

marzo 2021



BOLETIN

Servicio de Pediatría

HOSPITAL CLÍNICO SAN BORJA ARRIARÁN

Departamento de Pediatría

UNIVERSIDAD DE CHILE. CAMPUS CENTRO

VOLUMEN 20 Nº79

CONTENIDO

EDITORIAL

Pandemia Covid-19: Desde el timón del barco

TEMA 1

Una mirada al Síndrome Inflamatorio Sistémico en niños y adolescentes: La nueva gran simuladora

TEMA 2

Novedades en cetoacidosis diabética y su relación con la pandemia por SARS-CoV-2



SAVAL www.saval.cl



Revista de circulación exclusiva para personal médico

EDITORES

Dra. Daniela Ugarte C.

daniela.ugartec@gmail.com

Dra. Marcia Pérez C.

perezcardenasmarcia@gmail.com

COEDITORAS

Dra. Michele Rojas D.

SECRETARIA

Camila Buccarey V.

SERVICIO DE PEDIATRÍA

HOSPITAL CLÍNICO SAN BORJA ARRIARÁN

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

UNIVERSIDAD DE CHILE. CAMPUS CENTRO.

Santa Rosa 1234 - SANTIAGO

Teléfono: 22 574 8801



+ 50 años
de calidad
más cerca
de sus
pacientes

Amoval[®]

AMOXICILINA / SAVAL

Clavinex[®]

AMOXICILINA - ÁCIDO CLAVULÁNICO / SAVAL

Trex[®]

AZITROMICINA / SAVAL

Cefirax[®]

CEFPODOXIMA / SAVAL



Unidad **Pediatría**

Material promocional exclusivo para médicos cirujanos y químicos farmacéuticos. Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en www.savalc.cl y/o a través de su representante médico.

Para reportar una sospecha de Reacción Adversa a Medicamento de algún producto comercializado por Laboratorios SAVAL, ingresar a: www.savalc.com/farmacovigilancia/ o contactarse al e-mail: farmacovigilancia@savalc.com
www.savalc.cl

LS
SAVAL

• EDITORIAL •

PANDEMIA COVID-19: DESDE EL TIMÓN DEL BARCO.

Dra. Sofía Aros Aránguiz
Jefe Servicio de Pediatría HCSBA.

Hemos aprendido que grandes pandemias han azotado a la humanidad y que las mayores mortandades de la historia eran resultado del ataque de algún microorganismo. En las últimas décadas, Chile se vio amenazado por la *Influenza porcina*, que en el 2009, obligó al sistema de salud a tomar medidas extraordinarias. Hubo también preparación para otras epidemias, virus ébola, SARS-CoV-1, MERS (coronavirus del oriente medio), pero que finalmente no afectaron a nuestro país.

En diciembre de 2019 se reporta en China el primer caso de SARS-CoV-2. En época de vacaciones 2020, enero y febrero, se escuchaba en Chile lo que pasaba en otros continentes y se recibía información acerca de dicha enfermedad, enviada por autoridades locales y ministeriales. Durante el verano se solicita a los equipos los primeros protocolos para la atención de eventuales pacientes con COVID-19. Había que prepararse para algo que no sabíamos su magnitud. No hubo tiempo para reflexionar al respecto, porque apareció en marzo el primer caso en Chile y comenzó la vorágine de acciones conducentes a la protección, organización y capacitación. Inicialmente parecía lo más difícil conjugar la responsabilidad del equipo de salud de cumplir de manera impecable su rol con el temor a la enfermedad propia o de los cercanos. Tomar la decisión de suspender las acciones presenciales de un día para otro, no dejaba ver en ese momento que se abría un mundo no imaginado para la gestión, las reuniones y las atenciones de salud.

La población adulta era la más afectada por esta enfermedad y se comentaba que los pacientes pediátricos no eran igualmente impactados, pero ¿Cómo tener certeza de ello?.

Empezó a surgir en esta Jefatura y en el grupo pediátrico, la inquietud de ¿Cómo nos involucraríamos para lo que se acercaba?, para los equipos que atendían pacientes adultos y casi como si hubiera estado previamente acordado, todos los miembros del Servicio de Pediatría del Hospital Clínico San Borja Arriarán, queríamos participar activamente. El profundo compromiso que cada uno había adquirido consigo mismo al elegir ejercer este arte, emergía con fuerza y convicción. Nos pusimos a disposición del equipo Directivo, pero más allá de eso, era necesario tratar de ver ¿Cómo asumiríamos los probables escenarios?, que incluían atender pacientes pediátricos de intensivo o dar atención a adultos de distinta gravedad, o ambas tareas simultáneas, como finalmente ocurrió. La capacitación generada al interior del Servicio y la facilitada por el Hospital, fueron asumidas rápidamente como una necesidad prioritaria y de todos. Si algo estaba claro, es que este desafío lo asumíamos los pediatras en conjunto y más unidos que nunca.

La flexibilidad horaria otorgada a esta Jefatura por el Director, cobró especial relevancia como herramienta de compromiso. Había defendido muchas veces, que conociendo el actuar responsable de mi equipo y confiando plenamente en su compromiso, no necesitaba que ellos cumplieran un horario, sino que

optimizaran su trabajo, ejecutándolo de la manera más eficiente y siempre con excelencia.

Era necesario comprender cabalmente que, a pesar de tener que realizar actividades fuera de las habituales y de temer por nuestra salud y la de todos los que nos rodeaban, era más importante que nunca mantener la unión y vencer el miedo, reconociéndolo como una emoción normal que no dejaríamos que nos dominara.

En lo laboral, la redistribución de funciones y la falta de experiencia en algunas de ellas, la capacitación necesaria, los cambios organizacionales no imaginados, la mayor carga de trabajo, las nuevas rotaciones, los muchos protocolos, la falta de descanso reponedor, eran los principales desafíos.

En lo personal, la preocupación por la familia, el aislamiento social, la escasa posibilidad de desconectarse, la falta de horarios, las rutinas de cuidado, eran complicaciones para cada uno de nosotros.

En mi rol de encargada de conducir al grupo pediátrico, eran retos adicionales la manera de resguardar a todos del desgaste emocional y físico, ¿Cómo apoyar y contener a cada miembro del equipo?, la toma de múltiples y variadas decisiones, la capacidad de adaptarse a la ruptura de lo habitual, la transmisión adecuada y oportuna de tanta información y la incertidumbre. Había situaciones trágicas que no era posible planificar, pero si era factible proteger a los funcionarios y por eso, muy precozmente, se determinó que los equipos de turno eran indispensables, por lo que los residentes solo realizarían sus turnos semanales, liberándose

de otras funciones. El resto del personal de guardia, enfermería y técnicos, se organizaron en períodos de 24 horas para permitir así minimizar la exposición. Los funcionarios de día se turnaron semanalmente, de manera de asistir al hospital solo el número indispensable de ellos, de acuerdo al número de pacientes. Los pediatras en cada una de las subespecialidades comenzaron de manera espontánea a contactar telefónicamente a sus pacientes conocidos, luego a organizar el despacho de recetas, crear la opción de responder consultas por correo o por llamadas. Se instaló el teletrabajo o trabajo remoto, el tiempo no presencial era la oportunidad de hacer aquellas labores no directamente asistenciales para las que siempre nos quejamos de no tener tiempo.

