



**UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Evolución de la incidencia de la cetoacidosis en la Diabetes mellitus tipo  
1 en niños menores de la Comunidad Autónoma de Extremadura  
[2008-2012]**

**TESIS DOCTORAL**

**Juan Francisco Morán Cortés**

**Departamento de Ciencias Biomédicas**

**2017**





Como Director/es de la Tesis doctoral titulada: Evolución de la incidencia de la cetoacidosis en la Diabetes mellitus tipo 1 en niños menores de la Comunidad Autónoma de Extremadura [2008-2012]

Realizada por D.Juan Francisco Morán Cortés, de la cual se adjuntan dos ejemplares encuadernados, un ejemplar en formato digital (junto con el resumen en castellano, si procede) y el documento de actividades, para el cumplimiento de lo establecido en el artículo 45 de la Normativa de los estudios de Doctorado(DOE 6 de marzo de 2014)

#### INFORMO/INFORMAMOS

A la **Comisión Académica del Programa de Doctorado** que la elaboración de la Tesis ha concluido y que la misma cumple con los criterios de calidad necesarios para que el doctorando pueda optar al Título de Doctor/a, por lo que:

#### SOLICITO/SOLICITAMOS

de la **Comisión Académica del Programa de Doctorado** que autorice la presentación de la Tesis a la Comisión de Doctorado.

Badajoz a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Dr. D. Luis M Luengo Pérez

Dr. D. Alfredo Jimeno Benítez

Dr. D. Javier Sánchez Vega



**TESIS DOCTORAL**

**Evolución de la incidencia de la cetoacidosis en la Diabetes mellitus tipo  
1 en niños menores de la Comunidad Autónoma de Extremadura  
[2008-2012]**

**Juan Francisco Morán Cortés**

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**Conformidad de los Directores:**

Fdo.: Dr. D. Luis M Luengo Pérez

Fdo.: Dr. D. Alfredo Jimeno Benítez

Fdo.: Dr. D. Javier Sánchez Vega

**2017**

"Hemos modificado tan radicalmente nuestro entorno  
que ahora debemos modificarnos a nosotros mismos  
para poder existir dentro de él".

*Norbert Wiener (1894-1964)*

*Matemático estadounidense.*



A todos quienes formáis parte de mi vida.



## AGRADECIMIENTOS

Es difícil entender la importancia de los agradecimientos de una tesis doctoral hasta que no se ha terminado. En ese momento te das cuenta de cuánto tienes que agradecer a tanta gente. Intentaré resumir en unas líneas la gratitud que siento a todas las personas que han estado presentes durante esa etapa, haciendo posible que hoy deje de ser un sueño para pasar a ser una realidad.

En primer lugar quiero expresar mi gratitud al Dr. D. Luis Miguel Luengo Pérez, director de este trabajo, por la oportunidad brindada de poder mejorar en mi vida profesional. Por la confianza depositada y valoración personal.

Al Dr. D. Alfredo Gimeno Benítez, enfermero, codirector, amigo y promotor de esta tesis, por la confianza que tuvo al encomendarme el trabajo que ha dado origen a esta tesis, por su inestimable ayuda científica, apoyo y estímulo que en todo momento me ha brindado. Sin ti no estaría llegado hasta aquí.

Al Dr. D. Javier Sánchez Vegas, epidemiólogo y codirector, por sus aportaciones en el apartado estadístico, la orientación en el trabajo epidemiológico y, especialmente, su rigor científico en todas sus contribuciones, apoyo y amistad.

A D. Pedro Suero Villa, enfermero, sin cuya colaboración y aportaciones no habría sido posible el fruto de esta tesis.

Al Servicio Extremeño de Salud por facilitar al acceso a las bases de datos necesarias. Así como a todos profesionales que lo integran que han participado y facilitado la autorización, acceso y consulta de los documentos necesarios, y sin cuya disposición y facilidades no hubiera sido posible.

A mi gran familia, quienes me han estimulado desde pequeño a perseguir mis sueños e ilusiones. Por no poner freno a mis inquietudes y brindarme incondicionalmente vuestro cariño. Por compartir los momentos buenos, malos y los que estén por llegar. Gracias.

A todos a quienes de una manera u otra, me habéis apoyado, dado ánimos, compartido vuestro tiempo y dado aliento en momentos de flaqueza.

Gracias a todos por dejar huella, por hacer lo que hacéis.

# ABREVIATURAS



## ABREVIATURAS

**ADA:** Asociación Americana de Diabetes.

**Anti-GAD:** anticuerpos frente a la decarboxilasa del ácido glutámico.

**Anti-IA2:** anticuerpos frente a la tirosín-fosfatasa.

**ATC:** Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química, por sus siglas en inglés

**BPEG:** Bajo peso para la edad gestacional.

**BUN:** Nitrógeno ureico en sangres, por sus siglas en inglés.

**CAD:** Cetoacidosis diabética.

**Cél  $\beta$  :** Células beta del páncreas.

**CGMS:** Sistema de monitorización continua de glucosa, por sus siglas en inglés

**CISNS:** Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud

**CIP:** Código de identificación personal

**CMBD:** Conjunto mínimo básico de datos

**CPHA:** Comisión sobre actividades profesionales y hospitalarias.

**CMH:** Complejo mayor de histocompatibilidad.

**DAISY:** Estudio de autoinmunidad en la diabetes.

**DDD:** Dosis Diaria Definida.

**DERI:** Investigación internacional de la epidemiología de la diabetes.

**DIAMOND:** Estudio mundial de diabetes.

**DIPP:** Estudio de predicción y prevención de la diabetes.

**DM:** Diabetes Mellitus.

**DM1:** Diabetes Mellitus tipo 1.

**DM2:** Diabetes Mellitus tipo 2.

**DMG:** Diabetes Mellitus gestacional.

**DMID:** Diabetes Mellitus insulino dependiente.

**DMNID:** Diabetes Mellitus no insulino dependiente

**DS:** desviación estándar

**EASD:** Asociación europea para el estudio de la diabetes.

**EURODIAB:** Estudio de diabetes en Europa.

**GAD:** Ácido glutámico decarboxilasa.

**GADA:** Anticuerpos anti GAD.

**GCK:** Glucocinasa.

**GRD:** Grupo Relacionado con el Diagnóstico.

**HbA1C:** Hemoglobina glucosilada.

**IA2:** Anticuerpos tirosina fosfatasa.

**IAA:** Anticuerpos antiinsulina.

**IAH:** Informe de Alta Hospitalaria.

**ICA:** Anticuerpos contra células del islote.

**ICDA:** International Confederation of Dietetic Associations

**IDF:** Federación internacional de diabetes.

**INE:** Instituto Nacional de estadística.

**IFN:** Interferón.

**IL:** Interleuquina.

**IMC:** Índice de masa corporal.

**INSALUD:** Instituto Nacional de la Salud.

**JDF:** Fundación internacional de la diabetes juvenil.

**NCD:** Enfermedad no transmisible.

**NDDG:** Grupo nacional de referencia de la diabetes.

**NIMA:** Efecto de los antígenos maternos no heredados

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**OR:** Odds Ratio.

**PAEG:** Peso adecuado para la edad gestacional.

**PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa.

**PCO2:** Presión parcial Dióxido de carbono

**PEN:** Plan estadístico Nacional.

**PEEG:** Peso elevado para la edad gestacional.

**SNS:** Sistema Nacional de Salud.

**SEMERGEN:** Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria

**SOG:** Sobrecarga oral de glucosa.

**TCR:** Receptor de la célula T.

**Th1:** Linfocitos auxiliares de clase 1.

**Th2:** Linfocitos auxiliares de clase 2.

**TNF:** Factor de necrosis tumoral

**TSH:** tirotropina o Hormona Estimulante del Tiroides [por sus siglas en ingles]

**WHO:** Organización Mundial de la Salud.

## 0. INDICES



## INDICE DE CONTENIDO

<b>1. MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>25</b>
1.1. RESEÑA HISTÓRICA DE LA DIABETES MELLITUS.....	25
1.2. DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS .....	27
1.3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DIABETES MELLITUS .....	29
1.4. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA DIABETES MELLITUS.....	31
1.5. CARACTERÍSTICAS O PROBLEMAS DE LA DIABETES MELLITUS.....	35
1.5.1 <i>Enfermedad cardiovascular. Hipertensión arterial</i> .....	36
1.5.2 <i>Complicaciones microvasculares</i> .....	37
1.6. EPIDEMIOLOGÍA.....	39
1.6.1 <i>Panorama internacional</i> .....	41
1.6.2 <i>Incidencia mundial de la diabetes tipo 1 infantil</i> .....	43
1.6.3 <i>incidencia de Diabetes mellitus</i> .....	44
1.7. CETOACIDOSIS DIABÉTICA. ....	45
1.7.1 <i>Características de la cetoacidosis diabética</i> .....	47
1.7.2 <i>Complicaciones de la cetoacidosis</i> .....	49
1.8. CONJUNTO MÍNIMO BÁSICO DE DATOS .....	52
1.8.1 <i>Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD)</i> .....	57
1.8.2 <i>CIE 9-MC para la Diabetes Mellitus. Introducción con CMBD</i> .....	59
1.9. RECETAS MÉDICAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.....	64
1.9.1 <i>Receta médica electrónica</i> .....	65
1.9.2 <i>Objetivos de la receta electrónica</i> .....	67
1.9.3 <i>Características de la receta electrónica</i> .....	67
1.9.4 <i>Facturación de recetas médicas</i> .....	67
1.9.5 <i>Código ATC A10 "Los medicamentos usados en la diabetes"</i> .....	69
1.10. TARJETA SANITARIA INDIVIDUAL.....	70
1.10.1 <i>Código de Identificación Personal. CIP</i> .....	72
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>77</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>81</b>
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	81
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	81
<b>4. METODOLOGÍA</b> .....	<b>85</b>
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO .....	85
4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	85
4.3. IDENTIFICACIÓN DE LOS CASOS .....	85
4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	86
4.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	86

4.6. SELECCIÓN DE CASOS.....	86
4.6.1. Selección de casos a través de CMBD.....	87
4.6.2. Selección de casos a través de facturación de consumo de Subgrupo Terapéutico de la Clasificación ATC [Clasificación Anatómica Terapéutica] A10A Insulinas.....	88
4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	89
4.8. ASPECTOS ÉTICOS.....	91
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>95</b>
5.1 FRECUENCIA. DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS OBSERVADOS.....	95
5.1.0. Algunos datos y descripciones generales sobre la Diabetes mellitus tipo 1 en el estudio. ...	95
5.1.1 Descripción de los casos observados de cetoacidosis y distribución por Áreas de Salud.....	96
5.1.2 Descripción de los casos observados por provincias y género.....	98
5.1.3 Descripción de los casos observados por provincias, periodo y género.....	98
5.1.4 Descripción de los casos observados por tramos de edad y provincia.....	99
5.1.5 Descripción de los casos de observados por tramos de edad y periodo.....	100
5.2.INDICENCIA OBSERVADA.....	101
5.2.1 INCIDENCIA DE LOS CASOS OBSERVADOS POR PROVINCIAS, GÉNERO Y TIEMPO.....	102
5.2.1 INCIDENCIA DE LOS CASOS OBSERVADOS POR EDAD Y PROVINCIA.....	103
5.2.2 INCIDENCIA DE LOS CASOS OBSERVADOS POR TRAMOS DE EDAD.....	104
5.2.2.1 De 0 a 4 años por sexo, año y provincia.....	104
5.2.2.2 De 5 a 9 años por sexo, año y provincia.....	105
5.2.2.3 De 10 a 14 años por sexo, año y provincia.....	106
5.3 DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN EL MES DE DIAGNÓSTICO Y MES DE NACIMIENTO.....	107
5.4. DISTRIBUCIÓN DE CASOS DE ACIDOSIS, CETOSIS Y CETOACIDOSIS.....	108
5.4.1 Distribución de los casos de cetoacidosis según la acidosis.....	112
5.4.2 Distribución de los casos de cetoacidosis según la cetosis.....	112
5.4.3 Distribución de los casos de cetoacidosis según la cetosis y grupo de edad.....	112
5.4.4. Distribución por provincias, tramos de edad y sexo del número casos de acidosis, cetosis y cetoacidosis.....	113
5.5. ESTANCIA MEDIA, CIFRA DE GLUCEMIA, CIFRA DE HBA1C.....	117
5.5.1.La estancia media en días desde el debut de DM1 y cetoacidosis hasta el alta hospitalaria.....	117
5.5.2. Índice de glucemia al ingreso hospitalario en DM1 y cetoacidosis.....	117
5.5.3. Hemoglobina glicosilada ingreso hospitalario en la cetoacidosis.....	117
5.6. SÍNTOMAS PREVIOS AL INGRESO.....	118
5.6.1. Síntomas previos al ingreso.....	118
5.6.2. Síntomas previos al ingreso por sexo DM1 y cetoacidosis.....	119
5.6.3. Síntomas previos de cetoacidosis al ingreso por grupo de edad y DM1.....	121
5.6.4. Síntomas previos de cetoacidosis al ingreso por grupo de edad y DM1.....	124
5.6.5. Otras patologías al ingreso.....	125

5.6.6. <i>Distribucion de Celiaquía y cetoacidosis</i> .....	125
5.6.7. <i>Marcadores inmunológicos, función tiroidea y otros parámetros</i> .....	126
5.7. RESULTADOS CMBD [FUENTE PRINCIPAL] Y RECETAS MÉDICAS [FUENTE SECUNDARIA] .....	130
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	<b>133</b>
6.1 ASPECTOS METODOLÓGICOS DEL REGISTRO.....	133
6.1.1. <i>Grado de exhaustividad del estudio</i> .....	135
6.2 INCIDENCIA Y TENDENCIA EN MENORES DE 15 AÑOS.....	138
6.2.1 <i>Incidencia de la cetoacidosis diabética en menores de 15 años</i> .....	138
6.2.1 <i>Incidencia de la cetoacidosis en menores de 15 años por tramo de edad</i> .....	139
6.2.3. <i>Distribución del mes de diagnóstico de cetoacidosis</i> .....	143
6.3 ESTANCIA MEDIA, CIFRA DE GLUCEMIA, CIFRA DE HBA1C .....	145
6.3.1 <i>Estancia media por ingreso hospitalario</i> .....	145
6.3.2. <i>Índice de glucemia al ingreso hospitalario</i> .....	145
6.3.3. <i>Hemoglobina glicosilada ingreso hospitalario en la cetoacidosis</i> .....	146
6.4. SÍNTOMAS PREVIOS AL INGRESO. ....	146
6.4. 1. <i>Síntomas previos al ingreso</i> .....	147
6.5.3 <i>Duración de los síntomas previos al diagnóstico y síntomas clínicos de los niños menores de 15 años</i> .....	149
7. CONCLUSIONES.....	153
8. BIBLIOGRAFÍA.....	157

