

INTRODUCCION:

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 insulina ⁽¹⁾. La clasificación de esta patología se contempla en cuatro grupos: Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), Diabetes Gestacional (DMG) y otros tipos de diabetes como la Diabetes Insípida ⁽²⁾.

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 patología 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 consumiendo 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 páncreas ⁽³⁾. Es en 1921 cuando Frederick G. Bantín 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 insulina ⁽⁴⁾. 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 ⁽³⁾.

Actualmente el aumento de la incidencia de la Diabetes Mellitus tipo 1 es una llamada de atención. La prevalencia de DM1 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 casos ⁽⁵⁾. 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 demostrando 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 padecen ⁽⁶⁾. En niños, su incidencia ha aumentado, en los últimos 50 años, tanto en países en vías de desarrollo, como en los desarrollados ⁽⁷⁾. 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 años.

En estos últimos tres años la epidemia causada por el SARS-CoV-2 está en constante aumento en muchos países provocando el 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⁾. De ahí que se puede plantear la interrogante: **¿Qué repercusión podría tener la Covid-19 en los pacientes diabéticos insulino dependientes menores de 18 años?** 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.

METODO:

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 25 referencias bibliográficas utilizadas y ha sido comprobada la calidad, fiabilidad y validez metodológica de los artículos seleccionados para realizar una adecuada revisión.

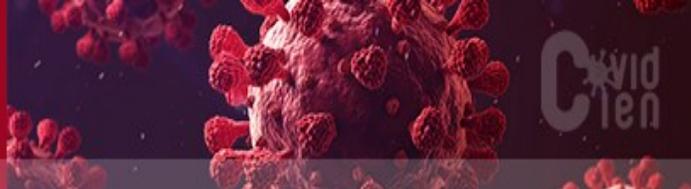
DESARROLLO:

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

Siguiendo el criterio de Raquel Barrio Castellanos ⁽⁸⁾, 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 tiempo.

Los autores de la investigación consideran que esta patología en especial la DM1 también denominada insulino dependiente, 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, alcanzando en ambos casos una deficiencia absoluta de la producción de insulina.

Con respecto al componente inmunológico que origina la DM1 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, desencadenando una respuesta inmune de carácter agudo que se vuelve crónica llevando a su destrucción y a la consecuente ausencia de la secreción endógena de la insulina ⁽⁹⁾.



En cuanto al posible origen genético que pueda presentar la DM1 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 padecen⁽⁹⁾.

Según Natalia Salazar Campos, et. al⁽¹¹⁾ el mayor riesgo de desarrollar DM1 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 blancas⁽¹¹⁾.

Coincidiendo con este criterio Alma Elena Gutiérrez Leyton, et. al⁽⁶⁾ dijo que 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 la célula 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 retrovirus⁽¹²⁾.

El niño al momento del debut, presenta un estado general regular, destacándose la presencia de astenia, marcado decaimiento; 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 apetito⁽¹³⁾.

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 hiperce-tonemia, 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 DM1 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 126mg/dL. Con respecto a los otros dos momentos en que se realiza el análisis los valores son mayores a 200 mg/dL⁽¹⁴⁾.

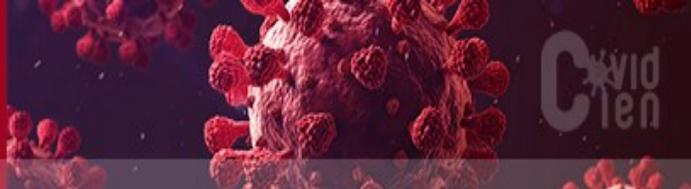
El diagnóstico también puede realizarse mediante valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) donde si son mayores al 6,5 % estamos en presencia de Diabetes, sin embargo, como la progresión de los trastornos en la regulación de la glicemia puede ser acelerada en DM1, la hemoglobina glicosilada es menos sensible comparada con la glicemia en ayunas o la curva de tolerancia a la glucosa⁽¹⁵⁾.

La International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), recomienda para un control glicémico 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 óptimo⁽¹⁶⁾.

Los autores del proyecto opinan que es importante añadir que para el tratamiento de para las personas con DM1 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.

- La educación terapéutica, ofrece al paciente los conocimientos necesarios para lograr entender los mecanismos que pueden afectar o beneficiar a los pacientes.
- La alimentación controlada, garantiza un adecuado balance nutricional al paciente para que logre alcanzar su peso ideal.
- Los ejercicios programados, mejoran el estado general de los pacientes y disminuye las necesidades de insulina.
- 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 mismo.¹³ Esto demuestra que la insulina sigue siendo la clave en esta terapia. Se ha sugerido utilizarlas 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 sangre ⁽⁸⁾.

Epígrafe 2-Comportamiento de la COVID-19 en pacientes pediátricos diabéticos insulínodospendientes.

La COVID-19 es hoy un problema de salud pública con alcance mundial. El SARS-CoV-2 pertenece a la familia Coronaviridae, subfamilia Orthocoronaviridae. Es un virus ARN de hebra simple, cuyo genoma es de aproximadamente 27-32 kb, que codifica proteínas no estructurales, como proteasas, helicasas y ARN polimerasas; y proteínas estructurales: de membrana (M), de envoltura (E), nucleocápside (N) y la proteína espiga (S) ⁽¹⁶⁾.