La consulta pediátrica y la hospitalización se mantuvieron en cifras muy bajas, la “*campaña de invierno*” por primera vez, no se inició nunca. Ante la inminente necesidad de atender pacientes pediátricos que requirieran cuidados intensivos, nos capacitamos todos, de los diferentes estamentos, de distintas antigüedades, de diversos cargos. Eso permitió complejizar cuatro camas de nuestro Intermedio. Aparecía la opción de concentrar la hospitalización de niños en los tres grandes hospitales pediátricos de Santiago, es decir que nuestro hospital solo atendiera pacientes adultos. En acuerdo con el equipo directivo del hospital y ante el importante número de pacientes NANEAS (niños y adolescentes con necesidades especiales de atención en salud) de alta complejidad que se controlan en nuestro servicio o que se encuentran en hospitalización domiciliaria, se decidió mantener habilitadas 38 camas pediátricas, incluida la unidad de intermedio con capacidad de complejización a intensivo.

Precozmente, miembros de nuestro grupo de enfermería, fueron asignados(as) a desempeñarse en atención clínica de adultos de condición crítica y por su reconocido trabajo estricto y de excelencia, a ayudar en distintos procesos que contribuyeron a optimizar la calidad de la atención en dichos servicios.

Y llegó el momento de convertir parte del octavo piso pediátrico para la atención de adultos. Primero, ceder por completo nuestro sector de oncología para pacientes hemato-oncológicos del Servicio de Medicina que debían entregar su espacio para aumentar la reconversión a camas críticas. Luego habilitar 12 camas que serían atendidas por los pediatras. En estrecha colaboración con el grupo de Medicina Interna, encabezado por sus jefaturas y con la confianza de nuestros superiores puesta en este equipo pediátrico, se habilitó el ala suroriente completa, para pacientes COVID-19 y no COVID, que ya habían pasado su período más grave y que requerían fuerte apoyo para su recuperación. Se atendió así durante 79 días a 48 pacientes adultos con distintas necesidades. Cada uno hizo su mejor esfuerzo. Pediatras de sala y de las subespecialidades armaron cuadrillas muy bien organizadas que aseguraban la atención de los pacientes adultos de lunes a sábado, de 08:00 a 18:00 horas, para optimizar el tiempo del residente de medicina interna destinado a este sector. Con los médicos artículo 44, se creó un doble refuerzo a los residentes pediátricos, uno para la atención de los niños y el otro para el sector con adultos. Cada tarde era una incertidumbre esperar los traslados y optimizar la atención clínica. Toda esta atención de pacientes adultos estaba liderada por nuestros becados de primer año y algunos de segundo año, que

se convirtieron en nuestros mejores profesores y tutores. Hubo momentos profundamente emotivos al atender a compañeros de trabajo, ancianos, adultos con trágicas historias de vida, seres humanos abandonados por sus familias, mujeres y hombres que habían perdido a algún familiar y para quienes debíamos generar el espacio y ambiente adecuado para dar tan triste noticia intentando dignificar esa muerte.

Simultáneamente, era fundamental estar conscientes que los pocos niños que se hospitalizaban eran de cuidado, por la complejidad diagnóstica y por la gravedad. Aparece el PIMS (Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico), como desafío diagnóstico y terapéutico para los pediatras. En cada niño hospitalizado, se presentaba la dificultad de no poder ser acompañado por sus padres o de poder hacerlo por tiempo muy limitado, contra todas nuestras convicciones de que los padres deben estar día y noche acompañando al pequeño enfermo. Una vez más, cada uno puso su mejor voluntad para llamar a una madre afligida en su casa, para hacer realidad una videollamada, para transmitir un mensaje, para compartir internet y que el menor pudiera disfrutar de una película.

Como para hacer reaparecer cada cierto tiempo el temor que intentábamos sublimar con tantas diversas emociones, la enfermedad por SARS-CoV-2 de miembros de nuestros equipos, la muerte de familiares de funcionarios cercanos y en especial del Dr. Ricardo Tobar H., broncopulmonar de nuestro hospital, impactó profundamente, reafirmando nuestra vulnerabilidad.

La sensación de soledad estuvo permanentemente y se presentaba de múltiples formas. Nuestros

pacientes con COVID-19 estaban completamente separados de sus seres queridos, muchos funcionarios se apartaron de sus familias, todos permanecíamos restringidos al mínimo contacto, muchas decisiones eran muy incomprendidas y los cambios no siempre fácilmente aceptados. Pero más significativos fueron los momentos en que en grupo disfrutamos de la mejoría de un paciente, de la emoción de un encuentro, del significado de un abrazo sin contacto. Un video de saludo de reconocidos Maestros de la Pediatría Chilena que nos instaban a tener confianza en nuestra capacidad y vocación, llegó en el momento más oportuno.

Mirando hacia esos meses y confiando en que el rebrote no sea tal, o al menos sea de menor magnitud, puedo asegurar que como equipo del HCSBA demostramos que la colaboración generosa en distintas instancias y el reconocimiento del trabajo del otro, siempre nos permitirán volar más alto. Todos tuvimos la oportunidad de hacer algo que no pensábamos que podíamos hacer. Queda la satisfacción del trabajo realizado con cariño y del esfuerzo de ejecutarlo de la mejor manera posible. Es muy cierto que las crisis nos muestran en nuestra verdadera y profunda esencia, hubo infinidad de situaciones en que pude ver eso con prístina claridad. Hoy conozco más a cada uno de los que forman parte de este equipo.

Solo puedo reconocer con máximo respeto y agradecer muy sinceramente a todos los que participaron en este desafío no buscado. Quisiera haber tenido más tiempo de preguntarle a cada uno como se sentía y que necesitaba. Hemos sido afortunados de poder tener la certeza de ser parte de un grupo de personas funcionarias de la salud

que creen en que siempre se puede mejorar y que nuestro trabajo diario tiene múltiples aspectos complementarios que requieren compromiso, respeto, flexibilidad, amplio criterio, generosidad y una mirada amorosa que nos permita tratar con la dignidad que cada ser humano necesita recibir, no solo por ser un derecho, sino porque el sentirse visto en plenitud por el otro lo hará profundamente feliz.

Infinitas gracias a nuestros maestros, a todos los compañeros de trabajo, al equipo Directivo del Hospital que encabezó este desafío, a todos los que con sus ideas y críticas ayudaron una vez más a crecer y avanzar, a nuestros alumnos, a nuestros seres queridos que nos comprendieron y apoyaron, y en especial a todos nuestros pacientes que solo sabían agradecer, como si adivinaran que ese gesto era para nosotros un motor fundamental.

