



VNIVERSITATIS VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología  
Departamento de Medicina

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE DIABETES MELLITUS  
TIPO 1 EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE LA  
COMUNIDAD VALENCIANA**

Tesis Doctoral

CRISTINA DEL CASTILLO VILLAESCUSA  
Valencia, febrero 2020



**INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS**

**Director (es) / Codirector (es):**

1.- Apellidos y nombre: LÓPEZ GARCÍA, M<sup>a</sup> JOSÉ N.I.F. 19412108Q, Departamento/Instituto: PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA Centro: UNIVERSIDAD DE VALENCIA

2.- Apellidos y nombre: CODOÑER FRANCH, PILAR N.I.F.19871311R, Departamento/Instituto: PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA Centro: UNIVERSIDAD DE VALENCIA

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral:

“ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA”

de Dña. CRISTINA DEL CASTILLO VILLAESCUSA,

estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe FAVORABLE para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

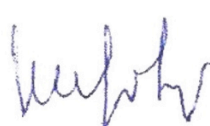
Fecha: 7 FEBRERO 2020

Fdo.:



Directora

Fdo.:



Directora

**ESCUELA DOCTORAL  
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**



**Departamento:** Departamento de Medicina

Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia.

**Programa de doctorado:** 3139 Medicina

**Título:** ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA.

**Autora:** Cristina del Castillo Villaescusa

**Directoras:**

**Profa. M<sup>a</sup> José López García**

Profesora Titular de Pediatría

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología

Universidad de Valencia

**Profa. Pilar Codoñer Franch**

Catedrática de Pediatría

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología

Universidad de Valencia



*"Hay una fuerza motriz  
más poderosa que el vapor, la electricidad  
y la energía atómica: la voluntad"*

*Albert Einstein*





*A Folk, por tu apoyo y amor incondicional. No habría podido sin ti.*

*A Sofía y Laura, por vuestra paciencia y cariño a pesar de tantos ratos sin mamá.*

*A mis padres, allí donde estéis, por las herramientas que me disteis para la vida*

*y por creer siempre en mí.*

*A mi hermano Javi y su familia, por estar siempre a mi lado en lo bueno y en lo malo.*



## AGRADECIMIENTOS

A mis directoras, las profesoras Pilar Codoñer Franch y M<sup>a</sup> José López García. Por su tiempo y su ejemplo de trabajadoras incansables. A M<sup>a</sup> José, por su impulso y tenacidad. Por creer en mi idea cuando era todavía un imposible. Por su rigor científico que es y será siempre un ejemplo para mí. A Pilar, por no dudar nunca en que podría finalizar este trabajo con éxito. Por enseñarme siempre algo valioso con cada comentario y reflexión desde la visión de profesora con mayúsculas.

Mi agradecimiento especial a todos mis compañeros pediatras que han colaborado con su esfuerzo para que pudiera obtener los datos de este trabajo, porque sin vosotros no habría sido posible:

Albiñana Vallés, Emma (Hospital Medimar de Alicante)

Alcón Sáez, José Juan (Hospital General Universitario de Valencia)

Aleixandre Blanquer, Fernando (Hospital General Universitario de Elda)

Calvo Rigual, Fernando (Hospital de Xàtiva)

Contreras Suay, José (Hospital de Requena)

Costa Alcácer, Inés (Hospital de Manises)

Cubo García, Mónica (Hospital General de Castellón)

Escribá Cholbi, Lourdes (Hospital de Denia)

Espinosa Seguí, Nuria (Hospital Vega Baja de Orihuela)

Fuentes Castelló, Miguel Ángel (Hospital General Universitario de Elche)

Gastaldo Simeón, Elena (Hospital de la Ribera)

Gea Ros, Juan Manuel ((Hospital Marina Baixa)

Gilbert Martínez, Noelia (Hospital Universitario de Torrevieja)

González Oliva, Eva (Hospital General Universitario de Elda)

Llácer Ortiz, M<sup>a</sup>Ángeles (Hospital Virgen de los Lirios)

Martínez Carrascal, Antonio (Hospital de Requena)

Mingorance Delgado, Andrés (Hospital General Universitario de Alicante)

Navarro Ruiz, Almudena (Hospital Quirón Valencia)

Nso Roca, Ana Pilar (Hospital Universitario San Juan de Alicante)

Pérez Yuste, Pilar (Hospital Marina Baixa)

Plasencia Couchoud, Amparo (Hospital Virgen del Consuelo)

Pons Fernández, Natividad (Hospital de Xàtiva)

Rodríguez Pérez, Carmen (Hospital Francesc de Borja)

Rodríguez Ramos, María (Hospital de Vinaròs)

Sánchez Zahonero, Julia (Hospital Clínico Universitario de Valencia)

Tarazona Casany, Inmaculada (Hospital Clínico Universitario de Valencia)

Terrádez Marco, Pilar (Hospital Virgen del Consuelo)

Valverde Viu, Pilar (Hospital Universitario del Vinalopó)

Y a todos aquellos que hayan colaborado en estos hospitales y cuyo nombre he podido olvidar.

A Aurora López Maside, por su inestimable ayuda desde el inicio de esta tesis hasta el último momento.

A Miguel Tortajada Girbés, por su apoyo total siempre que le he necesitado.

A Nicolás Garrido Puchalt, por su ayuda en la organización de la base de datos y de los primeros pasos antes de dar resultados.

A M<sup>a</sup> Teresa León Mendoza, por su ayuda y comprensión en un momento crítico de la estadística.

A Rafael Bretón Martínez, por estar disponible en cualquier momento y por darme su valiosa visión de pediatra e investigador que tanto me ha aportado.

A Francisco Pomares Gómez, por su entusiasmo con mi trabajo desde el primer minuto, por sus palabras de ánimo cuando el final se veía muy lejos y por intentar ayudarme en la recogida de los datos.

A José Manuel Ventura Cerdá, por abrirme puertas en el inicio del trabajo de campo.

A Santiago Conde Barreiro, por sus valiosos consejos cuando esta tesis era solo una posibilidad.

A Fernando Aleixandre Blanquer y Fernando Calvo Rigual, por sembrar la semilla de este trabajo y apoyarme en el trayecto.

A la Asociación Valenciana de Diabetes, por su colaboración en la recogida de datos.

A las familias de niños con diabetes, por colaborar en este proyecto y ser el impulso para mejorar como pediatra y como persona cada día.

A Amparo, Mayte, Mariló, Raquel, Almudena y Maribel, vosotras ya sabéis por qué.

Gracias.



## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica que se inicia fundamentalmente en edad pediátrica y que presenta un aumento progresivo en los últimos años. Aunque existen múltiples estudios acerca de sus características clínicas y epidemiológicas, interesa observar qué está pasando en nuestro medio y así contribuir a su mejor conocimiento.

**OBJETIVOS:** 1. Conocer características epidemiológicas de la DM1 pediátrica de la Comunidad Valenciana en el período 2013-2017. 2. Conocer la incidencia estimada y las diferencias en función de áreas geográficas. 3. Describir y analizar aspectos clínicos y analíticos del inicio de la enfermedad y la influencia de variables demográficas y ambientales.

**SUJETOS Y MÉTODO:** Estudio descriptivo sobre menores de 15 años diagnosticados de DM1 desde 2013 a 2017 en la Comunidad Valenciana. Se recogen datos directamente de las unidades hospitalarias encargadas del diagnóstico y seguimiento de los niños con DM1 y de la Asociación Valenciana de Diabetes.

**RESULTADOS:** Se obtuvieron 551 casos. La media de incidencia estimada fue de 19,1 c/10<sup>5</sup>h-a con un aumento en 2015 y 2016. La incidencia más baja se dio en menores de 5 años (12,9 c/10<sup>5</sup>h-a) ( $p < 0,01$ ) sin diferencias significativas por sexo. Geográficamente se detectó un predominio sur-oeste con incidencias muy altas (más de 25 c/10<sup>5</sup>h-a) en cinco departamentos de salud. Hubo un predominio de los diagnósticos más precoces sobre todo en menores de 5 años. Con el tiempo aumentó la sospecha diagnóstica por parte de las familias. La CAD ocurrió en un 33% (graves 36%), encontrando más en los grupos de mayor edad y en descendientes de extranjeros. La media de HbA1c fue de 11,4%, menor en los más pequeños y mayor en los que presentaron CAD. Los anticuerpos antipancreáticos más frecuentes fueron IA2 (39,4%) e ICA (27,9%). Hubo correlación entre IA2 y casos con CAD y antecedentes familiares de DM1.

**CONCLUSIONES:** La tasa de incidencia estimada es “alta y “muy alta” en la mayor parte de la Comunidad Valenciana según la clasificación internacional del

proyecto DIAMOND (OMS). El predominio sur-oeste en nuestra comunidad refleja la ausencia de un gradiente dependiente de latitud. Se detecta mejoría en el conocimiento de la enfermedad por parte de las familias y un diagnóstico temprano en la mayoría de los casos.

## RESUM

**INTRODUCCIÓ:** La diabetis mellitus tipus 1 (DM1) és una malaltia crònica que s'inicia fonamentalment en edat pediàtrica i que presenta un augment progressiu en els últims anys. És necessari conèixer a fons les seues característiques clíniques i epidemiològiques per a millorar l'estat clínic a l'inici d'esta malaltia.

**OBJECTIUS:** 1. Conèixer característiques epidemiològiques de la DM1 pediàtrica de la Comunitat Valenciana en el període 2013-2017. 2. Conèixer la incidència estimada i les diferències en funció d'àrees geogràfiques. 3. Descriure i analitzar aspectes clínics i analítics de l'inici de la malaltia i la influència de variables demogràfiques i ambientals.

**SUBJECTES I MÈTODE:** Estudi descriptiu sobre menors de 15 anys diagnosticats de DM1 des de 2013 a 2017 a la Comunitat Valenciana. S'arreglen dades directament de les unitats hospitalàries encarregades del diagnòstic i seguiment dels xiquets amb DM1 i de l'Associació Valenciana de Diabetis.

**RESULTATS:** Es van obtindre 551 casos. La mitjana d'incidència estimada va ser de 19,1 c/10<sup>5</sup>h-a amb un augment en 2015 i 2016. La incidència més baixa es va donar en menors de 5 anys (12,9 c/10<sup>5</sup>h-a) ( $p < 0,01$ ) sense diferències significatives per sexe. Geogràficament es va detectar un predomini sud-oest amb incidències molt altes (més de 25 c/10<sup>5</sup>h-a) en cinc departaments de salut. Va haver-hi un predomini dels diagnòstics més precoços sobretot en menors de 5 anys. Amb el temps va augmentar la sospita diagnòstica per part de les famílies. La cetoacidosi diabètica (CAD) va ocórrer en un 33% (grecs 36%), trobant més en els grups de major edat i en descendents d'estrangers. La mitjana de HbA1c va ser de 11,4%, menor en els més xicotets i major en els que van presentar CAD. Els anticossos antipàncreàtics



més freqüents van ser IA2 (39,4%) i ICA (27,9%). Va haver-hi correlació entre IA2 i casos amb CAD i antecedents familiars de DM1.

**CONCLUSIONS:** La taxa d'incidència estimada en la major part de la Comunitat Valenciana és “alta” i “molt alta” segons la classificació internacional del projecte DIAMOND (OMS). El predomini sud-oest en la nostra comunitat reflectix l'absència d'un gradient dependent de latitud. Es detecta millora en el coneixement de la malaltia per part de les famílies i un diagnòstic enjorn en la majoria dels casos.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Type 1 diabetes mellitus (T1D) is a chronic disease that begins mainly in paediatric age and that has shown a progressive increase in recent years. It is necessary to know in depth its clinical and epidemiological characteristics in order to improve the clinical state at the beginning of this disease.

**OBJECTIVES:** 1. To know the epidemiological characteristics of paediatric T1D in the Valencian Community in the period 2013-2017. 2. To know the estimated incidence and the differences depending on geographical areas. 3. To describe and analyze clinical and analytical aspects at the onset of the disease and the influence of demographic and environmental variables.

**SUBJECTS AND METHOD:** Descriptive study of children under 15 diagnosed with T1D from 2013 to 2017 in the Valencian Community. Data was collected directly from hospital units responsible for the diagnosis and follow-up of children with T1D and from the Valencian Diabetes Association.

**RESULTS:** 551 cases were obtained. The estimated average incidence rate was 19.1 c/10<sup>5</sup>h-a with an increase in 2015 and 2016. The lowest incidence occurred in children under 5 years of age (12.9 c/10<sup>5</sup>h-a) (p<0.01) with no significant differences by sex. Geographically, a south-west predominance was detected with very high incidences (more than 25 c/10<sup>5</sup>h-a) in five health departments. There was a predominance of the early diagnoses, especially in children under 5 years of age. Over time, the detection by families increased. DKA occurred in 33% (severe 36%),

finding more in the older age groups and in descendants of foreigners. The mean HbA1c was 11.4%, lower in the youngest group and in those who had DKA. The most common antipancreatic antibodies were IA2 (39.4%) and ICA (27.9%). There was a correlation between IA2 and DKA cases, and between IA2 and a family history of T1D.

**CONCLUSIONS:** The estimated incidence rate is “high” and “very high” in most parts of the Valencian Community, according to the international classification of the DIAMOND project (WHO). The south-west dominance in our community reflects the absence of a latitude-dependent gradient. An improved knowledge of the disease by families was detected, as well as an early diagnosis in most cases.

## **RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN**

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más importantes en la infancia, con un aumento de incidencia a nivel mundial. Su etiología es multifactorial, lo que dificulta su prevención y diagnóstico precoz.

En este trabajo se describen características de la DM1 en una población infantil y adolescente de la Comunidad Valenciana y se dan datos sobre incidencia global y desglosada por edad, sexo y zonas geográficas.

### **OBJETIVOS**

#### **OBJETIVO PRINCIPAL**

1. Conocer características epidemiológicas de la DM1 pediátrica de la Comunidad Valenciana en el período 2013-2017

#### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Conocer la incidencia estimada en la Comunidad Valenciana durante el período 2013-2017
2. Conocer las diferencias de incidencia en función de las diversas áreas geográficas de la Comunidad Valenciana
3. Analizar la influencia del sexo, edad y antecedentes personales y familiares asociados
4. Describir y analizar los aspectos clínicos y analíticos del inicio de la enfermedad en una población pediátrica de la Comunidad Valenciana
5. Valorar la repercusión del ámbito donde se sospecha la enfermedad
6. Comparar los casos según la procedencia de sus progenitores

7. Aportar información de apoyo a la planificación y a las actuaciones de mejora en DM1 en la edad pediátrica

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio observacional descriptivo en la población de la Comunidad Valenciana entre los años 2013 y 2017 ambos inclusive.

**Población a estudio:** pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de la Comunidad Valenciana en edad pediátrica (menores de 15 años), entre los años 2013 y 2017 ambos incluidos.

### **Criterios de inclusión:**

- Niños menores de 15 años en el momento del diagnóstico de la enfermedad
- Debut de DM1 definida según los criterios de la ADA<sup>10</sup>
- Residir en la Comunidad Valenciana en el momento del debut y durante los 6 meses previos al diagnóstico

### **Criterios de exclusión:**

- Todos los pacientes que no residían en la Comunidad Valenciana al menos durante los 6 meses previos al diagnóstico
- Extranjeros que no residían en la Comunidad Valenciana al menos un año antes del diagnóstico
- Otros tipos de diabetes que no sean DM1

**Fuentes de información:**

**Fuente principal:** declaración de los médicos especialistas en Endocrinología Pediátrica de hospitales de la Comunidad Valenciana por medio de encuesta pseudoanonimizada.

**Fuente secundaria:** Asociación Valenciana de Diabetes

**Datos recogidos:**

- Datos generales de filiación: edad, sexo, procedencia de los progenitores. Se clasificaron según los grupos de edad recomendados por el proyecto DIAMOND (OMS) (0-4 años, 5-9 años y 10-14 años). Se consideró como procedencia extranjera si uno o ambos progenitores eran extranjeros.
- Datos clínicos de la enfermedad:
  - Antecedentes familiares
  - Antecedentes personales
  - Origen de la sospecha de la enfermedad
  - Presentación clínica (hiperglucemia aislada, hiperglucemia con cetosis o cetoacidosis diabética (CAD), tiempo de evolución de los síntomas)
- Datos analíticos específicos: HbA1c, péptido C y anticuerpos antipancreáticos.
- Datos demográficos y medioambientales: localidad y provincia de residencia al debut, departamento de salud al que pertenecía dicha localidad, mes y estación del año, y temperatura y pluviometría medias en los años estudiados.

- Datos de prevalencia: no se calcularon sino que se recogieron directamente de las estimaciones realizadas por el Portal Estadístico del Ministerio de Sanidad y Consumo.

### **Métodos estadísticos:**

Análisis de las diferencias entre variables mediante diferentes pruebas de contraste de hipótesis, considerando significativo un valor de  $p \leq 0,05$ .

Cálculos de las tasas brutas de incidencia expresadas en casos/100.000 habitantes/año ( $c/10^5h-a$ ) y ajustadas por edad y sexo. Cálculo de la incidencia estimada con IC95% basada en la distribución de Poisson, y comparación de incidencias entre grupos mediante modelo de regresión lineal generalizado de Poisson.

## **RESULTADOS**

En total se obtuvieron 551 casos de 24 de los 27 hospitales contactados.

### **Características generales de la muestra:**

#### ***Edad y sexo:***

La media de edad al debut fue de  $8,03 \pm 3,94$  años, sin apreciarse diferencias significativas entre los diferentes años ( $p=0,248$ ). Tampoco hubo diferencias entre sexos de forma global.

Aunque la mayoría de niños con diabetes estuvieron en los grupos de 5-9 años y 10-14 años, no hubo diferencias significativas ni tan siquiera con los más pequeños en el número absoluto de casos. Sí que se observó un incremento de casos en niñas de 9-11 años y en niños de 12-14 años cuando analizamos la edades de forma más pormenorizada ( $p < 0,01$ ).

***Procedencia:***

El 17,4% tenía padres de origen extranjero en una o en las dos ramas (mayoritariamente el origen fue Marruecos,  $p<0,01$ ). Hubo un aumento de estos casos en los tres últimos años de estudio ( $p=0,049$ ). Al realizar un subgrupo con estos niños se observó una edad al debut menor ( $p<0,01$ ) en relación al grupo de niños con padres españoles.

Las familias detectaron más la enfermedad en el grupo de progenitores españoles ( $p=0,01$ ), con diagnóstico más precoz que en los de origen extranjero ( $p=0,301$ ).

***Antecedentes familiares y personales:***

El antecedente familiar más frecuente fue la DM2, seguido de DM1. En forma asociada se encontraron DM1 y DM2 (7,7%), DM2 y tiroiditis (5,7%) y DM1 y tiroiditis (2%).

En la mayoría de los casos (94,2%) no se encontraron antecedentes personales de enfermedades autoinmunes. Un 3,4% presentó celiaquía y un 2,5% tiroiditis en el debut de la DM1.

***Origen de la sospecha de la enfermedad:***

Los pediatras de atención primaria sospecharon y diagnosticaron la enfermedad en más de la mitad de los debuts (51%). Las familias detectaron cada vez con más frecuencia la enfermedad ( $p=0,011$ ).

***Clínica cardinal y alteraciones analíticas al debut:***

Casi la totalidad de los casos presentaron la clínica y analítica típica de DM1, y del pequeño porcentaje sin clínica cardinal (6%), la mayoría (79%) se diagnosticó con hiperglucemia aislada como hallazgo casual y del resto no fue codificado el dato.

La presentación inicial con CAD supuso un 33,5% de la casuística (graves el 36%), siendo más frecuente en los niños de 5-9 años ( $p=0,84$ ) y en los casos de origen extranjero (40,6%,  $p=0,06$ ; OR 1,53; IC95% 0,95-2,48).

#### ***Tiempo de evolución de los síntomas (demora diagnóstica):***

En conjunto la mayoría de los niños se diagnosticaron durante las dos primeras semanas de evolución (40,4%) disminuyendo los diagnósticos más tardíos en el último año de estudio ( $p<0,027$ ).

En los menores de 5 años el diagnóstico se realizó antes de las dos primeras semanas y en el grupo de 10-14 años tras más de cuatro semanas ( $p=0,06$ ).

#### ***Aspectos analíticos específicos:***

- La HbA1c media fue de  $11,4 \pm 2,14$ , situándose la mayoría de los valores entre 11,2 y 11,6% (IC 95%). Fue menor en el grupo de 0-4 años ( $p<0,01$ ) y en el grupo que debutó sin CAD ( $p<0,01$ ).
- El péptido C medio fue de 0,57 ng/ml, siendo menor (0,30 ng/ml) en el grupo con CAD al debut ( $p<0,01$ ).
- Anticuerpos antipancreáticos: los más frecuentes fueron los Ac IA2 y anti-islole, destacando un bajo porcentaje de Ac anti-GAD. Los anti-IA2 y anti-islole predominaron en los casos que tenían antecedentes familiares de DM1 ( $p<0,001$ ). Los anti-IA2 fueron más frecuentes en los casos con CAD y los anti-GAD fueron más frecuentes en los casos sin CAD ( $p<0,001$ ).

#### ***Aspectos demográficos y medioambientales:***

No se vieron diferencias significativas en la distribución por provincias ni en global ni a lo largo del tiempo.



Las estaciones con mayor número de casos fueron invierno y otoño ( $p < 0,01$ ) y a lo largo de los años no hubo diferencias que establecieran una tendencia al comparar las estaciones cálidas con las frías ( $p = 0,16$ ). Los meses del año en los que se diagnosticaron más casos fueron enero, septiembre y febrero.

Predominaron los debuts en la zona de clima mediterráneo típico ( $p < 0,01$ ) seguido de las zonas de clima mediterráneo seco.

No hubo correlaciones significativas en función de la temperatura y pluviometría anuales medias.

#### **Análisis de la incidencia:**

La incidencia media anual en los cinco años de estudio fue de  $19,1 \text{ c}/10^5 \text{ h-a}$ , con un intervalo de confianza 95% entre 17,5 y 20,7.

Hubo un pico de incidencia en los años 2015 y 2016 estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ).

No hubo diferencias entre provincias.

Los departamentos estudiados presentan una tasa de incidencia estimada clasificada como alta y muy alta, oscilando entre 9,2 y  $34,6 \text{ c}/10^5 \text{ h-a}$ . De forma general, destaca la alta incidencia de la zona sur-oeste de Valencia y norte de Alicante. De todos los departamentos, el de máxima incidencia fue Xàtiva-Ontinyent (Valencia) con  $34,6 \text{ (c}/10^5 \text{ h-a)}$ , siendo significativamente superior a la tasa global. Las tasas de Clínico-Malvarrosa, Elche y Torreveija, fueron las más bajas de forma estadísticamente significativa.

Las tasas de incidencia analizadas por sexo y grupos de edad no revelaron diferencias significativas, a excepción de una incidencia más baja en los niños menores de 5 años respecto al resto de edades ( $p < 0,01$ ).

### **Prevalencia:**

Los datos proporcionados por la Direcció General de Salut Pública a través del Portal Estadístico del Ministerio de Sanidad y Consumo (no calculados en este trabajo), mostraron una prevalencia al final del periodo de estudio (año 2017) de 1,82 casos/1000 habitantes y un aumento progresivo respecto a los años previos.

## **COMENTARIOS DE LOS RESULTADOS**

Este estudio epidemiológico es el primero realizado en la Comunidad Valenciana que no se delimita al área de un hospital o departamento de salud como los realizados hasta la fecha. La extensión de nuestra comunidad y las numerosas unidades especializadas que atienden niños y adolescentes con diabetes supusieron una gran dificultad en la obtención de datos y conclusiones suficientemente validadas.

En cuanto las características generales la edad media de los debuts de DM1 fue similar a la descrita en la bibliografía, sin apreciar una tendencia clara a disminuir o aumentar con el tiempo ya que, aunque hubo un aumento en 2015 y 2016, este incremento no continuó en 2017. Posiblemente serían necesarios más años de estudio para poder extraer conclusiones al respecto.

De los grupos de edad destacaron los mayores, tanto los de 10-14 como los de 5-9 años, con una diferencia significativa respecto a los pequeños. Este resultado concuerda con lo descrito previamente, pero fue llamativo el no constatar un aumento de incidencia en menores de 5 años a lo largo del tiempo, al contrario de lo publicado en la bibliografía donde se destaca un incremento de incidencia en los niños pequeños como un fenómeno alarmante.

No encontramos diferencias significativas por sexos, aunque hubo más niños que niñas tanto en el número absoluto de casos como en la tasa de incidencia

ajustada, y los estudios revelan que en zonas con tasas de incidencia alta predominan los varones, lo que sería concordante con nuestro resultado.

Queremos destacar que hubo mayor número de niñas y niños en las edades correspondientes al estirón de crecimiento puberal en cada caso ( $p < 0,01$ ), lo que se ha descrito como posible factor influyente en el inicio de la enfermedad dado el aumento de la velocidad de crecimiento y mayores necesidades de insulina en esta etapa.

El origen inmigrante de las familias influyó negativamente en la forma del debut, ya que en ellos se diagnosticó más tarde y las familias lo detectaron menos. También tuvieron más CAD al debut y esta fue más grave, aunque no encontramos significación estadística en estos resultados. Se objetivó también una edad de inicio más temprana. Todo esto refleja una mayor vulnerabilidad de este colectivo, que junto a la barrera idiomática dificultando la llegada de la información, presentan como consecuencia más riesgos y peores condiciones en el momento de iniciarse la enfermedad. Aunque se ha descrito que la población inmigrante con incidencias bajas de DM1 en sus países de origen adquieren el riesgo del país de residencia y si éste presenta tasas de incidencia altas se equiparan a las mismas, precisamente nuestros inmigrantes mayoritarios procedían de Marruecos y Rumanía, países de los que se podría haber afirmado este hecho hace años pero no ahora, ya que en los últimos 10 años han multiplicado sus tasas pasando de tasas bajas e intermedias a altas y muy altas.

Los resultados sobre los antecedentes familiares y personales no fueron muy diferentes de los encontrados en la bibliografía, predominando la DM2 y DM1 en las familias. El mayor porcentaje de familiares con DM2 se ha relacionado con el incremento de obesidad en la población, y con el continuum fisiopatológico que presentan DM2 y DM1. La celiaquía y tiroiditis fueron las enfermedades autoinmunes más frecuentes en los pacientes, en porcentaje bajo ya que la mayoría las desarrollan a lo largo de la evolución de la DM1.

Fue muy importante objetivar que la mayoría de los casos fueron diagnosticados por los pediatras de atención primaria, pero lo fue aún más el comprobar que con los años se incrementó la sospecha por parte de las familias en detrimento de los diagnósticos en urgencias. Este hecho constituye un avance y una mejoría en el conocimiento de la enfermedad, y su consecuencia más directa es una disminución del tiempo de síntomas hasta el diagnóstico y mejor estado clínico de los niños al debut, y aunque no condujo a una disminución del porcentaje de CAD respecto a los datos previos predominaron las formas leves.

Respecto a la CAD también destacaríamos que fue menos frecuente en los niños menores de 5 años, en contraste a lo publicado. Es cierto que dentro de este grupo de edad la CAD predominó en los menores de 2 años como refleja la bibliografía, pero el hecho relevante es que encontramos más CAD a medida que aumentaba la edad. Es posible que la mayor concienciación sobre el debut de DM1 a nivel sanitario y poblacional haya provocado una mejoría de la detección de los síntomas en el grupo de niños más pequeños, que son de mayor riesgo ya que la enfermedad se suele desencadenar de manera más agresiva. Podríamos ver una relación con el hecho de haber objetivado menor demora diagnóstica concretamente en este grupo de edad, aunque esta correlación no tuvo significación estadística.

En general los niños de nuestra comunidad se diagnosticaron más temprano (con menos de dos semanas de clínica cardinal) comparando con otras comunidades autónomas y también con los datos europeos, que reflejan que solamente el 25% de los casos se diagnostican con tan poco tiempo de evolución.

No encontramos resultados diferentes a los datos publicados en cuanto a los aspectos analíticos específicos. La media de HbA1c fue la esperada y solo se comprobaron niveles más altos en los pacientes con CAD respecto a los que no la presentaron. La reserva pancreática se encontró disminuida en la mayoría de los casos y también se vio una correlación con CAD, donde los niveles fueron menores como consecuencia de una mayor agresividad en el inicio de la enfermedad. Los

autoanticuerpos más frecuentes fueron los IA2 e ICA, asociándose el primero con los casos con CAD y con antecedentes familiares de DM1, resultado que concuerda con los estudios sobre autoinmunidad y screening de DM1. Por otra parte fue llamativo el bajo porcentaje de anti-GAD, sin encontrar una explicación concluyente. Sí hubo una correlación significativa entre Ac anti-GAD y los casos sin CAD, lo que podría relacionarse con un curso menos agresivo del debut ya que estos Ac se han descrito en casos con una evolución más lenta de la destrucción de las células beta.

En los aspectos medioambientales encontramos resultados ya conocidos como el predominio de diagnósticos en las estaciones y los meses más fríos. No hubo una correlación con las zonas climáticas de la comunidad que pudiera explicar el predominio geográfico detectado. Tampoco se halló una relación con la temperatura y pluviometría medias de los años estudiados y la incidencia encontrada.

La tasa de incidencia media global obtenida, de 19,1 c/10<sup>5</sup> h-a, está en el límite superior de la clasificación de incidencia alta de la OMS. En el análisis por departamentos de salud, destacaron tasas entre altas y muy altas en prácticamente todas las zonas, con un predominio sur-oeste, descartando así la hipótesis de la dependencia de la latitud tal y como se ha constatado en los estudios más recientes a nivel nacional e internacional. No se explica tampoco por el factor climatológico, ya que estos departamentos de salud con incidencia tan alta están situados en áreas de clima diferente. Tampoco encontramos una causalidad cuando los diferenciamos por zonas más o menos urbanizadas o según su densidad de población.

Estas tasas de incidencia se sitúan casi al mismo nivel que comunidades colindantes como Castilla-La Mancha y Aragón, con una diferencia algo mayor con Cataluña que ha comunicado una incidencia más baja. Pero lo que llama la atención es la diferencia encontrada con Murcia, que presenta la tasa de incidencia más alta de España, con 30,14 c/10<sup>5</sup> h-a, y también con Baleares (Mallorca), con la tasa más baja de nuestro país (7,9 c/10<sup>5</sup> h-a), a pesar de ser comunidades que comparten clima similar e incluso misma latitud.

En la Comunidad Valenciana el periodo estudiado fue corto como para determinar una tendencia en aumento o una variación cíclica de la incidencia como se empieza a detectar en algunos países europeos, por lo que sería interesante continuar realizando estudios de incidencia en los próximos años y constatar si existe una tendencia concreta.

En definitiva, tras estudiar la distribución geográfica de la DM1 en nuestra comunidad pudimos concluir que los factores medioambientales y genéticos deben tener un papel de interrelación en el desarrollo de casos nuevos, al igual que en el resto de poblaciones, ya que no pudimos encontrar ningún factor aislado que explicara la distribución geográfica de los casos nuevos en los años estudiados.

## CONCLUSIONES

1. La tasa de incidencia estimada de la mayor parte de la Comunidad Valenciana es de 19,1 casos por 100.000 habitantes menores de 15 años con un intervalo de confianza entre 17,5 y 20,7. Dicha incidencia se clasifica como alta según la clasificación de la OMS. En la región sur-oeste (Departamento de Salud de Xàtiva-Ontinyent) llega a ser de 34,6 c/10<sup>5</sup>/h-a.
2. La edad media al debut es de 8,03±3,94 años, sin apreciarse diferencias entre ambos sexos ni cambios significativos a lo largo de los años de estudio.
3. El grupo de edad de 0-4 años es el de menor incidencia, sin que se haya encontrado un aumento a los largo de los años estudiados.
4. El antecedente familiar más frecuente es la DM2 y entre los antecedentes personales un 3,4% presenta celiaquía y un 2,5% tiroiditis en el debut de la DM1.

5. La existencia de CAD en todo el grupo estudiado es del 33%, pero solo en un 35,6% es grave y especialmente en los mayores. Sin embargo, en el grupo de edad de los más pequeños la presentación con CAD inicial es menor así como el tiempo de evolución clínica.
6. Los niveles de HbA1c son mayores conforme aumenta la edad, correlacionándose con mayor tiempo de evolución de los síntomas y mayor frecuencia de CAD.
7. En los niños con CAD inicial en los que se ha valorado el péptido C y la autoinmunidad se objetiva una reserva pancreática menor, y los anticuerpos más frecuentemente encontrados han sido los IA2.
8. Los anticuerpos anti-GAD han sido los menos frecuentes y se han relacionado con menos CAD al inicio de la enfermedad.
9. Existe una mejoría de la sospecha diagnóstica por parte de las familias.
10. Los niños de origen extranjero inician la enfermedad a menor edad y presentan con mayor frecuencia CAD que los casos de procedencia española, constituyendo una población más vulnerable con mayor riesgo de debut grave.
11. Dada la gran dificultad en la realización del trabajo sería de todo punto deseable establecer un registro oficial de pacientes pediátricos con DM1 en la Comunidad Valenciana para continuar realizando estudios epidemiológicos que ayuden a mejorar el diagnóstico y a conocer mejor la etiología de esta enfermedad.





**ABREVIATURAS**

**a.c.:** antes de Cristo

**Ac:** anticuerpos

**ADA:** Asociación Americana de Diabetes

**AEMET:** Agencia Estatal de Meteorología

**AGA:** alteración de la glucosa en ayunas

**ATG:** alteración de la tolerancia a la glucosa

**AVD:** Asociación Valenciana de Diabetes

**CAD:** cetoacidosis diabética

**CIE 9:** Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª revisión

**CMBD:** Conjunto Mínimo Básico de Datos

**CMDUP:** Conjunto Mínimo básico de Datos de Uso Poblacional

**DCCT:** Diabetes Control and Complications Trial

**DE:** desviación estándar

**DIAMOND:** Diabetes Mondiale

**DM1:** diabetes mellitus tipo 1

**DM2:** diabetes mellitus tipo 2

**DOCV:** Diari Oficial de la Comunitat Valenciana

**EURODIAB:** Europe and Diabetes

**GAD:** descarboxilasa del ácido glutámico

**GAIA:** Gestor de la Prestación Farmacéutica

**GVEP:** Grupo Valenciano de Endocrinología Pediátrica

**h-a:** habitantes-año

**HbA1c:** hemoglobina glicosilada

**HLA:** human leukocyte antigen

**IA2:** anticuerpos anti-tirosina-fosfatasa

**IAA:** anticuerpos anti-insulina

**ICA:** anticuerpos anti-islote

**IC95%:** intervalo de confianza al 95%

**IDF:** International Diabetes Federation

**INE:** Instituto nacional de Estadística

**kg:** kilo

**NGSP:** National Glycohemoglobin Standardization Program

**MODY:** Maturity Onset Diabetes of the Young

**OR:** Odds Ratio

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PAP:** pediatras de atención primaria

**PC:** péptido C

**PROSIGA:** Procedimiento de solicitud, tratamiento y cesión de datos de carácter sanitario en SIA-GAIA

**SED:** Sociedad Española de Diabetes

**SEEP:** Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

**SIA:** Sistema de Información de la Asistencia ambulatoria

**SIDA:** Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

**TTOG:** Test de Tolerancia Oral a la Glucosa

**UI:** Unidades Internacionales

**UDCA:** Unidad de Documentación Clínica y Admisión

**VIH:** Virus de la Inmunodeficiencia Humana

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>37</b>
<b>Introducción histórica.....</b>	<b>39</b>
<b>Criterios diagnósticos.....</b>	<b>43</b>
<b>Clasificación.....</b>	<b>44</b>
<b>Etiopatogenia.....</b>	<b>45</b>
<b>Epidemiología.....</b>	<b>48</b>
Estudios en España.....	52
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>63</b>
<b>Objetivo principal.....</b>	<b>63</b>
<b>Objetivos secundarios.....</b>	<b>63</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>65</b>
<b>Diseño del estudio.....</b>	<b>65</b>
Ámbito geográfico.....	65
Ámbito demográfico.....	69
Organización sanitaria.....	74
<b>Población a estudio.....</b>	<b>76</b>
Criterios de inclusión.....	76
Criterios de exclusión.....	76
Fuentes de información.....	76
Fuente principal.....	76
Fuentes secundarias.....	78
Datos recogidos.....	81
Datos generales de filiación.....	81
Datos clínicos de la enfermedad.....	81
Antecedentes familiares.....	81
Antecedentes personales.....	82
Origen de la sospecha de la enfermedad.....	82
Presentación clínica de la enfermedad.....	82
Datos analíticos específicos.....	83
Datos demográficos y medioambientales.....	84
Datos de prevalencia.....	85
<b>Calendario.....</b>	<b>86</b>
<b>Métodos estadísticos.....</b>	<b>87</b>
<b>Aspectos éticos.....</b>	<b>88</b>

<b>RESULTADOS .....</b>	<b>91</b>
<b>Fuentes de información .....</b>	<b>91</b>
<b>Resultados de la recogida de datos.....</b>	<b>94</b>
<b>Análisis descriptivo de las características generales de la muestra .....</b>	<b>96</b>
Aspectos generales de filiación.....	96
Edad y sexo.....	96
Procedencia de los progenitores .....	101
Aspectos clínicos de la enfermedad.....	107
Antecedentes familiares .....	107
Antecedentes personales.....	108
Origen de la sospecha de la enfermedad.....	109
Clínica cardinal y alteraciones analíticas al debut.....	111
Tiempo de evolución de los síntomas (demora diagnóstica).....	119
Aspectos analíticos específicos .....	122
Hemoglobina glicosilada (HbA1c).....	122
Reserva pancreática (péptido C) .....	124
Anticuerpos antipancreáticos.....	125
Aspectos demográficos y medioambientales .....	128
<b>Análisis de la incidencia .....</b>	<b>137</b>
Incidencia global por años.....	137
Incidencia global por provincias.....	139
Incidencia por Departamentos de Salud.....	140
Incidencia por sexos.....	143
Incidencia por grupos de edad.....	146
Incidencia por grupos de edad y sexo .....	150
<b>Prevalencia.....</b>	<b>152</b>
<b>COMENTARIOS DE LOS RESULTADOS .....</b>	<b>153</b>
<b>Fuentes de información .....</b>	<b>154</b>
<b>Características generales de la muestra .....</b>	<b>155</b>
Aspectos generales de filiación.....	155
Edad y sexo: análisis descriptivo de la muestra y datos de incidencia.....	155
Análisis de los casos con progenitores extranjeros.....	157
Aspectos clínicos de la enfermedad .....	161
Antecedentes familiares .....	161
Antecedentes personales.....	162
Origen de la sospecha de la enfermedad.....	162
Clínica cardinal .....	164
Aspectos analíticos.....	164
Tiempo de evolución de los síntomas hasta el diagnóstico .....	167
Aspectos analíticos específicos .....	168
Hemoglobina glicosilada (HbA1c).....	168
Reserva pancreática (péptido C) .....	169
Anticuerpos antipancreáticos.....	169
Aspectos demográficos y medioambientales .....	172
<b>Análisis de la incidencia a nivel geográfico.....</b>	<b>174</b>
<b>Análisis de la prevalencia.....</b>	<b>177</b>

---

<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>179</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>181</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>197</b>
<b>Consentimientos informados .....</b>	<b>197</b>
<b>Encuesta dirigida a los profesionales.....</b>	<b>200</b>
<b>Encuesta dirigida a los padres/tutores.....</b>	<b>202</b>
<b>Resolución del Comité de Ética .....</b>	<b>203</b>
<b>Resolución del procedimiento de clasificación del estudio .....</b>	<b>204</b>
<b>Datos demográficos.....</b>	<b>205</b>
Tablas de población por años, sexo y grupos de edad.....	205
Tablas de población por años, sexo y departamentos de salud.....	207
<b>Datos meteorológicos .....</b>	<b>228</b>
Temperatura media anual y precipitaciones en los años 2013 a 2017 en la Comunidad Valenciana .....	228
<b>ÍNDICE DE TABLAS .....</b>	<b>231</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>233</b>



## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica autoinmune que se caracteriza por una destrucción selectiva de las células beta pancreáticas, dando lugar a una deficiencia de insulina que provoca efectos metabólicos a corto y largo plazo, así como posibles complicaciones micro y macrovasculares que afectan a distintos órganos diana.

Es una de las enfermedades crónicas más importantes en la infancia, debido a su prevalencia y a sus características clínicas tanto al debut de la enfermedad como en su manejo posterior. Además, su incidencia se está incrementando a nivel mundial. Su etiología es multifactorial, implicando desde factores medioambientales hasta factores genéticos todavía poco esclarecidos. Es por ello que los estudios epidemiológicos cobran gran importancia ya que ayudan al estudio de la etiopatogenia y también a organizar planes de prevención.

Este trabajo tiene como objetivo describir las características de la DM1 en la población infantil y adolescente de la Comunidad Valenciana. Es la primera vez que se consigue recopilar un número significativo de casos en nuestro territorio, y constituye una oportunidad para conocer más sobre nuestra población.

Por un lado, se describen características del inicio de la enfermedad entendiendo como tal el momento del diagnóstico, especificando las alteraciones analíticas y los síntomas más frecuentes que presentan los niños antes del debut, que suelen ser muy característicos pero no siempre detectados. Interesa saber cuánto tiempo se tarda en realizar el diagnóstico, y quien lo sospecha primero, si la familia (lo que indicaría que tienen conocimiento de la enfermedad), el pediatra de atención primaria (primer nivel de asistencia e indicador de un buen funcionamiento de nuestra atención primaria pediátrica) o bien el pediatra de urgencias, que suele diagnosticar los casos más evolucionados. En este último

aspecto, la clínica más grave es la cetoacidosis diabética (CAD). Es la situación de mayor gravedad en el momento del diagnóstico y el objetivo de todos los pediatras debería ser evitarla al máximo. Se describe el número de niños que inician la enfermedad con CAD, y si ésta fue grave. Es importante objetivar si los casos con CAD descienden en el tiempo, lo que significaría que los médicos estarían más sensibilizados y la propia población tiene más conocimientos respecto a la diabetes.

También se recogen los datos analíticos específicos para establecer el grado de evolución de la enfermedad en el momento del debut y su relación con la clínica, así como datos demográficos, como la distribución por sexos y edades.

Al disponer de la mayoría de los casos de debut en el período estudiado se dan datos bastante fiables sobre incidencia global y desglosada por Departamentos de Salud y zonas geográficas.

Por último, los resultados obtenidos se han contrastado con otros estudios epidemiológicos buscando semejanzas o diferencias de las que extraer conclusiones, que pretenden ser de utilidad para ayudar a mejorar la asistencia a los pacientes con DM1 en nuestra comunidad.



## Introducción histórica

La primera referencia escrita sobre la diabetes fue encontrada en 1873 por el novelista alemán George Ebers, cerca de Luxor<sup>1</sup>. Se trataba de un papiro fechado hacia el 1553 a.c. en el cual está escrito todo lo que se sabía hasta la fecha de medicina. Se conserva en la biblioteca de la Universidad de Leipzig en Alemania y relata la existencia de enfermos que adelgazaban, tenían hambre continuamente, orinaban en abundancia y tenían mucha sed.

La siguiente referencia data de diez siglos después, en la India. En el libro de Ayur Veda Susruta se describe una extraña enfermedad propia de la gente rica, obesa, que comía mucho dulce y arroz y cuya orina se describe como pegajosa con sabor a miel, tanto que atraía a las hormigas y la denominaban “orina de miel”. Diferenciaba una diabetes que afectaba a las personas jóvenes y conducía a la muerte y otra que se daba en personas de mayor edad. En la misma época los médicos chinos también habían descubierto una enfermedad con las mismas características, sin haber encontrado la manera de evitar la muerte de los pacientes afectados.

Posteriormente en la Grecia del año 460 a.c. Hipócrates, a pesar de ser considerado el padre de la medicina, no hace referencia a ninguna sintomatología propia de la diabetes. Durante el Imperio Romano solo cabe destacar a Celso (30-50 a.c.) o a Galeno (130-200 a.c.), que interpretaron que la causa era renal.

En la Edad Media (siglos V al XV) los monasterios y sus monjes fueron los que custodiaron los conocimientos, filtrando la información que llegaba al pueblo. En esta época la cultura árabe se desarrolló más que la cristiana y destacó Avicena (980-1037), quien evaporó la orina de una persona con diabetes y vio que dejaba residuos con sabor a miel, describiendo también las complicaciones de la diabetes.

En el siglo XV en Europa fue Paracelso (1493-1541) quien estableció otro origen a la diabetes explicando que no era el riñón sino la sangre la causante de la enfermedad.

Otros hitos históricos fueron la diferenciación entre diabetes mellitus y diabetes insípida, a la que contribuyeron médicos de los siglos XVII y XVIII como Thomas Willis, Tomas Syderham o Dobson, quien realizó por primera vez estudios en grupos de pacientes. Thomas Cawley en 1788 fue el primero en establecer el origen en el páncreas.

En el siglo XIX, los estudios se centraron más en el páncreas como órgano causante. Estos estudios culminaron con los de Mering y Minschowky en 1889, quienes realizaron las primeras pancreatomecías a perros, y demostraron que sin páncreas los perros desarrollaban todos los síntomas de la diabetes de forma muy grave falleciendo en pocas semanas. Ya Langerhans en 1869 había descrito las células pancreáticas, y a partir de entonces el objetivo fue descubrir la presunta sustancia producida por dichas células que regulaba los niveles de glucosa en sangre.

En 1909 dos médicos españoles, Pi Suñer y Ramón Turró publicaron trabajos experimentales sobre los mecanismos contrarreguladores de la glucemia por parte de las catecolaminas<sup>2</sup>.

En 1921, dos jóvenes de la Universidad de Toronto llamados Frederick Banting y Charles Best, consiguieron por fin aislar la insulina y demostrar su efecto hipoglucemiante. Ligando el conducto pancreático de varios perros consiguieron obtener un extracto de páncreas libre de tripsina, y provocando una diabetes experimental en otros perros les administraron dicho extracto observando cómo se reducía o se anulaba la glucosuria en ellos. Por este gran descubrimiento recibieron el premio Nobel en 1923<sup>3</sup>.

Otro momento culminante fue el descubrimiento de la estructura de la molécula de insulina por Sanger mediante métodos de hidrólisis fraccionada y cromatografía en capa fina.

En 1922 fue tratado el primer paciente. Leonard Thompson, de 14 años de edad, consiguió vivir 13 años con tratamiento<sup>4</sup>. Durante el tratamiento se evidenció la necesidad de obtener extractos más purificados, ya que los disponibles provocaban numerosas reacciones adversas.

Los siguientes años revelaron que la obtención de insulina era muy costosa y no se podía obtener en cantidades suficientes. Tras la purificación de la molécula y su producción a gran escala hubo un cambio sustancial en el tratamiento, que pasó a estar disponible para todos los pacientes transformando la diabetes de una enfermedad mortal a una enfermedad crónica.

Los estudios siguientes se enfocaron en la obtención de moléculas más duraderas y purificadas, logrando mayor tiempo de acción aunque perdiendo en rapidez en su inicio.

En 1978, Riggs e Itakura obtuvieron la primera molécula de insulina humana biosintética a partir de *E.coli*. Desde entonces, se obtiene de forma recombinante de *E.coli* o de *Saccharomyces cerevisiae*.

En los últimos años el mayor avance ha sido tecnológico. Los dispositivos de infusión subcutánea de insulina y los sensores de monitorización intersticial iniciaron su desarrollo a mitad de la década de los años 60 y hoy en día han sido mejorados y se ha generalizado su uso, consiguiendo mayor calidad de vida y mejoría en el control de la enfermedad. El enfoque del tratamiento hacia el autocontrol de la diabetes ha conseguido que los pacientes pasen a ser más activos en el control y mejores conocedores de su enfermedad.

A su vez, se investiga en sistemas para restablecer la masa de células beta del páncreas y en inmunoterapias que intentan evitar el ataque autoinmune a las células pancreáticas productoras de insulina.

En la actualidad hay muchas vías de investigación a distintos niveles, pero la realidad es que la diabetes se sigue considerando una enfermedad autoinmune con muchos interrogantes en su origen y en los desencadenantes de su inicio clínico. Los factores epidemiológicos que están implicados todavía no se conocen del todo, y como en cualquier patología es fundamental conocerlos a fondo para poder llegar a un tratamiento definitivo.

## Criterios diagnósticos

Según los estándares de la ADA (American Diabetes Association) de 2018<sup>5,10</sup>, la diabetes se diagnostica si se cumplen alguno de los siguientes criterios:

1. Glucosa plasmática en ayunas igual o mayor a 126 mg/dl. Ayunas se define como ausencia de ingesta calórica en las últimas 8h.
2. Glucemia plasmática a las 2h de haber realizado un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) igual o mayor a 200 mg/dl. El test se realiza usando una solución de glucosa que contenga el equivalente a 75 gr de glucosa anhidra disuelta en agua.
3. HbA1c igual o mayor a 6,5%. El test se realizará usando un método certificado por la NGSP ([www.ngsp.org](http://www.ngsp.org)) y estandarizado según el estudio DCCT<sup>6</sup>.
4. En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, glucosa al azar igual o mayor a 200 mg/dl.

\*En ausencia de hiperglucemia inequívoca, los resultados deberán ser confirmados repitiendo el test.

Es importante tener en cuenta las interferencias en la determinación de HbA1c debidas por ejemplo a hemoglobinopatías como la anemia falciforme, embarazo y postparto, déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, VIH, hemodiálisis, transfusión o sangrado reciente o tratamiento con eritropoyetina. En esos casos este criterio no será válido y el diagnóstico deberá realizarse con glucosa plasmática.

Otra forma de confirmar el diagnóstico es encontrar dos test diferentes alterados en la misma muestra de sangre (por ejemplo glucosa en ayunas y HbA1c) o bien en dos muestras diferentes. Si se encuentran discordancias entre los dos test se deberá repetir el test alterado por segunda vez.

La cetoacidosis diabética (CAD) es un estado de descompensación metabólica grave debida al aumento de producción de cuerpos cetónicos (betahidroxibutirato y acetoacetato). Se produce cuando hay una deficiencia de insulina en relación a las hormonas contrarreguladoras, produciéndose hiperglucemia con una baja utilización periférica de la misma, con la consiguiente hiperosmolaridad. El aumento de la lipólisis y producción de cuerpos cetónicos causa cetonemia y acidosis metabólica.

Para el diagnóstico de CAD deben cumplirse los siguientes criterios<sup>7,8</sup>:

- hiperglucemia mayor de 250 mg/dl
- acidosis metabólica con pH venoso < 7,30 y/o concentración de bicarbonato < 15 mEq/l
- cetonemia
- cetonuria

Se clasifica<sup>9</sup> según la gravedad de la acidosis:

- Leve: pH <7.30 y bicarbonato <15 mmol/L
- Moderada: pH <7.2 y bicarbonato <10 mmol/L
- Grave: pH <7.1 y bicarbonato <5 mmol/L

## Clasificación

La diabetes se clasifica en las siguientes categorías, según consenso de la ADA<sup>10</sup>:

- Diabetes tipo 1: debida a destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas, que da lugar a una deficiencia absoluta de insulina.
- Diabetes tipo 2: debida a la pérdida progresiva de la secreción de insulina de las células beta en un contexto de resistencia a la insulina.

- Diabetes gestacional: es la que se diagnostica en el segundo o tercer trimestre del embarazo.
- Tipos específicos de diabetes:
  - Diabetes monogénica (diabetes neonatal y diabetes MODY)
  - Enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis quística, pancreatitis, etc).
  - Diabetes producida por sustancias químicas (glucocorticoides, fármacos utilizados en el tratamiento del VIH/SIDA o después de un trasplante de órganos).

Este trabajo se centra únicamente en diabetes tipo 1, la mayoritaria en la población pediátrica.

## **Etiopatogenia**

La DM1 es una enfermedad autoinmune en la que influyen factores genéticos y ambientales en su evolución. Su inicio clínico aparece cuando se ha destruido suficiente masa de células beta pancreáticas dando lugar a una deficiente producción de insulina (hasta su ausencia completa), siendo imposible mantener los niveles de glucemia adecuados en sangre. La hiperglucemia consiguiente, produce una cascada de alteraciones metabólicas responsables de los síntomas llamados “clínica cardinal”. Aunque no siempre la DM1 es inmunomediada, sí es así en la mayoría de los individuos afectados. Además, existe una predisposición genética, que tiene una relación estrecha con el sistema HLA, y se suman factores ambientales (enfermedades víricas como coxsakie, enterovirus, rubéola congénita, toxinas como las nitrosaminas, exposición temprana a proteínas de leche de vaca, gluten...), haciendo que la etiología de la DM1 sea multifactorial.