## INDICE DE TABLAS

TABLA 1 DISTRIBUCIÓN DE CASOS POR ÁREA DE SALUD.....	97
TABLA 2 DISTRIBUCIÓN DE CASOS OBSERVADOS POR PROVINCIA, PERIODO Y GÉNERO.....	99
TABLA 3 DESCRIPCIÓN DE CASOS OBSERVADOS POR TRAMO DE EDAD Y PROVINCIA .....	100
TABLA 4 DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS OBSERVADOS POR TRAMOS DE EDAD Y PERIODO.....	101
TABLA 5 EVOLUCIÓN ANUAL DE LA TASA ESTANDARIZADA DE INCIDENCIA DE DIABETES POR PROVINCIA Y SEXO ...	102
TABLA 6 EVOLUCIÓN ANUAL DE LA TASA ESTANDARIZADA DE INCIDENCIA DE CETOACIDOSIS POR PROVINCIA Y SEXO .....	103
TABLA 7 EVOLUCIÓN POR GRUPO DE EDAD DE LA TASA DE INCIDENCIA AJUSTADA DE CETOACIDOSIS POR PROVINCIA Y SEXO.....	103
TABLA 8 EVOLUCIÓN ANUAL DE LA TASA DE INCIDENCIA AJUSTADA DE CETOACIDOSIS POR PROVINCIA Y SEXO DEL GRUPO DE 0 A 4 AÑOS .....	104
TABLA 9 TABLA GRADO DE CETOACIDOSIS Y GRUPO DE EDAD .....	105
TABLA 10 EVOLUCIÓN ANUAL DE LA TASA DE INCIDENCIA AJUSTADA DE CETOACIDOSIS POR PROVINCIA Y SEXO DEL GRUPO DE 5 A 9 AÑOS .....	105
TABLA 11 EVOLUCIÓN ANUAL DE LA TASA DE INCIDENCIA AJUSTADA DE CETOACIDOSIS POR PROVINCIA Y SEXO DEL GRUPO DE 10 A 14 AÑOS.....	106

TABLA 12 DISTRIBUCIÓN DE LA CETOACIDOSIS POR MES DEL DIAGNOSTICO Y AÑO DEL DEBUT.....	107
TABLA 13 DISTRIBUCIÓN DE LA CETOACIDOSIS POR MES DEL DIAGNOSTICO .....	108
TABLA 14 DISTRIBUCIÓN POR PROVINCIAS, SEXO Y TRAMOS DE EDAD DEL NÚMERO DE CASOS DE ACIDOSIS, CETOSIS Y CETOACIDOSIS. ....	109
TABLA 15 DISTRIBUCIÓN, SEXO Y TRAMOS DE EDAD DEL NÚMERO DE CASOS DE ACIDOSIS, CETOSIS Y CETOACIDOSIS EN EXTREMADURA. ....	110
TABLA 16 DISTRIBUCIÓN DE LA CETOACIDOSIS Y CETOSIS.....	112
TABLA 17 DISTRIBUCIÓN DE LA CETOACIDOSIS SEGÚN CETOSIS Y GRUPO DE EDAD .....	113
TABLA 18 DISTRIBUCIÓN POR PROVINCIAS, SEXO Y TRAMOS DE EDAD DEL NÚMERO DE CASOS DE ACIDOSIS, CETOSIS Y CETOACIDOSIS. ....	114
TABLA 19 DISTRIBUCIÓN, SEXO Y TRAMOS DE EDAD DEL NÚMERO DE CASOS DE ACIDOSIS, CETOSIS Y CETOACIDOSIS EN EXTREMADURA. ....	115
TABLA 20 CASOS DE POLIURIA Y DM1.....	118
TABLA 21 CASOS DE POLIFAGIA Y DM1.....	118
TABLA 22 CASOS DE POLIDIPSIA Y DM1.....	119
TABLA 23 CASOS DE PÉRDIDA DE PESO Y DM1.....	119
TABLA 24 SÍNTOMAS PREVIOS AL INGRESO POR DM1 Y SEXO .....	120
TABLA 25 SÍNTOMAS PREVIOS AL INGRESO POR SEXO QUE HA TENIDO CETOACIDOSIS.....	121
TABLA 26 SÍNTOMAS PREVIOS AL INGRESO POR DM1 Y GRUPO DE EDAD.....	122
TABLA 27 SÍNTOMAS PREVIOS AL INGRESO DE CETOACIDOSIS POR GRUPO DE EDAD. ....	123
TABLA 28 FRECUENCIA DE INFECCIÓN PREVIA AL INGRESO Y DM1 .....	124
TABLA 29 FRECUENCIA DE INFECCIÓN Y SÍNTOMAS PREVIOS AL INGRESO.....	124
TABLA 30 OTRAS PATOLOGÍAS AL INGRESO HOSPITALARIO .....	125
TABLA 31 OTRAS PATOLOGÍAS AL INGRESO HOSPITALARIO Y CETOACIDOSIS.....	125
TABLA 32 DISTRIBUCIÓN DE LA FRECUENCIA DE CELIAQUÍA Y DM1 .....	126
TABLA 33 DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DE CELIAQUÍA Y CETOACIDOSIS.....	126
TABLA 34 DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE ANTIISLOTES PANCREÁTICOS, GAD, TSH.T4 LIBRE AL INGRESO HOSPITALARIO.....	127
TABLA 35 DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE ANTIISLOTES PANCREÁTICOS, GAD, TSH.T4 LIBRE AL INGRESO HOSPITALARIO CON CAD. ....	128
TABLA 36 DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE ALTERACIONES EN ANTIISLOTES PANCREÁTICOS, GAD, TSH.T4 LIBRE AL INGRESO HOSPITALARIO CON CETOACIDOSIS. ....	129
TABLA 37 GRADO DE EXHAUSTIVIDAD DE ESTUDIOS EUROPEOS DIABETES .....	136
TABLA 38 FACTORES DETERMINANTES DE HETEROGENEIDAD DE LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE DM1. ....	137

## **INDICE DE FIGURAS**

FIGURA 1 DISTRIBUCIÓN DE LA CETOACIDOSIS POR ÁREA DE SALUD .....	97
FIGURA 2 DISTRIBUCIÓN POR PROVINCIA EXTREMEÑA .....	98
FIGURA 3 DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS OBSERVADOS POR TRAMOS DE EDAD Y PROVINCIA.....	100
FIGURA 4 DISTRIBUCIÓN POR SEXO Y TRAMOS DE EDAD DEL NÚMERO DE CASOS DE ACIDOSIS, CETOSIS Y CETOACIDOSIS EN EXTREMADURA .....	111
FIGURA 5 DISTRIBUCIÓN POR SEXO Y TRAMOS DE EDAD DEL NÚMERO DE CASOS DE ACIDOSIS, CETOSIS Y CETOACIDOSIS EN EXTREMADURA .....	111
FIGURA 6 DISTRIBUCIÓN POR SEXO Y TRAMOS DE EDAD DEL NÚMERO DE CASOS DE ACIDOSIS, CETOSIS Y CETOACIDOSIS EN EXTREMADURA .....	116
FIGURA 7 DISTRIBUCIÓN POR SEXO Y TRAMOS DE EDAD DEL NÚMERO DE CASOS DE ACIDOSIS, CETOSIS Y CETOACIDOSIS EN EXTREMADURA .....	116
FIGURA 8 SÍNTOMAS PREVIOS AL INGRESO POR DM1 Y GRUPO DE EDAD .....	122

## **INDICE DE ILUSTRACIONES**

ILUSTRACIÓN 1 PRODUCCIÓN Y ACCIÓN DE LA INSULINA.....	28
ILUSTRACIÓN 2 ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE DIABETES ADA 2014.....	31



# 1. INTRODUCCIÓN



# 1. MARCO TEÓRICO.

## 1.1. Reseña histórica de la Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus [DM] es una enfermedad conocida en la antigüedad. Los estados poliúricos, que se asemejan a la Diabetes Mellitus, se describieron ya en 1550 AC en el antiguo papiro egipcio descubierto por George Ebers(1). El término diabetes, que en griego jónico significa 'para pasar a través de', fue utilizado por primera vez por Areteo de Capadocia, en el siglo II AC como una descripción genérica de las condiciones que causan el aumento de la producción de orina (2). La asociación de poliuria con una sustancia de sabor dulce en la orina se observó en los siglos V y VI DC por dos médicos indios, Susruta y Charuka(1, 2). La orina de ciertos pacientes con poliuria se describe como sabor a miel, pegajoso al tacto y que causa la atracción de hormigas.

Dos formas de diabetes pueden distinguirse en las descripciones efectuadas por Susruta y Charuka(1, 2):

- La primera afecta a viejos, las personas más gordas.
- La segunda a las personas delgadas que no sobrevivieron mucho tiempo

Esto nos recuerda fuertemente a las presentes descripciones clínicas de la diabetes tipo 2 y diabetes tipo 1.

El término Diabetes Mellitus, hace alusión al sabor de la miel en la orina, se utilizó por primera vez a finales del siglo XVIII por John Rollo(3), para distinguirlo de otros estados poliúricos en la que la orina era insípida. El concepto de que la diabetes era una enfermedad sistémica que surge en la sangre se formó un siglo antes [en el siglo XVII] por Matthew Dobson, un médico en Liverpool [Inglaterra] que publicó una serie de experimentos que mostraban que el suero de un paciente con diabetes, así como la orina, contenían una sustancia de sabor dulce, es decir, azúcar(4).

El siglo XIX es el siglo clave que ha contribuido en gran medida a la comprensión de la diabetes. Claude Bernard hizo numerosos descubrimientos en el campo del metabolismo y la diabetes. Describió el almacenamiento de la glucosa en el hígado como glucógeno y la hiperglucemia aguda que experimentó un paciente con un daño en la médula oblonga conocida como diabetes 'piqûre' (5).

Oskar Minkowski y Josef Von Mering observaron que una pancreatomía total producía diabetes en los perros(6). Los islotes pancreáticos fueron nombrados por Paul Langerhans y Edouard Lافresse. Langerhans había sugerido que los islotes pancreáticos producen una sustancia hipoglucemiante. Esta sustancia fue llamada insulina por Jean de Meyer en 1909, casi una década antes de que se descubriera la insulina(7). Aunque la Diabetes Mellitus ha sido reconocida desde hace muchos siglos, los principales avances no se han logrado hasta el descubrimiento de la insulina, la comprensión de la diabetes y del metabolismo; cuando por fin hubo una definición clara o ampliamente aceptada del estado diabético. En 1980, la Organización Mundial de la Salud a través de un Comité de Expertos en la Diabetes Mellitus(8), define el estado diabético como “*un estado de hiperglucemia crónica que puede ser el resultado de muchos factores ambientales y genéticos actuando conjuntamente*”. La hiperglucemia se debe a defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambas. Este desequilibrio provoca alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas. Entre los principales efectos de la Diabetes Mellitus se encuentran daños a largo plazo, disfunción e insuficiencia de varios órganos.

La falta, o ineficacia, de la insulina en las personas con diabetes significa que la glucosa continúa circulando en la sangre.

Durante mucho tiempo no existió un criterio unitario de su diagnóstico y no fue hasta el año 2000 cuando la National Diabetes Data Group [NDDG] de la Asociación Americana de Diabetes [ADA], planteó los criterios de diagnóstico que son asumidos hoy día por la mayoría de la comunidad científica(9). A partir de aquí, cada año, este grupo de expertos revisa y actualiza dichos criterios, así como las recomendaciones clínicas y estándares de asistencia basados en la mejor evidencia disponible.

### **Importancia de la Insulina**

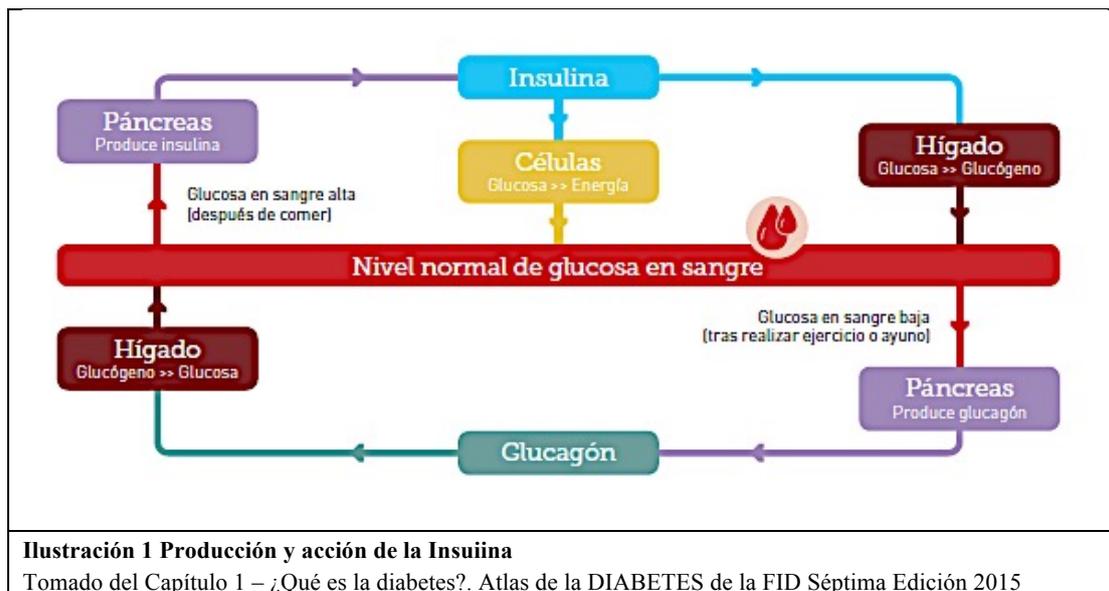
La insulina es una hormona que se produce en el Páncreas. Permite a la glucosa entrar en las células del cuerpo, donde se convierte en energía. Las personas con diabetes tipo 1 no pueden sobrevivir sin dosis diarias de insulina. Algunas personas con diabetes tipo 2 o diabetes gestacional también necesitan tratamiento con insulina.