• TEMA 1 •

UNA MIRADA AL SÍNDROME INFLAMATORIO SISTÉMICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES: LA NUEVA GRAN SIMULADORA.

Dra. Tamara Velásquez - Becada de Pediatría, U. de Chile.

Dra. Michele Rojas - Pediatra, Residente de Pediatría. Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Borja Arriarán.

Introducción

Los virus emergentes y reemergentes representan un desafío importante para la salud pública mundial. En diciembre de 2019 se presentaron los primeros casos de la denominada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), que rápidamente alcanzó el estado de pandemia declarado por la OMS el 11 de marzo de 2020 (MINSAL 2020).

Inicialmente los niños habían soportado una menor carga médica en la pandemia, ya que los datos epidemiológicos mostraban una baja incidencia de la infección. Sin embargo, a medida que el conocimiento de esta nueva enfermedad avanzó, las preocupaciones en la edad pediátrica se centraron en el grado de transmisibilidad y en un desconocido y reciente evento clínico asociado al virus.

El Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños en sus siglas en inglés MIS-C, corresponde a una nueva entidad clínica que emerge durante la pandemia por COVID-19. Se caracteriza por un cuadro clínico florido, con diversas aristas que aún no son del todo claras siendo una patología que requiere una alta sospecha diagnóstica.

Características epidemiológicas y demográficas

De acuerdo a los reportes de casos, pareciera haber mayor compromiso en adolescentes de sexo masculino, pese a esto otros trabajos no han mostrado diferencias en cuanto a la presentación de

MIS-C en niñas y niños. Respecto a la demografía, este síndrome se extendió inicialmente desde Europa a América. Los primeros casos reportados son de Reino Unido, donde se describieron niños con cuadro clínico caracterizado por: shock, estado hiperinflamatorio y compromiso sistémico. Posteriormente casos similares fueron informados en Francia, Italia y Estados Unidos.

Los distintos reportes de casos coinciden en que tras 2 a 4 semanas incluso 6 semanas del pico de casos de COVID-19 se presenta un aumento de los casos de MIS-C, sugiriendo un comportamiento como una patología post-infecciosa.

En Chile, Torres et al. publica en agosto del 2020 el primer reporte de casos de Latinoamérica, que incluye 27 pacientes hasta los 15 años de edad, la edad media de presentación fue de 6 años, siendo la mayoría de sexo masculino, sin comorbilidades, semejante a lo publicado en otras series de casos.

Fisiopatología

La transmisión de SARS-CoV-2 se produce de persona a persona a través del contacto estrecho, que ocurre mediante la pulverización de gotas a través de tos o estornudos, desde infectados sintomáticos como asintomáticos, con un periodo de incubación de 2 a 14 días. Se ha descrito también la transmisión por medio de fómites.

Si bien es cierto que la fisiopatogenia de COVID-19 no se ha descrito completamente, se plantea que epidemias previas por otros coronavirus podrían anticipar respuestas inmunes, dado que cursaron con respuestas inmunitarias severas asociadas a niveles elevados de citocinas proinflamatorias, generando daño pulmonar extenso, síndrome activación macrofágica y disregulación inmune. Tanto las respuestas de la inmunidad innata como adaptativa podrían tener un efecto deletéreo y jugarían un rol esencial en la fisiopatología de esta enfermedad.

Interesantemente SARS-CoV-2 es un virus con tropismo esencialmente pulmonar. A nivel intestinal y hepático produce una respuesta Linfocitos T evidente y una respuesta de citocinas que producirían daño intestinal inflamatorio, dada la elevada presencia del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (Angiotensin Converting Enzyme 2; ACE2) en intestino, colon, colangiocitos y en menor proporción en hepatocitos. También se ha descrito neurotropismo por SARS-CoV-2.

El receptor de ECA2 es el target principal de SARS-CoV-2 que se caracteriza por presentar la proteína S que se une de forma estable al receptor ACE2. Este receptor se expresa principalmente a nivel pulmonar en las células alveolares tipo II, también se encuentra en monocitos, macrófagos o células endoteliales. En la disregulación de la respuesta inmune destaca el rol de los linfocitos T activados, generando su depleción, linfocitopenia y un aumento de citocinas que conlleva al cúmulo de monocitos y neutrófilos, activando cascadas inflamatorias mediante la síntesis de citocinas (IL-1, IL-6, IL-8,

IL-21, TNF- y MCP-1). La respuesta innata se ve desregulada. Ambos fenómenos en conjunto se pueden acompañar de una producción inadecuada de citocinas condicionando un contexto proinflamatorio. Se ha propuesto el ratio neutrófilo-linfocito como un posible marcador de evolución. Cuanto mayor sea este, más riesgo de empeoramiento. El descenso relativo de linfocitos sería un marcador indirecto de la inflamación pulmonar subyacente.

Clínica y laboratorio

En la mayoría de los casos las infecciones por coronavirus en niños son leves. A pesar de esto, el MIS-C presenta un espectro de presentación versátil y heterogéneo, abarcando características de entidades como la enfermedad de Kawasaki, síndrome de shock tóxico, y también se han descrito algunos casos de presentación de síndrome de activación macrofágica, siendo este último el menos frecuente. La mayor parte de los casos cursa más bien con el fenotipo de enfermedad de Kawasaki-like. En este sentido, en el último consenso de Reino Unido, se han especificado dos grupos de MIS-C: fenotipo Kawasaki-like y fenotipo no especificado. Sin embargo, no existe una definición concreta dado la versatilidad del cuadro.

La sospecha clínica se plantea ante fiebre, habitualmente alta y persistente durante el día, siendo de difícil manejo, además de características de laboratorio de hiperinflamación. El estado febril persistente se acompaña de compromiso inflamatorio sistémico, según el siguiente orden de compromiso de sistema se presenta con mayor frecuencia el compromiso gastrointestinal, seguido del compromiso cardiovascular,

hematológico, dermatológico-mucocutáneo y respiratorio, con baja frecuencia de compromiso neurológico.

Sistema gastrointestinal

SARS-CoV-2 tiene un tropismo gastrointestinal que explica los síntomas digestivos y la diseminación viral en deposiciones. El sistema gastrointestinal es el más frecuentemente comprometido, presentándose hasta en un 92% de los casos, cursando con pérdida de apetito, diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Éste último podría ser un marcador de gravedad y su intensidad varía simulando incluso un abdomen agudo. La diarrea es habitualmente leve y autolimitada. En pacientes graves hay elevación de transaminasas hasta en un 60%, reportándose algunos casos de disfunción hepática severa y otras complicaciones más raras y atípicas como pancreatitis, ascitis, ileítis, hasta hidrops vesicular.

