

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIO DE POSGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

EPIDEMIOLOGÍA, PRESENTACIÓN CLÍNICA, Y RESULTADOS DE LABORATORIO EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS Y DIABETES TIPO MODY EN PACIENTES MENORES DE 13 AÑOS DE EDAD EN COSTA RICA, DURANTE EL PERIODO ENERO DEL 2015 A DICIEMBRE
2023

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad en Pediatría para optar por el grado y título de Especialista en Pediatría

Sustentante: GUADALUPE HERRERA WATTSON

Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”
Caja Costarricense de Seguro Social

2025

AGRADECIMIENTO / DEDICATORIA

En primer lugar, agradezco a Dios, por ser mi guía y camino durante esta residencia.

Mi gratitud a los Dres. Cavallo y Calvo, tutores de este trabajo, por su orientación constante.

DEDICATORIA

Dedico este esfuerzo a mis padres y hermanos, por su apoyo y ánimo durante todo este camino; y especialmente a mi abuelito, fallecido durante mi primer año de residencia, cuyo ejemplo de perseverancia siempre ha sido mi guía. Finalmente, a los pacientitos, por quienes estoy acá.

“Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Pediatría del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Pediatría.”

Dr. Fred Cavallo Aita
Especialista en Endocrinología Pediátrica
Tutor institucional

Dr. Javier Calvo Marín
Especialista en Endocrinología
Tutor académico

Dr. Roberto Bogarín Solano
Lector de investigación

Dra. Ingrid Montero Solís
Coordinadora Programa de Posgrado en Pediatría

Guadalupe Herrera Wattson
Sustentante

REVISIÓN FILOLÓGICA

Realizada por el filólogo Bach. José Miguel Lizano Segura.

INDICE GENERAL

Lista de abreviaturas	vii
Índice de tablas	viii
Índice de figuras	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT	xii
Introducción	1
Marco teórico	3
Clasificación	3
Epidemiología	3
Factores de riesgo	5
Diagnóstico	7
Importancia del diagnóstico temprano	9
Presentación clínica	10
Cetoacidosis diabética	10
Justificación	12
Pregunta de investigación	12
Objetivo general	13
Objetivos específicos	13
Metodología	14
Criterios de Inclusión	14
Criterios de Exclusión	14
Población	14
Análisis de datos	15
Consideraciones bioéticas	16

RESULTADOS	17
Distribución de los tipos de diabetes en la población y características sociodemográficas generales	17
Sintomatología al debut	18
Características generales de los pacientes diagnosticados diabéticos tipo 2 y tipo MODY	18
Incidencia	19
Incidencia de diabetes tipo 1	19
Características y presentación clínica de la diabetes tipo 1 en el periodo pre y post pandemia	20
Características y presentación de los pacientes con debut de diabetes tipo 1, según la presencia de cetoacidosis diabética y severidad de la misma.	22
Discusión	24
Distribución de los tipos de diabetes y características generales	24
Características generales de los pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2 y tipo MODY	25
Incidencia de diabetes mellitus tipo 1	26
Diferencias en incidencia entre sexos	30
Características y presentación clínica de la diabetes tipo 1 en el periodo pre y post-pandemia	31
Severidad al debut:	31
Características y presentación de los pacientes con diabetes tipo 1 según la presencia de sobrepeso/obesidad	34
Características y presentación de los pacientes diabéticos tipo 1, según la presencia de CAD y severidad al debut	36
Conclusiones	38
Limitaciones del estudio y recomendaciones	39
Anexos	40
Anexo 1 - Tablas	40
Anexo 2 - Figuras	46
Bibliografía	57

Lista de abreviaturas

CAD: Cetoacidosis diabética
ceBMI: Índice de masa corporal excedente
DM: Diabetes Mellitus
DRFQ: Diabetes relacionada a la fibrosis quística
EDUS: Expediente Digital Único en Salud
FNH1A: Factor nuclear del hepatocito 1 α
FNH4A: Factor nuclear del hepatocito 4 α
FQ: Fibrosis quística
GAD: Ácido glutámico descarboxilasa
GCK: Glucokinasa
HbA1C: Hemoglobina glucosilada
HCO₃: Bicarbonato
HNN: Hospital Nacional de Niños
IMC: Índice de masa corporal
LLA: Leucemia linfocítica aguda
MM: Micrométodo
MODY: Maturity Onset diabetes of the Youth
SDRA: Síndrome de distrés respiratoria aguda
TSH: Hormona estimulante de la tiroides
UCI: Unidad de Cuidado Intensivo
VMA: Ventilación mecánica asistida

Índice de tablas

<i>Tabla 1. Clasificación de la población estudiada por tipo de diabetes.</i>	40
<i>Tabla 2. Características y laboratorios al debut de los pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2.</i>	41
<i>Tabla 3. Características y laboratorios al debut de los pacientes diagnosticados con diabetes tipo MODY.</i>	41
<i>Tabla 4. Características de los diabéticos tipo 1 según temporalidad pre-pandemia y post-pandemia.</i>	42
<i>Tabla 5. Comparación de laboratorios según temporalidad pre-pandemia y post-pandemia.</i>	42
<i>Tabla 6. Comparación entre pacientes a los cuales se les realizó hisopado nasal para identificar agente viral debido a infección de vías respiratorias la momento de debut de su diabetes tipo 1.</i>	43
<i>Tabla 7. Comparación de características y laboratorios de los pacientes diabético tipo 1, según la presencia de sobrepeso/obesidad.</i>	44
<i>Tabla 8. Comparación de características y laboratorios de los pacientes diabético tipo 1 según la severidad al debut.</i>	45

Índice de figuras

<i>Figura 1. Flujograma inclusión y exclusión de pacientes</i>	46
<i>Figura 2. Distribución de los tipos de diabetes del 2015 al 2023.</i>	46
<i>Figura 3. Incidencia de diabetes tipo 1 en menores de 13 años del 2015 al 2023.</i>	47
<i>Figura 4. Incidencia de diabetes tipo 2 en menores de 13 años del 2015 al 2023.</i>	47
<i>Figura 5. Incidencia de diabetes tipo MODY en menores de 13 años del 2015 al 2023.</i>	48
<i>Figura 6. Incidencia de diabetes tipo 2 en menores de 13 años, comparación entre sexos.</i>	48
<i>Figura 7. Incidencia de diabetes tipo MODY en menores de 13 años, comparación entre sexos.</i>	49
<i>Figura 8. Incidencia de diabetes tipo 1 en menores de 13 años, comparación entre sexos.</i>	49
<i>Figura 9. Comparación de CAD pre y postpandemia</i>	50
<i>Figura 10. Comparación de pH de pacientes que debutaron pre y post pandemia.</i>	51
<i>Figura 11. Comparación de HCO₃ de pacientes que debutaron pre y post pandemia.</i>	52
<i>Figura 12. Comparación de péptido C de pacientes que debutaron pre y post pandemia.</i>	53
<i>Figura 13. Factores asociados al péptido C al diagnóstico.</i>	53
<i>Figura 14. Tendencia del sobrepeso y obesidad en el debut de diabetes tipo1.</i>	54
<i>Figura 15. Tendencia del sobrepeso y obesidad según sexo en el debut de diabetes tipo1.</i>	54
<i>Figura 16. Factores asociados al sobrepeso/obesidad</i>	55
<i>Figura 17. Factores de diabéticos tipo 1 asociado a CAD severa.</i>	55
<i>Figura 18. Valor de pH de acuerdo con severidad de CAD.</i>	56
<i>Figura 19. Valor de HCO₃ de acuerdo con severidad de CAD</i>	56

Resumen

Introducción: La diabetes tipo 1 es la enfermedad endocrina crónica más frecuente en pediatría, con incidencia creciente y cuyo diagnóstico oportuno mejora el pronóstico, así como previene las complicaciones.

Objetivo: Determinar las principales características epidemiológicas, hallazgos clínicos y de laboratorio de los pacientes menores de 13 años de edad diagnosticados con diabetes mellitus y diabetes tipo MODY en Costa Rica en el periodo entre enero 2015 a diciembre 2023.

Metodología: Estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes <13 años que debutaron con diabetes atendidos en el Hospital Nacional de Niños (HNN) en el periodo 2015-2023. Se analizaron características demográficas, clínicas y presencia de CAD.

Resultados: Se incluyeron 644 casos. Un 46,27 % correspondió a hombres (n = 298) y 53,7 % a mujeres (n = 346). Del total, 88,6 % (n = 571) correspondieron a diabetes tipo 1 (DM1), 5,9 % (n = 38) a tipo 2 (DM2), 2,7 % (n = 18) a MODY y 2,6 % a otras formas de diabetes.

La incidencia de DM tipo 1 mostró un incremento sostenido, que alcanzó en el 2023 un valor de 7,33 casos por cada 100 000 ($p = 0,005$), lo cual corresponde a un 51,4 % superior que lo reportado en estudios previos. Se demostró que el aumento en la incidencia fue mayor en hombres ($p = 0,014$) que en mujeres ($p = 0,127$). La mediana de edad fue de 8,6 años, con un rango intercuartílico de 5,8 – 10,5 años. Un 69,3 % de los pacientes debutaron con CAD, siendo con mayor frecuencia en el periodo postpandemia ($p = 0,04$). Aquellos con infección por SARS-CoV-2 presentaron niveles más altos de HbA1C en comparación con otros virus ($p = 0,020$). Hasta un 21,5 de los diagnosticados con DM tipo 1 presentaron un IMC por encima del percentil 85, y se evidenció una tendencia ascendente hacia sobrepeso u obesidad al debut de DM1 ($p\text{-trend}=0,059$), con relación directa entre edad e IMC ($p = 0,008$); y entre IMC y péptido C ($p < 0,001$). Los pacientes que debutaron con CAD presentaron glicemias más elevadas ($p < 0,001$), HbA1C mayores ($p = 0,029$), niveles más bajos de péptido C ($p < 0,001$) y requirieron con mayor frecuencia manejo en cuidados intensivos ($p < 0,001$).

La proporción de DM 2 aumentó de un 3,2 % a un 6 % a lo largo de la serie. La mediana de edad fue de 11,3 años, con un rango intercuartílico de 10,9 – 12,1 años. El 94,7 % de los pacientes con diabetes tipo 2 presentaron IMC > percentil 85, sin diferencia por sexo ($p = 0,17$). Quienes debutaron con diabetes tipo MODY presentaron una mediana de edad fue 10,0 años, con un rango intercuartílico entre 7,7 y 11,2 años. Se documentó el antecedente heredofamiliar en el 77 % de los pacientes.

Conclusiones: Los hallazgos evidencian un incremento sostenido en la incidencia de diabetes tipo 1, con predominio masculino y una tendencia creciente al sobrepeso y obesidad al debut. La proporción anual de diabéticos tipo 2 ha aumentado de forma importante, probablemente favorecido por estilos de vida poco saludables y un ambiente obesogénico. En el caso de la DM tipo 1, se observó un aumento sostenido de sobrepeso y obesidad al debut, asociado con mayor péptido C e IMC, lo que apoya el concepto de “diabetes doble”. El periodo postpandemia y la infección por SARS-CoV-2 se relacionaron con un debut más severo y mayores niveles de HbA1C, lo que sugiere un posible impacto del entorno y los retrasos diagnósticos en la presentación clínica de la enfermedad. La elevada frecuencia de CAD al debut destaca la necesidad de diagnóstico más temprano mediante educación, capacitación y posibles estrategias de tamizaje.

Abstract

Introduction: Type 1 diabetes is the most common chronic endocrine disease in pediatrics, with an increasing incidence, and timely diagnosis improves prognosis and complications.

Objective: To determine the main epidemiological characteristics, clinical findings, and laboratory results of patients under 13 years of age diagnosed with diabetes mellitus and MODY diabetes in Costa Rica between January 2015 and December 2023.

Methodology: Descriptive and retrospective study of patients <13 years of age who were diagnosed with diabetes and treated at the National Children's Hospital between 2015 and 2023. Demographic and clinical characteristics and the presence of ketoacidosis (DKA) were analyzed.

Results: A total of 644 cases were included. Men accounted for 46.27 % (n = 298) and women for 53.7 % (n = 346). 88.6 % (n = 571) had type 1 diabetes (T1D), 5.9 % (n = 38) had type 2 diabetes (T2D), 2.7 % (n = 18) had MODY, and 2.6 % had other forms of diabetes. The incidence of T1D showed a sustained increase, reaching a value of 7.33 cases per 100 000 in 2023 (p = 0.005), which is 51.4 % higher than that reported in previous studies. The increase in incidence was shown to be greater in men (p = 0.014) than in women (p = 0.127). The median age was 8.6 years, with an interquartile range of 5.8–10.5 years. A total of 69.3 % of patients presented with DKA, most frequently in the post-pandemic period (p = 0.04). Those with SARS-CoV-2 infection had higher HbA1C levels compared to other viruses (p = 0.020). Up to 21.5 % of those diagnosed with T1D had a BMI above the 85th percentile, and there was an upward trend toward overweight or obesity at the onset of T1D (p-trend=0.059), with a direct relationship between age and BMI (p = 0.008); and between BMI and C-peptide (p < 0.001). Patients who presented with DKA had higher blood glucose levels (p < 0.001), higher HbA1C (p = 0.029), lower C-peptide levels (p < 0.001), and required more frequent intensive care management (p < 0.001).

The proportion of T2D increased from 3.2 % to 6 % throughout the series. The median age was 11.3 years, with an interquartile range of 10.9–12.1 years. 94.7 % of patients with type 2 diabetes had a BMI > 85th percentile, with no difference between sexes (p = 0.17). Patients who presented with MODY diabetes had a median age of 10.0 years, with an interquartile range between 7.7 and 11.2 years. A family history of diabetes was documented in 77 % of patients.

Conclusions: The findings show a sustained increase in the incidence of T1D, with a male predominance and a growing trend toward overweight and obesity at onset. The annual proportion of type 2 diabetics has increased significantly, probably favored by unhealthy lifestyles and an obesogenic environment. In the case of T1D, a sustained increase in overweight and obesity at onset was observed, associated with higher C-peptide and BMI, supporting the concept of “double diabetes.” The post-pandemic period and SARS-CoV-2 infection were associated with a more severe onset and higher HbA1C levels, suggesting a possible impact of the environment and diagnostic delays on the clinical presentation of the disease. The high frequency of DKA at onset highlights the need for earlier diagnosis through education, training, and possible screening strategies.

Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglicemia, secundaria a una deficiente secreción o acción de la insulina (1), que, al ser mantenida en el tiempo, puede provocar daños importantes a largo plazo (2,3), lo que genera una importante morbilidad, así como complicaciones. Estas complicaciones se asocian a la edad de diagnóstico y la duración de la enfermedad, de manera que las personas diagnosticadas antes de los 20 años tienen una expectativa de vida menor que la población general (4).

La diabetes puede ser clasificada en a) tipo 1, cuando hay destrucción autoinmune de las células beta que conduce a deficiencia de insulina; b) tipo 2, caracterizada por deficiencia progresiva de la secreción de la insulina en el contexto de resistencia a la insulina y síndrome metabólico; c) en tipos específicos que pueden ser causados por otras razones, como síndromes de diabetes monogénica (MODY, por sus siglas en inglés), enfermedades del páncreas exocrino, o diabetes inducida por drogas o químicos; y d) la diabetes mellitus gestacional, que se diagnostica en el tercer trimestre del embarazo (5).

Además, la diabetes cobra importancia en la edad pediátrica y adolescente, debido a que es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en estas poblaciones y se ha visto un incremento en los últimos años (1). De acuerdo con el estudio SEARCH, la prevalencia de diabetes en Estados Unidos aumentó de 1,8 en el 2001 a 2,2 en el 2009 por cada 1 000 jóvenes menores de 20 años (6). En un estudio multicéntrico realizado en Europa en niños de 0 a 14,9 años, se estimó que la tasa anual de incidencia de diabetes tipo 1 fue de 3,4 % (7). De igual manera, la prevalencia de la diabetes tipo 2 ha incrementado en la población pediátrica en las últimas décadas, lo cual se ha visto correlacionado con el aumento de la obesidad en este grupo etario (1,8). Estudios realizados en el país, han demostrado que la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y obesidad se asemeja a la observada en Europa y Estados Unidos (9).

Por otro lado, según un estudio realizado en el país entre el 2007 y 2011, el 85 % de los diabéticos que debutaron se diagnosticaron como tipo 1, el 13,1 % como tipo 2; y 5,4 % como otros tipos de diabetes (10). Un estudio realizado entre los años 1990 y 2000 detectó una incidencia anual de diabetes mellitus tipo 1 de

3,14 casos por cada 100 000 (11). Sin embargo, en investigaciones posteriores se ha reportado un aumento en la incidencia de 4,84 (12) y 5,4 (10) por cada 100 000.

A la fecha, no existen investigaciones en el país, donde se disponga de cifras actualizadas acerca de la epidemiología de la diabetes en Costa Rica; por lo cual, este trabajo pretende generar datos acerca de la epidemiología, presentación clínica de la enfermedad y resultados de laboratorio al momento del diagnóstico, específicamente de la diabetes mellitus tipo 1 y 2 y diabetes tipo MODY; tomando en cuenta todas aquellas personas que hayan debutado con la enfermedad en el periodo comprendido entre enero del 2015 a diciembre del 2023, con una edad menor a 13 años al momento del diagnóstico.

Marco teórico

La diabetes consiste en un trastorno caracterizado por hiperglicemia crónica que se da como consecuencia de la deficiente secreción o acción de la insulina, o ambas (1,13), lo que produce alteración en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos (14,15).

Clasificación

La diabetes se clasifica en distintos tipos de acuerdo con su etiología (13):

- I. Diabetes mellitus tipo 1, causada por la deficiencia severa de insulina, secundaria a una reacción autoinmune donde hay destrucción de las células β del páncreas (14,16).
- II. Diabetes mellitus tipo 2, que se caracteriza por un estado de hiperglicemia que es consecuencia de resistencia a la insulina, deficiencia relativa de insulina y defecto en las células secretoras del páncreas (13,15).
- III. Otros tipos específicos de diabetes, en las que se encuentran las formas de diabetes monogénicas, alteraciones genéticas asociadas a defectos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, diabetes inducida por drogas o químicos e infecciones, formas inmunomediadas poco comunes de diabetes y asociadas a otros síndromes genéticos (13,15). Dentro de este grupo se encuentra la diabetes tipo MODY (*maturity-onset diabetes of the youth*, por sus siglas en inglés), que comprende un grupo de desórdenes monogénicos caracterizados por disfunción de la célula β , siendo lo más frecuente mutaciones en los genes que codifican la enzima glucocinasa (GCK) y los factores de transcripción como el factor nuclear del hepatocito 1 α (FNH1A), y el factor nuclear del hepatocito 4 α (FNH4A) (17).
- IV. Diabetes Mellitus gestacional (13,15).

Epidemiología

La diabetes es una de las principales enfermedades crónicas en la niñez y la adolescencia (4). La DM tipo 1 representa más del 90 % de la diabetes en la población pediátrica, aunque la diabetes monogénica y la

DM tipo 2 también se presenta en esta población. Para el 2021, se estimó que 108 300 niños y adolescentes menores de 15 años fueron diagnosticados con diabetes tipo 1, y que 651 700 niños y adolescentes vivían con esta enfermedad a nivel mundial (15). Se ha determinado diferencias en la incidencia de acuerdo con la región geográfica, variando desde 1,9 cada 100 000 niños en China, hasta 52,5 cada 100 000 niños en Finlandia; sin embargo, estas diferencias geográficas no se logran explicar con exactitud (15). De acuerdo con el estudio SEARCH, se estima que la prevalencia de todos los tipos de diabetes en menores de 20 años en los Estados Unidos ha aumentado de 1,8 a 2,2 por cada 1000 jóvenes del 2001 al 2009 (6).

En cuanto a la incidencia de la DM tipo 1, se ha documentado un patrón característico, con picos a los 2 años, entre los 4 y 6 años, y sobre todo entre de 10 a 14 años (14), aunque en algunos países de incidencia alta como Finlandia, se ha documentado este último pico de incidencia en edades más tempranas, entre los 5 y 9 años (15). Además, se ha reportado a nivel mundial un incremento sostenido en la incidencia en los últimos años (7), y se ha documentado un aumento de 3-4 % en promedio por año (15). Así mismo, la DM tipo 2, aunque es más prevalente en la población adulta, se ha reconocido cada vez más en niños y adolescentes (1,16). Se estima que la prevalencia de la diabetes tipo MODY también difiere entre los países, y comprende un 1-2 % de los pacientes diagnosticados con diabetes (17).

De acuerdo con un ensayo realizado por el grupo del HNN durante un periodo de 10 años, entre los años 1990 y 2000 en Costa Rica, la incidencia de DM tipo 1 era de 3,14 casos nuevos por cada 100 000 menores de 15 años, lo que se consideraba una incidencia baja en el país (11). Posteriormente, en otro análisis costarricense, donde se incluyeron a 259 pacientes que hicieron debut diabético entre los años 2007 y 2011; el 85 % correspondía a DM tipo 1, el 13,1 % a DM tipo 2; y 5,4 % a otros tipos de diabetes (10). En ese mismo reporte, se obtuvo una incidencia que oscilaba entre 3,6 y 5,4 casos nuevos por cada 100 000 menores de 14 años (10). Finalmente, de acuerdo con datos también recolectados en el HNN durante el período 2007 al 2015, de los 516 pacientes que hicieron debut diabético, el 81,4 % correspondió a DM tipo 1, el 8,5 % a DM tipo 2, y el 7,4 % al tipo MODY. En ese mismo estudio la incidencia de DM tipo 1 en los menores de 13 años fue de 4,84 por cada 100 000 (12).