En Canadá en 1921, el científico Frederick Banting y el estudiante de medicina Charles Best aislaron una sustancia en el Páncreas de los perros, que llamaron Isletín, y que conocemos ahora como insulina. En una serie de experimentos, encontraron que los perros con el Páncreas extirpado se podían mantener con vida con inyecciones de Isletín. Al día siguiente, tras mucho trabajo en el laboratorio para purificar insulina extraída del feto de un ternero, un niño de 14 años llamado Leonard Thompson se convirtió en la primera persona con diabetes en recibir una inyección de insulina, y su condición mejoró significativamente. Antes de la utilización de la insulina, las personas con diabetes tipo 1 eran puestos en ayuno y no tenían esperanzas de sobrevivir.

La noticia del éxito de la insulina se propagó de forma rápida y la demanda del fármaco se disparó en todo el mundo. Desde entonces, grandes avances se han realizado en investigación y desarrollo. Sin embargo, casi un siglo tras su descubrimiento, personas con diabetes tipo 1 de muchas partes del mundo no tienen acceso a insulina, porque no pueden pagarla o porque no está disponible fácilmente, y como resultado mueren poco después de desarrollar diabetes tipo 1.

## **1.2. Definición y descripción de la Diabetes Mellitus**

La diabetes es una enfermedad metabólica caracterizada por la hiperglucemia resultante como consecuencia de la inadecuada secreción de insulina, la acción de la insulina, o ambos. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daño a largo plazo, disfunción e insuficiencia de diferentes órganos, especialmente los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos.



Varios procesos patógenos están implicados en el desarrollo de la diabetes. Estos van desde la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas con la consiguiente deficiencia de insulina hasta anomalías que resultan en resistencia a la acción de la insulina(10). La base de las anomalías en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas en la diabetes es la acción deficiente de la insulina en los tejidos diana(11). La insuficiencia de la acción de la insulina resulta de una secreción inadecuada de insulina y / o de una disminución de las respuestas tisulares a la insulina en uno o más puntos de las complejas vías de acción hormonal. El deterioro de la secreción de insulina y los defectos en la acción de la insulina con frecuencia coexisten en el mismo paciente, ya que a menudo no está claro qué anomalía es la causa principal de la hiperglucemia(12).

Los síntomas de hiperglucemia marcada incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso, a veces con polifagia y visión borrosa. El deterioro del crecimiento y la susceptibilidad a ciertas infecciones también pueden acompañar a la hiperglucemia crónica.

Las consecuencias agudas y mortales de la diabetes no controlada son la hiperglucemia con cetoacidosis el síndrome hiperosmolar no cetósica.

Las complicaciones a largo plazo de la diabetes incluyen retinopatía con pérdida potencial de la visión; nefropatía que conduce a insuficiencia renal; neuropatía

periférica con riesgo de úlceras en los pies, amputaciones y articulaciones de Charcot; y Neuropatía Autónoma que causa síntomas gastrointestinales, genitourinarios y cardiovasculares y disfunción sexual. Los pacientes con diabetes tienen una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares, arteriales periféricas y cerebrovasculares ateroscleróticas. La hipertensión y las anomalías del metabolismo de las lipoproteínas se encuentran a menudo en personas con diabetes.

La gran mayoría de los casos de diabetes se dividen en dos grandes categorías patológicas etiopatogénicas. En una categoría, la diabetes tipo 1, la causa es una deficiencia absoluta de la secreción de insulina. Las personas con mayor riesgo de desarrollar este tipo de diabetes a menudo pueden ser identificadas por la evidencia serológica de un proceso patológico autoinmune que ocurre en los islotes pancreáticos y por marcadores genéticos. En la otra categoría mucho más prevalente, la diabetes tipo 2, la causa es una combinación de resistencia a la acción de la insulina y una insuficiente respuesta compensatoria de la insulina secretora. En esta última categoría, un grado de hiperglucemia suficiente para causar cambios patológicos y funcionales en varios tejidos diana, pero sin síntomas clínicos, puede estar presente durante un largo período de tiempo antes de que se detecte la diabetes. Durante este período asintomático, es posible demostrar una anomalía en el metabolismo de los carbohidratos mediante la medición de la glucosa plasmática en estado de ayuno o después de una sobrecarga oral de glucosa o por la hemoglobina glicosilada [HbA1C].

### **1.3 Criterios diagnósticos de la Diabetes Mellitus**

El criterio más reciente de diagnóstico de DM según la ADA en 2016 son:

- HbA1C  $\geq 6.5\%$ . La prueba se debe realizar en un laboratorio que utilice un método certificado y estandarizado.
- Glucemia en ayunas [GA]  $\geq 126$  mg/dl [7 mmol/L]. El ayuno se define como la no ingesta calórica durante por lo menos 8 horas.
- Glucemia posprandial [después de comer] [GP] 2 horas  $\geq 200$  mg/dl [11.1 mmol/L] durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa [PTOG]. La prueba debe ser realizada con las indicaciones de la OMS, con una carga de hidratos de

carbono equivalente a 75 g glucosa anhidra disuelta en agua. o con 1,75gr. de glucosa por kilo de peso hasta un máximo de 75gr. en niños menores de 14 años.

- Glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dL [11.1 mmol/L] en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia [poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso inexplicable], o crisis de hiperglucemia.
- En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el resultado debe ser confirmado por repetición de la prueba

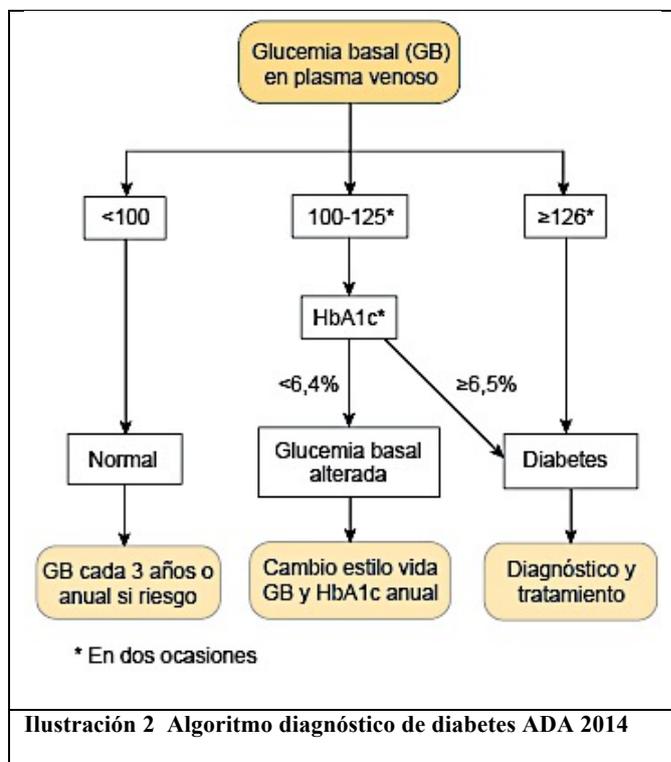
En las tres primeras opciones es necesario confirmar el diagnóstico con una nueva determinación de glucemia en ayunas, sobrecarga oral de glucosa o hemoglobina glicosilada. Para realizar la confirmación es preferible repetir el mismo test que se utilizó en la primera ocasión. La glucemia se determinará en plasma venoso por métodos enzimáticos y la HbA1c siguiendo un método trazable(12-14). No se podrá utilizar la HbA1c como test diagnóstico en pacientes con anemia o hemoglobinopatía. (15, 16)

Cuando los niveles de glucemia de un paciente se encuentran elevados pero no alcanzan las cifras diagnósticas de diabetes, se clasifica como:

- **Glucemia basal alterada** [GBA]: paciente con niveles de glucemia en ayunas entre 100-125 mg/dl, según la Asociación Americana de Diabetes (12); y entre 110-125 mg/dl para la OMS
- **Intolerancia a la glucosa** [ITG]: pacientes con niveles a las 2 horas de la SOG entre 140-199 mg/dl
- **Riesgo elevado de desarrollar diabetes**: pacientes con HbA1c entre 5,7-6,4%

En todos ellos es preciso confirmar el diagnóstico realizando una segunda determinación. La GBA, la ITG y la HbA1c entre 5,7-6,4 confieren un riesgo elevado de desarrollar diabetes tipo 2, y también poseen un riesgo cardiovascular aumentado(17-20). Se ha demostrado que modificaciones en el estilo de vida [dieta, suplementos de aceite de oliva virgen extra y frutos secos no salados, ejercicio y control del peso]

reducen este riesgo y también la proporción de pacientes que evolucionan a diabetes(21-25). Este efecto también se ha observado con el uso de fármacos [metformina, acarbosa, orlistat, pioglitazona e insulina], aunque en menor medida que con los cambios en el estilo de vida(22, 26-29)



Aunque no afecta a esta tesis, la mayor innovación en la revisión de los criterios desde 2014 ha sido la incorporación de la HbA1c, como uno de los tres métodos para el diagnóstico de la diabetes [Sección IB diagnóstico de la diabetes] y de la monitorización continua de glucosa [Sección VCA de control de glucosa], lo que indica la constante evolución de la ciencia y tecnología para el diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 1

#### 1.4. Clasificación etiológica de la Diabetes mellitus.

Hoy día, la Diabetes mellitus tipo 1 se clasifica en cuatro grandes grupos etiológicos(29, 30):

1. La diabetes de tipo 1 [debido a destrucción de las células beta y generalmente llevan a deficiencia absoluta de insulina].
2. La diabetes tipo 2 [debido al progresivo defecto secretor de insulina sobre los antecedentes de la resistencia a la insulina].
3. Diabetes Mellitus gestacional [GDM], es la diagnosticada en el segundo o tercer trimestre de embarazo y que no tiene diagnóstico de diabetes pregestacional ni manifiesta claramente síntomas de diabetes.
4. Tipos específicos de diabetes debido a otras causas, por ejemplo, síndromes diabetes monogénica [como la diabetes neonatal MODY [Maturity-Onset

Diabetes of the Young, por sus siglas en inglés], enfermedades del páncreas exocrino [tales como la fibrosis quística], y de drogas químicas o de diabetes inducida [como en el tratamiento del VIH/SIDA o después de un trasplante de órganos].

- *1. Defectos genéticos de la función de las células beta caracterizados por mutaciones en:*
  - Factor de transcripción nuclear del hepatocito [HNF] 4 $\alpha$  [MODY 1].
  - Glucocinasa [MODY 2].
  - HNF-1 $\alpha$  [MODY 3].
  - Factor promotor de insulina [IPF] 1 [MODY 4].
  - HNF-1 $\beta$  [MODY 5].
  - NeuroD1 [MODY 6].
  - Alteraciones del DNA mitocondrial.
  - Conversión de pro insulina a insulina.
  
- *2. Defectos genéticos en la acción de la insulina:*
  - Resistencia a la insulina de tipo A.
  - Leprechaunismo.
  - Síndrome de Rabson-Mendehall.
  - Síndromes de lipodistrofia.
  
- *3. Enfermedades del páncreas exocrino*
  - Pancreatitis.
  - Pancreatectomía.
  - Neoplasias.
  - Fibrosis quística.
  - Hemocromatosis.
  - Pancreatopatía fibrocalculosa.
  
- *4. Endocrinopatías:*
  - Acromegalia.
  - Síndrome de Cushing.

- Glucagonoma.
  - Feocromocitoma.
  - Hipertiroidismo.
  - Somatostatinoma.
  - Aldosteronoma.
- *5. Inducida por fármacos o agentes químicos:*
    - Pentamidina,
    - Ácido nicotínico,
    - Glucocorticoides,
    - Hormona tiroidea,
    - Diazóxido,
    - Agonistas adrenérgicos beta,
    - Tiazidas,
    - Fenitoína,
    - Interferón alfa,
    - Inhibidores de Proteasas,
    - Clozapina,
    - Beta-bloqueantes.
- *6. Infecciones:*
    - Rubéola congénita.
    - Citomegalovirus.
    - Infecciones por virus Coxsackie.
- *7. Formas infrecuentes de diabetes inmunitaria:*
    - Síndrome del “hombre rígido”,
    - Presencia de anticuerpos frente a los receptores de insulina.
- *8. Otros síndromes genéticos:*
    - Síndrome de Down,
    - Síndrome de Klinefelter,
    - Síndrome de Turner,

- Síndrome de Wolfram,
- Ataxia de Friedreich,
- Corea de Huntington,
- Síndrome de Lawrence-Moon-Biedl,
- Distrofia miotónica
- Porfiria,
- Síndrome de Prader-Willi.

Esta clasificación difiere de las anteriores por dos conceptos ineficaces que generaban confusión y controversia:

1. Se descarta el vocablo Diabetes Mellitus insulino-dependiente y no-insulino-dependiente. Los enfermos de Diabetes Mellitus de tipo 2 acaban necesitando tratamiento con insulina para mejorar su control glucémico, generando un alto grado de confusión.
2. Se desecha la edad como criterio clasificador. Por ejemplo, la Diabetes Mellitus de tipo 1 se desarrolla frecuentemente antes de que el individuo cumpla los 30 años de edad, aunque el proceso destructivo de las células beta pancreáticas se puede producir a cualquier edad [se estima que entre el 5% y el 10% de las personas diabéticas mayores de 30 años presentan una diabetes de tipo 1]. Asimismo, la Diabetes Mellitus de tipo 2 puede darse también en niños, especialmente en aquellos que sufren obesidad.