Sistema Cardiovascular

La infección por SARS-CoV-2 presenta síntomas similares a la enfermedad de Kawasaki, asociado a inflamación cardíaca, destacando la aparición de dilatación o aneurismas coronarios. Además se ha observado en estudios realizados con RNM cardíaca hiperemia y edema miocárdico difuso en la fase aguda, estableciendo una miocarditis, la cual al igual que la Enfermedad de Kawasaki, se debería a una infiltración celular de macrófagos y neutrófilos en el intersticio miocárdico. Un mecanismo potencial de esta manifestación es la aparición de un síndrome de tormenta de citoquinas, la cual se debería a la cascada inmunológica que crea la infección de un virus al ingresar por el tracto respiratorio superior. En

ecografía transtorácica se ha visto disfunción sistólica transitoria, llevando a algunos pacientes a un estado crítico con shock cardiogénico y/o hipotensión, la cual se caracteriza por durar entre 48 horas a 5 días y tener una buena respuesta a expansión con volumen y drogas vasoactivas. En menor proporción se describe dolor torácico, pericarditis, derrame pericárdico y arritmias, siendo estos marcadores de gravedad, junto con la elevación de troponina, y/o de péptido natriurético cerebral.

Sistema Hematológico

Una de las características más destacadas del SARS-CoV-2 es que provoca una coagulopatía con altas concentraciones de Dímero-D y fibrinógeno, con leves cambios en prolongación tiempo de protrombina (TP) y recuento plaquetario (trombocitopenia). Esto produce un estado protrombótico que puede cursar con tromboembolismo tanto micro como macrovascular. Distintos estudios han sugerido una fuerte asociación fisiopatológica a lo ocurrido con la coagulación intravascular diseminada, mientras otros sugieren que la presencia de endotelitis e inclusiones virales en las células endoteliales (observadas en autopsias) asociado a la identificación del receptor ACE2 en las células endoteliales vasculares serían el eje de la fisiopatología de estas manifestaciones.

Se observa además alteraciones como anemia, linfocitopenia, elevación de ferritina, fibrinógeno y VHS.

Sistema Dermatológico

El compromiso dermatológico ocurre entre un 60-75% en distintas series. Presentando rash cutáneo

variable, desde una erupción macular mínima hasta extensas lesiones polimorfas en todo el cuerpo. Puede ocurrir en cualquier momento del síndrome, aunque se describe con mayor frecuencia en el estadio inicial de la enfermedad. Se pueden encontrar signos como en la enfermedad de Kawasaki con cambios en mucosas con eritema, edema, fisuras, inyección conjuntival bilateral y en pocos casos adenopatía cervical.

Sistema Respiratorio

Principalmente abarca síntomas leves como tos y coriza. Un bajo porcentaje presenta disnea y signología obstructiva, siendo síntomas de gravedad.

Sistema Neurológico

Baja frecuencia, mayoritariamente en adolescentes. Se puede presentar con cefalea e irritabilidad. Algunas series describen compromiso meníngeo con pleocitosis y compromiso de

conciencia variable, ambos encontrados en pacientes graves (*ver tabla 1*).

Diagnóstico

Tres organizaciones han establecido criterios diagnósticos para MIS-C, la primera en realizarlo fue el Real Colegio de Pediatría y Salud Infantil del Reino Unido (RCPH), siguiéndole el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), y posteriormente la Organización Mundial de la Salud (WHO). Todos abarcando como criterio principal la presencia de fiebre, asociado a compromiso multisistémico, y excluyendo otras enfermedades que pudieran simular características parecidas a MIS-C. Estas definiciones se diferencian en el tiempo de evolución del estado febril y del número de sistemas comprometidos, siendo al parecer de mayor sensibilidad los criterios RCPH, tiempos de fiebre y sistemas comprometidos (*ver tabla 2*).

Tabla 1 - Compromiso multisistémico asociado a MIS-C

Sistema	Síntomas	Hallazgos de laboratorio e imágenes
Gastrointestinal	Anorexia, náuseas, diarrea, vómitos, pérdida del apetito, dolor abdominal.	Hepatitis, hepatomegalia y/o esplenomegalia, adenitis mesentérica, pancreatitis, ascitis, ileítis.
Cardiovascular	Dolor torácico.	Dilatación o aneurisma coronario. Disfunción sistólica. Derrame pericárdico, miocarditis.
Respiratorio	Tos seca, odinofagia, congestión nasal, rinorrea, sibilancias.	Vidrio esmerilado.
Dérmico-mucocutáneo	Rash eritematoso, inyección conjuntival, edema, eritema y fisuras de mucosas, adenopatías.	
Hematológico		Anemia, neutrofilia, linfocitopenia, trombocitopenia. Elevación de Dímero-D, fibrinógeno, ferritina, VHS. Prolongación del tiempo de protrombina.
Neurológico	Cefalea, irritabilidad, anosmia, ageusia. Compromiso de conciencia.	Pleocitosis en líquido cefalorraquídeo.

Tabla 2 - Definición de caso MIS-C

WHO	RCPH	CDC
0-19 años	Niños	<21 años
<p>Fiebre >3 días Y 2 de las siguientes:</p> <p>1.- Rash o conjuntivitis no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (mucosa oral, manos o pies).</p> <p>2.- Hipotensión o shock.</p> <p>3.- Compromiso cardíaco (disfunción miocárdica, pericarditis, alteraciones valvulares o anomalías coronarias). Incluyen elevación de troponina/ Péptido natriurético ventricular.</p> <p>4.- Coagulopatía (alteración de TP, TTPA, elevación Dímero-D).</p> <p>5.- Síntomas gastrointestinales (diarrea, vómitos, dolor abdominal).</p>	<p>Fiebre persistente.</p> <p>Y</p> <p>Evidencia de disfunción de órgano único o múltiples (shock, alteración cardíaca, respiratoria, renal, gastrointestinal o neurológico).</p>	<p>Fiebre >38°C por > o igual de 24 horas</p> <p>O sensación febril por 24 o más horas.</p> <p>Y</p> <p>Enfermedad clínica severa que requiere hospitalización con compromiso multisistémico (>2 órganos involucrados): cardíaco, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, hematológico, renal o neurológico.</p>
<p>Y Elevación de marcadores inflamatorios: VHS, PCR, o procalcitonina.</p>	<p>Y evidencia de inflamación: neutrofilia, linfopenia, PCR elevada.</p>	<p>Y evidencia de inflamación, > o igual a 1: elevación PCR, VHS, fibrinógeno, procalcitonina, Dímero-D, Ferritina, Lactato Deshidrogenasa, IL-6, o neutrofilia, linfopenia, hipoalbuminemia.</p>
<p>Y Sin evidencia de otras causas microbianas de inflamación. Incluye sepsis bacteriana, Síndrome de shock tóxico por <i>Streptococo</i> o <i>Estafilococo</i>.</p>	<p>Y Exclusión de cualquier otra causa microbiana, incluyendo sepsis bacteriana, Síndrome de shock tóxico por <i>Streptococo</i> o <i>Estafilococo</i>, infecciones asociadas con miocarditis como <i>Enterovirus</i>.</p>	<p>Ningún diagnóstico alternativo plausible.</p>
<p>Y Evidencia de COVID-19 por Test de PCR, antígeno o serología (+), o contacto con personas con COVID-19.</p>	<p>Test de PCR SARS-CoV-2 puede ser (+) o (-).</p>	<p>Test PCR o serología o antígeno para SARS-CoV-2 (+) reciente o recurrente; o exposición dentro de las 4 semanas previas al inicio de síntomas.</p>
<p>Puede incluir Enfermedad de Kawasaki típico o atípico.</p>	<p>Puede incluir a niños con criterios parciales o totales de Enfermedad de Kawasaki.</p>	<p>Aquellos con criterios parciales o totales de Enfermedad de Kawasaki sólo si incluyen si cumplen el resto de los criterios.</p>

