas, la familia CCL y CXCL y la CASPASE 3, aumentan en las células endocrinas pancreáticas derivadas de hPSC.⁽²⁴⁾

Hay varios mecanismos fisiopatológicos posibles subyacentes que explicarían el daño de los islotes pancreáticos por SARS-CoV-2 y la subsiguiente pérdida de capacidad secretora de insulina. La respuesta inmune mediada por el virus con liberación de las quimiocinas y citocinas pueden afectar las células pancreáticas y perjudican su capacidad para detectar las concentraciones de glucosa y liberar cantidades apropiadas de insulina. La respuesta inmune puede afectar aún más la capacidad del hígado, los músculos, y otros órganos periféricos para absorber glucosa. Los islotes pancreáticos expresan ACE2, lo que facilita el daño durante la infección, como lo indican los niveles elevados de circulación enzimas pancreáticas.⁽³⁴⁾

La hiperglucemia aguda regula la expresión de la ACE2, lo que permite una mayor entrada del virus en las células, mientras que la hiperglucemia crónica conduce a la regulación a la baja de la expresión de ACE2, haciendo que las células del huésped sean susceptibles al efecto inflamatorio y dañino del SARS-CoV-2.⁽⁴³⁾

La deficiencia de ACE2 puede afectar el desarrollo de los islotes y la función de las células beta, dentro del páncreas, la ECA2 se expresa en gran medida en las células beta secretoras de insulina humana en comparación con otras células de los islotes, además de los pericitos o las células endoteliales que rodean los islotes, por lo que la disminución de la expresión de la ECA2 resulta en un aumento de la permeabilidad vascular por la activación de la vía calicreína-bradiquinina, la ECA2 y la angiotensina I-VII parecen mostrar fisiológicamente importantes propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, la reducción de la expresión de la ECA2 provoca daños celulares e hiperinflamación.^(24, 43)

Un mecanismo alternativo por el cual la infección por COVID-19 podría provocar daños en los islotes es mediante la infección o el daño de las células circundantes en el tejido pancreático, lo que da como resultado un efecto de "espectador" en el que las células β se dañan.⁽⁴¹⁾

La diabetes de tipo 1 es el resultado de la destrucción autoinmune y de la pérdida de la masa de células β , sin embargo, la función residual de las células beta se mantiene en muchos individuos durante décadas después del diagnóstico clínico, contribuyendo al control glucémico, pero la unión de SARS-CoV-2 a los receptores ACE2 de las células β puede llevar a la destrucción de las células β restantes y posterior a la subsiguiente deficiencia completa de insulina, que contribuye al desarrollo de cetoacidosis grave. La infección por CoV-2 también puede promover insulinitis, posiblemente a través de la desregulación del sistema inmunológico o la infección viral directa del páncreas endocrino.^(32, 43)

Los autores teorizaron que una mayor incidencia de diabetes tipo 1 en niños podría estar relacionada con la infección por SARS-CoV-2 del páncreas y citan datos que muestran la expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en células beta, la localización de los receptores ACE2 en el páncreas endocrino también plantea la cuestión de si la infección por COVID-19 es un factor de riesgo para el desarrollo de la disglucemia.^(25, 27)

Un estudio multicéntrico en el Reino Unido fue el primero que informó de un importante aumento de la DMT de nueva aparición en niños con evidencia de infección o exposición al SARS-CoV-2 en algunos de ellos, los datos de la investigación sobre el efecto de otros brotes de coronavirus mostraron que el daño a las células β asociado al SARS provoca una hiperglucemia aguda, incluso en personas sin diabetes. Aproximadamente 50% de los pacientes con SARS-CoV-2 que no tenían diabetes previa y no recibieron tratamiento con esteroides desarrollaron diabetes durante la hospitalización, y después de 3 años, el 5% de los pacientes seguía teniendo diabetes. Estos resultados apoyan la probabilidad de un daño crónico en las células β .⁽⁴³⁾