Factores de riesgo

En el caso de la diabetes tipo 1, la destrucción de las células β del páncreas puede ser influenciada por distintos factores, incluyendo genes, edad y etnicidad. El riesgo de la población general de desarrollar DM tipo 1 es de 0,4 %. Este riesgo aumenta en personas quienes tienen familiares que padecen DM tipo 1: en hermanos, el riesgo es de 6 % – 7 %, de 1,3 % – 4 % en el caso de que la madre sea diabética tipo 1, y de 6 % - 9 % en el caso de que el enfermo sea el padre. Aunque el riesgo entre gemelos no idénticos es igual que el de hermanos, en gemelos idénticos, el riesgo es mayor del 70 % (15).

Estudios predominantemente europeos han demostrado que la susceptibilidad a la DM tipo 1 es determinada por múltiples genes. La región de antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés), principalmente los haplotipos HLA-DR y HLA-DQ que se encuentran en el cromosoma 6p21 explica entre 30 %-50 % de la agregación familiar para diabetes mellitus tipo 1, aunque hay contribución genética (no HLA) que también aporta al desarrollo de la enfermedad, como lo es el gen de la insulina, de la fosfatasa tirosina proteica y del asociado a los linfocitos T citotóxicos. En el caso de la diabetes tipo 2, las variantes genéticas en el locus del factor de transcripción 7 similar a 2 (TCF7L2) son el factor genético más importante (15).

Se ha propuesto que otros desencadenantes ambientales como las infecciones, cambios nutricionales, obesidad, cambios en el microbioma o químicos podrían contribuir al desarrollo de diabetes tipo 1, aunque no se encuentra del todo bien establecido (15).

La infección por enterovirus se ha relacionado con desarrollo de autoinmunidad de los islotes y con el desarrollo de diabetes en diversas poblaciones, especialmente cuando la infección ocurre en etapas tempranas de la infancia. Además, se han detectado enterovirus en los islotes pancreáticos de personas con diabetes, lo que sugiere un potencial papel causal de estos virus en la patogénesis de la enfermedad. Asimismo, se ha relacionado el síndrome de rubeola congénita con el desarrollo de DM tipo 1 (15). Algunos autores han planteado que el SARS-COV 2 podría actuar como desencadenante para el comienzo de la DM tipo 1 (18). Existe escasez de datos que respalden el papel de otros virus, como CMV, parotiditis, influenza, rotavirus y H1N1 (15).

TEDDY (*The Enviromental Determinants of Diabetes in the Young*) es un estudio multicéntrico y prospectivo diseñado para identificar factores ambientales que desencadena o protegen contra inmunidad. Según este estudio, la ganancia de peso en la infancia, particularmente antes del año, se asoció con más riesgo de autoinmunidad. Además, eventos como el embarazo, infecciones respiratorias maternas y otros factores intraútero podrían jugar un papel importante en las probabilidades de desarrollar DM tipo1 (19).

De acuerdo con resultados obtenidos en el estudio TEDDY, se analizó si la actividad física moderada a vigorosa influye en el desarrollo de autoinmunidad de los islotes y en la progresión hacia DM tipo 1. Se concluyó que, si bien la actividad física no previene la aparición inicial de autoanticuerpos, sí puede retrasar la progresión de la autoinmunidad establecida hacia diabetes clínica, sobre todo en pacientes con anticuerpos anti-GAD positivos, mostrando una reducción del 12 % en el riesgo de progresar a diabetes tipo 1 por cada 10 minutos extra al día de actividad física moderada vigorosa (20).

En el caso de la DM tipo 2, el riesgo de desarrollo de esta condición en edades tempranas se ha relacionado con diferentes factores, dentro de los cuales se encuentran la inmigración, la exposición a diabetes intraútero, el estatus socioeconómico, la etnicidad, el síndrome de ovario poliquístico, el sexo, la pubertad, la inactividad física, el historial familiar, los factores genéticos y relacionados a la dieta y obesidad (21); siendo este último, un problema de salud pública en todas las edades y latitudes.

La prevalencia de la obesidad en la infancia ha aumentado de forma importante en las últimas décadas alrededor del mundo, alcanzando proporciones epidémicas en algunas latitudes. Entre el año 2000 y el 2018 la prevalencia del sobrepeso aumentó del 10 % al 18 % en los niños con edades entre 5 y 19 años. Según la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia de la obesidad en niños es de 5,6 % (22). En un informe de la UNICEF de septiembre de este año, se reportó por primera vez en la historia, que el sobrepeso supera al bajo peso entre los niños de edad escolar a nivel mundial (23). De la misma manera, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) reportó que en América Latina y el Caribe aproximadamente el 7,2 % de los niños menores de cinco años presentan sobrepeso, lo que equivale a 3,9 millones de niños, de los cuales 1,1 millones residen en Centroamérica (21). Según un reporte de la UNICEF publicado en el 2023, que documentó datos relacionados con el sobrepeso y obesidad en Costa Rica, se estimó que un 9,7 % de los niños menores de 5 años presentaban sobrepeso u obesidad. Por otra parte, en la población escolar de 6 a 12 años, se estimó sobrepeso u obesidad en un 33,9 % (24).

Según un estudio realizado en Estados Unidos, se reportó una prevalencia de sobrepeso de 10,4 % y de obesidad de 79,4 % entre los niños con DM tipo 2. En el caso de los portadores de diabetes tipo 1, la prevalencia de sobrepeso fue de 22,1 %. Este mismo estudio mostró que la prevalencia de sobrepeso en los niños diagnosticados con diabetes tipo 1 fue mayor que en aquellos niños sin diabetes (22.1 % vs 16,1 %), siendo una diferencia estadísticamente significativa (25).

La inactividad física aumenta el riesgo de obesidad y con este el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Esto se ha visto relacionado con adopción de tendencias y estilo de vida en los últimos años como lo son la mayor la disminución de las caminatas debido a la mayor dependencia del automóvil y del transporte público, así como por la realización de actividades de ocio sedentarias como ver televisión y videojuegos (21).

En cuanto al sexo, aunque no se ha establecido alguna diferencia significativa en la incidencia, sí se ha documentado un leve predominio en el sexo masculino en algunas poblaciones (15). Según el estudio SEARCH, se evidenció que las mujeres son más propensas a pasar de un estado de prediabetes a DM tipo 2; mientras que los hombres tienen más susceptibilidad por desarrollar DM tipo 2 en la adultez, comparado con el sexo femenino (25). Esta disparidad se ha relacionado con el aumento de grasa corporal con respecto a la masa magra, así como por resistencia a la insulina y mayor proporción de inactividad física entre las mujeres adolescentes (21).

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de diabetes se basan en la medición de la concentración plasmática de glucosa, y en la presencia o ausencia de síntomas, en cuanto a los valores de laboratorio que definen esta condición están: (13)

- Glicemia en ayunas ≥ 126 mg/dL, donde el ayuno se define como un periodo sin ingesta calórica del al menos 8 horas.
- Glicemia ≥ 200 mg/dL, 2 horas posterior a test de tolerancia oral a la glucosa (75 g de glucosa).
- HbA1C $\geq 6,5$ %.
- Glicemia al azar ≥ 200 mg/dL, en asociación con síntomas clásicos de hiperglicemia (5,15,16).

A no ser que el paciente presente los síntomas clásicos, el diagnóstico debe realizarse con dos valores alterados, ya sea en una sola muestra o bien en dos muestras distintas (5). Situaciones de estrés agudo como lo son infecciones agudas, traumatismos, dificultad respiratoria o intervenciones quirúrgicas pueden provocar hiperglicemia, la cual no debe considerarse diagnóstica por sí sola aunque requiera tratamiento (15).

El diagnóstico específico de la diabetes tipo 1 se basa en la presencia de 1 o más marcadores de autoinmunidad (autoanticuerpos antiinsulina, autoanticuerpos anti-GAD, autoanticuerpos antiislotes pancreáticos, autoanticuerpos antitirofosfatasa y autoanticuerpos contra el transportador de zinc 8 específico de la célula β) (15). Además, se caracteriza por presentar insulinopenia y niveles bajos de péptido C (1).

La DM tipo 1 puede dividirse en tres etapas: el estadio 1, en el cual se puede encontrar positividad de múltiples autoanticuerpos, con glucosa sérica normal y ausencia de síntomas; estadio 2 donde hay positividad de múltiples autoanticuerpos asociado a disglucemia y ausencia de síntomas y el estadio 3, donde hay un autoinmunidad e hiperglicemia asociado a síntomas (5,15). En el estadio 3, los autoanticuerpos podrían estar ausentes (5).

La medición de auto anticuerpos podría considerarse para el tamizaje presintomático de la DM tipo 1 en familiares de primer grado de pacientes con DM tipo 1 (5,14). Aunque la positividad de autoanticuerpos permite identificar qué pacientes tienen alto riesgo de desarrollar DM tipo 1, hasta el momento las medidas a nivel poblacional para evitar la aparición de la diabetes no se han aplicado a gran escala (14).

La diabetes tipo 2 suele encontrarse en aumento de forma paralela al incremento de la obesidad en la edad pediátrica o pubertad, predominantemente en mujeres y en personas con marcadores de insulinorresistencia. En estos casos el paciente presentará concentraciones normales o altas de insulina y ausencia de marcadores de inmunidad (1).

En el caso de la diabetes tipo MODY, esta tiene puede heredarse dentro de las familias como un rasgo dominante, recesivo o no mendeliano; o bien presentarse como un caso espontáneo debido a una mutación

de novo (26). Dicha condición suele presentarse al diagnóstico con hiperglicemia leve en ayunas (100 – 150 mg/dL) en personas no obesas y asintomáticas (15). Además, puede documentarse en estos pacientes insulinopenia, ausencia de obesidad y la falta tanto de marcadores de insulinorresistencia como de autoinmunidad (1); representando hasta un 1 % - 6 % de los pacientes con anticuerpos negativos, que inicialmente podrían ser considerados como diabetes tipo 1 o tipo 2 (15). La diabetes tipo MODY suele sospecharse cuando hay un periodo prolongado de luna de miel que se extiende por más de un año, o ante una necesidad inusualmente baja de insulina (≤ 0.5 U/k/día) posterior al año del debut (15). El MODY 2 suele presentarse en la infancia y se manifiesta con hiperglicemia leve al nacimiento sin necesidad de tratamiento, mientras que el MODY 3 y 1 suelen manifestarse en la pubertad y se controlan con antidiabéticos orales (1).

Por su parte, la diabetes neonatal aparece durante el primer año de edad, particularmente en los primeros 6 meses de vida. Debe sospecharse diabetes asociada a enfermedades mitocondriales cuando se acompaña de otras características como sordera, atrofia óptica o facies sindrómica; mientras que antecedentes de exposición a medicamentos tóxicos contra la célula β o que causan resistencia a la insulina sugieren una forma de diabetes secundaria a estos medicamentos, como ciclosporinas en el primer caso, o glucocorticoides o algunos antidepresivos en el segundo (15).

Con frecuencia, el tipo de diabetes puede establecerse clínicamente de acuerdo con las características y la presentación en el momento del diagnóstico, sin embargo, en los últimos años esta diferenciación se ha dificultado debido al aumento de la prevalencia del sobrepeso en las personas jóvenes que presentan DM tipo 1 (15). Por lo tanto, la medición de autoanticuerpos es una herramienta muy importante para establecer el diagnóstico de DM tipo 1, especialmente en aquellos que presentan obesidad (15).

Importancia del diagnóstico temprano

El diagnóstico temprano de la diabetes en la población infantil y adolescente tiene implicaciones clínicas y psicosociales significativas. El estudio FR1DA, realizado en Alemania, determinó que los niños que se identificaron con DM tipo 1 en un estadio presintomático, tuvieron un cuadro clínico más leve al momento del diagnóstico del estadio 3 de la enfermedad, en comparación con aquellos a los cuales no se les realizó tamizaje de autoanticuerpos contra células β . Esto incluyó niveles más bajos de HbA1c y glucosa en ayunas,

niveles más altos de péptido C en ayunas, menor proporción de niños con cetonuria, menor necesidad de iniciar insulina al diagnóstico y un índice de masa corporal dentro de rangos normales, lo que posiblemente refleja una menor pérdida de peso. Lo anterior traduce una mayor preservación de células β pancreáticas y una menor incidencia de cetoacidosis al momento del diagnóstico (27).

En el caso de los portadores de diabetes tipo 2, estudios han indicado una progresión más rápida de la enfermedad en comparación con adultos, así como un inicio más temprano de complicaciones cuando el diagnóstico se retrasa, por lo que intervenciones a tiempo, como lo son cambios en el estilo de vida, control adecuado del peso y monitorización de laboratorios se han relacionado con una mejoría el pronóstico de estos pacientes (28).

Posterior al diagnóstico de diabetes, la adecuada diferenciación entre diabetes tipo 1, tipo 2, monogénica u otras formas de diabetes tiene implicaciones importantes en cuanto a decisiones tanto de manejo terapéutico como educacional a los pacientes (15).

Presentación clínica

La presentación de diabetes en la población pediátrica es heterogénea y tanto las manifestaciones iniciales como la progresión pueden variar considerablemente (15). Los síntomas clásicos de diabetes son polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso. En niños la enuresis, la nicturia y la necesidad por dejar las clases repetidamente por requerir de ir al baño sugieren poliuria (14). Además, podría presentarse con alteraciones en el comportamiento, disminución en el rendimiento académico o visión borrosa (15).

Frecuentemente, niños y adolescentes pueden presentarse con cetoacidosis diabética (CAD) como primera manifestación de la enfermedad, principalmente cuando hay coexistencia con alguna infección u otro estado de estrés (5). En caso de documentarse elevación de cetonas en orina o en plasma el tratamiento debe considerarse urgente, por lo que el paciente debería ser referido el mismo día a un centro especializado por el riesgo de desarrollar CAD (15).

Cetoacidosis diabética

La CAD es una complicación grave que puede producirse el momento del diagnóstico de la diabetes, lo que genera complicaciones agudas como edema cerebral o muerte (29); y es la causa más común de mortalidad en niños que presentan diabetes tipo 1 (14) La CAD ha aumentado dramáticamente en los últimos 20 años en Estados Unidos (5). Estudios han reportado que hasta en un 80 % de los niños con diabetes podrían presentarse con CAD (2).

La CAD comprende una descompensación metabólica causada por la falta de insulina, como resultado de la destrucción de las células β (14). La tasa de destrucción de estas es variable entre individuos, siendo particularmente más importante en la infancia (5). El diagnóstico debe considerarse en niños que se presentan con vómitos, deshidratación, alteración del sensorio, especialmente si hay ausencia de datos que sugiera una infección viral (gastroenteritis); y siempre debe ser diagnóstico diferencial ante la historia de polidipsia y poliuria (14).

Los criterios bioquímicos que definen CAD son hiperglicemia (≥ 200 mg/dL), acidosis metabólica ($\text{pH} < 7,3$, o bicarbonato < 18 mol/L) y cetonemia o cetonuria. A su vez, la CAD puede clasificarse en leve cuando el pH venoso es inferior a 7,3 o el bicarbonato sérico es menor al 18 mmol/L; en moderada si el pH es menor a 7,2 o el bicarbonato sérico está por debajo de 10 mmol/L; y en grave cuando el pH es inferior a 7,1 o el bicarbonato sérico es menor de 5 mmol/L (30).

Justificación

La importancia de realizar esta investigación radica en poder generar información local detallada sobre la epidemiología, así como presentación clínica y de laboratorio de la diabetes mellitus en niños menores de 13 años, manejados por el servicio de endocrinología del HNN. Contar con datos específicos y actualizados de esta población es de suma importancia, ya que tanto la presentación clínica como la evolución de la enfermedad pueden diferir de lo reportado en otras latitudes.

Además, el conocimiento de los patrones locales de presentación y de los factores de riesgo asociados más relevantes permitirá mejorar la detección temprana de la enfermedad, lo que optimizaría el manejo clínico, así como tratamiento. Por otro lado, esta información puede ser clave para diseñar estrategias de prevención y educación dirigidas a la población pediátrica y sus familias, de modo que se favorecería la reducción de complicaciones en el futuro.

Este estudio contribuye no solo a ampliar el conocimiento de la diabetes en los niños en el país, sino también en contribuir a la práctica clínica proporcionando evidencia para una detección más temprana, de manera que se pueda ofrecer un tratamiento oportuno.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características epidemiológicas, la presentación clínica y los resultados de laboratorio en el momento del diagnóstico de diabetes mellitus y diabetes MODY en pacientes menores de 13 años de edad en Costa Rica durante el período enero del 2015 a diciembre del 2023?

Objetivo general

Determinar las principales características epidemiológicas, hallazgos clínicos y de laboratorio de los pacientes menores de 13 años de edad diagnosticados con diabetes mellitus y diabetes tipo MODY en Costa Rica en el periodo enero 2015 a diciembre 2023.

Objetivos específicos

1. Determinar la incidencia de diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2 y diabetes tipo MODY en la población menor de 13 años de edad en Costa Rica en el período de estudio.
2. Identificar las principales características epidemiológicas (sexo, edad al diagnóstico, región geográfica) y factores de riesgo presentes en los pacientes diagnosticados diabéticos en Costa Rica en el período de enero del 2015 a diciembre del 2023 en la población de estudio.
3. Identificar la presentación clínica y síntomas asociados en pacientes menores de 13 años de edad al momento del diagnóstico de diabetes durante el período de estudio.
4. Determinar los principales hallazgos de laboratorio en los en los pacientes pediátricos con diagnóstico de diabetes en el periodo enero 2015 a diciembre 2023.

Metodología

Se realizó un estudio transversal, retrospectivo y descriptivo, donde se tomó como población a los pacientes menores de 13 años de edad que hicieron debut diabético en el periodo comprendido entre enero del 2015 y diciembre del 2023, que tuvieran registro en EDUS (Expediente Digital Único en Salud) o Medisys al momento del debut, así como seguimiento por el Servicio de Endocrinología del HNN.

Criterios de Inclusión

1. Población con edades entre 0 y 12 años, 11 meses y 29 días.
2. Población que haya hecho debut diabético en el periodo entre enero del 2015 y diciembre del 2023.
3. Sexo: masculino y femenino.
4. Personas registradas en las bases de datos de la CCSS (EDUS y sistema de información Medisys)
5. Nacionalidad costarricense o extranjera que haya hecho debut en el periodo establecido.

Criterios de Exclusión

1. Pacientes sin valoración en el Servicio de Endocrinología del HNN posterior al debut.
2. Ausencia de laboratorios medulares para el diagnóstico, además de ausencia de criterio clínico que impidiera la clasificación de la diabetes.
3. Ausencia del más del 50 % de la información en el expediente.

Población

Se analizaron un total de 669 expedientes, de los cuales se excluyeron 25 (3,73 %): 21 por presentar falta de información y 4 por ausencia de seguimiento en el Servicio de Endocrinología del HNN (figura 1). La muestra final fue de 644 pacientes. Se realizó la toma de la información mediante el llenado de la hoja de recolección de datos. Se obtuvo la información a partir de EDUS y Medisys. Posteriormente, se tabularon los datos en un documento de Microsoft Excel y se realizó el análisis de los datos por medio de la plataforma RStudio.

Análisis de datos

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software RStudio (versión 2025.05.1+513, Posit Software, PBC) y el lenguaje R con sus paquetes complementarios para análisis epidemiológico, manejo de datos y visualización (*tidyverse*, *gtsummary*, *broom*, *ggplot2* y *lubridate*).

La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó mediante la prueba de Shapiro–Wilk y la inspección de histogramas y diagramas de densidad. Dado que la mayoría de las distribuciones no siguieron una forma normal, se utilizaron pruebas no paramétricas para la comparación entre grupos. Las variables continuas se expresaron como medianas y rangos intercuartílicos (P25–P75) y se compararon mediante las pruebas de Mann–Whitney o Kruskal–Wallis, según correspondiera.

Las variables categóricas se describieron como frecuencias absolutas y porcentajes. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba de chi cuadrado (χ^2) de Pearson o la prueba exacta de Fisher cuando existían frecuencias esperadas menores a cinco.

Para el análisis de tendencias temporales de incidencia se aplicaron modelos de regresión de Poisson, empleando la población del censo nacional correspondiente a cada año como término de *offset*. Las tasas anuales se expresaron por 100 000 habitantes y se calcularon valores de p de tendencia (*p for trend*) a partir del coeficiente asociado al año en los modelos. Además, se generaron gráficas de tendencia global y estratificadas por sexo para cada tipo de diabetes, incluyendo las etiquetas de los valores p derivados de los modelos.

Se realizaron modelos multivariados de regresión para explorar asociaciones entre variables de interés, ajustados por factores clínicos y demográficos pertinentes. Los resultados se reportaron con sus valores de p e intervalos de confianza del 95 %.

Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo para todos los análisis.