La presencia o no de la enfermedad no es sólo cuestión de la glucosa, sino de la causa que subyace a la enfermedad. Las proteínas llamadas antígenos leucocitarios humanos HLA [por sus siglas en inglés] tienen una fuerte asociación con los isotipos genéticos DQA y DQB.

## **1.5. Características o problemas de la Diabetes Mellitus**

La Diabetes Mellitus suele presentarse con los síntomas clásicos y característicos habituales, pero en sus formas más graves, la cetoacidosis o un estado hiperosmolar no cetósico, puede desarrollar y llevar a estupor, coma y, en ausencia de un tratamiento eficaz, la muerte. La mayor parte del tiempo, los síntomas no son graves, o pueden estar ausentes; en consecuencia, el grado de hiperglucemia es suficiente para causar cambios patológicos y funcionales que pueden estar presentes durante mucho tiempo antes de que se haga el diagnóstico. Entre las complicaciones a largo plazo de la Diabetes Mellitus se encuentran el desarrollo progresivo de la enfermedad con daños en los capilares del riñón y la retina, daño a los nervios periféricos y la aterosclerosis excesiva. Las manifestaciones clínicas de estas complicaciones, por lo tanto, incluyen la nefropatía que puede conducir a insuficiencia renal, retinopatía con ceguera potencial, la neuropatía con riesgo de úlcera del pie, amputación, la afectación de las articulaciones en la artropatía de Charcot. Las personas con diabetes tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, vascular periférica y enfermedad cerebrovascular. La Diabetes mellitus se define así como un conjunto de anormalidades que se caracterizan por un estado de hiperglucemia sostenida. Es una descripción clínica con una definición química, mecanismos patogénicos y diversas explicaciones, que se encuentran detrás de la hiperglucemia mantenida. Los procesos que destruyen las células beta del páncreas, con insuficiencia de insulina y otros que resultan de la resistencia a la acción de la insulina, son parte de un posible grupo de los procesos involucrados en el desarrollo de la diabetes.

Durante toda la historia de la Diabetes mellitus tipo 1 se han realizado numerosos esfuerzos científicos e investigadores encaminados a dar respuesta a las incógnitas que planteaba esta enfermedad, muchas de las cuales aún hoy están por resolver, entre las que se encuentran la causa, medidas de prevención y tratamiento.

La Diabetes mellitus tipo 1 [DM1] como puede apreciarse, es una enfermedad multifactorial en cuya etiología intervienen factores ambientales que interaccionan con un componente de predisposición genética. La destrucción autoinmune de las células de

los islotes pancreáticos se desarrolla en personas con características genéticas de susceptibilidad, asociadas a la presencia de determinados factores ambientales. Constituye un ejemplo de alteración de la tolerancia inmunológica, en la que factores de susceptibilidad y el fallo de mecanismos de protección decantan hacia el desarrollo o no de la enfermedad.

Aunque este tipo de diabetes es de causa autoinmune, constituye el trastorno endocrino-metabólico más frecuente en la infancia y adolescencia y continua siendo el principal tipo de diabetes en el niño. El espectro de diabetes en la edad pediátrica se ha ampliado, incluyendo enfermedades monogénicas como la diabetes neonatal [permanente y transitoria] y las de tipo MODY, así como la emergente diabetes tipo 2 [DM2], asociada a obesidad.

#### **1.5.1 Enfermedad cardiovascular. Hipertensión arterial**

La Enfermedad cardiovascular [ECV] es la principal causa de morbilidad y mortalidad en individuos con diabetes y es el principal contribuyente a los costes directos e indirectos de la diabetes. Los condicionantes comunes que lleva aparejado la diabetes tipo 2, como por ejemplo la hipertensión arterial y dislipidemia, son un claro factor de riesgo de ECV, aún con la diabetes de forma aislada para este riesgo. Se han observado grandes beneficios cuando varios factores de riesgo son abordados por toda la comunidad(31, 32). Existen pruebas que demuestran que las medidas preventivas y educacionales enfocadas a los adultos de los Estados Unidos con diabetes y enfermedad coronaria han mejorado notablemente en el último decenio(33)

La hipertensión es una comorbilidad común en la diabetes, con una prevalencia de hasta el 14-45%%, en relación con el tipo de la diabetes, la edad, la presencia de obesidad y el origen étnico. La hipertensión es un factor de riesgo importante para las enfermedades cardiovasculares y complicaciones microvasculares. En la diabetes tipo 1, la hipertensión es a menudo el resultado de nefropatía subyacente, mientras que en la diabetes tipo 2 generalmente coexiste con otros factores de riesgo cardiometabólico.(34)

## **1.5.2. Complicaciones microvasculares**

### ***Nefropatía.***

Es la disminución lenta y progresiva de la capacidad de los riñones para filtrar los residuos metabólicos presentes en la sangre. La sangre se acidifica, aparece anemia, los nervios se dañan, el tejido óseo se deteriora y aumenta el riesgo de aterosclerosis

La enfermedad renal diabética ocurre entre el 20% y el 40% de los pacientes con diabetes y es la principal causa de enfermedad renal en etapa terminal [ESRD]. Un aumento persistente de la albuminuria entre 30-299 mg/g de creatinina es un indicador precoz de enfermedad renal diabética en diabetes tipo 1 y un marcador para el desarrollo de enfermedad renal diabética en la diabetes de tipo 2. También es un indicador del incremento riesgo de ECV(35-37). Los avances a niveles más altos [300 mg/g] en 5-10 años(38-41), en pacientes con albuminuria persistente, indica una mayor probabilidad de desarrollar enfermedad renal terminal(42, 43)

### ***Retinopatía.***

Es la consecuencia del daño a los vasos sanguíneos de la retina. La retinopatía diabética es una complicación vascular altamente específica de diabetes tipo 1 y tipo 2, con una prevalencia muy relacionada con la duración de la diabetes y el grado de control metabólico. La retinopatía diabética es la causa más frecuente de los nuevos casos de ceguera en adultos de entre 20 y 74 (44) años. Glaucoma, cataratas, y otras afecciones en el ojo, se producen antes y con más frecuencia en las personas con diabetes(45).

Inicialmente se manifiesta como microaneurismas oculares y pequeñas hemorragias [fase no proliferativa], para posteriormente presentarse una daño más severo que genera pérdida de visión [fase proliferativa] y que puede desembocar en ceguera. Otros problemas, como el edema de mácula, pueden presentarse en ambas fases y asociarse a otros trastornos tales como glaucoma, cataratas y desprendimiento de retina.

Además de la duración de la Diabetes Mellitus, los factores que aumentan el riesgo de retinopatía están asociados con la hiperglucemia crónica(46), nefropatía(47), y la hipertensión arterial (48).

## **Neuropatía**

Neuropatía diabética: es la complicación crónica más frecuente de la Diabetes Mellitus. Es definida como *“aquella alteración de la función de los nervios periféricos que ocurre en pacientes con Diabetes Mellitus en ausencia de otras causas de neuropatía periférica”*. Se presenta en torno al 40% - 50% de los diabéticos de más de 10 años de evolución(49, 50).

Es responsable de una gran morbilidad y mortalidad y representa la forma más frecuente de neuropatía en los países desarrollados. El mal control metabólico y el tabaquismo predisponen al desarrollo de la polineuropatía distal(51). Pirart demostró ya en 1978, en un estudio sobre 4400 pacientes, que existe una fuerte asociación entre la frecuencia y gravedad de la neuropatía diabética y la duración y el mal control de la glucemia en la Diabetes Mellitus(52). Aproximadamente un 10% de los diabéticos presentan neuropatía debida a otras causas, al alcohol, las infecciones, los fármacos y las intoxicaciones por metales pesados(53).

Respecto a su etiología, actualmente se barajan varias hipótesis. Una de ellas presupone que la acumulación de glucosa genera un daño [glucotoxicidad] al tejido nervioso (54). Otra teoría apunta a un origen inmunológico; varios auto-antígenos podrían inducir una respuesta del sistema inmune contra el tejido nervioso(55). La hipótesis microvascular apunta a que una insuficiencia en los mecanismos de vasodilatación y vasoconstricción del vasa nervorum, generarían una isquemia a ese nivel, con el consecuente daño nervioso(56-58).

Datos recientes, han sugerido también que los radicales libres, al crear un ambiente de estrés oxidativo, podrían estar también implicados en la génesis de la neuropatía diabética.

Clínicamente, la neuropatía diabética posee unos componentes sensitivo, motor y autónomo. Estos aspectos y la influencia que tienen en el pie, se desarrollarán con detenimiento posteriormente en la sección del Síndrome del Pie Diabético, así como su presentación más limitante, el Pie de Charcot.(59)

## 1.6. Epidemiología

Cuando se considera la información sobre epidemiología de la Diabetes Mellitus tipo 1, cabe puntualizar que, aun tratándose de una enfermedad relativamente frecuente, las tasas de incidencia son bajas. Esto condiciona que para investigar con cierta precisión su incidencia, brotes epidémicos, cambios seculares de incidencia o diferencias geográficas, es necesario analizar bases poblacionales amplias durante períodos prolongados de tiempo, lo que es especialmente difícil en una enfermedad que no es de declaración obligatoria. La detección de los casos se realiza, por tanto, a partir de la declaración por parte de los médicos dedicados a la atención diabetológica, consultas endocrinas y asociaciones de diabetes. Por consiguiente, para mantener vivo un registro es fundamental, aunque también difícil, conseguir esta colaboración y cooperación durante largos períodos de tiempo. Además, los estudios de carácter prospectivo tienen un valor intrínseco superior a los de tipo retrospectivo. Por todas estas razones, los estudios epidemiológicos prospectivos sobre Diabetes mellitus tipo 1 que incluyen una base poblacional extensa y un período de tiempo prolongado son especialmente interesantes, por cuanto permiten detectar datos no evidentes en estudios más pequeños. Un ejemplo de esta situación es el estudio colaborativo europeo en el marco del programa Biomed llamado EURODIAB TIGER, que durante 10 años ha analizado la evolución de la incidencia de Diabetes mellitus tipo 1 en una extensa muestra de la población europea(60), y recogiendo el relevo, el grupo de diabetes a través del estudio DIAMOND y EURODIAB.

Las fuentes primarias suelen ser los hospitales públicos y privados de la comunidad o provincia objeto de estudio y las secundarias son múltiples: asociaciones de diabéticos, servicios de información de Atención Primaria, visados de recetas(61), venta de glucómetros(62), médicos con consultas privadas, compañías de seguros y/o campos de verano para personas con diabetes. Las limitaciones son múltiples: en algunos casos, se basan en datos sólo de pacientes ingresados en hospitales públicos. En ocasiones, pueden existir dificultades añadidas debidas a la complejidad de los datos que se piden en el Registro. Cuantos más datos recojamos, más exhaustivo será el estudio, pero también serán más fáciles los errores y/o aumentará el número de datos incompletos(63).

El primer estudio en nuestra comunidad autónoma, fue publicado por el Grupo de Epidemiología de la Diabetes mellitus tipo 1 de Badajoz en el año 2000 con datos de 1992 a 1996 [recogidos de forma retrospectiva para el periodo 1992-1995 y prospectiva en 1996], utilizando como fuente primaria los datos procedentes de registros hospitalarios y notificaciones por parte de endocrinólogos, internistas y pediatras de todos los hospitales y centros de especialidades de la provincia; y como fuente secundaria, los datos de asociaciones de diabéticos, campamentos y fichas de garantía de los glucómetros. Se recogieron datos de todos los casos de Diabetes mellitus tipo 1 diagnosticados en menores de 29 años, con un grado de exhaustividad global del 99,5%(64).

En 2005 se publicó un trabajo con los datos recogidos en la provincia de Cáceres en menores de 14 años entre 1988 y 1999, con una metodología similar a la utilizada en Badajoz, con un 99,2% de exhaustividad global(65).

Otro estudio retrospectivo realizado en el área de influencia del Hospital de Mérida [Badajoz] con los datos correspondientes al periodo 2006-2008 encontró, en pacientes de edad inferior a 14 años, una incidencia media anual de 22 casos /10<sup>5</sup> habitantes año y una prevalencia al final del periodo de 0,95 casos/1.000 habitantes. El 34,6% de los pacientes presentó cetoacidosis diabética al inicio(66).

En el año 2013 se han comunicado los datos de incidencia de Diabetes mellitus tipo 1 en menores de 14 años para el periodo 1996-2011, siendo ésta de 22 casos /10<sup>5</sup> habitantes año en la provincia de Cáceres y de 21 c/105h-a en la de Badajoz. No se encontró un incremento significativo de la incidencia a lo largo del periodo estudiado(67, 68).

El último estudio llevado a cabo en Extremadura en el periodo 2003-2007, arroja una tasa de incidencia ajustada global fue 25,2 sin diferencias significativas por sexo o provincias. Por grupos de edad, fueron 20,2 para los de 0-4 años, 24,8 para edades comprendidas entre 5-9 años, y 30,0 para edades comprendidas entre 10-14 años, con un RR de 1,67 IC [95%: 1,18 a 2,36; p = 0,004] para los niños de 10-14 años en relación a los 0-4 años de edad.(69)

Los Registros basados en la población general suponen los métodos más exhaustivos para obtener datos completos sobre la incidencia de la enfermedad y para monitorizar las tendencias a lo largo del tiempo. Los más conocidos sobre Diabetes mellitus tipo 1 se iniciaron en diversas áreas de Europa y EE. UU. en la segunda mitad del siglo XX y han aportado la mayoría de los datos en las últimas dos décadas. No obstante, la fiabilidad de los mismos es variable, ya que los métodos de recogida de información son diversos y, a menudo, incompletos. Para mejorarlos, se ha recomendado desarrollar un sistema de vigilancia nacional similar a los del cáncer, haciendo obligatoria la declaración de todos los casos de diabetes de tipo 1 y, posteriormente, buscar los factores ambientales implicados mediante una aproximación de colaboración a nivel mundial.(63)

#### **1.6.1. Panorama internacional.**

En el año 2013, la Federación Internacional de Diabetes [IDF] ofrece los datos procedentes de 219 países repartidos por todo el mundo. La incidencia de diabetes de tipo 1 en niños de 14 años oscila desde 0,1/100.000 habitantes/año en Papúa Nueva Guinea y Venezuela hasta 57,6/100.000 habitantes/año en Finlandia. Para Europa, las cifras se sitúan entre 1,2 en Uzbekistán y los 57,6 de Finlandia. Previamente, el Grupo EURODIAB(70), en agosto del 2012, proporcionó los datos del período 2004-2008 de 23 centros hospitalarios pertenecientes a 19 países europeos [no figura Finlandia]. Las cifras por 100.000 habitantes y año oscilaron entre 5,8 de Macedonia y 36,6 de Suecia. Los resultados aportados representan una variación de 576 veces entre las poblaciones analizadas a nivel mundial y de 48 veces a nivel europeo. Esto puede deberse a las diferentes etnias y, en este caso, demostraría un grado distinto de susceptibilidad genética a la diabetes, o bien ser debida a una exposición diferente a factores de riesgo ambientales.