La DM1 es una de sus comorbilidades más comunes y está asociada con una mayor mortalidad, la cual esta incrementada si el paciente de ser diabético sufre de obesidad o Hipertensión Arterial ⁽¹⁶⁾.

El paciente pediátrico que presenta DM1, 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 conciencia ⁽¹⁷⁾.

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, hipertensión arterial, vómito y/o diarrea persistente ⁽⁷⁾.

Otro aspecto importante es la fisiopatología que presenta esta enfermedad en un paciente pediátrico que padece de DM1.

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 convirtiéndola 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 DM1, 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 susceptibles ⁽¹⁷⁾.

En estadios graves de la enfermedad, desde el punto de vista inmunológico, existe una disminución de las células T vírgenes (CD3+; CD4+; CD27+; CD45RA+; CD45RO-), un incremento de las células T de memoria (CD3+; CD4+; CD27+; CD45RO+; CD45RA-). Al virus ingresar en el organismo, los linfocitos T CD3+ y CD4+ son rápidamente activados, se vuelven patogénicos y llegan a generar factores estimulantes de colonias para monocitos y macrófagos (GM-CSF). En dichos linfocitos, se puede detectar una mayor expresión de KI67+ y de los antígenos de activación CD69, CD38, HLA-DR y CD44; además de una mayor coexpresión de HLA-DR+/CD38+ en las células TCD4+ no vírgenes ⁽¹⁸⁾.

Los mecanismos potenciales que pueden aumentar la susceptibilidad a COVID-19 en pacientes con DM1 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 del virus SARS-CoV-2 ⁽¹⁹⁾.

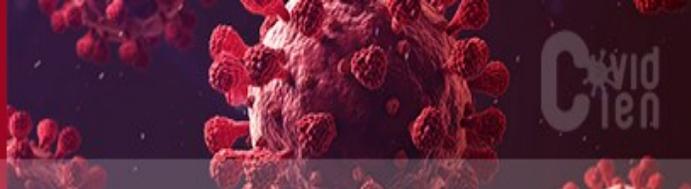
La DM1 genera inmunosupresión al inhibir la quimiotaxis de neutrófilos, la fagocitosis y la muerte intracelular de microbios; existe así un retraso inicial en la activación de la inmunidad mediada por células TH1 y una respuesta hiperinflamatoria tardía ⁽²⁰⁾.

En estos casos se debe recordar que los pacientes con DM1 pueden padecer cuadros de inflamación crónica que pueden llevar hasta casos graves de neumonía ya que facilita el desencadenamiento de la tormenta de citoquinas. Este hecho es demostrado con los niveles elevados de IL-6 entre los diferentes marcadores de inflamación ⁽²¹⁾.

Otro mecanismo adicional que explicaría la morbilidad en los pacientes con DM1 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 evidencia ⁽²²⁾.

Entre las pruebas diagnósticas que se emplean para determinar la presencia del virus se encuentra al PCR en tiempo real y los test rápidos ⁽²³⁾. 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 posible ⁽²⁴⁾.

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. La glucosa en sangre bien controlada antes, durante y después de haber sido infectado ha posibilitado una disminución notable de la mortalidad en comparación con los individuos con glucosa en sangre mal controlada ⁽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 dosis ⁽²⁵⁾.

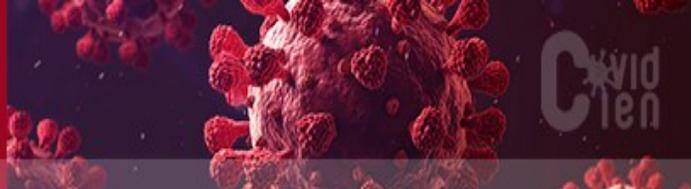
Los autores de la investigación concluyen gracias a lo anterior expuesto se puede decir que la pandemia por COVID-19 es un gran desafío para las personas que viven con diabetes y para el personal de salud asistencial, ya que estos pacientes necesitan atención y cuidados especiales, pues su enfermedad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