Manejo

La terapia está basada en 4 pilares según la clínica y los hallazgos encontrados en los pacientes:

1.- Dado que el eje principal es disminuir el estado inflamatorio, se usa principalmente inmunomoduladores, como la Inmunoglobulina G endovenosa, la cual puede estar o no asociada

a tratamiento corticoidal sistémico, dependiendo de la respuesta clínica.

2.- Uso de aspirina en dosis antiinflamatoria y antiagregante en aquellos casos con fenotipo EK-like.

3.- Terapia antibiótica empírica hasta descartar otras causas. Se emplea cefalosporina de tercera generación, y se asocia clindamicina en sospecha de síndrome de shock tóxico.

4.- Anticoagulación de manera profiláctica. Dosis terapéuticas se emplean en pacientes con factores de riesgo, con marcadores de gravedad y estado protrombótico.

El uso de terapia biológica es infrecuente, se incluyen la anakinra (antagonista IL-1), tocilizumab (antagonista IL-6) e infliximab (anti-TNF- α). Pese a esto, no existen suficientes estudios que avalen su uso (*ver tabla 3*).

lograr obtener pautas definidas para poder establecer criterios y tratamientos unificados. Sin embargo, esto podría demorar, ya que a medida que avanza el tiempo descubrimos más manifestaciones y probables eventos fisiopatológicos desencadenantes de la enfermedad. Por el momento, se tiene certeza de que se requiere un diagnóstico precoz y manejo por equipo multidisciplinario, siendo imprescindible la terapia inmunomoduladora.

Tabla 3 - Manejo MIS-C: Medicamentos y dosis.

Medicamento	Dosis
Gammaglobulina IV	2 g/kg dosis
Metilprednisolona IV	30 mg/kg dosis
Aspirina	80-100 mg/kg/día
Antibióticos empíricos IV	Cefotaxima 150 mg/kg/día Ceftriaxona 100 mg/kg/día Clindamicina 30 mg/kg/día

Pronóstico

Pese a la severidad del compromiso cardiovascular que pudiesen presentar los pacientes en el curso de este síndrome, se reporta una baja letalidad que alcanza hasta un 2% de los casos.

Conclusión

El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico es una complicación asociada al SARS-CoV-2 que surge en la pandemia del 2020. Aún no está del todo claro su mecanismo fisiopatológico, diagnóstico definitivo y tratamiento certero, provocando una persistente ansiedad de

Bibliografía:

- 1.- Toubiana J., Poirault C., Corsia A. et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the Covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020;369:m2094-m2094.
- 2.- Whittaker E., Bamford A., Kenny J., et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259-269.
- 3.- Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395:1771-1778.
- 4.- Dufort E., Koumans E., Chow E. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383:347-358.
- 5.- Feldstein L., Rose E., Horwitz S. et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383:334-346.
- 6.- European Centre for Disease Prevention and Control. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children - 15 May 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
- 7.- Centers for Disease Control and Prevention Health Alert Network Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020; <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>, última visita: 20-08-2020.
- 8.- World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. 2020; <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
- 9.- Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395:1607-1608.
- 10.- Torres J., Izquierdo G., Acuña M. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. Pre-Proof. *IJID*. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.062>
- 11.- Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020.
- 12.- Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38:1---9.0;395:1607-1608.
- 13.- García-Salido A. Revisión Narrativa Sobre La Respuesta Inmunitaria Frente A Coronavirus: Descripción General, Aplicabilidad Para SARS-CoV-2 e Implicaciones Terapéuticas, *Anales de Pediatría* (2020). <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.016>
- 14.- Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F. et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020;142:429-436.
- 15.- Blondiaux E., Parisot P., Redheuil A., Tzaroukian L., Levy Y., et al. Cardiac MRI of Children with Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Associated with COVID-19: Case Series. *Radiology* 2020; 297:E283-E288. doi.org/10.1148/radiol.202022288
- 16.- Villanueva M, Faúndez R, Godoy M. Manifestaciones gastrointestinales y hepáticas de COVID-19 en niños. *Rev Chil Pediatr*. 2020;91(4):623-630 DOI: 10.32641/rchped.vi91i4.2484.
- 17.- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J ThrombHaemost* 2020; 18: 844-47.
- 18.- Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J ThrombHaemost* 2020; published online April 17. <https://doi.org/10.1111/jth.14850>
- 19.- Goshua G., Pine A., Meizlish M., Chang C., Zhang H. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *The Lancet* 2020. [doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7)
- 20.- Quiroz V, Amarales Compromiso neurológico en infección por COVID-19 en pacientes pediátricos. *Rev Chil Pediatr*. 2020;91(4):614 619.DOI:10.32641/rchped.vi91i4.2526.

• TEMA 2 •

**NOVEDADES EN CETOACIDOSIS DIABÉTICA
Y SU RELACIÓN CON LA PANDEMIA POR SARS-COV-2.**

Dr. Franco Giraudo A.

Estudiante del programa Doctorado en Ciencias Médicas y Especialidad (Pediatría), Universidad de Chile.

Introducción

La cetoacidosis diabética (CAD) ha representado un desafío para los profesionales de la salud. Pasó de ser una situación inevitable e intratable en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) hasta 1922, a una situación prevenible y tratable en nuestros días. A su vez, los avances en el conocimiento de la fisiología y fisiopatología han hecho que la terapia haya experimentado cambios durante el último tiempo.

Este artículo se centra en las últimas recomendaciones basadas en ensayos clínicos adecuados de calidad. Además, y dada la contingencia, se revisará la relación que la pandemia por SARS-CoV-2 podría tener en la presentación, incidencia y tratamiento de la DM1.

Conceptos básicos

La CAD se define como un cuadro agudo caracterizado por hiperglicemia (glucosa plasmática >200 mg/dL) y acidosis (pH venoso $<7,3$ y/o bicarbonato <15 mmol/L) de causa metabólica (cetonemia con β -hidroxibutirato ≥ 3 mmol/L o cetonuria importante).