Para España, el Atlas de la IDF da una incidencia global de 20,6 en menores de 15 años. Además, se han publicado datos de casi todas las comunidades autónomas. La incidencia en la comunidad más afectada es Castilla-La Mancha es de 27,6(71) que duplica a la de menor en la incidencia, Asturias con 11,5(72), aunque hay diferencias en el período de estudio que pueden ser determinantes. También se han publicado datos de

incidencia por provincias o áreas de salud en el resto de comunidades autónomas, sin que las cifras aportadas dieran diferencias (65, 73, 74)

A medida que se va ampliando el límite de edad al inicio, incluyendo a individuos adultos para el estudio de incidencia, las publicaciones van disminuyendo y son muy pocas las que proporcionan datos sin límite de edad. El estudio de Rochester, en Minnesota, aporta datos de incidencia entre 1960 y 1969 desde los 0 a los 70 años(75). Los autores indican que la incidencia oscila entre 6,9 y 26,9 casos por cada 100.000 habitantes y año, dependiendo del grupo de edad. También Landi-Olsson et al.(76) aportaron, en 1990, datos de Malmö, con pacientes de todas las edades.

No hay muchos estudios posteriores que analicen la incidencia de diabetes mellitus de tipo 1 desde el nacimiento hasta la vejez. En Navarra, han estudiado recientemente la incidencia a lo largo de la vida. La cifra observada es de 8,7/100.000 habitantes-año [IC del 95%, 7,4-10,1](77)

Se lleva advirtiendo en los últimos años por diversos autores y en diferentes países, el incremento desmesurado de la incidencia de la enfermedad (78, 79). Dicho incremento, lo podríamos denominar como un fenómeno global, que afecta a todos los países y a todos los estatus sociales. Se ha registrado un incremento de Diabetes mellitus tipo 1 en el periodo 1990-1999 del 2,8% por año a nivel mundial según el estudio DIAMOND (80) y de 3,2% en Europa el grupo EURODIAB(60) en menores de 14 años.

Disponer de un sistema ágil y fiable de vigilancia epidemiológica de la DM1 es una estrategia marcada a nivel internacional, que debería ser indispensable como instrumento en todos los Sistemas de Salud.

La gran mayoría de pacientes que debutan con Diabetes mellitus tipo 1 en la edad pediátrica y adolescente, requieren hospitalización(81).

### **1.6.2. Incidencia mundial de la diabetes tipo 1 infantil.**

Se ha confirmado que la variación global de la incidencia de la diabetes tipo 1 en los niños de 14 años de edad es grande(82-86). Entre las poblaciones caucásicas, la incidencia es mayor que entre los mongoles y los negros, aunque las diferencias geográficas significativas son evidentes en la incidencia dentro de cada grupo étnico principal(83, 85, 87). Se han observado grandes diferencias en la incidencia en las poblaciones caucásicas que viven en una proximidad relativamente cercana y entre las que son genéticamente similares. Por ejemplo, la incidencia en los países nórdicos [Finlandia, Suecia y Noruega] es de 2-4 veces superior a la de Estonia(84) (85, 88, 89) y 2-3 veces superior a la de Islandia (90). Se han reportado grandes diferencias interétnicas en las tasas de incidencia entre las poblaciones judía y árabe en Israel(91).

La variación geográfica en la incidencia parece reflejar la distribución global de las principales poblaciones étnicas, lo que demuestra un grado diferente de susceptibilidad genética a la diabetes entre las poblaciones. Aunque la susceptibilidad genética es necesaria para el desarrollo de la diabetes tipo 1, la etiología de esta enfermedad es multifactorial. La amplia variación global de la incidencia entre y dentro de los principales grupos étnicos sugiere que los factores ambientales son significativos en la etiología de la diabetes tipo 1(92).

Desafortunadamente, nuestro conocimiento acerca de los posibles factores de riesgo ambiental para la diabetes tipo 1 es todavía muy limitado. La mayor parte de la información, sobre la incidencia de la diabetes tipo 1 hasta ahora, ha venido de regiones con una incidencia alta o intermedia, sobre todo en Europa y América del Norte, donde se han establecido varios registros desde mediados de los años ochenta o antes. Los datos de Asia, América del Sur y África siguen siendo escasos. La creación y mantenimiento de registros basados en la población en áreas de muy baja incidencia como América del Sur, Asia y África, son extremadamente difíciles. Cuanto menor sea la incidencia, mayor será la población de vigilancia para obtener estimaciones estables de las tasas. Sin embargo, la disponibilidad de datos fiables y estandarizados sobre la incidencia de diabetes tipo 1 de estas áreas de baja incidencia, es particularmente importante para confirmar que existe una gran variación en la incidencia y que una baja

incidencia en esas áreas es verdadera y no es un resultado de una subestimación de los casos incidentales. Debido a la escasez de información disponible y la limitada investigación sobre las implicaciones para la salud pública de la diabetes tipo 1, la Organización Mundial de la Salud [OMS] comenzó en 1990 el Proyecto Multinacional de Diabetes Infantil (92). Uno de los principales objetivos de este esfuerzo es investigar y monitorizar los patrones de incidencia de la diabetes tipo 1 en niños hasta el año 2000. Además, los subestudios evalúan los factores de riesgo genético asociados a la enfermedad para estudiar la mortalidad y las complicaciones en la diabetes tipo 1.

### **1.6.3 incidencia de Diabetes mellitus.**

Durante los últimos años, diversos autores en diferentes países han llamado la atención sobre un aumento de la incidencia de la enfermedad (93, 94). Onkamo y sus colaboradores en el campo de la epidemiología de la Diabetes mellitus tipo 1, en su artículo ampliamente citado “Worldwide increase in incidence of Type I diabetes-the analysis of the data on published incidence trends” [aumento mundial de la incidencia de la diabetes tipo I, análisis de los datos publicados sobre las tendencias de incidencia], que se publicó hace 16 años, representó el más extenso análisis de las tendencias globales en la epidemiología de la Diabetes mellitus tipo 1, y que incluía una zona geográfica mucho mayor que los estudios anteriores. Los datos confirmaron que hubo un aumento en todo el mundo en la incidencia de diabetes infantil durante la segunda mitad del siglo XX. Las predicciones hechas por el grupo sobre las tasas de incidencia para 2010, apuntaban a un gran aumento. Pero en retrospectiva, estos resultaron ser demasiado conservadores, sobre todo entre los niños más pequeños. Si el aumento de la incidencia en los niños menores de 15 años, ha comenzado a estabilizarse es desconocido. De cara al futuro, se necesitan más datos sobre la epidemiología de la Diabetes mellitus tipo 1 durante toda la vida útil. Además, la epidemiología descriptiva debe complementarse con la información 'etiológica' generadora de epidemiología sobre las causas de las tendencias de incidencia y prevalencia(14)

El incremento de la incidencia de la Diabetes mellitus tipo 1 es un fenómeno global. Se ha registrado un incremento de 2,8% por año a nivel mundial publicado por el grupo de estudio DIAMOND(95) y de 3,2% en Europa [EURODIAB](96) en menores de 15 años durante el periodo 1990-1999. Así mismo, incrementos en la tendencia secular de la

Diabetes mellitus tipo 1 en los países menos desarrollados, han relacionado este aumento con cambios en el estilo de vida.(97)

Esta enfermedad requiere por tanto un enfoque interdisciplinar, ya que comprende numerosos aspectos farmacológicos, nutricionales, educacionales, sociales y psicológicos(20, 98, 99). La OMS considera la Diabetes mellitus como una pandemia que se instaurará velozmente en todo el mundo, y que en un corto plazo de tiempo afectará a un gran número de personas. La OMS(100) estimó en 1999 que el 4% de la población era diabética, para 2006 estimaba que al menos 180 millones de personas en todo el mundo sufrían de diabetes y que este porcentaje subiría al 5.4% para el año 2025; es decir, unos 360 millones de diabéticos en todo el globo terrestre. El aumento de la incidencia y prevalencia no se dirige a ningún grupo étnico concreto, afecta a todas las regiones del mundo sin excepción. Teniendo en cuenta éstas estimaciones, junto con la proyección de que la incidencia mundial, la diabetes casi se duplicará en los próximos 20 años(101-103).

En 2012 esta enfermedad fue la causa directa de unos 1,5 millones de defunciones, de las que más del 80% se produjeron en países de ingresos bajos y medianos. Según las previsiones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de defunción para 2030(103)

### **1.7 Cetoacidosis diabética.**

La cetoacidosis diabética es una de las complicaciones agudas y severas de la Diabetes mellitus. Se produce por el déficit de insulina que causa un aumento de la producción hepática de glucosa, con empeoramiento de su utilización periférica, que incrementa la lipólisis y la producción de cuerpos cetósicos, causando así cetonemia y acidosis metabólica. La acidosis y la hiperglucemia provocan una diuresis osmótica que conduce a la deshidratación y pérdida de electrolitos.

Los tres signos bioquímicos fundamentales de la cetoacidosis diabética son: la hiperglucemia, la acidosis metabólica y la hipercetonemia. Estas son causadas por la combinación de los efectos de la deficiencia intensa de insulina y la secreción excesiva

de hormonas contrarreguladoras que interactúan de modo sinérgico para amplificar los efectos del marcado déficit de insulina.

Según el consenso de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica [ESPE por sus siglas en inglés de European Society for Paediatric Endocrinology] los criterios para la cetoacidosis diabética son: hiperglucemia mayor 200mg/dl, pH venoso menor a 7,3 y bicarbonato menor a 15mmol/L(104).

Podemos clasificar la gravedad de la cetoacidosis en función de los siguientes criterios gasométricos(104).

- Leve: pH venoso 7,30 o bicarbonato 10-15mmol/L.
- Moderado: pH venoso 7,2 o bicarbonato 5-10mmol/L.
- Severo: pH venoso <7,1 o bicarbonato <5mmol/L.

Aunque esta clasificación está consensuada en la actualizada, anteriormente no se consideraba el bicarbonato como elemento discriminador de la cetoacidosis diabética, por lo que en la literatura podemos encontrar una falta de clasificación indicando exclusivamente que hay o no presencia de esta.

Los cambios bioquímicos y fisiológicos en cuestión, movilizan el aporte de sustratos desde el músculo [aminoácidos, lactato, piruvato] y el tejido adiposo [ácidos grasos libres, glicerol] hasta el hígado, glándula en la que son transformados activamente en glucosa [por medio de la gluconeogénesis] y cuerpos cetósicos [beta hidroxibutirato, acetoacetato y acetona] para ser liberados en definitiva hacia la circulación sanguínea. Las tasas de estas sustancias en el organismo exceden enormemente la capacidad de los tejidos para utilizarlo eficientemente, provocando una alteración fuerte en el organismo (105-107).

Las prostaglandinas I<sub>2</sub> y E<sub>2</sub> generadas por el tejido adiposo y que se ven aumentadas en la cetoacidosis diabética, pueden llevar a caída de la resistencia vascular periférica y otros hallazgos comunes como taquicardia, hipotensión, náuseas, vómitos, y dolor abdominal.

El riñón juega un rol clave en el desarrollo de la hiperglicemia y cetoacidosis diabética. El umbral normal para la reabsorción de glucosa es de 180 mg/dl, el cual cuando es excedido determina la salida de glucosa en la orina generando glucosuria. Cuando la función renal es normal y la hidratación es mantenida, la glucosuria previene la elevación significativa de los niveles séricos de glucosa. No obstante, la diuresis osmótica lleva a hipovolemia que eventualmente conduce a una caída de la tasa de filtración glomerular, que a su vez exacerba la hiperglicemia. La diuresis osmótica inducida por glucosuria lleva a anormalidades electrolítico-metabólicas en la cetoacidosis diabética. Agua libre, sodio, magnesio y fosfatos son excretados a la orina con la glucosa. Los cetoácidos actúan como aniones no reabsorbibles que son excretados como sales de sodio y potasio lo que lleva a una depleción de tales iones. No obstante, a pesar de dichas pérdidas de potasio, muchos pacientes cursan con hiperkaliemia. Tal hiperkaliemia resulta de la pérdida del estímulo de la insulina que típicamente mueve el potasio al interior celular y el estado de acidosis que junto al movimiento de agua desplazan el potasio del espacio intracelular al extracelular. Es por ello que la rehidratación y la terapia con insulina redistribuye el potasio al interior celular disminuyendo dramáticamente los niveles séricos de este ion, lo que es un aspecto importante durante el manejo terapéutico de la cetoacidosis diabética.

En definitiva, podemos decir que las consecuencias de la cetoacidosis diabética sobre el equilibrio ácido base y electrolítico del individuo están dados por la presencia de una acidosis metabólica con Anión GAP aumentado [ $>14$ ]; pérdida de 75 a 150 ml/kg de agua [aproximadamente 6 litros en adultos]; pérdida de 7-10 mEq/kg de sodio; alteraciones en la homeostasis del Potasio, en las que puede estar aumentado o disminuido, y alteraciones en la homeostasis del fósforo, que puede estar disminuido.