La asociación de la infección por COVID-19 con la diabetes y la cetoacidosis diabética, nos lleva al estudio de las etiologías mecánicas de la lesión de los islotes inducida por COVID-19. En teoría, esto podría ocurrir a través de la infección directa de las células β , los efectos sobre las células β debido a la infección de las células circundantes o los efectos sistémicos de COVID-19 con impactos directos o indirectos sobre la célula β .⁽⁴¹⁾

RAS

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es considerado un mediador clave del sistema Renina- Angiotensina-Aldosterona (RAAs) ya que convierte la angiotensina I en II, la ECA2 un homólogo de la ECA, es la encargada de degradar principalmente la angiotensina II y en una menor medida la angiotensina I en angiotensina I-VII y angiotensina I-IX. De acuerdo con los datos registrados en investigaciones, la angiotensina I-VII parece ser un importante modulador del RAAS, ya que mejora la vasodilatación, estimula la liberación de bradiquinina, inhibe la ECA y posteriormente disminuye la vasoconstricción mediada por la angiotensina II.⁽⁴³⁾

El RAAS juega un papel importante en la biología y función del páncreas, el RAAS local en el islote pancreático se encarga de regular la homeostasis de la glucosa a través de factores clave como la ACE2 y angiotensina, por lo que la interacción del RAAS y el SARS-CoV-2 sugiere un mecanismo que vincula la fisiopatología de la CAD a la infección por SARS-CoV-2. El SARS-CoV-2 afecta el RAAS a través de una reducción de la expresión de la ECA2, lo que conlleva a una menor degradación de la angiotensina II, un aumento de la secreción de aldosterona y la pérdida de potasio renal, aunque la hipocalcemia no es infrecuente durante el tratamiento de CAD, especialmente en los casos de insuficiencia renal, es posible que la reducción de la expresión de ECA2 contribuya al desarrollo de CAD grave y estado de choque (Figura 3).^(24, 33, 38, 39)

Los niveles elevados de angiotensina II en pacientes con COVID-19 podrían ocasionar una disminución del flujo sanguíneo a las células beta del páncreas retrasando así la secreción de insulina, además de que pueden inducir una reacción inflamatoria local que disminuye la proliferación de células beta y causa la pérdida de estas por apoptosis.⁽²⁶⁾

En la insuficiencia renal aguda (IRA), además de los mecanismos inespecíficos en pacientes críticos, la fisiopatología de la lesión renal asociada a COVID-19 podría incluir una lesión viral directa que llevaría a un desequilibrio del RAAS con la acumulación de angiotensina II o a la elevación de los niveles de citocinas proinflamatorias y procoagulantes, aunque se tienen pocos informes de la respuesta postinflamatoria de COVID-19 en niños con diabetes mellitus tipo 1.⁽²⁶⁾

Aunado a que la destrucción de las células beta del páncreas puede ser causada directamente por el proceso de amplificación del virus o la difusión del antígeno viral desde la circulación y en conjunto estos procesos que involucran al RAAS pueden agravar la fisiopatología de la CAD. En primer lugar, porque se tiene la invasión directa de las células de los islotes por el SARS-CoV-2 que provoca una lesión de las células beta y como segundo punto, la acumulación de angiotensina II sin oposición debido a la disminución de ACE2 después de la incursión viral, puede evitar la secreción adecuada de la insulina.⁽³³⁾

EROS

El estrés oxidativo y la producción de EROS son perjudiciales para la función de los islotes y obstaculizan la supervivencia de las células beta y la secreción de insulina. En particular, ACE2 ayuda a atenuar el estrés oxidativo pancreático y la generación de radicales superóxido y EROS inducidos por angiotensina II en múltiples tipos de células. Además del daño oxidativo, ACE2 juega un papel crucial en el metabolismo mitocondrial en las células beta pancreáticas.⁽²⁴⁾