Se puede clasificar en 3 categorías, que determinan los riesgos del paciente:

- leve, con pH $<7,3$ o bicarbonato <15 mmol/L
- moderada con pH $<7,2$ o bicarbonato <10 mmol/L
- grave con pH $<7,1$ o bicarbonato <5 mmol/L⁽¹⁾.

Se conoce que además de la mortalidad, genera morbilidad a largo plazo sobre estructuras cerebrales⁽²⁾ y función cognitiva⁽³⁾. Los factores que se han correlacionado con estas complicaciones son fundamentalmente la edad del individuo a la cual se presenta y el pH alcanzado⁽⁴⁾.

Dado que la CAD se presenta en mayor proporción y como cuadros más graves en menores de 5 años^(5,6), prevenir y tratar este cuadro adecuadamente en pre-escolares es fundamental. Esto ha sido logrado a través de campañas de educación masivas en colegios y jardines infantiles sobre síntomas y signos de alarmas, disminuyendo el número de CAD y la proporción de CAD graves que se presentan al debut en este grupo etario⁽⁷⁾.

En pediatría, las guías clínicas de la Sociedad Internacional para Niños y Adolescentes con Diabetes (ISPAD por sus siglas en inglés) son el referente utilizado en la mayoría del mundo para el diagnóstico y manejo de la CAD. Esta guía establece que los objetivos del tratamiento de la CAD en niños son:

- Corregir la deshidratación
- Corregir la acidosis
- Eliminar la cetosis
- Restaurar la osmolaridad y la glicemia
- Monitorizar las complicaciones
- Identificar y tratar los gatillantes

La última versión de estas guías del 2018 incorporó varias modificaciones al tratamiento

“habitual”, basado en evidencia nueva, extraída a partir de estudios clínicos bien diseñados y destinadas fundamentalmente a evitar complicaciones secundarias al tratamiento⁽¹⁾.

Existen numerosas complicaciones de la CAD, entre las que destacan la injuria renal aguda y el edema cerebral. Otras complicaciones importantes pero menos frecuentes incluyen trombosis venosas profundas en relación al uso de catéteres venosos centrales, rhabdomiolisis, sangrado digestivo, pancreatitis, edema pulmonar agudo y pneumomediastino⁽⁸⁾. La injuria renal aguda se puede presentar en hasta dos tercios de los casos^(9,10). Mientras mayor sea la acidosis y/o el déficit de volumen plasmático, mayor es la probabilidad de desarrollarla, siendo su severidad un marcador pronóstico de salud renal futura y está asociada a peores resultados de memoria de corto plazo y coeficiente intelectual post CAD⁽¹¹⁾. La complicación más temida, que se intenta prevenir al estudiar de mejor manera el tratamiento más adecuado, sigue siendo el edema cerebral, cuadro con mortalidad de hasta un 25%⁽¹⁾. Tradicionalmente se ha postulado como una consecuencia del inadecuado tratamiento del cuadro, pero esta hipótesis pareciera no ser del todo correcta, pues no siempre tiene estricta relación con factores iatrogénicos como la hiperhidratación, pudiendo presentarse incluso antes del inicio del tratamiento. Por lo mismo, se propone el uso del término *DKA cerebral-injury* o Injuria cerebral relacionada a la CAD. Su etiología sigue siendo poco clara y se ha postulado que la hipo/hiper perfusión cerebral y la neuroinflamación estarían relacionadas. Por estos riesgos, además de la dificultad en restituir el equilibrio hidroelectrolítico, glicémico y

metabólico en general, esta patología debe ser manejada en unidades de pacientes críticos.

Novedades respecto al manejo

Buscando prevenir la injuria cerebral relacionada a CAD, se ha estudiado el efecto de la cantidad, tiempo y tipo de hidratación. La última evidencia sostiene que la rehidratación debiese realizarse de manera conservadora, con volúmenes y velocidades de infusión no agresivos, a menos que un estado de shock hipovolémico amenace al paciente, y siempre debe preceder a la infusión de insulina. El estudio multicéntrico y randomizado de Kuppermann y cols del 2018 publicado en el *NEJM* con casi 1.400 niños con CAD, evidenció que no hay diferencias en el estado neurológico agudo y hasta los 6 meses post CAD al realizar un tratamiento con rehidratación con suero fisiológico versus una solución salina al 0,45%, así como la velocidad de infusión “rápida” versus estándar (reemplazo de la mitad de las pérdidas más volumen de mantención en las primeras 12 horas y la otra mitad más volumen de mantención en las siguiente 24, o reemplazo de la totalidad de las pérdidas más volumen de mantención en 48 horas, respectivamente)⁽¹²⁾. Respecto al volumen de fluidos a infundir, Bakes y cols demostraron en población de 6 a 13 años que la infusión de volumen “baja” lograría una normalización del pH 2 horas antes que la infusión “alta” (bolo de 10 mL/kg + 1,25x la tasa de mantención, versus bolo de 20 mL/kg + 1,5x la tasa de mantención, respectivamente)⁽¹³⁾.

Respecto a la dosis de insulina a infundir, se sabe que los niños requieren menores dosis para revertir el estado de CAD, lo que es especialmente

evidente en pre-escolares. Nallasamy y cols en un estudio pequeño, pero bien diseñado, evidenciaron que los niños, sobre todo menores de 12 años, deberían recibir dosis menores de insulina en la bomba de infusión continua, utilizando la dosis de 0,05 UI/kg/h⁽¹⁴⁾. Preescolares incluso podrían requerir 0,03 UI/kg/h⁽¹⁾.

El uso de bicarbonato no se recomienda de rutina y debiese ser utilizado con pH muy bajo, menor a 6,9⁽¹⁾.

En síntesis, los puntos importantes a recordar son:

- 1.- La hidratación debe ser medida. La excepción a la regla es el manejo como shock.
- 2.- La hidratación debe preceder la insulinización al menos una hora.
- 3.- La cantidad de insulina administrada debe ser menor en niños pequeños.
- 4.- El uso de bicarbonato no es de rutina.

Finalmente y en el contexto actual de difícil acceso a los sistemas de salud por la pandemia, Razavi y cols evidenciaron que el uso de insulina regular EV (endovenosa) (“cristalina” o “rápida”, ambas denominaciones desaconsejadas) versus el uso de análogos rápidos SC (subcutánea) (insulina aspártica), tendrían los mismos efectos en niños menores de 12 años con CAD leves y moderadas⁽¹⁵⁾. Es así como la ISPAD ha generado pautas de tratamiento de CAD para lugares con acceso restringido a unidades de cuidados intensivos con bombas de infusión continua de insulina en el contexto de la crisis por SARS-CoV-2⁽¹⁶⁾.