### **1.7.1 Características de la cetoacidosis diabética**

La cetoacidosis diabética en pacientes jóvenes, los cuales debutan muchas veces de esta forma en una Diabetes Mellitus tipo 1, ingresan generalmente con alteraciones del nivel de conciencia que van desde la simple desorientación y somnolencia hasta el estupor y el coma. Así mismo, tienen un sui generis aliento característico con olor a manzanas, feto cetósico.

Es muy frecuente la presencia de un patrón ventilatorio profundo y variable en cuanto a frecuencia, producto de una marcada acidosis metabólica conocido como respiración de Kussmaul que aun cuando no es patognomónico de la cetoacidosis diabética le es muy característico. Este tipo de respiración puede llegar a confundir al médico al interpretarlo como una disfunción primaria de tipo respiratorio. De ahí que es sumamente importante el examen clínico del paciente en busca de agregados respiratorios y el auxilio paraclínico con medición de niveles de saturación por pulsioximetría, gasometría arterial y radiología torácica que ayude a identificar dicho patrón, o a descartar un cuadro infeccioso respiratorio asociado o causal de la misma cetoacidosis diabética.

El típico dolor abdominal, descrito como difuso, también tiende a desorientar al médico hacia un cuadro abdominal agudo pero que muchas veces desaparece al estabilizar clínicamente al paciente.

No obstante, es importante descartar patologías abdominales como la pancreatitis, apendicitis y colecistitis aguda entre otros.

Los vómitos y la poliuria muy frecuentes, llevan la deshidratación del individuo a extremos tales que pueden desencadenar hipovolemia franca, que a su vez desencadena hipotensión, oliguria e insuficiencia renal aguda, todo asociado a mal pronóstico en estos sujetos.

La frecuencia de presentación de los signos y síntomas por cada 100 casos de cetoacidosis diabética es (108):

SÍNTOMA	PORCENTAJE
• VÍgil o ligeramente estuporoso	84%
• Coma	16%
• Fetor cetónico	82%
• Respiración de Kussmaul	75%
• Hipotermia [Temp.<37.5]	24%
• Dolor Abdominal	75%
• Vómitos	65%

La cetoacidosis se puede presentar en cualquier paciente con diabetes tipo 1 al debut, asociada a una infección, deshidratación, vómitos o enfermedad intercurrente.

El cuadro clínico puede ser muy grave, incluyendo:

- Deshidratación severa.
- Trastornos electrolíticos.
- Estado de shock.
- Alteración del estado neurológico.
- Así como un cuadro similar al de abdomen agudo.

En el lactante, los síntomas y signos que predominan son:

- Irritabilidad y llanto frecuente [expresión de la sed].
- Adelgazamiento.
- Fiebre [por deshidratación].
- Poliuria [pañales pesados y pegajosos].
- Disnea.
- Ocasionalmente puede haber convulsiones.

### **1.7.2 Complicaciones de la cetoacidosis**

El grupo de trabajo de diabetes de la Sociedad Española Endocrinología Pediátrica [SEEP], indica una serie de complicaciones en el desarrollo de la cetoacidosis diabética:

#### **1. Edema cerebral:**

- Complicación poco frecuente [0,5-0,9%] de los niños y adolescentes con cetoacidosis diabética con una elevada mortalidad [21-24%] y morbilidad [secuelas neurológicas graves en el 15-25%].
- Etiología desconocida y probablemente multifactorial.
- Factores de riesgo
  - pCO<sub>2</sub> inferior a 18 mm de Hg.
  - Urea, creatinina, BUN elevados.
  - Menor pH y tratamiento con bicarbonato.

- Se desarrolla con mayor frecuencia durante las primeras 24 horas después de iniciada la rehidratación [4-12h], cuando aparentemente las condiciones generales están mejorando. Durante este tiempo se debe mantener una estricta vigilancia.

Puede acontecer, sin embargo, antes de iniciado el tratamiento.

- Signos/síntomas de alerta de edema cerebral:
  - o Cefalea
  - o Disminución de la frecuencia cardíaca.
  - o Recurrencia de los vómitos.
  - o Cambios en el estado neurológico (intranquilidad, irritabilidad, disminución nivel de conciencia, incontinencia) o signos neurológicos específicos.
  - o Aumento de la presión sanguínea.
  - o Hipoxemia.
  - o Otros cambios más espectaculares tales como convulsiones, papiledema y paro respiratorio son signos tardíos asociados a pronóstico extremadamente grave.
- Manejo del edema cerebral:
  - o Excluir hipoglucemia.
  - o Reducir a la mitad la tasa de infusión de rehidratación hasta que la situación mejore.
  - o Cuidados del niño manteniendo su cabeza ligeramente levantada.
  - o 0.25-1 gr/kg de manitol intravenoso durante 20 minutos [5 ml/kg de solución al 20%]. Si no hay respuesta en 30-60 minutos se puede repetir la dosis. Como alternativa, se puede utilizar suero salino hipertónico [3%], 5-10 ml/kg en 30 minutos.
  - o Trasladar a la unidad de cuidados intensivos tan pronto sea posible.
  - o Si se requiere ventilación asistida, mantener el valor de PCO<sub>2</sub> por encima de 27 mm Hg [3,5 kPa].
  - o Pruebas de neuroimagen, si el niño está estabilizado, para descartar otros eventos intracraneales [hemorragia, trombosis venosa, infarto].

## **2. Hipoglucemia:**

- Por exceso de insulina

Se puede evitar mediante una adecuada monitorización de la glucemia y correcto ajuste en la tasa de fluidos y en la dosificación de la insulina.

### **3. Hipokaliemia:**

- Constituye el trastorno electrolítico más grave durante el tratamiento.
- Los niveles de potasio se reducen por:
  - o Tratamiento insulínico.
  - o Corrección acidosis.
  - o Expansión volumen.
- Clínica: Arritmias, parada cardíaca, debilidad musculatura respiratoria, íleo paralítico, disminución de los reflejos, letargia, confusión...
- Diagnóstico:
  - o Monitorización de los niveles de potasio.
  - o Electrocardiograma: ondas T de bajo voltaje, presencia de ondas U y prolongación del intervalo QT.
- Prevención: Reposición adecuada de las pérdidas.
- Tratamiento: Administración potasio.

### **4. Neumonía aspiración:**

- Se puede evitar mediante la colocación de SNG en niños con vómitos y alteración del nivel de conciencia.

### **5. Otras complicaciones: Requieren tratamiento específico**

- Dolor abdominal persistente por inflamación hepática/gastritis/retención urinaria.
- Cuidado con la apendicitis, puede pasar desapercibida por confundirse con el dolor abdominal que presentan los pacientes con cetoacidosis.
- Neumotórax.
- Neumomediastino.
- Edema pulmonar.
- Infecciones inusuales.

## **1.8. Conjunto Mínimo Básico de Datos**

El CMBD [Conjunto Mínimo Básico de Datos], recoge al alta hospitalaria el diagnóstico, la edad, sexo, fecha de nacimiento, fecha de ingreso y alta hospitalaria entre otros. El CMBD nace de la carencia de información disponible y ofrece la oportunidad de recoger de manera sistemática unos datos básicos sobre el proceso asistencial del paciente. La finalidad es brindar un sistema de información, homogénea, exhaustiva y de uniforme calidad, que sea un medio útil tanto para los profesionales sanitarios como para los gestores. Fue creado al amparo del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 14 de diciembre 1987.(69)

La importancia de disponer de información de los enfermos hospitalizados queda reflejada por la recomendación de la OMS, que en 1969 propuso un conjunto básico de datos, que con fines estadísticos, deben ser preparados a partir de la historia de cada enfermo hospitalizado. En el año 1975, el Comité de Información y Documentación en Ciencia y Tecnología de las Comunidades Europeas reconoce la necesidad de desarrollar un Conjunto Mínimo Básico de Datos Europeo, y estudia la capacidad de los centros para generar datos mediante sus propios sistemas de información.

En el Real Decreto 1360/1976, de 21 de mayo, por el que se hace obligatorio el uso, por parte de los establecimientos sanitarios con régimen de internado, de un libro de registro; se define la creación obligatoria por parte de todos los centros de un libro de registro de ingresos y altas hospitalarias. En la Resolución de la Dirección General de Sanidad sobre el libro de registro de enfermos de los establecimientos sanitarios con régimen de internado, ya se indicaba que el motivo era «ampliar los conocimientos del sector hospitalario y servir para el conocimiento estadístico de la morbilidad hospitalaria» y se debían recoger, entre otros el número de historia clínica, la fecha de nacimiento y el sexo, las fechas de ingreso y alta, la petición y el tipo de ingreso así como el diagnóstico al ingreso y al alta y el tipo de alta.

En 1981 la Comunidad Económica Europea desarrolló como copia del modelo americano el European Minimum Basic Data Set [MBDS]. definiendo, con el apoyo de la OMS y el Comité Hospitalario de las Comunidades Europeas, el CMBD al alta

hospitalaria como un núcleo de información mínimo y común sobre los episodios de hospitalización. Posteriormente, el Consejo de Europa lo incluyó como parte integrante del sistema de información hospitalario.

Desde ese momento, cada país ha ido incorporando estas recomendaciones del Consejo de Europa, y en España, su desarrollo y aprobación se llevó a cabo a través del Consejo Interterritorial del SNS que aprobó, en el Pleno celebrado el 14 de diciembre de 1987, el CMBD al alta hospitalaria, como instrumento que garantice la uniformidad y suficiencia de la información recogida para cada episodio asistencial en el conjunto del SNS. Desde entonces el CMBD es obligatorio en su cumplimentación, por ley publicada en el año 1992.

El CMBD supone un extracto impersonal de información administrativa y clínica, que debe ser recogida a partir del informe de alta, al que no sustituye en ningún caso y completada, si es necesario, con la historia clínica. El informe de alta, regulado por Orden del Ministerio de Sanidad y Consumo, de 6 de septiembre de 1984, constituye el documento básico de información para el paciente y para los profesionales de los distintos niveles asistenciales que deben continuar el seguimiento del proceso patológico.

La Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, establece en su artículo 23 que «las administraciones sanitarias, de acuerdo con sus competencias, crearán los registros y elaborarán los análisis de información necesarios para el conocimiento de las distintas situaciones de las que pueden derivarse acciones de intervención de la autoridad sanitaria». En el año 1987, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud [CISNS] decide adaptarse a las recomendaciones internacionales en materia de recogida de información asistencial. De ese modo, aprueba el Conjunto Mínimo Básico de Datos que incluye un conjunto de datos administrativos y clínicos de manera estandarizada por cada contacto asistencial que permita conocer la morbilidad atendida en los hospitales públicos y privados. Por su parte, las comunidades autónomas, en el ejercicio de sus competencias en materia de gestión de la atención sanitaria, han venido desde entonces publicando normas para la implantación de diferentes modelos de CMBD para sus respectivos centros y servicios.

La Ley 16/2003, de 28 mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud, dispone, en su artículo 6, atribuye al Ministerio de Sanidad y Consumo y a los órganos competentes de las comunidades autónomas, de acuerdo con el artículo 43.2 de la Constitución, las funciones de control de las entidades sanitarias no integradas en el SNS, en relación con las actividades de salud pública y en materia de garantías de información, seguridad y calidad, y se requerirá de éstas la información necesaria para el conocimiento de su estructura y funcionamiento. En su artículo 53, que el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad establecerá un sistema de información sanitaria del Sistema Nacional de Salud que garantice la disponibilidad de la información y la comunicación recíprocas entre las administraciones sanitarias. Para ello, en el seno del CISNS se acordarán los objetivos y contenidos de la información. Por otro lado, en el artículo 55 se indica que «el sistema de información sanitaria contemplará específicamente la realización de estadísticas para fines estatales en materia sanitaria, así como las de interés general supracomunitario y las que se deriven de compromisos con organizaciones supranacionales e internacionales, que se llevarán a cabo con arreglo a las determinaciones metodológicas y técnicas que establezca el Ministerio de Sanidad y Consumo, consultado el CISNS. La información necesaria para la elaboración de estadísticas de las actividades sanitarias se recabará tanto del sector público como del sector privado».

En el año 2008 se aprueba en la Unión Europea el Reglamento [CE] n.º 1338/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre estadísticas comunitarias de salud pública y de salud y seguridad en el trabajo, en el cual se sientan las bases para la constitución de un sistema de información sobre salud pública que ofrezca una visión general sobre el estado de salud y sus determinantes así como de los sistemas sanitarios de los Estados miembros.

El Real Decreto 1658/2012, de 7 de diciembre, por el que se aprueba el Plan Estadístico Nacional 2013-2016 [PEN], es el marco normativo que engloba todas las operaciones estadísticas producidas para fines estatales garantizando el suministro al Estado, a la Unión Europea, a las Instituciones y a los usuarios de la información estadística necesaria. El PEN incluye la explotación estadística del CMBD entre las operaciones estadísticas del sector salud.

A lo largo de todos estos años, el conjunto mínimo de la base de datos estatal ha ido incorporando nuevas variables; así, en 1998 se incluyó el tipo de financiación y en 2005 se incluyeron el CIP (código de identificación personal) de las tarjetas sanitarias individuales y la identificación del servicio clínico responsable del alta del paciente.

Asimismo, desde finales de los años noventa, se ha ido integrando en la base de datos del CMBD la actividad ambulatoria, fundamentalmente la relativa a procedimientos quirúrgicos realizados de forma ambulatoria. Posteriormente, y tras sucesivos ensayos de aplicación de los correspondientes modelos de datos, se han ido sumando datos de otras modalidades asistenciales ambulatorias como el hospital de día médico y la hospitalización a domicilio. El resultado de estas experiencias ha servido de modelo para articular, con base en el CMBD estatal, la actual propuesta de estructura del Registro de actividad de atención sanitaria especializada.