El estrés oxidativo relacionado con la diabetes mellitus tipo 1, mediado por el aumento de la producción de EROS, induce la formación del inflammasoma NLRP3 a través de la activación de la vía NF-κB. Al mismo tiempo, el SARS-CoV-2 activa el inflammasoma a través de varios mecanismos, más concretamente, cuando el SARS-CoV-2 entra en las células epiteliales alveolares, provoca su apoptosis, lo que, a su vez, conduce a la liberación de moléculas que desencadenan la activación del NLRP3 de los macrófagos alveolares. El virus también activa el inflammasoma al unirse al receptor ACE2 de los neumocitos, mientras que sus proteínas N activan la cascada del complemento y liberan las anafilatoxinas C3a y C5a, que también inducen la activación del inflammasoma (Figura 3).⁽⁴³⁾

Además, el estrés oxidativo (estado de desequilibrio entre la producción de ROS y las defensas antioxidantes que inactivan a los radicales libres) es un factor clave que determina la gravedad en la COVID-19; los productos necesarios del metabolismo principalmente mitocondrial se vuelven perjudiciales cuando se acumulan en niveles elevados.⁽⁴³⁾

Para defenderse de los efectos nocivos de estos mediadores, las células producen antioxidantes enzimáticos, entre los que se encuentran principalmente la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT) y la glutatión peroxidasa (GPx), que retrasan o incluso inhiben por completo el proceso de oxidación. Se sabe desde hace tiempo que la hiperglucemia, característica destacada de la diabetes mellitus tipo 1, es un potente mediador del estrés oxidativo a través de cuatro vías distintas.⁽⁴³⁾

El aumento del flujo de la vía de los polioles, que conduce al agotamiento del glutatión (GSH), un potente antioxidante. La activación de la proteína quinasa C (PKC), que conduce a una mayor actividad de las NADPH oxidasas. El aumento de la producción intracelular de productos finales de glicación avanzada (AGE), que conduce a la glicación de ciertas proteínas que se unen a los receptores AGE (RAGE) y activan el factor nuclear kappa B (NF-κB) y otras vías inflamatorias. El aumento de la actividad de la vía de la hexosamina, que conduce a la producción de UDP-N acetilglucosamina, que modifica proteínas funcionalmente importantes y, eventualmente, la expresión génica. El efecto acumulativo de estas vías es la sobreproducción de superóxido de las mitocondrias, que promueve la disfunción endotelial y la posterior liberación de citoquinas proinflamatorias y moléculas de adhesión de las células dañadas. El desequilibrio del estado redox que se observa en la diabetes mellitus tipo 1 conduce a respuestas inmunitarias alteradas y aumento de la respuesta inflamatoria.⁽⁴³⁾

Durante la infección por COVID-19, la alta afinidad y unión de SARS-CoV-2 a la ACE2 aumenta la disponibilidad de angiotensina II y regula la activación de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa (NOX), lo que conduce a mayor producción de EROS,

los EROS aumentan la expresión de iNOS a través de la activación de la NF- κ B y por lo tanto aumentan la formación de NO lo que da lugar a la hipoxia citopática.⁽⁴³⁾

Esta hipoxia, que es una manifestación común de la sepsis, desencadena la formación de radicales libres a través de la cadena respiratoria mitocondrial, un evento que finalmente conduce a la regulación de citoquinas proinflamatorias que, en un círculo vicioso, activan a los macrófagos y neutrófilos para producir más radicales libres. El estrés oxidativo convierte el fibrinógeno plasmático soluble en coágulos de fibrina anormales, dando lugar a la microtrombosis, mientras que el ataque del CoV-2 del SARS contra los grupos de hemoglobina en el eritrocito conduce a la liberación de hemo y de iones de hierro libres hierro libre en el torrente sanguíneo, lo que contribuye a la producción de EROS y al daño mitocondrial.⁽⁴³⁾

Disfunción inmune

La infección viral conduce a la activación de la presentación de antígenos y la liberación de citocinas inflamatorias. El mimetismo molecular, las citocinas inflamatorias, las infecciones víricas repetidas, la inducción del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) de Clase I y la liberación localizada de interferones inducen la destrucción de las células β pancreáticas mediada por células T efectoras autorreactivas y provocan un aumento de la diabetes tipo 1 (DM1).⁽³⁰⁾