Consideraciones bioéticas

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del HNN, “Dr. Carlos Sáenz Herrera” con el código CEC-HNN-019-2024. Se respetaron los principios básicos en el informe de Belmont y se realizó de acuerdo con las guías institucionales y nacionales correspondientes a la investigación observacional y a las buenas prácticas clínicas.

Principio de autonomía: Ya que se trató de un estudio transversal retrospectivo y no experimental, se aplicó por la exención del consentimiento informado. Como no se realizó ninguna intervención directa en cada paciente, no se vio afectado el principio de autonomía.

Principio de justicia: No se discriminó ningún participante según su género, etnia, religión, procedencia o estatus económico, ya que se recolectó información de todos los pacientes a quienes se les realizó el diagnóstico de diabetes en el periodo comprendido entre enero del 2015 y diciembre del 2023; y que llevaban su control en el HNN. Este principio se cumplió particularmente al incluir a la población nacional, cubierta universalmente en la CCSS al ser todos menores de edad.

Principio de beneficencia: se aplicó en este estudio ya que los resultados del mismo ayudarán a la mejor caracterización de la población pediátrica con diagnóstico de diabetes en el país. El beneficio radical consiste en contar con datos actualizados que permitan la educación médica continua, particularmente en las zonas del país donde se reporten parámetros epidemiológicos de mayor incidencia.

Principio de no maleficencia: No se incurrió en ningún daño o perjuicio de los participantes, debido a que la naturaleza del estudio fue observacional retrospectivo.

Resultados

Distribución de los tipos de diabetes en la población y características sociodemográficas generales

De los 644 pacientes incluidos en el estudio, 88,6 % (n = 571) presentaron DM tipo 1, el 5,9 % (n = 38) DM tipo 2, y el 2,7 % (n = 18) diabetes tipo MODY; el 2,6 % restante (n = 17) correspondió a otras formas de diabetes (tabla 1). Del total de la muestra 46,27 % correspondió a hombres (n = 298) y 53,7 % a mujeres (n = 346). La mayoría de los pacientes procedió de San José (36,4 %), Alajuela (22,2 %), Cartago (12,5 %) y Heredia (11,02 %); correspondiendo el 17,7 % restante a Limón (6,8 %), Puntarenas (5,5 %) y Guanacaste (5,2 %).

Del total de pacientes que fueron diagnosticados diabéticos durante toda la serie, 406 desarrollaron CAD, lo cual refleja una proporción del 63 %. Esta fue leve en 31,1 %, moderada en 26,6 % y severa en 42,1 %. Al menos 29 pacientes (4,5 %) requirieron ventilación mecánica e ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo; 10 (1,5 %) presentaron edema cerebral, y 3 se reportaron fallecidos (0,4 %). De los pacientes fallecidos en el contexto del debut diabético, únicamente uno presentó una muerte directamente relacionada con una complicación de la CAD severa; los otros dos fallecimientos se debieron a SDRA por infección por SARS-CoV-2 y a un shock séptico en un paciente neutropénico con LLA.

En cuanto a la distribución de los tipos de diabetes, la forma predominante fue la diabetes tipo 1, que representó entre el 85,5 % y el 96,3 % de los diagnósticos a lo largo del periodo analizado. En general se identificó un aumento importante en el porcentaje de pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2, que prácticamente duplicó su frecuencia, pasando de un 3,2 % en el 2015 a un 6 % en el 2023 (figura 2).

En el año 2020, se registraron 81 casos de diabetes, de los cuales el 96,3 % correspondió a diabetes tipo 1, el 1,2 % a diabetes tipo 2 y el 2,5 % a otros tipos de diabetes. En contraste, en el 2021 se observó el mayor número absoluto de diagnósticos de toda la serie (n = 98), con una proporción de 80,6 % para diabetes tipo 1, 14,3 % para diabetes tipo 2 y 5,1 % para otros tipos; representando este año, el porcentaje más elevado de diagnóstico de diabetes tipo 2 en el periodo en estudio (figura 2).

Sintomatología al debut

Con respecto a la sintomatología, hasta el 91,2 % de los pacientes diagnosticados con diabetes tipo 1 presentaron síntomas catabólicos como polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso. Un poco más de un tercio de los pacientes (34,7 %) se presentó con síntomas gastrointestinales como dolor abdominal o vómitos, un 31,9 % presentó síntomas constitucionales, y en menor medida se documentaron otros síntomas como neurológicos, respiratorios o genitourinarios. Un total de 28 pacientes fueron asintomáticos (4,9 %). En cuanto a los diabéticos tipo 2, los síntomas catabólicos fue lo más común (68,4 %), seguido de síntomas gastrointestinales y constitucionales, representado un 8 % cada uno. En este grupo, los pacientes asintomáticos representaron el 18,4 %. En el caso de los diabéticos tipo MODY, se encontró que la mitad fue asintomática, y se caracterizó por no presentar mucha más sintomatología más que los síntomas catabólicos (44,4 %) (tabla 2).

Características generales de los pacientes diagnosticados diabéticos tipo 2 y tipo MODY

En cuanto a las características de la población diagnosticada con diabetes tipo 2, la mediana de edad fue de 11,3 años, con un rango intercuartílico de 10,9 – 12,1 años. La gran mayoría de pacientes (94,7 %) presentó un IMC elevado, predominando la obesidad (76,3 %) y, en menor medida, el sobrepeso (18,4 %), sin una diferencia significativa en esta proporción al comparar entre ambos sexos. En general, se identificó sedentarismo/inactividad en más de la mitad de los pacientes (55,3 %), y el antecedente heredo familiar de diabetes (de primer o segundo grado) se presentó en el 84,2 % de los casos. Un 15,8 % de los niños con diabetes tipo 2 se presentó con CAD, siendo el 50 % leve y el 50 % restante, severa. El promedio de HbA1c fue de 10,9 % y la mediana de péptido C de 3,0 ng/mL (tabla 3).

Por otra parte, en lo que respecta a los diagnosticados con diabetes tipo MODY, la mediana de edad fue 10,0, con un rango intercuartílico entre 7,7 y 11,2 años, no hubo diferencias significativas entre sexos. El 61 % se presentó con IMC normal para la edad. Se identificó un IMC elevado en el 33,4 %, que se repartió de manera equitativa entre sobrepeso y obesidad. Aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa, se observó tendencia hacia mayor peso en mujeres ($p = 0,057$). El 77 % de los pacientes reportó antecedente heredofamiliar de diabetes. El valor promedio de HbA1c fue de 6,7 %, el cual fue similar entre

ambos sexos: 6,8 % en mujeres vs 6,7 % en hombres. La mediana de péptido C fue de 1,2 ng/mL, sin haber una diferencia significativa entre sexos (tabla 4).

Incidencia

Según datos del INEC, en el 2015 la población en Costa Rica menor de 13 años fue de 987680 (31). Durante el periodo en estudio, se registró un promedio de 71,5 casos nuevos de diabetes por año, y una incidencia general de diabetes de 7,25 casos por cada 100.000 niños por año. Al separarlo por tipo de diabetes, para el año 2023 se documentó una incidencia de 7,33 y de 0,57 por cada 100 000 niños de DM tipo 1 y tipo 2 respectivamente; y en ambas se registró un aumento significativo a lo largo de toda la serie ($p = 0,005$) ($p = 0,001$) (figura 3 y 4). Por el contrario, la diabetes tipo MODY tuvo una tendencia a la disminución aunque no tuvo significancia estadística ($p = 0.389$) (figura 5), y la incidencia se registró en 0,34 por cada 100 000 para el 2023. En el caso de la diabetes tipos 2 y MODY, no se encontraron diferencias al compararlo entre sexos (figuras 6 y 7).

Incidencia de diabetes tipo 1

En cuanto a la incidencia de la diabetes tipo 1, en general se observó que, durante el periodo de estudio, hubo un incremento importante en la misma. En el 2015 la incidencia fue de 5,16 casos por cada 100 000 niños, mientras que en el 2023 alcanzó 7,33 casos por cada 100 000 ($p = 0,005$). El pico máximo se observó en el 2020, donde se documentó una incidencia de 7,87 casos por cada 100 000 niños menores de 13 años (figura 3).

Al comparar la incidencia de diabetes tipo 1 entre ambos sexos a lo largo del periodo en estudio, se pudo observar que, si bien las mujeres mantuvieron incidencias anuales más altas la mayoría del tiempo, y hubo un aumento progresivo en la incidencia en ambos sexos; este aumento fue estadísticamente significativo en el sexo masculino ($p = 0,014$), mientras que en mujeres la tendencia creciente no alcanzó la significancia estadística ($p = 0,127$) (figura 8).

Características y presentación clínica de la diabetes tipo 1 en el periodo pre y post pandemia

Al comparar las características de los niños con diagnóstico de diabetes tipo 1 pre y post pandemia, se identificó que la edad de presentación fue similar en ambos periodos, con una mediana de 8,7 años prepandemia y 8,5 años postpandemia. Aunque no hubo significancia estadística al comparar el IMC entre ambos periodos, se pudo observar una tendencia de debutar con DM tipo 1 con un IMC más elevado en el periodo postpandemia, respecto a prepandemia (23,9 % vs 19,1 % respectivamente). En general, la presentación al debut fue más severa (con cetoacidosis) en el periodo postpandemia: de los pacientes que se diagnosticaron prepandemia, 65,4 % debutaron con CAD; mientras que de los que se diagnosticaron postpandemia, 73,6 % debutó con esta complicación, siendo una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,04$) (tabla 5 y figura 9).

Se pudo determinar que la severidad de la presentación al debut de la diabetes tipo 1 fue mayor en el periodo post pandemia. Tanto el pH como el HCO₃ fueron más bajos en este periodo, ambos resultados fueron estadísticamente significativos ($p = 0,008$ y $p = 0,04$ respectivamente) (figuras 10 y 11). En cuanto a los valores de glicemia, HbA1C, TSH, y autoanticuerpos, no hubo alguna diferencia estadística significativa al comparar ambos periodos (tabla 6).

A su vez, el péptido C se reportó en niveles más bajos durante la etapa postpandemia ($p = 0,004$) (figura 12). Luego de analizar los resultados en un modelo multivariado que ajustaba por factores confusores asociados con el nivel de péptido C, se determinó con un intervalo de confianza del 95 % que los pacientes con obesidad presentaron en promedio 2,3 mayor nivel de péptido C que los que se presentaron con bajo peso ($p = 0,001$); mientras que los que se presentaron con sobrepeso tuvieron un aumento en casi el doble de este marcador de secreción de insulina (1,95, $p = 0,001$). Además, se demostró que por cada año de edad se aumentó en 1,06 veces más el péptido C ($p = 0,001$). A su vez, los hombres asociaron niveles más bajos de péptido C con respecto a las mujeres ($p = 0,034$). Al relacionar la temporalidad prepandemia vs postpandemia con los niveles de péptido C, no hubo diferencias significativas ($p = 0,4$) (figura 13).

Diabetes mellitus tipo 1 e infección con virus respiratorios

Del total de pacientes que hicieron debut en el periodo de estudio, en el 8,3 % (n = 54) se pudo documentar la coinfección con algún virus respiratorio, en el caso particular del SARS-CoV-2, se logró identificar en 8 pacientes. En ese sentido, hubo una diferencia significativa con respecto a los niveles de HbA1C, siendo significativamente mayor en los pacientes a los cuales se les identificó SARS-CoV-2 al debut (HbA1C en 14,6 %), con respecto a los coinfectados con otros virus (HbA1C en 11,7 %) y con los que no se logró identificar el virus (11,3 %) (tabla 7). No hubo diferencias significativas en cuanto a valor de glucosa, péptido C, pH, HCO₃ o autoanticuerpos. Tampoco se logró identificar alguna diferencia en la asociación de la coinfección viral con la presentación de complicaciones como grado de CAD, manejo en UCI o mortalidad (tabla 6).

Características y presentación de los pacientes diabéticos tipo 1 según la presencia de sobrepeso/obesidad

En la figura 14 se puede observar un aumento progresivo en la probabilidad de debutar con sobrepeso/obesidad, que pasa de 15 % a un 25 % a lo largo del periodo en estudio. La misma, aunque no alcanzó la significancia estadística, muestra una tendencia positiva ($p = 0,059$). En cuanto al sexo, se observa también un incremento progresivo en la probabilidad de IMC elevado tanto en hombres como en mujeres a lo largo de todo el período. En hombres, la probabilidad pasó de un 19 % a un 28 % aproximadamente ($p = 0,231$), y en cuanto a las mujeres pasó de un 12 % inicial a un 25 % ($p = 0,187$). Aunque ambas pendientes y la tendencia son positivas, no se encontró significancia estadística entre sexos en la evolución a lo largo del periodo de estudio ($p = 0,897$) (figura 15).

Se compararon diferentes características de acuerdo con si los pacientes presentaron IMC elevado (sobrepeso u obesidad) o bajo peso. Se identificó que los pacientes que se presentaron con bajo peso hicieron debut a una edad menor (8,4 años) que aquellos que se presentaron con sobrepeso/obesidad (9,2 años) ($p = 0,008$). Además, se obtuvo que hasta en un 84 % de los pacientes que se presentaron con un IMC elevado asoció un antecedente heredo familiar de primer o segundo grado de diabetes, mientras que este antecedente se identificó en el 58,4 % de los que se presentaron con bajo peso ($p = 0,041$).

El péptido C fue significativamente más alto en los pacientes que presentaron un IMC elevado, que en aquellos que se presentaron con bajo peso ($p < 0.001$). No hubo diferencias significativas al comparar el IMC con respecto al periodo (prepandemia o postpandemia), glicemia, presentación de CAD o severidad de esta, positividad de anticuerpos o necesidad de UCI (tabla 8).

Se realizó un modelo multivariado donde se estudió la asociación de factores relacionados al aumento del IMC. Se identificó que el antecedente heredo-familiar de diabetes, el sexo masculino y una edad mayor al diagnóstico se asociaban significativamente con el IMC elevado al debut de diabetes tipo 1 ($p = 0,013$, $p = 0,018$, $p = 0,05$, respectivamente). Por otro lado, al comparar el péptido C en relación con los pacientes que presentaron un IMC elevado, aunque hubo un OR aumentado, no fue significativo ($OR=1.01$, $p = 0,7$) (figura 16).

Características y presentación de los pacientes con debut de diabetes tipo 1, según la presencia de cetoacidosis diabética y severidad de la misma.

En cuanto a los pacientes diagnosticados con diabetes tipo 1 ($n = 571$), 30,6 % ($n = 175$) se presentó sin CAD, mientras que 69,3 % ($n = 396$) debutó con algún grado de cetoacidosis, la cual fue leve/moderada en 40,1 % y severa en 29,7 %. Los pacientes que debutaron con CAD leve o moderada, tuvieron una mediana de edad de 7,7 años, mientras que los que lo hicieron de forma severa, de 9 años ($p = 0,042$) (tabla 9), sin embargo, luego de ajustar por una serie de varias clínicas relevantes, no se pudo relacionar que una mayor edad aumentara el riesgo de presentarse con CAD severa ($OR = 1.01$; $IC95 \%: 0.95-1.09$; $p = 0.726$) (figura 17).

No se identificó alguna diferencia significativa según el sexo al relacionarlo con la presentación de CAD severa (figura 17). Al identificar los que debutaron en el periodo postpandemia, no hubo diferencias importantes en cuanto a la presentación de CAD o a la severidad de esta (tabla 9). Al realizar el modelo de regresión logística binaria, se identificó una tendencia a mayor riesgo de CAD severa en la época postpandemia ($OR = 1.48$; $IC95 \%: 0.99-2.22$), con un valor cercano a la significancia estadística ($p = 0.054$) (figura 17).

Se identificó que aquellos que debutaron con CAD severa presentaron una HbA1C significativamente mayor (12,1 %) que los que debutaron con CAD leve/moderada (11,9 %) o sin CAD (11,5 %) ($p = 0,029$) (tabla 9), aunque no se identificó que fuese un factor de riesgo asociados a la CAD severa ($OR = 1.03$; $IC95 \%: 0.93-1.12$; $p = 0.593$) en el modelo multivariado (figura 17). El valor de la glicemia al diagnóstico también fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que hicieron debut con CAD severa ($p = <0,001$); y el nivel del péptido C se demostró menor en este grupo ($p = <0,001$) (tabla 9). Se identificó que el péptido C alto disminuye el riesgo de CAD severa ($OR = 0.70$; $IC95 \%: 0.46-0.95$), aunque el valor de p fue marginal ($p = 0.057$) (figura 17).

En cuanto a los parámetros del equilibrio ácido-base, tanto los valores de pH como HCO_3 fueron significativamente menores en los pacientes que debutaron con CAD severa, con respecto aquellos que lo hicieron con severidad leve o moderada ($p = <0,001$) (figuras 18 y 19).

Por último, no hubo diferencias significativas entre la presencia de autoanticuerpos positivos y la severidad de la CAD al debut ($p = 0,37$). Además, se logró identificar que aquellos que se presentaron con CAD severa tuvieron valores de TSH significativamente menores que los que lo hicieron de forma leve/moderada o que aquellos que no presentaron CAD ($<0,001$). 25 pacientes (4,4 %) ameritaron manejo en UCI por necesidad de ventilación mecánica invasiva, de los cuales 20 se diagnosticaron como CAD severa ($<0,001$) (tabla 9).

Discusión

Distribución de los tipos de diabetes y características generales

Si bien la diabetes mellitus tipo 1 sigue siendo la forma de presentación predominante en la población pediátrica representada en más del 85 % de los casos, se documentó un aumento en la proporción de los niños con diabetes tipo 2 a lo largo de los años, llegando casi a doblar en 2023 el porcentaje reportado en el 2015, al inicio del estudio (3,2% vs. 6%). A diferencia de lo encontrado en este trabajo, en un estudio realizado por el Dr. López se documentó una proporción de DM tipo 2 de 13,1% (10). No obstante, dicho estudio se basó en una población menor a 15 años, por lo que es posible que hubiera captado mayor cantidad de pacientes con esta enfermedad.

A pesar de lo anterior, se logró identificar un aumento significativo en la incidencia de la DM tipo 2 durante los años de seguimiento. No obstante, debe considerarse la posibilidad de un sesgo en los datos, dado que los casos podrían no estar completamente representados. Esto podría explicarse por la naturaleza más sutil de los síntomas y la progresión lenta de la enfermedad, lo que favorecería que algunos pacientes fueran manejados en el ámbito privado, no remitidos al HNN o derivados a centros de atención de adultos. Por ello, lo que es posible que no se haya captado el grueso de la población y exista un subregistro de los pacientes diagnosticados con DM tipo 2.

Aun con estas limitaciones, la tendencia al aumento de la diabetes tipo 2 concuerda con lo reportado en estudios internacionales, la cual se ha relacionado con un ambiente obesogénico, que implica cambios en la dieta (incluyendo una mayor ingesta calórica y aumento de consumo de productos ultra procesados), junto con la reducción de la actividad física y aumento del sobrepeso y obesidad en esta población en los últimos años (21).

Llama la atención los cambios en la distribución de los tipos de diabetes en los años 2020 y 2021. En el 2020 predominó ampliamente la diabetes tipo 1 (96,3 %), y se registró la menor proporción de la diabetes tipo 2 (1,2 %). Por otra parte, en el año 2021, si bien se registró el mayor número de niños con diabetes de toda la serie (n = 98), hubo cambios importantes en la distribución de los tipos de diabetes. Ese año, la proporción de diabetes tipo 2 fue la más elevada (14,3 %), lo cual podría ser explicada por factores

contextuales relacionados con la pandemia por COVID-19, lo cual ya ha sido reportado previamente. En un estudio donde se analizaron datos de 24 hospitales de Estados Unidos se estimó que hubo un aumento del 73 % en los casos de diabetes mellitus tipo 2 durante el primer año posterior al inicio de la pandemia, en comparación con los dos años previos a esta (21).

Durante el 2020, el confinamiento provocó cambios importantes en el estilo de vida de todas las personas, incluida la población pediátrica, como lo son menor actividad física y cambios en la alimentación, que podrían estar asociados al aumento del peso en esta población; factores determinantes en la aparición de este tipo de diabetes (32). Además, podría ser que estos hallazgos también se encuentren relacionados con cambios en el sistema de salud durante la pandemia. Es posible que algunos pacientes ya presentaran hiperglicemia desde el 2020, sin embargo, debido al confinamiento, y a la limitación de la atención en salud y de consultas presenciales, el diagnóstico se retrasara; de forma que habrían consultado en el 2021, momento en el cual ya se encontraban sintomáticos (32).

Características generales de los pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2 y tipo MODY

A pesar de que previamente se consideraba la DM tipo 2 una enfermedad casi exclusiva de los adultos, cada vez su diagnóstico aumenta en mayor medida entre niños y adolescentes (21). Previo a 1990, se estimaba que la DM tipo 2 en niños comprendía solamente entre 1 % - 4 % de todos los casos de diabetes (16). Sin embargo, en este estudio se obtuvo que para el 2015 en el país la proporción de DM tipo 2 alcanzó un 6 %, y una media de edad al diagnóstico de 11,3 años. Además, se documentó un aumento en la incidencia, como ya fue discutido en la sección anterior.