En Extremadura, la Orden de 4 de marzo de 2005, por la que se regula el Conjunto Mínimo Básico de Datos al Alta Hospitalaria y Cirugía Mayor Ambulatoria y la Unidad Técnica de referencia CIE 9 MC de la Comunidad Autónoma de Extremadura, indica que será recogido, con carácter obligatorio, por todos los centros sanitarios, públicos o privados, con internamiento y aquellos que sean autorizados bajo la clasificación de Proveedores de Asistencia Sanitaria sin internamiento como Centros de Reproducción Humana Asistida, Centros de Interrupción Voluntaria del embarazo, Centros de Cirugía Mayor Ambulatoria y Centros de Diagnósticos, radicados en esta Comunidad, respecto de todos los pacientes que han tenido un episodio de hospitalización, iniciado con una orden de ingreso y que producen alta y para los sometidos a un procedimiento quirúrgico mayor ambulatorio. Asimismo, constituye objeto de la presente Orden la creación y regulación de la Unidad Técnica de referencia de la CIE 9 MC en Extremadura.

En la Comunidad Autónoma de Extremadura se codifican los procesos a través del CMBD y en la actualidad el porcentaje de codificación al alta se mantiene por encima del 99% en todas las Áreas. (109)

Los datos que contendrá el Conjunto Mínimo Básico de Datos de cada episodio asistencial serán los siguientes:

- Datos relativos al centro:
  - Código de identificación del centro.
- Datos relativos al paciente:
  - Tarjeta Sanitaria Individual o Código de Identificación Personal [CIP].
  - Número de historia clínica.
  - Fecha de nacimiento.
  - Sexo.
  - Residencia (código postal y código INE).
  - Procedencia del ingreso [domicilio, residencia de ancianos, hospital, etc.].
- Datos relativos al proceso asistencial:
  - Financiación de la asistencia prestada.
  - Fecha de ingreso.
  - Circunstancias del ingreso.
  - Diagnóstico principal.
  - Otros diagnósticos.
  - Procedimientos [obstétricos, intervención quirúrgica, procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos que conlleven riesgo para el paciente].
  - Fecha de intervención o parto.
  - Fecha de alta.
  - Identificación de la unidad, sección o servicio que da el alta.
  - Identificación del médico responsable del alta.
  - Circunstancias del alta.
  - Identificación del lugar de destino [incluir la codificación de los centros y residencias sociosanitarias, psiquiátricos].
  - Códigos M [Código de Morfología Neoplasias].
  - Semanas de gestación en partos.

El CMBD constituye pues una importante herramienta para los distintos actores de la empresa sanitaria entre cuyas utilidades cabe destacar:

- Indica las particularidades e incidentes del hospital y del propio servicio o unidad.
- Ofrece conocimientos de las características de la morbilidad de las Instituciones

hospitalarias.

- Genera información útil para la financiación, ordenación y distribución de recursos sanitarios.
- Presenta el punto de partida para la realización de estudios clínicos específicos y de investigación.
- Recoge información de calidad de los procesos asistidos.
- Es un instrumento de diálogo y negociación de objetivos y por ellos de gestión de los propios servicios.
- Aproxima al conocimiento del consumo de recursos por patología.
- Es un sistema homologado a nivel regional y nacional permitiendo disponer de información uniforme y comparable entre los diferentes hospitales y sistemas de salud.
- Permite la introducción de técnicas de agrupación de pacientes y evaluación de costes.
- Sustituye y mejora la información hospitalaria obtenida al crear una base censal del 100% de las altas y desagregar la información a nivel del ámbito hospitalario.

De la calidad de los datos del informe de altas hospitalarias depende la calidad del CMBD y por lo tanto su validez para cumplir sus objetivos de interés para los sanitarios y asignación de los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD).

### **1.8.1 Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD).**

El sistema de Grupos Relacionados con el Diagnóstico se desarrolló en la década de los años sesenta en la Universidad de Yale, de la mano de Fetter y Thompson(110), para facilitar una mejora de la calidad de la asistencia sanitaria(111, 112). Desde 1983 se utiliza en Estados Unidos como sistema de pago prospectivo por la aseguradora Medicare (113). En España se generalizó su implantación en 1997 a través de un proyecto del Ministerio de Sanidad y Consumo para establecer los pesos medios de los Grupos Relacionados con el Diagnóstico(112, 114), aunque algunas autonomías ya lo usaban desde principios de la década de los noventa(114)

Junto a España, en el entorno de la UE utilizan los GDR Portugal, Italia, Bélgica, Francia, Inglaterra, País de Gales, Irlanda, Alemania, Suecia y Noruega(110, 115). Aunque se trata del sistema de financiación más extendido, tiene limitaciones no controladas que se manifiestan por su variabilidad intra e inter GDR, reflejándose de forma clara en la variación en la estancia media hospitalaria entre los diferentes pacientes que pertenecen a un mismo grupo de diagnóstico. Tanto en un mismo centro hospitalario, como si se comparan los otros grupos más habituales de diferentes centros.

Los Grupos Relacionados con el Diagnóstico fueron creados con el objetivo de obtener una clasificación de episodios de hospitalización en función del consumo de recursos y del manejo clínico de pacientes.

El sistema de clasificación por grupos de diagnóstico, se nutre de información que facilita el Conjunto Mínimo Básico de Datos de la historia clínica de cada paciente. Este incluye datos demográficos y clínicos que permiten clasificar episodios de hospitalización y formar grupos de pacientes similares, tanto en términos clínicos como de consumo (111-115)

Es un sistema de clasificación con definiciones clínicamente reconocibles y en la que los pacientes de cada categoría se espera que consuman una cantidad similar de recursos como resultado de un proceso de cuidados hospitalarios parecidos. Cada episodio de hospitalización es asignado a una sola clase caracterizada.

La agrupación de los Grupos Relacionados con el Diagnóstico está diseñada para esperar que los casos que pertenecen a una misma categoría tengan costes y duraciones de estancia hospitalaria similares (112, 113). La homogeneidad de recursos de los Grupos Relacionados con el Diagnóstico significa que es útil computar el coste medio del tratamiento de los pacientes que pertenecen a un determinado grupo. Por consiguiente, esta media se puede utilizar para varios propósitos(112) como por ejemplo el estudio de la casuística o case mix, la comparación entre hospitales (benchmarking), la evaluación de diferencias en las tasas de mortalidad de los pacientes hospitalizados, la ejecución y soporte de guías clínicas (111) (110) que disminuyan la variabilidad en la práctica clínica y la estancia media hospitalaria (116) constituyendo así un sistema de

control de calidad, el pago de casos o la gestión interna y como sistema de planificación (117)

Con la información obtenida se puede determinar si las diferencias halladas se deben realmente a distintos pacientes o bien existen diferencias en el manejo clínico. Será posible describir cuál es la casuística de un periodo determinado, para un determinado hospital o servicio médico y consecuentemente se determinarán los indicadores funcionales, de calidad, coste para cada tipo de pacientes.

Permite obtener balances, en periodos anteriores del mismo hospital o servicio, posibilitándonos conocer las variaciones de estancias medias, mortalidad, reingresos, etc., diferenciando si las variaciones se deben o no a cambios en la tipología de los pacientes tratados. La comparación del hospital o servicio con un estándar óptimo o ideal serviría para identificar las desviaciones y emprender acciones de mejora. Estas comparaciones son muy útiles para identificar: la complejidad de los tipos de pacientes tratados, diferencias en la eficiencia de utilización de camas hospitalarias, desviaciones en los indicadores de calidad y en un futuro las desviaciones en los costes.

Los diagnósticos y los procedimientos recogidos se codifican siguiendo la Clasificación Internacional de Enfermedades, en su modificación clínica [CIE-9-MC] Esta codificación es la que permite en última instancia agrupar los distintos episodios asistenciales atendidos por un hospital en Grupos Relacionados con el Diagnóstico [GRD].

### **1.8.2. CIE 9-MC para la Diabetes Mellitus. Introducción con CMBD**

La clasificación internacional de enfermedades nació en el año 1950 por el Servicio de Salud Pública de EEUU y la Administración de Veteranos de Guerra, para clasificar los archivos hospitalarios. En 1951 la Columbia Presbyterian Medical Center en New York desarrolló el CIE-6. Posteriormente, en 1959 la Asociación de Hospitales americanos y la asociación de archivos médicos de EEUU desarrolla el CIE-7. En 1968 el Servicio de Salud Pública de EEUU desarrolla el CIE-8, realizando una codificación de datos diagnósticos con especial énfasis en morbilidad y mortalidad. En el 1968 la Comisión

sobre actividades profesionales y hospitalarias (CPHA) de Ann Arbor en Michigan publica la adaptación hospitalaria de la ICDA basada en la CIE-8 y en la ICDA-8. En 1973 la CPHA (Commission on Professional and Hospital Activities) publica el H-ICDA-2. En el año 1977 se publica el CIE-9 respaldado por diversas asociaciones médicas americanas, entre ellas: la American Hospital Association, la American Association of Health Data System, la American Record Association, el Council on Clinical Classification, el WHD Center for Classification of diseases for North America, y el National Center for Health Statistics. Ya en el año 1979 se realizan las primeras modificaciones clínicas según consejo de la American Academy of Pediatrics, la American College of Obstetricians and Gynecologists, el American College of Physicians, el American College of Surgeons, la American Psychiatric Association y la Commission on Professional and Hospital Activities.

Como fuente de datos para la codificación y para la clasificación se emplea el CMBD (conjunto mínimo básico de datos).

Se presenta a continuación la descripción para Diabetes y los códigos incluidos en el CIE-9-MC

250 Diabetes Mellitus

+2010

Excluye:

- Diabetes Mellitus neonatal [775.1]
- Diabetes no clínica [790.29]
- Diabetes gestacional [648.8]
- Diabetes secundaria [249.0-249.9]
- Hiperglucemia NEOM [790.29]

La siguiente sub-clasificación del quinto dígito debe emplearse con la categoría 250:

- 0 tipo II o de tipo no especificado, no establecida como incontrolada.
- El quinto dígito 0 es para utilizar en pacientes con diabetes tipo II, aun cuando el paciente requiera insulina.
- Utilizar un código adicional, si procede, para uso [actual] asociado de insulina a

largo plazo V58.67.

- 1 tipo I [tipo juvenil], no indicada como incontrolada 2 tipo II o de tipo no especificado, incontrolada.
- El quinto dígito 2 es para utilizar en pacientes con diabetes tipo II, aun cuando el paciente requiera insulina.
- Utilizar un código adicional, si procede, para uso [actual] asociado de insulina a largo plazo V58.67.
- 3 tipo I [tipo juvenil], incontrolada.

250.0 Diabetes Mellitus sin mención de complicación.

Diabetes Mellitus sin mención de complicación o manifestación clasificable bajo 250.1-

250.9 Diabetes [mellitus] NEOM, Acidosis diabética, Cetosis diabética } sin mención de coma.

250.10 Tipo II o de tipo no especificado, no establecida como incontrolada.

250.11 Tipo I [tipo juvenil], no indicada como incontrolada.

250.12 Tipo II o de tipo no especificado, incontrolada.

250.13 Tipo I [tipo juvenil], incontrolada.

250.2 Diabetes con hiperosmolaridad Coma [no cetósico] hiperosmolar

250.20 Tipo II o de tipo no especificado, no establecida como incontrolada.

250.21 Tipo I [tipo juvenil], no indicada como incontrolada.

250.22 Tipo II o de tipo no especificado, incontrolada.

250.23 Tipo I [tipo juvenil], incontrolada.

250.3 Diabetes con otro tipo de coma.

- Coma diabético [con cetoacidosis].
- Coma diabético hipoglucémico.
- Coma insulínico NEOM.
- *Excluye: diabetes con coma hiperosmolar [250.2]*

250.30 Tipo II o de tipo no especificado, no establecida como incontrolada.

250.31 Tipo I [tipo juvenil], no indicada como incontrolada

250.32 Tipo II o de tipo no especificado, incontrolada

250.33 Tipo I [tipo juvenil], incontrolada

#### 250.4 Diabetes con manifestaciones renales +2008 +

Emplear código adicional para identificar manifestaciones tales como:

- Enfermedad renal crónica [585.1-585.9]
- Nefropatía diabética NEOM [583.81]
- Nefrosis diabética [581.81]
- Glomeruloesclerosis intercapilar [581.81]
- Síndrome de Kimmelstiel-Wilson [581.81]

250.40 Tipo II o de tipo no especificado, no establecida como incontrolada.

250.41 Tipo I [tipo juvenil], no indicada como incontrolada.

250.42 Tipo II o de tipo no especificado, incontrolada.

250.43 Tipo I [tipo juvenil], incontrolada.

#### 250.5 Diabetes con manifestaciones oftálmicas +2008

Emplear código adicional para identificar manifestaciones, tales como:

- Catarata [366.41] ...
- Ceguera [369.00-369.9] ...
- Edema macular diabético [362.07] ...
- Edema retiniano [362.07] ...
- Glaucoma [365.44] ...
- Retinopatía [362.01-362.07] ¿... } diabética

250.50 Tipo II o de tipo no especificado, no establecida como incontrolada

250.51 Tipo I [tipo juvenil], no indicada como incontrolada.

250.52 Tipo II o de tipo no especificado, incontrolada.

250.53 Tipo I [tipo juvenil], incontrolada.

250.6 Diabetes con manifestaciones neurológicas +2010 +

Emplear código adicional para identificar manifestaciones tales como:

- Amiotrofia [353.5]
- Artropatía neurogénica [713.5]
- Gastroparálisis [536.3]
- Gastroparesia [536.3]
- Mononeuropatía [354.0-355.9]
- Neuropatía autonómica periférica [337.1]
- Polineuropatía [357.2] ..... } diabética

250.60 Tipo II o de tipo no especificado, no establecida como incontrolada.

250.61 Tipo I [tipo juvenil], no indicada como incontrolada.

250.62 Tipo II o de tipo no especificado, incontrolada.

250.63 Tipo I [tipo juvenil], incontrolada.

250.7 Diabetes con trastornos circulatorios periféricos +

- Emplear código adicional, si se desea, para identificar manifestaciones tales como:
  - Angiopatia periférica [443.81] ...
  - Gangrena [785.4] ..... } diabética
- Hipoglucemia diabética NEOM Shock hipoglucémico NEOM
- Emplear código adicional, si se desea, para identificar manifestaciones tales como:
  - Cambios óseos diabéticos [731.8]
  - Cualquier úlcera asociada [707.10-707.9]

250.80 Tipo II o de tipo no especificado, no establecida como incontrolada.

250.81 Tipo I [tipo juvenil], no indicada como incontrolada.

250.82 Tipo II o de tipo no especificado, incontrolada.

250.83 Tipo I [tipo juvenil], incontrolada.

250.9 Diabetes con complicación no especificada.

250.90 Tipo II o de tipo no especificado, no establecida como incontrolada.

250.91 Tipo I [tipo juvenil], no indicada como incontrolada.

250.92 Tipo II o de tipo no especificado, incontrolada.

250.93 Tipo I [tipo juvenil], incontrolada.

Utilizado el método de captura-recaptura, consistente en identificar la población de estudio a través de dos fuentes distintas e independientes (una la principal CMBD y la otra, la secundaria, la facturación de recetas), se revisaron las historias clínicas de la totalidad de los pacientes identificados. De ellas se extrajeron los datos para cumplimentar la ficha elaborada al efecto [ANEXO I].