La historia natural de la enfermedad se inicia con una fase preclínica seguida de una fase clínica. La fase preclínica, o aquella en la que todavía no se manifiestan

los síntomas de la enfermedad, podemos dividirla en una fase de susceptibilidad genética y otra de autoinmunidad<sup>11</sup>:

1. Fase de susceptibilidad genética, donde todavía no hay más que una predisposición genética a la enfermedad. Los factores genéticos influyen en el riesgo de padecer DM1, que aumenta si existen familiares afectos, a pesar de que la mayoría de los pacientes con diabetes (hasta un 80%) no tienen familiares que la presenten. Se estima un riesgo de 0,4% si no existe historia familiar. Si la madre está afectada el riesgo de su descendencia aumenta al 1-4%. Si es el padre el afectado 3-8% de riesgo. Si son ambos padres el riesgo asciende hasta un 30%. En caso de hermanos gemelos dicigóticos, un 8%, mientras que si son monocigóticos la concordancia es de un 30% a 10 años del diagnóstico en el primer gemelo y hasta un 65% a la edad de 60 años. La DM1 se hereda ligada al HLA, siendo los genotipos de mayor riesgo (hasta 10 veces más) los siguientes: DR3/DR4, DQA1\*0301-DQB1\*0302 y DQA1\*0501-DQB1\*0201. Esta genética se encuentra en más de un 30% de la población con diabetes y en el 50% de los niños con diagnóstico a edad temprana. También se han descrito genes protectores: DQA1\*0102-DQB1\*0602.

2. Fase de autoinmunidad: los autoanticuerpos pueden estar presentes años antes del inicio de los síntomas. Durante la fase autoinmune se inicia la agresión a las células beta pancreáticas, produciendo una insulitis y un daño celular e iniciando su destrucción. La mayoría de los pacientes presentan anticuerpos anti-GAD y/o IA2 positivos, incluso en la fase prediabética. En esta fase la presencia de varios autoanticuerpos incrementa el riesgo de aparición de la enfermedad. La especificidad de la agresión autoinmune contra las células beta se puede explicar con algunas teorías. Una de ellas sería que el órgano diana actuaría de forma activa presentando antígenos, o bien dichos antígenos se dispersarían y serían presentados por células presentadoras de antígenos tras el daño celular. Por otra parte las células beta son muy sensibles al estrés oxidativo



y el ataque autoinmune junto la hiperglucemia ocasionarían aumento de radicales libres que actuarían sobre las células susceptibles.

Cuando se ha perdido cerca del 90% de la capacidad funcional de las células beta, se produce un déficit de insulina y aparece la clínica, distinguiendo cuatro fases:

1. Diabetes preclínica: se produce durante meses o años antes de la aparición de los síntomas. En esta fase se pueden detectar anticuerpos y también alteraciones de la glucemia sin cumplir criterios diagnósticos de diabetes. Posteriormente, a medida que se van reduciendo los niveles de insulina aparecen las primeras alteraciones metabólicas, la alteración de la glucosa en ayunas (AGA) y la alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG), incluidas en la llamada fase de “prediabetes”. En caso de detectar algún paciente en esta fase habría que hacer un diagnóstico diferencial entre DM1 preclínica, DM2, diabetes monogénica o hiperglucemia de estrés o secundaria a fármacos.

2. Presentación clínica: el llamado “debut” se refiere al inicio clínico, donde se detectan los síntomas que, en caso de avanzar en el tiempo sin haber llegado al diagnóstico, pueden provocar situaciones graves como la de cetoacidosis diabética. Por lo general, los síntomas más frecuentes son: poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso, aunque en ocasiones en los niños pueden ser distintos, como presentar anorexia en lugar de polifagia, o no presentar una gran pérdida de peso. Esto hace que en los niños, sobre todo en menores de cinco años, el diagnóstico de DM1 pueda ser difícil y se llegue con frecuencia a situaciones clínicamente graves.

3. Fase de “luna de miel” o remisión parcial: fase de reducción transitoria de las necesidades de insulina al iniciar el tratamiento, que ocurre en el 80% de los niños y adolescentes. En esta fase las glucemias permanecen más estables ya que todavía se dispone de reserva de insulina endógena, que actúa junto a la administrada con el tratamiento. Por definición, se considera aquella

fase en la que se necesitan menos de 0,5 UI de insulina por kg de peso y día y la hemoglobina glicosilada (HbA1c) es < 7%. Se presenta a los pocos días o semanas de haber iniciado la insulino terapia, y dura una media de 10-12 meses, máximo 2 años. Es más frecuente en niños más mayores y que debutaron sin CAD.

4. Fase crónica: es la fase en la que ya no queda reserva de células beta y por tanto no hay insulina endógena, debiendo ser administrada completamente mediante el tratamiento. Se produce de forma gradual y puede acelerarse por enfermedades intercurrentes.

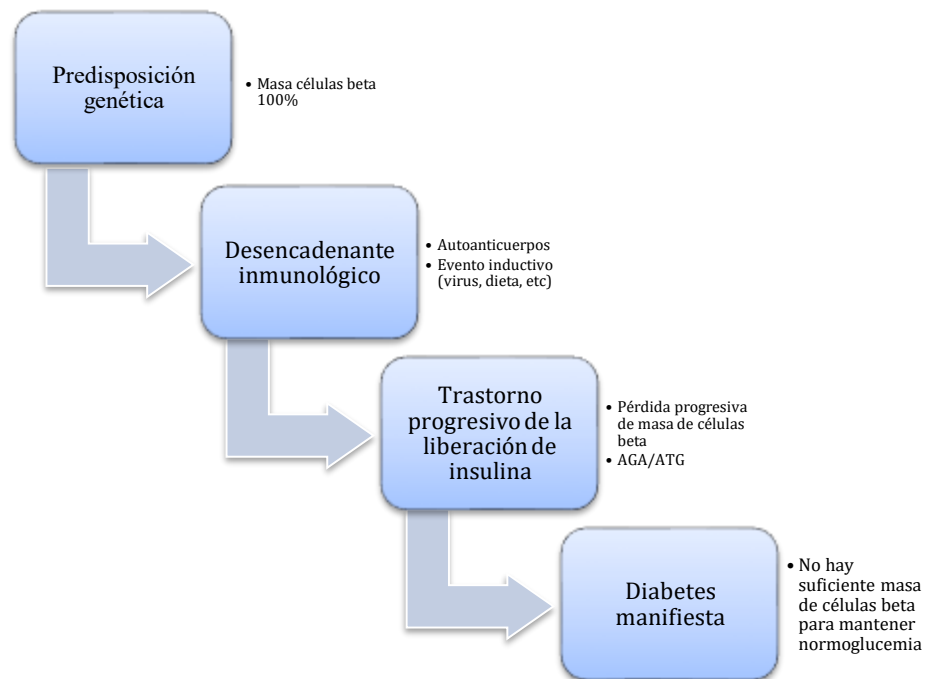


Figura 1 Historia natural de la DM1

## Epidemiología

Los primeros estudios epidemiológicos sobre DM1, iniciados antes de la década de los 70, fueron muy limitados y sin una metodología uniforme que hiciera posible las comparaciones y la obtención de conclusiones fiables. A partir de los

años 70 se empezaron a crear registros con criterios establecidos de estandarización. El primer grupo de trabajo que sentó las bases de los registros a nivel internacional fue el Diabetes Epidemiology Research International group (DERI) en 1983. Sobre todo se hizo hincapié en definir correctamente los casos, la población de estudio y en mejorar la exhaustividad utilizando fuentes secundarias. A partir de ahí surgieron proyectos multicéntricos coordinados por el DERI group para el estudio epidemiológico en niños menores de 15 años realizados con una metodología rigurosa y estandarizada: el estudio DIAMOND (DIAbetes MONDiale) y el estudio europeo EURODIAB (EURO and DIABetes), con Cataluña como representante de España en el proyecto<sup>12,13</sup>.

El proyecto DIAMOND se inició en 1970 continuando en la actualidad. Entre sus objetivos se encuentran recopilar información sobre incidencia, factores de riesgo, complicaciones y mortalidad por DM1, evaluar la eficiencia y eficacia de la atención sanitaria de la DM1 y establecer programas para perfeccionar los estudios epidemiológicos sobre DM1. En 1990 analizaron la incidencia de DM1 en niños y adolescentes menores de 14 años de 57 países. Colaboraron 112 centros. En total se diagnosticaron entre 1990 y 1999 43.013 casos en una población de 84 millones de niños. La incidencia ajustada por edad varió de 0,1/100.000/año en China y Venezuela a 40,9 en Finlandia. Además de demostrar la gran variabilidad en el mundo, se objetivó un incremento de incidencia comparando los períodos de 1990-1994 y 1995-1999 (de 2,4% a 3,4%), siendo la media de incremento anual de 2,8%. En Europa fue de 5,3% con una tendencia a disminuir con la edad. El grupo participante español, en Cataluña, diagnosticó 696 casos en el período 1990-1994, lo que resultó en una incidencia del 12,5/100.000/año, sin encontrar diferencias significativas por sexo.

En 2006 el proyecto DIAMOND publicó una clasificación de incidencia de uso mundial que se utiliza de forma extendida en todas las publicaciones epidemiológicas sobre DM1:

- Incidencia muy baja:  $<1/100.000$ /habitantes/año
- Incidencia baja:  $1-4,99/100.000$ /habitantes/año
- Incidencia intermedia:  $5-9,99/100.000$ /habitantes/año
- Incidencia alta:  $10-19,99/100.000$ /habitantes/año
- Incidencia muy alta:  $\geq 20/100.000$ /habitantes/año

El proyecto EURODIAB se inició en 1988. Se trató de un proyecto colaborativo a nivel europeo para el estudio de la incidencia de DM1 en la infancia. Inicialmente el objetivo era comprobar si existía realmente un gradiente norte-sur y recoger información sobre las causas y patogénesis de la enfermedad. Los primeros resultados se obtuvieron entre 1988 y 1991 en la fase EURODIAB-Sub-área A. Posteriormente, entre los años 1992 y 1996 el proyecto se denominó EURODIAB-ACE (Aetiological Contribution to Type I Diabetes on an Epidemiological basis) y después EURODIAB-TIGER (Type 1 Genetic Epidemiology Resource) entre 1996 y 1999. Participaron 28 países y se recogieron datos de unos 30.000 niños. Se vio que la incidencia ajustada por edad y sexo variaba ampliamente, entre  $4,6/100.000$  habitantes/año en el norte de Grecia a  $42,9$  en dos regiones de Finlandia. Las tasas de incidencia en el sur de Europa fueron mayores de lo que se pensaba antes del estudio y se encontró una incidencia inesperadamente elevada en Cerdeña, siendo de  $30,2$  casos/ $100.000$ /año, la segunda tasa más alta registrada en Europa. En el este de Europa se encontraron tasas de incidencia generalmente más bajas<sup>12</sup>. Posteriormente el Proyecto EURODIAB ha continuado el registro de nuevos casos y realizando estudios sobre datos epidemiológicos. En 2001 se determinó la incidencia de CAD, así como sus síntomas más frecuentes y la relación con la edad o la zona geográfica. Se concluyó que sólo en el 25% de los niños con CAD al debut de la enfermedad la duración de los síntomas fue menor de 2 semanas, y que esta proporción fue mayor en el grupo de menores de 5 años. La proporción de niños con CAD al diagnóstico fue del 40% con variaciones entre países, siendo mayor en los que disponían de

peores condiciones sanitarias. La incidencia de CAD se sugiere como un indicador de salud, siendo inversamente proporcional a la misma.

En 2009 se publicaron los resultados de la tendencia del período 1989-2003, estableciendo un incremento de la incidencia global anual del 3,9%, siendo mayor el aumento en los países de baja incidencia y menor en los países de más incidencia. También se realizó una predicción hasta el año 2020, en función de los resultados de incremento de incidencia que se objetivaron en los países que continuaron el registro los últimos 15 años. Por extrapolación, se vio que el incremento de incidencia iba a suponer un gran aumento de casos sobre todo en los menores de 5 años, llegando a un incremento de la prevalencia del 70%<sup>14</sup>. En 2012 se publicaron resultados de la tendencia hasta 2008, que confirmaban los datos anteriores. Posteriormente se han realizado estudios sobre complicaciones crónicas.

En estos proyectos se reguló la metodología a seguir para todos los estudios epidemiológicos sobre diabetes:

La fuente de datos poblacionales debe obtenerse de los censos de cada población, la edad de estudio debe comprender hasta los 14 años inclusive y como criterio de exclusión no deben estudiarse los niños que hayan iniciado el tratamiento con insulina fuera de la región geográfica a estudiar. En cuanto a la exhaustividad de la muestra se recomienda utilizar el método captura-recaptura excepto en los estudios en los que se puede garantizar que la única fuente utilizada recoge la mayoría de los casos. En la metodología estadística se debe realizar el ajuste de tasas por método directo utilizando una población de referencia estándar, en la que haya un número igual de individuos en cada grupo de edad y el análisis de los intervalos de confianza se hará asumiendo la distribución de Poisson ya que la DM1 se considera una enfermedad rara o de baja incidencia.

Los estudios epidemiológicos persiguen conseguir la mayor exhaustividad posible. Para poder obtener conclusiones sobre la incidencia de una enfermedad en una determinada población es necesario obtener todos los casos nuevos. En una

enfermedad como la DM1 esto se puede hacer obteniendo los datos directamente de distintas fuentes, como los médicos encargados de la atención a los pacientes, o bien de registros centralizados. Los estudios en los que se abarca una población pequeña tienen una fiabilidad muy alta ya que la fuente principal (el hospital de referencia) dispone de las historias clínicas de todos sus debuts, pero no son representativos de la comunidad autónoma al completo salvo en comunidades pequeñas donde solo hay un hospital de referencia. En comunidades autónomas con más de un hospital donde se atienden pacientes con DM1 y con gran población lo ideal es disponer de registros oficiales de la enfermedad.

### Estudios en España

No existen muchos estudios epidemiológicos en España realizados con metodología estandarizada y no hay ninguno todavía que abarque a todo el país, aunque es un objetivo de los grupos de trabajo de epidemiología de las principales sociedades científicas españolas, como la Sociedad Española de Diabetes (SED) y la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) . Según EURODIAB es uno de los países de incidencia moderada-alta. En el año 2013 se publicó un estudio en la Comunidad Autónoma de Aragón, donde se realizó una revisión de los principales trabajos realizados entre el 1 de enero de 2001 y el 30 de septiembre de 2013. En dicha revisión se describen las investigaciones más relevantes en cuanto a su metodología<sup>16</sup> (tabla 1).

**ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE DM1 EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN ESPAÑA  
2001-2013**

Comunidad autónoma	Área estudiada <sup>1</sup>	Periodo estudiado	Grupo de edad	Metodología del estudio	Incidencia comunicada (casos/10 <sup>5</sup> h-a)	Prevalencia estimada (casos/1.000 habitantes)	CAD (%)	Exhaustividad estimada (%)
Andalucía		2000-2009	<14 años	Registro.	20,76		30,29	
Aragón		1991-2010	<15 años	Registro.	17,05	1,1	36,6	98,65
Asturias		1991-1995	<14 años	Retrospectivo.	11,5			
Canarias		1995-1996	<15 años	Prospectivo. Captura-recaptura.	23,2			90,1
Cantabria		1990-2001	<15 años	Prospectivo. Captura-recaptura.	16,4	1,53 <sup>2</sup>		
		1998-2008	<14 años	Retrospectivo.	24,9 (2008) <sup>3</sup>		29,8	
Castilla-La Mancha		Junio de 2007- Mayo de 2008	<15 años	Prospectivo. Captura-recaptura.	27,6	1,44		98
Castilla y León		2003-2004	<15 años	Prospectivo. Captura-recaptura.	22,22	1,18		99,6
Cataluña		1989-2002	<15 años	Registro.	13,35			> 90
Comunidad Valenciana	Elda	1988-1992	<15 años	Retrospectivo.	16,7		77	
Extremadura	Badajoz	1992-1996	<15 años	Ambispectivo. Captura-recaptura.	17,6		34,8	99,5
	Cáceres	1988-1999	<14 años	Ambispectivo. Captura-recap.	16,8			99,2
	Mérida	2006-08 2008	<14 años	Retrospectivo.	22	0,95	34,6	

<b>Galicia</b>		2001-2010	<14 años	Prospectivo.	17,2		28,44	>99 <sup>4</sup>
<b>Madrid</b>		1997-2005	<14 años	Registro.	15,9			82,8
<b>Navarra</b>		1990-2011	<15 años	Retrospectivo. Captura-recaptura.	16,48		33,8	99,9
<b>País Vasco</b>	Vizcaya	1990-2011	<15 años	Ambispectivo. Captura-Recaptura.	11,6			99
<b>Región de Murcia</b>	Hospital Virgen de la Arrixaca	2003-2007	<11 años	Retrospectivo.	25,41 <sup>5</sup>		31,2	

**Tabla 1 Resumen de los estudios epidemiológicos de DM1 en menores de 15 años realizados en España en los últimos años**

Notas: No se han encontrado referencias sobre estudios realizados en Baleares ni La Rioja. 1: Se señala el ámbito del estudio cuando éste no corresponde a toda la comunidad autónoma. 2: Prevalencia estimada para el periodo 1990-1996. En la comunicación se cita únicamente la incidencia en el año 2008. 4: Estimación basada en la cobertura asistencial de los hospitales del Servicio Gallego de Salud. 5: La referencia utilizada describe la incidencia anual y su incremento a lo largo del periodo estudiado (De 18,5 a 30,3 casos/100.000 habitantes menores de 11 años en el periodo 2003 a 2007) sin citar la incidencia media anual, que se ha estimado calculando la media de las incidencias comunicadas para cada año del periodo.

Modificado de: Santiago Conde Barreiro et al. Registro de Diabetes Mellitus Tipo 1 en Aragón: 20 años de seguimiento. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2013; Volumen 4. Número 1.<sup>16</sup>

En este trabajo se ha realizado una revisión desde el 30 de septiembre de 2013 hasta octubre de 2019 inclusive, mediante una búsqueda en las siguientes fuentes: PubMed, Science Direct y Google Académico, con las palabras clave “diabetes mellitus tipo 1”, “incidencia” y “niños y adolescentes”, así como también revisión de las citas bibliográficas de los artículos y de todas las comunicaciones de los últimos congresos de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (2013-2019).



De esta forma se han encontrado los trabajos que se refieren a continuación clasificándolos por Comunidades Autónomas, con el objetivo de hacer la tabla comparable con la publicada por S. Conde Barreiro (tabla1). Se han incluido tanto estudios de toda la comunidad autónoma (sombreados en la tabla) como los realizados por hospitales de forma aislada (tabla 2).

**ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE DM1 EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN  
ESPAÑA 2013-2019**

CCAA	Área estudiada	Período	Grupo de edad	Metodología	Incidencia c/10 <sup>5</sup> h-a	Prevalencia c/1000 h	CAD %	Exhaustividad estimada%
Andalucía	Sevilla Sur	2012-2014	<15	Observacional descriptivo y retrospectivo	9,9		16,7	
	Jaén	2007-2013	<14	Retrospectivo			45,6	
	Toda la comunidad	2014	0-14 (<15 prevalencia)	Descriptivo Registro	23,5	1,7	32	100
Aragón	Toda la comunidad	1991-2010	<15	Descriptivo, captura-recaptura	17,05	1,1	36,6	98,65
	Toda la comunidad	1991-2017	<15	Registro	17,9	1,3	37,5	
	Barbastro	2013		Pacientes en seguimiento			40	
Asturias	Toda la comunidad	2002-2011	<15	Observacional, descriptivo-transversal	15,6	1,25		99,6

Estudio Epidemiológico de Diabetes Mellitus Tipo 1  
En Población Pediátrica de la Comunidad Valenciana

	Toda la comunidad	2014	<15	Descriptivo, transversal		1,25		
<b>Canarias</b>	Gran Canaria	2006-2014	<14	Descriptivo transversal y retrospectivo	29,8		34,2	100
<b>Cantabria</b>	Toda la comunidad	1995-2014	<14	Retrospectivo	14,1		42,3	
<b>Castilla y León</b>	Salamanca	2014	<15	Descriptivo retrospectivo			33	
<b>Castilla-La Mancha</b>	Guadalajara	2016	0-15	Retrospectivo pacientes en seguimiento			36,2	
	Toda la comunidad	2010-2015	<15	Registro. Observacional para prevalencia y prospectivo para incidencia	20,23	1,21		
<b>Cataluña</b>	Terrassa	2000-2012		Descriptivo retrospectivo			46,1 (<5a), 31,3 (>5a)	
	Palamós	1997-2015	<15	Descriptivo			57,1	
	Reus	2001-2016	<19	Descriptivo	15,8 (2001-2008) y 16,86 (2009-2016)			
	Toda la comunidad	2009-2013	<15	Registro prospectivo (EURODIAB)	16,1			

<b>Comunidad Valenciana</b>	Gandía	2004-2014	<15	Descriptivo retrospectivo	17,6		40,35	
	Alzira	2017	0-14	Descriptivo retrospectivo (pacientes en seguimiento)			43,64	
<b>Extremadura</b>	Toda la comunidad	2003-2007	<15	Retrospectivo	25,2			100
	Toda la comunidad	1996-2011	<14	Restrospectivo captura-recaptura	22,7		21	99,7
<b>Galicia</b>	Vigo	2001-2011	<15	Retrospectivo	14,7		44	
	Vigo (Pontevedra área sur)	1999-2019	<15	Descriptivo retrospectivo	16		28	
	Ferrol y Santiago de Compostela	2000-2018	<15	Observacional prospectivo	22 (2017)		30,8	
<b>La Rioja</b>	Logroño	2002-2012	0-14	Descriptivo			49,3	
<b>Baleares</b>	Mallorca	2010-2012	<15	Retrospectivo transversal	7,9	1,95 (2003-2012)		98,9
<b>Murcia</b>	Murcia	2003-2012	<11	Retrospectivo	30,14 (2008)		36,2	
<b>Navarra</b>	Toda la comunidad	2009-2016	<15	Prospectivo, captura-recaptura	21,5	0,95	34,6	96,08
	Toda la comunidad	1977-2016	<15	Descriptivo prospectivo-retrospectivo Captura-	14,99 (22,98 en 2016)			94,6-98,8

				recaptura				
<b>País Vasco</b>	Vizcaya	1990-2013	<15	Prospectivo-retrospectivo	10,7			99,1
	Barakaldo, Vizcaya	1997-2013	<15	Retrospectivo (CAD)			36	
	Vitoria, Álava	2000-2012	<14	Retrospectivo	10,8		40	100
	Vitoria, Álava	2000-2018	<15	Descriptivo, longitudinal	15,1		43	

**Tabla 2 Estudios epidemiológicos realizados en España entre septiembre 2013 y octubre 2019 en menores de 15 años.**

**Andalucía:**

Se ha encontrado un estudio limitado a un Departamento de Salud (Sevilla Sur) entre 2012-2014<sup>17</sup>. Además, se dispone del registro de DM1 para toda la comunidad, que publicó los datos más recientes en 2014<sup>18,19</sup>. Otras publicaciones recientes han analizado los costes directos de la DM1, los datos asistenciales y los recursos humanos de los que se dispone en esta región<sup>18,20</sup>.

**Aragón:**

Los datos de Aragón que se muestran en la tabla pertenecen al estudio de Conde Barreiro entre 1991 y 2010, y posteriormente a los resultados del registro con fecha 2017 y con una comparativa entre dos quinquenios: 1993-1997 y 2013-2017 publicados por el Gobierno de Aragón en octubre de 2018<sup>16,15,21,22</sup>.

Asturias:

Estudio en menores de 40 años entre 2002-2011, aportando los datos de niños de hasta 15 años de forma separada. Posteriormente ofrecen datos de prevalencia en 2014<sup>23,24</sup>.

Canarias:

La investigación más reciente se encuentra en la provincia de Gran Canaria, de 2006 a 2014<sup>25,26</sup>.

Cantabria:

Estudio entre 1995 y 2014, en el que se analiza la evolución de la incidencia y las características clínicas y epidemiológicas de la DM1 de los últimos 20 años en Cantabria en menores de 15 años<sup>27,28</sup>.

Castilla y León:

Se ha encontrado un trabajo comunicado en un congreso realizado en el Hospital de Salamanca<sup>29</sup> que no aporta resultados de incidencia.

Castilla-La Mancha:

Datos de dos trabajos, uno limitado a la provincia de Guadalajara que da su incidencia de CAD<sup>30</sup> y otro de toda la comunidad ofreciendo datos completos de incidencia y prevalencia así como las características del debut de los seis años posteriores a la creación de un registro oficial en Castilla-La Mancha<sup>31</sup>.

Cataluña:

En los últimos años se han publicado estudios de regiones concretas, como Terrassa, Palamós o Reus, que ofrecen datos epidemiológicos de sus áreas de salud<sup>32</sup><sup>33,34</sup>. Los datos de incidencia estandarizada entre los años 2009-2013 y procedentes del registro catalán se publicaron por el grupo EURODIAB en 2019<sup>35</sup> y se

encuentran disponibles en la página web del Observatori del Sistema de Salut de Catalunya<sup>112</sup>.

Extremadura:

Datos epidemiológicos entre los años 2003-2007 publicados en 2014, en menores de 15 años. Posteriormente tesis doctoral que estudia los años 1996-2011<sup>36,37</sup>.

Galicia:

Se han encontrado en este periodo tres trabajos sobre áreas de salud de la comunidad gallega <sup>38,39,40</sup>.

La Rioja:

Hasta la fecha no se había realizado ningún estudio en esta comunidad. Revisan 10 años, no dan cifras de incidencia pero sí dan datos de CAD<sup>41</sup>.

Baleares:

Trabajo retrospectivo que estudia la incidencia en Mallorca entre los años 2010 y 2012 y también la prevalencia estimada entre los años 2003 y 2012<sup>42</sup>.

Murcia:

Epidemiología de un hospital de referencia que atiende a más de la mitad de los niños menores de 11 años de su comunidad<sup>59</sup>.

Navarra:

Datos epidemiológicos entre los años 2009 y 2016 de niños y adultos. Posteriormente investigación sobre las variaciones cíclicas de la enfermedad abarcando desde 1997 a 2016<sup>43,44</sup>.

#### País Vasco:

Varios estudios: trabajo de investigación realizado en Vizcaya que abarca desde 1990 hasta 2013 y otro entre 1997 y 2013 que da datos de incidencia de CAD<sup>45,46</sup>. Trabajo realizado en Vitoria entre 2000-2012 con datos de incidencia y de CAD<sup>47</sup>. Estudio en Hospital de Álava entre 2000 y 2018 teniendo en cuenta población inmigrante y su repercusión en la incidencia de su región<sup>48</sup>.

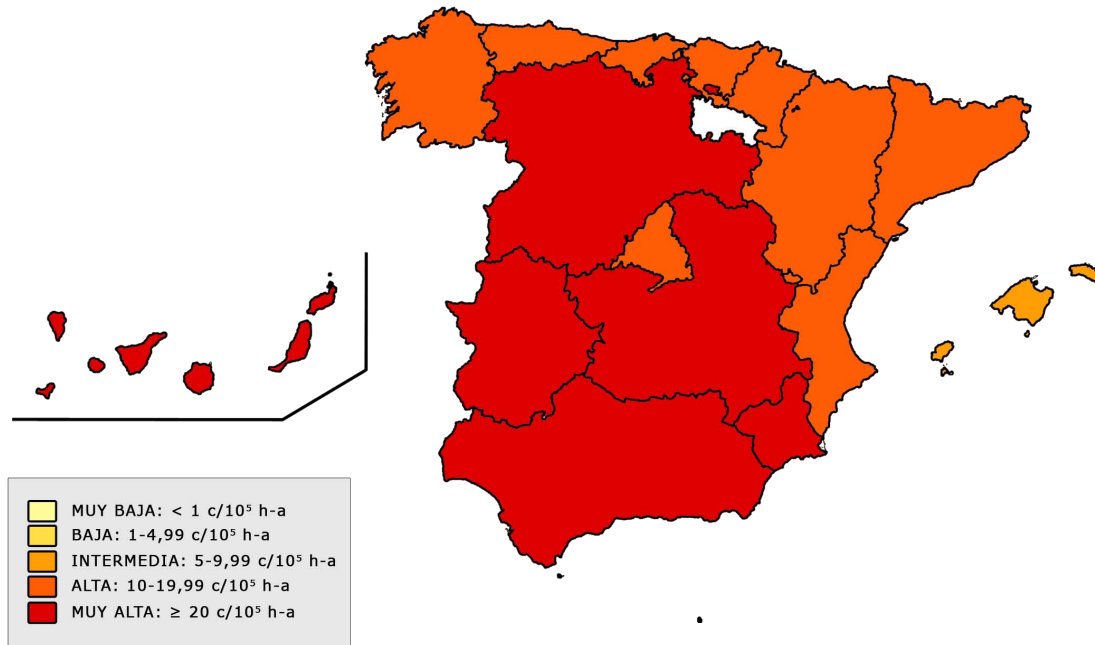
#### Comunidad Valenciana:

Existen pocos trabajos e insuficientes para poder describir las características de la DM1 en la Comunidad Valenciana. Los primeros fueron los del Hospital de Elda (Alicante), donde analizaban el porcentaje de CAD al diagnóstico entre 1992-1998<sup>49</sup> y comprobaban después<sup>50</sup> una disminución de la misma tras haber puesto en marcha medidas para mejorar el diagnóstico en urgencias.

Se encontraron varios trabajos colaborativos, entre ellos uno realizado por cuatro hospitales de España en el que participó el Hospital Clínico Universitario de Valencia<sup>51</sup> donde se estudió la incidencia de CAD entre los centros. Este hospital valenciano también colaboró en otro trabajo español en 2002<sup>52</sup> donde se abordaron los problemas diagnósticos en el debut del niño y adolescente con DM1 encontrando todavía un alto porcentaje de debuts con CAD y planteando un problema de retraso en la detección de la enfermedad con el riesgo que esto supone.

Entre los más recientes encontramos el publicado por el Hospital Francesc de Borja (Gandía)<sup>53</sup>, muy amplio en cuanto al período revisado aunque limitado por la escasa población estudiada, analizando la incidencia de su zona y el porcentaje de CAD, y el realizado en Alzira sobre sus pacientes en seguimiento en 2017<sup>54</sup>.

No encontramos estudios que abarcaran como objetivo toda la población de la Comunidad Valenciana, por lo tanto ninguno de los anteriormente descritos podría extrapolarse a lo que ocurre realmente en nuestra población.



**Tabla 3 Mapa de España de incidencia estimada por Comunidades Autónomas**

Mapa en el que se ilustra la incidencia comunicada por cada Comunidad Autónoma en los trabajos más recientes y/o disponibles con mejor metodología. Referencias de los estudios: Galicia<sup>55</sup>. Asturias<sup>56</sup>. Cantabria<sup>28</sup>. País Vasco<sup>48</sup>. Navarra<sup>44</sup>. Aragón<sup>16</sup>. Cataluña<sup>35</sup>. Castilla y León<sup>57</sup>. Castilla-La Mancha<sup>31</sup>. Madrid<sup>58</sup>. Extremadura<sup>37</sup>. Murcia<sup>59</sup>. Andalucía<sup>19,60</sup>. Baleares<sup>42</sup>. Canarias<sup>25</sup>. Comunidad Valenciana<sup>49</sup>. La Rioja<sup>41</sup> (nota: en el estudio de La Rioja no ofrecen el dato de incidencia, por lo que esta comunidad aparece en blanco en el mapa).



## OBJETIVOS

### Objetivo principal

1. Conocer características epidemiológicas de la DM1 pediátrica de la Comunidad Valenciana en el período 2013-2017

### Objetivos secundarios

1. Conocer la incidencia estimada en la Comunidad Valenciana durante el período 2013-2017
2. Conocer las diferencias de incidencia en función de las diversas áreas geográficas de la Comunidad Valenciana
3. Analizar la influencia del sexo, edad y antecedentes personales y familiares asociados
4. Describir y analizar los aspectos clínicos y analíticos del inicio de la enfermedad en una población pediátrica de la Comunidad Valenciana
5. Valorar la repercusión del ámbito donde se sospecha la enfermedad
6. Comparar los casos según la procedencia de sus progenitores
7. Aportar información de apoyo a la planificación y a las actuaciones de mejora en DM1 en la edad pediátrica



# MATERIAL Y MÉTODOS

## Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional descriptivo en la población de la Comunidad Valenciana. Comprende dos partes:

- Estudio prospectivo en el año 2017
- Estudio retrospectivo entre 2013 y 2016

De esta manera se analizan las características del debut de la enfermedad en el período estudiado, así como la evolución de su incidencia.

## Ámbito geográfico

La población del estudio es la pediátrica de la Comunidad Valenciana, en concreto los niños menores de 15 años.

La Comunidad Valenciana es una comunidad autónoma española, situada en el centro-este de la península ibérica, en el litoral del mar Mediterráneo (figura 2).

Limita al norte con Cataluña, al oeste con Aragón (Teruel) y Castilla-La Mancha (Cuenca y Albacete), al este con el mar Mediterráneo y al sur con Murcia. Consta de tres provincias (figura 3); de norte a sur: Castellón, Valencia y Alicante, siendo la capital Valencia.

Es la octava Comunidad Autónoma de España por superficie, con 23.255 km<sup>2</sup>.

El relieve de la Comunidad Valenciana quedó definido durante la orogénesis alpina. Se localiza en torno a dos importantes sistemas montañosos: el Sistema

Ibérico por el norte y las Cordilleras Subbéticas por el sur. Todo el lado este se organiza en torno a la costa mediterránea. Aunque predomina un relieve montañoso, no existen importantes elevaciones. La estructura del Sistema Ibérico la podemos subdividir en dos grandes áreas: las montañas de Castellón y las cuencas del río Turia y el río Júcar. Las Cordilleras Subbéticas afectan sobre todo a la provincia de Alicante, y tienen una orografía más escarpada. Las costas se clasifican en costas bajas (poco profundas, en torno a la llanura litoral, con marismas y zonas pantanosas) y costas altas (más profundas y septentrionales).



**Figura 2 Localización geográfica de la Comunidad Valenciana**

Fuente: Ayuntamiento de Valencia ([www.ayuntamientovalencia.org](http://www.ayuntamientovalencia.org))



**Figura 3 Mapa provincial de la Comunidad Valenciana**

Fuente: Instituto Cervantes ([eee.cervantes.es](http://eee.cervantes.es))

El clima se divide en cuatro zonas, basándonos en la clasificación de Köppen<sup>61</sup>: clima mediterráneo típico, clima mediterráneo seco, clima mediterráneo continentalizado y clima de montaña. El clima mediterráneo típico se extiende por todo el litoral norte y centro desde Vinaroz hasta Denia, con inviernos no muy fríos debido al efecto suavizador de la temperatura que ejerce el mar, veranos bastante secos y calurosos, y precipitaciones que se concentran en primavera y otoño, con riesgos de gota fría en esta última estación. El clima mediterráneo seco ocupa la zona desde el norte de Alicante hasta el extremo final de la Comunidad Valenciana, tiene temperaturas altas en verano y muy suaves en invierno, con lluvias muy escasas, y presenta zonas más áridas en el sur de la provincia de Alicante. El clima mediterráneo continentalizado es el propio del interior de la Península y se extiende por las zonas más lejanas al mar Mediterráneo, con inviernos fríos, veranos más cálidos que en clima mediterráneo típico y precipitaciones escasas, pudiendo ser en forma de nieve en los meses de invierno. Por último, el clima de montaña se da en las zonas más altas de la provincia de Castellón, y se rige por la altitud, presentando precipitaciones abundantes y en forma de nieve en invierno (figura 4)<sup>62</sup>.

La temperatura promedio es de 17,4°C y la precipitación media aproximada es de 445 mm. Las temperaturas medias varían durante el año en 13,8°C, siendo agosto el mes más cálido con temperaturas medias de 24,9°C y febrero el más frío, con temperaturas medias de 11,1°C. El mes más seco es julio mientras que octubre es el de mayores precipitaciones (tabla 36 en Anexos).

### ZONAS CLIMÁTICAS DE LA COMUNIDAD VALENCIANA



**Figura 1 Zonas climáticas básicas de la Comunidad Valenciana.**

Fuente: Memoria de Gestión de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut pública, 2017 <sup>62</sup>

## Ámbito demográfico

La Comunidad Valenciana consta de 4.935.010 habitantes (Portal Estadístico de la Generalitat Valenciana). Es la cuarta comunidad autónoma de España por densidad de población, constituyendo el 10,6% de la población española. La población extranjera representa el 13,56% (INE 2016). La demografía valenciana es mayoritariamente urbana, con gran influencia de migraciones por el turismo y con tendencia a concentrarse en poblaciones costeras, predominando la mayor densidad de población en las comarcas de L'Horta (provincia de Valencia), L'Alacantí y El Baix Vinalopó (estas últimas en la provincia de Alicante) (figura 5). Desde 1960 se incrementó considerablemente la población, llegando a doblarse en el año 2014.

La estructura a nivel de la pirámide demográfica muestra, con los datos de 2017, un descenso de la población joven por el descenso de la natalidad, aumento de población adulta de entre 35 y 45 años, y aumento de la población de tercera edad por el aumento de la esperanza de vida. En cuanto al sexo, predominan los varones en el grupo de niños y adultos (nacen más niños y la inmigración es mayoritariamente masculina), pero la esperanza de vida es mayor en las mujeres por lo que el grupo de tercera edad es de predominio femenino (figura 6). No hay diferencias con la pirámide de 2019, por lo que la estructura de la población se mantiene estable. Existe un aumento progresivo de la inmigración durante el período estudiado. Por país de nacionalidad, en 2017 fueron los procedentes de Rumanía, Marruecos y Reino Unido los mayoritarios. Desde entonces hasta la actualidad, ha aumentado la inmigración de Marruecos situándose en primer lugar, seguido de Colombia (figuras 7, 8 y 9). La mayoría de los extranjeros residen en la provincia de Alicante, superando en casi 100.000 a los de la provincia de Valencia.

### DENSIDAD DE POBLACIÓN

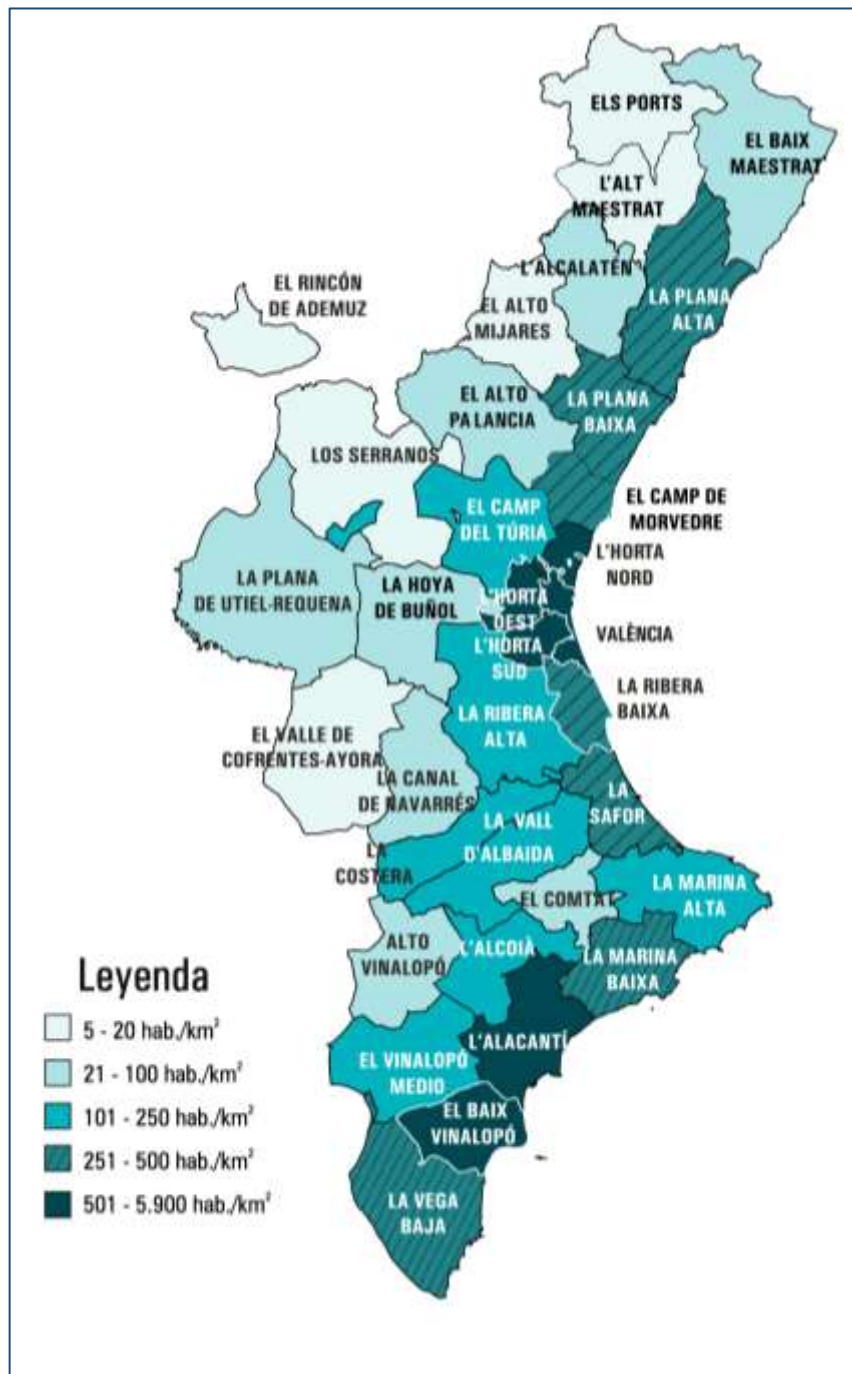


Figura 5 Mapa de densidad de población de la Comunidad Valenciana (hab./km²) distribuida por comarcas en 2018.

Fuente: Portal Estadístico de la Generalitat Valenciana.



**DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN DE LA COMUNIDAD VALENCIANA 2013-2019**

**Población**

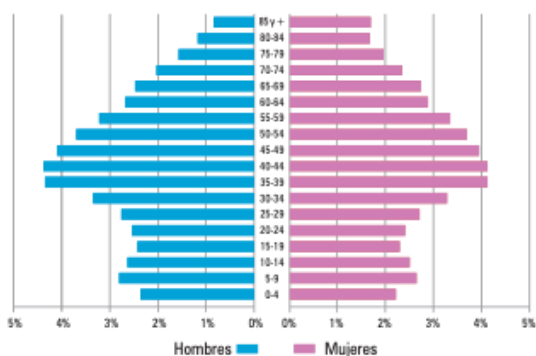
Año	Total	Hombres	Mujeres	CV/E (%)
2013	5.113.815	2.534.539	2.579.276	10,9
2014	5.004.844	2.475.081	2.529.763	10,7
2015	4.980.689	2.460.805	2.519.884	10,7
2016	4.959.968	2.448.748	2.511.220	10,7
2017*	4.935.010	2.433.000	2.502.010	10,6

\*Datos provisionales.

Año	Total	Hombres	Mujeres	CV/E (%)
2015	4.980.689	2.460.805	2.519.884	10,7
2016	4.959.968	2.448.748	2.511.220	10,7
2017	4.941.509	2.436.203	2.505.306	10,6
2018	4.963.703	2.446.383	2.517.320	10,6
2019*	5.000.868	2.464.016	2.536.852	10,6

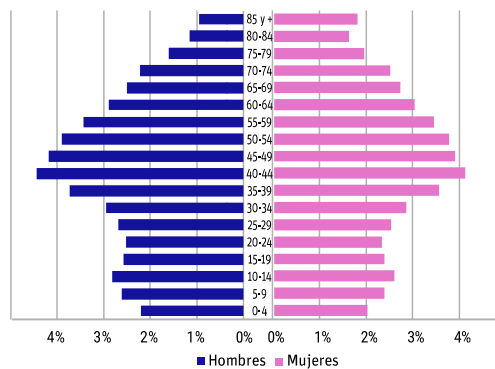
\* Datos provisionales.

**Población por sexo y edad, 2017\***



\*Datos provisionales.

**Población por sexo y edad 2019\***



**Figura 6 Distribución de la población de la Comunidad Valenciana con la evolución entre los años 2013-2017 y 2015-2019. Pirámide poblacional por sexo y edad de los años 2017 y 2019.**

Fuente: Portal Estadístico de la Generalitat Valenciana.

**MIGRACIONES DE LA COMUNIDAD VALENCIANA 2013-2017**

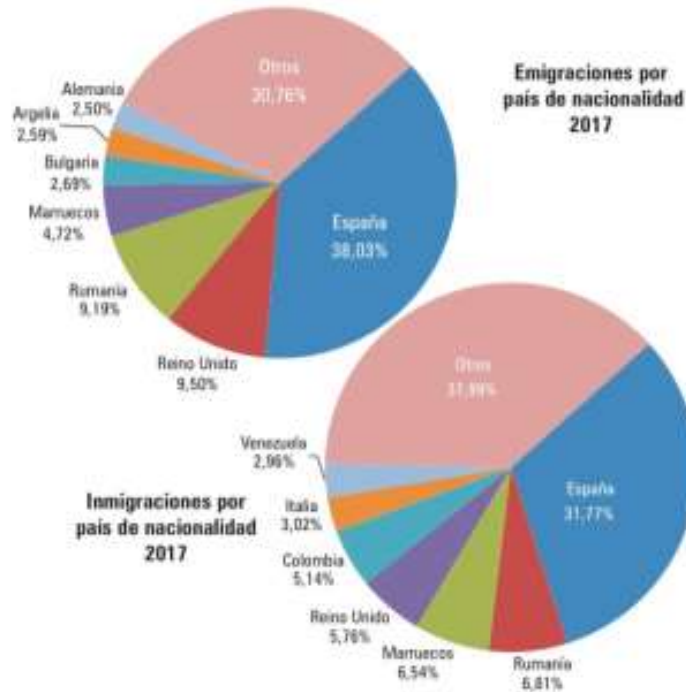


Figura 7 Migraciones en la Comunidad Valenciana entre los años 2013-2017 según las nacionalidades más frecuentes.

Fuente: Portal Estadístico de la Generalitat Valenciana

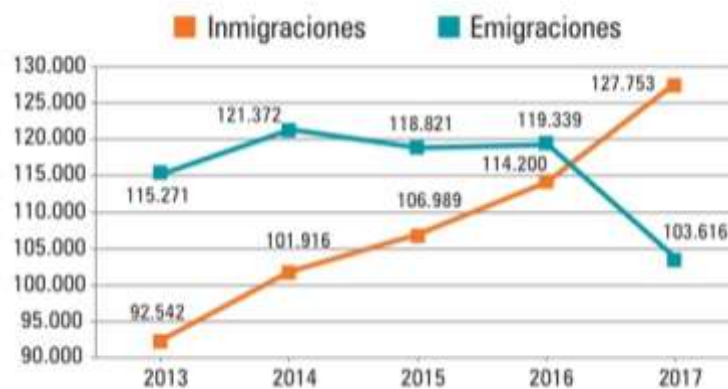


Figura 8 Evolución de las emigraciones e inmigraciones en la Comunidad Valenciana entre los años 2013-2017 (periodo de estudio).

Fuente: Portal Estadístico de la Generalitat

MIGRACIONES DE LA COMUNIDAD VALENCIANA 2014-2018

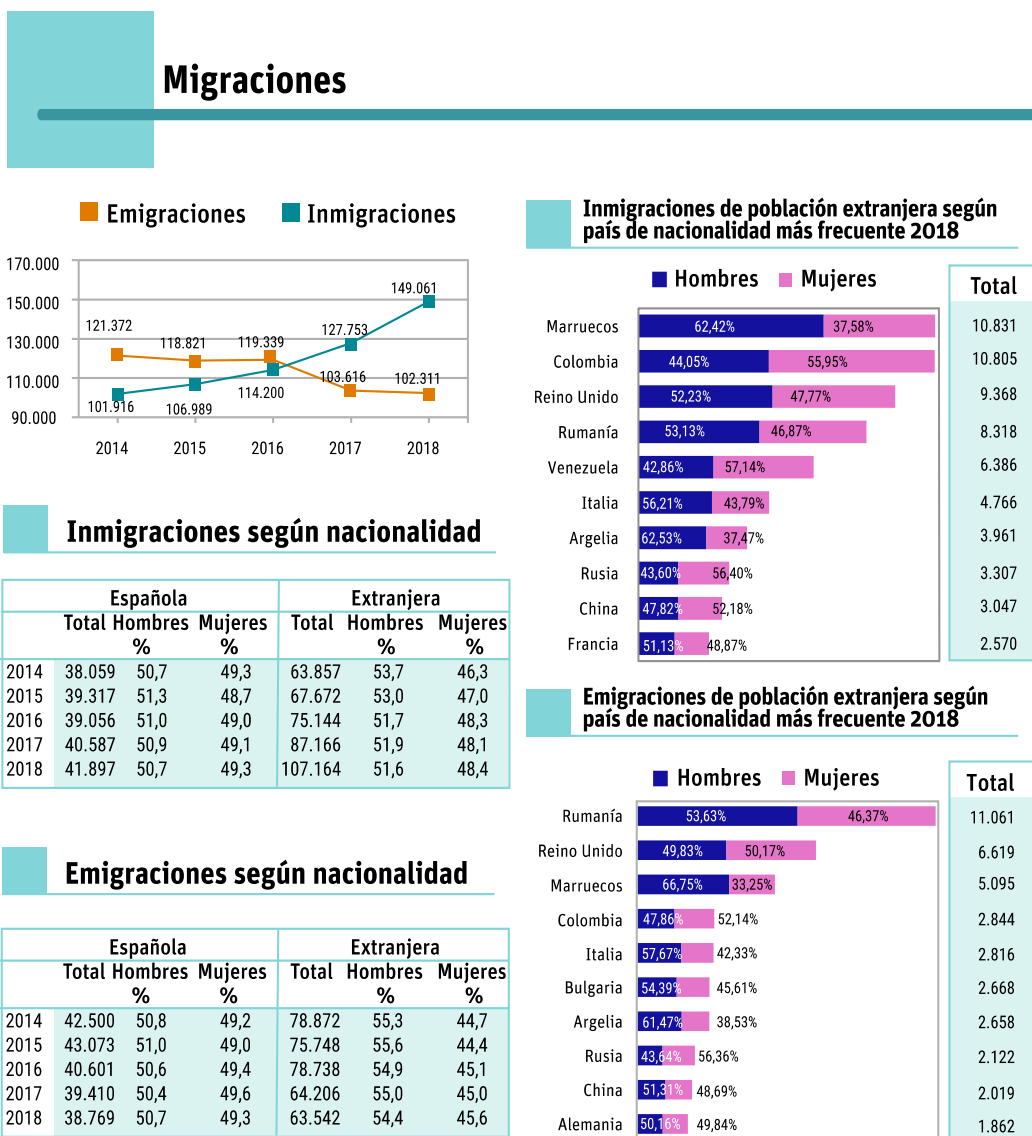


Figura 9 Migraciones en la Comunidad Valenciana entre los años 2014-2018 y gráficas según las nacionalidades más frecuentes.

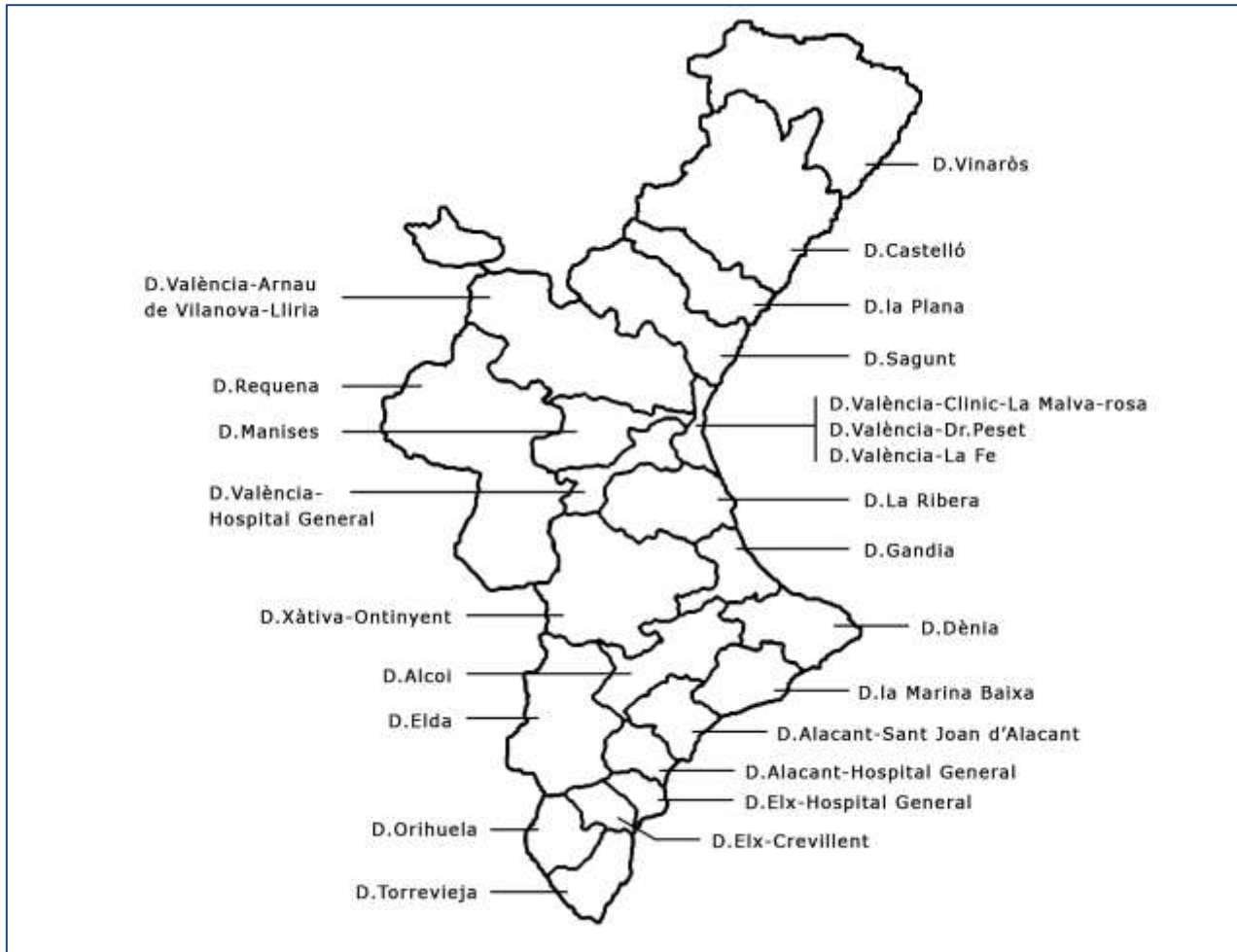
Fuente: Portal Estadístico de la Generalitat Valenciana.