Como ya se mencionó previamente, la adopción de estilos de vida poco saludables, como la inactividad física, el aumento de consumo de productos ultra procesados, el aumento del IMC excedente son solamente algunos de los factores que podrían explicar el aumento abrupto en la incidencia en los últimos años (21). Este estudio demostró que hasta un 94,7 % de los niños con diabetes tipo 2 asociaron un IMC por encima del percentil 85, y más de la mitad de los pacientes (55,3 %) eran inactivos o sedentarios.

La mediana del péptido C al diagnóstico fue de 3,0 ng/mL, lo cual refleja secreción endógena de insulina y función residual de las células β , apoyando el diagnóstico de diabetes tipo 2 (33). En cuanto al nivel de

HbA1C, el promedio al diagnóstico fue de 10,9 %. En un estudio realizado en el 2003 en el país, la media de la HbA1C entre los niños con diabetes tipo 2 menores a 20 años fue de 8,37 % (9). Esta diferencia indica que los pacientes del estudio presentaron un control metabólico peor al diagnóstico que cohortes previas, sugiriendo mayor tiempo de exposición a hiperglicemia, y por ende, un diagnóstico tardío. Es posible, que muchos de los pacientes no consultaran a tiempo, ya que generalmente la DM tipo 2 se presenta de forma indolente, y la descompensación metabólica aguda, no es frecuente (16). Pese a esto, este estudio demostró que el 15 % de los pacientes debutaron con CAD, y de ellos, la mitad lo hizo de forma severa. Este hallazgo sugiere un agotamiento considerable de la reserva de insulina, suficiente para desencadenar un estado catabólico (30), lo que a su vez respalda la hipótesis de un diagnóstico realizado de manera tardía.

Por otra parte, con respecto a la diabetes tipo MODY. Clásicamente se ha descrito que su inicio se da previo a los 25 años de edad, el debut es no cetósico y generalmente en pacientes no obesos, sin embargo, es claro que puede haber un traslape entre esta y la diabetes tipo 1 y 2, lo que tiende a retrasar el diagnóstico (15). En el caso de este estudio, se documentó la mediana de edad al diagnóstico fue de 10,0 años. Debido al importante componente genético de la enfermedad, se debe sospechar cuando además de uno de los progenitores, existe otro familiar de primer grado afectado (26). En el caso de este estudio, se logró identificar el antecedente heredo familiar positivo en el 77 % de los pacientes. Semejante a lo publicado en la literatura internacional, este tipo de diabetes se caracteriza por presentar niveles estables de HbA1C al diagnóstico, generalmente entre 5,6 y 7,6 % (5), lo cual fue similar a los resultados de esta investigación, donde se reportó una HbA1C promedio de 6,7 %.

Previamente, se lograba hacer una diferenciación clínica entre la diabetes tipo 2 y MODY, ya que esta última se caracterizada por ausencia de obesidad. Sin embargo, con el aumento de la obesidad en la población adolescente y principalmente en la pubertad, ha dificultado la diferenciación de la DM tipo 2. En un estudio reciente se determinó que hasta un 3 % de los supuestos casos de niños con diabetes tipo 2, eran en realidad, portadores de diabetes tipo MODY (26). El cohorte de esta investigación no fue la excepción. De los diabéticos tipo MODY diagnosticados durante el periodo de estudio, si bien la mayoría se presentó con un IMC acorde para la edad (61 %); se logró identificar un IMC por encima del percentil 85 en un tercio de los pacientes (33,4 %).

Incidencia de diabetes mellitus tipo 1

En cuanto a la incidencia de la diabetes tipo 1, si bien es sabido que esta puede variar ampliamente de acuerdo con el origen de la población, el aumento abrupto en la misma en las últimas décadas indica que no solamente depende de factores geográficos o genéticos (34). En el caso de Costa Rica, si bien previamente se había reportado una incidencia considerada baja de 3,14 casos nuevos por cada 100 000 (11), en estudios posteriores se documentó una tendencia hacia el aumento. Esta investigación reportó una incidencia de 7,33 por cada 100 000 niños, estableciendo un claro aumento, donde la cifra sobrepasó más del doble de lo reportado en el 2001 (11).

Estudios indican que la seroconversión hacia autoinmunidad ocurre típicamente después de los 6 meses de edad; y hasta el 70 % de los niños con múltiples autoanticuerpos progresan a DM tipo 1 dentro de los 10 años posteriores a la seroconversión. Se ha reportado que la proporción de los niños con diabetes tipo 1 que presentan el genotipo HLA de mayor riesgo (DR4-DQ8 o DR3-DQ2) ha disminuido en las últimas décadas, mientras que la proporción con genotipos de riesgo moderado ha aumentado, explicado probablemente por aumento en la penetrancia, secundario a una mayor exposición a factores ambientales (35).

Es probable, entonces, que este aumento de la incidencia se deba a un efecto multifactorial, en donde condiciones ambientales desencadenan una pérdida de la regulación inmunitaria en un individuo que es genéticamente susceptible. En esa línea, se han propuesto diferentes factores que podrían ser contribuyentes al desarrollo de la diabetes tipo 1, dentro de los cuales se encuentran:

Alteraciones en el crecimiento y obesidad infantil: Estudios han identificado que la ganancia excesiva de peso durante el primer año de vida, así como un IMC elevado en la infancia (especialmente en la infancia temprana) se ha relacionado con el aumento de riesgo de diabetes tipo 1 (35). En este estudio, el 21,5 % de los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1 presentó un IMC por encima del percentil 85. Sin embargo, considerando que al momento del debut estos pacientes suelen mostrar cierto grado de deshidratación y pérdida de peso, propios del cuadro clínico, es posible que la proporción real de pacientes con IMC elevado sea en realidad mayor a la reportada. Estos resultados, son comparables a lo reportado en el estudio SEARCH, donde se identificó un IMC elevado hasta un 22,1 % de los niños con diabetes tipo 1 (25).

En un estudio donde se analizaron 1 117 pacientes pediátricos, se demostró que presentar sobrepeso u obesidad de manera persistente aumentó el riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 en 63 %. Además, se relacionó que cada incremento de 1 kg/m² en el índice de masa corporal excedente (ceBMI) aumentó el riesgo relativo de diabetes tipo 1 en 6.3 % (36).

Se ha descrito que la obesidad infantil es un factor de riesgo que induce el estrés de las células β (35) por medio de diferentes mecanismos: a) resistencia a la insulina que provoca mayor demanda secretora de las células β , lo cual desencadena autoinmunidad generada por la liberación de citoquinas, formación de neoepítomos antigénicos y aumento de apoptosis de células β ; y b) inflamación crónica de bajo grado inducida por la obesidad, con la consecuente liberación de citoquinas proinflamatorias secretadas por macrófagos a nivel local, que contribuyen a la presentación de autoantígenos por parte de las células de los islotes, que normalmente no son accesibles para los linfocitos T (37). Se ha reportado además que la tasa de progresión de tener un solo autoanticuerpo positivo a poseer múltiples incrementa con el aumento del IMC, siendo particularmente importante en aquellos con HLA de riesgo moderado o bajo (37).

Factores maternos y perinatales: Una mayor edad materna en el momento del parto, la obesidad materna gestacional y pregestacional, el nacimiento por cesárea (35), la infección materna por enterovirus, así como el peso al nacer elevado, infecciones virales, uso de fórmulas infantiles, exposición temprana a antibióticos, y alteración del microbioma, son factores que se han asociado la iniciación y progresión de autoinmunidad, y por tanto, al aumento de la incidencia de la diabetes tipo 1 (34). Si bien, en este estudio se intentó identificar algunos de estos factores perinatales, no hubo alguna asociación debido a falta de información en los expedientes de los pacientes. Faltan estudios locales en los que se logre comparar los factores perinatales con el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 1.

Infecciones virales vs hipótesis de la higiene: En este estudio se encontró que el 8,3 % de los pacientes que debutaron con diabetes tipo 1 presentaban una coinfección por virus respiratorios. Diversas investigaciones han planteado que estas infecciones podrían actuar como desencadenantes de la autoinmunidad. En particular, un análisis de la cohorte TEDDY, que incluyó a más de 8 000 niños, evidenció una asociación temporal entre la infección por virus respiratorios y el inicio de la autoinmunidad contra las células β , la cual puede manifestarse entre los 0 y 9 meses posteriores a la infección (38).

Algunas investigaciones han sugerido que las infecciones por virus respiratorios podrían ser uno de los principales desencadenantes de la autoinmunidad, particularmente durante la etapa intrauterina y en la infancia. No obstante, aún se carece de estudios que establezcan una relación causal directa y que permitan identificar a los agentes etiológicos responsables. Hasta ahora, el enterovirus es el patógeno más estudiado y ha mostrado una asociación consistente, siendo considerado el principal virus implicado en el inicio de la autoinmunidad (34,40).

Por otra parte, la hipótesis de la higiene sugiere que una disminución en las infecciones durante la infancia podría aumentar la incidencia de diabetes tipo 1 (39). Estudios han propuesto que la menor exposición a virus durante la infancia podría favorecer a una regulación inmunitaria deficiente, y por tanto aumentar la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes como la DM 1 (40). Este estudio evidenció un aumento importante en la incidencia de la diabetes tipo 1, especialmente en los años 2020 y 2021, periodo que coincide con la pandemia por Covid-19. En este periodo, las medidas no farmacológicas para evitar la propagación del virus como el confinamiento, el uso de mascarilla y la maximización de las medidas de higiene, demostró una disminución importante en la prevalencia de los virus respiratorios en la población infantil (41). En un estudio donde se incluyeron 22 660 pacientes pediátricos, demostró un descenso significativo y progresivo en la tasa de detección viral durante los años de pandemia por Covid-19 (42). En este contexto, es posible que una menor exposición a los virus tuviera algún efecto en la iniciación de la autoinmunidad en niños genéticamente susceptibles, sin embargo, aún resta evidencia sólida que permita demostrar dicha asociación.

Covid-19: Como se indicó previamente, este estudio evidenció un aumento importante en la incidencia de la diabetes tipo 1 especialmente durante el año 2020, momento en el que la diabetes tipo 1 alcanzó una incidencia máxima, reportada en 7,87 por cada 100 000 niños; mientras que en el 2019 fue de 4,79 por cada 100 000, lo cual coincide con lo reportado a nivel internacional. A pesar de esto, en este estudio se logró aislar el virus solamente en 8 pacientes (1,2 %) a lo largo de toda la serie, por lo que la infección por el virus no explicaría de forma directa el aumento en la incidencia, y puede más bien que cambios contextuales en la pandemia se asocien más a la contribución en el aumento de la misma. Aquí cabe resaltar que no a todo paciente se le realizó la prueba de hisopado nasal al momento del debut de su diabetes.

Aunque sí se ha planteado SARS-CoV-2 como un posible agente que podría desencadenar autoinmunidad y por ende DM tipo 1, los mecanismos exactos y la magnitud de este efecto aún se encuentran en estudio (43). Se ha propuesto que la tormenta de citoquinas asociada a la infección por SARS-CoV2 puede provocar injuria sobre las células β , así como un estado protrombótico que puede afectar la microvasculatura de los islotes y por tanto de la célula β . Si bien la relación de causalidad del virus con la diabetes no se ha establecido del todo, lo que sí se ha podido explicar es la hiperglicemia en los pacientes infectados por SARS CoV-2 es de causa multifactorial, y se asocia probablemente a resistencia a la insulina, así como disminución en la secreción de esta hormona (43).

Aunque ya es sabido que cualquier estado inflamatorio puede causar un ambiente de resistencia a la insulina, y aumento en producción hepática de glucosa (43), es probable que el daño en las células β y la hiperglicemia sostenida por los mecanismos ya expuestos, expliquen por qué los pacientes que debutaron coinfectados por SARS-CoV-2 presentaron HbA1C significativamente mayores que los coinfectados con otros virus respiratorios.

Factores psicosociales: ya se ha evidenciado que los factores psicosociales pueden contribuir a la aparición de la diabetes tipo 1, por lo que se establecen como posibles desencadenantes (19). Se estipula que el estrés y la ansiedad generados en los años 2020 y 2021 en relación con la pandemia y al confinamiento haya contribuido en el aumento de la incidencia, sin embargo, faltan estudios para demostrar esta relación.

Por último, es importante tomar en cuenta que el aumento en de la incidencia en los últimos años podría ser explicado, en parte, por mejoras en sistemas de registro y la implementación de expedientes clínicos electrónicos. No obstante, si bien esto pudo haber contribuido a una mejor captación de pacientes, no explica por sí solo el incremento observado, por lo que los factores de riesgo expuestos previamente continúan siendo determinantes en el aumento de la incidencia de la DM tipo 1.

Diferencias en incidencia entre sexos

Este estudio demostró que la incidencia de la diabetes tipo 1 fue predominante en las mujeres; sin embargo, la mayor tendencia hacia el aumento a través del tiempo lo presentó el grupo masculino. Estas diferencias pueden ser explicadas por la interacción entre factores genéticos, inmunológicos, hormonales y ambientales (44). En la literatura internacional, contrario a lo que reportó este estudio, se muestra que la incidencia es mayor en hombres, principalmente en los países que históricamente se han clasificado como de alto riesgo, sin embargo, esto podría variar según la edad y contexto geográfico. Por el contrario, en poblaciones de bajo riesgo, se ha observado una mayor incidencia en mujeres, lo cual podría estar influenciado por factores ambientales, hormonales y genéticos (45).

Dentro de los mecanismos que explican esta diferencia se encuentra una compleja interacción entre activación y regulación de células inmunológicas, factores desencadenantes que provocan la producción de autoanticuerpos, y la influencia de las hormonas sexuales. En el caso de las mujeres, por ejemplo, tienden a ser diagnosticadas a edades más tempranas y presentan mayor cantidad de autoanticuerpos específicos, concluyendo que hay una mayor influencia del sistema inmunológico en este sexo hacia la autoinmunidad (46).

La exposición temprana a estrógenos podría intensificar de manera transitoria a los potenciadores sensibles a estrógenos, favoreciendo el desarrollo de diabetes en niñas que tienen un riesgo aumentado. Además, podrían existir otros factores ambientales asociados, como el sobrepeso y obesidad, así como la inactividad física, la deficiencia de vitamina D, alteraciones en el microbioma, que podría explicar estas diferencias (20,45).

Características y presentación clínica de la diabetes tipo 1 en el periodo pre y postpandemia

En cuanto a las diferencias según la temporalidad prepandemia y postpandemia se pudo observar diferentes características tanto de la presentación clínica como hallazgos en los laboratorios:

IMC: se pudo observar que los pacientes que se presentaron en el periodo postpandemia proporcionalmente se presentaron con un IMC mayor (23,9 % con IMC por encima del percentil 85). Aunque este resultado no

fue estadísticamente significativo ($p = 0,1$), si se notó una clara tendencia hacia el aumento del IMC. Como ya se ha mencionado, esto podría explicarse por el cambio en el entorno y comportamiento derivados de las medidas de contención y confinamiento. Algunos de los factores contribuyentes fueron la reducción significativa de la actividad física (32), el aumento de ingesta calórica y de snacks (47) debido a una mayor permanencia en el hogar.

Severidad al debut:

- **CAD al debut:** En general, la gravedad de la presentación al debut en el periodo postpandemia fue mayor. En este periodo, los pacientes se presentaron con niveles más bajos de pH y HCO_3 , y asociaron más CAD. Este resultado, ha sido demostrado ya a nivel internacional. En una revisión sistemática donde se incluyeron 149 estudios y se analizaron los factores relacionados a la presentación con CAD al debut, se determinó que en 26 de ellos se encontró una relación entre la pandemia y la presentación con CAD al debut (48). Esto podría ser explicado por varias razones, por ejemplo, que los pacientes consultaran de forma más tardía secundario al temor de asistir a los centros de salud, o bien, debido a la dificultad en obtener acceso a la atención médica, ya fuese por saturación en el sistema de salud, o por la limitación de las consultas debido al enfoque de atención de la emergencia sanitaria (32). Como consecuencia, en la evaluación de la población costarricense incluida en este estudio se logró evidenciar una mayor proporción de pacientes que debutaron con CAD posterior al inicio de la pandemia (65,4 % prepandemia vs. 73,6 % postpandemia, $p = 0.044$). En un estudio realizado en el país del 2007 al 2011 en el HNN, se identificó que el 51 % de los DM tipo 1 asociaron CAD, lo cual respalda la tendencia hacia el aumento de esta complicación al momento del debut (10), la cual se incrementó aún más posterior a la pandemia, como ya fue discutido.
- **Acidosis metabólica:** El descenso tanto en el pH como en el HCO_3 refleja una acidosis metabólica más profunda, que se da como consecuencia de la descompensación metabólica prolongada y mantenida en el tiempo. Al comparar el descenso de ambos valores entre los periodos, se mostró significancia estadística en ambos casos (figuras 10 y 11). Este hallazgo ha sido identificado previamente en otras cohortes de pacientes pediátricos a nivel mundial (49,50) En cuanto al descenso del valor de pH, este estudio asoció una disminución prácticamente idéntica a la obtenida en un estudio realizado en Corea (50), donde se reportó un nivel promedio de pH al diagnóstico de 7,3 prepandemia y 7,2 postpandemia, valores similares a estos resultados. Contrario a lo reportado en otros estudios, en

nuestra población no se identificaron cambios significativos en los valores de glicemia, HbA1C o positividad de autoanticuerpos.

Valor del péptido C: Los pacientes que debutaron en el periodo postpandemia asociaron niveles de péptido C más bajos. Como ya se ha explicado previamente, la medida sérica del péptido C refleja la producción endógena de insulina (51). En el caso de este estudio, se podría interpretar inicialmente que los pacientes que debutaron postpandemia tuvieron reservas endógenas de insulina más limitadas, lo cual explicaría los niveles de péptido C más bajos, probablemente asociados a la consulta y diagnósticos tardíos. Sin embargo, al analizar estos datos en un modelo multivariado de regresión, se observa que haber debutado en un periodo pre o postpandemia no constituyó un factor determinante en los niveles de péptido C luego de ajustar por factores confusores. En contraste, variables como el IMC, la edad y el sexo mostraron una mayor influencia sobre dichos niveles (figura 13).

- **IMC:** Al analizar los datos en el modelo multivariado se evidenció que presentar tanto sobrepeso como obesidad al diagnóstico, se relacionó con un aumento del péptido C en 2,31 ($p = 0,001$) y 1,95 (0,001) veces, respectivamente. Además, se evidenció que los pacientes que se presentaron con IMC normal, también presentaron concentraciones de péptido C mayores ($p = 0,006$). Se ha demostrado que un mayor IMC se asocia con niveles más elevados de péptido C (51,52). Diversos estudios que han evaluado la función secretora de las células β muestran que los pacientes con obesidad presentan concentraciones de péptido C superiores en comparación con aquellos con sobrepeso o peso normal. Esta elevación del nivel de péptido C reportado en pacientes con diabetes tipo 1, puede explicarse en parte mediante la hipótesis del acelerador, la cual propone que el deterioro del control glucémico se debe también a la resistencia a la insulina, un factor que acelera la pérdida de células β por apoptosis (53). Dado que el péptido C y la insulina se secretan en cantidades equimolares, en individuos con resistencia a la insulina es esperable encontrar niveles más altos de ambos. Este fenómeno ha dado origen al concepto de “doble diabetes”, que describe a los pacientes con diabetes tipo 1 que presentan características clínicas típicas de la diabetes tipo 2, como la obesidad y la resistencia a la insulina (51)
- **Edad:** se ha relacionado el aumento en la edad con el aumento en el IMC. Esto explicaría también los niveles aumentados del péptido C, ya discutido previamente. Resultados similares se obtuvieron en este estudio, donde se demostró que por cada año de edad aumentaba el valor de péptido C 1,06 veces.

- **Sexo:** en este estudio se demostró que el sexo masculino era un factor asociado con los niveles de péptido C, demostrando niveles más bajos con respecto a las mujeres ($p = 0,034$). Estos hallazgos son comparables con lo obtenido en otros centros y se podrían explicar por factores como un mayor IMC en mujeres, principalmente durante la pubertad, y por el hecho de que tienden a ser menos activas que sus pares masculinos. Además de factores hormonales y genéticos que podrían influir en la susceptibilidad de la célula β (52).

Características y presentación de los pacientes con diabetes tipo 1 según la presencia de sobrepeso/obesidad

Como se ha mencionado previamente y se ha documentado en otros estudios, cada vez se diagnostican más pacientes portadores de diabetes tipo 1 con un IMC elevado, mostrando un cambio con lo que se había descrito clásicamente (25).

En este estudio, se observó una tendencia ascendente en la probabilidad de presentar sobrepeso u obesidad al momento del diagnóstico de DM tipo 1, la cual muestra un incremento progresivo a lo largo de los años analizados. Aunque la significancia estadística fue marginal ($p\text{-trend} = 0.0594$), la dirección positiva de la curva sugiere un cambio epidemiológico relevante en el perfil antropométrico de los pacientes pediátricos con diabetes tipo 1.

Este fenómeno puede explicarse mediante la hipótesis del acelerador y el concepto de “doble diabetes” explicados con anterioridad, que proponen que el exceso de adiposidad promueve resistencia a la insulina, aumentando la demanda funcional sobre las células β pancreáticas. En individuos genéticamente susceptibles, esta sobrecarga metabólica podría precipitar la autoinmunidad o acelerar la destrucción β -celular, anticipando el debut clínico de la diabetes tipo 1(51).