Relaciones con infección por SARS-CoV-2

Preguntas importantes han surgido durante la pandemia por SARS-CoV-2, referentes a si existen más diagnósticos de DM1 y si éstos cursan con presentaciones más graves (CAD, CAD grave).

Desde lo biomédico, la información disponible no es contundente y basada en reportes de pocos centros⁽¹⁷⁾. Países como Alemania han publicado un aumento en los casos nuevos de DM1 y la frecuencia de CAD⁽¹⁸⁾, mientras que en Italia el porcentaje de casos de CAD grave parece haber aumentado este año a pesar de haber menos diagnósticos totales, teorizando que el aumento en la gravedad se puede deber a un temor a la consulta en áreas con altas cifras de infectados por coronavirus⁽¹⁹⁾. Un reporte de Londres refiere que los casos nuevos de DM1 y CAD también han aumentado, pero con duración de síntomas de escasos días, por lo que un retraso en la consulta parece no ser la causa⁽²⁰⁾. Se postula que la infección por coronavirus pudiese causar una diabetes insulino dependiente no autoinmune, dado que las células beta pancreáticas poseen el receptor ACE2, utilizado por los virus SARS-CoV-1 y -2⁽²¹⁾. Establecer causalidad entre infección por SARS-CoV-2 y el desarrollo de diabetes no es fácil, pues la medición de autoanticuerpos específicos no siempre es rutinaria y existen debuts de diabetes sin los síntomas clásicos de COVID-19. El trabajo multicéntrico de Tittel y cols a través de un registro específico de diabetes nacional, concluye que probablemente la tasa de incidencia sea similar a la observada los últimos años⁽²²⁾. La respuesta definitiva se espera encontrar a través de los registros multinacionales en marcha como el CoviDiab del King’s College London, que proporcionarán

evidencia prospectiva, de calidad y cantidad suficiente.

Desde lo social, la pandemia ha significado en muchos casos un distanciamiento entre pacientes con condiciones crónicas como la DM1 y sus equipos de salud. Profesionales de la salud de todo el mundo que trabajan con niños y adolescentes con DM1 han utilizado la telemedicina como una herramienta durante la pandemia⁽²³⁾. La percepción de estos profesionales es de retrasos en el diagnóstico, aumento en la tasa de CAD y un impacto importante en el comportamiento de la familia que podría haber llevado a un aumento en la presentación de CAD. En adultos, existe evidencia que ha mostrado que la CAD puede ser evitada a través de la telemedicina en pacientes con diagnóstico conocido⁽²⁴⁾, por lo que esta herramienta representa una buena ayuda para su prevención, pero a la fecha no existen reportes en pediatría.

En Chile, los datos presentados en el último congreso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED) por Giraudo y cols, muestran que en una población de aproximadamente 800 individuos, representativa de todas las edades (pediátricos, adolescentes y adultos), localizaciones geográficas y sistemas de salud, el control a distancia de las personas con DM1 se ha visto afectado durante la pandemia, pero ha podido adaptarse. El control por médico y enfermera ha sido posible en la mayoría de los casos, privilegiando la telemedicina. La entrega de insumos se ha mantenido para las garantías GES y Ricarte Soto. Además, se evidenció que las personas con DM1 en Chile han modificado sus hábitos de vida durante la

pandemia por SARS-CoV-2; impresiona que la alimentación, la actividad física y el sueño han sido aspectos desfavorecidos y que emociones negativas han sido experimentadas por gran parte de los encuestados, las que interfieren con el cuidado de la diabetes. A pesar de ello, hay aspectos positivos que han surgido como mayor supervisión parental. Será interesante evaluar si estos factores⁽²⁵⁻²⁷⁾ condicionarán un cambio positivo o negativo en el control metabólico de estos pacientes como han sido descritos en el extranjero⁽²⁸⁻³²⁾.

Conclusiones

La CAD es un cuadro grave que puede ocasionar la muerte o secuelas importantes. Afortunadamente, es un cuadro prevenible y tratable de manera cada vez más fisiopatológica. Cambios en los tipos, cantidades y tiempos de administración de soluciones rehidratantes, así como modalidades de infusión, tipos y dosis de insulina, podrían mejorar las secuelas eventuales a largo plazo sobre la arquitectura y funcionalidad cerebral.

La pandemia parece haber impactado en los hábitos de las personas que viven con DM1, lo que podría haber generado un aumento en la presentación de la CAD. Este aumento en la proporción de CAD podría deberse a demoras en consultar en un servicio de urgencia, por un aumento en los casos nuevos de diabetes relacionada a la infección por SARS-CoV-2 y/o por cambios en los cuidados de pacientes con DM1 conocida. La telemedicina promete y debe ser una herramienta útil para la prevención y, quizás, el tratamiento de pacientes con CAD.

Bibliografía:

- 1.- Wolfsdorf JL, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:155-77.
- 2.- Siller AF, Lugar H, Rutlin J, Koller JM, Semenkovich K, White NH, et al. Severity of clinical presentation in youth with type 1 diabetes is associated with differences in brain structure. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(8):686-95.
- 3.- Shehata G, Eltayeb A. Cognitive function and event-related potentials in children with type 1 diabetes mellitus. *J Child Neurol*. 2010;25(4):469-74.
- 4.- Aye T, Mazaika PK, Mauras N, Marzelli MJ, Shen H, Hershey T, et al. Impact of Early Diabetic Ketoacidosis on the Developing Brain. *Diabetes Care*. 2019;42(3):443-9.
- 5.- Rewers A, Dong F, Slover RH, Klingensmith GJ, Rewers M. Incidence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Colorado youth, 1998-2012. *JAMA*. 2015;313(15):1570-2.
- 6.- Szybowska A, Ramotowska A, Grzechnik-Gryziak M, Szykowski W, Pasierb A, Piechowiak K. High Frequency of Diabetic Ketoacidosis in Children with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2016;2016:9582793.
- 7.- Choleau C, Maitre J, Elie C, Barat P, Bertrand AM, de Kerdanet M, et al. [Ketoacidosis at time of diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents: effect of a national prevention campaign]. *Arch Pediatr*. 2015;22(4):343-51.
- 8.- Bialo SR, Agrawal S, Boney CM, Quintos JB. Rare complications of pediatric diabetic ketoacidosis. *World J Diabetes*. 2015;6(1):167-74.
- 9.- Hursh BE, Ronsley R, Islam N, Mammen C, Panagiotopoulos C. Acute Kidney Injury in Children With Type 1 Diabetes Hospitalized for Diabetic Ketoacidosis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(5):e170020.
- 10.- Huang SK, Huang CY, Lin CH, Cheng BW, Chiang YT, Lee YC, et al. Acute kidney injury is a common complication in children and adolescents hospitalized for diabetic ketoacidosis. *PLoS One*. 2020;15(10):e0239160.
- 11.- Myers SR, Glaser NS, Trainor JL, Nigrovic LE, Garro A, Tzimenatos L, et al. Frequency and Risk Factors of Acute Kidney Injury During Diabetic Ketoacidosis in Children and Association With Neurocognitive Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2025481.
- 12.- Kuppermann N, Ghetti S, Schunk JE, Stoner MJ, Rewers A, McManemy JK, et al. Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2275-87.
- 13.- Bakes K, Haukoos JS, Deakyn SJ, Hopkins E, Easter J, McFann K, et al. Effect of Volume of Fluid Resuscitation on Metabolic Normalization in Children Presenting in Diabetic Ketoacidosis: A Randomized Controlled Trial. *J Emerg Med*. 2016;50(4):551-9.
- 14.- Nallasamy K, Jayashree M, Singhi S, Bansal A. Low-dose vs standard-dose insulin in pediatric diabetic ketoacidosis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014;168(11):999-1005.
- 15.- Razavi Z, Maher S, Fredmal J. Comparison of subcutaneous insulin aspart and intravenous regular insulin for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in pediatric patients. *Endocrine*. 2018;61(2):267-74.
- 16.- Priyambada L, Wolfsdorf JL, Brink SJ, Fritsch M, Codner E, Donaghue KC, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guideline: Diabetic ketoacidosis in the time of COVID-19 and resource-limited settings-role of subcutaneous insulin. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(8):1394-402.
- 17.- DiMeglio LA, Albanese-O'Neill A, Munoz CE, Maahs DM. COVID-19 and Children With Diabetes-Updates, Unknowns, and Next Steps: First, Do No Extrapolation. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2631-4.
- 18.- Kamrath C, Monkemoller K, Biester T, Rohrer TR, Warncke K, Hammersen J, et al. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA*. 2020.
- 19.- Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, Maffei S, Scaramuzza A, Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric E, et al. Has COVID-19 Delayed the Diagnosis and Worsened the Presentation of Type 1 Diabetes in Children? *Diabetes Care*. 2020;43(11):2870-2.
- 20.- 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*. 2020;43(11):e170-e1.
- 21.- Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47(3):193-9.