## Organización sanitaria

A nivel sanitario, la estructura se compone del acceso inicial a través de los centros de salud y consultorios de Atención Primaria. Hay 244 centros de salud y 569 consultorios distribuidos en distintos departamentos y zonas de salud en la Comunidad Valenciana. Además disponen de unidades de apoyo, como unidades de rehabilitación, odontología preventiva, salud mental, etc.

Existe atención especializada de carácter ambulatorio a través de centros sanitarios integrados, centros de especialidades y actividad ambulatoria hospitalaria. En régimen de internado hay 28 hospitales generales y 6 hospitales de media y larga estancia. No en todos hay Servicio de Pediatría con consulta especializada de Endocrinología Pediátrica donde hacer el seguimiento de los niños y adolescentes con DM1. La distribución de este sistema se realiza en 24 Departamentos de Salud (figura 10).

**DEPARTAMENTOS DE SALUD DE LA COMUNIDAD VALENCIANA**



Modificado de: Organización territorial Generalitat Valenciana. [www.san.gva.es](http://www.san.gva.es).

**Figura 10** Mapa de los Departamentos de salud de la Comunidad Valenciana.

## **Población a estudio**

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de la Comunidad Valenciana en edad pediátrica (menores de 15 años), entre los años 2013 y 2017 ambos incluidos.

### **Criterios de inclusión**

- Niños menores de 15 años en el momento del diagnóstico de la enfermedad
- Debut de DM1 definida según los criterios de la ADA<sup>10</sup>
- Residir en la Comunidad Valenciana en el momento del debut y durante los 6 meses previos al diagnóstico

### **Criterios de exclusión**

Se han excluido todos los pacientes que no residían en la Comunidad Valenciana al menos durante los 6 meses previos al diagnóstico para minimizar otra influencia ambiental de fuera de nuestra comunidad. También se han excluido los extranjeros que no residieran en la Comunidad Valenciana al menos un año antes. Se excluyen otros tipos de diabetes que no sean DM1.

### **Fuentes de información**

#### ***Fuente principal***

La fuente principal de información ha sido la declaración de los médicos especialistas en Endocrinología Pediátrica de hospitales de la Comunidad Valenciana por medio de encuesta pseudoanonimizada ( figura 66 en Anexos ).

Por las características del debut de la enfermedad en niños y adolescentes siempre se requiere una atención urgente con la consiguiente hospitalización, que en

muchas ocasiones tiene lugar en cuidados intensivos. Posteriormente el seguimiento de los pacientes continúa en las mismas unidades o en algún caso en otro hospital que disponga también de unidad especializada en Endocrinología Pediátrica. Este hecho es una constante en nuestro medio y nos garantizó la seguridad de haber contactado con todas las unidades donde diagnostican y/o se realiza seguimiento de niños y adolescentes con DM1.

Al iniciar el estudio, se invitó a todos los profesionales pediatras-endocrinólogos mediante correo electrónico explicando los objetivos del estudio y solicitando su colaboración. Asimismo, en sucesivas reuniones periódicas a las que asisten dichos profesionales (reuniones del Grupo Valenciano de Endocrinología Pediátrica GVEP), se explicó el diseño del estudio y se aclararon todas las dudas que pudieran surgir sobre la encuesta y los objetivos. A los que no acuden asiduamente a las reuniones del GVEP se les contactó también por correo electrónico. En conclusión, se remitió la encuesta a todos los hospitales, tanto públicos como privados, que suponen 27 centros.

Se diseñó un cuestionario de recogida de datos que fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Dr. Peset previamente a su difusión (figura 66, documento en Anexos).

A través de una página web privada se permitió el acceso a la encuesta mediante una clave. Los datos introducidos se recogieron automáticamente en una base de datos que únicamente pudo ser vista y modificada por el investigador principal.

Los profesionales que recibieron la encuesta contestaron enviando de esta forma los datos de cada uno de los pacientes que tuvieron el debut de la enfermedad durante los años de estudio, actuando de esta manera como investigadores colaboradores.

Periódicamente se proporcionaron resúmenes de sus casos introducidos a cada investigador colaborador para así corregir los posibles errores cometidos y contrastar la información.

### ***Fuentes secundarias***

Las fuentes secundarias consultadas, independientes de la fuente principal, fueron:

- Conselleria de Sanitat de la Comunidad Valenciana, mediante el procedimiento de solicitud de datos de información sanitaria PROSIGA (SIA-GAIA), sobre menores de 15 años con diagnóstico de DM1 activo durante los años de estudio. Se solicitó desde el año 2003 para así disponer de todos los pacientes menores de 15 años y después eliminar aquellos que ya habían sido diagnosticados antes del 2013 (primer año de recogida de datos). Posteriormente se pidieron sólo los datos de incidencia entre los años 2013-2017 inclusive para facilitar el proceso. La solicitud finalmente fue denegada por el tipo y la cantidad de datos solicitados.

La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios estratifica los pacientes a través de la integración de la información del sistema de información ambulatorio (SIA-GAIA) y los datos de CMBD hospitalario, generando un Conjunto Mínimo Básico de Datos de Uso Poblacional (CMDUP). A través del módulo GAIA de gestión de la prestación farmacéutica se recogen los datos de utilización de medicamentos y de gasto farmacéutico ambulatorio. Las variables utilizadas son los datos socio-demográficos (como el centro de salud y el departamento de salud), datos de utilización del sistema sanitario (como el número de contactos en atención primaria, urgencias o número de ingresos hospitalarios y tipo de ingreso), datos de morbilidad (como el diagnóstico principal al ingreso y diagnósticos secundarios según la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª revisión-CIE 9), datos de utilización de medicamentos (como el número de



tratamientos ambulatorios vigentes), datos de gasto farmacéutico y datos de mortalidad.

El procedimiento para la solicitud de datos se realiza a través de la plataforma PROSIGA (SIA-GAIA) de forma on-line a través de una solicitud formal recogida en la Resolución 6 de febrero de 2012 y publicada en el DOCV número 6719 de fecha 22.02.2012.<sup>63</sup>

- Conselleria de Sanitat. Direcció General de Salut Pública: se solicitaron los datos poblacionales de la Comunidad Valenciana desglosados por sexos, grupos etarios y Departamentos de Salud al Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias de la Direcció General de Salut Pública.

- ALUMBRA: es el sistema de información para los departamentos de la Conselleria de Sanitat. Permite analizar los indicadores definidos en los distintos módulos de Atención Primaria, desglosados por Departamento, Zona, Centro y Servicio, incluyendo desgloses adicionales y específicos para cada indicador. Nos dirigimos a la Unidad de Documentación Clínica y Admisión (UDCA) de nuestro hospital (H. U. Dr. Peset) para solicitar los datos no obtenidos a través otras fuentes, en concreto los datos de un hospital de referencia de la Comunidad Valenciana. El acceso requería la conformidad de dicho hospital y no se obtuvo, por lo que no fue posible utilizar esta fuente.

- INE: el Instituto Nacional de Estadística en su página web oficial permite el acceso a datos abiertos en su apartado de Demografía y Población. En la Estadística del Padrón continuo se pueden consultar las estadísticas nacionales, por comunidades autónomas, provincias y municipios, pudiendo clasificar los datos por grupos de edad y sexo, además de poder acceder a datos de población de nacionalidad extranjera residente en nuestro país<sup>64</sup>. Se puede acceder a los datos en forma de tablas de forma directa filtrando las variables deseadas. Además, es posible dirigirse al INE mediante correo electrónico solicitando datos que no están disponibles de forma abierta.

- Base de Datos Clínicos de Atención Primaria (BDCAP): base de datos perteneciente al Sistema Nacional de Salud, incluida en el Portal Estadístico del Ministerio de Sanidad y Consumo y construida con fines estadísticos y de investigación con el consenso de todas las comunidades autónomas y del Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INGESA). Recaba anualmente información clínica normalizada sobre la atención prestada por el nivel de Atención Primaria, procedente de una amplia muestra aleatoria (en torno al 10 %) de las historias clínicas y es representativa de cada comunidad autónoma. Está disponible de forma interactiva la información codificada sobre los problemas de salud activos cada año así como otras variables. Como “problemas de salud” se incluyen aquellos que han estado “activos” en el año de estudio y que constan registrados en la historia clínica de forma codificada. Se considera activo, bien por tratarse de un problema crónico permanente (que sería el caso de la DM1) o que, siendo de muy larga duración permanece abierto en el año de estudio, o bien por tratarse de un problema agudo registrado en el periodo temporal correspondiente. Los problemas de salud se etiquetan según la clasificación internacional en atención primaria (CIAP2), que incluye tanto diagnósticos como signos y síntomas.

- Asociación Valenciana de Diabetes (AVD): participó aportando datos epidemiológicos anónimos recogidos a través de una encuesta que hicieron llegar a los padres de niños asociados (documento en Anexos). Se diseñó un cuestionario similar al enviado a los profesionales pero dirigido a los padres pertenecientes a la AVD. Recogía los mismos datos pero con preguntas adaptadas a no profesionales de la salud. Se difundió a través de la AVD recogiendo previamente el consentimiento informado (documentos en anexos). La AVD es una asociación solidaria y sin ánimo de lucro creada en el año 1978 donde se reúnen las personas y familiares afectados por la diabetes con intención de mejorar su calidad de vida y potenciar la educación diabetológica y pudimos solicitarles directamente su colaboración.

## **Datos recogidos**

La mayoría de los datos de la muestra se obtuvieron mediante cuestionario vía electrónica (documentos en anexos).

### ***Datos generales de filiación***

- Edad al diagnóstico
- Sexo
- Procedencia de los progenitores

La distribución por grupos de edad se realizó según otros estudios ya publicados, entre ellos el estudio DIAMOND de la OMS<sup>13</sup> que recomienda establecer tres grupos: de 0-4 años, de 5-9 años y de 10-14 años.

La procedencia extranjera del caso se clasificó como tal si uno o ambos progenitores eran extranjeros. Los datos poblacionales de inmigración se obtuvieron del Portal Estadístico de la Generalitat Valenciana<sup>65</sup>. Se recogió información sobre los movimientos migratorios en el periodo estudiado y los países mayoritarios que migran a nuestra comunidad.

### ***Datos clínicos de la enfermedad***

#### ***Antecedentes familiares***

Se recogieron los antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes más relevantes. En concreto se pidió reseñar la existencia de antecedentes de diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), tiroiditis autoinmune y celiaquía. Se dejó opción en la encuesta para referir antecedentes de otras enfermedades autoinmunes que pudieran ser de interés.

### ***Antecedentes personales***

Se evaluaron los siguientes antecedentes personales: tiroiditis autoinmune, celiaquía, y otras enfermedades autoinmunes. En la encuesta se dejó opción a reseñar otras enfermedades que el médico responsable del paciente pudiera considerar importantes.

### ***Origen de la sospecha de la enfermedad***

Este aspecto se evaluó determinando quién sospechó la enfermedad en primer lugar y remitió al paciente o bien quién diagnosticó de entrada el debut de la diabetes. Las opciones fueron: el pediatra de atención primaria, el pediatra de urgencias o la familia.

### ***Presentación clínica de la enfermedad***

Se recogieron varios aspectos clínicos:

Por un lado, presencia de síntomas cardinales o no, es decir, la presencia de la triada de síntomas típicos al debut de la diabetes: poliuria, polidipsia y pérdida de peso.

Por otro lado, si una vez realizados los estudios analíticos, el paciente presentaba hiperglucemia aislada, hiperglucemia con cetosis pero sin acidosis o acidosis leve-moderada y por último el debut con CAD. En el caso de CAD se identificaron los casos graves según su clasificación por grado de acidosis<sup>9</sup>.

Por último también se recogió el tiempo de evolución de los síntomas hasta el diagnóstico, estableciendo tres intervalos: menos de 2 semanas, de 2 a 4 semanas y más de 4 semanas.

### ***Datos analíticos específicos***

En el apartado de datos analíticos específicos se solicitaron los más importantes para poder caracterizar la enfermedad simplificando la encuesta y mejorando así la cumplimentación.

Los datos analíticos fueron los más habituales en cualquier debut de DM1: HbA1c, péptido C para medir la reserva pancreática y anticuerpos antipancreáticos como marcadores de autoinmunidad.

La HbA1c es una proteína sérica que mide los niveles de glucosa unidos a dicha proteína durante las últimas 6-8 semanas. La técnica de laboratorio utilizada para su determinación es la cromatografía líquida de intercambio catiónico en fase reversa de alta precisión (HPLC) y se calibra según los estándares de la NGSP-DCCT según las recomendaciones internacionales. Se analizó la media de HbA1c con los datos disponibles, así como la distribución por grupos de edad y correlaciones con aspectos clínicos.

El péptido C es un polipéptido de cadena simple que se compone de 31 aminoácidos. Conecta las cadenas A y B de la insulina en la molécula precursora proinsulina, que está almacenada en los gránulos secretores de las células beta pancreáticas. Facilita, durante la biosíntesis de insulina, la formación de la estructura secundaria y terciaria correcta de la hormona. El PC y la insulina se secretan en cantidades equimolares, pero la vida media del PC es mayor que la de la insulina, por lo que las mediciones de PC reflejan con mayor precisión la tasa de secreción de insulina pancreática que la medición de insulina. Al debut de la enfermedad está relacionado con el tiempo de evolución previo al diagnóstico. La técnica de laboratorio utilizada para su determinación cuantitativa es el inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA).

La DM1 es consecuencia de la destrucción de las células beta de los islotes del páncreas productoras de insulina, ocasionada por una respuesta inmunitaria

anómala contra varios antígenos insulares. Esta respuesta autoinmune es específica contra las células beta del páncreas. Durante el período previo a la aparición de la sintomatología del debut diabético aparecen ya autoanticuerpos circulantes que son marcadores utilizados en el diagnóstico del tipo de diabetes. Los autoanticuerpos implicados y que se recogieron en el estudio son:

- ICA (anti-islole pancreático)
- IA2 (anti tirosin-fosfatasa)
- IAA (anti-insulina)
- GAD 65 (anti-decarboxilasa del ácido glutámico)

La técnica de laboratorio más utilizada para la determinación de los Ac IAA, IA2 y GAD 65 fue la quimioluminiscencia inmunoensayo (CLIA). La técnica para los Ac ICA fue la inmunofluorescencia indirecta (IFI).

Las técnicas están estandarizadas en toda la Comunidad Valenciana independientemente del procedimiento analítico utilizado, autoanalizador y detector.

### ***Datos demográficos y medioambientales***

- Provincia y localidad de residencia al diagnóstico
- Departamento de salud al que pertenece
- Estación y mes del año al debut
- Temperatura y precipitaciones medias de los años estudiados

Cada caso se asignó a un Departamento de Salud en función de la localidad de residencia en el momento del diagnóstico, y no según el hospital que lo notificó, ya que existen pacientes que debutan en un lugar pero son seguidos en otra población por diversos motivos, entre ellos por cambios de residencia. Clasificando así a los

pacientes nos aseguramos de poder analizar correctamente la posible influencia climatológica o medioambiental en el inicio de la enfermedad.

Los datos de organización territorial y sanitaria se obtuvieron directamente de la Memoria de gestión de la Conselleria de Sanidad.<sup>62</sup>

Los datos climatológicos se obtuvieron de la Agencia Española de Meteorología (AEMET), de los resúmenes meteorológicos de los años correspondientes al estudio<sup>66</sup> (tabla 36).

El Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias de la Direcció General de Salut Pública nos proporcionó los datos poblacionales de los niños y adolescentes menores de 15 años de los años de estudio, divididos según provincias, Departamentos de Salud, sexos y grupos de edad quinquenales (documentos en anexos: tablas 26 a 35). Estos datos fueron utilizados para el cálculo de incidencia.

En la base de datos del INE se buscó la población menor de 15 años con progenitores de procedencia extranjera, con la intención de calcular su tasa de incidencia. La información era exclusivamente de población con nacionalidad extranjera, con lo que los hijos de extranjeros nacionalizados españoles no estaban disponibles. Por lo tanto, al calcular estas tasas había riesgo de estimarlas erróneamente, por lo que finalmente no se incluyeron en los resultados.

### ***Datos de prevalencia***

La prevalencia no pudimos calcularla de forma directa debido a que no se solicitó en la encuesta el dato del número de niños con DM1 en seguimiento de cada hospital. Existe cierta variabilidad en la edad de finalización de seguimiento en el ámbito de la pediatría especializada según cada centro. Asimismo, aunque no es lo más frecuente, en algunos casos los pacientes abandonan el seguimiento en el

hospital y acuden posteriormente solamente al centro de salud de atención primaria, o incluso abandonan por completo el seguimiento médico.

No obstante, recurrimos a fuentes oficiales para intentar obtener la información sobre prevalencia que se manejan a nivel institucional. A través de la Dirección General de Salud Pública y Adicciones de la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública, se nos facilitó información sobre la Base de Datos Clínicos de Atención Primaria (BDCAP), ya desarrollada en el apartado de fuentes secundarias. Mediante consulta de su página web, como ya hemos comentado, se puede obtener la prevalencia de un problema de salud filtrando por comunidades autónomas, grupos de edad quinquenales y problema de salud codificado en CIAP2. Seleccionando “Diabetes insulín dependiente” obtuvimos los casos de los años seleccionados por mil personas asignadas y atendidas.

## Calendario

- Recogida de los casos nuevos del año 2016 desde la aprobación del proyecto (curso académico 2015-2016).
- Primeros 6 meses del trabajo de campo (primer semestre 2017): recogida retrospectiva de datos del año 2015.
- Siguiendo seis meses (2017): recogida retrospectiva de datos del año 2014.
- Durante los años 2017 y 2018 se continuó recogiendo los nuevos casos de 2017, los casos del 2013, y se finalizó el trabajo de campo.



## Métodos estadísticos

Las variables cuantitativas continuas con distribución normal se caracterizaron mediante la media y la desviación estándar. Las variables cuantitativas continuas que no seguían distribución normal se caracterizaron mediante la mediana y el rango. Las variables cualitativas mediante frecuencias relativas o proporciones.

Las diferencias entre variables independientes se estudiaron mediante diferentes pruebas de contraste de hipótesis. Para la comparación de proporciones en variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado con la prueba exacta de Fisher cuando fue necesaria. La Chi cuadrado de tendencias se utilizó para determinar la asociación entre una variable medida en una escala de tipo ordinal y una variable dicotómica. La Odds Ratio (OR) se obtuvo con el intervalo de confianza al 95%.

La prueba Kolmogorov-Smirnov se aplicó para contrastar la hipótesis de normalidad de la población. Se utilizó la prueba de t de Student para la comparación de dos variables paramétricas, la prueba de ANOVA con la corrección de Bonferroni para la comparación de más de dos variables paramétricas, la U de Mann-Whitney para la comparación de 2 variables no paramétricas y el test de Kruskal-Wallis para la comparación de más de 2 variables no paramétricas.

Para estudiar la relación estadística entre dos variables continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

Se consideró significativo un valor de  $p \leq 0,05$ .

Para el cálculo de las tasas brutas de incidencia se utilizó como numerador los casos estimados de DM1 y como denominador la población en riesgo correspondiente en cada caso (por años, por grupos de edad y sexo, provincias y Departamentos de Salud) suministrados por la Direcció General de Salut Pública de

la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública (anexos: tablas 26 a 35) y expresándolas en casos/100.000 habitantes/año (c/10<sup>5</sup>h-a).

Para calcular la incidencia estimada y sus intervalos de confianza, debido a que la DM1 se clasifica como una enfermedad poco frecuente, utilizamos una aproximación con intervalos de confianza al 95% (IC95%) basada en la distribución de Poisson<sup>67</sup>. Para poder comparar incidencias entre los diferentes grupos se utilizó el modelo lineal generalizado de regresión de Poisson<sup>68,69</sup>. Para comparaciones con otros estudios se realizó el ajuste directo de tasas con la población de referencia recomendada en los trabajos DIAMOND<sup>13,70</sup> y EURODIAB<sup>12,71</sup> y por el grupo de trabajo de epidemiología de la SED<sup>72</sup>, que establecen una población compuesta por igual número de niños en cada grupo de edad y sexo para poder eliminar el efecto de las diferencias poblacionales en la distribución por edades de las distintas comunidades a estudio.

Como medios informáticos se utilizaron los programas IBM SPSS Statistics versión 26 con licencia de la Universitat de València, R<sup>73</sup> y Microsoft Office Excel.

## Aspectos éticos

Datos custodiados por la investigadora principal, cada sujeto pseudoanonimizado con un código sólo identificable por el médico del paciente.

Consentimiento informado recogido por los médicos encargados de cada paciente.

Consentimiento informado a cada paciente y a las familias de los pacientes que pertenecen a la Asociación Valenciana de Diabetes.

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Dr. Peset de Valencia (documento en Anexos) y clasificado por la Agencia Española

de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como “Estudio Observacional No Posautorización” (No-EPA) (documento en Anexos).

El estudio no supuso ningún riesgo para los sujetos de investigación.



## RESULTADOS

### Fuentes de información

La fuente principal fueron los hospitales de la comunidad con especialidad en endocrinología pediátrica donde se atienden pacientes con DM1.

De los 27 hospitales contactados se obtuvo colaboración de 24 (tabla 4) cuyos departamentos de salud pueden visualizarse en la figura 11.

En la provincia de Castellón participaron dos hospitales públicos de los tres contactados. En el periodo de estudio no había ninguna clínica u hospital privados que atendiera de forma reglada a niños menores de 15 años y ningún pediatra endocrinólogo que trabajara únicamente en sanidad privada.

En la provincia de Valencia participaron 10 de los 12 hospitales (8 públicos y 2 privados). De los privados uno de ellos no pudo codificar datos de SIP ya que no disponen de ese dato de forma automatizada. Se compararon los casos en busca de duplicados mediante fecha de nacimiento, fecha de debut y resto de datos clínicos.

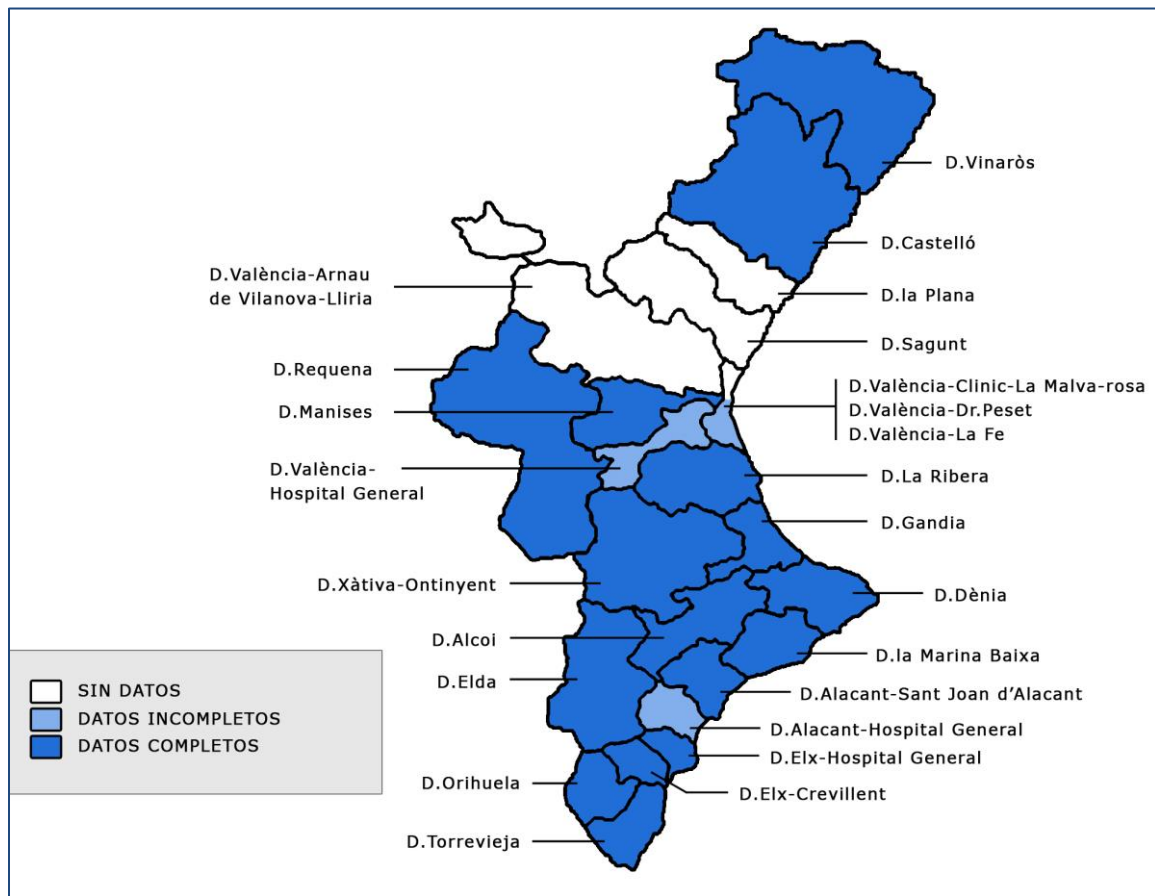
En la provincia de Alicante participaron todos los hospitales (12 en total). El hospital privado (Hospital Medimar) no envió casos ya que no atiende pacientes propios.

La fuente secundaria que aportó casos fue la Asociación Valenciana de Diabetes (AVD), con los que se pudo completar la muestra.

### HOSPITALES PARTICIPANTES

CASTELLÓN	VALENCIA	ALICANTE
H. General de Castellón	H. Clínico Universitario	H. Virgen de los Lirios (Alcoy)
H. de Vinaroz	H. G. U. de Valencia (solo datos de 2015 y 2016)	H. G. U. de Alicante (solo datos de 2014 hasta 2019)
	H. U. Dr. Peset	H. de Denia
	H. U. De la Ribera (Alicira)	H. G. U. de Elche
	H. Lluís Alcanyís (Xàtiva)	H. de Elda
	H. Francesc de Borja (Gandía)	H. U. del Vinalopó
	H. de Manises	H. G. U. de Elda
	H. General de Requena	H. Vega Baja (Orihuela)
	H. NISA Virgen del Consuelo	H. U. San Juan
	H. Quirón Valencia	H. U. de Torrevieja
		H. Marina Baixa
		H. Medimar

**Tabla 4** Lista de los hospitales que han participado en el estudio enviando los datos solicitados mediante cuestionario electrónico. Distribución por provincias.



**Figura 1** Mapa de las áreas geográficas recogidas según los Departamentos de Salud.

En la zona de Valencia capital y alrededores se obtuvieron los datos completos del Departamento Clínico-Malvarrosa y Dr. Peset. El Departamento Arnau-Llíria no dispone de hospitalización pediátrica ni consultas de seguimiento de pacientes pediátricos.

## Resultados de la recogida de datos

De la fuente principal se obtuvieron un total de 608 casos entre los años 2013 a 2017 ambos inclusive pertenecientes a la población de los departamentos de salud participantes.

En el análisis año por año se tuvieron en cuenta solo los hospitales que colaboraron.

De los 608 se excluyeron inicialmente los siguientes casos por no cumplir los criterios de inclusión:

- 14 de los inicialmente recogidos que no correspondían a los años de estudio (anteriores al 2013)
- 1 que debutó fuera de España aunque se realiza el seguimiento en nuestra comunidad
- 2 que eran mayores de 15 años
- 18 repetidos por el mismo hospital

Del resto, se realizó un cribado de datos según fecha de nacimiento, fecha de debut y cuatro últimos dígitos del número SIP. Tras esta criba se identificaron 57 casos duplicados enviados por hospitales diferentes, lo que aportó todavía más veracidad a la muestra, reforzada también por el hecho de que hubo una colaboración y contacto muy estrechos con cada profesional.

Una vez contactados los médicos colaboradores y comprobar que se trataban de los mismos individuos se consideraron válidos 28 casos, lo cual supuso una población de 544 niños.

La asociación valenciana de diabetes (AVD) remitió 19 casos (las encuestas fueron rellenadas por los padres de los niños de forma directa). De éstos, se



excluyeron 7 por no cumplir criterios de inclusión o por estar duplicados. De los 12 restantes, se utilizaron solo 7, aquellos que pertenecían a los departamentos estudiados.

En total los casos válidos recogidos de todas las fuentes fueron 551.

### RECOGIDA DE DATOS

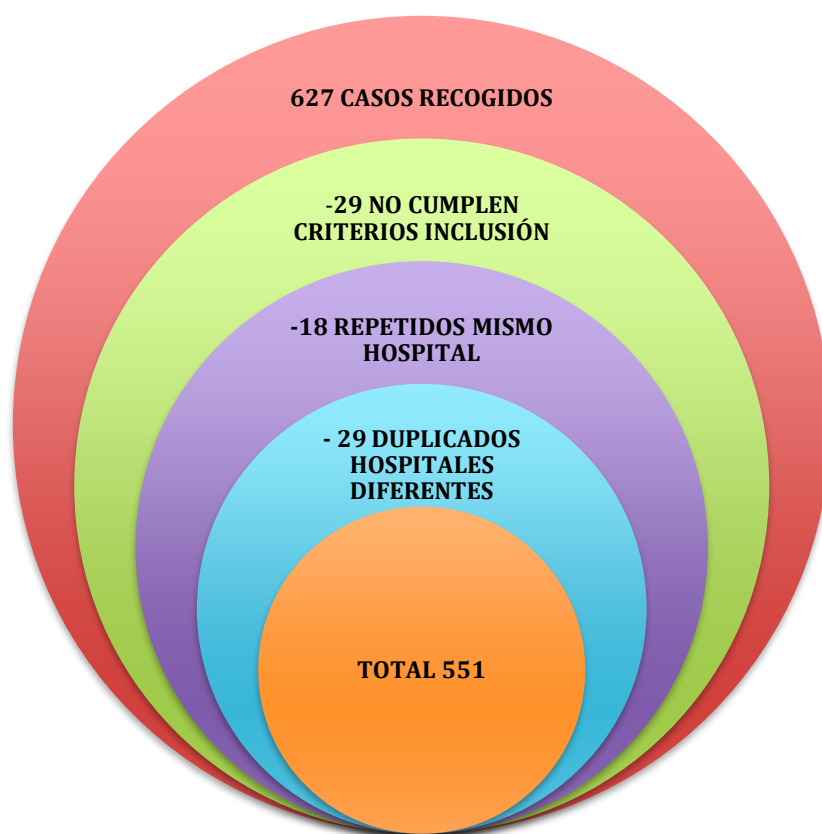


Figura 12 Recogida de datos y proceso de selección de la muestra

Figura en la que se muestra gráficamente el proceso de eliminación de casos no válidos hasta llegar al total de la muestra definitiva utilizada en el estudio.

**DATOS RECOGIDOS DE LAS DISTINTAS FUENTES EN CADA AÑO**

<b>Años</b>	<b>Fuente principal (encuesta hospitales)</b>	<b>Fuente secundaria (AVD)</b>	<b>Otras fuentes secundarias consultadas</b>	<b>Total</b>
<b>2013</b>	74	2	0	76
<b>2014</b>	111	1	0	112
<b>2015</b>	149	1	0	150
<b>2016</b>	130	1	0	131
<b>2017</b>	80	2	0	82
<b>Total</b>	544	7	0	551

Tabla 5 Datos recogidos de las distintas fuentes por años de estudio

## **Análisis descriptivo de las características generales de la muestra**

La muestra consta de 551 casos, de los cuales 36 son de la provincia de Castellón, 246 de Valencia y 269 de Alicante.

### **Aspectos generales de filiación**

#### **Edad y sexo**

Datos de edad media, distribución por grupos de edad y sexo en figuras 13 a 18 y tabla 6.

La media de edad al debut fue de  $8,03 \pm 3,94$  años, siendo en niños  $8,09 \pm 4,01$  y en niñas  $7,95 \pm 3,85$ .

A lo largo de los años de estudio, los resultados de la media y mediana de edad fueron los siguientes:

AÑO	2013	2014	2015	2016	2017
<b>EDAD</b>	7,53	7,34	8,11	8,37	8,11
<b>Media (IC 95%)</b>	(6,7-8,3)	(6,54-8,14)	(7,5-8,7)	(7,7-9,1)	(7,3-9,0)
<b>Mediana</b>	8	7	9	9	9

Tabla 6 Media de edad con IC95% y mediana, en los años de estudio

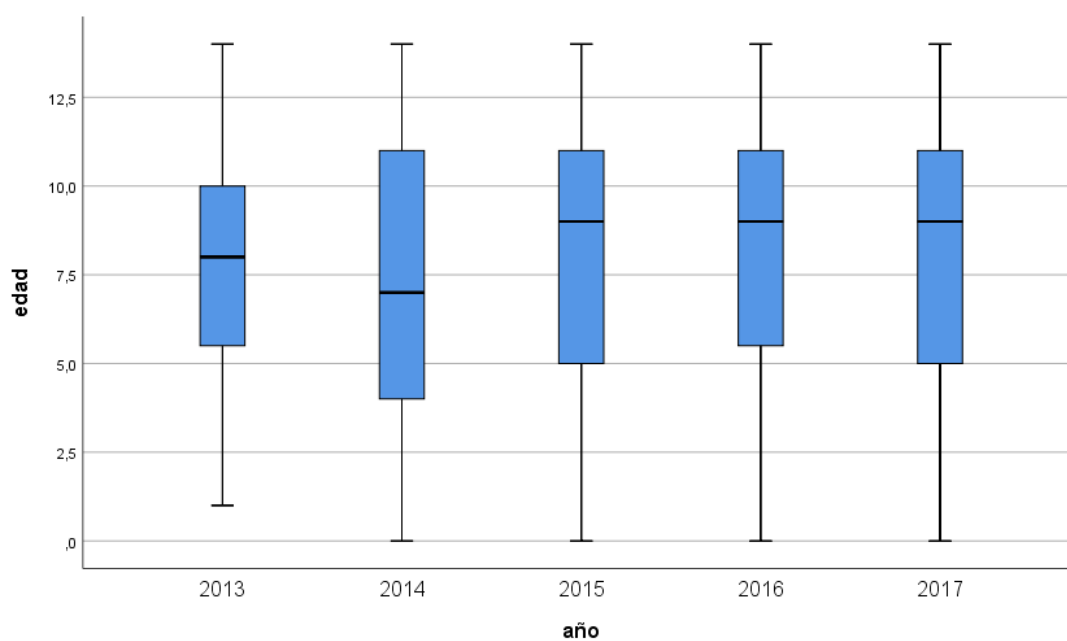
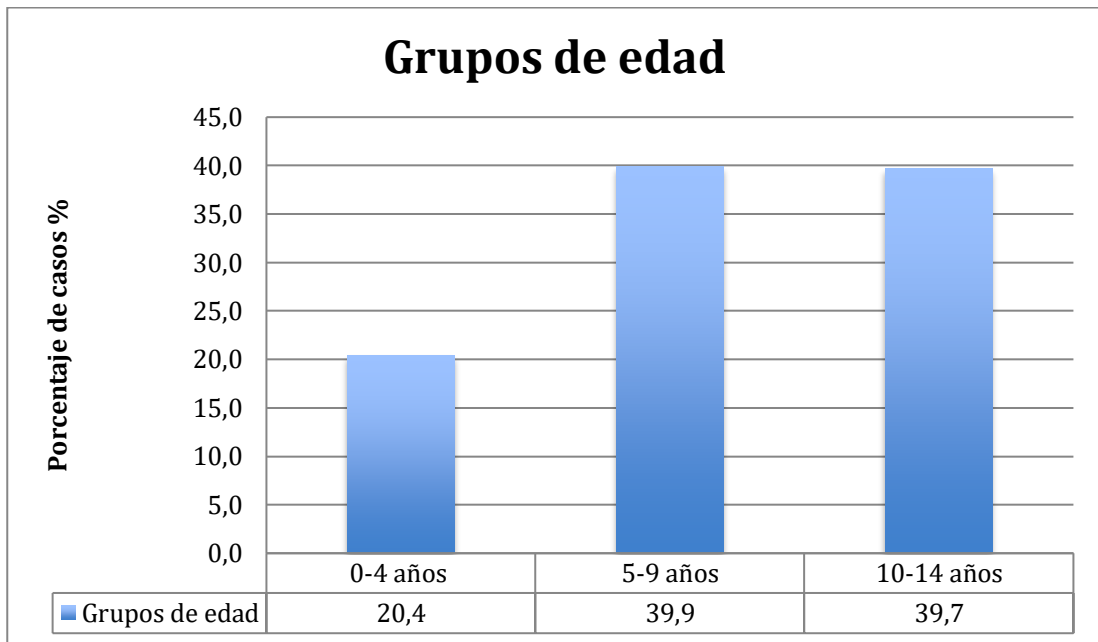


Figura 13 Media de edad, percentil 25 y 75, y máximo y mínimo

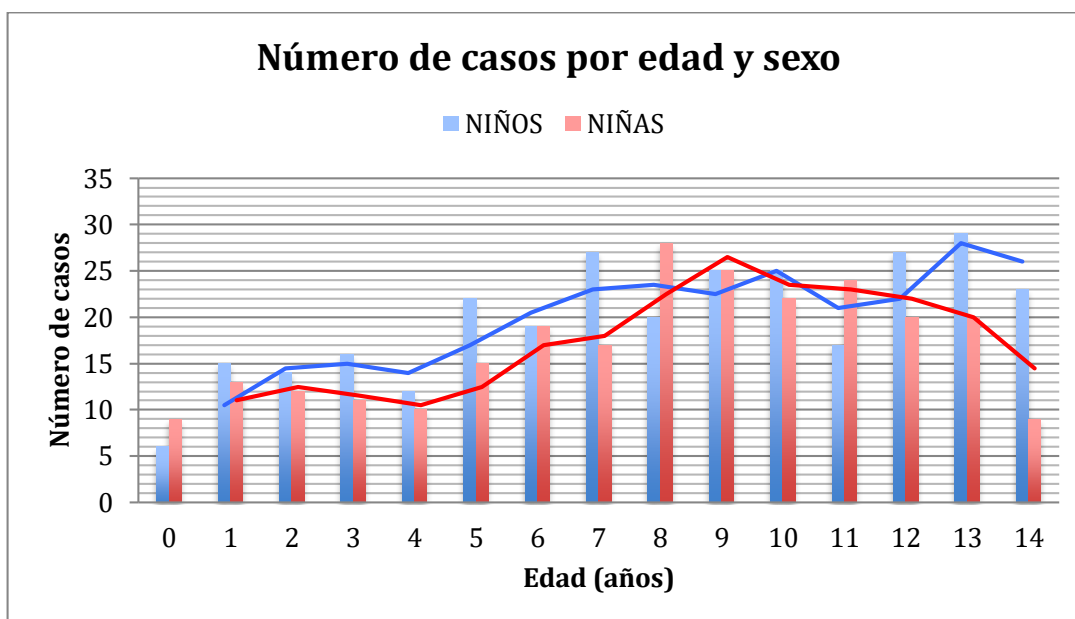
No se apreciaron diferencias significativas en la media ni en la mediana de edad al diagnóstico entre los diferentes años ( $p=0,248$ ).



**Figura 14** Porcentaje de casos por grupos de edad quinquenales

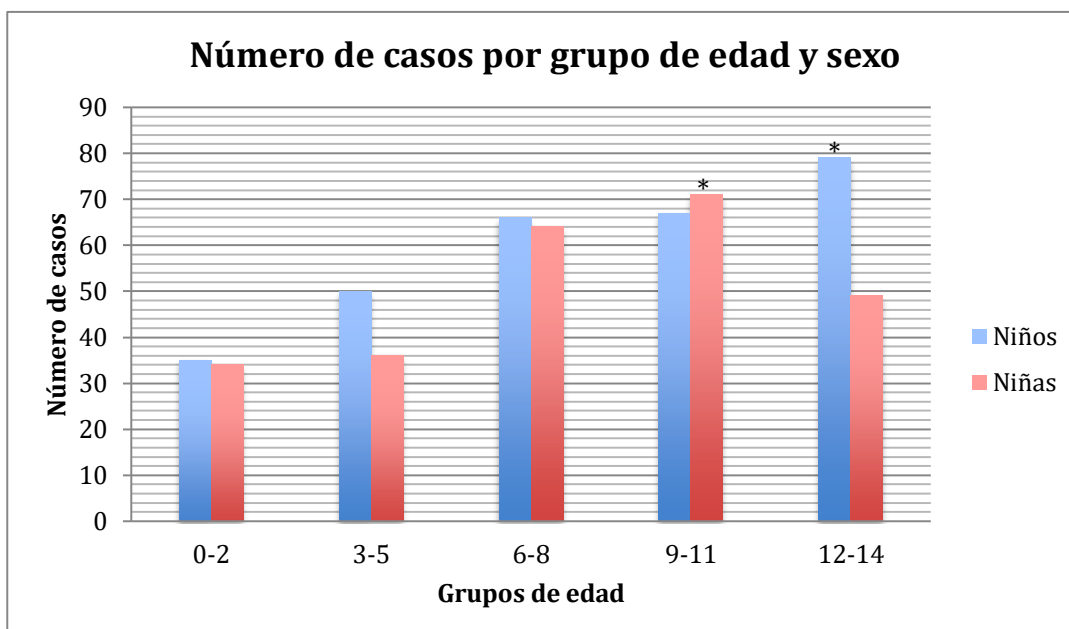
Gráfica con la distribución del porcentaje de casos por los grupos clásicos quinquenales

La mayoría de casos se produjeron en los grupos de 5-9 años y 10-14 años, seguido del grupo de menores de 5 años. No se encontraron diferencias significativas.



**Figura 15** Número de casos por edad y sexo y líneas de tendencia

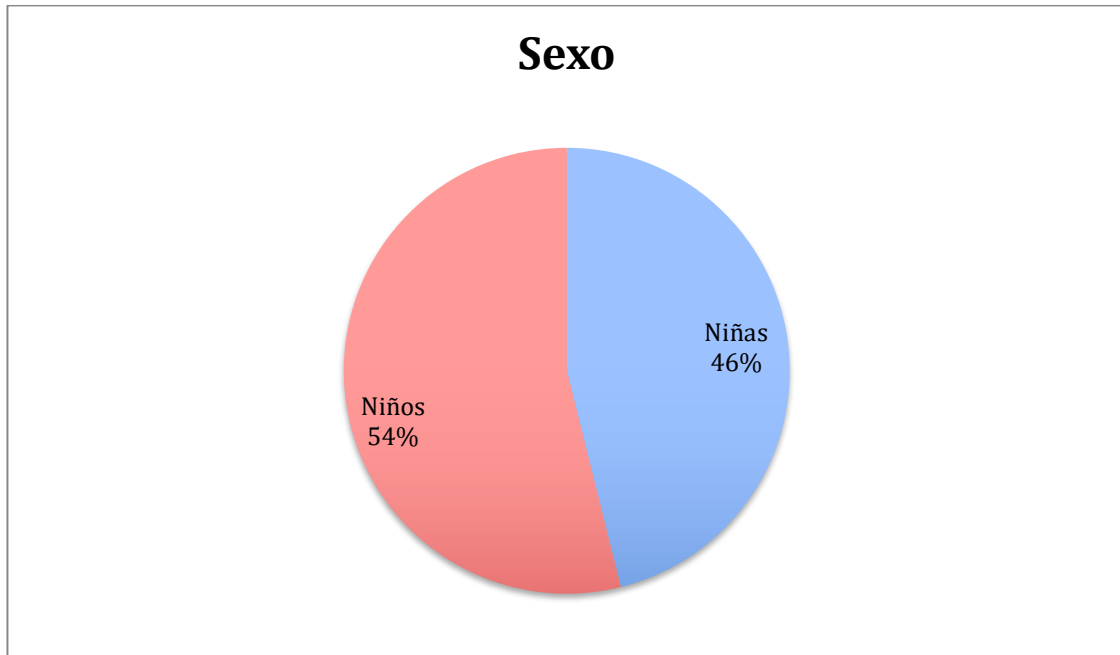
En esta gráfica se representa el número total de casos en cada edad y por sexos a lo largo de los años, junto con la línea de tendencia en cada sexo que muestra un pico máximo en niñas a los 9 años y un pico máximo en niños a los 13 años.



**Figura 16** Número de casos en grupos de edad y diferenciados por sexos

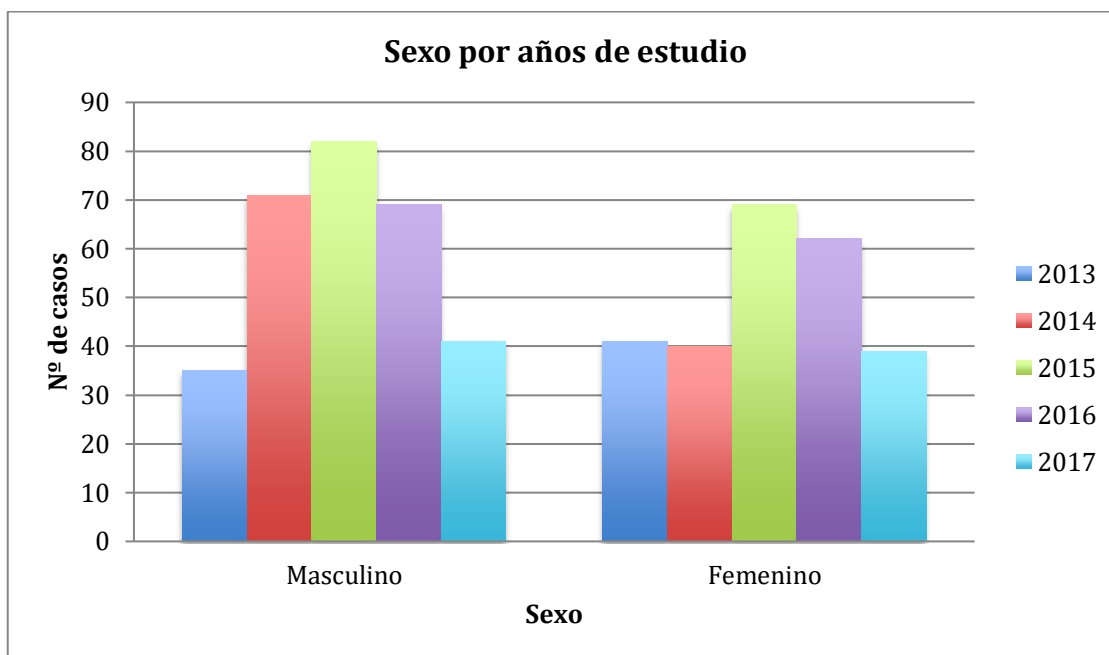
En esta gráfica representamos los casos divididos en cinco grupos de edad para demostrar el mayor número de niñas en el grupo de 9-11 años y de niños en el grupo de 12-14 años.

Por edades, se observó una tendencia a aumentar los casos sobre los 9 años en las niñas y sobre los 13 en los niños, comprobándose diferencias cuando se distribuyeron los casos en cinco grupos de edad, donde hubo más en niñas de 9-11 años y en niños de 12-14 años de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ).



**Figura 17** Frecuencia de casos por sexos

Gráfica de sectores donde se muestra el porcentaje global de niños y niñas de la muestra.



**Figura 18** Número de casos por sexo en los años de estudio

En esta gráfica se representa el número absoluto de casos en cada año de cada sexo por separado.

La mayoría de los casos fueron del sexo masculino, aunque el porcentaje se aproxima al 50%. En el análisis del periodo estudiado no se encontraron diferencias significativas en la distribución por sexos ( $p=0,15$ ), aunque se apreció una pequeña tendencia de predominio masculino en 2014.

### *Procedencia de los progenitores*

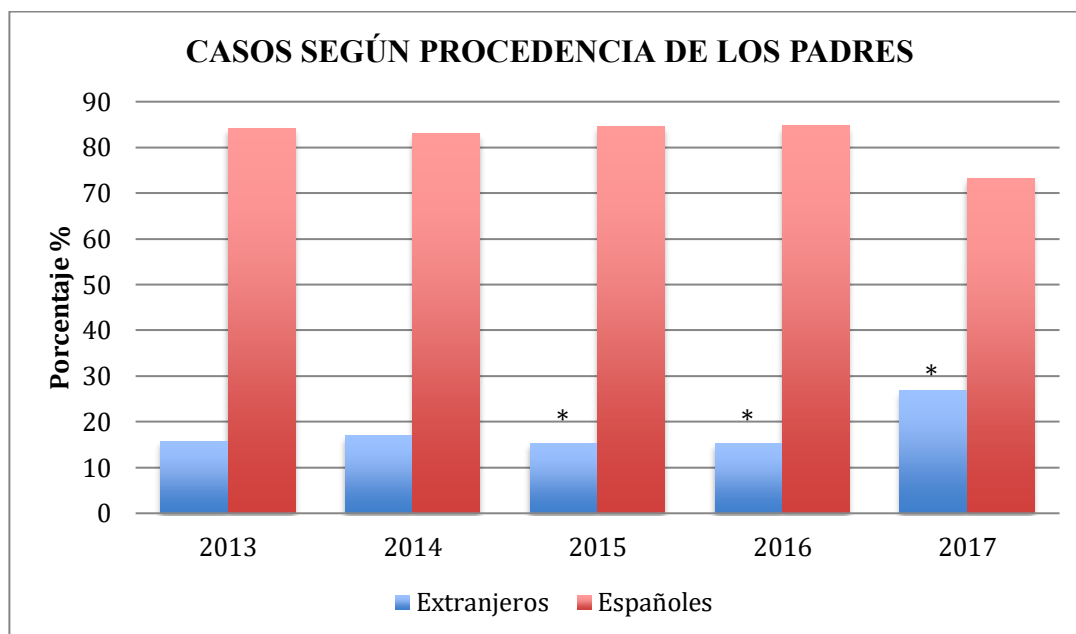
Los datos del número de casos según la procedencia de los padres, distribuidos en global, a lo largo de los años de estudio y en las diferentes provincias, y comparando con el grupo de procedencia española, se encuentran en las figuras 19 a 22 y tabla 7.



**Figura 19 Gráfica con el porcentaje de casos según procedencia de los padres**

En la mayoría de los casos los progenitores fueron ambos de procedencia española, siendo uno o ambos progenitores extranjeros en el 17,4%.

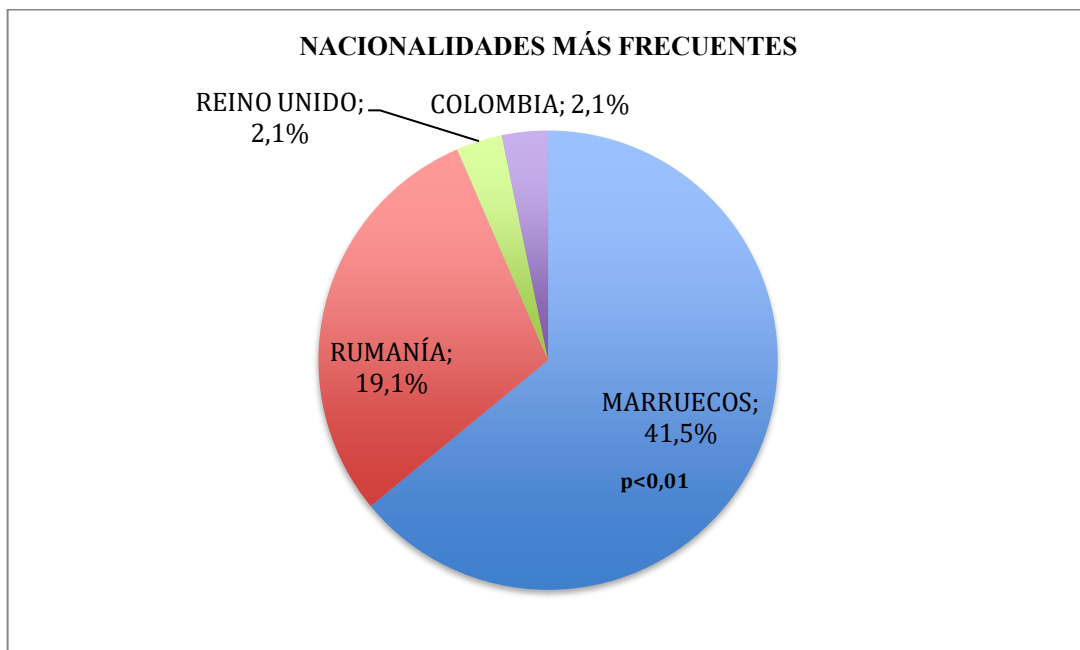




**Figura 20** Porcentaje de casos con progenitores españoles o extranjeros y su relación entre ellos a lo largo de los años

En esta figura se representa el porcentaje de españoles y extranjeros (uno o ambos progenitores) en cada año de estudio. Con asterisco se indica el grupo de años en los que se encontró una tendencia significativa.