Al realizar la comparación entre sexos, se demostró que, aunque la probabilidad de sobrepeso/obesidad en el tiempo es consistentemente mayor en el sexo masculino, aumentó de forma paralela en ambos sexos (p de interacción = 0,897). La ausencia de diferencias estadísticamente significativas por sexo podría deberse

al tamaño de la muestra o a que la obesidad y el sobrepeso representan un factor de riesgo compartido en ambos grupos. Estos hallazgos reflejan el impacto del entorno obesogénico y una transformación que coincide con las tendencias globales hacia el aumento del IMC en la población infantil (21).

Relación edad/IMC: En contraste con lo descrito en la literatura, en este estudio los pacientes con sobrepeso u obesidad presentaron el debut de la diabetes tipo 1 a una edad significativamente mayor (9,2 años) en comparación con aquellos con peso normal o bajo peso (8,4 años) ($p = 0,008$). Estudios previos, que incluyeron cohortes amplias de niños (~9.000 participantes), han mostrado que un mayor IMC se asocia con una edad más temprana de aparición de la enfermedad (53), apoyando la hipótesis del “efecto acelerador”, según la cual el exceso de adiposidad incrementa la resistencia a la insulina y acelera la pérdida de la función β -celular (51).

La discrepancia observada en estos hallazgos podrían explicarse por distintas razones. En primer lugar, los niños con un IMC más elevado mantienen una mayor secreción endógena de insulina al momento del diagnóstico y, por tanto, una presentación clínica menos severa, lo que retrasaría el reconocimiento de la enfermedad. No obstante, estos pacientes podrían experimentar una pérdida más rápida de la función β -celular en etapas posteriores (51) En segundo lugar, es posible que esta diferencia esté relacionada con la edad y el estadio puberal, dado que los niños de mayor edad tienden a tener un IMC más alto. La pubertad, con sus cambios hormonales y metabólicos, podría actuar como un detonante inmunológico, precipitando la autoinmunidad en edades más avanzadas, lo que explicaría la tendencia observada en este grupo (45).

Sobrepeso/obesidad y AHF de diabetes La literatura describe que desarrollar diabetes tipo 1 es 8-15 veces más probable si se tiene un familiar de primer grado afectado, y aumenta el doble si son más bien de segundo grado (54). En nuestra cohorte, el 84 % de los pacientes diagnosticados con un IMC elevado presentaron antecedentes heredofamiliares de diabetes, lo que refuerza la relevancia de la carga genética. A pesar de esto, se ha descrito que la mayoría de los casos de diabetes tipo 1 ocurren de manera esporádica. Según la literatura, aproximadamente solamente el 10-12 % de los pacientes con diabetes tipo 1 tienen un familiar de primer grado afectado por la enfermedad, mientras que el 80 % no tienen antecedentes familiares directos y surge de forma esporádica (54).

Una limitación de este estudio fue la falta de detalle en cuanto al grado de parentesco de los familiares con antecedentes de diabetes. Asimismo, no fue posible determinar con precisión el tipo de diabetes presente en dichos familiares, ya fuera por desconocimiento de los pacientes o por información incompleta en la historia clínica. Por ello, para evaluar de manera más exacta la influencia y el riesgo genético en el desarrollo de la enfermedad, sería necesaria la realización de nuevos estudios donde se profundice acerca de estos aspectos.

Péptido C e IMC: En este estudio, los niveles de péptido C fueron significativamente más altos en los pacientes con IMC elevado en comparación con aquellos con bajo peso ($p < 0.001$). Este hallazgo, aunque relevante, ya ha sido discutido previamente en el contexto de la asociación entre obesidad y mayor secreción endógena de insulina.

Al analizar los resultados en un estudio multivariado, se determinó que los antecedentes heredofamiliares de diabetes, la mayor edad al diagnóstico y el sexo masculino se asociaron de forma significativa con la presencia de sobrepeso/obesidad al momento del diagnóstico de la diabetes tipo 1, lo cual demuestra que, además de los parámetros bioquímicos, los determinantes demográficos y familiares importan en el desarrollo de la misma. Como ya se ha explicado, la carga genética, el aumento del IMC con la edad (principalmente en el periodo de pubertad) y la mayor exposición a un ambiente obesogénico, podrían explicar esta relación (21).

Características y presentación de los pacientes diabéticos tipo 1, según la presencia de CAD y severidad al debut

En este estudio, los pacientes que se presentaron con CAD severa se caracterizaron por tener mayor edad, así como por presentar un IMC adecuado para su edad. Al momento del diagnóstico, mostraron una acidosis metabólica más profunda, niveles significativamente más elevados de glicemia y HbA1C, así como concentraciones más bajas de péptido C y TSH. Además, este grupo requirió con mayor frecuencia manejo en la unidad de cuidados intensivos, lo que refleja la gravedad del cuadro clínico inicial.

Por otra parte, no se encontraron diferencias significativas en la severidad de la CAD al comparar por sexo, hallazgo que concuerda con lo reportado en estudios previos (48), en los cuales la distribución de la

gravedad al debut de diabetes tipo 1 no muestra un claro predominio de sexo masculino o femenino. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la severidad de la presentación inicial de la diabetes tipo 1 se asocia principalmente con el grado de descompensación metabólica y la reserva funcional de las células β , más que con características demográficas como el sexo.

Al analizar los valores de TSH, se demostró que aquellos pacientes que se presentaron como CAD severa presentaron niveles más bajos. Los niños que debutan con diabetes tipo 1 y presentan CAD pueden cursar con niveles bajos de T3 y TSH como parte del síndrome del eutiroidismo enfermo (55) o como parte del desenmascaramiento de un hipotiroidismo autoinmune verdadero (56). En este estudio no se documentaron los niveles de T3 y T4L ni tampoco anticuerpos antitiroideos. Debido a esta limitante, habría que extender a futuro estudios para poder identificar si el origen de la disminución de la TSH es autoinmune o se explica por otra causa.

Aunque no se alcanzó significancia estadística, se observó una tendencia hacia una mayor severidad de CAD en los pacientes diagnosticados durante el periodo postpandemia, lo cual podría estar relacionado con los cambios en la atención médica y cambios en la priorización de atención en el sistema de salud, como ya se ha explicado con anterioridad. Sin embargo, al analizarlo mediante un modelo multivariado se obtuvo que, en efecto, la atención post pandemia sí aumenta el riesgo de forma significativa de una presentación severa de CAD (OR 1.48, $p = 0.054$).

Se demostró, además, que los niveles de péptido C altos parecen ser protectores contra la forma severa, probablemente por la función residual mantenida de las células β (OR 0.70, $p = 0.057$), como se ha explicado con anterioridad. Por otra parte, edad y HbA1C no mostraron diferencias significativas al ser incluidas en modelo multivariado que ajustaba por variables confusoras.

Para concluir, y reiterando lo mencionado previamente, llama la atención que de todos los pacientes diagnosticados con diabetes tipo 1, un 69,4 % se presentó con algún grado de CAD al debut, lo cual supera en 18,4 % lo reportado en un estudio realizado en el país previamente (10). Este dato es preocupante, pues refleja un estado catabólico instaurado, que pudo haberse prevenido si el diagnóstico se hubiera realizado en etapas tempranas, evitando así morbimortalidad a los pacientes y costos elevados al sistema de salud. Existen muchos factores que podrían contribuir en un diagnóstico tardío, entre ellos, el reconocimiento tardío

de los síntomas tanto por la familia, como por el personal de salud. Por ello, sería de utilidad valorar hacer programas de campañas de educación a las comunidades, así como capacitación al personal de atención primaria y en los servicios de urgencias para la identificación temprana de diabetes.

Además, dado que la mayoría de los casos de CAD corresponden a DM tipo 1, podría valorarse la posibilidad de instaurar programas de tamizaje dirigidos a grupos de riesgo para la detección de autoanticuerpos contra las células β , como se ha realizado en otros países. En el caso de Alemania, por ejemplo, el programa Fr1da reportó una prevalencia de CAD menor al 5%, comparado con tasas históricas superiores al 20% en niños no tamizados (57). Es contundente la evidencia de la disminución de la prevalencia de CAD en otras latitudes (58), por lo cual sería adecuado valorar la posibilidad de instaurar estrategias similares a nuestro contexto, con el objetivo de favorecer el diagnóstico temprano, reducir las complicaciones y morbilidad y mejorar el pronóstico de los niños afectados (58).

Conclusiones

- La diabetes tipo 1 continúa siendo la forma más frecuente de diabetes en la población pediátrica, representando más del 85 % de los casos diagnosticados anualmente.
- La incidencia de diabetes tipo 1 en el país ha aumentado de forma considerable, pasando de 3,14 por cada 100 000 habitantes reportados en 2001 a 7,3 por cada 100 000 en 2023, explicada principalmente, por un aumento en la incidencia en el sexo masculino.
- La proporción de pacientes con diabetes tipo 2 prácticamente duplicó su cifra inicial al final del estudio, con un aumento marcado en 2021, probablemente favorecido por cambios en los hábitos y estilos de vida menos saludables durante el confinamiento por la pandemia de COVID-19.
- Este estudio demostró un aumento sostenido en el tiempo de la probabilidad de sobrepeso u obesidad en los pacientes con diabetes tipo 1, asociado a factores como antecedentes heredofamiliares de diabetes, sexo y edad, reforzando el concepto de “diabetes doble”.
- Los pacientes diagnosticados en el periodo postpandemia presentaron un debut más severo, lo que podría explicarse por consultas y diagnósticos más tardíos en el contexto de la emergencia sanitaria.
- Al comparar la severidad al debut, se observó que los pacientes con formas más graves eran de mayor edad y presentaron niveles más elevados de glicemia y HbA1C, junto con valores más bajos de péptido C, pH y TSH.
- El alto porcentaje de pacientes que debutan con CAD subraya la necesidad de fortalecer la educación comunitaria, capacitar al personal de salud, e impulsar estrategias de tamizaje que podrían favorecer en el diagnóstico temprano y mejorar el pronóstico.

Limitaciones del estudio y recomendaciones

Este estudio presenta algunas limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados. En primer lugar, su naturaleza retrospectiva implica que la información obtenida dependió de los registros clínicos existentes, lo que puede haber generado sesgos relacionados con datos incompletos o inconsistencias en la documentación.

Otro aspecto que se debe considerar es el posible sesgo de selección, ya que se excluyeron pacientes con expedientes incompletos o sin seguimiento endocrinológico adecuado, lo que podría haber llevado a una subestimación de ciertos subgrupos clínicos.

Una limitante importante por considerar en el estudio es la posibilidad de sesgo en los datos de incidencia de diabetes mellitus tipo 2. Esto debido a que es probable que un grupo importante de los pacientes que debutaron con este diagnóstico en el periodo del estudio no haya sido remitido al HNN para su valoración, por lo que es posible que tengamos un subregistro importante de los casos.

Además, no se incluyeron variables relevantes como factores perinatales, ambientales o genéticos, los cuales podrían influir en la incidencia y el tipo de diabetes observado en la población pediátrica. Se requieren estudios nacionales adicionales que puedan analizar estas variables en la población pediátrica costarricense.

Anexos

Anexo 1 - Tablas

Tabla 1. Clasificación de la población estudiada por tipo de diabetes.

Tipo de diabetes	Total (n=644)
Diabetes Mellitus tipo 1	571 (88.7%)
Diabetes Mellitus tipo 2	38 (5.9%)
Diabetes tipo MODY	18 (2.8%)
Secundaria a esteroides	10 (1.6%)
Secundaria a Síndrome de Wolfran	3 (0.5%)
Diabetes asociada a la fibrosis quística	2 (0.3%)
Neonatal	1 (0.2%)
*Sin diagnóstico específico	1 (0.2%)

Tabla 2. Sintomatología al debut por tipo de diabetes

Grupo de síntomas	Tipo 1 (N=571)	Tipo 2 (N=38)	MODY (N=18)	Otras (N=42)	p-value
Síntomas catabólicos	No: 50 (8.8%) Sí: 521 (91.2%)	No: 12 (31.6%) Sí: 26 (68.4%)	No: 10 (55.6%) Sí: 8 (44.4%)	No: 9 (52.9%) Sí: 8 (47.1%)	<0.001
Síntomas gastrointestinales	No: 373 (65.3%) Sí: 198 (34.7%)	No: 30 (78.9%) Sí: 8 (21.1%)	No: 18 (100.0%) Sí: 0 (0.0%)	No: 12 (70.6%) Sí: 5 (29.4%)	0.007
Síntomas constitucionales	No: 389 (68.1%) Sí: 182 (31.9%)	No: 30 (78.9%) Sí: 8 (21.1%)	No: 18 (100.0%) Sí: 0 (0.0%)	No: 11 (64.7%) Sí: 6 (35.3%)	0.017
Síntomas neurológicos	No: 557 (97.5%) Sí: 14 (2.5%)	No: 35 (92.1%) Sí: 3 (7.9%)	No: 17 (94.4%) Sí: 1 (5.6%)	No: 17 (100.0%) Sí: 0 (0.0%)	0.14
Síntomas respiratorios	No: 563 (98.6%) Sí: 8 (1.4%)	No: 38 (100.0%) Sí: 0 (0.0%)	No: 18 (100.0%) Sí: 0 (0.0%)	No: 17 (100.0%) Sí: 0 (0.0%)	>0.9
Síntomas genitourinarios	No: 563 (98.6%) Sí: 8 (1.4%)	No: 37 (97.4%) Sí: 1 (2.6%)	No: 18 (100.0%) Sí: 0 (0.0%)	No: 17 (100.0%) Sí: 0 (0.0%)	0.7
Asintomáticos	No: 543 (95.1%) Sí: 28 (4.9%)	No: 31 (81.6%) Sí: 7 (18.4%)	No: 9 (50.0%) Sí: 9 (50.0%)	No: 12 (70.6%) Sí: 5 (29.4%)	<0.001

Tabla 3. Características y laboratorios al debut de los pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2.

Variables	Categoría	Total (n=38)	Femenino (n=21)	Masculino (n=17)	
	Edad al Dx (años)	11.3 (10.9-12.1)	11.6 (11.0-12.0)	11.2 (10.8-12.2)	p = 0.527
Clasificación IMC	Bajo peso	1 (2.6%)	1 (4.8%)	0 (0%)	p = 0.170
	Normal	1 (2.6%)	0 (0%)	1 (5.9%)	
	Sobrepeso	7 (18.4%)	2 (9.5%)	5 (29.4%)	
	Obesidad	29 (76.3%)	18 (85.7%)	11 (64.7%)	
Antecedentes familiares de diabetes		32 (84.2%)	19 (90.5%)	13 (76.5%)	p = 0.086
Sedentarismo/ Inactivo		21 (55.3%)	11 (52.4%)	10 (58.8%)	p = 1.000
	HbA1c (%)	11.0 (10.9-12.1)	11.3 (8.7-13.0)	10.7 (10.0-13.1)	p = 0.977
	Péptido C (ng/mL)	3.0 (1.8-4.3)	2.4 (2.0-4.2)	3.4 (1.5-4.3)	p = 0.878
Debut con CAD		6 (15.8%)	3 (14.3%)	3 (17.6%)	p = 1.000
Grado de CAD (en caso de presente)	Leve	3 (50.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	p = 1.000
	Severa	3 (50.0%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	

Tabla 4. Características y laboratorios al debut de los pacientes diagnosticados con diabetes tipo MODY.

Variables	Categoría	Total (n=18)	Femenino (n=8)	Masculino (n=10)	
	Edad al Dx (años)	10.0 (7.7-11.2)	10.2 (7.4-11.3)	10.0 (8.1-11.1)	p = 1.000
Clasificación IMC	No Indicado	1 (5.6%)	0 (0%)	1 (10.0%)	p = 0.057
	Normal	11 (61.0%)	5 (62.5%)	6 (60.0%)	
	Sobrepeso	3 (16.7%)	3 (37.5%)	0 (0%)	
	Obesidad	3 (16.7%)	0 (0%)	3 (30.0%)	
Antecedentes familiares de diabetes	Si	14 (77.8%)	6 (75.0%)	8 (80.0%)	p = 1.000
	No indica	4 (22.2%)	2 (25.0%)	2 (20.0%)	
	HbA1c (%)	6.7 (6.6-7.2)	6.8 (6.6-7.1)	6.7 (6.6-7.2)	p = 0.823
	Péptido C (ng/mL)	1.2 (1.1-2.7)	1.2 (1.2-2.1)	1.4 (1.1-2.7)	p = 0.885

Tabla 5. Características de los diabéticos tipo 1 según temporalidad prepandemia y postpandemia.

Variable	Categoría	Total (n = 571)	Pre-pandemia (n = 295)	Post-pandemia (n = 276)	p
Edad al diagnóstico		8.6 (5.8–10.5)	8.7 (5.9–10.5)	8.5 (5.6–10.4)	0.926
Sexo Femenino		309 (54.1%)	165 (55.9%)	144 (52.2%)	0.414
Clasificación IMC	Bajo peso	143 (26.2%)	85 (30.6%)	58 (21.6%)	0.101
	Normal	286 (52.4%)	140 (50.4%)	146 (54.5%)	
	Sobrepeso	55 (10.1%)	26 (9.4%)	29 (10.8%)	
	Obesidad	62 (11.4%)	27 (9.7%)	35 (13.1%)	
Antecedentes familiares de diabetes		348 (70%)	179 (70.2%)	169 (69.8%)	1.000
Tipo de diabetes en la familia (en quienes respondieron si)	Diabetes tipo 1	39 (11.2%)	21 (11.7%)	18 (10.7%)	0.042
	Diabetes tipo 2	196 (56.3%)	89 (49.7%)	107 (63.3%)	
	Ambas diabetes	9 (2.6%)	4 (2.2%)	5 (3%)	
	Desconocido	104 (29.9%)	65 (36.3%)	39 (23.1%)	
Debut con CAD		396 (69.4%)	193 (65.4%)	203 (73.6%)	0.044
Grado de CAD	Leve	122 (30.8%)	64 (33.2%)	58 (28.6%)	0.606
	Moderada	107 (27%)	51 (26.4%)	56 (27.6%)	
	Severa	167 (42.2%)	78 (40.4%)	89 (43.8%)	
Manejo en UCI		25 (4.4%)	16 (5.4%)	9 (3.3%)	0.321
Mortalidad		2 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1.000

Tabla 6. Comparación de laboratorios según temporalidad prepandemia y postpandemia.

Variable	Total	Pre-pandemia	Post-pandemia	p
Glicemia (mg/dL)	465.5 (362.2–587)	458 (352.2–575)	471.5 (379.2–600)	0.171
HbA1c (%)	11.9 (10.4–13.3)	11.9 (10.2–13.3)	11.9 (10.6–13.4)	0.461
Péptido C (ng/mL)	0.4 (0.3–0.8)	0.5 (0.3–0.9)	0.4 (0.3–0.7)	0.004
pH	7.2 (7.1–7.3)	7.3 (7.1–7.4)	7.2 (7–7.3)	0.008
Bicarbonato (mmol/L)	12 (6.4–20)	14.4 (6.5–20)	11.3 (6.1–19.2)	0.044
TSH (mUI/L)	1.8 (1–2.8)	1.9 (1–2.9)	1.6 (0.8–2.7)	0.181
Anti-GAD Positivo	274 (78.1%)	92 (78%)	182 (78.1%)	1
Anti-insulina Positivo	52 (15.5%)	21 (20.8%)	31 (13.2%)	0.113
Algún anticuerpo Positivo	293 (83.7%)	100 (85.5%)	193 (82.8%)	0.663

Tabla 7. Comparación entre pacientes a los cuales se les realizó hisopado nasal para identificar agente viral debido a infección de vías respiratorias al momento de debut de su diabetes tipo 1.

Variable	Total (n = 54)	SARS-CoV-2 (n = 8)	Otro virus (n = 13)	No identificado (n = 33)	P	
Edad al diagnóstico (años)	7.3 (3.4-10)	9.5 (6.1-10.2)	7.1 (4.8-10)	7.2 (2.9-9.9)	0.434	
Sexo Femenino	35 (64.8%)	5 (62.5%)	9 (69.2%)	21 (63.6%)	0.928	
Clasificación IMC	Bajo peso	12 (23.5%)	0 (0%)	6 (46.2%)	6 (19.4%)	0.133
	Normal	32 (62.7%)	6 (85.7%)	5 (38.5%)	21 (67.7%)	
	Obesidad	1 (2%)	0 (0%)	1 (7.7%)	0 (0%)	
	Sobrepeso	6 (11.8%)	1 (14.3%)	1 (7.7%)	4 (12.9%)	
Glucosa (mg/dl)	565.5 (427.5-660.5)	508 (436.5-719.8)	512 (459-594)	583 (406-716)	0.582	
HbA1c (%)	11.6 (10.1-13.3)	14.6 (12.4-15.9)	11.7 (10-13.3)	11.3 (9.9-13)	0.020	
Péptido C (ng/ml)	0.4 (0.3-0.7)	0.4 (0.2-0.6)	0.3 (0.2-0.4)	0.4 (0.3-0.8)	0.253	
pH	7.1 (6.9-7.3)	7.2 (7.1-7.3)	7 (6.9-7.2)	7.1 (6.9-7.3)	0.142	
Bicarbonato (mmol/L)	6.5 (3.6-11.7)	9.1 (6.2-11.6)	5.2 (3.1-7.3)	6.6 (3.6-14.8)	0.356	
Anti-GAD Positivo	30 (76.9%)	6 (100%)	8 (88.9%)	16 (66.7%)	0.139	
Anti-insulina Positivo	8 (20.5%)	0 (0%)	1 (11.1%)	7 (29.2%)	0.208	
Algún anticuerpo Positivo	33 (84.6%)	6 (100%)	8 (88.9%)	19 (79.2%)	0.414	
Debut con CAD	49 (90.7%)	7 (87.5%)	13 (100%)	29 (87.9%)	0.417	
Grado de CAD	Leve	8 (16.3%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	5 (17.2%)	0.172
	Moderado	12 (24.5%)	4 (57.1%)	1 (7.7%)	7 (24.1%)	
	Severa	29 (59.2%)	2 (28.6%)	10 (76.9%)	17 (58.6%)	
Manejo en UCI	4 (7.4%)	0 (0%)	2 (15.4%)	2 (6.1%)	0.380	
Mortalidad	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1.000	

Tabla 8. Comparación de características y laboratorios de los pacientes diabético tipo 1, según la presencia de sobrepeso/obesidad.