Aunado a esto, la COVID-19 también aumenta el nivel de citocinas inflamatorias, lipopolisacáridos y células asesinas naturales (NK). Las cascadas inflamatorias de la diabetes mellitus tipo 1 y COVID-19 pueden actuar de forma sinérgica y conducir a un peor resultado. Debido a que el paciente se encuentra en un estrés proinflamatorio, aumentando la síntesis de citocinas, como de interleucina 1 β (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6), interleucina 12 (IL-12), interferón gamma (IFN- γ), y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), CXCL10 y proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), y se asocia con la progresión a SDRA, sepsis y mortalidad aguda. De estos elementos, Dogan et al. informó niveles elevados de IL-1 β , IL-6 y TNF- α en niños con DMT1 en comparación con controles (Figura 3).^(24, 28, 30, 41, 43)

Dicha producción no regulada de citocinas proinflamatorias tanto a nivel local como sistémico en la infección por SARS-CoV-2, es conocido como 'tormenta de citocinas', la cual puede decapitar órganos (generando daño directo a células pancreáticas) y causar apoptosis de las células β y alterar así la función de las mismas; de esta forma, es considerada como un factor importante de mortalidad en pacientes enfermos de COVID-19.^(24, 28, 30, 41)

Dentro de ellas, la IL-6, citocina pleiotrópica, desempeña un papel crucial en la patogénesis de las complicaciones por COVID-19. Talaat et al. mostró en un estudio reciente, la presencia de niveles elevados de IL-6 mayores en pacientes diabéticos que en los controles, estos datos se confirman con los hallazgos de Bradshaw et al. y Ururahy et al. que mostraron mayores secreciones de monocitos y mayores niveles de ARNm de la IL-6 en los leucocitos de sangre.^(28, 40, 43)

De igual forma la presencia de niveles aumentados de IL-1 en pacientes con infección por SARS-CoV-2, reveló que el proceso inflamatorio está precedido por la piroptosis celular, que está mediada a través de la activación del inflamasoma de la familia de receptores NOD-like con dominio de pirina 3 (NLRP3).⁽⁴³⁾

Hay que tomar en cuenta que los ácidos grasos libres activan los receptores tipo Toll-4 en adipocitos y macrófagos lo que regula las señalizaciones de NF- κ B, aumenta la producción de TNF- α , y los niveles de omentina-1 (inhibe la señalización de NF- κ B y TNF- α) y adiponectina (inhibe la señalización de NF- κ B y expresión de moléculas de adhesión endotelial que induce la TNF- α) se encuentran disminuidas en pacientes con DM1 y se asocian a resistencia a la insulina.⁽⁴³⁾

Aunado a esto se sabe que las vías de estrés de las células β (liberación de citocinas y activación de las células T) inducidas por una infección viral podrían desencadenar el desarrollo de DM1 en individuos genéticamente predispuestos, es decir la inflamación local de los islotes ligada a COVID-19 teóricamente podría resultar en un aumento de la autoinmunidad de los mismos.^(26, 28, 30, 41)

Los sujetos con DM1 comparten una base genética común, en ellos se han observado defectos en la inmunidad adaptativa, siendo una de ella el desequilibrio inmunitario entre Th1 y Th2; así como también entre Th17 y Treg. Teniendo incluso reportes de niños con DM1 con un número inferior de las células T reguladoras CD4+Foxp3+ y aumento de la frecuencia de Th17 CD4+IL17A) Esta infección también conduce a la desregulación del ligando de quimiocinas CXCL8 (CXCL8) conduciendo a la respuesta sesgada de las células T, con agotamiento de las mismas, hiperactivación del conjunto de células Th1 y una mayor proporción de células Th17, teniendo un efecto proinflamatorio.^(26, 28, 30, 43)