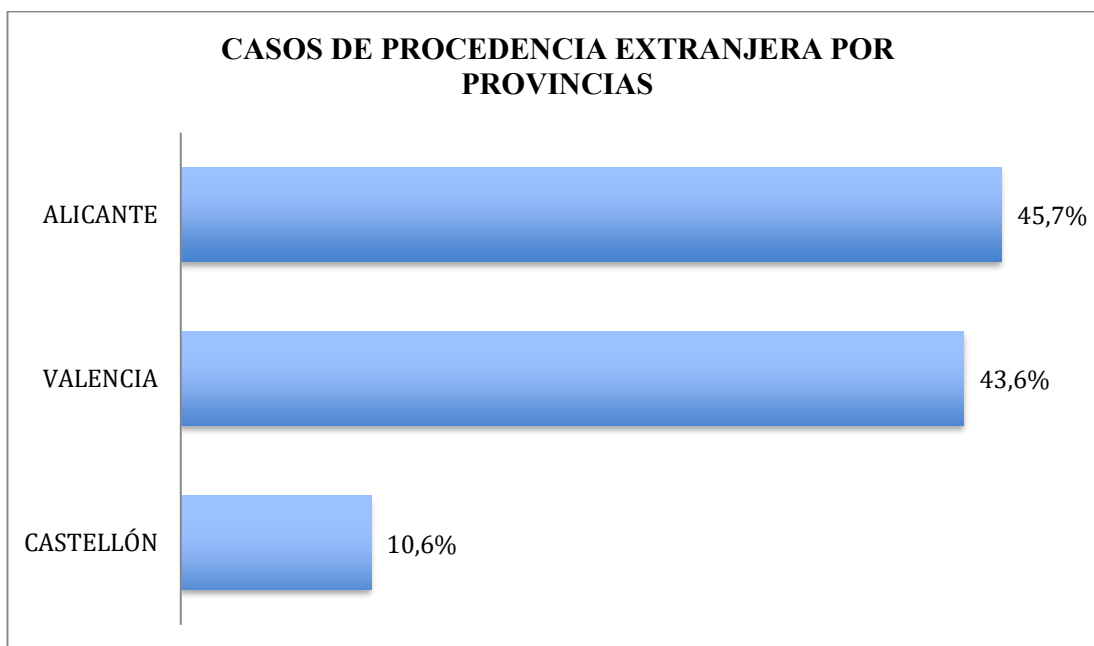
Se detectó un aumento de los casos con progenitores extranjeros con una tendencia lineal que fue significativa al considerar los tres últimos años de estudio (2015-2017) respecto a los dos primeros (2013-2014) ( $p=0,049$ ).



**Figura 21** Gráfica con las nacionalidades más frecuentes

Gráfica de sectores donde se representa el porcentaje de cada nacionalidad en los casos de procedencia extranjera.

Por nacionalidades extranjeras, fueron más frecuentes las familias con progenitores de Marruecos ( $p<0,01$ ).



**Figura 22** Porcentaje de casos con progenitores extranjeros en cada provincia

Estudio Epidemiológico de Diabetes Mellitus Tipo 1  
En Población Pediátrica de la Comunidad Valenciana

TABLA COMPARATIVA DE LOS CASOS DE PROCEDENCIA ESPAÑOLA Y EXTRANJERA				
Variables	CASOS CON PROGENITORES ESPAÑOLES		CASOS CON PROGENITORES EXTRANJEROS	
	Número	%	Número	%
Total casos	455	82,6	96	17,4
Origen mixto español+extranjero	11			
Origen mixto extranjero+extranjero	-		1	
Sexo	Número	%	Número	%
Niñas	202	44,4	52	54,1
Niños	253	55,6	44	45,8
Edad media (mediana) en años	Media (mediana)			
Global	8,2 (9)		6,8 (7)	
Niñas	7,9		7,8	
Niños	8,4		6,3	
Grupo de edad (años)	Número	%	Número	%
0-4 / 5-9 / 10-14	88 / 181 / 186	19,3 / 39,8 / 40,9	30 / 36 / 30	31,3 / 37,5 / 31,3
Sospecha diagnóstica	Número	%	Número	%
PAP	215	47,3	51	53,1
Urgencias	97	21,3	27	28,1
Familia	120	26,4	14	14,6
No consta	23	5,0	4	4,2
Demora diagnóstica (semanas)	Número	%	Número	%
<2 / 2-4 / >4	186 / 147 / 89	40,9 / 32,3 / 19,6	34 / 37 / 18	35,4 / 38,5 / 18,8
No consta	33	7,3	7	7,3
Forma debut	Número	%	Número	%
HG aislada / HG+cetosis	89 / 217	19,6 / 47,7	13 / 43	13,5 / 44,8
CAD (CAD grave)	139 (46)	30,5 (33,0)	39 (16)	40,6 (41,0)
No consta	10	2,2	1	1,0
Estación del año más frecuente al debut	Número	%	Número	%
Primavera	105	23,0	18	18,7
Verano	91	20	21	21,9
Otoño	124	27,3	28	29,2
Invierno	135	29,7	29	30,2
Provincia residencia al debut	Número	%	Número	%
C / V / A	26 / 204 / 225	5,7 / 44,8 / 49,5	10 / 42 / 44	10,6 / 43,6 / 45,7
HbA1c media (%)	11,3		11,8	
Péptido C medio (ng/ml)	0,6		0,6	

Tabla 7 Tabla comparativa entre los casos de procedencia española y extranjera

En esta tabla se clasificó la muestra en dos grupos, según progenitores de origen español o extranjero. El porcentaje global de cada grupo se calculó sobre la muestra general, y los porcentajes de cada variable analizada se calcularon sobre el total de casos de cada grupo. Abreviaturas: PAP: pediatra de atención primaria. HG: hiperglucemia. C: Castellón. V: Valencia. A: Alicante.

Se observó una mayoría discreta en el grupo de niñas de familia extranjera respecto a las de origen español, sin llegar a alcanzar significación estadística ( $p=0,068$ ).

En cuanto a los grupos de edad al debut, aunque predomina el de 10-14 años en españoles respecto a extranjeros no se obtuvo una diferencia significativa ( $p=0,072$ ). Tampoco al analizar el predominio del grupo de 5-9 años en los extranjeros. En cambio, sí que hubo diferencias en la distribución de los grupos de edad dentro del grupo de españoles (19.3, 39.8, 40.9%) ( $p<0,01$ ), objetivándose un aumento de frecuencia en las edades mayores. Estas diferencias no se encontraron en el grupo de origen extranjero, donde la distribución de sus grupos de edad en porcentajes (31.3%, 37.5% y 31.3%) fue muy homogénea ( $p=0,569$ ).

La mediana de edad al diagnóstico entre los españoles (9 años), fue estadísticamente diferente a la mediana de edad entre los extranjeros (7 años) ( $p<0,01$ ).

Al comparar ambos grupos respecto a quién detectó los síntomas, se vio que la familia detectaba más los síntomas en españoles (26.4%) que en extranjeros (14.6%) ( $p=0,01$ ), comparando con la detección en Urgencias o por pediatra de atención primaria (PAP).

En la demora diagnóstica encontramos que había un mayor porcentaje de casos con menos de 2 semanas de clínica en el momento del debut en el grupo de familias españolas (40.9% versus 35.4%), aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística ( $p=0,301$ ).

En todos, las estaciones del año más frecuentes fueron invierno y otoño.

## Aspectos clínicos de la enfermedad

### *Antecedentes familiares*

Datos recogidos en la tabla 8.

ANTECEDENTES FAMILIARES		
	Número de casos	Porcentaje (%)
DM1	135	24,5
DM2	169	30,7
Celiaquía	17	3,1
Tiroiditis	65	11,8
Sin antecedentes	231	41,9

Tabla 8 Número y porcentaje de casos según los antecedentes familiares

No se objetivó ningún antecedente familiar de interés en un 41,9% de los casos. El antecedente familiar más frecuente fue la DM2, seguido de DM1. Hubo casos con dos o más antecedentes asociados y los más frecuentes fueron DM1 y DM2 (7,7%), DM2 y tiroiditis (5,7%) y DM1 y tiroiditis (2%).

### *Antecedentes personales*

Datos recogidos en la tabla 9.

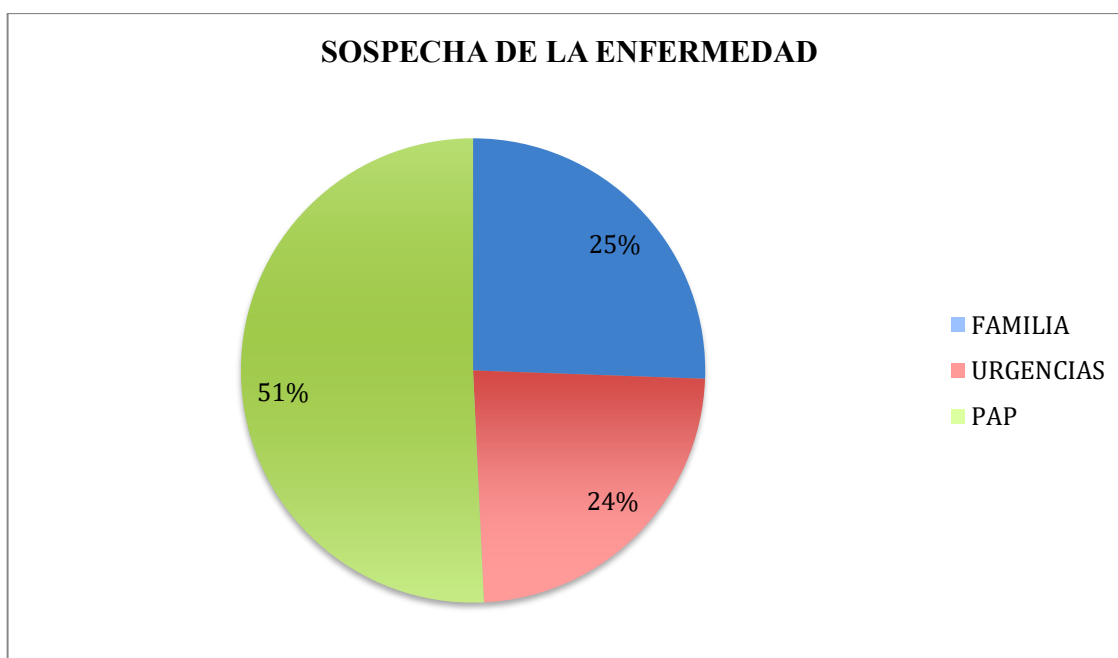
ANTECEDENTES PERSONALES		
	Número de casos	Porcentaje (%)
Celiaquía	19	3,4
Tiroiditis	14	2,5
Sin antecedentes	519	94,2

Tabla 9 Número y porcentaje de casos según los antecedentes personales

En la mayoría de los casos (94,6%) no se encontraron antecedentes personales de enfermedades autoinmunes. Un 5,4% presentaban otras enfermedades autoinmunes antes del debut de la diabetes, de las cuales un 3,4% correspondió a celiaquía y un 2,5% a tiroiditis autoinmune.

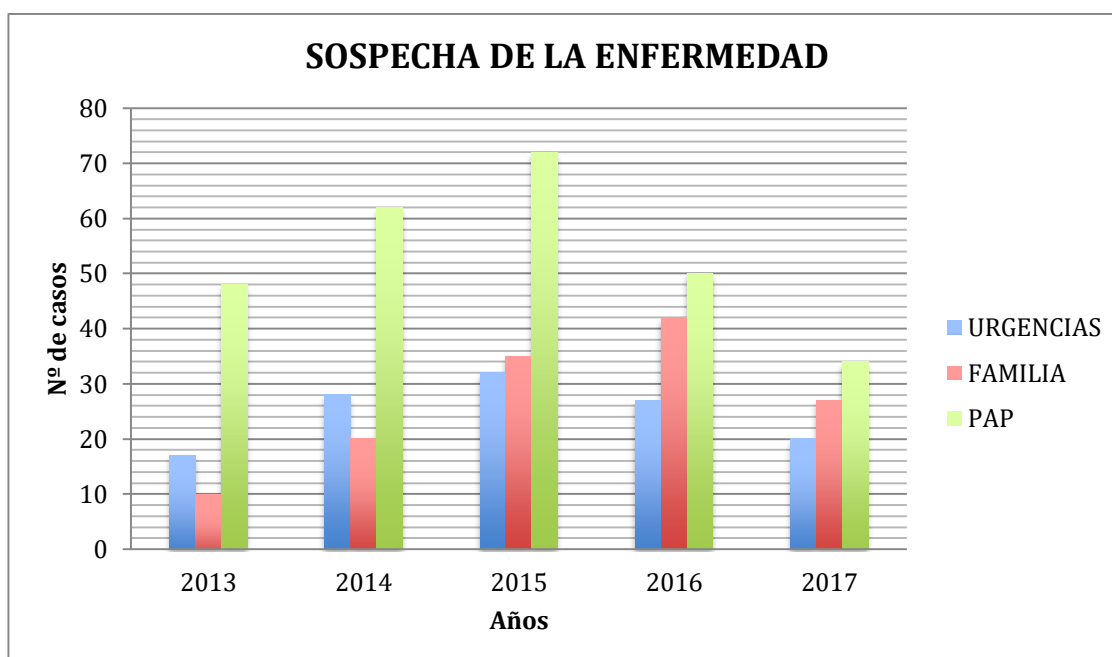
### *Origen de la sospecha de la enfermedad*

Datos recogidos en las figuras 23 y 24.



**Figura 23 Origen de la sospecha de la enfermedad**

Los pediatras de atención primaria sospecharon y diagnosticaron la enfermedad en más de la mitad de los debuts (51%). El resto de los casos fueron sospechados casi por igual entre los pediatras de urgencias y las propias familias.



**Figura 24 Origen de la sospecha de la enfermedad en los años de estudio**

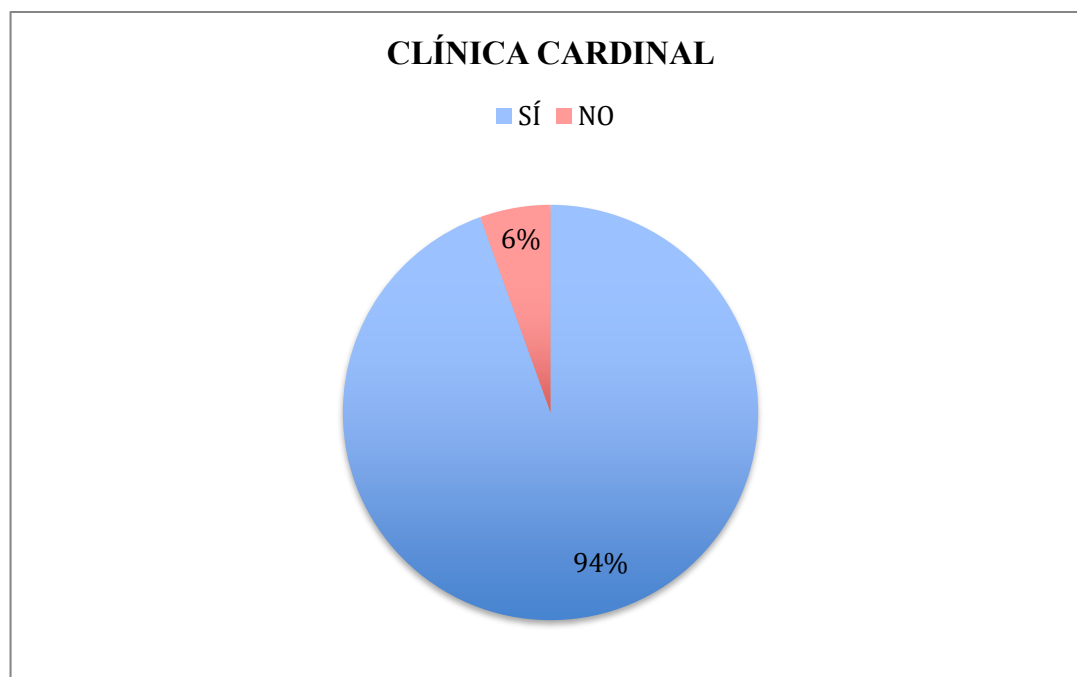
Gráfica que muestra la evolución en la detección de la enfermedad de 2013 a 2017.  
PAP: pediatras de atención primaria.

Destaca que al principio del período de estudio detectaban más los PAP y con el tiempo fue aumentando la sospecha por parte de las familias de forma significativa respecto a los demás ( $p=0,011$ ).



### *Clínica cardinal y alteraciones analíticas al debut*

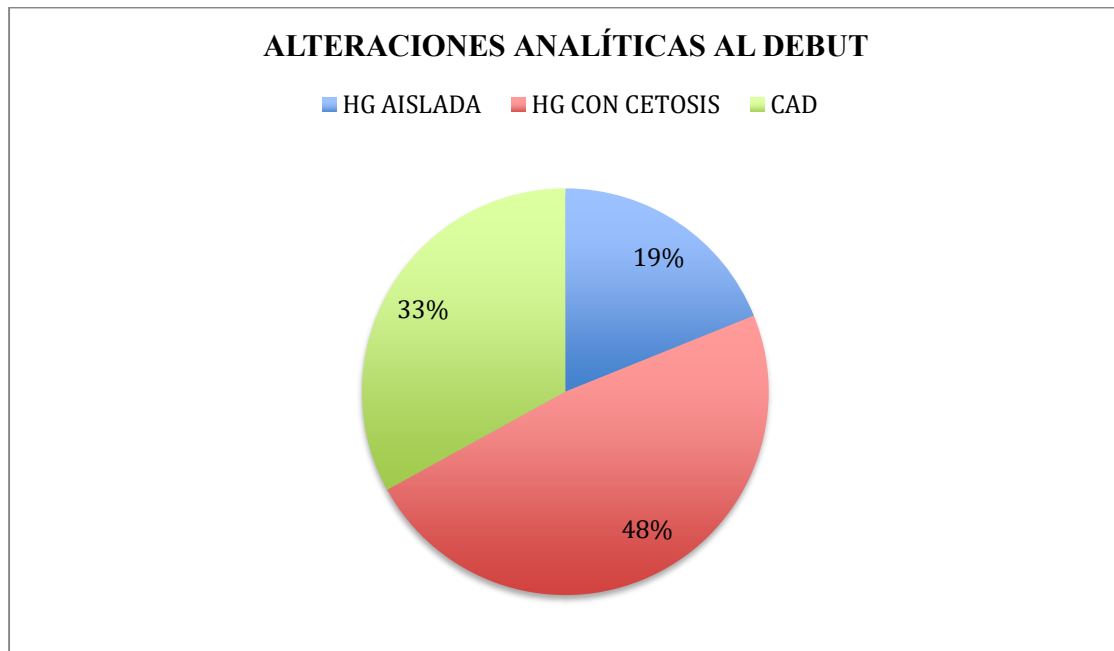
Los resultados obtenidos en relación a estos aspectos figuran en las figuras 25 a 35.



**Figura 25 Clínica cardinal**

Gráfica con el porcentaje de casos al debut que presentaron la triada clínica típica (poliuria, polidipsia y pérdida de peso).

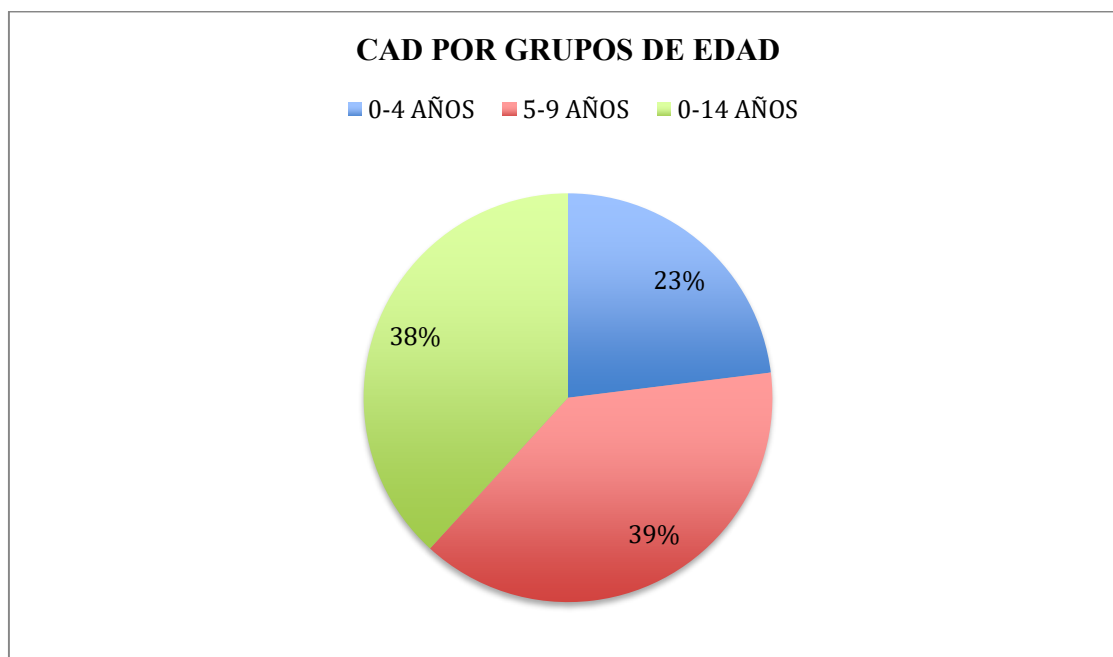
Obsérvese como casi la totalidad de los casos presentaron la clínica típica de DM1. Del 6% sin clínica cardinal, el 79% se diagnosticó con hiperglucemia aislada como hallazgo casual y del resto no fue codificado el dato.



**Figura 26 Porcentaje de casos según las alteraciones analíticas al debut**

Gráfica donde se representa el porcentaje de casos según las alteraciones analíticas más frecuentemente asociadas al debut de DM1.

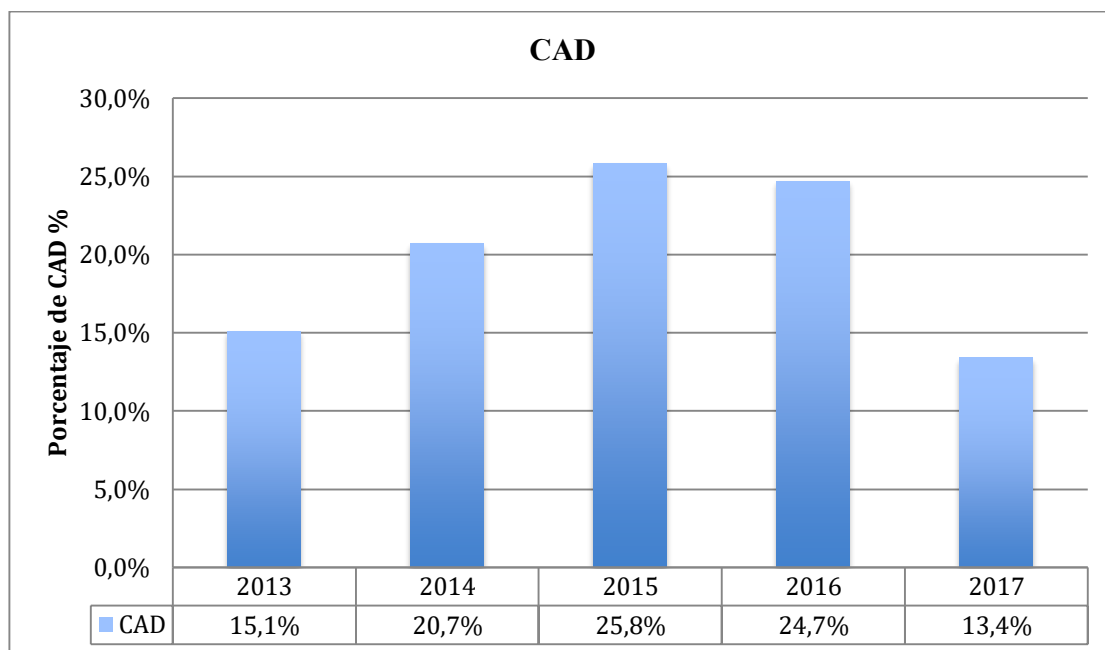
La alteración analítica más frecuente fue la hiperglucemia con cetosis seguida de la CAD que supuso un 33,5% de los diagnósticos.



**Figura 27** Porcentaje de casos con CAD por grupos de edad

Gráfica con el porcentaje de casos de CAD según los grupos de edad de 0-4, 5-9 y 10-14 años.

Por grupos de edad, aunque el porcentaje mayor de casos de CAD (39%) se dio en los niños de 5-9 años, no se encontraron diferencias significativas ( $p=0,84$ ). Separando el grupo de 0-4 años en  $\leq 2$  años y  $>2$  años de edad, se encontró un porcentaje de CAD del 39% (27 casos) y del 29% (14 casos) respectivamente, por lo que observamos que dentro de este grupo predominaron los niños más pequeños.



**Figura 28 Evolución de CAD en los años de estudio**

Gráfica con el porcentaje de casos anuales con CAD.

A lo largo de los años, destacó un aumento hasta 2015 con una ligera estabilización posterior y disminución de los diagnósticos de CAD en 2017, aunque no se encontró significación estadística en esta tendencia ( $p=0,90$ ).

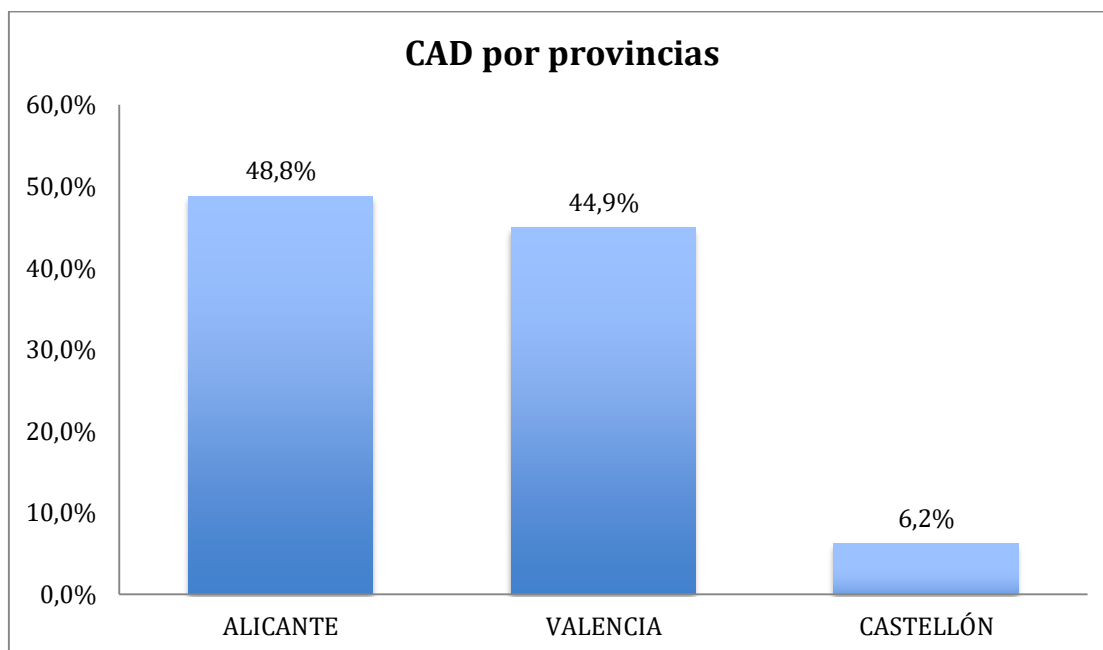


Figura 29 Porcentaje de casos con CAD al debut en cada provincia

Predominó ligeramente en la provincia de Alicante.

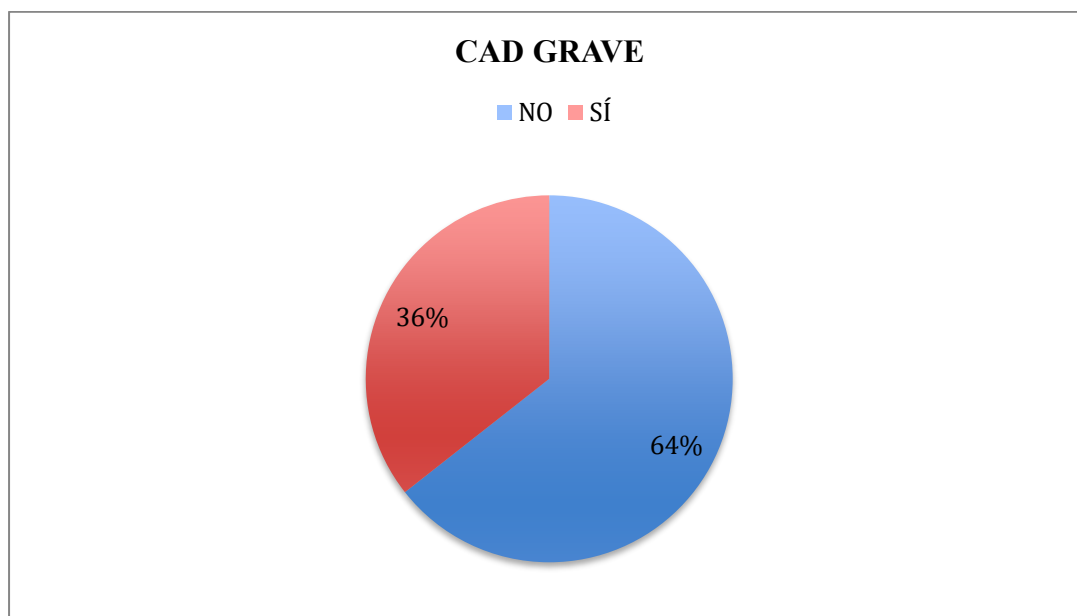
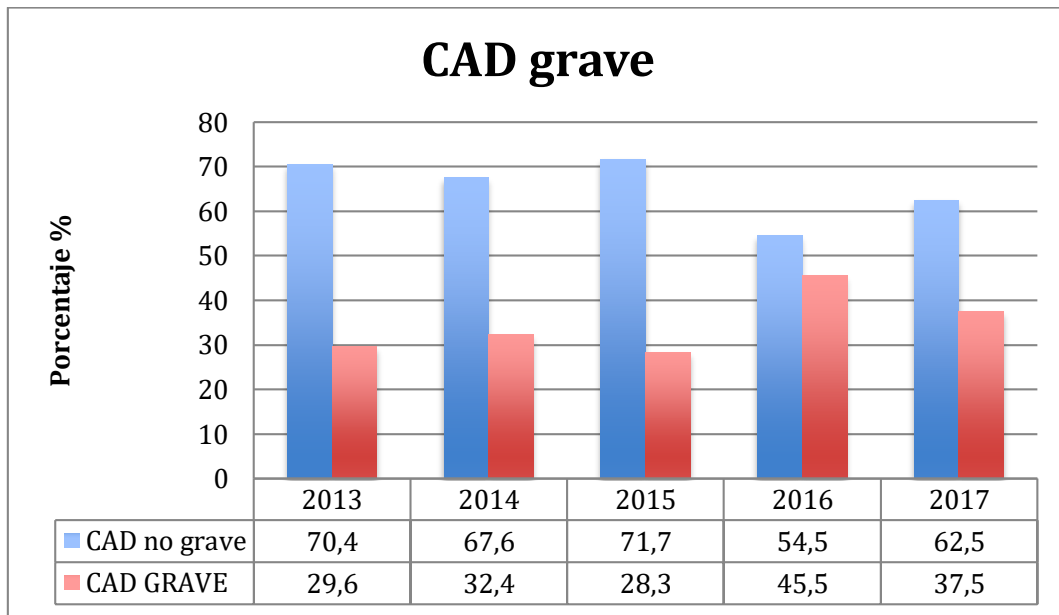


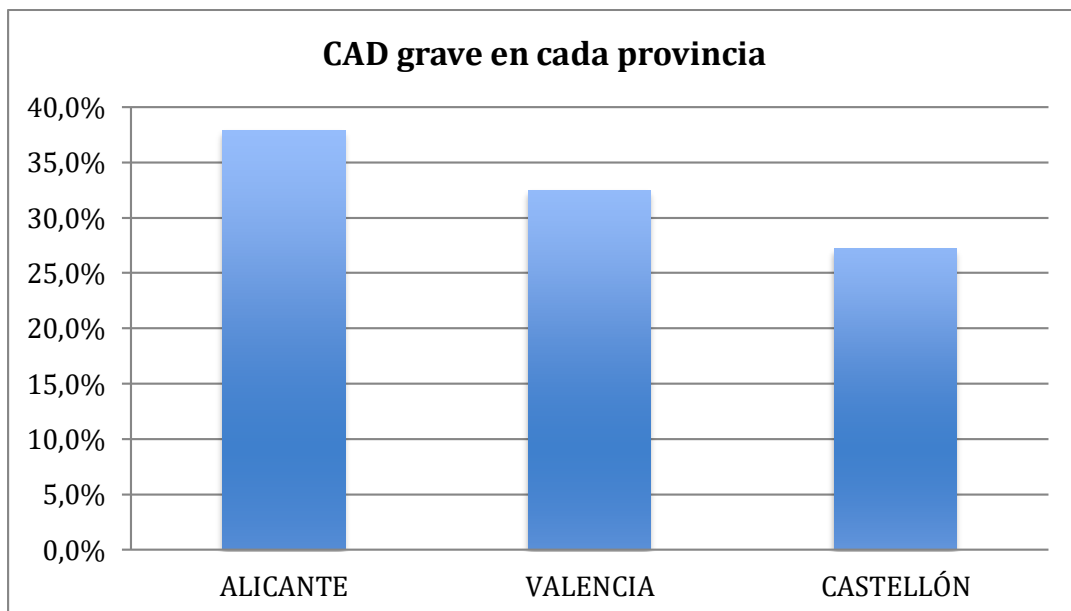
Figura 30 Gráfica con el porcentaje global de CAD grave de entre todos los diagnósticos de CAD



**Figura 31** Porcentaje de CAD diferenciados en grave y no grave en los años de estudio

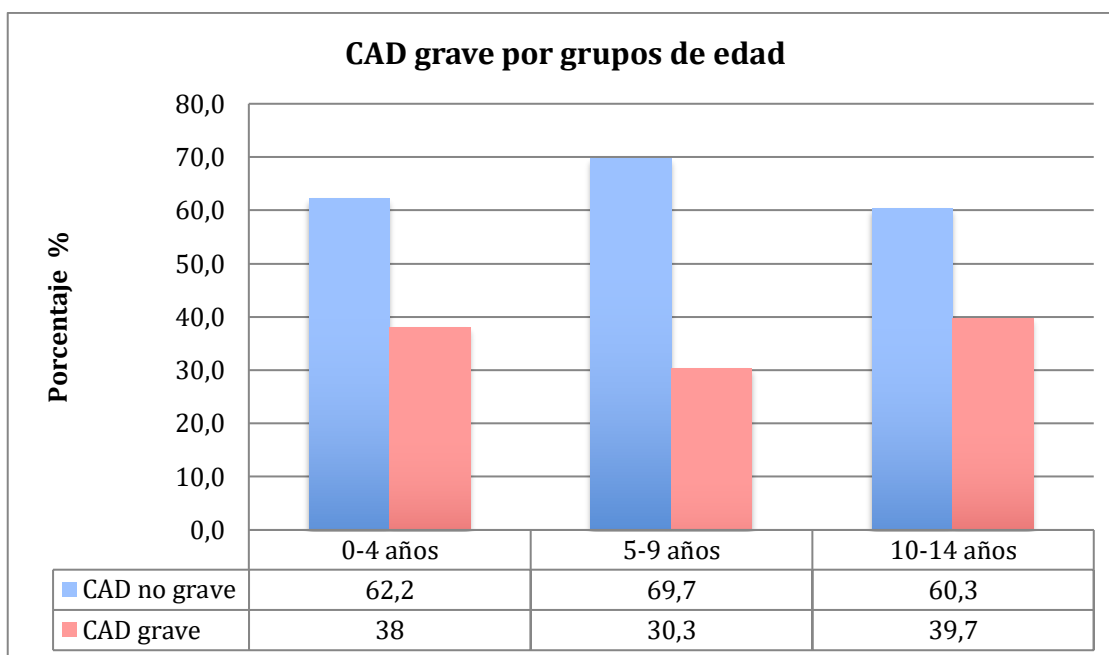
Gráfica con el porcentaje de casos graves y no graves de CAD en cada año

El 35,6% de los casos de CAD fueron graves sin apreciarse ninguna tendencia significativa a lo largo de los años ( $p=0,46$ ).



**Figura 32** Porcentaje de casos con CAD grave en cada provincia

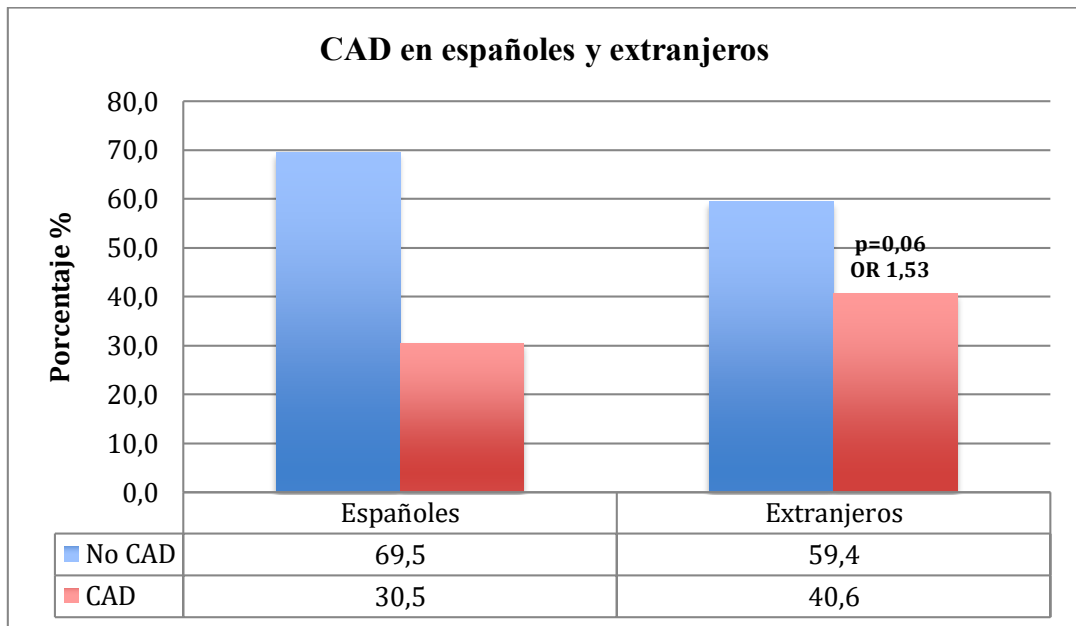
El mayor porcentaje de las CAD graves se observó en Alicante.



**Figura 33** Porcentaje de casos con CAD grave y no grave distribuidos por grupos de edad

Gráfica con el porcentaje de casos graves y no graves de CAD de cada grupo de edad.

Las diferencias en los porcentajes de CAD grave entre los 3 grupos de edad no alcanzó significación estadística ( $p=0,49$ ).



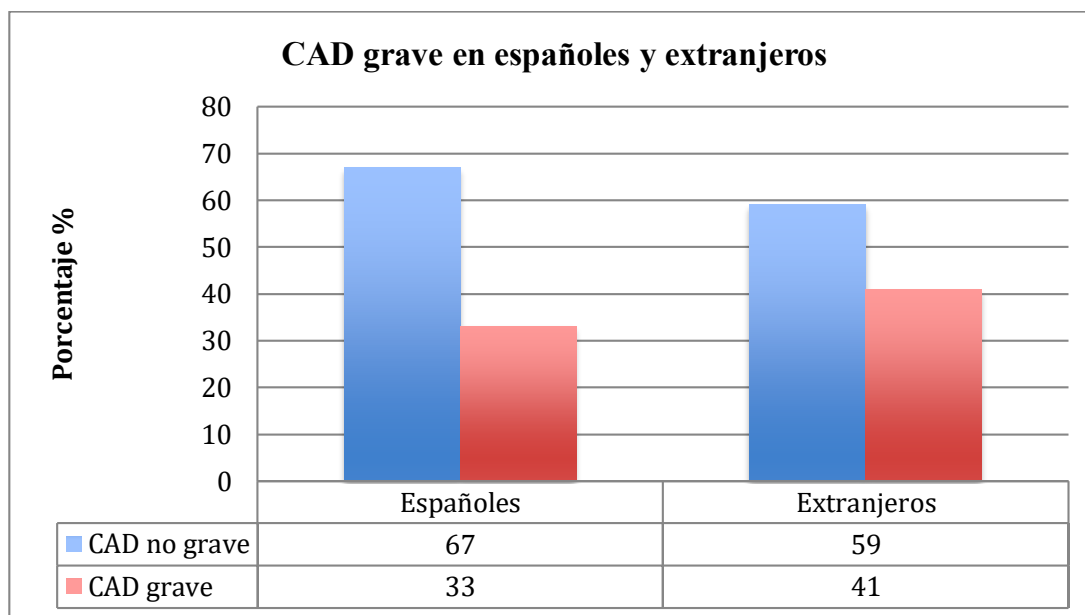
**Figura 34 Porcentaje de CAD en españoles y extranjeros**

En esta gráfica representamos el porcentaje de CAD y porcentaje sin CAD sobre el total de cada grupo (procedencia española y extranjera). Valor p marginalmente significativo con OR 1,53 al comparar el porcentaje de casos de CAD entre ambos grupos.

El porcentaje de casos de CAD en los casos autóctonos fue de 30,5%, mientras que en los de procedencia extranjera fue ligeramente mayor (40,6%), encontrando una diferencia marginalmente significativa ( $p=0,06$ ; OR 1,53; IC95% 0,95-2,48).

También se analizaron por separado los casos extranjeros mayoritarios, los de procedencia marroquí, sin encontrar diferencias significativas en el debut con CAD respecto a los de procedencia española ( $p=0,3627$ ).





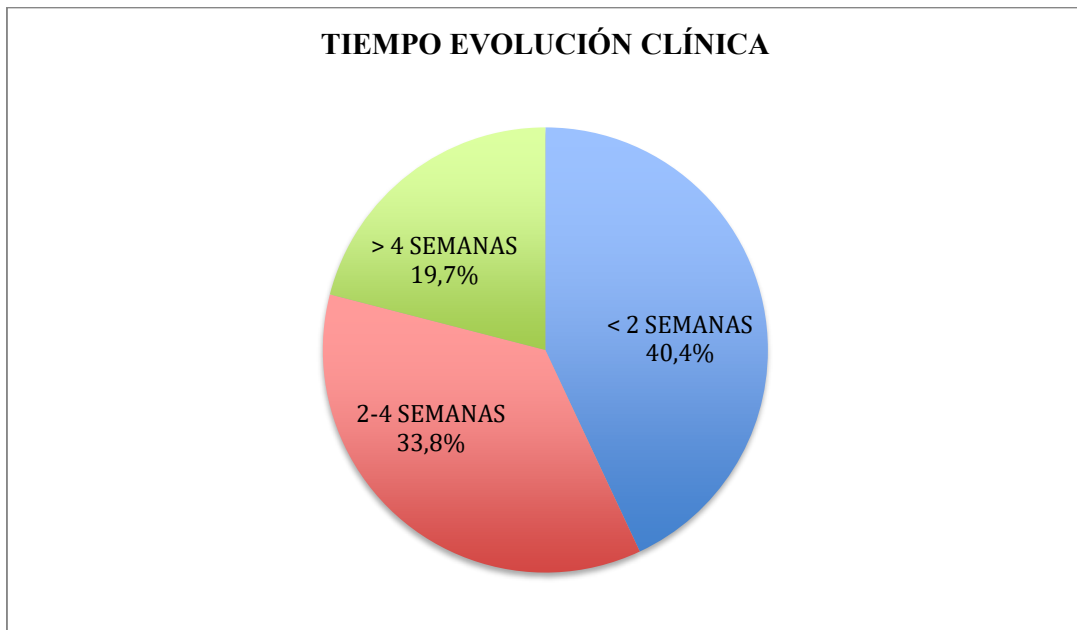
**Figura 35 Número de casos de CAD grave en españoles y extranjeros**

Gráfica con el porcentaje de CAD dividida en grave y no grave sobre el total de cada grupo (procedencia española y extranjera).

El porcentaje de CAD grave respecto a todos sus casos de CAD en los autóctonos fue del 33%, mientras que en los casos de procedencia extranjera fue del 41%. Aunque el porcentaje de CAD grave entre los extranjeros fue mayor, la diferencia no alcanzó significación estadística ( $p=0,342$ ).

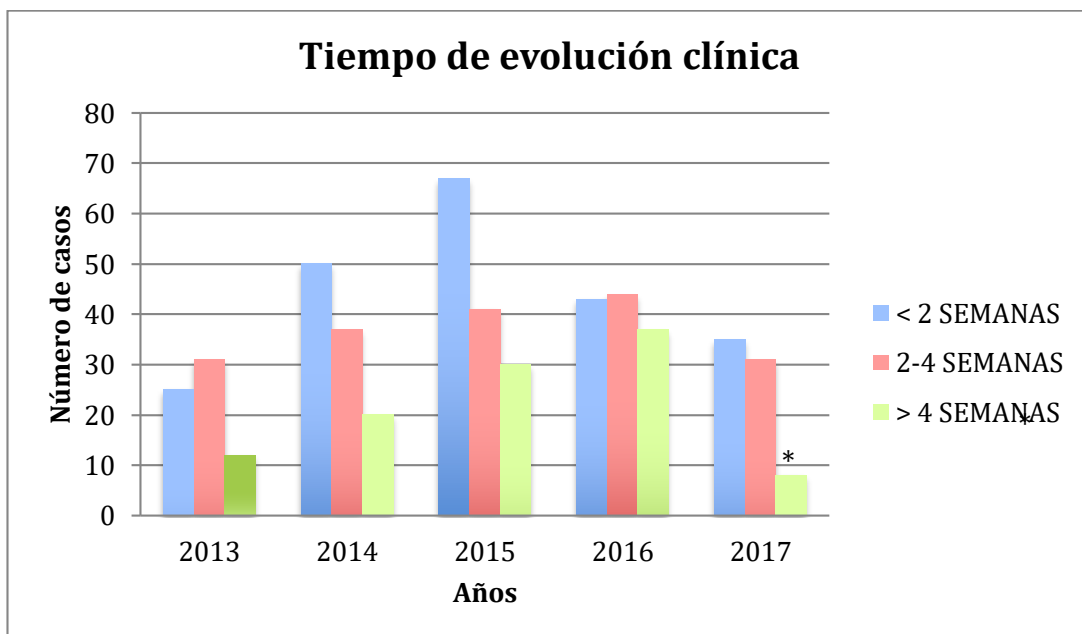
#### ***Tiempo de evolución de los síntomas (demora diagnóstica)***

Los resultados más relevantes sobre este dato clínico se explican en las figuras 36 a 38.



**Figura 36** Porcentaje de tiempo con clínica cardinal hasta la detección de la enfermedad

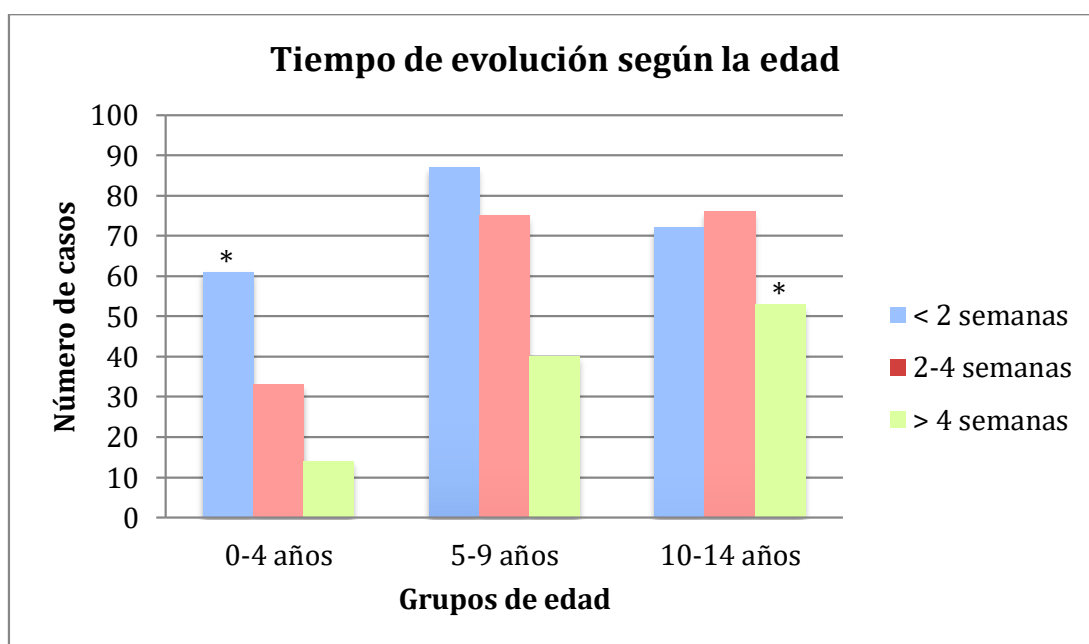
La mayoría de los casos se diagnosticaron durante las dos primeras semanas de evolución de los síntomas (40,4%).



**Figura 37** Tendencia de la demora diagnóstica en los años de estudio

Gráfica que muestra cómo cambia la demora en el diagnóstico en los años estudiados. El asterisco indica la disminución significativa de los diagnósticos de más de 4 semanas en el año 2017.

Al final del período estudiado (2017) se observó una disminución significativa en los diagnósticos más tardíos (los de más de 4 semanas de evolución) ( $p < 0,027$ ).



**Figura 38 Distribución de casos por el tiempo de evolución de la clínica en los distintos grupos de edad.**

Gráfica con el número de casos en función del tiempo de evolución clínica y de los grupos de edad. Los asteriscos indican que existen diferencias significativas.

En los niños menores de 5 años el diagnóstico se realizó antes de las dos primeras semanas de evolución de la clínica y en el grupo de 10-14 años tras más de cuatro semanas, encontrando estas diferencias estadísticamente significativas según el residuo corregido de la tabla cruzada tiempo evolución-edad ( $p=0,006$ ).

### Aspectos analíticos específicos

En la tabla 10 y figuras 39 a 44, se explican los resultados de los análisis específicos de la muestra.

#### *Hemoglobina glicosilada (HbA1c)*

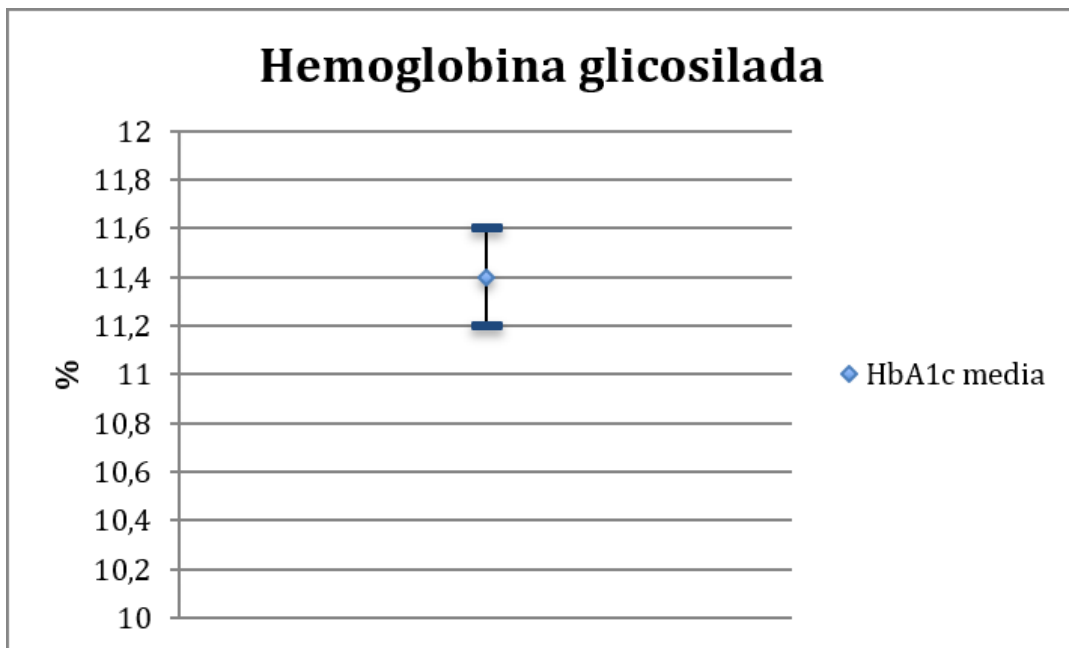
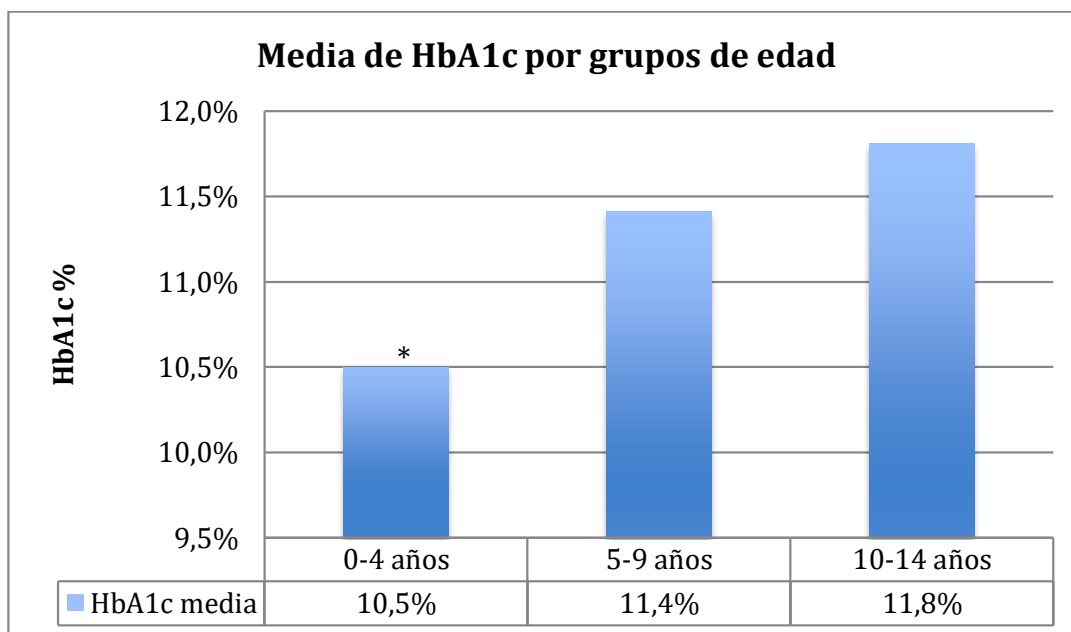


Figura 39 Media de HbA1c (%) e IC 95%

Se recogió el dato de HbA1c al debut en 496 casos. La media fue de  $11,4 \pm 2,14$ , situándose la mayoría de los valores entre 11,2 y 11,6% (IC 95%).