Variable	Total (n= 403)	Normal Bajo peso (n = 286)	Sobrepeso Obesidad (n = 117)	p	
Edad en años	8.8 (6.0–10.6)	8.4 (5.5–10.3)	9.2 (6.6–11.2)	0.008	
Sexo Femenino	211 (52.4%)	158 (55.2%)	53 (45.3%)	0.088	
Periodo Post-pandemia	210 (52.1%)	146 (51%)	64 (54.7%)	0.578	
Antecedentes familiares de diabetes	251 (62.3%)	167 (58.4%)	84 (71.8%)	0.041	
HbA1c (%)	11.8 (10.3–13.3)	11.8 (10.4–13.5)	11.7 (10.1–12.9)	0.090	
Glicemia (mg/dL)	463.5 (360.2–582.5)	474.0 (354.0–598.0)	450.0 (362.0–552.0)	0.179	
Péptido C (ng/mL)	0.48 (0.30–0.89)	0.42 (0.30–0.72)	0.77 (0.41–1.31)	<0.001	
pH	7.24 (7.06–7.36)	7.23 (7.03–7.35)	7.26 (7.11–7.37)	0.134	
Bicarbonato (mmol/L)	13.7 (6.6–20.2)	12.2 (5.8–20.1)	14.9 (7.8–20.9)	0.091	
Debut con CAD	262 (65%)	189 (66.1%)	73 (62.4%)	0.555	
Grado de CAD	Leve	74 (28.2%)	54 (28.6%)	20 (27.4%)	0.595
	Moderada	71 (27.1%)	48 (25.4%)	23 (31.5%)	
	Severa	117 (44.7%)	87 (46%)	30 (41.1%)	
Algún anticuerpo positivo	218 (84.8%)	153 (86.4%)	65 (81.2%)	0.376	
Manejo en UCI	20 (5%)	16 (5.6%)	4 (3.4%)	0.590	

Tabla 9. Comparación de características y laboratorios de los pacientes diabético tipo 1 según la severidad al debut.

Variable	Total (n = 571)	Sin CAD (n = 175)	CAD leve/moderada (n = 229)	CAD severa (n = 167)	p	
Edad en años	8.6 (5.8–10.5)	9.0 (6.5–10.8)	7.7 (5.2–10.0)	9.0 (5.9–10.9)	0.042	
Sexo Femenino	309 (54.1%)	90 (51.4%)	128 (55.9%)	91 (54.5%)	0.674	
Periodo diagnóstico Post-pandemia	276 (48.3%)	73 (41.7%)	114 (49.8%)	89 (53.3%)	0.079	
Clasificación IMC	Bajo peso	143 (25.0%)	30 (17.1%)	74 (32.3%)	39 (23.4%)	0.012
	Normal	286 (50.1%)	97 (55.4%)	102 (44.5%)	87 (52.1%)	
	Sobrepeso	55 (9.6%)	18 (10.3%)	21 (9.2%)	16 (9.6%)	
	Obesidad	62 (10.9%)	26 (14.9%)	22 (9.6%)	14 (8.4%)	
	No indicado	25 (4.4%)	4 (2.3%)	10 (4.4%)	11 (6.6%)	
AHF de diabetes	348 (60.9%)	117 (66.9%)	137 (59.8%)	94 (56.3%)	0.265	
HbA1c (%)	11.9 (10.4–13.3)	11.5 (9.6–13.3)	11.9 (10.7–13.5)	12.1 (11.0–13.2)	0.029	
Glicemia (mg/dL)	465.5 (362.2–587.0)	417.0 (289.5–522.5)	457.0 (377.0–602.0)	535.0 (414.5–642.0)	<0.001	
Péptido C (ng/mL)	0.43 (0.29–0.78)	0.70 (0.40–1.17)	0.40 (0.28–0.61)	0.39 (0.22–0.57)	<0.001	
Algún anticuerpo positivo	293 (83.7%)	84 (81.6%)	120 (82.2%)	89 (88.1%)	0.374	
TSH (mUI/L)	1.8 (1.0–2.8)	2.0 (1.4–3.0)	1.9 (1.1–3.1)	0.9 (0.5–1.9)	<0.001	
Manejo en UCI	25 (4.4%)	0 (0%)	5 (2.2%)	20 (12.0%)	<0.001	

Anexo 2 - Figuras

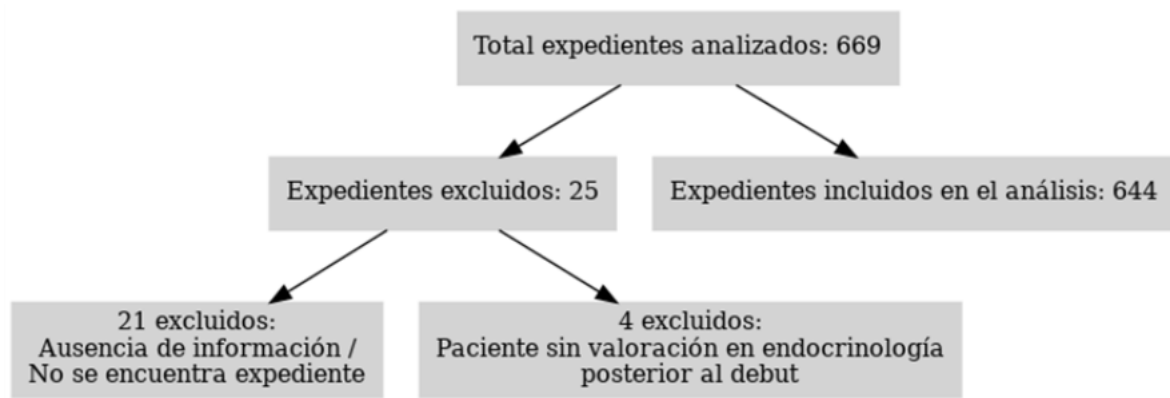


Figura 1. Flujograma inclusión y exclusión de pacientes

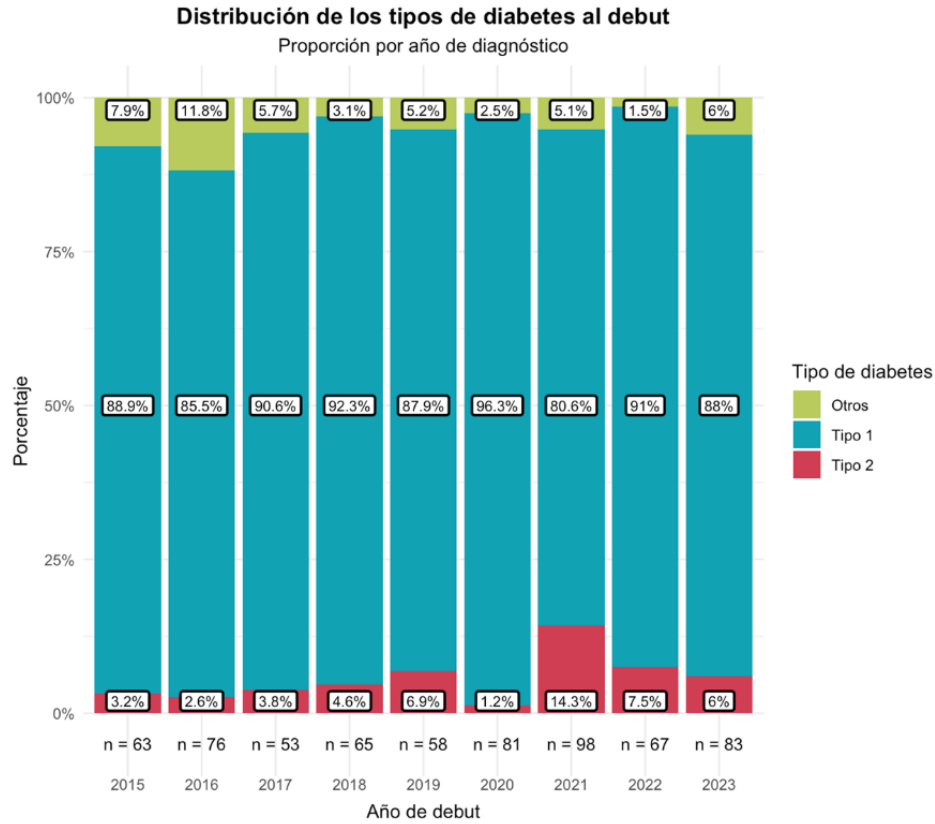


Figura 2. Distribución de los tipos de diabetes del 2015 al 2023.

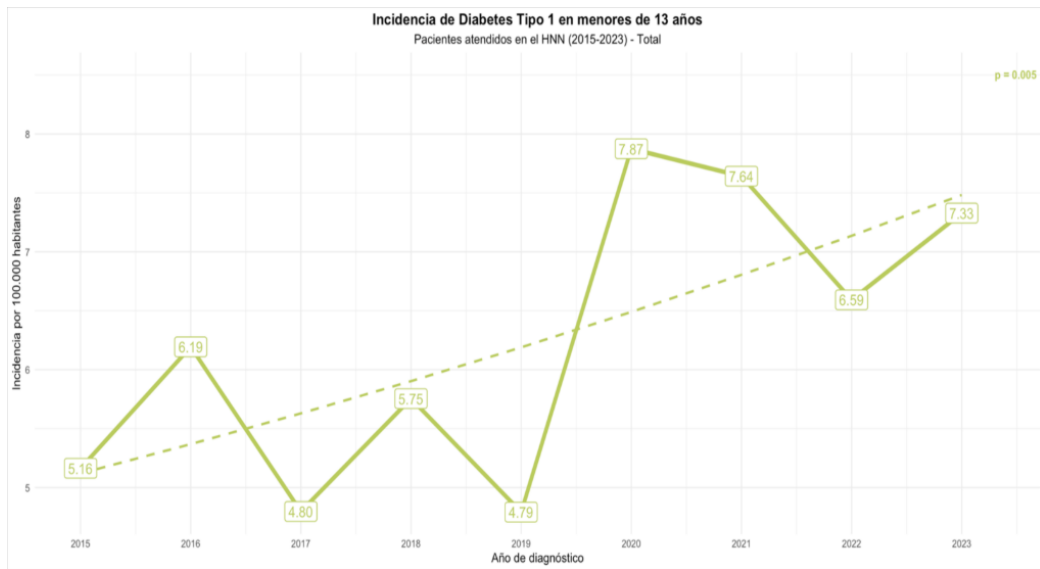


Figura 3. Incidencia de diabetes tipo 1 en menores de 13 años del 2015 al 2023.

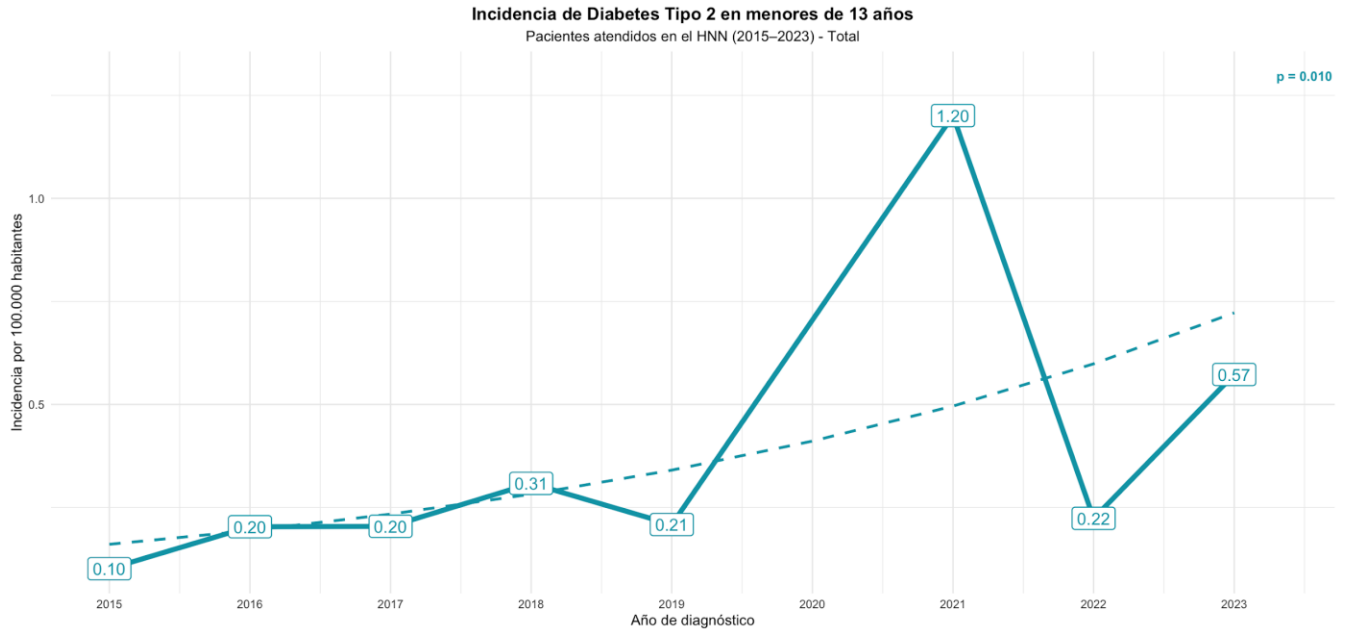


Figura 4. Incidencia de diabetes tipo 2 en menores de 13 años del 2015 al 2023.

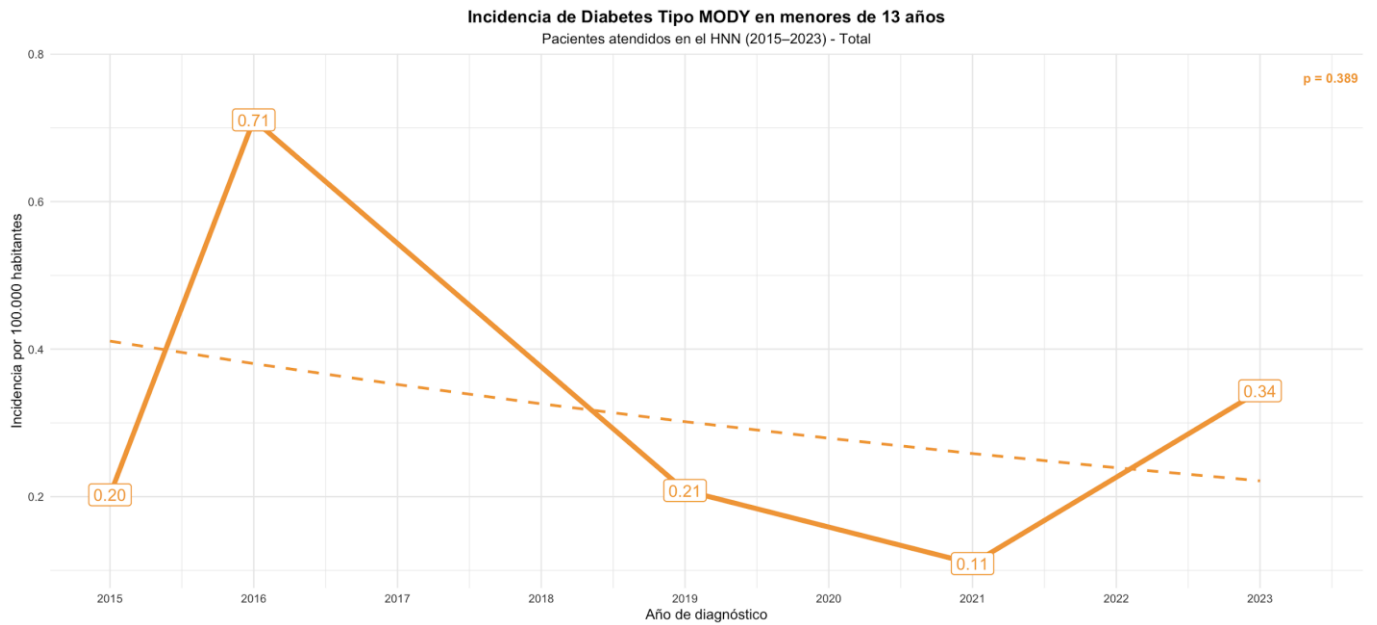


Figura 5. Incidencia de diabetes tipo MODY en menores de 13 años del 2015 al 2023.

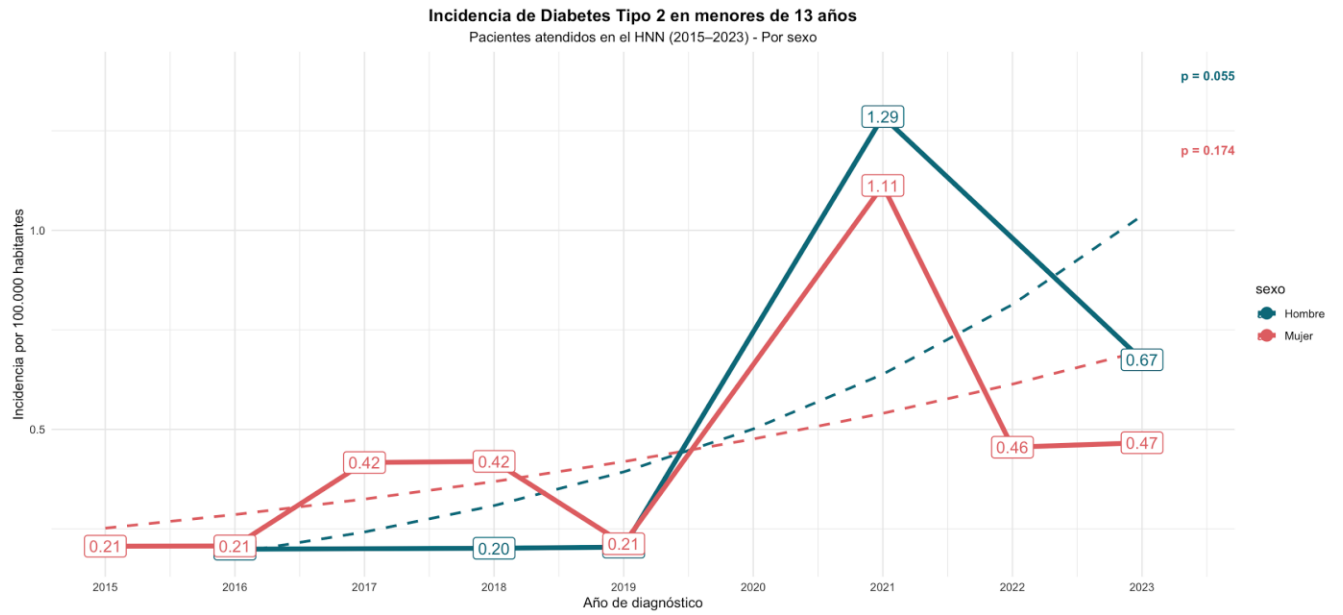


Figura 6. Incidencia de diabetes tipo 2 en menores de 13 años, comparación entre sexos.