Junto con el desequilibrio metabólico, el sistema inmunológico deteriorado aumenta la susceptibilidad de los pacientes diabéticos a infecciones (SARS-CoV-2). Como vemos, existen varios factores implicados en la disfunción inmunológica en pacientes con diabetes, como los son: la función alterada de las células T, la función macrofágica alterada, la quimiotaxis de neutrófilos disminuida, el aumento de la adherencia de los microorganismos a las células de los islotes, y sobre todo la hiperglucemia. La inflamación y la activación de citoquinas resultante podrían conducir a su vez a hiperglucemia de estrés. Esta última condición lleva a una mayor progresión de la fisiopatología pulmonar, mediante el estrés oxidativo y resistencia a la insulina mediada por angiotensina II. El COVID-19 también puede actuar como un desencadenante infeccioso que podría descompensar y precipitar la CAD en pacientes con DM1 y DM2 de nueva aparición.^(30, 36, 42)

Desbalance metabólico

Como se ha mencionado el desequilibrio del metabolismo de la glucosa podría contribuir de manera crucial a la infección por virus patógenos respiratorios. En condiciones anaeróbicas en pacientes con COVID-19, el piruvato producido a partir de la glucosa durante la glucólisis se fermenta a lactato, lo que conduce a la generación de cantidades limitadas de ATP.⁽⁴²⁾

Sin embargo, el virus del SARS-CoV-2 necesita consumir mucho ATP celular de las células infectadas, por lo que mediante las citocinas proinflamatorias activan las células inmunitarias, el aumento de los niveles de glucosa y la glucólisis promoviendo a así la replicación del mismo en los monocitos a través de la activación de la vía ROS / HIF α que conducen a una disfunción secundaria de las células T, cambiando así su metabolismo y llevándolas a producir grandes cantidades de citocinas.^(42,44)

Es decir, la glucólisis permite que las células inmunitarias activadas proinflamatorias generen mayores cantidades de citocinas proinflamatorias, incluidas interleucinas (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8), interferones (IFN1 α e IFN-1 β) y TNF- α así como quimiocinas (Figura 3).⁽⁴²⁾

Discusión

La relación entre la COVID-19 y la diabetes mellitus tipo 1 y 2, ha sido objeto de estudio de múltiples investigaciones. Aunque es limitada, la información sobre COVID-19 en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 (la más común en este grupo), ha arrojado datos clave en la comprensión de cuáles son los mecanismos que podrían estar implicados en un aumento de la morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Un estudio multicéntrico realizado en Londres, objeto de múltiples réplicas, describe la aparición de diabetes mellitus tipo 1 que debutaron con cetoacidosis diabética tras infectarse de COVID-19.^(6, 8, 15, 20)

Para dilucidar los mecanismos implicados en la influencia que tiene la infección por SARS-CoV-2 en esta clase de pacientes diferentes estudios han abordado la línea de investigación de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), bajo la premisa de que este es la puerta de entrada del virus al humano. Uno de los principales descubrimientos fue que la ACE2 está poco presente en los islotes pancreáticos de los individuos sanos que han participado en los mencionados estudios, pero, en los pacientes con COVID-19, la ACE2 se expresó en células β de algunos de ellos, mientras que en otros solo se expresó en los fibroblastos. Sin embargo, hay que tomar lo anterior con cautela, ya que, en otros artículos, apuntan a que es lejana la posibilidad de la expresión en células β a gran escala de la maquinaria necesaria para la infección directa por SARS-CoV-2.^(1, 18) Por lo tanto, el mecanismo del daño en las células β es todavía controvertido.

Además, se han propuesto los mecanismos del daño por especies reactivas de oxígeno (ERO's) que regulan vías antioxidantes a la baja y diferentes rutas inflamatorias al alza que finalmente desencadenan un daño citopático en las células β ; y también la disfunción inmunitaria en el contexto de una desregulación entre las respuestas de Th1 y Th2, así como de Th17 y Treg.