**Figura 40 Media de HbA1c al debut en los distintos grupos de edad**

En esta figura representamos la HbA1c media según la edad. Con un asterisco señalamos el grupo de edad donde se encontraron diferencias significativas.

Se compararon las medias de la HbA1c entre los tres grupos de edad encontrando diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de 0-4 años con 5-9 años ( $p < 0,01$ ) y con 10-14 años ( $p < 0,01$ ).

No se encontraron diferencias entre 5-9 años y 10-14 años ( $p = 0,158$ ).

Por último, la media de HbA1c en el grupo que debutó con CAD (12,2%) fue mayor que la media del grupo que no debutó con CAD (11,0%) ( $p < 0,01$ ).

**Reserva pancreática (péptido C)**

<b>Péptido C (ng/ml)</b>		
<b>Media</b>	0,57	
<b>Intervalo de confianza 95%</b>	Límite inferior	0,51
	Límite superior	0,63
<b>Desviación estándar</b>	0,54	

**Tabla 10 Valor medio del péptido C con su máximo y mínimo (IC 95%)**

El péptido C se recogió en 325 casos. La media fue de 0,57 ng/ml, situándose la mayoría de los valores entre 0,51 y 0,63 ng/ml. El 54% de los valores fueron bajos (por debajo de 0,5 ng/ml) y el 45,1% estuvieron dentro de rango normal.

La mediana en el grupo que debutó con CAD (0,30 ng/ml) fue significativamente menor a la del grupo sin CAD (0,50 ng/ml) ( $p < 0,01$ ).

### Anticuerpos antipancreáticos

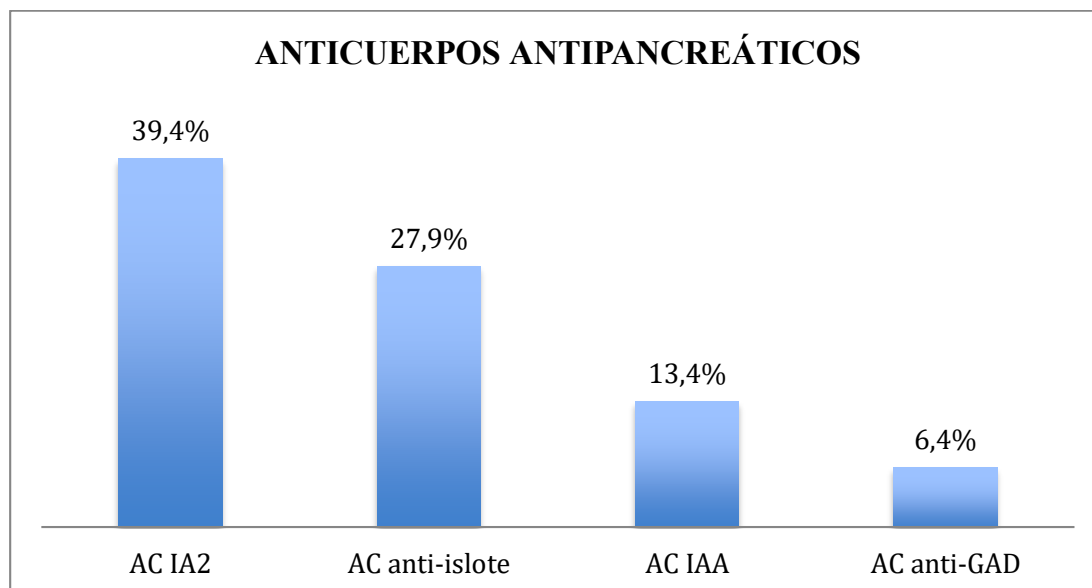
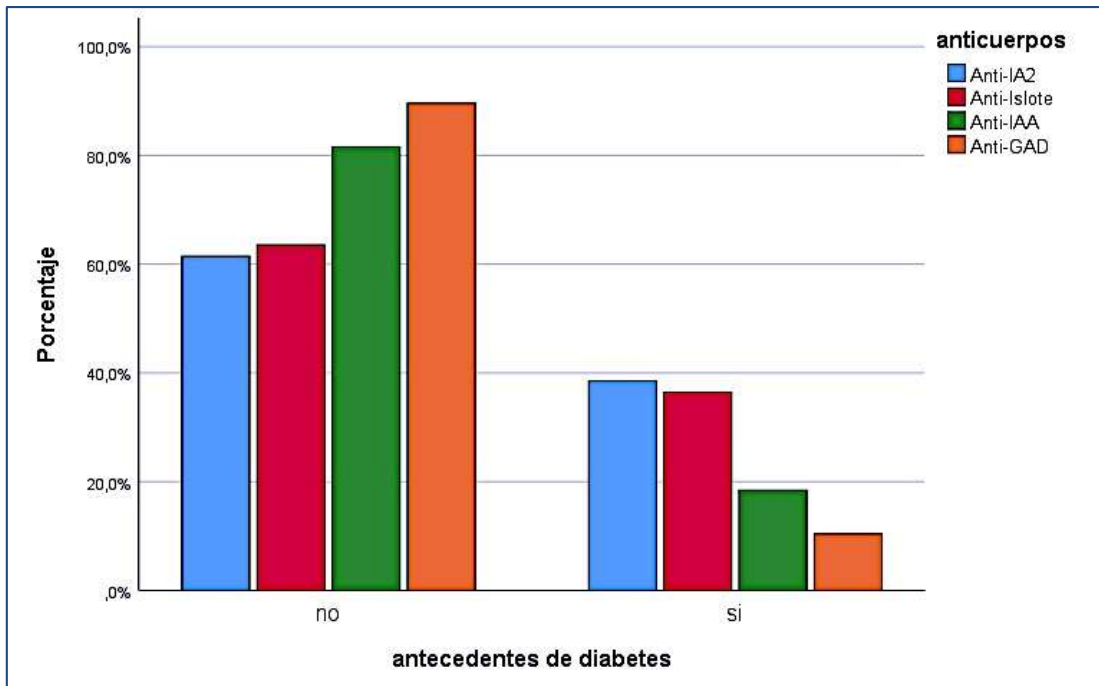


Figura 41 Porcentaje de anticuerpos encontrados en la muestra

Se recogió el perfil de Ac en el 98,9% de los casos de nuestra muestra.

Los más frecuentes a nivel global fueron los Ac IA2 y anti-islole, destacando un bajo porcentaje de Ac anti-GAD.

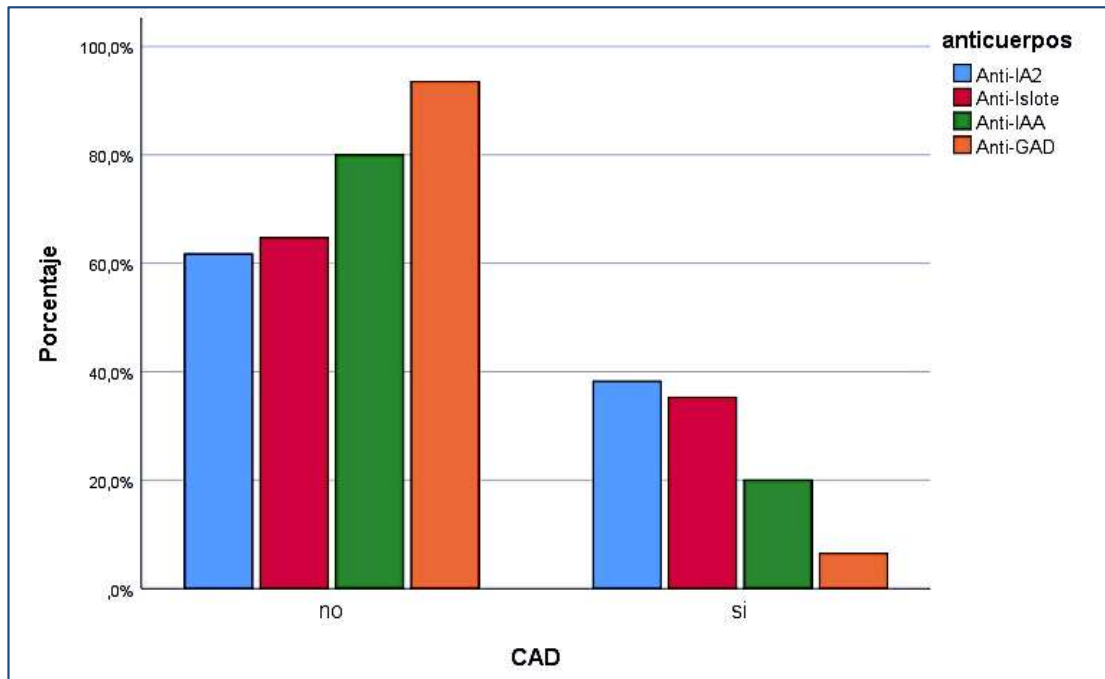


**Figura 42** Porcentaje de cada anticuerpo en los casos según la existencia de antecedentes familiares de DM1

Gráfica en la que se clasifica la muestra en dos grupos: con o sin antecedentes familiares de DM1 y se muestra el porcentaje de Ac que presentan.

Se encontró una asociación significativa entre los anticuerpos anti-IA2 y anti-islole en los casos que tenían antecedentes familiares de DM1 respecto a los que no tenían ese antecedente ( $p < 0,001$ ).

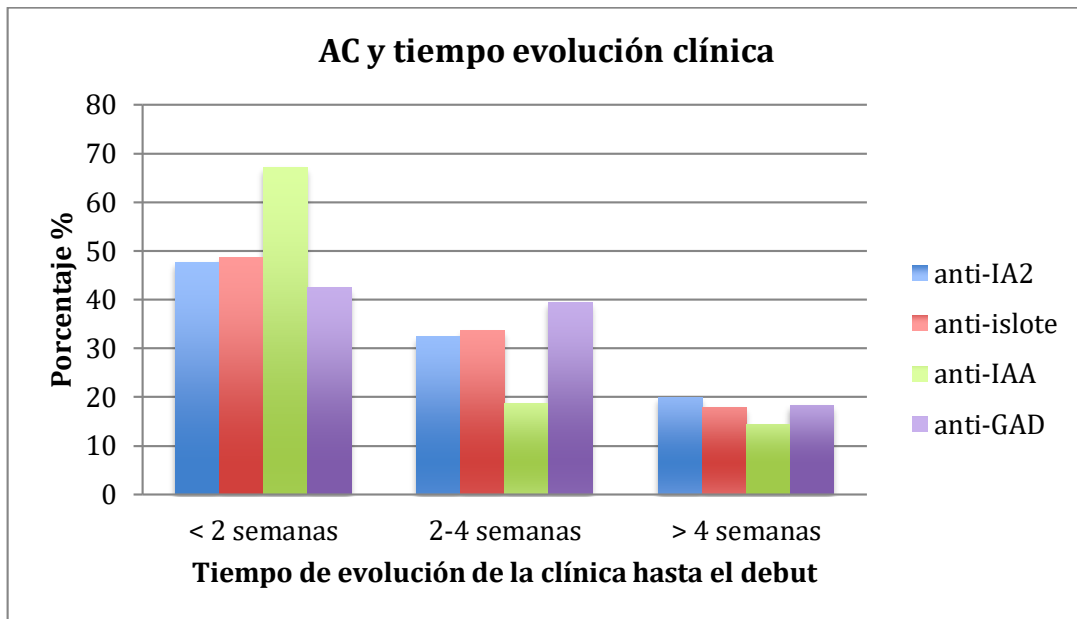




**Figura 43** Porcentaje de cada anticuerpo en los casos con o sin CAD al debut

Gráfica en la que se clasifica la muestra en dos grupos: con o sin CAD y se muestra el porcentaje de Ac que presentan.

Los anti-IA2 fueron más frecuentes en los casos con CAD y los anti-GAD fueron más frecuentes en los casos sin CAD ( $p < 0,001$ ).



**Figura 44 Positividad de anticuerpos según el tiempo de evolución de la clínica**

En esta figura se representó el porcentaje de Ac según el tiempo de evolución de los síntomas hasta el diagnóstico.

No hubo ningún Ac predominante según el tiempo de evolución de los síntomas hasta el diagnóstico ( $p=0,11$ ).

### Aspectos demográficos y medioambientales

Estos resultados se describen en las tablas 11 y 12 y figuras 45 a 54.

Aspectos demográficos: distribución de los casos según provincia al debut y departamento de salud al que pertenecen.

Aspectos medioambientales: distribución de casos según las estaciones meteorológicas y mes del año. Relación con el tipo de clima y con la temperatura y pluviometría medias anuales.

CASOS POR PROVINCIA		
	Número de casos	Porcentaje (%)
<b>Alicante</b>	269	48,8
<b>Castellón</b>	36	6,5
<b>Valencia</b>	246	44,6
<b>Total</b>	551	100,0

Tabla 11 Número y porcentaje de casos en cada provincia

La provincia con mayor frecuencia de casos fue Alicante seguida de Valencia.

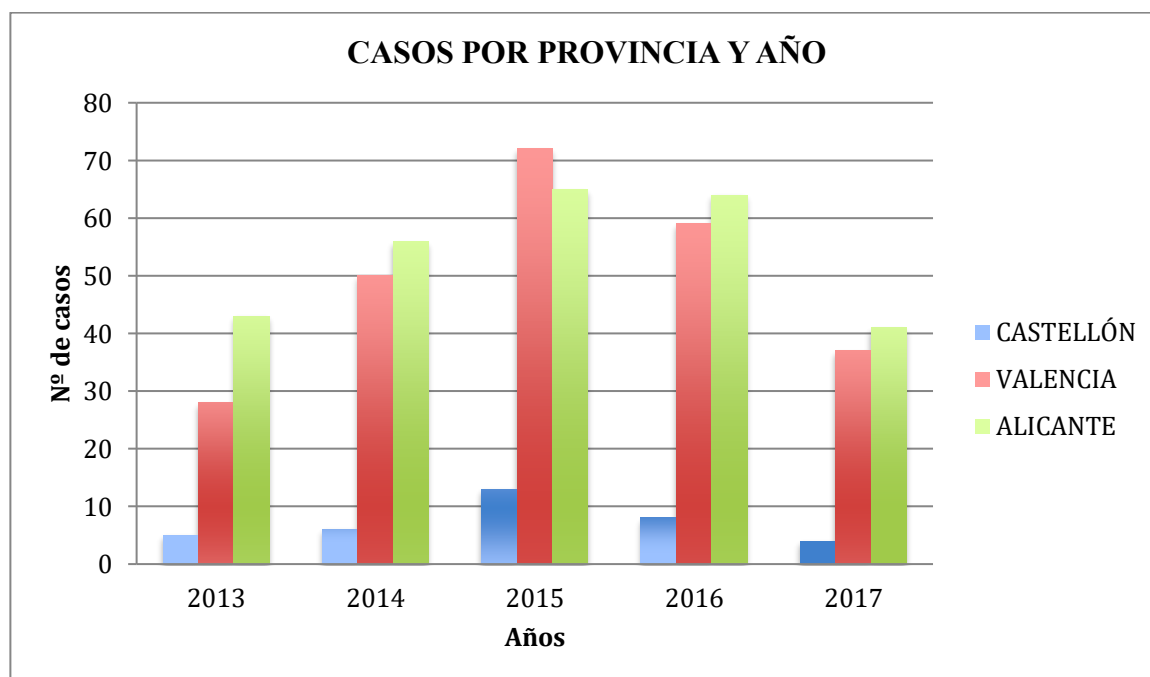
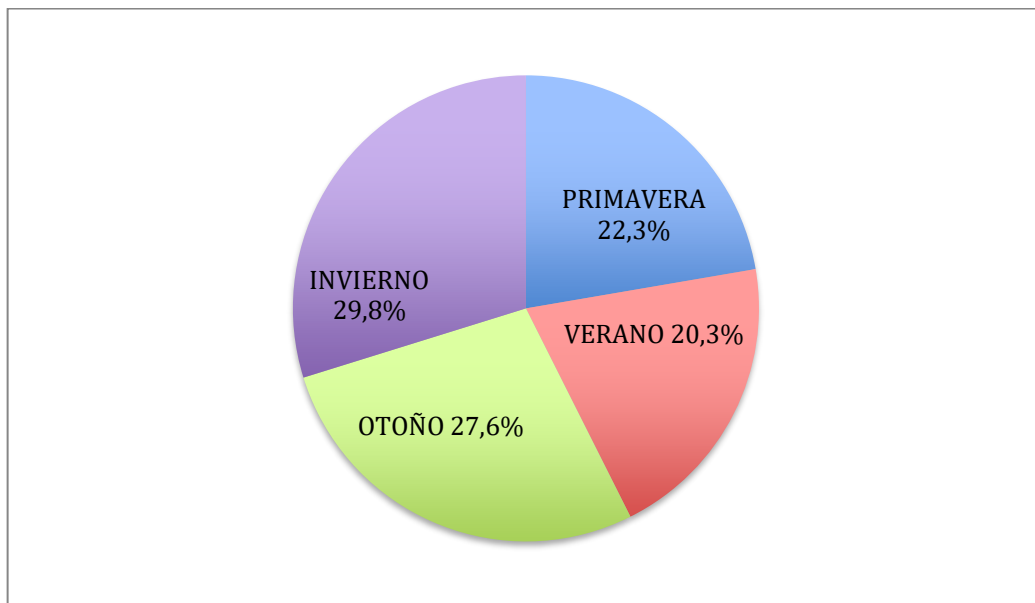


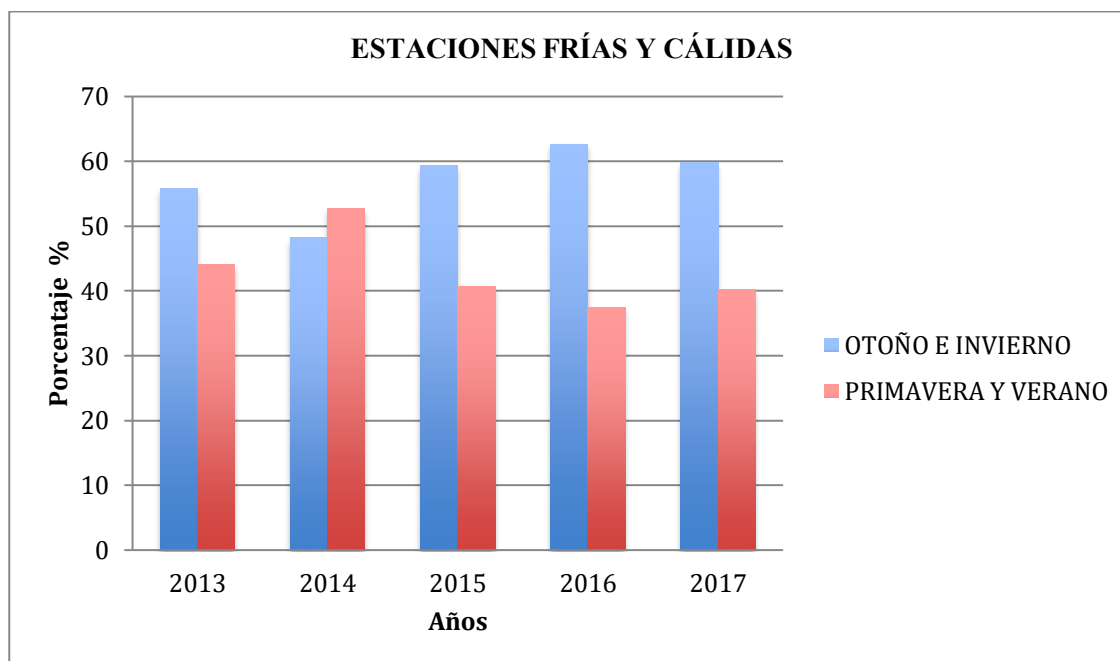
Figura 45 Frecuencia de casos en cada provincia a lo largo de los años de estudio

Destaca la disminución de debuts en el año 2017 en las tres provincias, aunque no se vieron diferencias significativas en la distribución por provincias a lo largo del tiempo ( $p=0,75$ ).



**Figura 46** Porcentaje de casos en cada estación del año

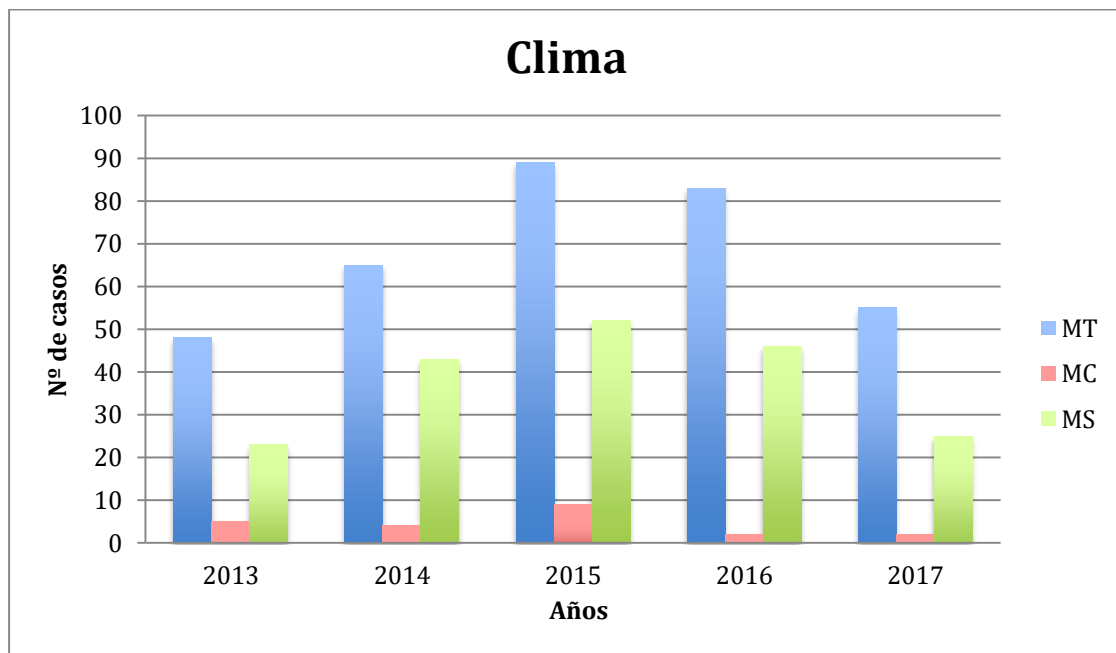
De forma global, las estaciones con mayor número de casos fueron invierno y otoño ( $p<0,01$ ).



**Figura 47** Porcentaje de casos según estaciones del año frías y cálidas a lo largo del estudio

En esta gráfica se representó el porcentaje de casos agrupados en las estaciones frías y cálidas en el tiempo de estudio.

En el análisis por estación a lo largo de los años no hubo diferencias que establecieran una tendencia al comparar las estaciones cálidas (primavera y verano) con las frías (otoño e invierno) ( $p=0,16$ ).



**Figura 48** Número de casos según tipo de clima de su localidad lo largo de los años de estudio

Número de casos según el tipo de clima de la localidad donde debutaron. MT: Mediterráneo típico; MC: Mediterráneo continental; MS: Mediterráneo seco.

En todos los años predominaron los debuts en la zona de clima mediterráneo típico ( $p < 0,01$ ) seguido de las zonas de clima mediterráneo seco.

MES DEL AÑO AL DEBUT		
	Número de casos	Porcentaje (%)
Enero	61	11,1
Febrero	54	9,8
Marzo	49	8,9
Abril	38	6,9
Mayo	36	6,5
Junio	41	7,4
Julio	31	5,6
Agosto	40	7,3
Septiembre	55	10,0
Octubre	46	8,3
Noviembre	51	9,3
Diciembre	49	8,9
Total	551	100,0

**Tabla 12 Distribución de los casos según el mes del año al debut**

Los meses del año en los que se diagnosticaron más casos fueron enero, septiembre y febrero. Los meses con menos casos fueron julio, mayo y abril.

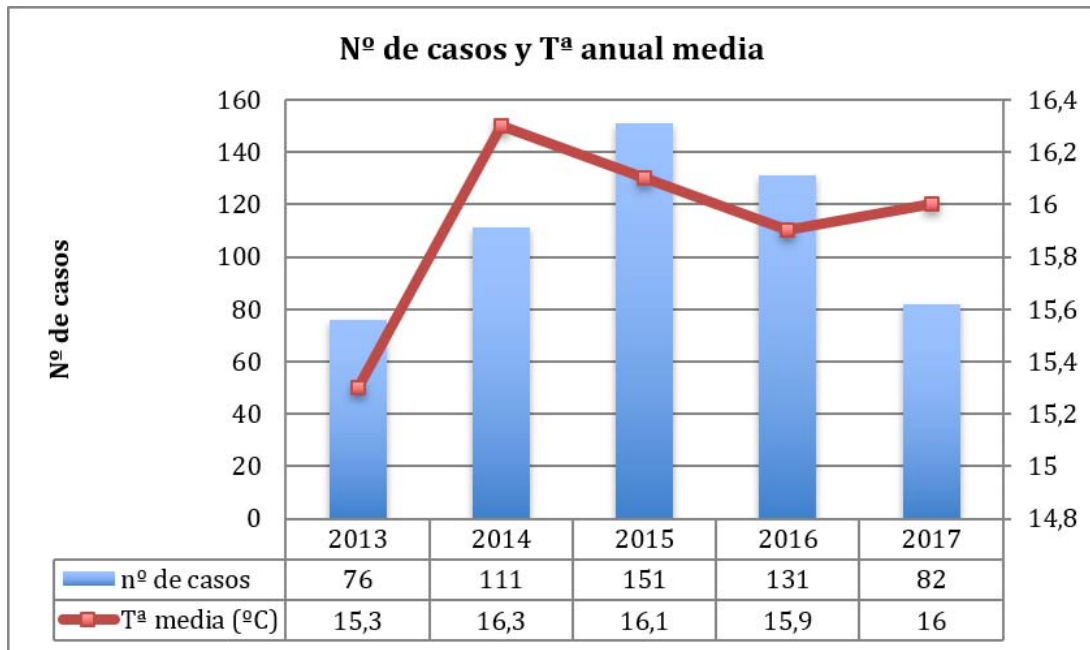


Figura 49 Número de casos y temperatura anual media

Correlación de Pearson = 0,5  $p > 0,05$

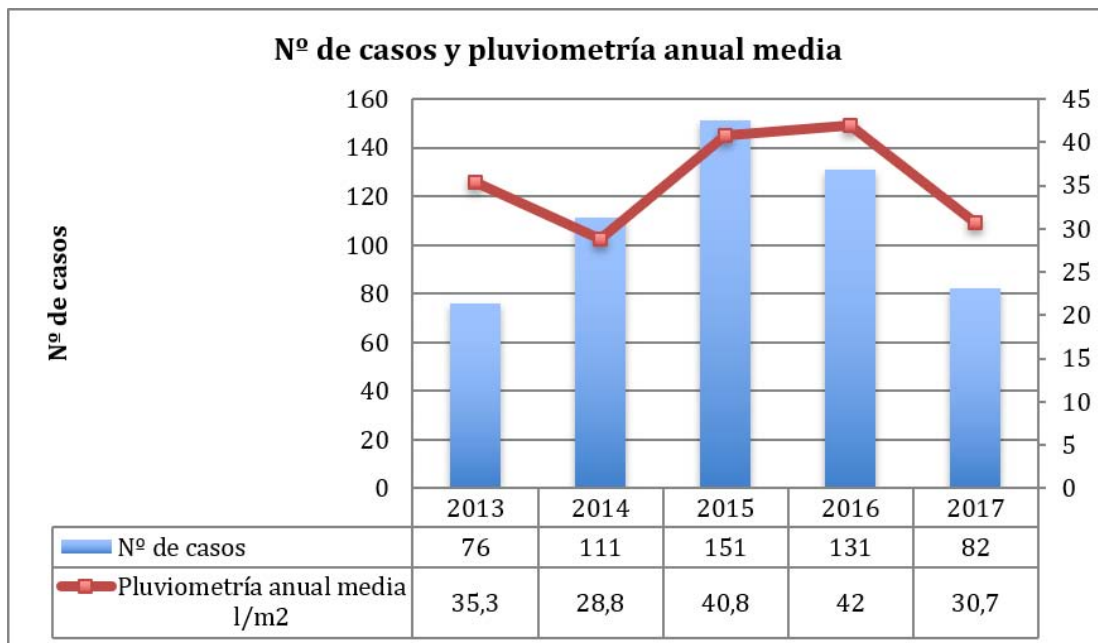


Figura 50 Número de casos y pluviometría anual media

Correlación de Pearson = 0,5  $p > 0,05$



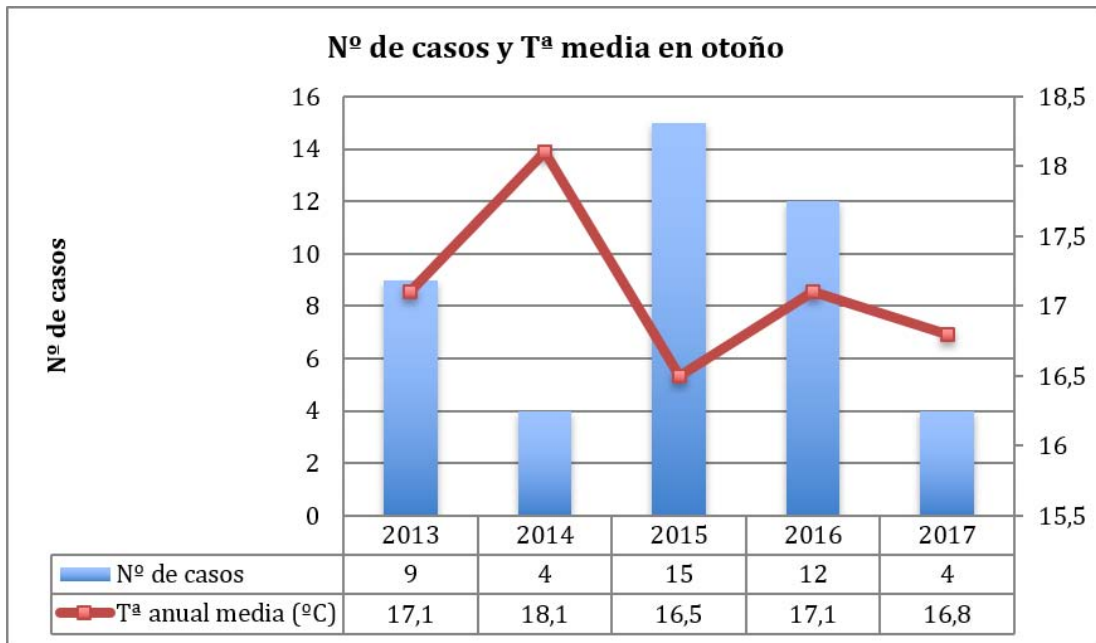


Figura 51 Número de casos y temperatura anual media en otoño

Correlación Pearson = -0,359  $p > 0,05$

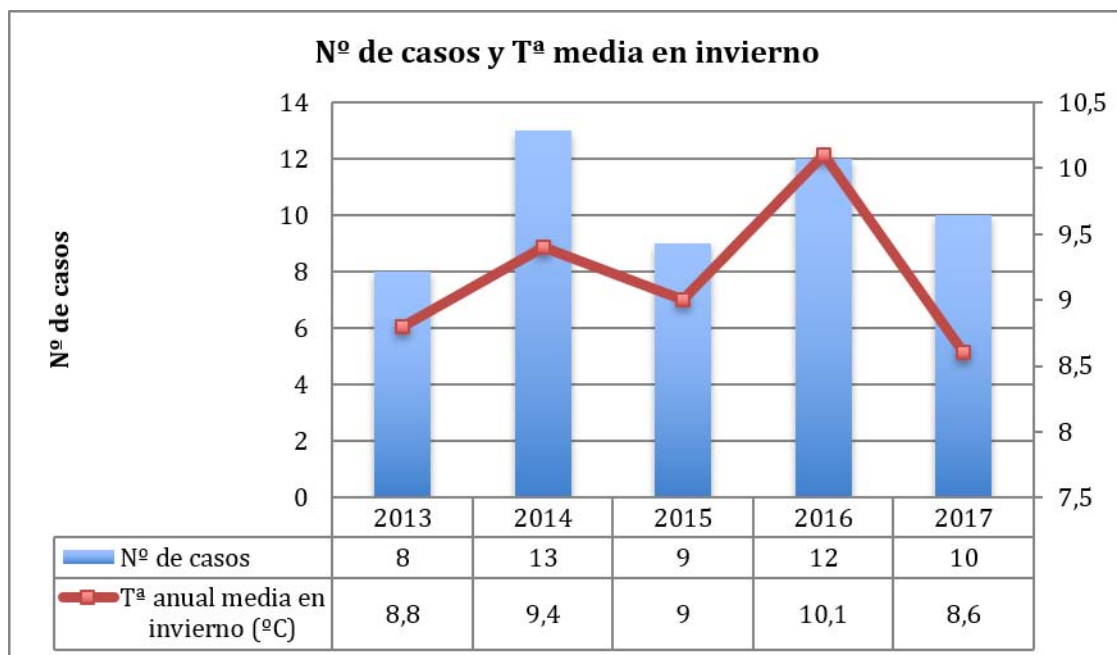


Figura 52 Número de casos y temperatura anual media en invierno

Correlación Pearson = 0,6  $p > 0,05$

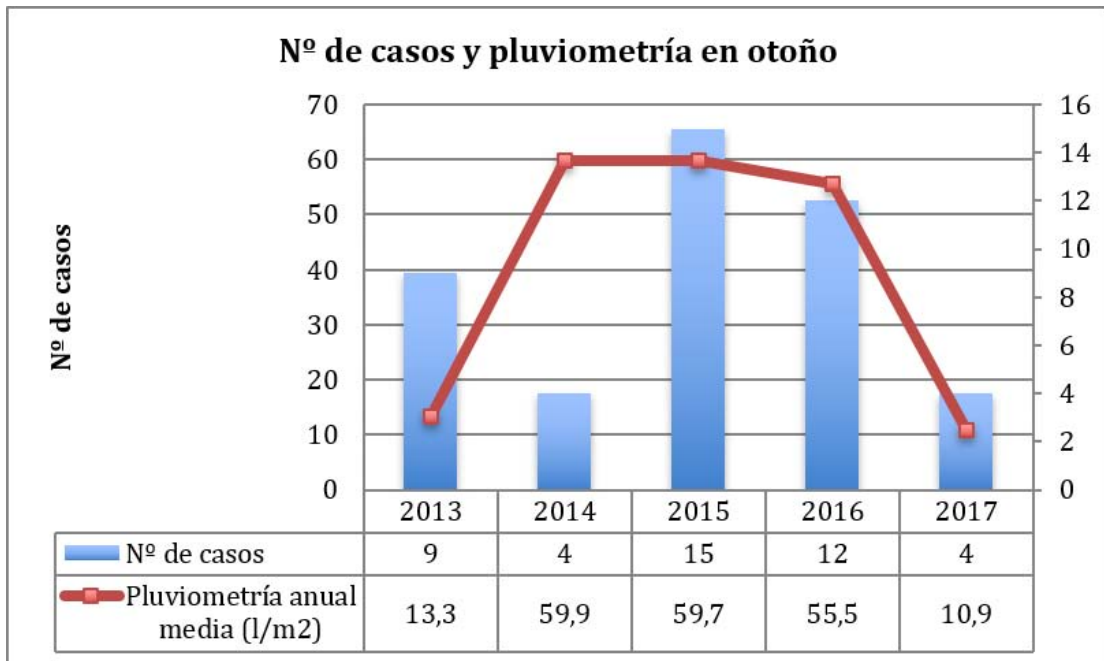


Figura 53 Número de casos y pluviometría media en otoño

Correlación Pearson= 0,4  $p > 0,05$

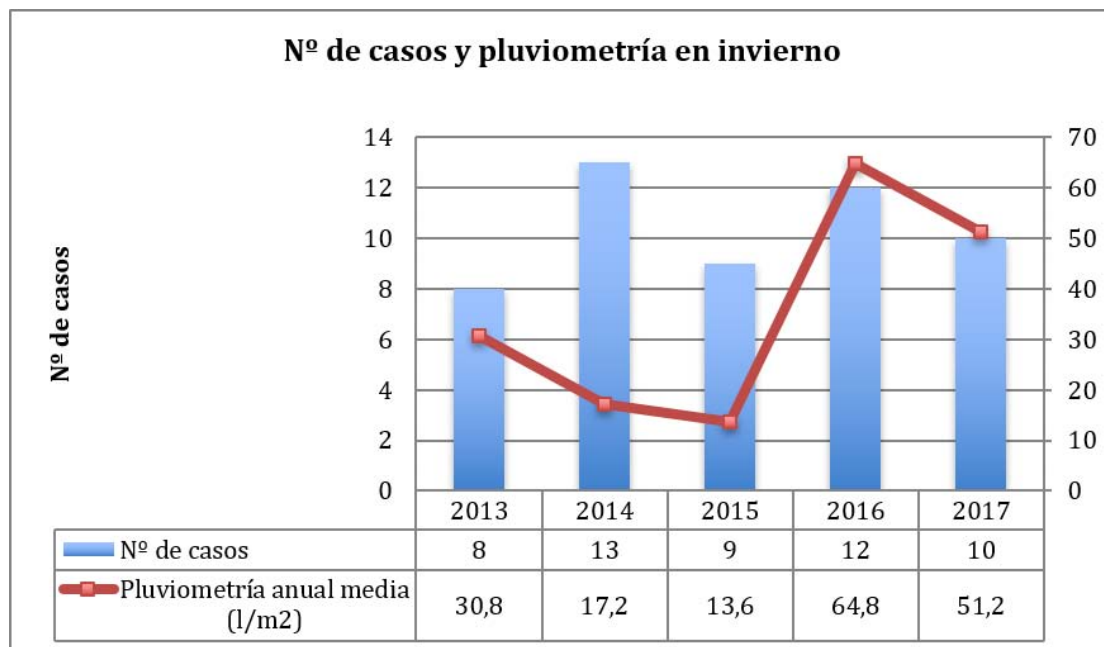


Figura 54 Número de casos y pluviometría media en invierno

Correlación Pearson= -0,3  $p > 0,05$

La pluviometría anual media global y de otoño se relacionó positivamente con el número de debuts (correlación de Pearson 0,5 y 0,4 respectivamente) y la temperatura media de otoño se relacionó de forma inversa con el número de casos (correlación de Pearson -0,359). Aun así, debido a los escasos datos disponibles en esta distribución, no se halló ninguna correlación significativa ( $p>0,05$ ).

## Análisis de la incidencia

Información recogida en las tablas 13 a 24 y figuras 55 a 65.

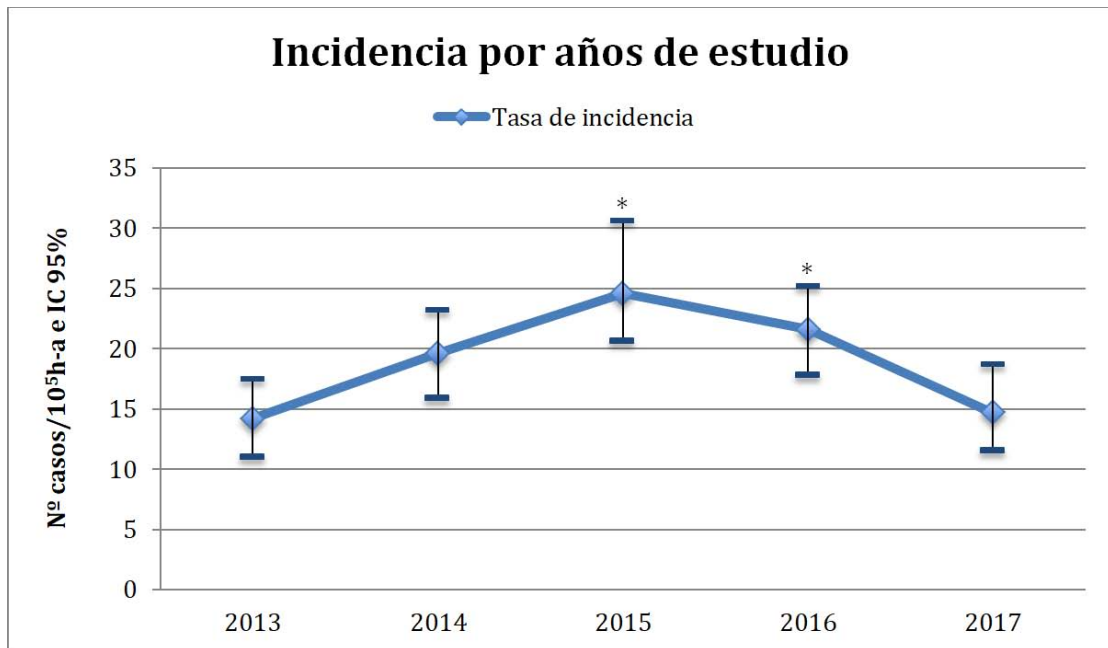
### Incidencia global por años

Se analizó la incidencia global anual en los cinco años de estudio. La total fue de 19,1 casos por 100.000 habitantes menores de 15 años (c/10<sup>5</sup> h-a) con un intervalo de confianza entre 17,5 y 20,7.

#### TASA DE INCIDENCIA ESTIMADA POR AÑOS DE ESTUDIO

Año	Número de casos estimados	Población menor de 15 años (n° habitantes)	Tasa de incidencia (c/10 <sup>5</sup> h-a)	IC 95%
2013	76	532.875	14,2	(11,0-17,5)
2014	112	570.786	19,6	(15,9-23,2)
2015	150	609.800	24,6	(20,6-30,6)
2016	131	607.187	21,6	(17,8-25,2)
2017	82	556.004	14,7	(11,5-18,7)
TOTAL	551	2.876.652	19,1	(17,5-20,7)

Tabla 13 Tasa de incidencia estimada por años de estudio e IC 95%



**Figura 55 Evolución de la tasa de incidencia bruta estimada por años de estudio, con sus IC95%**

Gráfica con la tasa de incidencia estimada anual e IC95%. Los asteriscos indican los años donde se observó un pico de incidencia significativa.

Se observó una tendencia de la incidencia inicialmente al alza hasta 2015, para posteriormente disminuir progresivamente hasta 2017. Calculando los intervalos de confianza al 95% (IC95%), se detectó un pico de incidencia en los años 2015 y 2016 estadísticamente significativo. Al realizar el test de significación estadística, hubo diferencias del 2013 con 2014 ( $p=0.032$ ), 2015 ( $p= 0.0001$ ) y 2016 ( $p=0.004$ ), pero no con 2017 ( $p= 0.83$ ).

## Incidencia global por provincias

### TASA DE INCIDENCIA ESTIMADA POR PROVINCIAS

PROVINCIAS	Tasa de incidencia (c/10 <sup>5</sup> /h-a) (IC 95%)
Castellón	12,8 (8,6-17,0)
Valencia	17,8 (15,6-20,0)
Alicante	18,2 (15,9-20,4)

Tabla 14 Tasa de incidencia estimada por provincias e intervalo de confianza (IC) 95%

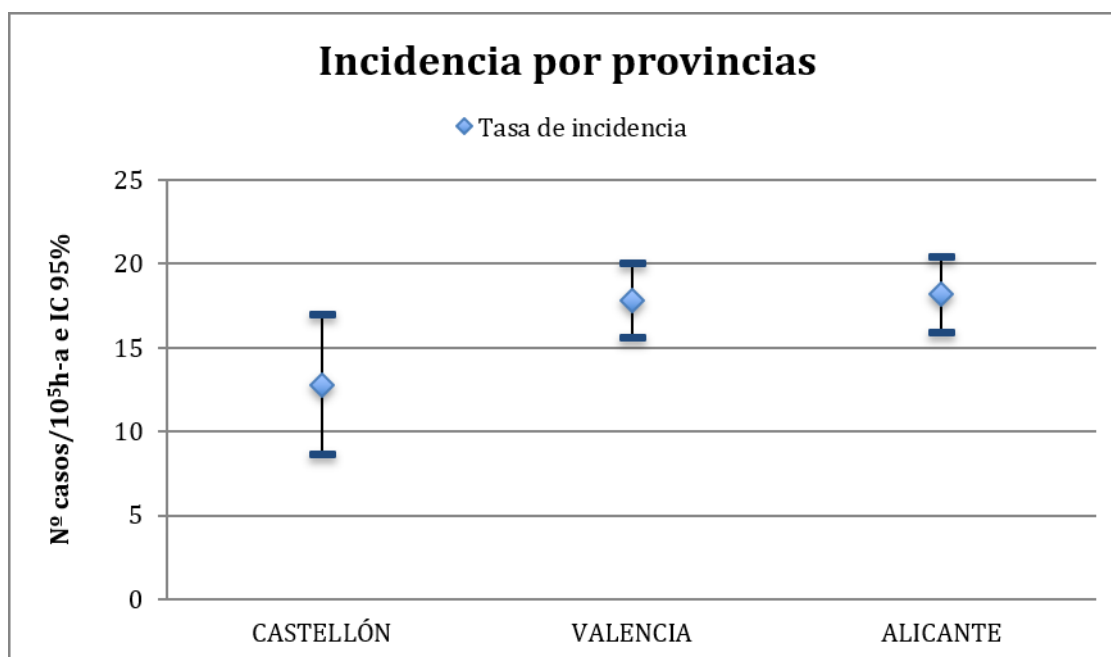


Figura 56 Tasa de incidencia estimada por provincias con IC 95%

Gráfica con la tasa de incidencia global estimada en cada provincia e IC95%

En el análisis por provincias Valencia y Alicante presentaron tasas estimadas de incidencia similares siendo algo menor en Castellón, sin encontrar diferencias significativas ( $p > 0,05$ ).

### Incidencia por Departamentos de Salud

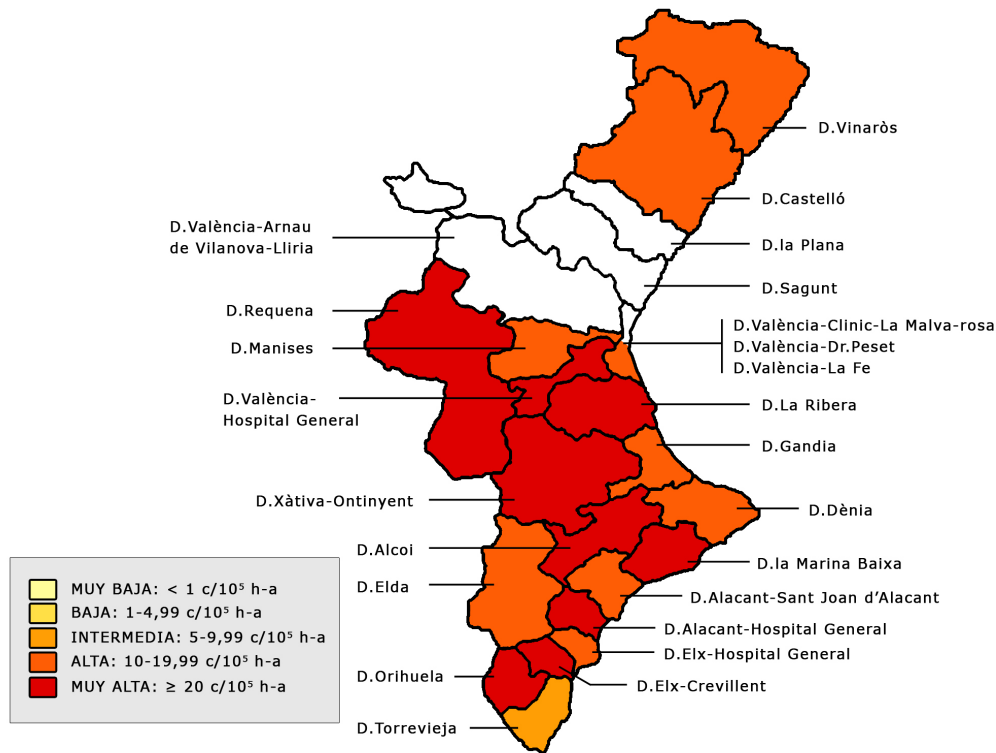
INCIDENCIA POR DEPARTAMENTOS DE SALUD								
DEPARTAMENTO DE SALUD	CASOS ESTIMADOS						Población de referencia (a mitad del período)	Tasa de incidencia (c/10 <sup>5</sup> /h-a) [IC 95%]
	2013	2014	2015	2016	2017	TOTAL		
Alcoy	4	4	7	3	2	20	19956	20,0 (11,2-28,8)
Alicante H. General <sup>1</sup>		13	11	13	5	42	41689	25,2 (17,6-32,8)
Alicante Sant Joan	6	4	9	10	2	31	33018	18,8 (12,2-25,3)
Denia	2	2	3	5	4	16	22765	14,1 (7,2-20,9)
Elche	0	3	5	6	1	15	26533	11,3 (5,6-17,0)
Elda	6	5	5	6	3	25	28981	17,2 (10,5-24,0)
Marina Baixa	5	9	6	3	2	25	24580	20,3 (12,4-28,3)
Orihuela	8	5	8	5	7	33	28690	23,0 (15,1-30,9)
Torreveija	2	4	1	1	3	11	23871	9,2 (3,8-14,7)
Elche-Crevillente	2	6	8	9	7	32	24694	25,9 (16,9-34,9)
Valencia-Clinico	2	4	10	9	5	30	51267	11,7 (7,5-15,9)
Gandía	7	5	4	4	2	22	27370	16,1 (9,3-22,8)
La Ribera	4	11	11	8	7	41	40007	20,5 (14,2-26,8)
Manises	5	5	7	9	2	28	32315	17,3 (10,9-23,7)
Requena	1	3	4	1	0	9	6815	26,4 (9,2-43,7)
Sagunto <sup>2</sup>								
La Fe <sup>2</sup>								
Arnau-Liria <sup>2</sup>								
Valencia-H. General <sup>3</sup>	1	1	15	13		28	53321	26,3 (16,5-36,0)
Valencia-Peset	4	8	4	6	8	30	38975	15,3 (9,9-20,9)
Xàtiva	11	10	9	6	14	50	28932	34,6 (25-44,1)
Valencia-Privados <sup>4</sup>	1	2	5	3	2	13		

Castellón H. General	5	6	12	5	0	<b>28</b>	42817	13,1 (8,2-17,9)
Castellón Vinaroz	0	0	1	3	5	<b>9</b>	13254	13,6 (4,7-22,5)
Castellón La Plana-Villarreal <sup>2</sup>								

**Tabla 15 Número de casos estimados por Departamento de Salud y tasa de incidencia bruta con IC95%.**

<sup>1</sup>Tasa de incidencia calculada con los casos de 4 años por no disponer de casos en 2013. <sup>2</sup>No se calcula la tasa por no disponer de casos. <sup>3</sup>Tasa de incidencia calculada con los casos de dos años (2015 y 2016). <sup>4</sup>En el cálculo por Departamentos no se utilizaron los casos de los hospitales privados cuya residencia constaba Valencia capital por no poder adjudicarles el Departamento correcto.

**INCIDENCIA MEDIA ANUAL (2013-2017) POR DEPARTAMENTOS DE SALUD DE LA  
COMUNIDAD VALENCIANA**



**Figura 1 Mapa de incidencia por Departamentos de Salud**

Mapa de incidencia media anual estimada por Departamentos de Salud. La zona que incluye los departamentos de Valencia capital (Clínico-Dr. Peset-La Fe) se representa con la mitad coloreada para indicar que solo disponemos de los casos del Clínico y Dr. Peset (incidencia alta). Las zonas en blanco corresponden a zonas donde no hemos obtenido datos. Clasificación de los grupos de incidencia tomado de Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group<sup>13</sup>.