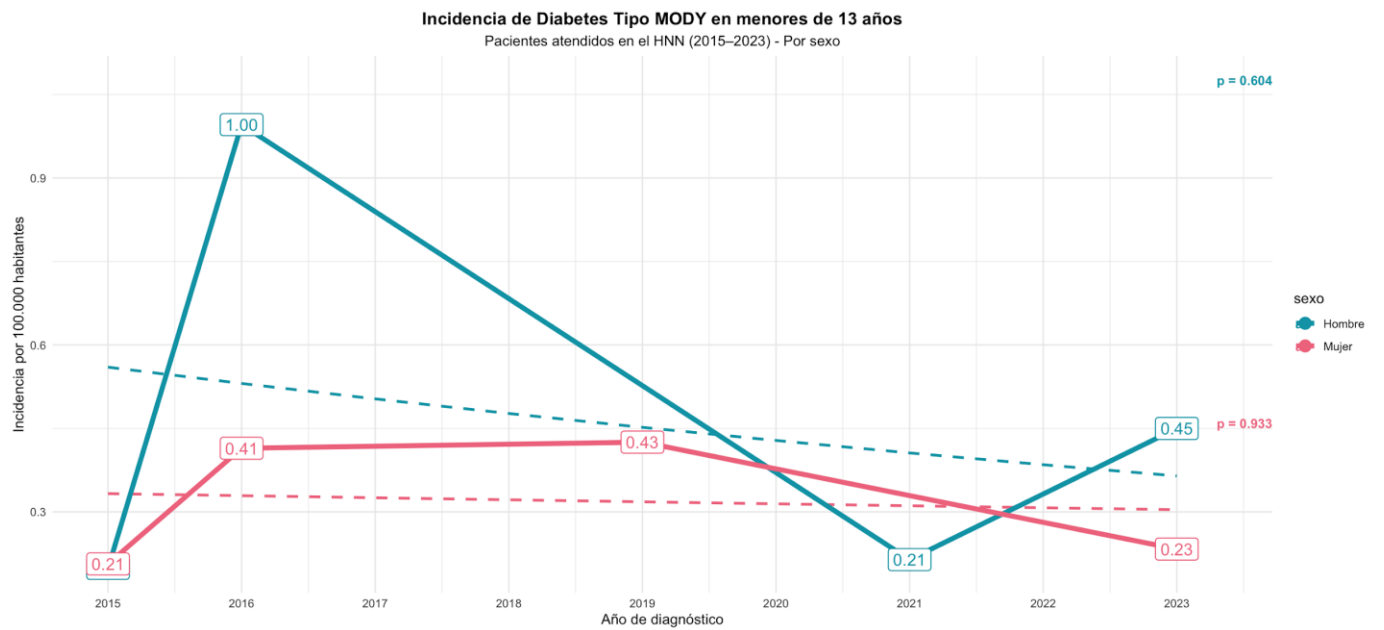


Figura 7. Incidencia de diabetes tipo MODY en menores de 13 años, comparación entre sexos.

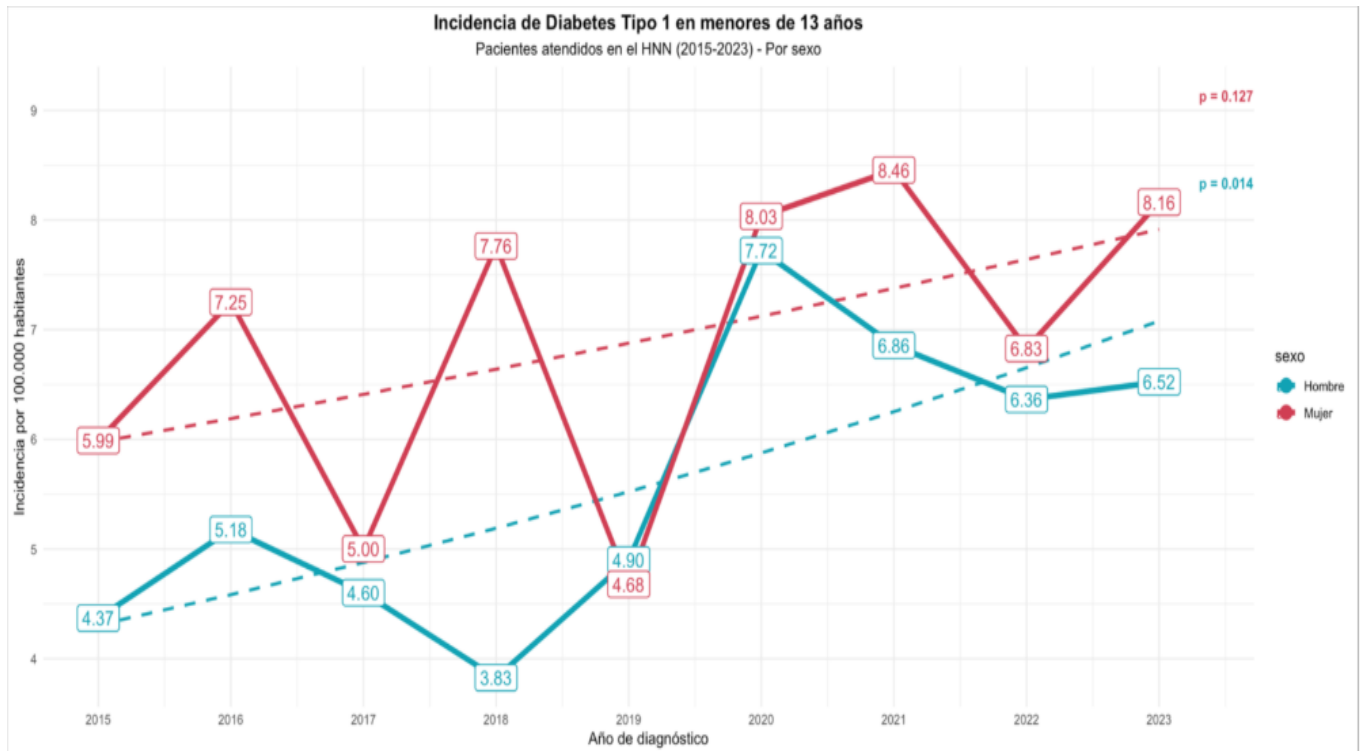


Figura 8. Incidencia de diabetes tipo 1 en menores de 13 años, comparación entre sexos.

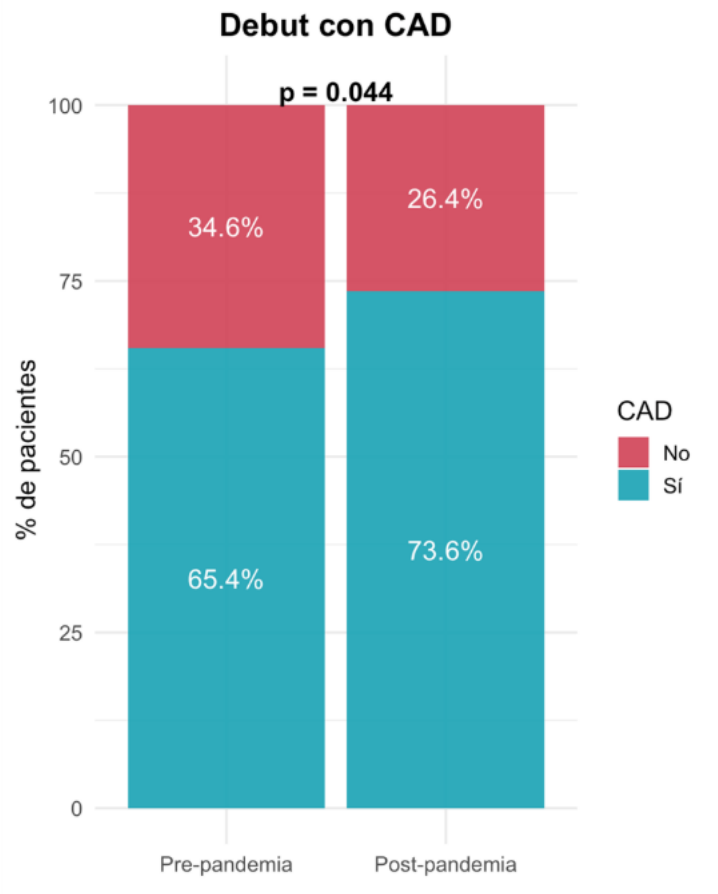


Figura 9. Comparación de CAD pre y postpandemia

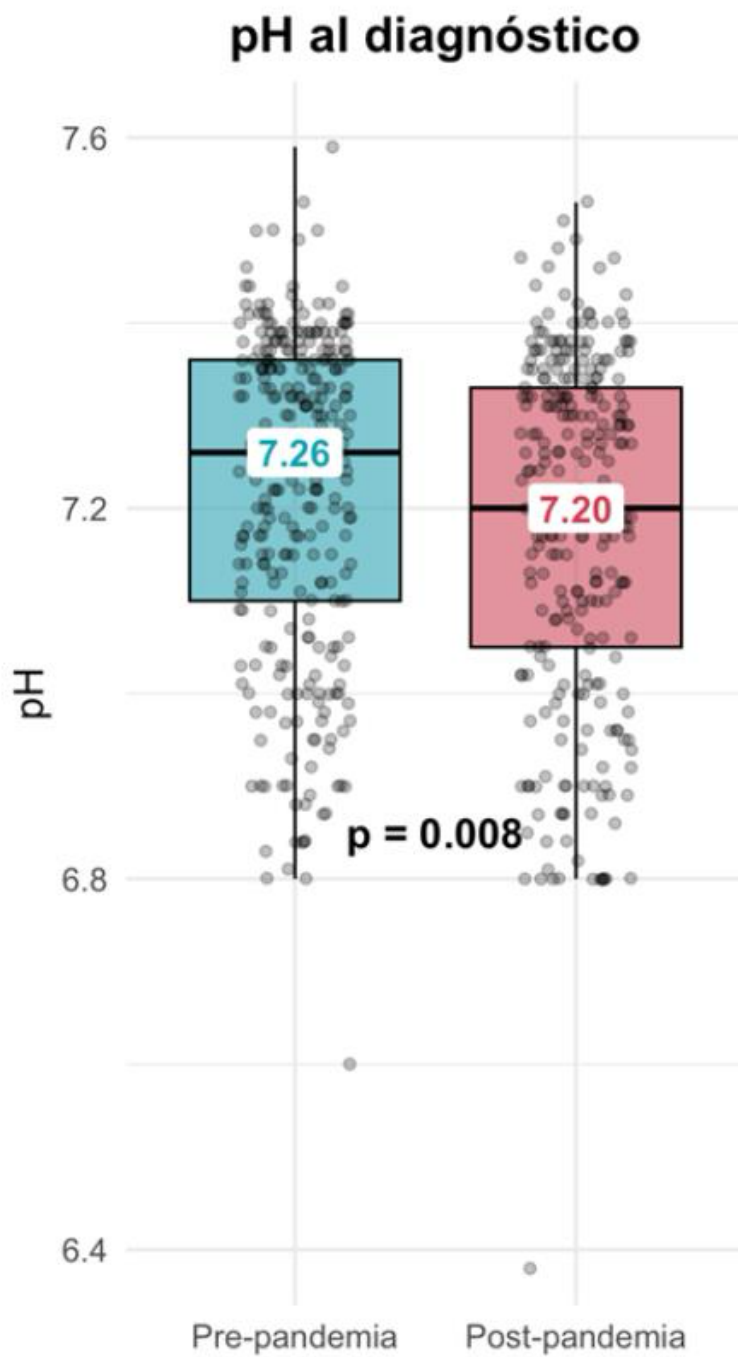


Figura 10. Comparación de pH de pacientes que debutaron pre y post pandemia.

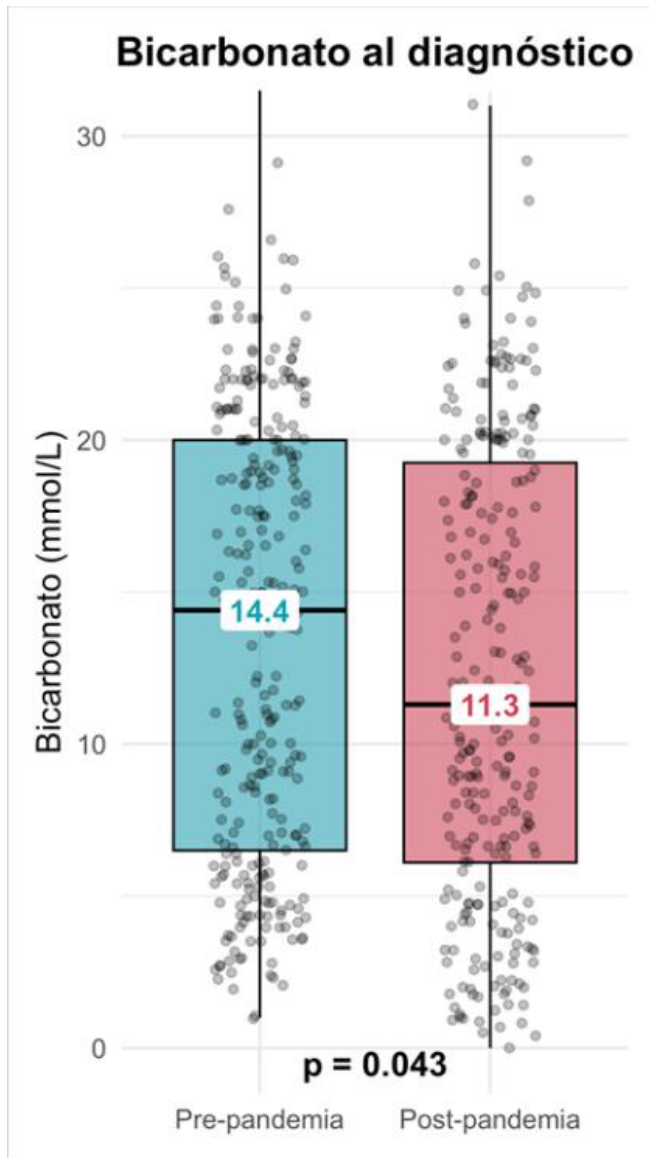


Figura 11. Comparación de HCO_3^- de pacientes que debutaron pre y post pandemia.

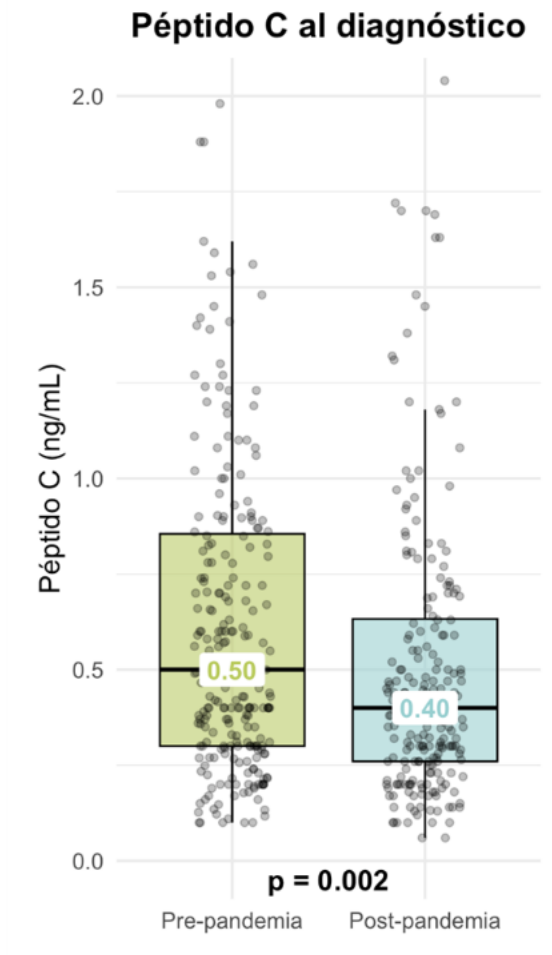


Figura 12. Comparación de péptido C de pacientes que debutaron pre y post pandemia.

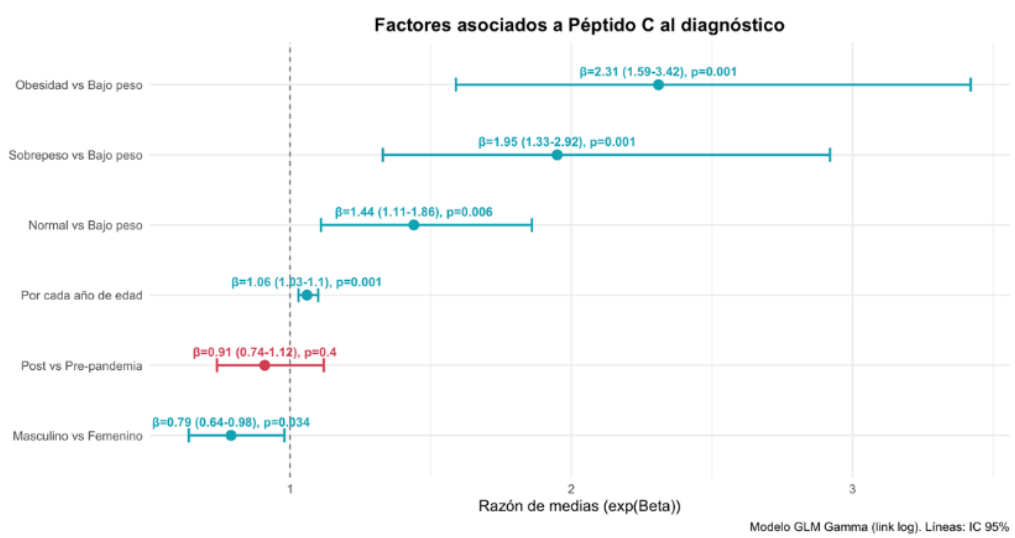


Figura 13. Factores asociados al péptido C al diagnóstico.

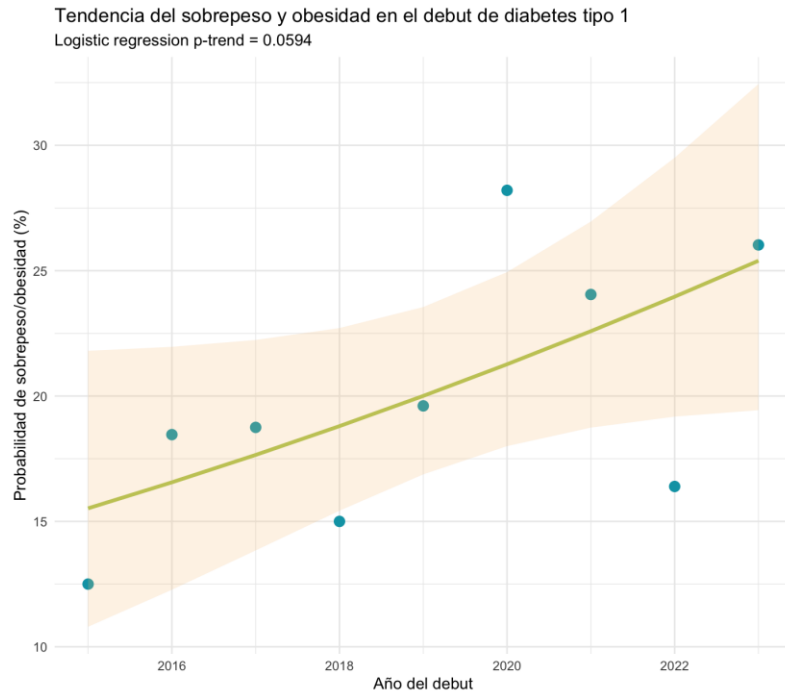


Figura 14. Tendencia del sobrepeso y obesidad en el debut de diabetes tipo1.

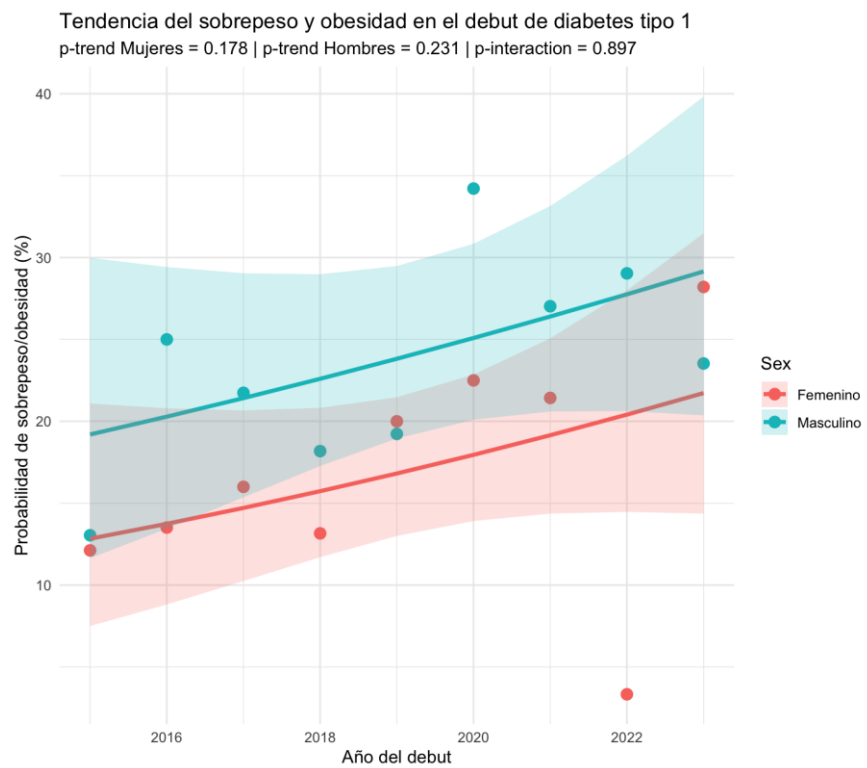


Figura 15. Tendencia del sobrepeso y obesidad según sexo en el debut de diabetes tipo1.