-
- 22.- Tittel SR, Rosenbauer J, Kamrath C, Ziegler J, Reschke F, Hammersen J, et al. Did the COVID-19 Lockdown Affect the Incidence of Pediatric Type 1 Diabetes in Germany? *Diabetes Care*. 2020;43(11):e172-e3.
- 23.- Elbarbary NS, Dos Santos TJ, de Beaufort C, Agwu JC, Calliari LE, Scaramuzza AE. COVID-19 outbreak and pediatric diabetes: Perceptions of health care professionals worldwide. *Pediatr Diabetes*. 2020.
- 24.- Peters AL, Garg SK. The Silver Lining to COVID-19: Avoiding Diabetic Ketoacidosis Admissions with Telehealth. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(6):449-53.
- 25.- Loades ME, Chatburn E, Higson-Sweeney N, Reynolds S, Shafran R, Brigden A, et al. Rapid Systematic Review: The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of COVID-19. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59(11):1218-39 e3.
- 26.- Zhou SJ, Wang LL, Yang R, Yang XJ, Zhang LG, Guo ZC, et al. Sleep problems among Chinese adolescents and young adults during the coronavirus-2019 pandemic. *Sleep Med*. 2020;74:39-47.
- 27.- Joensen LE, Madsen KP, Holm L, Nielsen KA, Rod MH, Petersen AA, et al. Diabetes and COVID-19: psychosocial consequences of the COVID-19 pandemic in people with diabetes in Denmark-what characterizes people with high levels of COVID-19-related worries? *Diabet Med*. 2020;37(7):1146-54.
- 28.- Fernandez E, Cortazar A, Bellido V. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108348.
- 29.- Verma A, Rajput R, Verma S, Balania VKB, Jangra B. Impact of lockdown in COVID-19 on glycemic control in patients with type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1213-6.
- 30.- Longo M, Caruso P, Petrizzo M, Castaldo F, Sarnataro A, Gicchino M, et al. Glycemic control in people with type 1 diabetes using a hybrid closed loop system and followed by telemedicine during the COVID-19 pandemic in Italy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;169:108440.
- 31.- Ceconi V, Barbi E, Tornese G. Glycemic control in type 1 diabetes mellitus and COVID-19 lockdown: What comes after a "quarantine"? *J Diabetes*. 2020.
- 32.- Moreno-Dominguez O, Gonzalez-Perez de Villar N, Barquiel B, Hillman-Gadea N, Gaspar-Lafuente R, Arevalo-Gomez M, et al. Factors Related to Improvement of Glycemic Control Among Adults with Type 1 Diabetes During Lockdown Due to COVID-19. *Diabetes Technol Ther*. 2020.

Distintas opciones para el manejo de

CUADROS ALÉRGICOS

con calidad **SAVAL**



Rinoyal® MOMETASONA FUROATO
Envase nebulizador con 120 dosis,
50 mcg por dosis



Alexia® FEXOFENADINA
Envases de 120 mg con 10 y 30 comprimidos recubiertos y ranurados

Alexia® D FEXOFENADINA - PSEUDOEDEFDRINA
Envases de 60 mg de Fexofenadina / 120 mg de Pseudoefedrina con 10 y 20 cápsulas

Alexia® Forte FEXOFENADINA
Envases de 180 mg con 10 y 30 comprimidos recubiertos y ranurados

Zival® LEVOCETIRIZINA
Envase con 20 ml de solución para gotas 5 mg / ml
Envase con 120 ml de jarabe de 2,5 mg / 5 ml
Envase con 40 comprimidos recubiertos de 5 mg

Zival® Forte LEVOCETIRIZINA
Envase con 120 ml de jarabe de 5 mg / 5 ml



Lukanex® MONTELUKAST
Envases de 4 mg granulados con 40 sobres
Envases de 4 mg y 5 mg con 40 comprimidos masticables
Envases de 10 mg con 40 comprimidos recubiertos y ranurados



Unidad **Respiratorio**

Material promocional exclusivo para médicos cirujanos y químicos farmacéuticos. Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en www.savall.cl y/o a través de su representante médico.

Para reportar una sospecha de Reacción Adversa a Medicamento de algún producto comercializado por Laboratorios SAVAL, ingresar a: www.savallcorp.com/farmacovigilancia/ o contactarse al e-mail: farmacovigilancia@savallcorp.com

www.savall.cl

SAVAL

Cooperación Científica Laboratorios SAVAL

Centro SAVAL

Acceso personalizado
a información biomédica de calidad

- Una red de centros a lo largo del país
- Atención profesional especializada en búsqueda de información
- Bases de datos de nivel mundial
- Artículos a **texto completo**
- Diseño de presentaciones y material gráfico
- Auditorios y salas de reuniones



Planta Farmacéutica SAVAL

- Tecnología de vanguardia
- Certificada según normas internacionales