Los departamentos estudiados presentan una tasa de incidencia estimada clasificada como alta y muy alta, a excepción del departamento de salud de Torrevieja, donde la tasa es intermedia. De forma general, destaca la alta incidencia de la zona sur-oeste de Valencia y norte de Alicante. De todos los departamentos, el de máxima incidencia fue Xàtiva-Ontinyent (Valencia) con 34,6 (c/10<sup>5</sup>/h-a), siendo



significativamente superior a la tasa global. Las tasas de Clínico-Malvarrosa, Elche y Torrevieja, fueron las más bajas de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ )

### Incidencia por sexos

	Casos estimados	Población	Tasa de incidencia bruta e IC 95% (c/10 <sup>5</sup> h-a)
Niñas	254	1.412.058	18,0 (15,7-20,2)
Niños	297	1.504.421	19,7 (17,5-21,9)
<b>Total</b>	<b>551</b>	<b>2.916.479</b>	<b>18,9 (17,3-20,5)</b>

Tabla 16 Tasa de incidencia bruta estimada en niños y niñas con IC95%

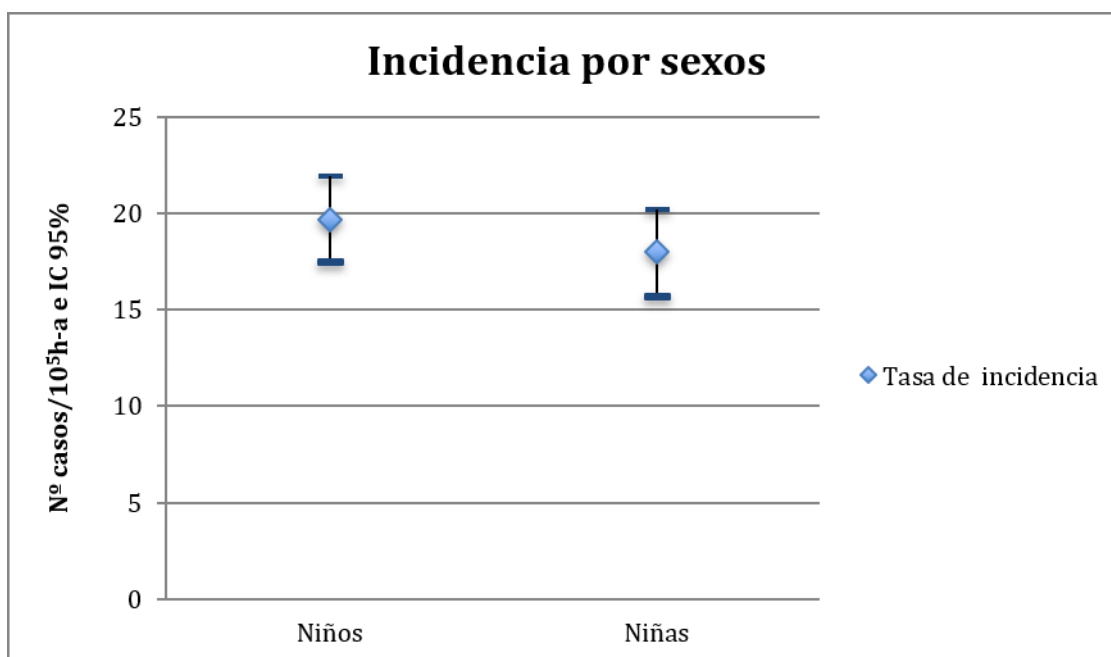


Figura 58 Tasa de incidencia bruta estimada en niños y niñas con IC95%

Gráfica con la tasa de incidencia global estimada en niños y niñas e IC95%

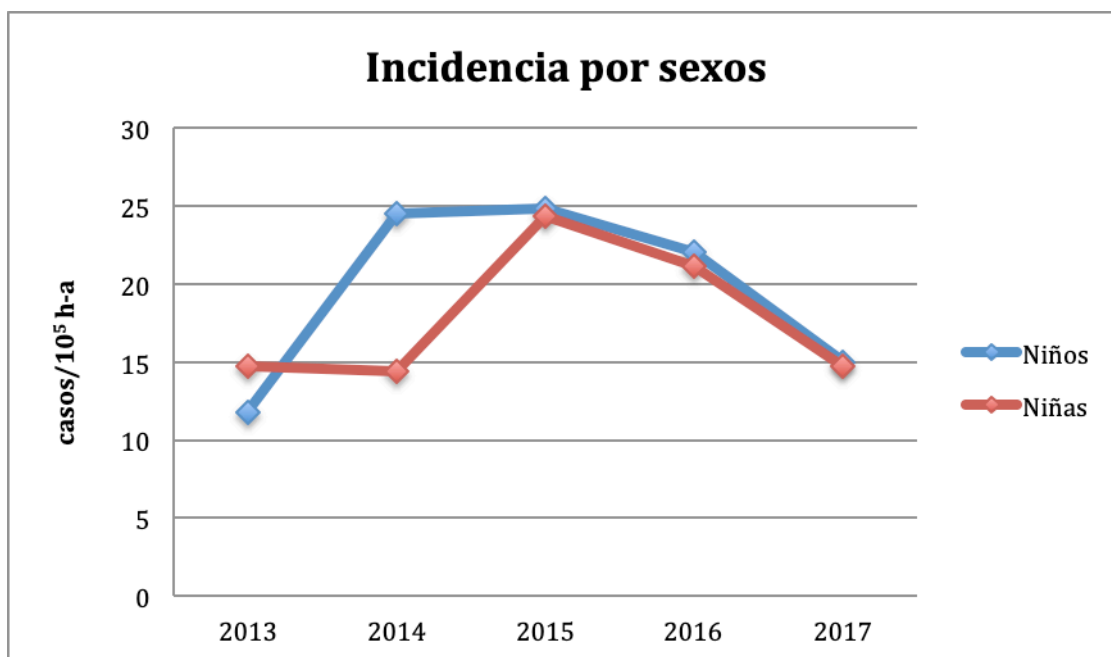
Las tasas de incidencia analizadas por sexo revelaron una mayor incidencia no significativa en el grupo de niños comparado con el grupo de niñas ( $p=0,28$ ).

<b>Año</b>	<b>Casos estimados niñas</b>	<b>Población niñas</b>	<b>Tasa de incidencia bruta e IC 95% (c/10<sup>5</sup>h-a)</b>
<b>2013</b>	41	279.576	14,7 (10,2-19,2)
<b>2014</b>	40	276.941	14,4 (10,0-18,9)
<b>2015</b>	72	295.847	24,3 (18,7-30,0)
<b>2016</b>	62	294.048	21,1 (15,8-26,3)
<b>2017</b>	39	265.646	14,7 (10,1-19,3)
<b>Global</b>	<b>254</b>	<b>1.412.058</b>	<b>18,0 (15,8-20,2)</b>

Tabla 17 Tasa de incidencia bruta estimada en niñas global y por años de estudio e IC 95%

<b>Año</b>	<b>Casos estimados niños</b>	<b>Población niños</b>	<b>Tasa de incidencia bruta e IC 95% (c/10<sup>5</sup>h-a)</b>
<b>2013</b>	35	295.872	11,8 (7,9-15,7)
<b>2014</b>	72	293.845	24,5 (18,8-30,2)
<b>2015</b>	78	313.953	24,8 (19,3-30,4)
<b>2016</b>	69	313.139	22,0 (16,8-27,2)
<b>2017</b>	43	287.612	15,0 (10,5-19,4)
<b>Global</b>	<b>297</b>	<b>1.504.421</b>	<b>19,7 (17,5-22,0)</b>

Tabla 18 Tasa de incidencia bruta en niños global y por años de estudio e IC 95%



**Figura 59** Tasa de incidencia bruta estimada por sexos a lo largo de los años de estudio

Gráfica con la tasa de incidencia estimada en niños y niñas e IC95% por años de estudio

En el estudio por años se encontró un predominio de niños en 2014 en el límite de la significación estadística.

## Incidencia por grupos de edad

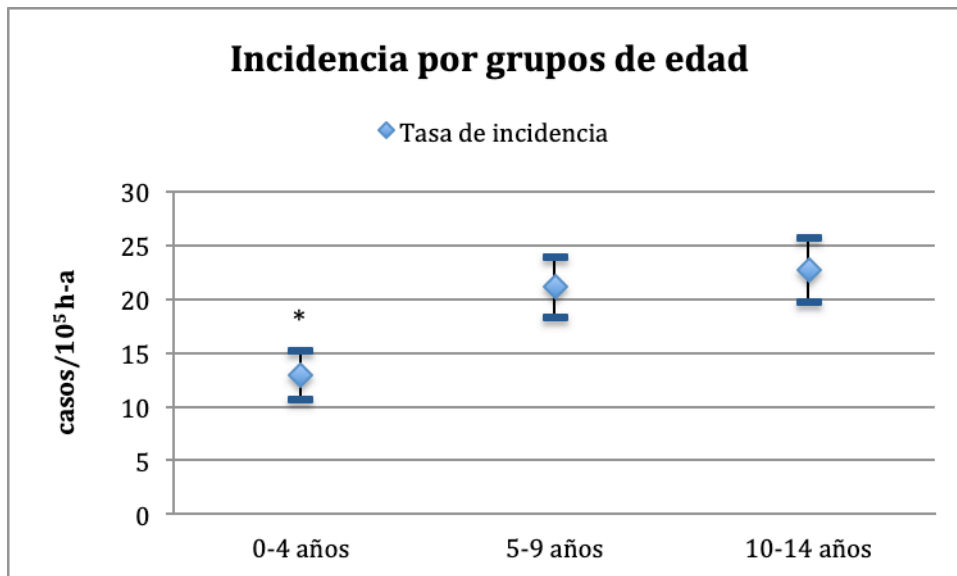


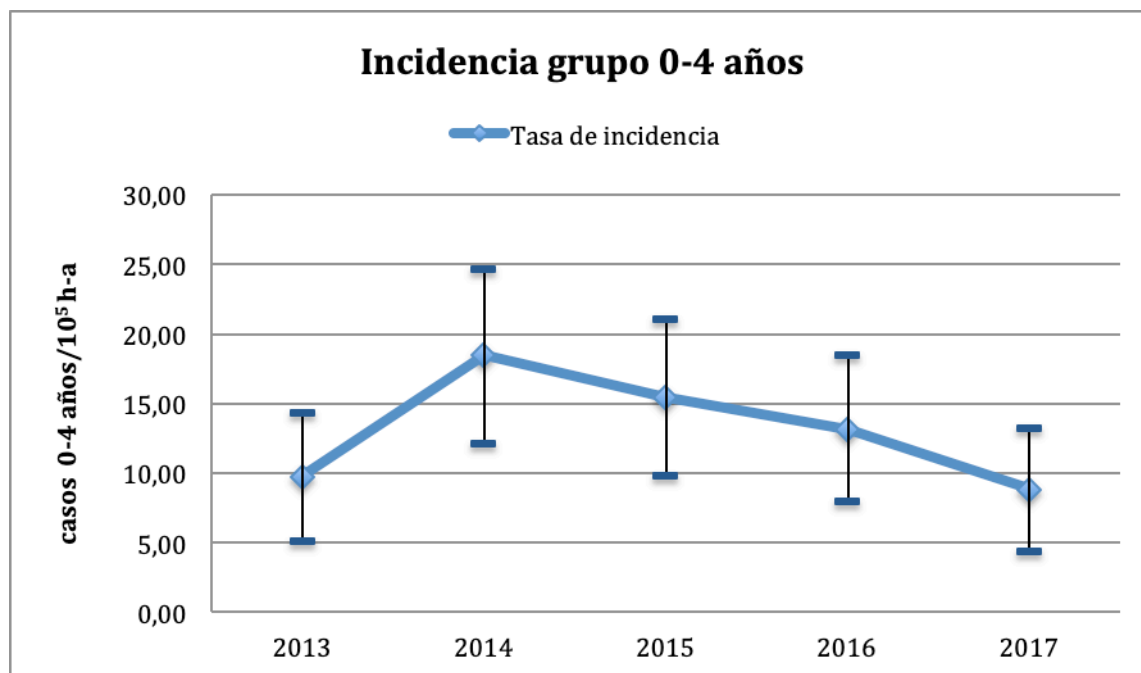
Figura 60 Tasa de incidencia bruta estimada por grupos de edad e IC 95%

Gráfica con la tasa de incidencia global estimada en cada grupo de edad e IC95%. El asterisco indica en qué grupo hay diferencias significativas.

La tasa de incidencia de los niños menores de 5 años fue menor que el resto de edades ( $p < 0,01$ ), no encontrando diferencias significativas entre los otros dos grupos ( $p = 0,44$ ).

Año	Casos estimados 0-4 años	Población 0-4 años	Tasa de incidencia bruta e IC 95% (c/10 <sup>5</sup> h-a)
2013	17	175.716	9,7 (5,1-14,3)
2014	33	179.699	18,4 (12,1-24,6)
2015	29	188.088	15,4 (9,8-21,0)
2016	24	182.680	13,1 (7,9-18,4)
2017	15	171.239	8,8 (4,3-13,2)
<b>Global</b>	<b>118</b>	<b>897.422</b>	<b>12,9 (10,6-15,3)</b>

Tabla 19 Tasa de incidencia bruta estimada en el grupo de 0-4 años con IC95%



**Figura 61** Evolución de la incidencia en el grupo de 0-4 años de edad en los años de estudio con IC 95%

Gráfica con la tasa de incidencia estimada en el grupo de edad de 0-4 años e IC95%

Año	Casos estimados 5-9 años	Población 5-9 años	Tasa de incidencia bruta e IC 95% (c/10 <sup>5</sup> h-a)
<b>2013</b>	37	186.486	19,8 (13,4-26,2)
<b>2014</b>	40	204.448	19,6 (13,5-25,6)
<b>2015</b>	59	219.137	26,9 (20,1-33,8)
<b>2016</b>	48	218.525	22,0 (15,8-28,2)
<b>2017</b>	33	199.782	16,5 (10,9-22,2)
<b>Global</b>	<b>217</b>	<b>1.028.378</b>	<b>21,1 (18,3-23,9)</b>

**Tabla 20** Tasa de incidencia bruta estimada en el grupo de 5-9 años con IC95%

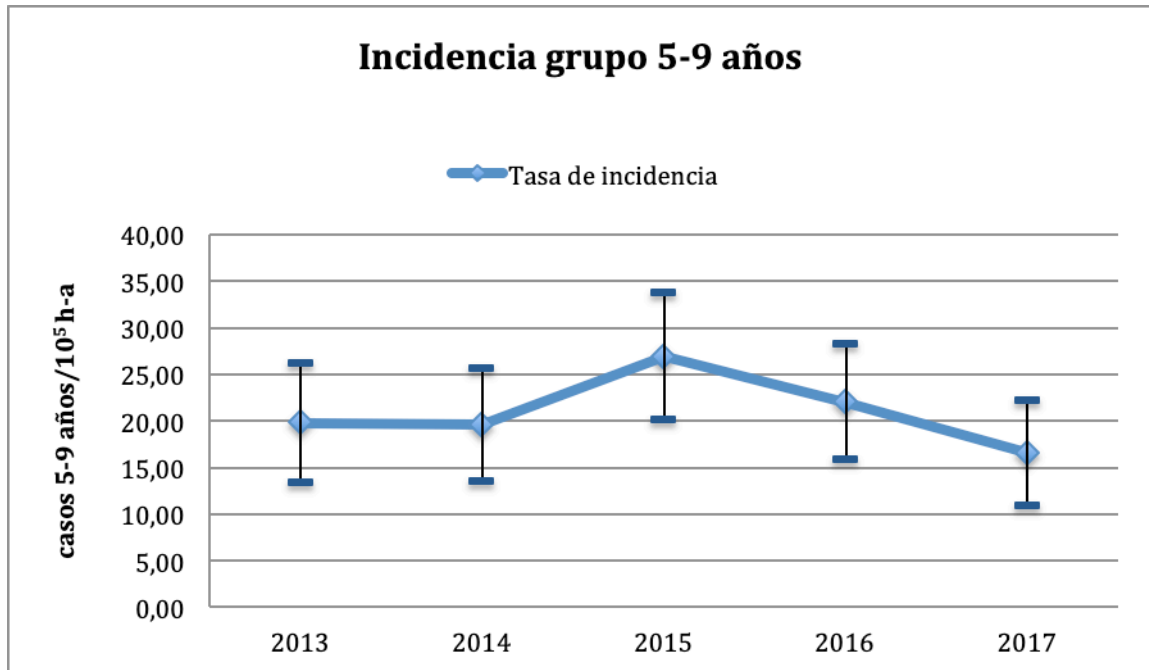
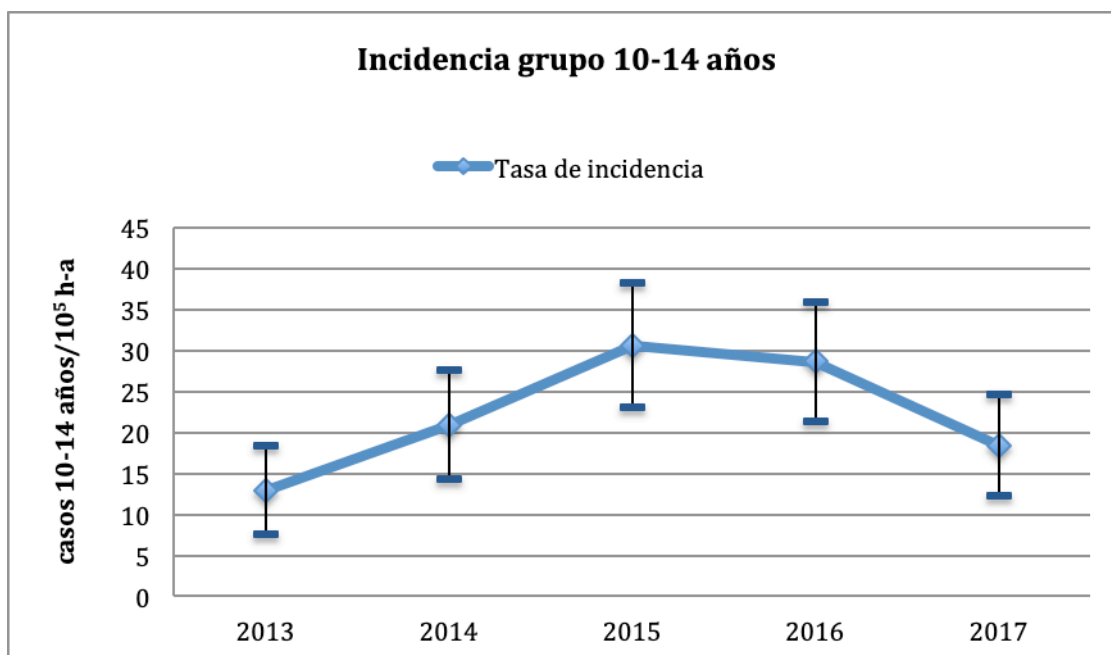


Figura 62 Evolución de la incidencia en el grupo de 5-9 años de edad en los años de estudio con IC 95%

Gráfica con la tasa de incidencia estimada en el grupo de edad de 5-9 años e IC95%

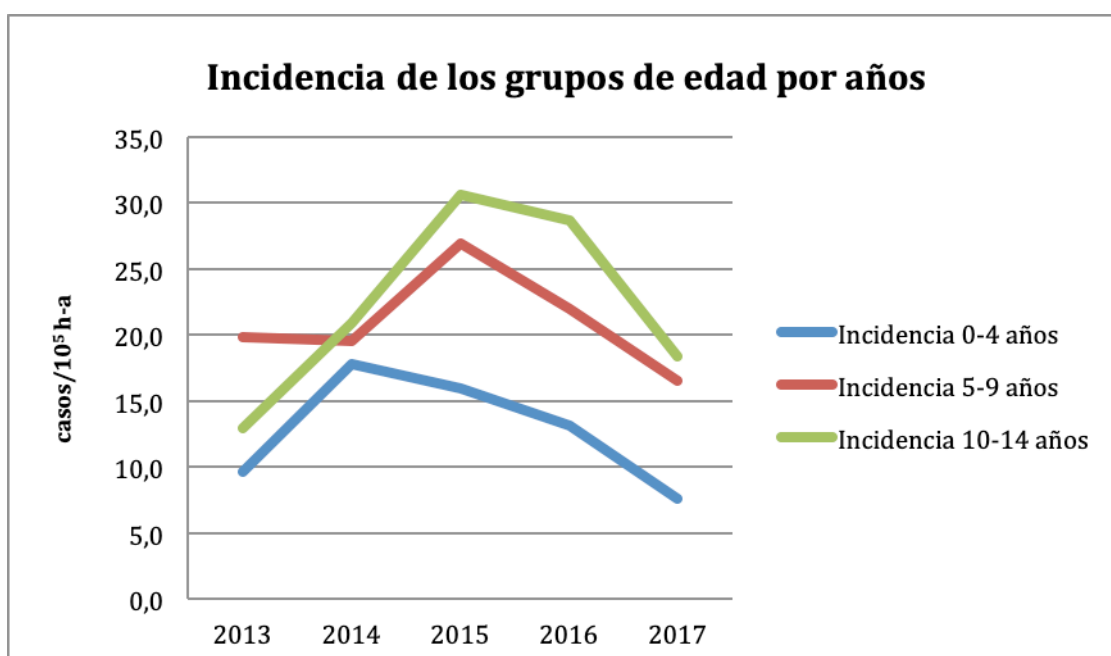
Año	Casos estimados 10-14 años	Población 10-14 años	Tasa de incidencia bruta e IC 95% (c/10 <sup>5</sup> h-a)
2013	22	170.673	12,9 (7,5-18,3)
2014	39	186.639	20,9 (14,3-27,5)
2015	62	202.575	30,6 (23,0-38,2)
2016	59	205.982	28,6 (21,3-35,9)
2017	34	184.983	18,4 (12,2-24,6)
<b>Global</b>	<b>216</b>	<b>950.852</b>	<b>22,7 (19,7-25,7)</b>

Tabla 21 Tasa de incidencia bruta estimada en el grupo de 10-14 años con IC95%



**Figura 63** Evolución de la incidencia en el grupo de 10-14 años de edad en los años de estudio con IC 95%

Gráfica con la tasa de incidencia estimada en el grupo de edad de 10-14 años e IC95%



**Figura 64** Evolución de la incidencia en los tres grupos de edad

Gráfica con la tasa de incidencia estimada en los tres grupos de edad de forma conjunta

Por grupos de edad existe un pico de incidencia en los años 2015 ( $p < 0,01$ ) y 2016 ( $p < 0,01$ ) en el grupo de 10-14 años si comparamos con 2013.

En el grupo de 0-4 años se observó un pico de incidencia en el año 2014 comparando con las tasas de 2013 y 2017 ( $p < 0,05$ ).

### Incidencia por grupos de edad y sexo

	<b>Casos estimados 0-4 años</b>	<b>Población 0-4 años</b>	<b>Tasa de incidencia bruta e IC 95% (c/10<sup>5</sup>h-a)</b>
<b>Niñas</b>	55	433.725	12,7 (9,3-16,0)
<b>Niños</b>	63	463.697	13,6 (10,2-16,9)
<b>Total</b>	<b>118</b>	<b>897.422</b>	<b>12,9 (10,6-15,3)</b>

Tabla 22 Tasa de incidencia bruta estimada en niños y niñas de 0-4 años con IC95%

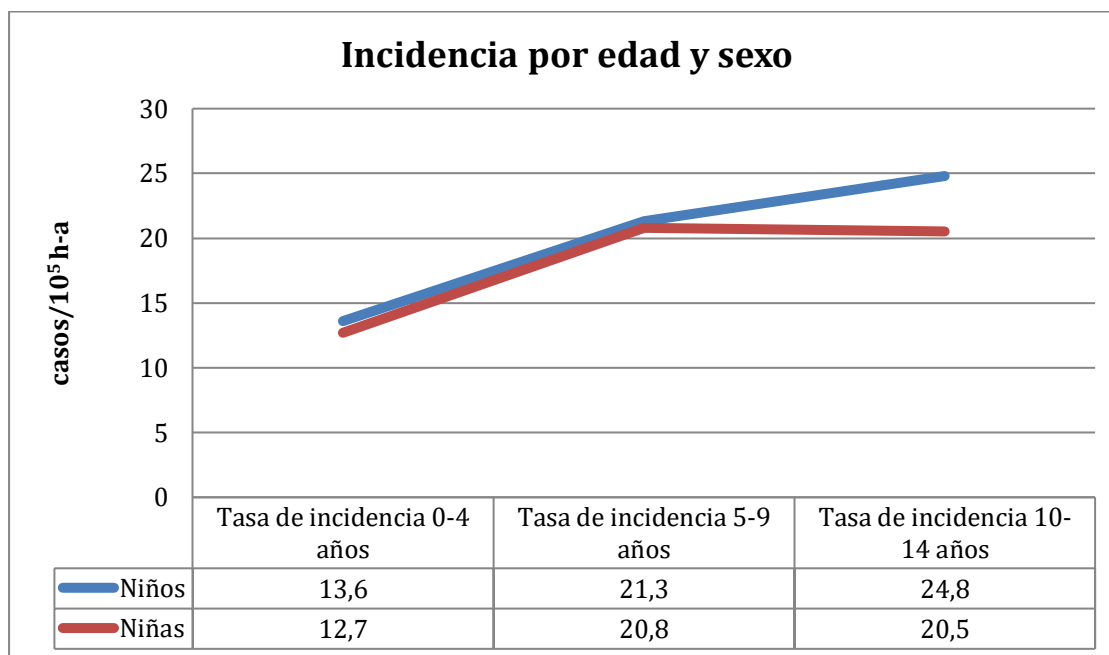
	<b>Casos estimados 5-9 años</b>	<b>Población 5-9 años</b>	<b>Tasa de incidencia bruta e IC 95% (c/10<sup>5</sup>h-a)</b>
<b>Niñas</b>	104	498.877	20,8 (16,8-24,9)
<b>Niños</b>	113	529.501	21,3 (17,4-25,3)
<b>Total</b>	<b>217</b>	<b>1.028.378</b>	<b>21,1 (18,3-23,9)</b>

Tabla 23 Tasa de incidencia bruta estimada en niños y niñas de 5-9 años con IC95%

	<b>Casos estimados 10-14 años</b>	<b>Población 10-14 años</b>	<b>Tasa de incidencia bruta e IC 95% (c/10<sup>5</sup>h-a)</b>
<b>Niñas</b>	95	462.931	20,5 (16,4-24,6)
<b>Niños</b>	121	487.921	24,8 (20,4-29,2)
<b>Total</b>	<b>216</b>	<b>950.852</b>	<b>22,7 (19,7-25,7)</b>

Tabla 24 Tasa de incidencia bruta estimada en niños y niñas de 10-14 años con IC95%





**Figura 65 Tasa de incidencia estimada por grupos de edad y sexos**

Gráfica con la tasa de incidencia estimada en cada grupo de edad y separadas por sexos.

En el análisis por sexo y grupos de edad no hubo diferencias, aunque predominaron los chicos de forma no significativa en el grupo de 10-14 años ( $p=0,167$ ).

## Prevalencia

Año	Grupos de edad	Prevalencia (casos/1000 habitantes)
2012	0-4	...
	5-9	1,28
	10-14	2,39
	<b>Total</b>	<b>1,38</b>
2013	0-4	...
	5-9	1,35
	10-14	2,44
	<b>Total</b>	<b>1,45</b>
2014	0-4	...
	5-9	1,53
	10-14	2,48
	<b>Total</b>	<b>1,47</b>
2015	0-4	...
	5-9	1,6
	10-14	2,61
	<b>Total</b>	<b>1,56</b>
2016	0-4	...
	5-9	1,76
	10-14	2,37
	<b>Total</b>	<b>1,56</b>
2017	0-4	...
	5-9	1,76
	10-14	3,01
	<b>Total</b>	<b>1,82</b>

Tabla 25 Prevalencia de los años 2012 a 2017 (total y por grupos de edad)

**Fuente: BDCAP (Base de Datos Clínicos de Atención Primaria).** Nota: La notación ‘...’ indica que el dato no se proporciona por muestra insuficiente. Tabla proporcionada por la Dirección General de Salud Pública a través del Portal Estadístico del Ministerio de Sanidad y Consumo.

## COMENTARIOS DE LOS RESULTADOS

En este trabajo hemos realizado un estudio epidemiológico de DM1 en población infantil y adolescente de la Comunidad Valenciana. En él se muestran características del debut de DM1 y datos de incidencia de los años 2013 a 2017. Nuestros resultados han sido tanto de tipo clínico, analítico, demográfico, como medioambiental. Es el primero que no se delimita al área de un hospital o departamento de salud como los realizados hasta la fecha, por lo que la recogida de datos y selección de una muestra válida supuso una labor muy importante y laboriosa dentro su realización. El área de nuestra comunidad y las numerosas unidades especializadas que atienden niños y adolescentes con diabetes demuestra la dificultad de la obtención de datos y de conclusiones suficientemente validadas.

En líneas generales, destacan los resultados en las tasas de incidencia estimada de la zona estudiada, siendo éstas altas y muy altas en prácticamente todos los departamentos de salud, oscilando entre 9,2 y 34,6 c/10<sup>5</sup>h-a, con un predominio en las zonas sur y oeste de la comunidad.

Se ha podido demostrar la existencia de un diagnóstico más precoz de la enfermedad con un mejor estado clínico de los pacientes al debut. Esto podría ser debido a la existencia de una mejoría global en el conocimiento de la enfermedad, tanto por profesionales como por la población general. Ello no conduce a una disminución del porcentaje de CAD respecto a los datos nacionales o internacionales previos, pero el predominio es de formas leves.

El origen inmigrante de las familias influye negativamente en la forma del debut, ya que en ellos se diagnostica más tarde y las familias lo detectan menos.

También, teniendo en cuenta la importancia de los aspectos medioambientales, analizamos la muestra al máximo estudiando los meses y

estaciones con más casos, así como las regiones geográficas de más riesgo en relación al clima de la comunidad y a los cambios meteorológicos a lo largo de los años de estudio, encontrando resultados ya conocidos como el predominio de diagnósticos en las estaciones más frías.

## Fuentes de información

La fuente principal ofreció una gran fiabilidad al ser una comunicación directa de los profesionales encargados de los pacientes en los hospitales con unidades de diabetes especializadas, que como hemos comentado en el apartado de material y métodos, son los únicos centros donde se realiza el seguimiento de estos niños. Podría ocurrir que un paciente se diagnosticara en un hospital sin una unidad especializada en diabetes infantil, pero estos niños son derivados invariablemente a centros donde sí está disponible.

De los hospitales que no colaboraron en la aportación de datos uno de ellos es de referencia y los otros dos son de menor complejidad. Puede que esto suponga un sesgo de información de más peso respecto al hospital más especializado, pero consideramos que no lo es tanto respecto a los otros dos hospitales ya que abarcan mucha menos población.

Lo anteriormente expuesto, junto a la alta incidencia de DM1 encontrada utilizando únicamente las poblaciones de los departamentos de los que tuvimos información, refuerza la seguridad de que dispusimos de casi todos los casos incidentes.

## Características generales de la muestra

### Aspectos generales de filiación

#### *Edad y sexo: análisis descriptivo de la muestra y datos de incidencia*

La edad media al debut en toda la población estudiada fue de 8,03 años, por lo que nuestro resultado sería acorde a lo publicado, dado que los datos internacionales reflejan que aproximadamente el 45% de los niños inician la enfermedad antes de los 10 años de edad<sup>74</sup>.

En España hay datos de edades similares como en Cantabria<sup>28</sup> ( $8,8 \pm 3,7$  años) o Aragón<sup>21</sup> (8,77 años). En este último se registra una edad media de 7,97 años en el período 2006-2010, ligeramente menor que la obtenida previamente en su región y sugiriendo un desplazamiento a edades inferiores. En nuestra comunidad, en la localidad de Gandía<sup>53</sup>, no hubo diferencias en la edad, siendo de  $8,1 \pm 3,9$  años.

Se encontró una ligera tendencia a aumentar la edad media al debut si comparábamos el periodo de 2013-2014 con 2015-2017, aunque no fue una diferencia significativa.

El grupo de edad de mayor incidencia fue el de 10-14 años ( $22,7 \text{ c}/10^5\text{h-a}$ ), coincidiendo con uno de los picos clásicos establecidos a nivel mundial<sup>13</sup>. En segundo lugar con tasa muy similar los niños de 5-9 años ( $21,1 \text{ c}/10^5\text{h-a}$ ) y por último los niños más pequeños ( $12,9 \text{ c}/10^5\text{h-a}$ ). Se apreció un aumento de casos nuevos a medida que aumentaba la edad, siendo solo significativa la menor incidencia encontrada en los menores de 5 años en comparación con los otros grupos ( $p < 0,01$ ). En los más pequeños se vio un discreto pico de incidencia en 2014 ( $p < 0,05$ ), pero no objetivamos un aumento progresivo a lo largo del tiempo. Por el contrario se evidenció que había más casos del grupo de mayor edad en los años 2015 y 2016, solo significativo en el grupo de 10-14 años comparando con 2013 ( $p < 0,01$ ).

Estos resultados irían en contra de la tendencia observada a nivel europeo en 2009 donde la incidencia iba aumentando progresiva y rápidamente en los más pequeños<sup>14</sup> y se hacían predicciones en las que en diez años se iba a doblar el número de casos nuevos en menores de 5 años.

En el resto de España en casi todas las comunidades también refieren como grupo mayoritario el de 10-14 años de forma estadísticamente significativa, y también a nivel europeo y mundial. Aun así, clásicamente se han establecido los dos picos de incidencia, 5-9 y 10-14 años, lo que se ha visto reflejado en resultados encontrados en algunos países donde las tasas de incidencia entre los tres grupos fueron parecidas<sup>13</sup>. También en algunas regiones españolas como Extremadura se detecta mayor frecuencia en el grupo de 5-9 años<sup>37</sup>.

En definitiva, a pesar de la variabilidad se podría concluir que la enfermedad se inicia con mayor frecuencia en el grupo de mayor edad de forma global y que no está aumentando en los niños menores de 5 años. Las causas de la mayor incidencia en los mayores podrían estar relacionadas con los cambios de la pubertad, lo que analizamos más adelante.

Las tasas de incidencia analizadas por sexo y edad revelaron una mayor incidencia no significativa en niños (19,7 c/10<sup>5</sup>h-a) que en niñas (18 c/10<sup>5</sup>h-a) que no fue significativa de forma global ni separando por edades, aunque hubo un ligero aumento en el grupo de chicos de 10-14 años. También observamos que se apreciaba una discreta tendencia lineal con mayor número de niñas hacia los 9 años y más niños hacia los 13 años. Para compararlo mejor establecimos cinco grupos de edad donde pudimos ver que había más casos en niñas de 9-11 y más niños de 12-14 ( $p < 0,01$ ), edad que corresponde al estirón puberal de cada sexo y podría relacionarse con los cambios en las hormonas sexuales y hormona de crecimiento, con el consiguiente aumento de la velocidad de crecimiento y aumento de necesidades de insulina. Este hecho se ha observado desde hace tiempo y se ha explicado así en diferentes trabajos, como en Cataluña<sup>75</sup> o Aragón<sup>21</sup>, donde también destacan una mayor incidencia en varones en las edades de 10-14 años.

El proyecto internacional DIAMOND, aunque con variabilidad, muestra que en la mayoría de los países hay más incidencia en niños que en niñas, con diferencias significativas en Cerdeña, Reino Unido (Oxford) y Colombia<sup>13</sup>, sin haber encontrado en ningún país tasas de incidencia superiores en el sexo femenino. A su vez, se ha descrito un ligero predominio de varones en zonas de alta incidencia y de mujeres en zonas de baja incidencia<sup>76</sup>. Este hecho se reforzó también en nuestra población, clasificada como de alta y muy alta incidencia y con un predominio de varones.

En diabetes siempre ha destacado que pese a ser una enfermedad autoinmune no hay predilección por el sexo femenino, ni siquiera en los debuts que se producen a partir de los 15 años. No se ha encontrado una explicación concluyente para ello aunque se ha relacionado con una posible combinación de factores ambientales, genéticos y hormonales.

### *Análisis de los casos con progenitores extranjeros*

La inmigración en nuestra comunidad ha aumentado a lo largo del tiempo, constatándose un incremento desde 2013 a 2017, sobre todo entre 2016 y 2017 donde se duplicó. Los casos de origen extranjero supusieron un 17,4%, y se encontró el mayor aumento en el periodo 2015-2017 de forma significativa, lo que se podría correlacionar con el aumento de la población inmigrante en ese tiempo.

Geográficamente las personas provenientes de Rumanía se localizan más en Castellón. En Alicante (provincia donde hay más inmigración en total) los provenientes de Reino Unido constituyen una comunidad tan importante que en algunas localidades supera a los autóctonos, siendo una población de edades avanzadas. Y en Valencia hay más homogeneidad, sin un predominio claro de ningún país. En cuanto a la distribución geográfica de nuestra muestra, Castellón fue la provincia donde se encontraron menos casos, seguramente relacionado con el

hecho de que es la provincia donde se recibe menos inmigración. La mayoría de los debuts de progenitores extranjeros se dio en Alicante, siendo su tasa de incidencia mayor, aunque sin diferencias significativas con las otras provincias. Es un resultado lógico por lo comentado anteriormente, al ser la provincia donde residen más inmigrantes<sup>62</sup> y este dato podría utilizarse para realizar más campañas de prevención y de detección precoz en esta región.

La mayor parte de los inmigrantes según los datos oficiales de 2017<sup>65</sup> procedían de Rumanía y en segundo lugar de Marruecos aunque en 2018 este país se convirtió en el mayoritario (figuras 7 y 9). Nuestros resultados reflejan que la mayoría de los debuts extranjeros procedía de Marruecos de forma significativa (41,4%), seguido de Rumanía (19,1%), y Reino Unido y Colombia en último lugar con la misma frecuencia de casos. Es llamativo que el porcentaje de casos de familias marroquíes fuera más del doble que los de familias de origen rumano siendo el porcentaje de inmigración de ambos países muy similar. Con este dato se podría interpretar que la población de origen marroquí presenta mayor riesgo que la de origen rumano.

Se ha documentado una mayor incidencia de DM1 en la población marroquí residente en España<sup>77 78</sup>. En trabajos recientes, como el de Osona y Baix Camp (Cataluña), la tasa de niños de origen marroquí triplicó a la de los niños catalanes (37.1 vs 11.2 c/10<sup>5</sup> h-a)<sup>79</sup> y en Álava observaron que ante el aumento de población procedente de Marruecos también aumentaba la incidencia de debuts, siendo significativamente mayor en el grupo de niños de origen marroquí<sup>48</sup>. Sin embargo, estudiando las tasas de incidencia de cada país, vimos que en Marruecos, según datos del último Atlas de Diabetes de la IDF de 2019<sup>80</sup>, su tasa de incidencia había pasado de 8,81 a 24,3 c/10<sup>5</sup>h-a desde 2010 a 2019. Rumanía, según datos recientes de EURODIAB<sup>35</sup>, había pasado de tener una tasa de 4,7 en 1993 a 13,4 c/10<sup>5</sup>h-a en 2013.



Se ha comentado mucho en la literatura<sup>81,82</sup> sobre la influencia de la genética y del factor medioambiental en el desarrollo de DM1. Cuando una determinada población de baja incidencia de DM1 se traslada a una zona de alta incidencia, o viceversa, su riesgo se equipara al del lugar de destino debido al entorno y los factores ambientales, que ejercen una gran influencia sobre la predisposición genética de cada etnia. Este hecho lo refrendan trabajos a nivel internacional como el realizado en Leicestershire, donde la población asiática inmigrante con baja incidencia en su país de origen presentaba tasas de DM1 similares a la población autóctona<sup>83</sup>, o en Bradford (Inglaterra), donde se comprobó el mismo fenómeno<sup>84</sup>. A su vez, en Suecia, uno de los países con mayor tasa de incidencia mundial, pudo comprobarse cómo los suecos con ascendencia inmigrante tenían tasas más bajas de incidencia y este descenso era más acusado si ambos progenitores eran inmigrantes, estableciendo la influencia de la interacción de los factores genéticos con los ambientales<sup>85,81</sup>. En otros estudios como el de Aragón<sup>16</sup>, aunque con pocos datos para encontrar significación estadística, también se encontró que la incidencia de la población inmigrante se igualaba a la del lugar de residencia.

Sin embargo aunque nuestros resultados orientan a un posible aumento de riesgo en la población marroquí, no podemos concluir que su incidencia aumenta al llegar a nuestra comunidad ya que en los últimos años como hemos comentado Marruecos ha cuadruplicado su tasa de incidencia y esto se debe a que a nivel mundial la DM1 está aumentando progresivamente.

En cuanto a la edad y sexo, vimos en nuestros resultados que predominaban ligeramente niñas y que los debuts se daban a menor edad en el grupo de padres extranjeros (7 años) en comparación con los casos españoles (9 años). Se podría ver una posible correlación con factores hormonales, ya que la pubertad se da antes en las niñas y existe un adelanto en la edad de inicio en niñas de otros países. Por otra parte, se ha documentado que en extranjeros el debut se produce a edades más tempranas<sup>79</sup>.

Otro hecho relevante es que en nuestra muestra los niños de origen extranjero tuvieron más frecuencia de CAD al debut que los autóctonos de forma prácticamente significativa (40,4% versus 31,1%) y de los casos de CAD extranjeros un 36,8% fueron marroquíes, aunque sin ser este aspecto estadísticamente significativo. También se encontró que la frecuencia de CAD grave fue mayor en los casos de procedencia extranjera (72% frente a 51%), sin ser significativo posiblemente por el bajo número de casos que se considera en el análisis estadístico. Es probable que este hecho se deba a que la población extranjera no detecte de forma precoz la clínica cardinal y su nivel de alerta ante los síntomas sea menor, lo que les predispone a consultar de forma más tardía. En nuestra comparación se vio que la población autóctona se diagnosticaba más precozmente, aunque no fue un resultado significativo. Los dos países analizados (Rumanía y Marruecos) han aumentado su tasa de incidencia en los últimos años, pero anteriormente no era una enfermedad tan frecuente en su medio como para estar suficientemente concienciados al respecto. Además la barrera idiomática dificulta la transmisión de la información sanitaria. Se han realizado campañas en algunas comunidades autónomas<sup>86</sup> tras detectar más CAD en su población extranjera y en general un incremento de incidencia de DM1 con la inmigración, y aunque han contribuido a un diagnóstico más precoz y reducción de CAD en niños españoles, el colectivo inmigrante sigue teniendo más CAD al debut y se considera más vulnerable en este sentido, a pesar de disponer de un acceso a la sanidad pública en igualdad de condiciones que el resto de la población.

Con estos resultados surge la necesidad de aumentar los recursos dirigidos a mejorar el diagnóstico precoz, disminuir la CAD al debut y establecer un apoyo focalizado en las familias inmigrantes que son las que tienen más riesgo de un debut con clínica más grave.

## Aspectos clínicos de la enfermedad

### *Antecedentes familiares*

Se registraron antecedentes familiares relevantes en más de la mitad de los casos y el más frecuente fue la DM2 (30,7%) seguido de DM1 (24,5%), lo que coincide con otros estudios de nuestra comunidad como el de Gandía<sup>53</sup> y el de Alzira realizado en pacientes en seguimiento<sup>54</sup>.

En otras comunidades también se obtienen datos parecidos, como en Aragón<sup>21</sup>, Cantabria<sup>28</sup>, Extremadura<sup>37</sup> o Asturias<sup>56</sup>, donde la mayoría tenían antecedentes de DM2 seguido de DM1. Se puede interpretar que, independientemente de la región española estudiada, existen antecedentes familiares positivos en más de la mitad de los casos y que la mayoría son DM2 y DM1.

El haber encontrado un porcentaje elevado de antecedentes de DM1 nos confirma el hecho de un mayor riesgo de DM1 si existen familiares afectos, que puede llegar a un 30% en el caso de que ambos progenitores padezcan la enfermedad. El predominio de antecedentes de DM2 puede explicarse por el gran aumento de incidencia de DM2 en la población adulta española en relación al incremento de obesidad observado en los últimos años. La relación de dichos antecedentes de DM2 con descendencia afecta de DM1 sugiere la hipótesis del “continuum” fisiopatológico entre entidades, en la que se establece que existen factores genéticos, metabólicos e inmunitarios que se pueden asociar a los dos tipos de diabetes, así como la diabetes LADA (latent autoimmune diabetes in adults), y que convivirían en grupos familiares de riesgo. Se ha encontrado presencia de anticuerpos anti-GAD en pacientes con DM2 que sugiere la relación con la autoinmunidad y a su vez se ha visto que la insulinoresistencia junto con la autoinmunidad y la obesidad actúan como “aceleradores” en ambos tipos de diabetes<sup>87</sup>. Este hecho explicaría también el aumento de incidencia de diabetes en los países más desarrollados donde la prevalencia de obesidad es mayor.

### ***Antecedentes personales***

Existe riesgo aumentado de padecer otras enfermedades autoinmunes, en concreto enfermedad tiroidea y celiaquía, debido a la relación con los haplotipos HLA. En nuestra muestra un 3,4% presentaron celiaquía previa al diagnóstico y un 2,5% anticuerpos antitiroideos positivos.

Generalmente los anticuerpos antitiroideos y la enfermedad celíaca están presentes en pocos pacientes al debut de la DM1. La enfermedad tiroidea autoinmune es la más prevalente. Suelen encontrarse anticuerpos antitiroideos positivos hasta en 2-5% de los debuts de DM1, lo que se confirma en nuestra muestra. El porcentaje aumenta con los años de evolución, y hasta un 50% de los pacientes adultos desarrollarán la enfermedad, casi siempre con clínica de hipotiroidismo<sup>88</sup>.

Hay algunas diferencias entre comunidades, encontrando en la Comunidad Valenciana un porcentaje intermedio. Es más elevado en Asturias (8,2% alteraciones tiroideas autoinmunes y 6,8% celiaquía)<sup>56</sup>. En cambio nuestros resultados son mayores que los encontrados en Canarias (tiroiditis 1,8%)<sup>89</sup> y en Cantabria (2,4% enfermedades autoinmunes)<sup>28</sup>.

En el estudio de Gandía<sup>53</sup> se obtuvieron porcentajes mucho más elevados (global 31,5%; enfermedad tiroidea autoinmune 40% y celiaquía 35%), pero puede deberse a que fueron datos obtenidos tras el debut de DM1 y no previos. En el trabajo de Cantabria también confirmaron cómo a lo largo de los 20 años de revisión se duplicaban los casos de tiroiditis y se diagnosticaban 35 casos más de celiaquía<sup>28</sup>.

### ***Origen de la sospecha de la enfermedad***

Lo más destacable fue el incremento de la sospecha por parte de las familias respecto al diagnóstico de los pediatras de atención primaria de forma significativa ( $p=0,011$ ). Estos resultados contrastan con otras investigaciones y

con lo publicado anteriormente en nuestra comunidad. En dos trabajos colaborativos de 1997 y 2002 donde participó el Hospital Clínico de Valencia se alertaba sobre la necesidad de mejorar el diagnóstico en atención primaria. En concreto, en el trabajo publicado en 1997 sobre CAD por M.J. López et al<sup>51</sup> donde colaboraron cuatro unidades de diabetes infantil de diferentes puntos de España, se recogió una frecuencia elevada de CAD y excesiva duración de los síntomas en el momento del diagnóstico. Únicamente un 34,4% llegaba diagnosticado al hospital, concluyendo que existiría un bajo índice de sospecha en atención primaria o por parte de la familia del paciente.

Otros resultados en España también preocupaban en este sentido. En un trabajo colaborativo donde participó el Hospital Clínico de Valencia<sup>52</sup>, se objetivó cómo de los niños que acudieron a urgencias solo el 44% provenían del centro de salud con diagnóstico cierto y un 34% acudieron con clínica de CAD, de ellos 19% con alteración evidente del estado general. Los que acudieron directamente traídos por la familia llegaron en peor estado clínico. Se ponía en evidencia una deficiencia en cuanto al diagnóstico precoz en atención primaria y escaso conocimiento por parte de la población general.

Uno de los principales problemas que nos encontramos es por tanto ese retraso en el diagnóstico que conlleva que los niños presenten una clínica muy evolucionada con mayor gravedad y riesgo de mortalidad. Lo deseable es que la enfermedad se sospeche por el primer nivel asistencial. Saltarse este nivel supone acudir directamente a urgencias, probablemente con peor estado clínico ya que el paciente tiene más tiempo de evolución de los síntomas iniciales.

Por lo tanto consideramos muy importante y muy positivo nuestro resultado, que confirma que las familias de nuestra comunidad detectan cada vez más la enfermedad, con un aumento del 20% desde 2013 a 2017, lo que se puede interpretar como mayor conocimiento de la diabetes y sus síntomas iniciales por parte de la población, es decir, mejor educación sanitaria de la sociedad valenciana en relación con la diabetes infantil.

### *Clínica cardinal*

La clínica cardinal de DM1 es una constante en casi todos nuestros debuts, encontrándose en más del 90% de los casos. Esto no difiere de otros estudios españoles o internacionales y es esperable ya que los síntomas de la enfermedad son el resultado de la fisiopatología de la hiperglucemia y cetosis, siendo constantes en todos los casos con mayor o menor intensidad. Conocer dicha sintomatología es fundamental para una detección precoz.

Del 6% donde no se detectó la triada típica de síntomas, hay que decir que la mayoría se diagnosticaron con hiperglucemia aislada, por lo que es posible que no presentaran todavía dichos síntomas o fueran muy leves para detectarlos, y del resto de casos no se comunicó.

### *Aspectos analíticos*

Del análisis de nuestros resultados obtenemos un porcentaje de CAD del 33%, similar a otras regiones, y también un alto porcentaje de casos que llegaron con hiperglucemia y cetosis (48,1%). Encontramos CAD grave en un 35,6%. Solo una minoría fueron diagnosticados con hiperglucemia aislada, es decir, de forma probablemente casual en la mayoría de los casos o con mínima sintomatología, que es la situación más deseable.

Además, en el año 2017 en lugar de un aumento observamos un descenso de casos de CAD a más de la mitad, coincidiendo con la disminución significativa ese año de los casos diagnosticados con más de 4 semanas de clínica cardinal, resultado que se analiza en profundidad en un apartado más adelante. Aunque estadísticamente no se puede comprobar esta tendencia anual, si en investigaciones posteriores se confirmara este resultado sería muy importante ya que podría relacionarse con el aumento de la detección precoz de los síntomas, que lleva consigo una mejor situación clínica al debut. No se comprobó sin embargo un descenso de CAD grave.

El grupo de edad donde hubo más frecuencia de CAD fue el de 5-9 años, aunque sin significación estadística. Es un dato contrario a los que se ha visto en otros trabajos, donde la CAD es más frecuente sobre todo en los niños menores de 2 años y se ha explicado por las dificultades que entraña el diagnóstico en ellos al poder solaparse la clínica con otros procesos y a la rapidez de instauración de la descompensación metabólica.

En cambio en nuestros resultados los niños más pequeños tuvieron menos CAD que el resto de edades, lo que se podría traducir en una detección más temprana en el grupo de menor edad en nuestro medio. Hay destacar sin embargo que dentro del grupo de 0-4 años la CAD fue casi el doble en los menores de 2 años que en los de 2-4 años, tal y como refleja la bibliografía.

Cuando comparamos con estudios de nuestra comunidad, como el realizado en el Hospital de Elda centrado en la incidencia de CAD en su área<sup>49</sup>, se observó una altísima frecuencia de CAD (77%). Posteriormente, revisando los diagnósticos de CAD 12 años después, bajó a 16,7%, con un 65,2% de diagnósticos de hiperglucemia con cetosis, tras haber mejorado en el diagnóstico precoz en urgencias.

En los trabajos más recientes como el de Gandía<sup>53</sup> debutaron con CAD un 40,35% siendo CAD grave un 17,39%, y en el de Alzira<sup>54</sup> se encontró un 43,64% de CAD, siendo grave un 9,09%. Llama la atención que en comparación nuestros resultados presentan menor porcentaje de CAD pero más casos de CAD grave, explicado porque probablemente nuestra muestra es más representativa de la población.

En el resto de España se encuentran resultados con elevada frecuencia de CAD, como el de Cantabria<sup>28</sup> (42,3%) con un aumento anual del 0,5% a lo largo de los 20 años estudiados.

En Aragón<sup>16</sup> se registró en un 36,6%, muy similar a nuestros resultados. Sin embargo, revisando el registro de esta comunidad hasta 2017, se observó que en los 26 años analizados el porcentaje de CAD fue mayor (37,5%) y que en el último año (2017) hubo un gran ascenso respecto al año anterior. Existe un estudio multicéntrico

español realizado en 2012 donde encuentran un 39,5% de CAD al diagnóstico<sup>90</sup>. En general todos los estudios recientes revisados aportaron porcentajes de CAD por encima del 34%, excepto Extremadura con un 21%<sup>37</sup> y un área de salud de Sevilla con un 16,7%<sup>17</sup>. Se observa por tanto que está presente en alrededor de un tercio de los casos de forma invariable e incluso supera esta cifra en algunos estudios. En nuestra muestra observamos una frecuencia muy similar.