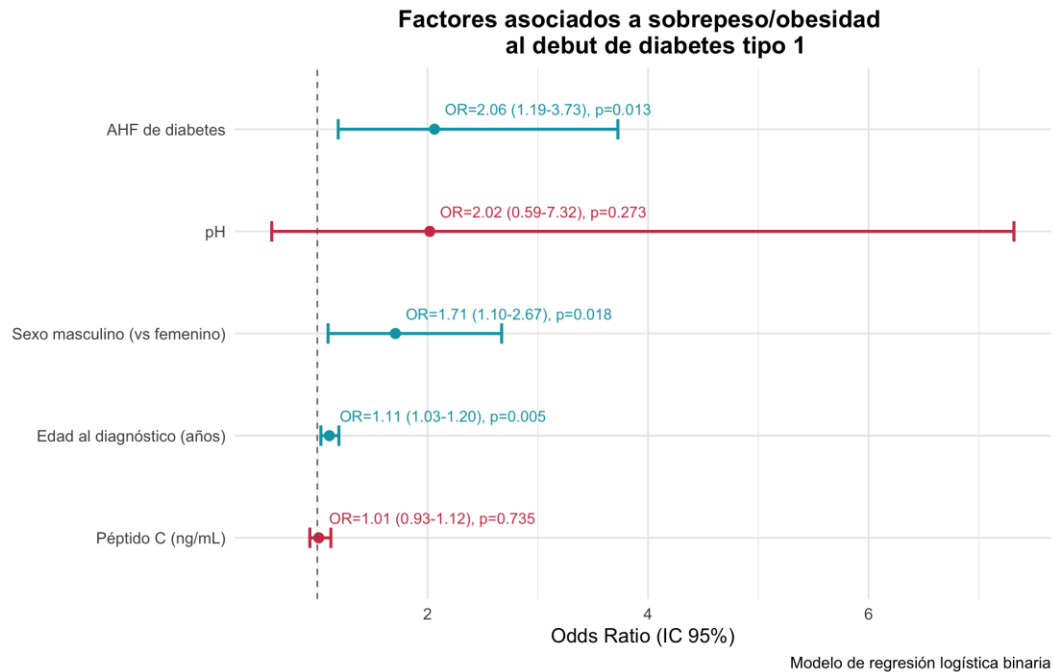


Figura 16. Factores asociados al sobrepeso/obesidad

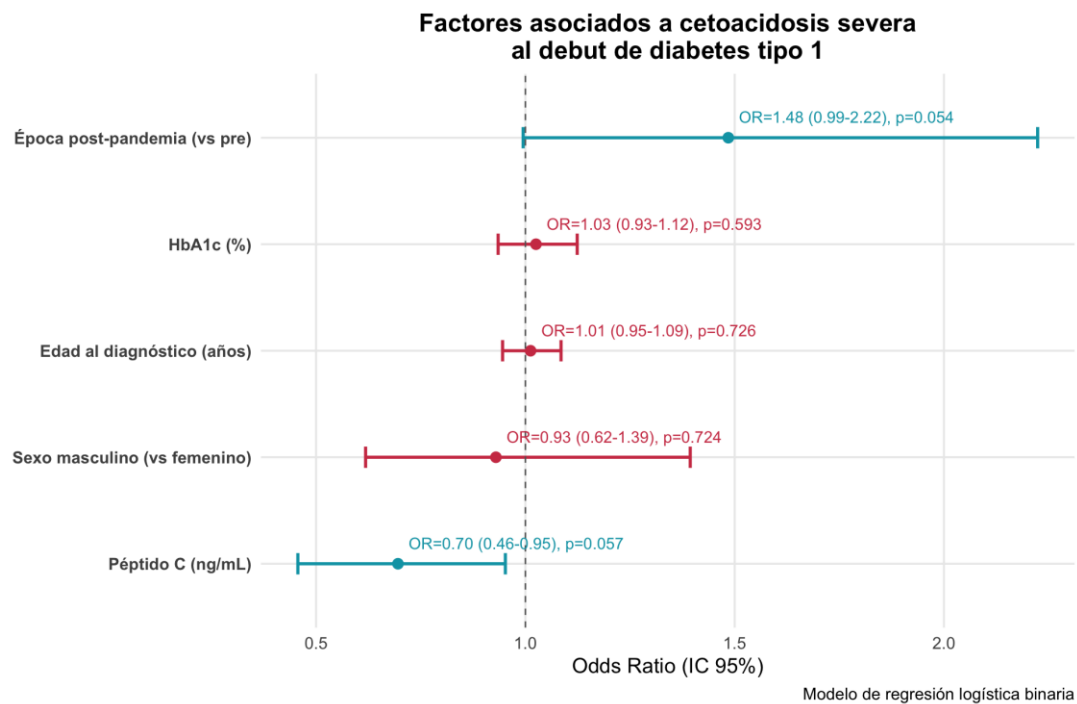


Figura 17. Factores de diabéticos tipo 1 asociado a CAD severa.

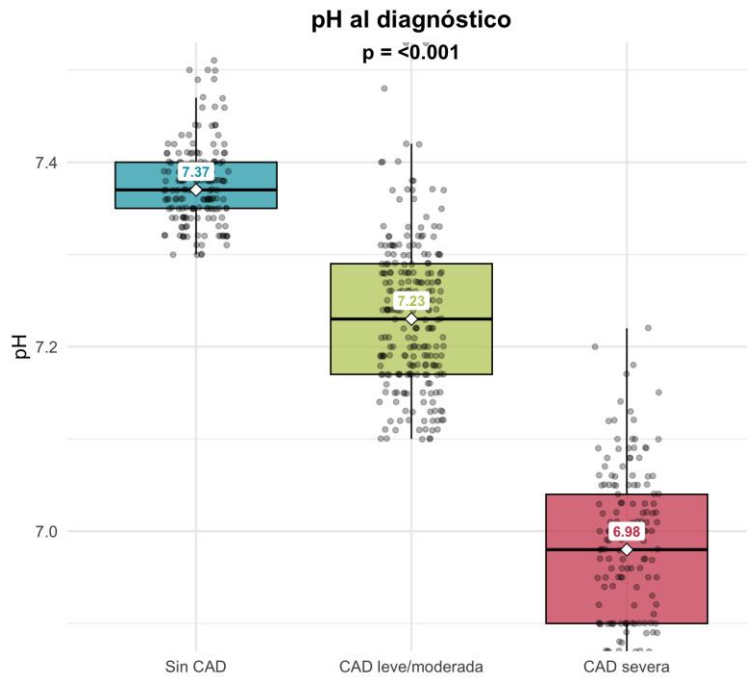


Figura 18. Valor de pH de acuerdo con severidad de CAD.

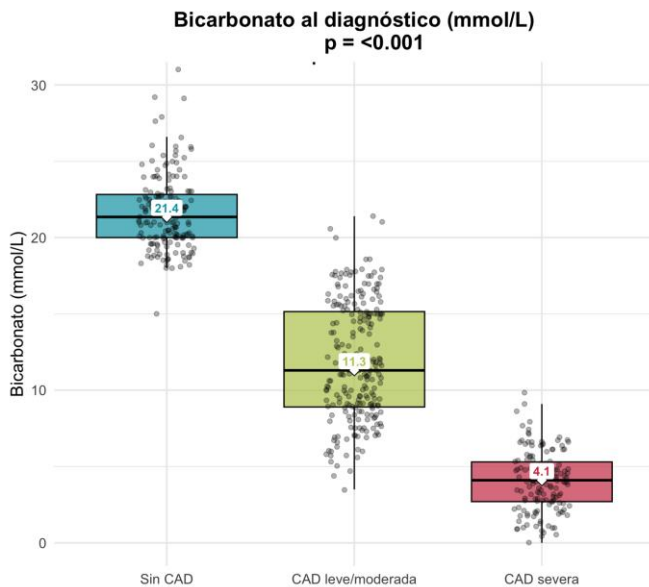


Figura 19. Valor de HCO_3 de acuerdo con severidad de CAD



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Guadalupe Herrera Wattson, con cédula de identidad 115270032, en mi condición de autor del TFG titulado Epidemiología, presentación clínica y de laboratorio en el momento del diagnóstico de diabetes mellitus y diabetes tipo MODY en pacientes menores de 13 años de edad en Costa Rica, durante el periodo enero del 2015 a diciembre 2023.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

GUADALUPE
HERRERA
WATTSON
(FIRMA)

Firmado digitalmente por
GUADALUPE HERRERA
WATTSON (FIRMA)
Fecha: 2026.01.17
11:24:17 -06'00'

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Bibliografía

1. Barrio R. Diabetes mellitus en la edad pediátrica: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y MODY. *Endocrinol Nutr.* 2004;51(Supl 2):31–7.
2. Hayes Dorado JP. Diabetes mellitus en pediatría. *Rev Soc Bol Ped.* 2014;53(1):54–9.
3. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2013 Jan;36(Suppl 1):S67–74. <https://doi.org/10.2337/dc13-S067>
4. Liese AD, D'Agostino RB Jr, Hamman RF, Kilgo PD, Lawrence JM, Liu LL, et al. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics.* 2006 Oct;118(4):1510–8. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0690>
5. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023 Jan 1;46(Suppl 1): S19–40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
6. Hamman RF, Bell RA, Dabelea D, D'Agostino RB, Dolan L, Imperatore G, et al. The SEARCH for diabetes in youth study: Rationale, findings, and future directions. *Diabetes Care.* 2014 Dec;37(12):3336–44. <https://doi.org/10.2337/dc14-0574>
7. 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 Mar 1;62(3):408–17. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4763-3>
8. Amaya MJ, Colino E, López-Capapé M, Alonso M, Barrio R. Diabetes mellitus tipo 2 en la edad pediátrica. *Endocrinol Nutr.* 2005 Feb;62(2):174–7. <https://doi.org/10.1157/13071318>
9. Hasbum-Fernández B. Epidemiología de la diabetes en Costa Rica Epidemiology of diabetes in Costa Rica. *Med Clin (Barc).* 2010 Apr;26(2):91–4. [https://doi.org/10.1016/S1134-3230\(10\)62004-2](https://doi.org/10.1016/S1134-3230(10)62004-2)
10. López O. Características epidemiológicas y étnicas de los casos diagnosticados con diabetes mellitus en Costa Rica en la población menor de 15 años entre 2007 y 2011 en el Hospital Nacional de Niños [tesis]. San José (CR): Universidad de Costa Rica; 2014.
11. Calzada LD, Fuscaldo C, Artavia L, Jaramillo LO, Richmond E, Estrada Y. Epidemiología de la DMID en menores de 15 años en Costa Rica (1990–2000). *Rev ALAD.* 2001;9:54–9.

12. Calvo J, Cavallo F, Bogarín R, Richmond E. Análisis de características y demográficas y clínica de pacientes diabéticos atendidos en el HNN en el período comprendido entre los años 2007 y 2015 [Datos no publicados]. 2017.
13. Craig Prof. ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014 Sep;15(Suppl 20):4–17. <https://doi.org/10.1111/pedi.12186>
14. Cooke DW, Plotnick L. Type 1 diabetes mellitus in pediatrics. *Pediatr Rev*. 2008 Nov;29(11):374–85; quiz 385. <https://doi.org/10.1542/pir.29-11-374>
15. Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung JY ling, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022 Dec;23(8):1160–74. <https://doi.org/10.1111/pedi.13454>
16. Nesmith JD. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Pediatr Rev*. 2001 May;22(5):147–52. <https://doi.org/10.1542/pir.22-5-147>
17. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ*. 2011 Oct 19;343:d6044. <https://doi.org/10.1136/bmj.d6044>
18. Hernández Herrero M, Terradas Mercader P, Latorre Martínez E, Feliu Rovira A, Rodríguez Zaragoza N, Parada Ricart E. New diagnoses of type 1 diabetes mellitus in children during the COVID-19 pandemic. Regional multicenter study in Spain. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2022 Nov;69(9):709–14. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.12.003>
19. TEDDY Study Group. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study: study design. *Pediatr Diabetes*. 2007 Oct;8(5):286–98. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00269.x>
20. Liu X, Johnson SB, Lynch KF, Cordan K, Pate R, Butterworth MD, et al. Physical Activity and the Development of Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes in 5-to 15-Year-Old Children Followed in the TEDDY Study. *Diabetes Care*. 2023 Jul 1;46(7):1409–16. <https://doi.org/10.2337/dc23-0036>
21. Goyal S, Vanita V. The Rise of Type 2 Diabetes in Children and Adolescents: An Emerging Pandemic. *Diabetes Metab Res Rev*. 2025 Jan;41(1):e70029. <https://doi.org/10.1002/dmrr.70029>
22. Chacin M, Carrillo-Sierra S, Duran P, Garrido B, Carrasquero R, Nava M, et al. Epidemiological behavior of childhood obesity: a continental point of view [version 1; peer review: 1 approved]. *F1000Res*. 2024;13:177. <https://doi.org/10.12688/f1000research.139123.1>
23. UNICEF. Obesity exceeds underweight for the first time among school-age children and adolescents globally [Internet]. Bangkok/New York: UNICEF; 2019 Sep 10 [citado el 23 de octubre de 2025].

Available from: <https://www.unicef.org/thailand/press-releases/obesity-exceeds-underweight-first-time-among-school-age-children-and-adolescents>

24. UNICEF. Reporte de obesidad infantil en Costa Rica [Internet]. San José: UNICEF; 2023 [citado el 7 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.unicef.org/lac/media/42591/file/Reporte-obesidad-intantil-Costa-Rica.pdf>
25. Liu LL, Lawrence JM, Davis C, Liese AD, Pettitt DJ, Pihoker C, et al. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatr Diabetes*. 2010 Feb;11(1):4–11. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00519.x>
26. Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, Barbetti F, Williams R, Castano L, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022 Dec;23(8):1188–211. <https://doi.org/10.1111/pedi.13426>
27. Hummel S, Carl J, Friedl N, Winkler C, Kick K, Stock J, et al. Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation. *Diabetologia*. 2023 Sep 1;66(9):1633–42. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05953-0>
28. Titmuss A, Korula S, Wicklow B, Nadeau KJ. Youth-onset Type 2 Diabetes: An Overview of Pathophysiology, Prognosis, Prevention and Management. *Curr Diab Rep*. 2024 Aug;24(8):183–95. <https://doi.org/10.1007/s11892-024-01546-2>
29. Rodríguez Escobedo R, Lambert C, Huidobro Fernández B, Mayoral González B, Menéndez Torre E, Riaño-Galán I, et al. Cetoacidosis diabética al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en Asturias entre 2011 y 2020: influencia de la duración de los síntomas en la prevalencia de cetoacidosis y en la pérdida de peso. *Rev Esp Salud Pública*. 2023;97:e202312162. Spanish. Epub 2024 Dec 16.
30. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, Rewers A, Cherubini V, Estrada S, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2022 Nov;23(7):835–56. <https://doi.org/10.1111/pedi.13406>
31. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). Estimaciones y proyecciones subnacionales de población 2000–2050: resumen metodológico [Internet]. San José (CR): INEC; 2025 Jun [citado 23 de octubre de 2025]. Disponible en: https://admin.inec.cr/sites/default/files/2025-06/mepoblanceppsubnac2000-2050_0.pdf
32. Zucchini S, Scozzarella A, Maltoni G. Multiple influences of the COVID-19 pandemic on children with diabetes: Changes in epidemiology, metabolic control and medical care. *World J Diabetes*. 2023 Mar 15;14(3):198–208. <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i3.198>

33. Gregg B, Connor CG, Cheng P, Ruedy KJ, Beck RW, Kollman C, et al. C-peptide levels in pediatric type 2 diabetes in the Pediatric Diabetes Consortium T2D Clinic Registry. *Pediatr Diabetes*. 2016 Jun 1;17(4):274–80. <https://doi.org/10.1111/medi.12280>
34. Craig ME, Kim KW, Isaacs SR, Penno MA, Hamilton-Williams EE, Couper JJ, et al. Early-life factors contributing to type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2019 Oct;62(10):1823–34. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4942-x>
35. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes—early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Mar;8(3):226–38. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30412-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30412-7)
36. Ferrara CT, Geyer SM, Liu YF, Evans-Molina C, Libman IM, Besser R, et al. Excess BMI in childhood: A modifiable risk factor for type 1 diabetes development? *Diabetes Care*. 2017 May;40(5):698–701. <https://doi.org/10.2337/dc16-2331>
37. Buzzetti R, Zampetti S, Pozzilli P. Impact of obesity on the increasing incidence of type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Jul;22(7):1009–13. <https://doi.org/10.1111/dom.14022>
38. Lönnrot M, Lynch KF, Elding Larsson H, Lernmark Å, Rewers MJ, Törn C, et al. Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: the TEDDY study. *Diabetologia*. 2017 Oct 1;60(10):1931–40. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4365-5>
39. Wu R, Mumtaz M, Maxwell AJ, Isaacs SR, Laiho JE, Rawlinson WD, et al. Respiratory infections and type 1 diabetes: Potential roles in pathogenesis. *Rev Med Virol*. 2023 Mar;33(2):e2429. <https://doi.org/10.1002/rmv.2429>
40. Xia Y, Xie Z, Huang G, Zhou Z. Incidence and trend of type 1 diabetes and the underlying environmental determinants. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 Jan;35(1):e3075. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3075>
41. Leija-Martínez JJ, Esparza-Miranda LA, Rivera-Alfaro G, Noyola DE. Impact of Nonpharmaceutical Interventions during the COVID-19 Pandemic on the Prevalence of Respiratory Syncytial Virus in Hospitalized Children with Lower Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses*. 2024 Mar 11;16(3):429. <https://doi.org/10.3390/v16030429>
42. Li Y, Wu Z, Yan Y, Shi Y, Huang J, Du H, et al. Prevalence of respiratory viruses among hospitalized children with lower respiratory tract infections during the COVID-19 pandemic in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2024 Feb;139:6–12. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.11.019>
43. Accili D. Can COVID-19 cause diabetes? *Nat Metab*. 2021 Feb;3(2):123–5. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00339-7>

44. Thomson I, Anderson N, Bath L, Kiff S, Patterson C, Philip S, et al. Type 1 diabetes incidence in Scotland between 2006 and 2019. *Diabetic Medicine*. 2023 Aug 1;40(8):e15069. <https://doi.org/10.1111/dme.15069>
45. Qu HQ, Hakonarson H. Sex as a modifier of genetic risk for type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. Epub 2025 Sep 18. <https://doi.org/10.1111/dom.70124>
46. Tojjar J, Cervin M, Hedlund E, Brahimi Q, Forsander G, Larsson HE, et al. Sex differences in age of diagnosis, hla genotype, and autoantibody profile in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2023 Nov 1;46(11):1993–6. <https://doi.org/10.2337/dc23-0124>
47. Zubkiewicz-Kucharska A, Wikiera B, Noczyńska A. Weight gain in type 1 diabetes during the SARS-CoV-2 pandemic. Does lockdown affect the metabolic control of pediatric patients? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 12;13:991269. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.991269>
48. Rugg-Gunn CEM, Dixon E, Jorgensen AL, Usher-Smith JA, Marcovecchio ML, Deakin M, et al. Factors Associated with Diabetic Ketoacidosis at Onset of Type 1 Diabetes Among Pediatric Patients: A Systematic Review. *JAMA Pediatr*. 2022 Dec 1;176(12):1248–59. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.3586>
49. İzci Güllü E, Akin L, Gökler ME, Aydın M. Increased Severity of Presentation Signs in Children with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes during the COVID-19 Pandemic: a tertiary center experience. *Ann Nutr Metab*. 2024 Mar 13;80(3):161–70. <https://doi.org/10.1159/000538322>
50. Lee Y, Kim M, Oh K, Kang E, Rhie YJ, Lee J, et al. Comparison of Initial Presentation of Pediatric Diabetes Before and During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic Era. *J Korean Med Sci*. 2022;37(22):e176. <https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e176>
51. Kurpiewska E, Ciężki S, Jamiolkowska-Sztabkowska M, Polkowska A, Starosz A, Grubczak K, et al. Excessive BMI is associated with higher C-peptide level at recognition but also with its greater loss in two years clinical observation in children with new onset type 1 diabetes. *Front Immunol*. Apr 27;14:1176403. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1176403>
52. Szypowska A, Groele L, Wysocka-Mincewicz M, Mazur A, Lisowicz L, Ben-Skowronek I, et al. Factors associated with preservation of C-peptide levels at the diagnosis of type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2018 Jun 1;32(6):570–4. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.03.009>
53. Knerr I, Wolf J, Reinehr T, Stachow R, Grabert M, Schober E, et al. The “accelerator hypothesis”: Relationship between weight, height, body mass index and age at diagnosis in a large cohort of 9,248

- German and Austrian children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005 Dec;48(12):2501–4. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0033-2>
54. Parkkola A, Härkönen T, Ryhänen SJ, Ilonen J, Knip M. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care*. 2013 Feb;36(2):348–54. <https://doi.org/10.2337/dc12-0445>
55. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. Vol. 3, The Lancet Diabetes and Endocrinology. *Lancet Publishing Group*. 2015. Oct;3(10):816–25. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00225-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00225-9)
56. Zhao Y, Si S, Zhang K, Yuan J, Li J, Xue F. Causal relationship between type 1 diabetes and hypothyroidism: A Mendelian randomization study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022 Dec 1;97(6):740–6. <https://doi.org/10.1111/cen.14801>
57. Ziegler A-G, Kick K, Bonifacio E, et al. Yield of a public health screening of children for islet autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA*. 2020;323(4):339-351. <https://doi:10.1001/jama.2019.21565>
doi:10.1001/jama.2019.21565
58. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48:S27–49. <https://doi.org/10.2337/dc25-S002>