En conjunto, todos los posibles mecanismos que podrían ocasionar daño en las células β ocasionan un desbalance metabólico que termina por producir una respuesta mal adaptada a todos los cambios bioquímicos y celulares que llevan al desarrollo de diabetes mellitus tipo 1 a causa de los efectos perniciosos del virus.^(19, 21)

Conclusiones

Se han identificado como posibles mecanismos fisiopatológicos el daño a las células β -pancreáticas, el estrés oxidativo y disfunción del sistema inmunitario en relación con la infección de SARS-CoV-2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Estos mecanismos desencadenados por la infección podrían contribuir al desarrollo de complicaciones como la cetoacidosis diabética e incluso a la aparición de la diabetes mellitus tipo 1, o al menos, de una hiperglucemia transitoria durante la enfermedad.

Si bien se ha informado que el riesgo de pacientes pediátricos con diagnóstico previo o reciente de diabetes mellitus tipo 1 es mínimo en comparación con los pacientes adultos, un mal control glucémico podría aumentar el riesgo de complicaciones.

Se ha identificado un aumento en el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 y de los casos de cetoacidosis diabética como presentación o complicación en los pacientes pediátricos durante la pandemia, sin embargo, se deben tomar estos datos con cautela, ya que podrían intervenir diversos factores además de la propia infección por SARS-CoV-2.

De acuerdo con los artículos revisados, los autores no indican que exista un aumento en la mortalidad de los pacientes pediátricos con COVID-19 ya sea con diabetes mellitus tipo 1 preexistente o de nueva aparición.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Alanís-Naranjo JM, Hammeken-Larrondo EF, Silva-Arroyo MaG. Diabetic Ketoacidosis as a Feature of COVID-19 in Patients with Diabetes: A Case Series. *Revista Mexicana de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición*. 2021 Jan 11.
2. Albuali WH, AlGhamdi NA. Diabetic ketoacidosis precipitated by atypical coronavirus disease in a newly diagnosed diabetic girl. *J Taibah Univ Med Sci* [Internet]. 2021;16(4):628–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtumed.2021.01.011>
3. Alfshawy M, Nassar M, Mohamed M, Fathy M, Elmessierly RM. New-onset type 1 diabetes mellitus with diabetic ketoacidosis and pancreatitis in a patient with COVID-19. *Scientific African* [Internet]. 2021;13(e00915):e00915. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sciaf.2021.e00915>
4. Arellano AA, Hernández A. COVID-19 en niños y adolescentes mexicanos hasta el 10 de mayo de 2020. Enfoque en pacientes con diabetes. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr*. [Internet]. 2020; 7:80-86.
5. Atkinson M. Diabetes mellitus tipo 1. En: Melmed, S., Polonsky, K., Reed, P. y Kronenberg, H. Williams. *Tratado de endocrinología*. España: Elsevier, 2017: 1466-1467.
6. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2020;8(10):813–22. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30272-2](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30272-2)
7. Boddu SK, Aurangabadkar G, Kuchay MS. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2020;14(6):2211–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2020.11.012>
8. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2020;16(6):297–8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41574-020-0353-9>
9. Brito M, Hernández L, Martínez G. Evaluación del conocimiento del método de conteo de carbohidratos y estado nutricional en adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 que acuden al “Campo Amigo” de la Asociación Mexicana de Diabetes, Nuevo León A.C. 2016-2017. *Revista Salud Pública y Nutrición* [Internet] 2019; 18 (3):11-20.
10. D’Annunzio G, Maffei C, Cherubini V, Rabbone I, Scaramuzza A, Schiaffini R, et al. Caring for children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED) statements during COVID-19 pandemia.
11. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020;168(108372):108372. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108372>
12. DiMeglio LA, Albanese-O’Neill A, Muñoz CE, Maahs DM. COVID-19 and children with diabetes—updates, unknowns, and next steps: First, do no extrapolation. *Diabetes Care* [Internet]. 2020; 43(11):2631–4. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/care/article/43/11/2631/35794/COVID-19-and-Children-With-Diabetes-Updates>
13. Domínguez Rojas JÁ, Tello Pezo MV, Tasayco Muñoz J, Coronado Muñoz Á. Severe diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 in pediatric patients: Two case reports. *Medwave* [Internet]. 2021;21(03):e8176–e8176. Disponible en: <https://www.medwave.cl/medios/medwave/Abril2021/PDF/medwave-2021-03-8176.pdf>