A nivel internacional se han confirmado en revisiones sistemáticas<sup>92</sup> frecuencias muy variables de CAD al diagnóstico en un rango de 12,8 hasta 80%, encontrándose las más bajas en Suecia, Eslovaquia y Canadá y las más altas en Emiratos Árabes, Arabia Saudí y Rumanía. Por lo general hay una correlación inversa entre la incidencia de DM1 y la frecuencia de CAD, y es más común en niños menores de 2 años y en familias con menos recursos económicos. En Europa, el estudio EURODIAB<sup>12</sup> reflejando la media europea, evidenció un 42% de diagnósticos de CAD siendo un 9% grave. También encontraron una correlación inversa entre la proporción de CAD y la tasa de incidencia de los centros, probablemente debido a menor índice de sospecha y mayor tiempo de evolución hasta el diagnóstico en los lugares con menor número de casos. Destacaron que no se recogió ningún caso de muerte al debut y que probablemente este dato esté infraestimado ya que estos niños habrían presentado con gran probabilidad CAD grave y su lugar de procedencia serían los países más pobres y con menos recursos sanitarios. Se demostró que los países más desarrollados y con más recursos presentaban mayor índice de sospecha, mayor probabilidad de diagnóstico precoz y menor porcentaje de CAD al debut. Por tanto, podemos concluir que este dato es un buen indicador de salud en una población y es un objetivo a perseguir.

Hay evidencias en relación a las campañas de concienciación para un diagnóstico más precoz. Se ha comprobado un descenso de diagnósticos de CAD tras dichas campañas, tanto a nivel internacional como en España, donde la asociación Fundación para la Diabetes ha realizado diversas actividades dirigidas a aumentar la concienciación social sobre esta enfermedad como la iniciativa DiabetesLab<sup>93</sup> y documentos que alertan sobre los síntomas cardinales, como el folleto educativo



“Conoce los síntomas de la diabetes”<sup>94</sup>, así como campañas ya comentadas como la de Álava<sup>86</sup>, donde hubo resultados muy positivos.

Mejorar esta situación pasa por establecer estrategias de este tipo que aumenten la sospecha clínica tanto en atención primaria como en la población general.

### *Tiempo de evolución de los síntomas hasta el diagnóstico*

En el grupo de niños más pequeños se encontró una disminución de CAD al diagnóstico y un menor tiempo de evolución de la clínica presentada, lo que se traduce en un mejor estado clínico al debut.

De forma global el último año de estudio (2017) se comprobó una mejoría en la sospecha diagnóstica, como puede deducirse de la disminución del número de días transcurridos de sintomatología ( $p < 0,027$ ), y una cierta correlación con una menor existencia de CAD aunque sin significación estadística. Es un dato que podría reflejar una mejoría en la asistencia sanitaria en nuestra comunidad.

Los niños de nuestra comunidad también se diagnosticaron más temprano en comparación con otras zonas, como Cantabria<sup>28</sup>, Palencia (Castilla y León)<sup>27</sup> o Galicia<sup>55</sup>, que superaban los 20 días en la detección de la enfermedad. Solo en un trabajo del área de salud de Mérida la mediana del tiempo de evolución fue de 7 días, con un intervalo entre 4-16 días<sup>95</sup>. En EURODIAB se constató que solo en el 25% de los casos la duración de los síntomas fue menor de 2 semanas. Por tanto, se podría decir que nuestros resultados fueron más positivos que los encontrados en otras regiones de España o en otros estudios europeos.

## Aspectos analíticos específicos

### *Hemoglobina glicosilada (HbA1c)*

Nuestra media (11,4%) fue similar a otros estudios sobre debut de DM1. Se vio un aumento de los niveles con la edad, con valores más bajos en los menores de 5 años. En el resto de las regiones españolas, la media de HbA1c fue similar, con valores prácticamente idénticos en comunidades como Galicia (HbA1c 11,3% en Pontevedra<sup>39</sup>), Cantabria<sup>28</sup> (11,7%), País Vasco (11% en Álava<sup>47</sup>), Aragón<sup>16</sup> (11,4%), Castilla y León (10,7% en Salamanca<sup>29</sup>) o Castilla-La Mancha (11,6% en Guadalajara<sup>31</sup>). Solo en Extremadura se evidenció una media menor, tanto en un estudio localizado en Mérida<sup>95</sup> (7,24%) como en una investigación de toda la comunidad<sup>37</sup> (9,8%). En el trabajo de Mérida el 61,5% tenía menos de 5 años y es posible que la edad sea el motivo de encontrar niveles menores en este parámetro analítico, ya que es el grupo donde se suele diagnosticar antes, con una progresión de la enfermedad más rápida, clínica más agresiva y sin suficiente tiempo de hiperglucemia para tener niveles de HbA1c muy elevados. En el estudio de toda la comunidad no se da una explicación a ese resultado más bajo que la media española, pero sí objetivan valores más altos en el grupo de edad de mayores de 10 años y en los que se diagnostican con CAD, siendo significativamente menor en los casos que se diagnosticaron como hiperglucemia aislada. Estos resultados estarían relacionados con la evolución clínica ya que a mayor tiempo de evolución también existe más riesgo de CAD y medias de HbA1c más altas, como hemos comprobado también en nuestra muestra, donde objetivamos valores mayores en el grupo que debutó con CAD (12,2%) respecto al grupo sin CAD (11,0%) ( $p < 0,01$ ).

En Cantabria<sup>28</sup> encontraron HbA1c correlación positiva a mayor tiempo de evolución de los síntomas y valores más altos con la edad, relacionando también los niveles más bajos de los niños pequeños con una mayor velocidad de progresión de la enfermedad.

Nuestros resultados por tanto concordaron con lo objetivado en la revisión bibliográfica.

### ***Reserva pancreática (péptido C)***

La media de PC analizada estaba en el rango de normalidad (0,57 ng/ml). La mayoría (54%) tuvo valores bajos (<0,5 ng/ml), aunque en el 45,1% fueron normales. Se encontró un PC significativamente menor en los casos que debutaron con CAD frente a los que debutaron sin CAD ( $p < 0,01$ ). La reserva de células beta fue menor como consecuencia de una mayor agresividad de la enfermedad.

Nuestros resultados coinciden en otras investigaciones donde se estudia este dato y se encuentra normal en un porcentaje de casos, como por ejemplo en Palencia<sup>27</sup>, donde objetivaron niveles normales en el 38,7% y bajos en el 61,3%, en Guadalajara<sup>30</sup>, con media 0,44 +/-0.32 ng/ml, casi en niveles normales, o en el más reciente de Cantabria<sup>28</sup> (0,8 +/- 0,5 ng/ml). Esto es debido a la reserva pancreática que todavía permanece en el momento del debut de la enfermedad. De hecho, en el trabajo de Cantabria analizaron estos niveles tras estímulo con glucagón, al debut y al mes, viendo una recuperación parcial del PC en los niños que tenían menor tiempo de evolución de la clínica y menor HbA1c al diagnóstico, es decir, los niños diagnosticados más precozmente en los que todavía quedaba reserva pancreática. Por el contrario vieron menor recuperación en los más pequeños, reflejando menor función residual de la célula beta a esta edad, donde el debut es más agresivo y la fase de “luna de miel” es por ese motivo más breve.

### ***Anticuerpos antipancreáticos***

Los más frecuentes fueron los Ac IA2 y anti-islote (ICA), y llamativamente encontramos un bajo porcentaje de Ac anti-GAD, lo que contrastaría con la

bibliografía revisada. Clásicamente se afirma que los Ac anti-GAD son los más habituales en el debut de DM1<sup>96</sup> y eso se debe a que son los primeros en aparecer, incluso años antes de las manifestaciones clínicas<sup>97</sup>. Se han llegado a considerar como un marcador precoz, sobre todo asociados a otros Ac y son los que mejor se correlacionan con el daño en la célula pancreática.

Ante estos resultados inesperados revisamos diversos aspectos que pudieran aclarar esta divergencia. En primer lugar se pudo comprobar que los casos con anti-GAD positivos estaban distribuidos de forma aleatoria sin ningún patrón definido, lo que suponía no estar influenciados por los años de la recogida de datos. En segundo lugar se valoró el momento de su realización tras el diagnóstico por si pudiese influir su negativización en relación al tiempo, pero esta hipótesis no podría sostenerse sabiendo que estos Ac suelen persistir estables hasta diez años después del diagnóstico<sup>98</sup>. Tampoco se pudo encontrar una asociación con la edad del paciente.

Valorando otras posibles explicaciones, encontramos en la bibliografía estudios donde objetivaban un título menor de Ac anti-GAD e IA2 en niños recién diagnosticados de DM1 que tomaron lactancia materna exclusiva al menos 3 meses en comparación a los que no<sup>99</sup>. Explicaban que este hecho podría relacionarse con una atenuación de la respuesta autoinmune debido a los factores de protección de la leche materna. También lo referían en otros trabajos realizados en países de alta incidencia como Finlandia, donde se sugería que mantener durante poco tiempo la lactancia materna e introducir de forma precoz la leche de vaca predisponía a los niños genéticamente susceptibles a desarrollar la autoinmunidad contra la célula beta<sup>100</sup>. Existen numerosas investigaciones sobre la protección que ejerce la leche materna ante muchas enfermedades y en concreto ante la diabetes. La presencia de factores biológicamente activos y la acción beneficiosa que ejerce sobre la inmunidad<sup>101</sup>, y en contrapartida el efecto de la leche de vaca como posible desencadenante de una inmunogenicidad cruzada y de la autoinmunidad pancreática, se han estudiado y todavía no disponemos de conclusiones fiables, pero sabemos que de alguna manera son uno de los factores ambientales más relevantes. Nosotros no hemos recogido el dato del tipo de lactancia en nuestros niños, pero sabemos que en

España han aumentado las tasas de lactancia materna en los últimos años<sup>125,126</sup> y podría relacionarse con nuestros resultados, aunque se requeriría una investigación en profundidad para demostrarlo.

En cuanto a la relación del perfil de Ac de nuestra muestra con otras variables estudiadas, se vio una correlación positiva y significativa de los Ac IA2 con los antecedentes de DM1 en la familia y con presentar CAD al debut.

Se ha analizado en numerosos estudios el riesgo de padecer DM1 en familiares de pacientes determinando los Ac antipancreáticos. Los Ac anti-islote (ICA), los segundos encontrados en frecuencia en nuestra muestra, son los más sensibles y clásicamente han sido los más utilizados para predecir el desarrollo de DM1 en familiares de primer grado. Además se sabe que la combinación de dos o más Ac aumenta el riesgo hasta un 39% en tres años y con tres el riesgo puede ser del 100% a 5 años<sup>102</sup>. La positividad de anti-GAD junto a IA2 se ha encontrado en un porcentaje de más del 90% de familiares de primer grado de pacientes con DM1, considerándose como una alternativa a los ICA en un supuesto screening<sup>103</sup>. La asociación encontrada entre nuestros casos con antecedentes familiares de DM1 y los Ac IA2 podría estar en esta línea.

No se conoce demasiado respecto al riesgo de CAD al debut de la enfermedad y marcadores genéticos e inmunológicos implicados. Recientemente un trabajo realizado con 532 debuts menores de 18 años en Bélgica concluyó que solo el Ac IA2 se relacionaba con mayor riesgo de presentar CAD al diagnóstico, con una probabilidad de predecir esta forma de presentación en el 70% de los casos<sup>104</sup>.

En nuestros casos sin CAD al debut, predominaron los Ac anti-GAD. Si analizamos las características de los Ac anti-GAD, estos se han descrito en los casos con una evolución más lenta de la destrucción de células beta, lo que estaría en relación con menos probabilidad de CAD ante un curso menos agresivo de la enfermedad y por lo tanto nuestro resultado reforzaría esta hipótesis.

## Aspectos demográficos y medioambientales

En nuestra comunidad, según nuestros resultados de incidencia, no podemos decir que exista un gradiente geográfico concreto. En Alicante hubo más casos, pero sin grandes diferencias con Valencia como para establecer un predominio sur. El encontrar en todo caso menos casos en Castellón sí que reforzaría este hecho reflejado en otros estudios en España<sup>105</sup>.

La mayoría de los casos se produjeron en otoño y en invierno, sin una tendencia a aumentar o disminuir con los años. Los meses del año donde se concentraron más casos (enero, septiembre y febrero) coinciden con dichas estaciones que son las más frías. Este resultado es el más frecuente en epidemiología sobre DM1 y se describe desde los años 60 como en el trabajo de Gamble, donde ya apuntaba a una estacionalidad en el debut con más casos en otoño<sup>106</sup>. Se repite tanto en nuestro país como en otros países europeos. En España se ha notificado en comunidades del norte como Cataluña<sup>107</sup> o Aragón<sup>21</sup> y también del sur como Andalucía<sup>105</sup> o Murcia<sup>59</sup>. En Europa el grupo EURODIAB detecta un pico de incidencia en invierno sin diferencias entre sexos o edades<sup>108</sup>. Se ha encontrado hasta en estudios realizados en países de distintos hemisferios como Australia y Estados Unidos, donde en ambos el debut es más frecuente en invierno en sus correspondientes meses del año<sup>109</sup>. Las teorías que lo explican hablan de la relación de esos meses fríos con la deficiencia de vitamina D en las zonas de menor irradiación solar y con las epidemias víricas. El enterovirus (en concreto el Coxsackie B) ha sido el más relacionado, detectado incluso en sangre de pacientes recién diagnosticados<sup>110</sup>. En Chile<sup>124</sup>, detectaron una relación estacional en los casos menores de 19 años y no en los de mayor edad y lo atribuyeron a que la infancia y adolescencia es la época donde se producen más infecciones virales y por lo tanto habría una relación entre los meses fríos y las epidemias víricas.

Ya que los debuts en las estaciones frías son más frecuentes quisimos profundizar en la distribución de los casos según el clima predominante. Es cierto que la Comunidad Valenciana presenta un clima bastante homogéneo dadas las características de su geografía, siendo el clima mediterráneo el mayoritario. Pero existen pequeñas variaciones dentro de este clima que establecen tres zonas diferenciadas: las de clima mediterráneo típico, mediterráneo seco y mediterráneo continental. Intentamos por tanto buscar diferencias en el porcentaje de casos en función de estas zonas y encontramos que la mayoría se daban en la de clima típico de forma significativa. Este clima predomina en el litoral y constituye la zona geográfica más extensa de la comunidad. Abarca a las comarcas más pobladas (figura 9) y a los Departamentos de Salud con mayor incidencia (figura 57), aunque no a todos: hay Departamentos con incidencia muy alta como el de Requena o Xàtiva que corresponden a comarcas de clima continental y menor población, y donde habría que buscar otros factores influyentes en el alto número de casos nuevos anuales. Por tanto, la densidad de población y el tipo de clima no explicarían completamente nuestra distribución de incidencia.

Aunque no encontramos correlaciones significativas y algunas de las analizadas no eran interpretables, vimos una relación lógica con la pluviometría anual media global y de otoño, que se correlacionaba positivamente con el número de debuts, y con la temperatura media de otoño que se correlacionaba de forma inversa. Como dato llamativo los años donde se vio un aumento significativo de incidencia, 2015 y 2016, destacaron por tener otoños más fríos de lo habitual (tabla 48). Es una conclusión que se extrae con gran cautela dado que el resto de los resultados al respecto no son congruentes. Es cierto que nuestra comunidad no presenta variaciones climáticas muy extremas y esto podría explicar el no haber encontrado datos muy concluyentes, tal y como lo deducen en zonas muy cercanas como Murcia<sup>59</sup>. Otros trabajos como el de Aragón<sup>111</sup> que también analizó este dato de forma exhaustiva no encontró asociaciones significativas. Probablemente se necesitan estudios a más largo plazo para lograr mejores correlaciones.

## Análisis de la incidencia a nivel geográfico

La incidencia global de DM1 fue de 19,1 c/10<sup>5</sup> h-a, superior a la notificada en España en el último informe del grupo EURODIAB, que daba una tasa de 16,1 en el periodo 2009-2013<sup>35</sup>. Esta tasa se sitúa en el límite superior de la clasificación de incidencia alta de la OMS<sup>13</sup>.

La Comunidad Valenciana, con nuestra tasa estimada, se sitúa casi al mismo nivel que comunidades colindantes como Castilla-La Mancha (20,23 c/10<sup>5</sup> h-a) y muy cerca de la tasa de Aragón (17,9 c/10<sup>5</sup> h-a). Con Cataluña la diferencia es algo mayor, siendo la tasa de esta última de 16,3 c/10<sup>5</sup> h-a en 2018 según su registro oficial<sup>112</sup>. Pero lo que llama la atención es la diferencia encontrada con Murcia<sup>59</sup>, geográficamente unida a la Comunidad Valenciana y con clima similar, y también con Baleares<sup>42</sup> con quien comparte casi la misma latitud. Murcia presenta la tasa de incidencia más alta de España, con 30,14 c/10<sup>5</sup> h-a y Baleares en cambio ha comunicado en Mallorca la tasa más baja de nuestro país con 7,9 c/10<sup>5</sup> h-a. Hay que tener en cuenta que estos dos últimos estudios no corresponden a resultados de un registro sino que son trabajos puntuales, en el caso de Murcia se realiza en uno de sus hospitales de referencia (aunque atiende a más de la mitad de los niños de la comunidad), y en el caso de Baleares corresponde solamente a una provincia, por lo que sus resultados hay que interpretarlos con cautela.

El mapa de incidencia en la península con los estudios más recientes sigue mostrando un predominio en la mitad sur, pero se puede ver que va aumentando en comunidades del centro-norte, como Castilla y León<sup>57</sup> donde encontraron tasas similares a las de los países de muy alta incidencia del norte de Europa. También se han objetivado tasas clasificadas como muy altas (por encima de 20 c/10<sup>5</sup> h-a) en diversas zonas del norte de España, como en Galicia<sup>40</sup> o en Navarra<sup>43</sup>.

Europa es el continente con mayor incidencia mundial según los datos recientes del atlas IDF<sup>80</sup>, seguida de Norteamérica y Caribe. Pero hay gran variabilidad entre países, con tasas muy altas en Escandinavia<sup>35</sup> como en Suecia,



Finlandia o Noruega que sugerían un gradiente norte-sur y por tanto unas tasas más bajas esperadas en los países mediterráneos. Sin embargo se ha confirmado que esto no es exactamente así, ya que por ejemplo España y Portugal<sup>13</sup> presentan tasas altas, así como Cerdeña<sup>13</sup>, donde se ha encontrado una de las incidencias más altas (36,8 c/10<sup>5</sup> h-a) en contraste con el resto de Italia donde es intermedia (11,6 c/10<sup>5</sup> h-a)<sup>35</sup>.

Este análisis nos hace concluir que no podemos ofrecer una explicación geográfica, seguramente porque hay muchos factores externos medioambientales que inciden sobre la genética de cada población, y a su vez encontramos datos que muestran la influencia genética, como el haber comprobado en descendientes de población que procede de países con baja incidencia pero residentes en zonas donde ésta es alta, un descenso de su riesgo de padecer la enfermedad<sup>81,85</sup>.

Sí que podemos asegurar que la DM1 va aumentando de forma progresiva y los cambios se producen en poco tiempo ya que comprobamos incrementos en periodos que no superan los diez años. En Europa se continua asistiendo a una tasa de incremento de incidencia progresiva, calculándose un 3,4% anual en la mayoría de los países, en algunos de ellos llamativamente altos respecto a su situación de hace 20 años como Rumanía, Eslovaquia o Polonia<sup>113</sup>, pero por el contrario ya se ha constatado un enlentecimiento del incremento en algunos lugares como Reino Unido o Italia, por lo que ya se habla de una tendencia cíclica que podría establecerse con una periodicidad de 4-6 años. Estas variaciones no se han podido atribuir todavía a ningún factor climatológico, infeccioso o medioambiental hasta la fecha pero se sospecha que pudieran ser las causas. Por ejemplo se establece un paralelismo entre estos ciclos y las epidemias víricas que más que producir la enfermedad lo que harían sería acelerar su diagnóstico<sup>35</sup>. También se ha planteado la hipótesis de que las diferencias podrían estar relacionadas con la mayor o menor urbanización u occidentalización, donde un estilo de vida que predispone a obesidad sería clave en el aumento de la incidencia de DM1. En nuestro país todavía estaríamos en un periodo en alza, y no se han encontrado diferencias entre zonas rurales y urbanas donde se ha analizado este aspecto<sup>56</sup>.

En la Comunidad Valenciana no pudimos observar esta tendencia de aumento, probablemente debido a los pocos años estudiados. La incidencia en cinco años tuvo variaciones, objetivando un pico en 2015 y 2016, con una tendencia bimodal en ascenso hasta esos años y en descenso en 2017, aunque en este último no fue significativa. No encontramos una relación causal salvo el dato comentado anteriormente respecto a otoños más fríos de lo normal concretamente en esos dos años (tabla 36), y como decimos, el periodo estudiado fue corto como para establecer otras hipótesis como la de las variaciones cíclicas, por lo que sería interesante continuar realizando estudios de incidencia en los próximos años y constatar si existe una tendencia concreta.

La distribución por Departamentos de Salud, que tiene una delimitación muy similar a las comarcas de la comunidad, nos sirvió para objetivar mayores tasas en la zona sur-oeste de la comunidad. Destacó Xàtiva como el departamento con la tasa de incidencia más alta de toda la Comunidad Valenciana, al mismo nivel que países escandinavos como Noruega<sup>114</sup>. Le siguen con tasas muy altas el departamento del H. General de Valencia (oeste de la capital) y muy cercano a la zona de Xàtiva, y en Alicante el de Elx-Crevillent y H. General, ambos muy cercanos al sur de la provincia.

Esta distribución sur-oeste no se explica tampoco por el factor climatológico tal y como comentamos con anterioridad, ya que estos departamentos de salud con incidencia tan alta están situados en áreas de clima diferente. Tampoco encontramos una causalidad si los diferenciamos por zonas más o menos urbanizadas.

En definitiva, tras estudiar la distribución geográfica de la DM1 en nuestra comunidad podemos comprobar que no existe un gradiente sur-norte claro y que los factores medioambientales y genéticos deben tener un papel de interrelación en el desarrollo de casos nuevos, al igual que en el resto de poblaciones.

## Análisis de la prevalencia

Los datos de prevalencia fueron obtenidos directamente del Portal Estadístico de Ministerio de Sanidad. La prevalencia en el último año del estudio, 2017 fue de 1,82 casos/1000 habitantes. Hubo un aumento progresivo desde el 2013 hasta el último año. La prevalencia es de las más altas de España, algo más baja que en Mallorca<sup>42</sup> (1,95) y similar a las de Andalucía<sup>19</sup> (1,7). Estos datos deben interpretarse con cautela, ya que se han calculado en base a los registros de problemas de salud codificados en CIAP2, en Atención Primaria.

No hay muchos datos de prevalencia en nuestro país. De la búsqueda bibliográfica de los últimos 30 años (incluyendo la revisión de Conde Barreiro<sup>15</sup>) solo hay once trabajos que la comunican. Cuatro de ellos fueron registros oficiales (Cataluña, Aragón, Castilla-La Mancha y Andalucía), y en dos (Aragón y Castilla-La Mancha) se pudo comparar el dato en dos periodos, objetivando un aumento de prevalencia en Aragón (de 1,1 a 1,3 c/1000 habitantes) y un descenso en Castilla-La Mancha (de 1,44 a 1,21 c/1000 habitantes). La prevalencia más baja en nuestro país se ha comunicado en Navarra<sup>43</sup> y en un trabajo en Mérida, siendo ambas de 0,95 casos/1000 habitantes. La más alta se encontró en Mallorca, como hemos comentado, de 1,95 c/1000 habitantes.

Hay que tener en cuenta que los datos más fiables se encontrarán en trabajos que incluyan a toda la comunidad y que se hayan obtenido de registros prospectivos de casos. Aun así existen numerosas limitaciones, como explican en el trabajo de Aragón, donde calculan sus tasas de prevalencia contabilizando a los pacientes de su registro que llegaron siendo menores de 15 años al final del periodo estudiado, sin incluir otros que hubieran podido cambiar su residencia a Aragón después de ser diagnosticados en otro lugar o sin excluir los que emigraron<sup>21</sup>.

De forma global a nivel internacional, la IDF en su Atlas de 2019<sup>80</sup> estima que el mayor número de niños con DM1 se encuentran en Europa y entre

Norteamérica y Caribe, siendo esta población de 162.600 y 121.400 casos respectivamente. Más de una cuarta parte viven en Europa y una quinta parte en Norteamérica y Caribe. Los países con mayor número de casos existentes a nivel mundial son India, Estados Unidos y Brasil. Por el contrario, los de menor número se sitúan en África subsahariana, aunque es posible que exista un gran sesgo de información.

## CONCLUSIONES

1. La tasa de incidencia estimada de la mayor parte de la Comunidad Valenciana es de 19,1 casos por 100.000 habitantes menores de 15 años con un intervalo de confianza entre 17,5 y 20,7. Dicha incidencia se clasifica como alta según la clasificación de la OMS. En la región sur-oeste (Departamento de Salud de Xàtiva-Ontinyent) llega a ser de 34,6 c/10<sup>5</sup>/h-a.
2. La edad media al debut es de 8,03±3,94 años, sin apreciarse diferencias entre ambos sexos ni cambios significativos a lo largo de los años de estudio.
3. El grupo de edad de 0-4 años es el de menor incidencia, sin que se haya encontrado un aumento a lo largo de los años estudiados.
4. El antecedente familiar más frecuente es la DM2 y entre los antecedentes personales un 3,4% presenta celiaquía y un 2,5% tiroiditis en el debut de la DM1.
5. La existencia de CAD en todo el grupo estudiado es del 33%, pero solo en un 35,6% es grave y especialmente en los mayores. Sin embargo, en el grupo de edad de los más pequeños la presentación con CAD inicial es menor así como el tiempo de evolución clínica.
6. Los niveles de HbA1c son mayores conforme aumenta la edad, correlacionándose con mayor tiempo de evolución de los síntomas y mayor frecuencia de CAD.

7. En los niños con CAD inicial en los que se ha valorado el péptido C y la autoinmunidad se objetiva una reserva pancreática menor, y los anticuerpos más frecuentemente encontrados han sido los IA2.
8. Los anticuerpos anti-GAD han sido los menos frecuentes y se han relacionado con menos CAD al inicio de la enfermedad.
9. Existe una mejoría de la sospecha diagnóstica por parte de las familias.
10. Los niños de origen extranjero inician la enfermedad a menor edad y presentan con mayor frecuencia CAD que los casos de procedencia española, constituyendo una población más vulnerable con mayor riesgo de debut grave.
11. Dada la gran dificultad en la realización del trabajo sería en todo punto deseable establecer un registro oficial de pacientes pediátricos con DM1 en la Comunidad Valenciana para continuar realizando estudios epidemiológicos que ayuden a mejorar el diagnóstico y a conocer mejor la etiología de esta enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez Rivero G. Historia de la diabetes. *Gac Med Bol.* 2007;30:74–8.
2. Orozco Acuaviva A. La endocrinología de Augusto Pi Suñer. En: *Historia de la Endocrinología española*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, SA; 1999. p.151.
3. de Leiva A, Brugués E, de Leiva-Pérez A. El descubrimiento de la insulina: continúan las controversias después de noventa años. *Endocrinol y Nutr.* 2011;58(9):449–56.
4. ScienceMuseum.org [Internet]. Londres: Science Museum. Brought to Life. Exploring the History of Medicine [citado 18 octubre 2019]. Leonard Thompson (1908-35). [1 pantalla]. Disponible en: <http://broughttolife.sciencemuseum.org.uk/broughttolife/people/leonardthompson>
5. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018;19:7–19
6. Goldstein DE et al. The DDCT Research Group. Feasibility of centralized measurements of glycosylated hemoglobin in the Diabetes Control and Complications Trial: a multicenter study. *Clin Chem* 1987;33:2267-71
7. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic Ketoacidosis in Infants, Children, and Adolescents. *Diabetes Care* 2006;29:1150-1159.
8. Wolfsdorf JI, 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;19:155–77
9. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA, et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Consensus Statement on Diabetic Ketoacidosis

- in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;113:e133-40.
10. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018;41:S13-S27
  11. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *The Lancet* 2014;383:69-82
  12. Green A, Gale EAM, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE study. *Lancet* 1992;339:905-09.
  13. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 2000;23:1516-26.
  14. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009;373:2027-33.
  15. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, López Siguero JP, González Pelegrín B, Rodrigo Val MP, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. *An Pediatr* 2006;65:15-21
  16. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, Rodrigo Val MP, Compés Dea ML, Soria Aznar J, et al. Registro de Diabetes Mellitus Tipo 1 en Aragón: 20 años de seguimiento. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013;4:13-21
  17. López M, Morales L-C, Rodríguez M, Aguilar E. Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 15 años en el Área Sanitaria Sevilla Sur. *Vox Paediatr* 2015;XXII:22-7.
  18. López Siguero JP, Pérez González O, Gómez Gila AL. Situación de la diabetes mellitus tipo 1 en Andalucía. Datos asistenciales, uso de terapias avanzadas y recursos humanos. *An Pediatr* 2018;89:111-6.
  19. Martínez Brocca MA et al. Evaluación del II Plan Integral de Diabetes de Andalucía [Internet]. 1ª ed. Junta de Andalucía. Consejería de Salud;2016



- [actualizado 2016; citado 21 septiembre 2019]. Disponible en:  
[www.juntadeandalucia.es/salud](http://www.juntadeandalucia.es/salud)
20. Casañoa MA, Alonso Montejoa MM, Leiva Gea I, Jiménez Hinojosa JM, Santos Matab MA, Macías F et al. Estudio de costes directos de la diabetes mellitus tipo 1 en pacientes entre 2 y 16 años en Andalucía. *Endocrinol Diabetes y Nutr* 2019;66:480–6.
  21. Conde Barreiro S. Epidemiología de la diabetes mellitus de tipo 1 en menores de 15 años en Aragón (1991-2010). Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. 2013. Disponible en:  
<https://zaguan.unizar.es/record/12549?ln=es#>
  22. Sección Información e Investigación Sanitaria. Servicio de Vigilancia en Salud Pública. Dirección General de Salud Pública de Aragón. Diabetes Mellitus Tipo 1 en menores de 15 años. Aragón 1991-2018. [Internet]. 1ª ed. Aragón: Gobierno de Aragón. Departamento de Sanidad. 2019. [actualizado octubre 2019; citado 26 diciembre 2019]. Disponible en:  
[https://www.aragon.es/documents/20127/1650151/Diabetes\\_1\\_Menores\\_Aragon\\_1991\\_2018.pdf](https://www.aragon.es/documents/20127/1650151/Diabetes_1_Menores_Aragon_1991_2018.pdf)
  23. Mayoral González B, Riaño Galán I, Rodríguez Dehli C, Labra Alvarez R, Díaz Naya L. Epidemiología de la diabetes tipo 1 en Asturias: 2002-2011. *Endocrinol Diabetes y Nutr* 2018;65:68–73.
  24. Osorio Álvarez S, Riestra Rodríguez MR, Oltra Rodríguez E, Alonso Pérez F. Prevalencia y datos asistenciales de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en Asturias. *Endocrinol Diabetes y Nutr* 2019;66:188–94.
  25. Nóvoa Medina Y. Epidemiology and characterization of type 1 diabetes mellitus in children in Gran Canaria. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. 2015. Disponible en:  
[https://accedacris.ulpgc.es/bitstream/10553/24449/4/0738394\\_00000\\_0000.pdf](https://accedacris.ulpgc.es/bitstream/10553/24449/4/0738394_00000_0000.pdf)
  26. Nóvoa Medina Y. Evolución de la incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 en edad pediátrica en España. *Endocrinol Diabetes y Nutr* 2018 Feb;65:65–7.

27. Bertholt, ML; Maldonado Ruiz E et al. Características de la diabetes mellitus tipo 1 al debut. Evolución de la patología durante los últimos 21 años en un hospital de referencia de segundo nivel. *Rev Española Endocrinol Pediátrica* 2012;3:52–7.
28. María Laura Bertholt Zuber. Características clínicas y epidemiológicas de la población pediátrica diagnosticada de diabetes mellitus tipo 1. 20 años de evolución en Cantabria. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria. 2016. Disponible en:  
<https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/8335/TesisMLBZ.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
29. Bote Mohedano J, Manzano Recio F, Martín Alonso M, Bautista Mezquita B, Domínguez Manzano P, Prieto Matos P. Características al debut y susceptibilidad genética de la diabetes mellitus tipo 1 en pacientes pediátricos en un hospital de referencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014;5:127–254.
30. Nafría Prada C et al. Características epidemiológicas, clínicas y analíticas de pacientes seguidos con diabetes tipo 1. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2016;7:98–206.
31. Ballester Herrera MJ, Martín Campagne E, Carcavilla Urquí A, Ruiz Cano R, Sevilla Ramos P, Gutiérrez Ávila G et al. Seguimiento prospectivo de seis años tras la creación del registro de diabetes infantil en Castilla-La Mancha. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017;8:130–1.
32. Sánchez Garre MC, Grau Montero S, Velázquez Cerdà M, Rodríguez Lara JM. Características clínicas e inmunológicas en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013;4:175-194
33. Puerto Carranza E, Gonzalez Morla J, Coca Perea M. Revisión de los debuts diabéticos en un hospital comarcal los últimos 20 años (1997-2015). *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2016;7:98-206
34. Latorre Martínez E, Porcar Cardona I, Feliu Rovira A, Escribano Subías J. Alta incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en la población infantil inmigrante de origen magrebí. Análisis evolutivo de los últimos 16 años. *Rev Esp*

- Endocrinol Pediatr 2018;9:93–165.
35. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia* 2019;62:408–417
  36. Gimeno Benítez A, Luengo Pérez LM, Suero Villa P, Suero Villa S, Sánchez Vega J. Incidencia de la diabetes tipo 1 infantil en Extremadura, 2003-2007. *Semer-Med Fam [Internet]*. 2014 [citado 14 agosto 2019];40(4):177–82. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2013.10.005>
  37. Fuentes Bolaños NA. La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años. Estudio epidemiológico en Extremadura (1996-2011). Departamento de Ciencias Biomédicas. Universidad de Extremadura. 2015. Disponible en : [http://dehesa.unex.es/bitstream/handle/10662/4112/TDUEX\\_2016\\_Fuentes\\_Bolaños.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://dehesa.unex.es/bitstream/handle/10662/4112/TDUEX_2016_Fuentes_Bolaños.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
  38. Pereiro Fernández S, Chamorro Martín JL, Rey Cordo CL, Caride López L, González Lestón D. Estudio epidemiológico del inicio de diabetes mellitus tipo 1 en nuestra área sanitaria. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013;4:175–94
  39. Padín Vázquez, V.M, Táboas Ledo M.F, Rey Cordo, L, Chamorro Martín, J.L. Diabetes mellitus tipo 1 en el área sur de la provincia de Pontevedra: evolución epidemiológica en los últimos 20 años. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2019;10:152–203
  40. Germil Ares IN, Cabanas Rodríguez P, Castro Feijoo L, Vázquez Mato B, Lois Bouzas T. Estudio epidemiológico de la diabetes tipo 1 en niños menores de 15 años en nuestra área sanitaria. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2018;9:93–165
  41. Yerro Chocarro Y, Barona Ruiz B, Ruiz del Campo M, Revorio González JJ, Belén Segura Serrano A. Características clínico-epidemiológicas de los debuts diabéticos durante los años 2002-2012. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013;4:175-194
  42. Bermejo Arrieta MR, Montero Alonso MR, Caimari Jaume M, de Sotto

- Esteban D, Yeste Gonzalez S, Beinbrech S. Estudio multicéntrico retrospectivo de epidemiología de la DM1 en menores de 15 años en Mallorca. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2015;6:123.
43. Forga L, Chueca MJ, Tamayo I, Oyarzabal M, Toni M, Goñi MJ. Cyclical variation in the incidence of childhood-onset type 1 diabetes during 40 years in Navarra (Spain). *Pediatr Diabetes* 2018;19:1416–21
44. Forga L, Tamayo I, Chueca M, Ibáñez B, Sainz de los Terreros A, Goñi MJ. La incidencia de diabetes tipo 1, en Navarra, se ha estabilizado en los últimos 8 años. *Endocrinol Diabetes y Nutr* 2018;65:274–9
45. Fernández-Ramos C, Arana-Arri E, Jiménez-Huertas P, Vela A, Rica I. Incidence of childhood-onset type 1 diabetes in Biscay, Spain, 1990–2013. *Pediatr Diabetes* 2017;18:71-76
46. Martínez Cuevas E, Lizarralde Atristain E, Grau Bolado G, Vela Desojo A, Rodríguez Estévez A, Rica Etxebarria I. Formas de debut en DM1: implicación a medio plazo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014;5:127–254.
47. Sarasua Miranda A, Díez López I, Vicarregui Olabarrieta J, Garmendia Elizalde M, Sanchez de Antonio S, Lopez Picado A. Incidencia y presentación al debut de DM tipo 1 en población menor de 14 años en Álava. Periodo 2000-2012. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014;5:27–254
48. Díez López I, Sarasua Miranda A, San Juan M, Lorente Blázquez I. Cambios epidemiológicos y socioeconómicos en la población infantil que debuta con DM1 en este siglo XXI. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2019;10:74-151.
49. Alexandre Blanquer FA. Incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 en población infantil de 0 a 14 años (1988-1992). *Act Ped Esp* 1994;52:147–52.
50. Galán Bertrand L, Ortiz Ortiz L, Alexandre Blanquer FA. Reducción de la frecuencia de la cetoacidosis diabética en niños de 0-14 años. *Act Ped Esp* 2007;65:309.
51. López MJ, Gussinyé M, Oyarzábal M. Cetoacidosis diabética (CAD) en el niño-joven: propuesta de soluciones. II Jornada Diabetológica de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. *Avances en Diabetes del Niño y del*

- Adolescente 1997.
52. Oyarzábal M, Chueca M, Sola A. Estudio colaborativo sobre los problemas diagnósticos en el debut del niño-adolescente con diabetes tipo 1. *An Pediatr* 2002;56(4).
  53. García Miguel AM, Rodríguez Pérez MC, Morales Lozano MJ, Díaz Martín S, Llinares Ramal S, Angelats Romero CM. Revisión de 11 años de debuts de diabetes mellitus tipo 1 en un hospital comarcal. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2015;6:123-4.
  54. Cuadrado López E, Gastaldo Simeón E, Amat Madraman A. Análisis de las características de nuestra población diabética en edad pediátrica. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017;8:139-40.
  55. Cepedano Dans A, Barreiro Conde J, Pombo Arias M. Incidencia y características clínicas al manifestarse la diabetes mellitus tipo 1 en niños de Galicia (España, 2001-2002). *An Pediatría* 2005;62:123-7.
  56. Mayoral González B, Riaño Galán I, Rodríguez Dehli C, Labra Alvarez R, Díaz Naya L, Menéndez Torre E et al. Epidemiología de la diabetes tipo 1 en Asturias: 2002-2013. *Endocrinol Diabetes y Nutr* 2018;65:68-73.
  57. Bahillo Curieses MP, Hermoso López F, García Fernández JA, Ochoa Sangrador C, Rodrigo Palacios J, De La Torre Santos SI, et al. Epidemiología de la diabetes tipo 1 en menores de 15 años en las provincias de Castilla y León. *An Pediatr* 2006;65:15-21
  58. Zorrilla Torras B, Cantero Real JL, Barrios Castellanos R, Ramírez Fernández J, Argente Oliver J, González Vergaz A. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en niños: resultados del registro poblacional de la Comunidad de Madrid, 1997–2005. *Med Clin* 2009;132:545-8.
  59. Escribano Muñoz A, Martos Tello JM, Calvo Mar-tínez D, Gutiérrez Macías A. Diabetes tipo 1, revisión de 10 años de debuts en un hospital terciario (2003-2012). Incidencia en nuestras áreas de referencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013;4:175-94.
  60. Gómez Gila AL, López Siguero JP y GA de DI (GADI). Incidencia de

- diabetes mellitus tipo 1 en menores de 14 años en Andalucía (2000-2009).  
Rev Esp Endocrinol Pediatr 2011;2:104-5.
61. lasprovincias.es [Internet]. Valencia. Las Provincias. [actualizado 11 noviembre 2014; citado 19 enero 2019]. Rivera A. Los climas de la Comunidad Valenciana 2014. [1 pantalla]. Disponible en:  
<http://eltiempo.lasprovincias.es/las-cosas-del-clima/los-climas-comunidad-valenciana>
62. san.gva.es. [Internet]. Valencia. Conselleria de Sanitat Universal i Salut pública [actualizado 2017; citado 25 febrero 2019]. Memoria de Gestión 2017. [24 pantallas]. Disponible en:  
[http://www.san.gva.es/documents/157385/7466463/Memòria+CS+2017\\_optimizado.pdf](http://www.san.gva.es/documents/157385/7466463/Memòria+CS+2017_optimizado.pdf)
63. san.gva.es. [Internet]. Valencia. Generalitat Valenciana. [actualizado 2020; citado 12 diciembre 2019]. PROSIGA (SIA-GAIA). Registro de solicitudes de datos SIA-GAIA. Ámbito y usuarios de la información. [3 pantallas]. Disponible en: <http://www.san.gva.es/web/dgfps/ambito-y-usuarios-de-la-informacion>
64. ines.es. [Internet]. Madrid. Instituto Nacional de Estadística (INE). 2009. [actualizado 1 enero 2019; citado 15 enero 2020]. Demografía y población. Población del Padrón Continuo por unidad poblacional. [aprox.1 pantalla]. Disponible en:  
[https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736177012&menu=resultados&idp=1254734710990](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177012&menu=resultados&idp=1254734710990)
65. pegv.gva.es. [Internet]. Conselleria de Economía Sostenible, Sectores Productivos C y T. Generalitat Valenciana. 2016. [actualizado 1 enero 2018; citado 11 noviembre 2019]. Portal estadístico de la Comunidad Valenciana. [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.pegv.gva.es/es/dbcv>
66. aemet.es. [Internet]. AEMET Agencia Estatal de Meteorología. [actualizado enero 2020; citado octubre 2019]. Atlas Climatológicos. [aprox. 10 páginas]. Disponible en:

- [http://www.aemet.es/es/serviciosclimaticos/vigilancia\\_clima/resumenes](http://www.aemet.es/es/serviciosclimaticos/vigilancia_clima/resumenes)
67. health.pa.gov. [Internet]. Pennsylvania Health Statistics. 2018. [actualizado 2018, citado noviembre 2019]. Confidence intervals for a crude rate. Understanding Health Stats. [3 páginas]. Disponible en: [https://www.health.pa.gov/topics/HealthStatistics/Statistical-Resources/UnderstandingHealthStats/Documents/Confidence\\_Intervals\\_for\\_a\\_Crude\\_Rate.pdf](https://www.health.pa.gov/topics/HealthStatistics/Statistical-Resources/UnderstandingHealthStats/Documents/Confidence_Intervals_for_a_Crude_Rate.pdf)
  68. Pérez Hoyos S. Introducción a la Regresión de Poisson. Quaderns de salut pública i administració de serveis de salut. Vol 17. 1ª ed. Valencia: Escola Valenciana d'Estudis per a la Salut; 2001.
  69. McCullagh P NJ. Generalized Linear Models. 2ª ed. London: Chapman & Hall; 1989.
  70. The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabet Med* 2006;23:857-66.
  71. Patterson CC, Dahlquist G, Soltész G, Green A. The EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000;355:873-6.
  72. Goday A, Serrano-Ríos M, Castell C, Lloveras G, Gutiérrez R, Martull P et al. Los estudios de incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en España. Análisis comparativo y consenso de metodología estandarizada. *Av Diabetol* 1996;12:24-8.
  73. R-project.org. [Internet]. Viena: R Core Team. R Foundation for Statistical Computing;2019. [actualizado 2008; citado 24 enero 2020]. R: A language and environment for statistical computing. [16 páginas]. Disponible en: <https://www.r-project.org>
  74. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, et al. Incidence of Diabetes in Youth in the United States. *JAMA* 2007;297:2716.
  75. Borrás Pérez M. Diabetes mellitus tipo 1 en niños menores de 5 años. Estudio epidemiológico en Cataluña 1989-2002. Tesis doctoral. Universidad

- Autónoma de Barcelona; 2006. Disponible en:  
<https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/4619/vbp1de1.pdf>
76. Karvonen M, Pitkaniemi M, Pitkaniemi J, Kohtamäki K, Tajima N, Tuomilehto J. Sex difference in the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus: an analysis of the recent epidemiological data. World Health Organization DIAMOND Project Group. *Diabetes Metab Rev* 1997;13:275-91.
  77. Escrig Sos ML. Convivencia intercultural en salud: marroquíes en Castellón (España). Tesis doctoral. Universitat Jaume-I;2015. Disponible en:  
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=116238>
  78. Montserrat Roca Vilalta, Águeda Castaño Pérez, Charo López Moya MLO. Diabetes en un centro de salud entre españoles e inmigrantes. *Pharm Pract* 2006;4:79-82.
  79. Torrabías-Rodas M, Feliu-Rovira A, Porcar-Cardona I, Altimiras-Roset J. Alta incidencia de diabetes tipo 1 en población magrebí de Osona y Baix Camp. *An Pediatría* 2017;86:176-81.
  80. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Ninth Edition 2019. 9th ed. IDF;2019.
  81. Hussen HI, Cnattingius S, Persson M, Moradi T. The risk of type 1 diabetes mellitus in offspring of immigrants in Sweden. *Diabetologia* 2013;56:S29
  82. Hussen HI, Moradi T PM. The risk of type 1 diabetes among offspring of immigrant mothers in relation to the duration of residency in Sweden. *Diabetes Care*. 2015;5:934-6.
  83. Gujral JS, McNally PG, Botha JL, Burden AC. Childhood-onset Diabetes in the White and South Asian Population in Leicestershire, UK. *Diabet Med* 1994;11:570-2.
  84. Bodansky HJ, Staines A, Stephenson C, Haigh D, Cartwright R. Evidence for an environmental effect in the aetiology of insulin dependent diabetes in a transmigratory population. *BMJ* 1992;304:1020-2.
  85. Hussen HI, Persson M MT. The trends and the risk of type 1 diabetes over



- the past 40 years: an analysis by birth cohorts and by parental migration background in Sweden. *BMJ Open* 2013;3:e003418.
86. Díez López I, Sarasua Miranda A, Lorente Blázquez I, Mestraitua Aurrekoetexa G, Bosque Zabala A. Efecto de la campaña de concienciación y del flujo migratorio infantil en la prevalencia de cetoacidosis diabética (CAD). *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013;4:175-94.
  87. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 2001;44:914-22.
  88. Herranz-Antolín S, Quiroga-López I, Delgado-del Rey M, Lamas-Oliveira C, Sastre-Marcos J, López-López J. Enfermedades autoinmunes asociadas a la diabetes mellitus tipo 1 en el estudio DIACAM1. *Av en Diabetol* 2013;29:50-6.
  89. Carrillo Domínguez A. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en las Islas Canarias (1995-1996). *Rev Clínica Española* 2000;200:257-60.
  90. Oyarzabal Irigoyen M, García Cuartero B, Barrio Castellanos R, Torres Lacruz M, Gómez Gila AL, González Casado I et al. Ketoacidosis at Onset of Type 1 Diabetes Mellitus in Pediatric Age in Spain and review of the Literature. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012;9:669-71.
  91. Sánchez-Gallego Alonso M et al. Incidencia y factores de riesgo de cetoacidosis diabética (CAD) en nuestro medio en 2010-2014. *Av Diabetol* 2015;31:52.
  92. Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, Walter FM. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia* 2012;55:2878-94.
  93. Fundación para la Diabetes. DiabetesLab [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.fundaciondiabetes.org/general/actividad/78/diabeteslab-visita-tenerife>
  94. SEEP y Colegio Oficial de Farmaceúticos. Conoce los síntomas de la diabetes. [Folleto]. Fundación para la diabetes. Disponible en: [www.fundaciondiabetes.org](http://www.fundaciondiabetes.org). 2010.

95. Gil Camarero E, Real Terrón R, Hamed Ahmed F, González Álvarez C, Montero Salas A, Vilela Serrano A et al. Estudio descriptivo de diabetes infantil en el área de salud en Mérida. *Foro Pediátrico* 2010;1:8-12.
96. Nosikov VV, Peterkova VA. Genetic and immunologic aspects of type 1 diabetes mellitus. *Usp Fiziol Nauk* 2003;34:45-62.
97. de Luis D, Alonso Fernández M, González Sagrado M, Aller R, Izaola O, Martín Gil J, et al. Estudio descriptivo del comienzo de la diabetes mellitus tipo 1 y sus familiares de primer grado. *An Med Interna* 2004;21:20-3.
98. Huici Moreno MJ, Herrera del Rey MT, Álvarez Ríos AI, Domínguez Pascual I, Infante Fontán R, León-Justel A, et al. Estudio de autoanticuerpos en el inicio de la diabetes autoinmune en nuestro medio mediante ELISA. *Rev Lab Clin* 2011;4:77-83.
99. Pérez-Bravo F, Riesco SM, Albala BC, Oyarzún AA, Santos MJ, Carrasco PE. Perfil de auto-anticuerpos y lactancia materna en pacientes diabéticos tipo 1. *Rev Med Chil* 2001;129:611-9.
100. Kimpimäki T, Erkkola M, Korhonen S, Kupila A, Virtanen SM, Ilonen J, et al. Short-term exclusive breastfeeding predisposes young children with increased genetic risk of Type I diabetes to progressive beta-cell autoimmunity. *Diabetologia* 2001;44:63-69.
101. Juto P. Human milk stimulates B cell function. *Arch Dis Child* 1985;60:610-3.
102. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Chase HP, et al. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996;45:926-33.
103. Hatziagelaki E, Jaeger C, Petzoldt R, Seissler J, Scherbaum W, Federlin K, et al. The Combination of Antibodies to GAD-65 and IA-2ic can replace the islet-cell antibody assay to identify subjects at risk of type 1 Diabetes Mellitus. *Horm Metab Res* 1999;31:564-9.
104. Vicinanza A, Messaaoui A, Tenoutasse S, Dorchy H. Diabetic ketoacidosis in

- children newly diagnosed with type 1 diabetes mellitus: Role of demographic, clinical, and biochemical features along with genetic and immunological markers as risk factors. A 20-year experience in a tertiary Belgian center. *Pediatr Diabetes* 2019;20:584-593.
105. López Siguero JP, Martínez-Aedo Ollero MJ, Moreno Molina JA, Lora Espinosa A, Martínez Valverde A. Evolución de la incidencia de la diabetes mellitus tipo I en niños de 0 a 14 años en Málaga (1982-1993). *An Esp Pediatr* 1997;47:17-22.
  106. Gamble DR, Taylor KW. Seasonal Incidence of Diabetes Mellitus. *BMJ* 1969;3:631-633.
  107. Goday A, Castell C, Tresserras R, Canela J, Taberner JL, Lloveras G, et al. Incidence of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Catalonia, Spain. *Diabetologia* 1992;35:267-71.
  108. Lévy-Marchal C, Patterson C, Green A, Schober E, Ullreich G, Vandewalle C, et al. Variation by age group and seasonally at diagnosis of childhood IDDM in Europe. *Diabetologia* 1995;38:823-830
  109. Fleegler FM, Rogers KD, Drash A, Rosenbloom AL, Travis LB, Court JM. Age, sex, and season of onset of juvenile diabetes in different geographic areas. *Pediatrics* 1979;63:374-9
  110. Dahlquist GG, Forsberg J, Hagenfeldt L, Boman J, Juto P. Increased prevalence of enteroviral RNA in blood spots from newborn children who later developed type 1 diabetes: A population-based case-control study. *Diabetes Care* 2004;44:408-413
  111. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, González Pelegrín B, Omeñaca Terés M, Rodrigo Val MP, et al. Estudio de estacionalidad en los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 en Aragón. Influencia de factores climatológicos y microbiológicos. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2015;6:25-38.
  112. observatorisalut.gencat.cat. [Internet]. Generalitat de Catalunya. Observatori del Sistema de Salut de Catalunya [actualizado junio 2018; citado enero

- 2019].Taxa d'incidència de diabetis tipus 1.[aprox. 2 pàgines].Disponible en:  
[http://observatorisalut.gencat.cat/es/detalls/article/28\\_IND\\_Taxa\\_incidencia\\_DM1](http://observatorisalut.gencat.cat/es/detalls/article/28_IND_Taxa_incidencia_DM1)
113. Jarosz-Chobot P, Polanska J, Szadkowska A, Kretowski A, Bandurska-Stankiewicz E, Ciechanowska M, et al. Rapid increase in the incidence of type 1 diabetes in Polish children from 1989 to 2004, and predictions for 2010 to 2025. *Diabetologia* 2011;54:508-15.
  114. Skrivarhaug T, Stene LC, Drivvoll AK, Strøm H, Joner G. Incidence of type 1 diabetes in Norway among children aged 0–14 years between 1989 and 2012: has the incidence stopped rising? Results from the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia* 2014;57:57-62.
  115. Blanxart M, Olmos J, Serano M, et al. Estimación de la prevalencia a partir de los métodos de captura-recaptura. *Psicothema* 2000;12:231-235.
  116. Nóvoa Medina Y, Caballero Fernández A, De la Cuesta López A, Wägner Fahlin A, et al. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en Gran canaria en niños < 14 años durante los años 2006-2013. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014;5:127-254.
  117. Fuentes Bolaños NA, Arroyo Díez FJ, Medina Navarro M, Rodríguez González A, Méndez Pérez P, et al. Estudio del perfil de autoanticuerpos en el inicio de la diabetes tipo 1 y su relación con las características clínico-epidemiológicas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014;5:150-151.
  118. Segarra Rey V, Montero Alonso MR, Castellano Matamoros A, Domingo Miro X, Bermejo Arrieta R, Vidal Palacios C. La inmigración como factor de riesgo de cetoacidosis al debut en nuestros pacientes con diabetes mellitus tipo 1. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014;5:155-156.
  119. Writing Group for the TRIGR Study Group. Effect of hydrolyzed infant formula vs conventional formula on risk of type 1 diabetes. The TRIGR Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319:38-48.