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Salazar Campos, Natalia, et. all. Diabetes Mellitus tipo 1: retos para alcanzar un óptimo control glicémico. Rev. Méd. Siner. [Internet] 2020 [citado 2021 Dic 20]; 5(9). Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i9.452>
2. Dorantes Cuéllar, Alicia Yolanda, et. all. Endocrinología clínica de Dorantes y Martínez. Vol. 1. 5ª edición. España. Ed. El Manual Moderno. 2016.
3. Escobar Jiménez, F., et.all. La Diabetes Mellitus en la práctica clínica. Vol.1 Estados Unidos. Ed. Panam.; 2009. Naranjo-Hernández Ydalsys. La Diabetes Mellitus: un reto para la Salud Pública. Rev. Finlay. [Internet] 2016 [citado 2021 Dic 20]; 6(1). Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/399>
4. Hernández Rodríguez, José, et.all. Algunos apuntes sobre la epidemiología de la Diabetes Mellitus tipo 1. Rev. Cub. Sal. Pú. [Internet] 2018 [citado 2021 Dic 20]; 44(3) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662018000300013
5. Gutiérrez Leyton, Alma Elena. Diabetes. Perspectivas de médicos y pacientes. Vol.1. Primera edición. España. Ed. TR; 2020.
6. Paz-Ibarra J. Manejo de la diabetes mellitus en tiempos de COVID-19. Acta Med. Peru. Perú [Internet] 2020 [citado 2021 Dic 20]; 37(2):176-85. Disponible en: <https://doi.org/10.35663/amp.2020.372.962>.
7. Barrio Castellanos R. Avances en el tratamiento de la diabetes tipo 1 pediátrica. Rev. Anales de Pediatría [Internet] 2021 [citado 2021 Dic 20]; 94(2): 65-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.09.001>
8. DiMeglio, LA, Evans-Molina C, Oram RA. Diabetes Tipo 1. Rev. Lancet. [Internet] 2018 [citado 2021 Dic 20]; 391 (10138): 2449-2462; Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5)
9. Li W, Huang E, Gao S. Diabetes mellitus tipo 1 y deterioros cognitivos: una revisión sistemática. Rev. J Alzheimer. [Internet] 2017 [citado 2021 Dic 20]; 57(1):29-36. Disponible en: <https://doi.org/10.3233/JAD-161250>.
10. 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 Dic 20]; 394 (10205): 1265-1273 Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S140-6736\(19\)31142-0](https://doi.org/10.1016/S140-6736(19)31142-0).
11. Itonen J, Lempainen J, Veijola R. La patogénesis heterogénea de la Diabetes Mellitus tipo 1. Rev. Nac. Endocrinol. [Internet] 2019 [citado 2021 Dic 20]; 15 (11):635-650 Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0254-y>.
12. Regnell SE, Lernmark A. Predicción temprana de Diabetes Mellitus autoinmune (tipo 1). Rev. Diabet. [Internet] 2017 [citado 2021 Dic 20]; 60(8):1370-1381. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4308-1>.
13. Wherrett DK, Ho J, Huot C, Legault L, Nakhla M, et.all. Diabetes tipo 1 en niños y adolescentes. Rev. Can. J. Diabetes. [Internet] 2018 [citado 2021 Dic 20]; 42(1):234-246. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.icjd.2017.10.036>.



14. Dariya B, Chalikonda G, Srivani G, et. all. Fisiopatología, etiología, epidemiología de la Diabetes tipo 1 y enfoques computacionales para objetivos inmunitarios y terapia. Rev.Inmunol. [Internet] 2019 [citado 2021 Dic 20]; 39(4):239-265. Disponible en: <https://doi.org/10.1615/CritRevImmuno.2019033126>.
15. Lozada Requena, I; Núñez Ponce, C. Covid-19: Respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. Rev. Peru. Med. Exp. Sal. Pùb. [Internet] 2020 [citado 2021 Dic 20]; 37(2): 312-319. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5490>.
16. Alvarado Amador, I; Bandera Anzaldo, J; Carreto Binaghi, L. E; Pavón Romero, G. F; Alejandro García, A. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. Rev. Latinoam. Infect. Ped. [Internet] 2020 [citado 2021 Dic 20]; 33 (s1): s5-s9. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/96667>.
17. Marsán Suárez, V; Casado Hernández, I; Hernández Ramos, E. Respuesta inmune adaptativa en la infección por SARS-CoV-2. Rev. Cub. Hematol. Inmunol. Hemot. [Internet] 2020 [citado 2021 Dic 20]; 36: e1313. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1313>
18. 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 2021 Dic 20]; 36(3):344-356. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/mim.v36i3.4216>
19. Torres Tamayo Margarita, Peña Aparicio Berenice. et.all, Infección por coronavirus en pacientes con Diabetes. Rev. Ciencia Cardiovascular y Metabolica [Internet] 2020 [citado 2021 Dic 20]; 31(3):231-246. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/93954>.
20. Kamps, B. S; Hoffmann, C. Referencia de Covid. Edición 2021.6. Hamburgo. Ed. Steinhauser Verlag; 2021: 345-346.
21. Naranjo-Domínguez A, Valdés Martín A. COVID- 19. Punto de vista del cardiólogo. Revista Cubana Cardiología [Internet]. 2020 [citado 2021 Dic 20]. Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index>
22. Díaz-Jiménez IV. Interpretación de las pruebas diagnósticas del virus SARS-CoV-2. Acta Pediatr. Méx. [Internet] 2020 [citado 2021 Dic 21]; 41 (1):S51-S57. Disponible en: www.actapediatrica.org.mx
23. Protocolo de actuación nacional para la Covid-19. Versión 6. [Internet] 2021 [citado 2021 Abr 21] Disponible en: <https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-6.pdf>
24. Medina Campaña, C. E; Hernández González, E. La Diabetes Mellitus en el context de la Covid-19. Rev. Cient. Est. 2 de Diciembre. [Internet] 2020 [citado 2021 Dic 20]; 3 (3). Disponible en: <http://revdosdic.sld.cu/index.php/revdosdic/article/view/81>