14. Drucker DJ. Diabetes, obesity, metabolism, and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning. *Cell Metab* [Internet]. 2021;33(3):479–98. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2021.01.016>
15. Forga L. Epidemiología en la diabetes tipo 1: ayudando a encajar las piezas del puzle. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2015;62(4):149–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2015.02.002>
16. Ghosh S, Mahalanobish S, Sil PC. Diabetes: discovery of insulin, genetic, epigenetic and viral infection mediated regulation. *Nucleus (Calcutta)* [Internet]. 2022;65(2):283–97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s13237-021-00376-x>
17. Hebbard C, Lee B, Katare R, Garikipati VNS. Diabetes, heart failure, and COVID-19: An update. *Front Physiol* [Internet]. 2021;12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2021.706185>
18. Ibrahim S, Monaco GSF, Sims EK. Not so sweet and simple: impacts of SARS-CoV-2 on the β cell. *Islets* [Internet]. 2021;13(3–4):66–79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/19382014.2021.1909970>
19. IDF. Diabetes Atlas 7^o edición [Internet]. Bruselas, Bélgica: International Diabetes Federation, 2016. Disponible en: https://www.fundaciondiabetes.org/upload/publicaciones_ficheros/95/IDF_Atlas_2015_SP_WEB_oct2016.pdf
20. IDF. Diabetes Atlas 8^o edición [Internet]. Bruselas, Bélgica: International Diabetes Federation, 2017. Disponible en: <http://fmdiabetes.org/wp-content/uploads/2018/03/IDF-2017.pdf>
21. IDF Diabetes Atlas 9^o edición [Internet]. Bruselas, Bélgica: International Diabetes Federation, 2019. Disponible en: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf
22. Iughetti L, Trevisani V, Cattini U, Bruzzi P, Lucaccioni L, Madeo S, et al. COVID-19 and Type 1 diabetes: Concerns and challenges: COVID19 and T1D. *Acta Biomed* [Internet]. 2020; 91(3):e2020033–e2020033. Disponible en: <https://www.mattioli1885journals.com/index.php/actabiomedica/article/view/10366>
23. Kazakou P, Paschou SA, Psaltopoulou T, Gavriatopoulou M, Korompoki E, Stefanaki K, y Mitrakou A. Early and late endocrine complications of COVID-19. *Endocrine connections*; [Internet] 2021,10(9): R229-R239. <https://doi.org/10.1530/ec-21-0184>
24. Khunti K, Del Prato S, Mathieu C, Kahn SE, Gabbay RA, Buse JB. COVID-19, hyperglycemia, and new-onset diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2021; 44(12):2645–55. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/care/article/44/12/2645/138465/COVID-19-Hyperglycemia-and-New-Onset-Diabetes>
25. Kountouri A, Korakas E, Ikonomidis I, Raptis A, Tentolouris N, Dimitriadis G. Type 1 diabetes mellitus in the SARS-CoV-2 pandemic: Oxidative stress as a major pathophysiological mechanism linked to adverse clinical outcomes. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2021;10(5):752. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/5/752>
26. Laurenzi A, Caretto A, Molinari C, Bazzigaluppi E, Brigatti C, Marzinotto I, et al. Pre-existing diabetes and COVID-associated hyperglycaemia in patients with COVID-19 pneumonia. *Biology (Basel)* [Internet]. 2021;10(8):754. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-7737/10/8/754>

27. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. *Clin Investig Arterioscler* [Internet]. 2021;33(3):151–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2020.10.001>
28. Lizama F, Ormeño S, Mourguiart F, Fuentes J, López-Alegría Fanny. Impacto en la calidad de vida de los adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. *Rev. chil pediatr* [Internet]. 2020;91(6): 968-981. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.vi91i6.2457>
29. Mahrooz A, Muscogiuri G, Buzzetti R, Maddaloni E. The complex combination of COVID-19 and diabetes: pleiotropic changes in glucose metabolism. *Endocrine* [Internet]. 2021;72(2):317–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-021-02729-7>
30. Memon B, Abdelalim EM. ACE2 function in the pancreatic islet: Implications for relationship between SARS-CoV-2 and diabetes. *Acta Physiol (Oxf)* [Internet]. 2021;233(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/apha.13733>
31. Méndez Y, Barrera M, Ruiz M, Masmela K, Parada Y, Peña C, Perdomo C, Quintanilla R, Ramírez A y Villamil E. Complicaciones agudas de la Diabetes mellitus, visión práctica para el médico en urgencias: Revisión de tema. *Revista Cuarzo - Fundación Universitaria Juan N. Corpas*. [Internet] 2018; 24(2): 27-28.
32. Sherif EM, Elhenawy YI, Matter RM, Aly HH, Thabet RA, Fereig YA. Clinical characteristics and outcome of hospitalized children and adolescent patients with type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic: data from a single center surveillance study in Egypt. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2021;34(7):925–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2021-0099>
33. Ordooei M, Behniafard N, Soheilipour F, Akbarian E. New onset of diabetes in a child infected with COVID-19: a case report. *J Diabetes Metab Disord* [Internet]. 2021;20(2):2129–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40200-021-00900-5>
34. Pan American Health Organization / World Health Organization. Global and Regional update as 19th March 2020. Washington, D.C.: PAHO/WHO; [Internet]. 2020; Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/paho-covid-19-daily-update-19-march-2020>
35. Pan American Health Organization / World Health Organization. Global and Regional update as 26th January 2020. Washington, D.C.: PAHO/WHO; [Internet]. 2020; Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/paho-covid-19-daily-update-26-january-2020>
36. Pan American Health Organization / World Health Organization. Global and Regional update as 28th September 2021. Washington, D.C.: PAHO/WHO; [Internet]. 2021; Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54929>
37. Pan American Health Organization / World Health Organization. COVID-19 Daily Update: 30 July 2021. Washington, D.C.: PAHO/WHO; [Internet]. 2021; Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54579>
38. Pan American Health Organization / World Health Organization. Global and Regional update as 31th December 2020. Washington, D.C.: PAHO/WHO; [Internet]. 2020; Disponible en:

https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53494/COVID-19DailyUpdate31December2020_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

39. Pan American Health Organization / World Health Organization. Global and Regional update as 31th July 2020. Washington, D.C.: PAHO/WHO; [Internet]. 2020; Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/paho-covid-19-daily-update-31-july-2020>
40. Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, Maffei C, Scaramuzza A, Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes, et al. Has COVID-19 delayed the diagnosis and worsened the presentation of type 1 diabetes in children? *Diabetes Care* [Internet]. 2020;43(11):2870–2. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/care/article/43/11/2870/35921/Has-COVID-19-Delayed-the-Diagnosis-and-Worsened>
41. Rodríguez Herrera R, Rivera Díaz M, Huante Anaya A. Infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en Pediatría. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica* [Internet]. 2020;33(4):191–203. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/infectologia/lip-2020/lip204e.pdf>
42. Soliman AT, Al-Amri M, Alleethy K, Alaaraj N, Hamed N, De Sanctis V. Newly-onset type 1 diabetes mellitus precipitated by COVID-19 in an 8-month-old infant. *Acta Biomed* [Internet]. 2020;91(3):e2020046–e2020046. Disponible en: <https://www.mattioli1885journals.com/index.php/actabiomedica/article/view/10074>
43. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, Yeung S, Kshirsagar A, Naidu H, et al. New-onset type 1 diabetes in children during COVID-19: Multicenter regional findings in the U.k. *Diabetes Care* [Internet]. 2020;43(11):e170–1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc20-1551>
44. Wachter NH, Gómez-Díaz RA, Ascencio-Montiel I de J, Rascón-Pacheco RA, Aguilar-Salinas CA, Borja-Aburto VH. Type 1 diabetes incidence in children and adolescents in Mexico: Data from a nation-wide institutional register during 2000–2018. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020;159(107949):107949. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107949>