120. Serrano Ríos M, Moy C, Martín Serrano R, et al. Incidence of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in subjects 0-4 years of age in the Comunidad of Madrid, Spain. *Diabetologia* 1990;33:422-424.
121. LaPorte R, Tajima N, Akerblom H, et al. Geographic differences in the risk of insulin-dependent diabetes mellitus: the importance of registries. *Diabetes Care* 1985;8:101-107.
122. Pomares Gómez F, et al. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Estrategia de Diabetes de la Comunidad Valenciana 2017-2021. [Internet]. 1ª edición. Edición online. Valencia. Generalitat;2017 [fecha última actualización 2017; fecha consulta agosto 2019]. Disponible en: [http://www.san.gva.es/documents/156344/7167642/Estrategia+de+diabetes+CV\\_2017-2021.pdf](http://www.san.gva.es/documents/156344/7167642/Estrategia+de+diabetes+CV_2017-2021.pdf)
123. Eisenbarth GS. Type 1 Diabetes Mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986;314:1360-1368
124. Durruty P, Ruiz F, García de los Ríos, M. Age at diagnosis and seasonal variation in the onset of insulin-dependent diabetes in Chile (Southern hemisphere). *Diabetologia* 1979;17:357-360
125. Comité de lactancia materna de la Asociación Española de Pediatría. Lactancia materna en cifras: tasas de inicio y duración de la lactancia en España y en otros países. AEP 2016.
126. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Instituto Nacional de Estadística (MSCBS-INE). Determinantes de salud (sobrepeso, consumo de fruta y verdura, tipo de lactancia, actividad física). Encuesta Nacional de Salud 2017.



## ANEXOS

### Consentimientos informados

- Consentimiento informado dirigido a los profesionales de la fuente principal:

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA RECOGIDA DE DATOS DEL ESTUDIO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE LA COMUNIDAD VALENCIANA**

Nombre y apellidos del niño:

.....

Se va a realizar un estudio de diabetes mellitus tipo 1 en la Comunidad Valenciana. En dicho estudio se incluyen los pacientes menores de 15 años que desarrollan esta enfermedad. Los datos son tratados exclusivamente con fines de investigación, para estudiar el comportamiento de la enfermedad en nuestra comunidad y establecer comparaciones con otras zonas geográficas.

Los datos serán tratados con absoluta confidencialidad dentro de la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal. En conformidad a la misma podrá ejercitar sus derechos de acceso, rectificación y cancelación, mediante escrito dirigido al Servicio de Pediatría del Hospital Dr. Peset (Dra. Cristina del Castillo). Avda. Gaspar Aguilar, nº 90. 46017. Valencia.

## DECLARACIONES Y FIRMAS

D./Dña ..... con  
DNI..... en calidad de (padre, madre, tutor) ..... declaro  
que D/Dña..... (profesional sanitario  
informante) me ha informado de la finalidad y características del “Estudio de  
diabetes mellitus tipo 1 de la Comunidad Valenciana”, me ha explicado que en  
ningún caso se revelarán datos personales de las observaciones recogidas, así mismo  
que la no aceptación de este consentimiento no repercutirá en la normal atención  
médica del niño y que puedo retirar mi consentimiento en el momento que lo desee.

Estoy satisfecho de la información recibida, he podido formular todas las  
preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.

En consecuencia, doy mi consentimiento para que los datos personales del  
niño se incorporen al Estudio de diabetes mellitus tipo 1 de la Comunidad  
Valenciana.

En ....., a ..... de .....de .....

### Consideraciones finales:

Este proyecto es un estudio epidemiológico, no un registro establecido y  
continuado de pacientes, por lo tanto no consideramos necesario cumplir los  
requisitos de un registro como tal. No obstante, se van a tener en cuenta la  
confidencialidad, el anonimato de los casos, el consentimiento informado y la  
custodia de los datos por cada médico responsable.





conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas. En consecuencia, doy mi consentimiento para que los datos personales del niño se incorporen al Estudio de diabetes mellitus tipo 1 de la Comunidad Valenciana.

En ....., a ..... de .....de .....

Firmado (madre/padre/tutor legal):

## **Encuesta dirigida a los profesionales**

Encuesta pseudoanonimizada dirigida a los profesionales de los hospitales que constituyeron la fuente principal para la recogida de datos.



## DATOS RECOGIDA ESTUDIO DM1

- ▣ CÓDIGO (4 últimos dígitos SIP)
- ▣ Fecha nacimiento
- ▣ Fecha debut
- ▣ Sexo
- ▣ Población residencia al debut
- ▣ País origen madre y padre
- ▣ Antecedentes familiares (primer y segundo grado)
- ▣ Antecedentes personales
- ▣ Diabetes sospechada en primer lugar por ...
- ▣ Clínica cardinal: sí/no
- ▣ Tiempo evolución clínica (<=2 semanas, 2-4 semanas, >= 4 semanas)
- ▣ Forma de presentación (HG aislada, HG con cetosis, CAD)
- ▣ CAD grave: sí/no
- ▣ Marcadores autoinmunidad
- ▣ HbA1c
- ▣ Péptido C

**Figura 66** Lista de las variables solicitadas en el cuestionario de recogida de datos

SIP: Sistema de Información Poblacional; HG: hiperglucemia; CAD: cetoacidosis diabética.

## Encuesta dirigida a los padres/tutores

Encuesta que se envió a los padres/tutores de niños con DM1 mediante la Asociación Valenciana de Diabetes para la recogida de casos como fuente secundaria, junto al consentimiento informado.

- FECHA DE NACIMIENTO
- SEXO
- PAÍS DE ORIGEN DE LOS PADRES
- ANTECEDENTES FAMILIARES
- ANTECEDENTES PERSONALES
- FECHA DE DEBUT DE LA DIABETES
- POBLACIÓN DE RESIDENCIA HABITUAL AL DEBUT
- HOSPITAL DONDE INGRESÓ
- SÍNTOMAS TÍPICOS DE DIABETES
- TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS
- QUIÉN SOSPECHÓ LA ENFERMEDAD EN PRIMER LUGAR
- FORMA DE INICIO DE LA ENFERMEDAD
- DATOS DE LA ANALÍTICA Y DE TRATAMIENTO AL INGRESO

## Resolución del Comité de Ética



**A/A.: Dra. Cristina del Castillo**  
**Servicio de Pediatría**

Dña. Pilar Codoñer Franch, Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset.

**CERTIFICA:**

Que este comité en su reunión celebrada el día 21 de Septiembre de 2016 ha evaluado y ha aprobado el estudio titulado: Registro epidemiológico de diabetes mellitus tipo 1 en población pediátrica de la Comunidad Valenciana.

**Proyecto de investigación. Tesis doctoral**  
**Código Ceic: 46/16**

**Valencia 26 de Septiembre de 2016**

**Fdo.: Pilar Codoñer Franch**



Comité Ético de Investigación clínica, Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia.  
C/ San Lázaro s/n, Edificio CIPS 1ª Planta, Valencia 46017. Teléfono 96.3131632  
Correo electrónico: ceic\_peset@guva.es.

## Resolución del procedimiento de clasificación del estudio



DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

**ASUNTO:** RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

**DESTINATARIO:** D<sup>ª</sup> CRISTINA DEL CASTILLO VILLAESCUSA

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **22 de febrero de 2016**, por D<sup>ª</sup> **CRISTINA DEL CASTILLO VILLAESCUSA**, para la clasificación del estudio titulado **"REGISTRO EPIDEMIOLÓGICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA"**, y cuyo promotor es D<sup>ª</sup> **CRISTINA DEL CASTILLO VILLAESCUSA**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, <sup>(1)</sup> **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **"Estudio Observacional No Posautorización"** (abreviado como No-EPA).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA) <sup>(2)</sup>, pero sí es necesario presentarlo a un CEIC acreditado en nuestro país y obtener su dictamen favorable.

El promotor tendrá que informar a los responsables de las entidades proveedoras de servicios sanitarios donde se lleve a cabo el estudio y les entregará copia del protocolo y de los documentos que acrediten la aprobación por parte del CEIC y, en su caso, la clasificación de la AEMPS. Asimismo estos documentos se entregarán a los órganos competentes de las CC.AA., cuando sea requerido. La gestión y formalización del contrato estará sujeta a los requisitos específicos de cada Comunidad Autónoma.

**CORREO ELECTRÓNICO**

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO B  
28022 MADRID

## Datos demográficos

### Tablas de población por años, sexo y grupos de edad

Fuente: Direcció General de Salut Pública

Población por sexo y grupos de edad (número de habitantes)

La tabla se clasifica en función de los siguientes códigos que corresponden a los distintos grupos de edad:

00... 0 años

01... 1-4 años

02... 5-9 años

03... 10-14 años

POBLACIÓN COMUNIDAD VALENCIANA 0-14 AÑOS EN 2013		
Grupo de edad	Hombres	Mujeres
00	23818	22507
01	111097	103744
02	140460	133239
03	126417	121279

**Tabla 26 Población año 2013**

POBLACIÓN COMUNIDAD VALENCIANA 0-14 AÑOS EN 2014		
Grupo de edad	Hombres	Mujeres
00	22069	20830
01	105493	98667
02	143469	135421
03	128799	122700

**Tabla 27 Población año 2014**

POBLACIÓN COMUNIDAD VALENCIANA 0-14 AÑOS EN 2015		
Grupo de edad	Hombres	Mujeres
00	22228	20913
01	99321	93171
02	140449	132765
03	128645	121705

**Tabla 28 Población año 2015**

POBLACIÓN COMUNIDAD VALENCIANA 0-14 AÑOS EN 2016		
Grupo de edad	Hombres	Mujeres
00	23818	22507
01	111097	103744
02	140460	133239
03	126417	121279

**Tabla 29 Población año 2016**



POBLACIÓN COMUNIDAD VALENCIANA 0-14 AÑOS EN 2017		
Grupo de edad	Hombres	Mujeres
00	22187	20868
01	99256	93118
02	140360	132665
03	128508	121580

Tabla 30 Población año 2017

### Tablas de población por años, sexo y departamentos de salud

DEPARTAMENTO DE SALUD	Código grupo de edad	Hombres	Mujeres
VINAROS	00	424	404
VINAROS	01	2029	1808
VINAROS	02	2485	2294
VINAROS	03	2236	2166
CASTELLON	00	1360	1252
CASTELLON	01	6404	5981
CASTELLON	02	7883	7491
CASTELLON	03	7072	7060
LA PLANA	00	1000	912
LA PLANA	01	4537	4226
LA PLANA	02	5560	5420
LA PLANA	03	4858	4853
SAGUNTO	00	760	755

<b>SAGUNTO</b>	01	3374	3225
<b>SAGUNTO</b>	02	4213	3914
<b>SAGUNTO</b>	03	3667	3403
<b>VALENCIA-CLINICO</b>	00	1622	1573
<b>VALENCIA-CLINICO</b>	01	7698	7197
<b>VALENCIA-CLINICO</b>	02	9313	9032
<b>VALENCIA-CLINICO</b>	03	8270	7847
<b>VALENCIA-ARNAU LLIRIA</b>	00	1570	1536
<b>VALENCIA-ARNAU LLIRIA</b>	01	7735	7337
<b>VALENCIA-ARNAU LLIRIA</b>	02	9796	9335
<b>VALENCIA-ARNAU LLIRIA</b>	03	8467	8005
<b>VALENCIA-LAFE</b>	00	1468	1371
<b>VALENCIA-LAFE</b>	01	6593	6270
<b>VALENCIA-LAFE</b>	02	7774	7350
<b>VALENCIA-LAFE</b>	03	6419	6208
<b>REQUENA</b>	00	216	214
<b>REQUENA</b>	01	933	893
<b>REQUENA</b>	02	1226	1174
<b>REQUENA</b>	03	1206	1186
<b>VALENCIA-HOSPGENERAL</b>	00	1696	1589
<b>VALENCIA-HOSPGENERAL</b>	01	7804	7384
<b>VALENCIA-HOSPGENERAL</b>	02	9763	9405
<b>VALENCIA-HOSPGENERAL</b>	03	8866	8695
<b>VALENCIA-DRPESET</b>	00	1185	1179
<b>VALENCIA-DRPESET</b>	01	5734	5289
<b>VALENCIA-DRPESET</b>	02	7245	6881
<b>VALENCIA-DRPESET</b>	03	6499	6277
<b>LA RIBERA</b>	00	1265	1189
<b>LA RIBERA</b>	01	5891	5596

LA RIBERA	02	7209	6979
LA RIBERA	03	6442	6417
GANDIA	00	866	800
GANDIA	01	3951	3651
GANDIA	02	5228	4931
GANDIA	03	4728	4687
DENIA	00	701	605
DENIA	01	3102	2918
DENIA	02	4307	3987
DENIA	03	4304	4024
XATIVA-ONTINYENT	00	883	866
XATIVA-ONTINYENT	01	4084	3743
XATIVA-ONTINYENT	02	5438	5155
XATIVA-ONTINYENT	03	5160	4985
ALCOI	00	612	587
ALCOI	01	2870	2599
ALCOI	02	3632	3470
ALCOI	03	3436	3323
VILAJOIOSA	00	706	700
VILAJOIOSA	01	3475	3188
VILAJOIOSA	02	4886	4569
VILAJOIOSA	03	4549	4188
ALICANTE-SANJUAN	00	943	919
ALICANTE-SANJUAN	01	4683	4420
ALICANTE-SANJUAN	02	6396	5926
ALICANTE-SANJUAN	03	5609	5288
ELDA	00	864	825
ELDA	01	4216	3864
ELDA	02	5269	5029

<b>ELDA</b>	03	5078	4783
<b>ALICANTE</b>	00	1357	1216
<b>ALICANTE</b>	01	6073	5662
<b>ALICANTE</b>	02	7620	7063
<b>ALICANTE</b>	03	7074	6508
<b>ELX</b>	00	881	841
<b>ELX</b>	01	3834	3671
<b>ELX</b>	02	4752	4631
<b>ELX</b>	03	4178	3889
<b>ORIHUELA</b>	00	874	815
<b>ORIHUELA</b>	01	4112	3981
<b>ORIHUELA</b>	02	5350	5015
<b>ORIHUELA</b>	03	4774	4663
<b>TORREVIEJA</b>	00	684	674
<b>TORREVIEJA</b>	01	3510	3131
<b>TORREVIEJA</b>	02	4653	4389
<b>TORREVIEJA</b>	03	4389	4173
<b>MANISES</b>	00	1028	913
<b>MANISES</b>	01	4828	4318
<b>MANISES</b>	02	6011	5664
<b>MANISES</b>	03	5122	4829
<b>ELX-CREVILLET</b>	00	853	772
<b>ELX-CREVILLET</b>	01	3627	3392
<b>ELX-CREVILLET</b>	02	4451	4135
<b>ELX-CREVILLET</b>	03	4014	3822

**Tabla 31 2013 Población por Departamentos de Salud, grupos de edad y sexo (número de habitantes)**

<b>DEPARTAMENTO DE SALUD</b>	<b>Código grupo de edad</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>
<b>VINAROS</b>	00	377	391
<b>VINAROS</b>	01	1901	1760
<b>VINAROS</b>	02	2590	2365
<b>VINAROS</b>	03	2255	2129
<b>CASTELLON</b>	00	1265	1166
<b>CASTELLON</b>	01	6129	5613
<b>CASTELLON</b>	02	8016	7648
<b>CASTELLON</b>	03	7079	7008
<b>LA PLANA</b>	00	931	890
<b>LA PLANA</b>	01	4247	3992
<b>LA PLANA</b>	02	5766	5512
<b>LA PLANA</b>	03	5068	4890
<b>SAGUNTO</b>	00	654	587
<b>SAGUNTO</b>	01	3218	3110
<b>SAGUNTO</b>	02	4385	4045
<b>SAGUNTO</b>	03	3771	3516
<b>VALENCIA-CLINICO</b>	00	1447	1458
<b>VALENCIA-CLINICO</b>	01	7236	6913
<b>VALENCIA-CLINICO</b>	02	9606	9131
<b>VALENCIA-CLINICO</b>	03	8499	8148
<b>VALENCIA-ARNAU LLIRIA</b>	00	1478	1444
<b>VALENCIA-ARNAU LLIRIA</b>	01	7394	7013

<b>VALENCIA-ARNAU LLIRIA</b>	02	10000	9446
<b>VALENCIA-ARNAULLIRIA</b>	03	8826	8267
<b>VALENCIA-LAFE</b>	00	1328	1229
<b>VALENCIA-LAFE</b>	01	6376	6006
<b>VALENCIA-LAFE</b>	02	7994	7652
<b>VALENCIA-LAFE</b>	03	6594	6295
<b>REQUENA</b>	00	222	193
<b>REQUENA</b>	01	881	870
<b>REQUENA</b>	02	1220	1157
<b>REQUENA</b>	03	1215	1215
<b>VALENCIA-HOSPGENERAL</b>	00	1519	1527
<b>VALENCIA-HOSPGENERAL</b>	01	7460	6957
<b>VALENCIA-HOSPGENERAL</b>	02	9993	9649
<b>VALENCIA-HOSPGENERAL</b>	03	8983	8650
<b>VALENCIA-DRPESET</b>	00	1113	1061
<b>VALENCIA-DRPESET</b>	01	5439	5043
<b>VALENCIA-DRPESET</b>	02	7468	6940
<b>VALENCIA-DRPESET</b>	03	6630	6357
<b>LA RIBERA</b>	00	1186	1083
<b>LA RIBERA</b>	01	5645	5337
<b>LA RIBERA</b>	02	7386	7121
<b>LA RIBERA</b>	03	6564	6384

<b>GANDIA</b>	00	717	646
<b>GANDIA</b>	01	3757	3470
<b>GANDIA</b>	02	5336	4966
<b>GANDIA</b>	03	4798	4648
<b>DENIA</b>	00	607	561
<b>DENIA</b>	01	3010	2806
<b>DENIA</b>	02	4350	3972
<b>DENIA</b>	03	4263	4061
<b>XATIVA-ONTINYENT</b>	00	796	749
<b>XATIVA-ONTINYENT</b>	01	3851	3582
<b>XATIVA-ONTINYENT</b>	02	5463	5110
<b>XATIVA-ONTINYENT</b>	03	5242	5012
<b>ALCOI</b>	00	610	514
<b>ALCOI</b>	01	2672	2466
<b>ALCOI</b>	02	3693	3509
<b>ALCOI</b>	03	3495	3333
<b>VILAJOIOSA</b>	00	712	686
<b>VILAJOIOSA</b>	01	3169	2974
<b>VILAJOIOSA</b>	02	4806	4484
<b>VILAJOIOSA</b>	03	4572	4232
<b>ALICANTE-SANJUAN</b>	00	917	845
<b>ALICANTE-SANJUAN</b>	01	4365	4177
<b>ALICANTE-SANJUAN</b>	02	6503	6030
<b>ALICANTE-SANJUAN</b>	03	5727	5422
<b>ELDA</b>	00	850	842
<b>ELDA</b>	01	3989	3574
<b>ELDA</b>	02	5263	5082

<b>ELDA</b>	03	5110	4860
<b>ALICANTE</b>	00	1246	1155
<b>ALICANTE</b>	01	5856	5405
<b>ALICANTE</b>	02	7804	7228
<b>ALICANTE</b>	03	7180	6602
<b>ELX</b>	00	816	751
<b>ELX</b>	01	3699	3599
<b>ELX</b>	02	4862	4712
<b>ELX</b>	03	4257	3994
<b>ORIHUELA</b>	00	863	819
<b>ORIHUELA</b>	01	3835	3711
<b>ORIHUELA</b>	02	5484	5170
<b>ORIHUELA</b>	03	4834	4627
<b>TORREVIEJA</b>	00	672	608
<b>TORREVIEJA</b>	01	3243	2934
<b>TORREVIEJA</b>	02	4699	4457
<b>TORREVIEJA</b>	03	4406	4187
<b>MANISES</b>	00	1002	868
<b>MANISES</b>	01	4590	4088
<b>MANISES</b>	02	6181	5774
<b>MANISES</b>	03	5305	4920
<b>ELX-CREVILLET</b>	00	741	757
<b>ELX-CREVILLET</b>	01	3531	3267
<b>ELX-CREVILLET</b>	02	4601	4261
<b>ELX-CREVILLET</b>	03	4126	3943

**Tabla 32 2014 Población por Departamentos de Salud, grupos de edad y sexo (número de habitantes)**



<b>DEPARTAMENTO DE SALUD</b>	<b>Código grupo de edad</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>
VINAROS	00	389	380
VINAROS	01	1714	1672
VINAROS	02	2548	2303
VINAROS	03	2164	2034
CASTELLON	00	1299	1136
CASTELLON	01	5769	5278
CASTELLON	02	7906	7551
CASTELLON	03	7017	6861
LA PLANA	00	862	872
LA PLANA	01	4023	3788
LA PLANA	02	5753	5409
LA PLANA	03	5045	4912
SAGUNTO	00	702	636
SAGUNTO	01	3001	2878
SAGUNTO	02	4275	3964
SAGUNTO	03	3820	3582
VALENCIA-CLINICO	00	1522	1433
VALENCIA-CLINICO	01	6725	6538
VALENCIA-CLINICO	02	9478	9032
VALENCIA-CLINICO	03	8456	8083
VALENCIA-ARNAU LLIRIA	00	1561	1405
VALENCIA-ARNAU LLIRIA	01	6940	6649

<b>VALENCIA-ARNAU LLIRIA</b>	02	9915	9341
<b>VALENCIA-ARNAU LLIRIA</b>	03	8942	8429
<b>VALENCIA-LAFE</b>	00	1293	1252
<b>VALENCIA-LAFE</b>	01	6016	5667
<b>VALENCIA-LAFE</b>	02	7778	7642
<b>VALENCIA-LAFE</b>	03	6764	6281
<b>REQUENA</b>	00	188	148
<b>REQUENA</b>	01	873	829
<b>REQUENA</b>	02	1203	1159
<b>REQUENA</b>	03	1204	1211
<b>VALENCIA-HOSPGENERAL</b>	00	1625	1484
<b>VALENCIA-HOSPGENERAL</b>	01	6991	6598
<b>VALENCIA-HOSPGENERAL</b>	02	9748	9461
<b>VALENCIA-HOSPGENERAL</b>	03	8911	8503
<b>VALENCIA-DRPESET</b>	00	1102	1033
<b>VALENCIA-DRPESET</b>	01	5023	4805
<b>VALENCIA-DRPESET</b>	02	7394	6735
<b>VALENCIA-DRPESET</b>	03	6563	6320
<b>LA RIBERA</b>	00	1203	1107
<b>LA RIBERA</b>	01	5369	4978
<b>LA RIBERA</b>	02	7335	7060
<b>LA RIBERA</b>	03	6563	6392

<b>GANDIA</b>	00	774	708
<b>GANDIA</b>	01	3459	3166
<b>GANDIA</b>	02	5103	4746
<b>GANDIA</b>	03	4829	4585
<b>DENIA</b>	00	629	576
<b>DENIA</b>	01	2838	2657
<b>DENIA</b>	02	4200	3844
<b>DENIA</b>	03	4103	3918
<b>XATIVA-ONTINYENT</b>	00	791	806
<b>XATIVA-ONTINYENT</b>	01	3575	3381
<b>XATIVA-ONTINYENT</b>	02	5309	4966
<b>XATIVA-ONTINYENT</b>	03	5175	4929
<b>ALCOI</b>	00	588	590
<b>ALCOI</b>	01	2577	2348
<b>ALCOI</b>	02	3649	3430
<b>ALCOI</b>	03	3473	3301
<b>VILAJOIOSA</b>	00	665	685
<b>VILAJOIOSA</b>	01	3071	2881
<b>VILAJOIOSA</b>	02	4457	4269
<b>VILAJOIOSA</b>	03	4510	4042
<b>ALICANTE-SAN JUAN</b>	00	872	785
<b>ALICANTE-SAN JUAN</b>	01	4051	3898
<b>ALICANTE-SAN JUAN</b>	02	6333	5827
<b>ALICANTE-SAN JUAN</b>	03	5833	5419
<b>ELDA</b>	00	878	800
<b>ELDA</b>	01	3769	3446
<b>ELDA</b>	02	5226	5030

<b>ELDA</b>	03	5077	4755
<b>ALICANTE</b>	00	1265	1175
<b>ALICANTE</b>	01	5539	5097
<b>ALICANTE</b>	02	7669	7102
<b>ALICANTE</b>	03	7202	6640
<b>ELX</b>	00	800	774
<b>ELX</b>	01	3577	3411
<b>ELX</b>	02	4869	4723
<b>ELX</b>	03	4342	4037
<b>ORIHUELA</b>	00	802	786
<b>ORIHUELA</b>	01	3700	3504
<b>ORIHUELA</b>	02	5314	5082
<b>ORIHUELA</b>	03	4881	4621
<b>TORREVIEJA</b>	00	695	652
<b>TORREVIEJA</b>	01	3018	2713
<b>TORREVIEJA</b>	02	4420	4180
<b>TORREVIEJA</b>	03	4225	3968
<b>MANISES</b>	00	926	910
<b>MANISES</b>	01	4408	3885
<b>MANISES</b>	02	6035	5673
<b>MANISES</b>	03	5443	5035
<b>ELX-CREVILLET</b>	00	797	780
<b>ELX-CREVILLET</b>	01	3295	3104
<b>ELX-CREVILLET</b>	02	4532	4236
<b>ELX-CREVILLET</b>	03	4103	3847

**Tabla 33 2015 Población por Departamentos de Salud, grupos de edad y sexo (número de habitantes)**

<b>DEPARTAMENTO DE SALUD</b>	<b>Código grupo de edad</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>
VINAROS	00	410	370
VINAROS	01	1669	1649
VINAROS	02	2528	2281
VINAROS	03	2206	2088
CASTELLON	00	1219	1117
CASTELLON	01	5609	5027
CASTELLON	02	7972	7618
CASTELLON	03	7232	6867
LA PLANA	00	797	801
LA PLANA	01	3847	3635
LA PLANA	02	5683	5352
LA PLANA	03	5208	4973
SAGUNTO	00	617	628
SAGUNTO	01	2947	2741
SAGUNTO	02	4316	4011
SAGUNTO	03	3881	3612
VALENCIA-CLINICO	00	1398	1376
VALENCIA-CLINICO	01	6523	6286
VALENCIA-CLINICO	02	9497	9086
VALENCIA-CLINICO	03	8701	8185
VALENCIA-ARNAU LLIRIA	00	1514	1319
VALENCIA-ARNAU LLIRIA	01	6681	6298
VALENCIA-ARNAU LLIRIA	02	10014	9410
VALENCIA-ARNAU LLIRIA	03	9221	8554

<b>VALENCIA-LAFE</b>	00	1365	1232
<b>VALENCIA-LAFE</b>	01	5842	5462
<b>VALENCIA-LAFE</b>	02	7896	7715
<b>VALENCIA-LAFE</b>	03	7034	6566
<b>REQUENA</b>	00	197	193
<b>REQUENA</b>	01	830	767
<b>REQUENA</b>	02	1183	1122
<b>REQUENA</b>	03	1194	1178
<b>VALENCIA-HOSPGENERAL</b>	00	1528	1490
<b>VALENCIA-HOSPGENERAL</b>	01	6789	6417
<b>VALENCIA-HOSPGENERAL</b>	02	9867	9444
<b>VALENCIA-HOSPGENERAL</b>	03	9120	8655
<b>VALENCIA-DRPESET</b>	00	1062	997
<b>VALENCIA-DRPESET</b>	01	4858	4690
<b>VALENCIA-DRPESET</b>	02	7273	6560
<b>VALENCIA-DRPESET</b>	03	6743	6417
<b>LA RIBERA</b>	00	1147	1167
<b>LA RIBERA</b>	01	5147	4802
<b>LA RIBERA</b>	02	7336	7085
<b>LA RIBERA</b>	03	6708	6426
<b>GANDIA</b>	00	790	652
<b>GANDIA</b>	01	3322	3050
<b>GANDIA</b>	02	5055	4662
<b>GANDIA</b>	03	4872	4554
<b>DENIA</b>	00	625	589
<b>DENIA</b>	01	2777	2589
<b>DENIA</b>	02	4105	3792

<b>DENIA</b>	03	4106	3955
<b>XATIVA-ONTINYENT</b>	00	804	722
<b>XATIVA-ONTINYENT</b>	01	3440	3320
<b>XATIVA-ONTINYENT</b>	02	5228	4782
<b>XATIVA-ONTINYENT</b>	03	5258	4922
<b>ALCOI</b>	00	571	538
<b>ALCOI</b>	01	2471	2295
<b>ALCOI</b>	02	3608	3449
<b>ALCOI</b>	03	3556	3281
<b>VILAJOIOSA</b>	00	775	672
<b>VILAJOIOSA</b>	01	2985	2893
<b>VILAJOIOSA</b>	02	4479	4217
<b>VILAJOIOSA</b>	03	4612	4121
<b>ALICANTE-SANJUAN</b>	00	849	815
<b>ALICANTE-SANJUAN</b>	01	3904	3656
<b>ALICANTE-SANJUAN</b>	02	6275	5815
<b>ALICANTE-SANJUAN</b>	03	5956	5607
<b>ELDA</b>	00	859	749
<b>ELDA</b>	01	3611	3362
<b>ELDA</b>	02	5290	4969
<b>ELDA</b>	03	5041	4748
<b>ALICANTE</b>	00	1284	1143
<b>ALICANTE</b>	01	5389	4943
<b>ALICANTE</b>	02	7737	7148
<b>ALICANTE</b>	03	7301	6749
<b>ELX</b>	00	802	723
<b>ELX</b>	01	3492	3369

<b>ELX</b>	02	4847	4717
<b>ELX</b>	03	4522	4231
<b>ORIHUELA</b>	00	891	800
<b>ORIHUELA</b>	01	3528	3409
<b>ORIHUELA</b>	02	5323	5057
<b>ORIHUELA</b>	03	4990	4716
<b>TORREVIEJA</b>	00	651	637
<b>TORREVIEJA</b>	01	2941	2732
<b>TORREVIEJA</b>	02	4505	4186
<b>TORREVIEJA</b>	03	4218	3960
<b>MANISES</b>	00	932	899
<b>MANISES</b>	01	4111	3797
<b>MANISES</b>	02	6094	5558
<b>MANISES</b>	03	5673	5222
<b>ELX-CREVILLET</b>	00	770	710
<b>ELX-CREVILLET</b>	01	3226	3082
<b>ELX-CREVILLET</b>	02	4588	4187
<b>ELX-CREVILLET</b>	03	4154	3937

**Tabla 34 2016 Población por Departamentos de Salud, grupos de edad y sexo (número de habitantes)**



<b>DEPARTAMENTO DE SALUD</b>	<b>Código grupo de edad</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>
VINAROS	00	389	380
VINAROS	01	1709	1667
VINAROS	02	2552	2307
VINAROS	03	2159	2031
CASTELLON	00	1297	1133
CASTELLON	01	5766	5276
CASTELLON	02	7901	7540
CASTELLON	03	7013	6864
LA PLANA	00	858	866
LA PLANA	01	4023	3792
LA PLANA	02	5752	5402
LA PLANA	03	5036	4902
SAGUNTO	00	700	635
SAGUNTO	01	3001	2872
SAGUNTO	02	4268	3966
SAGUNTO	03	3823	3576
VAL-CLINICO	00	1520	1429
VAL-CLINICO	01	6722	6535
VAL-CLINICO	02	9474	9029
VAL-CLINICO	03	8448	8081
VAL-ARNAU-LLIRIA	00	1560	1399

<b>VAL-ARNAU-LLIRIA</b>	01	6933	6646
<b>VAL-ARNAU-LLIRIA</b>	02	9914	9339
<b>VAL-ARNAU-LLIRIA</b>	03	8935	8419
<b>VAL-LA FE</b>	00	1289	1251
<b>VAL-LA FE</b>	01	6013	5665
<b>VAL-LA FE</b>	02	7771	7638
<b>VAL-LA FE</b>	03	6754	6268
<b>REQUENA</b>	00	186	148
<b>REQUENA</b>	01	875	828
<b>REQUENA</b>	02	1200	1160
<b>REQUENA</b>	03	1205	1205
<b>VAL-HOSP.GRAL.</b>	00	1620	1482
<b>VAL-HOSP.GRAL.</b>	01	6991	6594
<b>VAL-HOSP.GRAL.</b>	02	9737	9456
<b>VAL-HOSP.GRAL.</b>	03	8899	8493
<b>VAL-DR.PESET</b>	00	1101	1030
<b>VAL-DR.PESET</b>	01	5018	4800
<b>VAL-DR.PESET</b>	02	7393	6735
<b>VAL-DR.PESET</b>	03	6555	6305
<b>LA RIBERA</b>	00	1201	1104
<b>LA RIBERA</b>	01	5364	4974
<b>LA RIBERA</b>	02	7332	7054

<b>LA RIBERA</b>	03	6547	6389
<b>GANDIA</b>	00	774	708
<b>GANDIA</b>	01	3456	3164
<b>GANDIA</b>	02	5102	4746
<b>GANDIA</b>	03	4821	4576
<b>DENIA</b>	00	628	575
<b>DENIA</b>	01	2836	2657
<b>DENIA</b>	02	4196	3843
<b>DENIA</b>	03	4098	3905
<b>XATIVA-ONTINYENT</b>	00	790	806
<b>XATIVA-ONTINYENT</b>	01	3566	3377
<b>XATIVA-ONTINYENT</b>	02	5311	4961
<b>XATIVA-ONTINYENT</b>	03	5172	4924
<b>ALCOI</b>	00	587	590
<b>ALCOI</b>	01	2574	2343
<b>ALCOI</b>	02	3645	3431
<b>ALCOI</b>	03	3472	3298
<b>VILA JOIOSA</b>	00	665	683
<b>VILA JOIOSA</b>	01	3070	2882
<b>VILA JOIOSA</b>	02	4446	4262
<b>VILA JOIOSA</b>	03	4511	4041
<b>ALIC-SANT JOAN</b>	00	871	785
<b>ALIC-SANT JOAN</b>	01	4048	3892
<b>ALIC-SANT JOAN</b>	02	6329	5819

<b>ALIC-SANT JOAN</b>	03	5825	5419
<b>ELDA</b>	00	875	799
<b>ELDA</b>	01	3766	3448
<b>ELDA</b>	02	5226	5026
<b>ELDA</b>	03	5063	4749
<b>ALIC-HOSP.GRAL.</b>	00	1263	1172
<b>ALIC-HOSP.GRAL.</b>	01	5538	5098
<b>ALIC-HOSP.GRAL.</b>	02	7657	7091
<b>ALIC-HOSP.GRAL.</b>	03	7200	6637
<b>ELX-HOSP.GRAL.</b>	00	799	772
<b>ELX-HOSP.GRAL.</b>	01	3575	3407
<b>ELX-HOSP.GRAL.</b>	02	4866	4716
<b>ELX-HOSP.GRAL.</b>	03	4342	4041
<b>ORIHUELA</b>	00	802	784
<b>ORIHUELA</b>	01	3696	3503
<b>ORIHUELA</b>	02	5313	5075
<b>ORIHUELA</b>	03	4877	4616
<b>TORREVIEJA</b>	00	693	650
<b>TORREVIEJA</b>	01	3013	2712
<b>TORREVIEJA</b>	02	4420	4175
<b>TORREVIEJA</b>	03	4222	3959

<b>MANISES</b>	00	924	908
<b>MANISES</b>	01	4408	3883
<b>MANISES</b>	02	6029	5669
<b>MANISES</b>	03	5438	5027
<b>ELX-CREVILLET</b>	00	795	779
<b>ELX-CREVILLET</b>	01	3295	3103
<b>ELX-CREVILLET</b>	02	4526	4225
<b>ELX-CREVILLET</b>	03	4093	3855

**Tabla 35 2017 Población por Departamentos de Salud, grupos de edad y sexo (número de habitantes)**

## Datos meteorológicos

### Temperatura media anual y precipitaciones en los años 2013 a 2017 en la Comunidad Valenciana

	Tª ANUAL MEDIA (°C)	PRECIPITACIÓN ANUAL MEDIA (l/m²)	DATOS RELEVANTES
<b>2013</b>	15,3	35,3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primavera muy fría (sobre todo mayo)</li> <li>- Año seco</li> </ul>
<b>2014</b>	16,3	28,8	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Otoño extremadamente cálido</b>, sobre todo octubre</li> <li>- <b>Invierno más frío de lo normal en general</b></li> <li>- Año muy seco (sobre todo el invierno en Valencia y Castellón)</li> </ul>
<b>2015</b>	16,1	40,8	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Año cálido, aunque el <b>otoño fue más frío de lo normal</b> en la C. Valenciana, sobre todo en Castellón</li> <li>- Otoño más húmedo de lo normal en Alicante</li> </ul>
<b>2016</b>	15,9	42	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Primavera más fría</b>, sobre todo marzo y abril fueron más fríos de lo normal en la C. Valenciana, con pluviometría normal</li> <li>- <b>Otoño más fresco</b> de lo normal, sobre todo septiembre</li> <li>- <b>Invierno extremadamente cálido</b> (anomalía positiva de +2,7°C)</li> </ul>
<b>2017</b>	16	30,7	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Año más cálido y segundo más seco en España desde 1965</li> <li>- <b>Enero fue extremadamente frío y húmedo</b> en la C. Valenciana (menos 0,6°C de la media y tres veces más lluvioso)</li> </ul>

Tabla 36. Características climatológicas más relevantes de los años de estudio

En esta tabla se muestran las características climatológicas más importantes, así como la temperatura anual media y precipitaciones anuales medias.

Datos obtenidos de los resúmenes climatológicos por meses del año en la Comunidad Valenciana. Elaboración propia. Fuente: AEMET<sup>66</sup>.





## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1 RESUMEN DE LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS DE DM1 EN MENORES DE 15 AÑOS REALIZADOS EN ESPAÑA EN LOS ÚLTIMOS AÑOS .....	54
TABLA 2 ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS REALIZADOS EN ESPAÑA ENTRE SEPTIEMBRE 2013 Y OCTUBRE 2019 EN MENORES DE 15 AÑOS.....	58
TABLA 3 MAPA DE ESPAÑA DE INCIDENCIA ESTIMADA POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS .....	62
TABLA 4 LISTA DE LOS HOSPITALES QUE HAN PARTICIPADO EN EL ESTUDIO ENVIANDO LOS DATOS SOLICITADOS MEDIANTE CUESTIONARIO ELECTRÓNICO. DISTRIBUCIÓN POR PROVINCIAS .....	92
TABLA 5 DATOS RECOGIDOS DE LAS DISTINTAS FUENTES POR AÑOS DE ESTUDIO .....	96
TABLA 6 MEDIA DE EDAD CON IC95% Y MEDIANA, EN LOS AÑOS DE ESTUDIO .....	97
TABLA 7 TABLA COMPARATIVA ENTRE LOS CASOS DE PROCEDENCIA ESPAÑOLA Y EXTRANJERA .....	106
TABLA 8 NÚMERO Y PORCENTAJE DE CASOS SEGÚN LOS ANTECEDENTES FAMILIARES.....	107
TABLA 9 NÚMERO Y PORCENTAJE DE CASOS SEGÚN LOS ANTECEDENTES PERSONALES .....	108
TABLA 10 VALOR MEDIO DEL PÉPTIDO C CON SU MÁXIMO Y MÍNIMO (IC 95%) .....	124
TABLA 11 NÚMERO Y PORCENTAJE DE CASOS EN CADA PROVINCIA .....	129
TABLA 12 DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN EL MES DEL AÑO AL DEBUT .....	133
TABLA 13 TASA DE INCIDENCIA ESTIMADA POR AÑOS DE ESTUDIO E IC 95%.....	137
TABLA 14 TASA DE INCIDENCIA ESTIMADA POR PROVINCIAS E INTERVALO DE CONFIANZA (IC) 95%.....	139
TABLA 15 NÚMERO DE CASOS ESTIMADOS POR DEPARTAMENTO DE SALUD Y TASA DE INCIDENCIA BRUTA CON IC95%.....	141
TABLA 16 TASA DE INCIDENCIA BRUTA ESTIMADA EN NIÑOS Y NIÑAS CON IC95% .....	143
TABLA 17 TASA DE INCIDENCIA BRUTA ESTIMADA EN NIÑAS GLOBAL Y POR AÑOS DE ESTUDIO E IC 95% .....	144
TABLA 18 TASA DE INCIDENCIA BRUTA EN NIÑOS GLOBAL Y POR AÑOS DE ESTUDIO E IC 95% .....	144
TABLA 19 TASA DE INCIDENCIA BRUTA ESTIMADA EN EL GRUPO DE 0-4 AÑOS CON IC95%.....	146
TABLA 20 TASA DE INCIDENCIA BRUTA ESTIMADA EN EL GRUPO DE 5-9 AÑOS CON IC95%.....	147
TABLA 21 TASA DE INCIDENCIA BRUTA ESTIMADA EN EL GRUPO DE 10-14 AÑOS CON IC95%.....	148
TABLA 22 TASA DE INCIDENCIA BRUTA ESTIMADA EN NIÑOS Y NIÑAS DE 0-4 AÑOS CON IC95% .....	150
TABLA 23 TASA DE INCIDENCIA BRUTA ESTIMADA EN NIÑOS Y NIÑAS DE 5-9 AÑOS CON IC95% .....	150
TABLA 24 TASA DE INCIDENCIA BRUTA ESTIMADA EN NIÑOS Y NIÑAS DE 10-14 AÑOS CON IC95% .....	150
TABLA 25 PREVALENCIA DE LOS AÑOS 2012 A 2017 (TOTAL Y POR GRUPOS DE EDAD).....	152
TABLA 26 POBLACIÓN AÑO 2013.....	205
TABLA 27 POBLACIÓN AÑO 2014.....	206
TABLA 28 POBLACIÓN AÑO 2015.....	206

TABLA 29 POBLACIÓN AÑO 2016 .....	206
TABLA 30 POBLACIÓN AÑO 2017 .....	207
TABLA 31 2013 POBLACIÓN POR DEPARTAMENTOS DE SALUD, GRUPOS DE EDAD Y SEXO (NÚMERO DE HABITANTES) .....	210
TABLA 32 2014 POBLACIÓN POR DEPARTAMENTOS DE SALUD, GRUPOS DE EDAD Y SEXO (NÚMERO DE HABITANTES) .....	214
TABLA 33 2015 POBLACIÓN POR DEPARTAMENTOS DE SALUD, GRUPOS DE EDAD Y SEXO (NÚMERO DE HABITANTES) .....	218
TABLA 34 2016 POBLACIÓN POR DEPARTAMENTOS DE SALUD, GRUPOS DE EDAD Y SEXO (NÚMERO DE HABITANTES) .....	222
TABLA 35 2017 POBLACIÓN POR DEPARTAMENTOS DE SALUD, GRUPOS DE EDAD Y SEXO (NÚMERO DE HABITANTES) .....	227
TABLA 36. CARACTERÍSTICAS CLIMATOLÓGICAS MÁS RELEVANTES DE LOS AÑOS DE ESTUDIO.....	228

## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 HISTORIA NATURAL DE LA DM1.....	48
FIGURA 2 LOCALIZACIÓN GEOGRÁFICA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA .....	66
FIGURA 3 MAPA PROVINCIAL DE LA COMUNIDAD VALENCIANA.....	66
FIGURA 4 ZONAS CLIMÁTICAS BÁSICAS DE LA COMUNIDAD VALENCIANA. ....	68
FIGURA 5 MAPA DE DENSIDAD DE POBLACIÓN DE LA COMUNIDAD VALENCIANA (HAB/KM <sup>2</sup> ) DISTRIBUIDA POR COMARCAS EN 2018. ....	70
FIGURA 6 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN DE LA COMUNIDAD VALENCIANA CON LA EVOLUCIÓN ENTRE LOS AÑOS 2013-2017 Y 2015-2019. PIRÁMIDE POBLACIONAL POR SEXO Y EDAD DE LOS AÑOS 2017 Y 2019.....	71
FIGURA 7 MIGRACIONES EN LA COMUNIDAD VALENCIANA ENTRE LOS AÑOS 2013-2017 SEGÚN LAS NACIONALIDADES MÁS FRECUENTES. ....	72
FIGURA 8 EVOLUCIÓN DE LAS EMIGRACIONES E INMIGRACIONES EN LA COMUNIDAD VALENCIANA ENTRE LOS AÑOS 2013-2017 (PERÍODO DE ESTUDIO).....	72
FIGURA 9 MIGRACIONES EN LA COMUNIDAD VALENCIANA ENTRE LOS AÑOS 2014-2018 Y GRÁFICAS SEGÚN LAS NACIONALIDADES MÁS FRECUENTES. ....	73
FIGURA 10 MAPA DE LOS DEPARTAMENTOS DE SALUD DE LA COMUNIDAD VALENCIANA. ....	75
FIGURA 11 MAPA DE LAS ÁREAS GEOGRÁFICAS RECOGIDAS SEGÚN LOS DEPARTAMENTOS DE SALUD. ....	93
FIGURA 12 RECOGIDA DE DATOS Y PROCESO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA .....	95
FIGURA 13 MEDIA DE EDAD, PERCENTIL 25 Y 75, Y MÁXIMO Y MÍNIMO POR AÑOS DE ESTUDIO.....	97
FIGURA 14 PORCENTAJE DE CASOS POR GRUPOS DE EDAD QUINQUENALES.....	98
FIGURA 15 NÚMERO DE CASOS POR EDAD Y SEXO Y LÍNEAS DE TENDENCIA.....	99
FIGURA 16 NÚMERO DE CASOS EN GRUPOS DE EDAD Y DIFERENCIADOS POR SEXOS.....	99
FIGURA 17 FRECUENCIA DE CASOS POR SEXOS .....	100
FIGURA 18 NÚMERO DE CASOS POR SEXO EN LOS AÑOS DE ESTUDIO .....	101
FIGURA 19 GRÁFICA CON EL PORCENTAJE DE CASOS SEGÚN PROCEDENCIA DE LOS PADRES .....	102
FIGURA 20 PORCENTAJE DE CASOS CON PROGENITORES ESPAÑOLES O EXTRANJEROS Y SU RELACIÓN ENTRE ELLOS A LO LARGO DE LOS AÑOS .....	103
FIGURA 21 GRÁFICA CON LAS NACIONALIDADES MÁS FRECUENTES.....	104
FIGURA 22 PORCENTAJE DE CASOS CON PROGENITORES EXTRANJEROS EN CADA PROVINCIA.....	105
FIGURA 23 ORIGEN DE LA SOSPECHA DE LA ENFERMEDAD.....	109
FIGURA 24 ORIGEN DE LA SOSPECHA DE LA ENFERMEDAD EN LOS AÑOS DE ESTUDIO .....	110
FIGURA 25 CLÍNICA CARDINAL.....	111
FIGURA 26 PORCENTAJE DE CASOS SEGÚN LAS ALTERACIONES ANALÍTICAS AL DEBUT.....	112
FIGURA 27 PORCENTAJE DE CASOS CON CAD POR GRUPOS DE EDAD .....	113

FIGURA 28 EVOLUCIÓN DE CAD EN LOS AÑOS DE ESTUDIO .....	114
FIGURA 29 PORCENTAJE DE CASOS CON CAD AL DEBUT EN CADA PROVINCIA .....	115
FIGURA 30 GRÁFICA CON EL PORCENTAJE GLOBAL DE CAD GRAVE DE ENTRE TODOS LOS DIAGNÓSTICOS DE CAD .....	115
FIGURA 31 PORCENTAJE DE CAD DIFERENCIADOS EN GRAVE Y NO GRAVE EN LOS AÑOS DE ESTUDIO .....	116
FIGURA 32 PORCENTAJE DE CASOS CON CAD GRAVE EN CADA PROVINCIA .....	116
FIGURA 33 PORCENTAJE DE CASOS CON CAD GRAVE Y NO GRAVE DISTRIBUIDOS POR GRUPOS DE EDAD .....	117
FIGURA 34 PORCENTAJE DE CAD EN ESPAÑOLES Y EXTRANJEROS.....	118
FIGURA 35 NÚMERO DE CASOS DE CAD GRAVE EN ESPAÑOLES Y EXTRANJEROS .....	119
FIGURA 36 PORCENTAJE DE TIEMPO CON CLÍNICA CARDINAL HASTA LA DETECCIÓN DE LA ENFERMEDAD .....	120
FIGURA 37 TENDENCIA DE LA DEMORA DIAGNÓSTICA EN LOS AÑOS DE ESTUDIO .....	120
FIGURA 38 DISTRIBUCIÓN DE CASOS POR EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA CLÍNICA EN LOS DISTINTOS GRUPOS DE EDAD .....	121
FIGURA 39 MEDIA DE HbA1c (%) E IC 95% .....	122
FIGURA 40 MEDIA DE HbA1c AL DEBUT EN LOS DISTINTOS GRUPOS DE EDAD.....	123
FIGURA 41 PORCENTAJE DE ANTICUERPOS ENCONTRADOS EN LA MUESTRA.....	125
FIGURA 42 PORCENTAJE DE CADA ANTICUERPO EN LOS CASOS SEGÚN LA EXISTENCIA DE ANTECEDENTES FAMILIARES DE DM1.....	126
FIGURA 43 PORCENTAJE DE CADA ANTICUERPO EN LOS CASOS CON O SIN CAD AL DEBUT .....	127
FIGURA 44 POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS SEGÚN EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA CLÍNICA.....	128
FIGURA 45 FRECUENCIA DE CASOS EN CADA PROVINCIA A LO LARGO DE LOS AÑOS DE ESTUDIO .....	129
FIGURA 46 PORCENTAJE DE CASOS EN CADA ESTACIÓN DEL AÑO .....	130
FIGURA 47 PORCENTAJE DE CASOS SEGÚN ESTACIONES DEL AÑO FRÍAS Y CÁLIDAS A LO LARGO DEL ESTUDIO ...	131
FIGURA 48 NÚMERO DE CASOS SEGÚN TIPO DE CLIMA DE SU LOCALIDAD LO LARGO DE LOS AÑOS DE ESTUDIO	132
FIGURA 49 NÚMERO DE CASOS Y TEMPERATURA ANUAL MEDIA .....	134
FIGURA 50 NÚMERO DE CASOS Y PLUVIOMETRÍA ANUAL MEDIA .....	134
FIGURA 51 NÚMERO DE CASOS Y TEMPERATURA ANUAL MEDIA EN OTOÑO .....	135
FIGURA 52 NÚMERO DE CASOS Y TEMPERATURA ANUAL MEDIA EN INVIERNO.....	135
FIGURA 53 NÚMERO DE CASOS Y PLUVIOMETRÍA MEDIA EN OTOÑO .....	136
FIGURA 54 NÚMERO DE CASOS Y PLUVIOMETRÍA MEDIA EN INVIERNO.....	136
FIGURA 55 EVOLUCIÓN DE LA TASA DE INCIDENCIA BRUTA ESTIMADA POR AÑOS DE ESTUDIO, CON SUS IC95% .....	138
FIGURA 56 TASA DE INCIDENCIA ESTIMADA POR PROVINCIAS CON IC 95% .....	139
FIGURA 57 MAPA DE INCIDENCIA POR DEPARTAMENTOS DE SALUD.....	142
FIGURA 58 TASA DE INCIDENCIA BRUTA ESTIMADA EN NIÑOS Y NIÑAS CON IC95% .....	143
FIGURA 59 TASA DE INCIDENCIA BRUTA ESTIMADA POR SEXOS A LO LARGO DE LOS AÑOS DE ESTUDIO.....	145

---

FIGURA 60 TASA DE INCIDENCIA BRUTA ESTIMADA POR GRUPOS DE EDAD E IC 95%.....	146
FIGURA 61 EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA EN EL GRUPO DE 0-4 AÑOS DE EDAD EN LOS AÑOS DE ESTUDIO CON IC 95%.....	147
FIGURA 62 EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA EN EL GRUPO DE 5-9 AÑOS DE EDAD EN LOS AÑOS DE ESTUDIO CON IC 95%.....	148
FIGURA 63 EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA EN EL GRUPO DE 10-14 AÑOS DE EDAD EN LOS AÑOS DE ESTUDIO CON IC 95%.....	149
FIGURA 64 EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA EN LOS TRES GRUPOS DE EDAD .....	149
FIGURA 65 TASA DE INCIDENCIA ESTIMADA POR GRUPOS DE EDAD Y SEXOS.....	151
FIGURA 66 LISTA DE LAS VARIABLES SOLICITADAS EN EL CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE DATOS .....	201