### **1.9. Recetas Médicas del Sistema Nacional de Salud**

La última regulación de la receta médica en España es el Real Decreto 1910/1984, de 26 de septiembre, y desde entonces se ha producido una importante evolución de la asistencia sanitaria y del marco jurídico español y europeo en materia farmacéutica. En particular, la promulgación de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, incorpora nuevas e importantes disposiciones en el ámbito de los medicamentos y de los productos sanitarios ligadas a sus garantías y uso racional que es preciso desarrollar reglamentariamente.

Más recientemente, la Ley 28/2009, de 30 de diciembre, de modificación de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios introduce en nuestro ordenamiento jurídico dos novedades de máxima relevancia: incorpora a los podólogos, junto a los médicos y odontólogos, como profesionales sanitarios facultados para recetar, en el ámbito de sus competencias, medicamentos sujetos a prescripción médica. Al mismo tiempo, contempla la participación de los enfermeros, por medio de la orden de dispensación, en el uso, indicación y autorización de dispensación de determinados medicamentos y productos sanitarios.

Por otra parte, la progresiva utilización de las nuevas tecnologías en el ámbito de la prescripción y dispensación de medicamentos y productos sanitarios, en particular mediante la introducción de la receta médica electrónica, determina la necesidad de que

la normativa sobre esta materia deba ser conforme con los principios y criterios emanados de la Ley 11/2007, de 22 de junio, de acceso electrónico de los ciudadanos a los servicios públicos y disposiciones legales de aplicación, al objeto de posibilitar la creación de una red de comunicaciones que interconecte los sistemas de información de las Administraciones públicas españolas y permita el intercambio de información y servicios entre las mismas.

Por todo ello, se establece un nuevo marco jurídico para la receta médica y la orden de dispensación que posibilita profundizar en la mejora del uso racional de los medicamentos, en los ámbitos público y privado y que, al tiempo que contribuye a la simplificación de la tarea de los profesionales sanitarios, refuerza las garantías de los ciudadanos.

La receta médica y las órdenes de dispensación como documentos normalizados, suponen un medio fundamental para la transmisión de información entre los profesionales sanitarios y una garantía para el paciente, que posibilita un correcto cumplimiento terapéutico y la obtención de la eficiencia máxima del tratamiento, ello sin perjuicio de su papel como soporte para la gestión y facturación de la prestación farmacéutica que reciben los usuarios del Sistema Nacional de Salud.

Por otra parte, se ha desarrollado lo dispuesto en los apartados 6 y 8 del artículo 77 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios en lo referente a la orden de dispensación hospitalaria, para optimizar y promover la calidad y eficiencia de la dispensación a los pacientes externos desde el medio hospitalario, estableciendo los requisitos que han de ser de general aplicación al objeto de asegurar la accesibilidad de todos los ciudadanos, en condiciones de igualdad efectiva en todo el territorio español, a la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.

### **1.9.1 Receta médica electrónica**

La receta médica electrónica es una modalidad de servicio digital de apoyo a la asistencia sanitaria que permite al facultativo emitir y transmitir prescripciones por

medios electrónicos, basados en las tecnologías de la información y comunicaciones, que posteriormente pueden ser objeto de dispensación.

Las comunidades autónomas del territorio nacional presentan diferentes aplicaciones que soportan su sistema de receta electrónica, imposibilitando que un ciudadano pueda obtener su medicación en una oficina de farmacia situada en una comunidad autónoma diferente a aquella donde le han realizado la prescripción.

La movilidad de los ciudadanos en todo el territorio nacional hace necesaria la implantación de un sistema que permita intercambiar la información contenida en una receta entre comunidades autónomas. Esta necesidad es la base de la interoperabilidad de la receta electrónica, que garantiza la circulación de la información para asegurar la prestación farmacéutica en el conjunto del Sistema Nacional de Salud.

La Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del SNS.- trata en su articulado sobre aspectos relacionados con la receta médica electrónica. Atribuye al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad la competencia de garantizar la interoperabilidad y la circulación de los datos de receta electrónica a través de la intranet sanitaria, además del desarrollo del sistema de información sanitaria en el SNS incorporando, entre otros, datos de farmacia y productos sanitarios.

En la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.- se recoge normativa sobre la receta médica, haciendo referencia a la receta médica electrónica.

Más tarde en el Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación.- el capítulo IV está dedicado a “la receta médica electrónica oficial del SNS”, contemplando los criterios generales de su desarrollo, así como la coordinación en el SNS y otros aspectos de interés.

Y finalmente en el Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del SNS y mejorar la calidad y seguridad de las prestaciones.- introduce modificaciones al Real Decreto 1718/2010 de receta médica y órdenes de dispensación.

### **1.9.2 Objetivos de la receta electrónica**

Conseguir que el ciudadano pueda obtener su medicación en cualquier oficina de farmacia del país, independientemente del lugar donde le hayan realizado la prescripción, utilizando la receta electrónica.

- Evitar tareas administrativas al prescriptor en desplazamientos de pacientes fuera de la comunidad autónoma.
- Avanzar en la implantación de sistemas de información, que permitan que las comunidades autónomas conozcan las transacciones que se realizan entre ellas.
- Disponer de un sistema integrado de receta electrónica en el SNS.

### **1.9.3. Características de la receta electrónica(118)**

- Proporcionar el listado de los medicamentos dispensables.- el sistema de receta electrónica dispone de un servicio que proporciona la relación de medicamentos que pueden ser objeto de dispensación en el momento que el paciente acude a la farmacia, junto con el número de envases dispensables para cada uno de ellos.
- Aportar el detalle de los medicamentos dispensables (orden de dispensación de la receta).- servicio que amplía la información previamente proporcionada en relación al medicamento, paciente, prescriptor, etc.
- Consolidar la dispensación.- servicio disponible en el repositorio de receta electrónica de la comunidad autónoma prescriptora que realiza la confirmación de que se ha realizado cada transacción correctamente. Permite dar por finalizado el proceso de dispensación en el extremo que inició la transacción.
- Registro de auditoría.- se realiza un registro de los intercambios realizados para facilitar el proceso de auditoría.

### **1.9.4 Facturación de recetas médicas**

La clasificación de medicamentos utilizada tradicionalmente en España, contaba con bastantes limitaciones, principalmente la imposibilidad de alcanzar el nivel de principio activo. Por ello, se decidió adoptar el sistema de la clasificación de medicamentos

reconocida internacionalmente: la Anatomical Therapeutic Chemical Classification (Clasificación ATC) de la Organización Mundial de la Salud y su unidad de medida: la Dosis Diaria Definida (DDD). Este sistema asigna un código a cada principio activo (o asociación de ellos) y establece un valor de DDD para cada uno, que permite medir el consumo de los diferentes medicamentos de una manera racional y realizar comparaciones entre distintos ámbitos.

La facturación de las Recetas Médicas del Sistema Nacional de Salud se efectúa mediante un listado informatizado, el Nomenclátor, que contiene la relación de los productos que forman parte de la prestación farmacéutica [alrededor de 10.000 productos financiados por la Seguridad Social] cuya actualización efectúa mensualmente la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. El Nomenclátor así elaborado es el que oficialmente se utiliza en la facturación de las recetas y contiene los datos relativos a la identificación del producto farmacéutico, precios y aportación del usuario a aplicar a cada caso, que son los imprescindibles para la facturación y además en algún caso se acompaña de datos de composición del medicamento.

En conjunto y de modo resumido, cada especialidad del fichero tiene la siguiente información:

- Principio activo, codificado de acuerdo a la ATC
- Valor de la DDD [dosis diaria definida]
- Dosis [nº de mg, UI, etc.]
- Unidad en la que se expresa la Dosis [codificada]
- Contenido o tamaño del envase [nº de comprimidos, etc.]
- Forma farmacéutica [codificada]
- Vía de administración [codificada]

El mantenimiento permanente de la Base de Datos Nomenclátor Digitalis, así como la elaboración y el envío del Nomenclátor Digitalis con carácter mensual a las Comunidades Autónomas es asumida por el Instituto de Información Sanitaria que además incorpora las sucesivas actualizaciones mensuales a su página web.

El artículo 107.4 del Texto Refundido de la Ley General de la Seguridad Social [2065/1974 de 30 de mayo] se establece que la Seguridad Social debe concertar con laboratorios farmacéuticos y farmacias los precios y demás condiciones económicas que deberán regir la adquisición y dispensación de productos y especialidades farmacéuticas. Con estos conciertos, renovados periódicamente, se mejoran los instrumentos de gestión y control de la prestación farmacéutica, pues se graban nuevos datos de las recetas, lo que permitirá conocer el consumo farmacéutico por paciente.

#### **1.9.5. Código ATC A10 "Los medicamentos usados en la diabetes".**

El código ATC A10 es un subgrupo terapéutico de la Anatomical Therapeutic Chemical, un sistema de código alfanumérico desarrollado por la OMS para la clasificación de los medicamentos y otros productos médicos. El subgrupo A10 grupo es parte del grupo anatómico A "Aparato Digestivo y Metabolismo."

A10A Insulinas y análogos.

Insulinas y análogos A10AB para inyección, de acción rápida

- A10AC Insulinas y análogos inyectables, de acción intermedia
- A10AD Insulinas y análogos inyectables, acciones intermedias combinan con acción rápida equivalente
- Insulinas y análogos A10AE inyección, de acción lenta
- A10AF Insulinas y análogos para la inhalación
- A10B Drogas para reducir el azúcar en sangre, con excepción de la insulina
- A10BA Biguanidas.
- Derivados de sulfonamida A10BB y urea.
- A10BC Sulfonamidas.
- Asociaciones A10BD de fármacos hipoglucemiantes orales.
- A10BF Inhibiteurs alfa-glucosidasa.
- Las tiazolidinedionas A10BG.
- A10BH dipeptidil peptidasa-4.
- Otro fármaco A10BX que reduce el azúcar en la sangre, que no sea la insulina.

- A10X Otro fármaco utilizado en el caso de la diabetes.
- Aldosa reductasa A10XA.

### **1.10. Tarjeta sanitaria Individual**

La Ley General de Sanidad, aprobada en el año 1986, contempla como principio general del Sistema de Salud la extensión de la asistencia sanitaria pública a todos los ciudadanos españoles y la garantía de igualdad efectiva en el acceso a las prestaciones sanitarias. En 1989 se establece, por Real Decreto, la cobertura de la asistencia sanitaria a las personas sin recursos económicos suficientes, a las que se hace necesario dotar de un documento identificativo individual, puesto que el reconocimiento del derecho se establece, igualmente, a título individual.

La Tarjeta Sanitaria Individual es el documento acreditativo del derecho a la asistencia sanitaria. Se creó con la vocación de unificar el sistema de identificación de cada persona en su condición de usuario de los servicios sanitarios públicos, independientemente del título por el que cada uno pudiera acceder a dicha condición. Esta tarjeta se emite para todos los asegurados y ha ido sustituyendo, a efectos del acceso al sistema sanitario, a la antigua cartilla de la seguridad social que, no obstante, sigue constituyendo la acreditación del derecho a la asistencia sanitaria de los trabajadores y que, por lo tanto, debería ser presentada por éstos para obtener la tarjeta.

La necesidad de contar con un sistema de identificación personal de los usuarios no viene solo dado por lo expuesto anteriormente, sino también por las exigencias derivadas de la propia gestión del sistema sanitario, en términos de conocimiento de las características y distribución la población asegurada. La planificación de los servicios, la asignación de los recursos y la evaluación de la actividad necesitaban un referente claro, que no podía ser otro que los destinatarios, reales y potenciales, de la atención sanitaria. La identificación inequívoca y personalizada de cada usuario es, además, un elemento necesario para la mejora de la calidad de los servicios y para el control de las prestaciones.

Consecuentemente con lo anterior, la tarjeta sanitaria individual y su base de datos, en el ámbito del Instituto Nacional de la Salud, se concibió tanto como una garantía de igualdad de los ciudadanos ante los servicios sanitarios y en la obtención de las prestaciones sanitarias a las que tuvieran derecho, como un sistema de identificación personalizada de cada usuario que aportase la información básica imprescindible para la ordenación y prestación de la asistencia. Además, la tarjeta sanitaria individual, al proporcionar un sistema unívoco de identificación del usuario, permite el registro de las actuaciones sanitarias vinculándolas al mismo, elemento indispensable para la coordinación entre niveles asistenciales, tanto en el manejo conjunto de los procesos clínicos como en cuantas transacciones clínicas se realicen.

El registro sistemático de todas las operaciones asegura la trazabilidad de cada usuario dentro del ámbito del INSALUD. El sistema de tarjeta sanitaria posibilita el control de la información y sirve para alimentar otras aplicaciones informáticas (Digitalis, IT, aplicaciones locales de gestión clínica, conexión con Hospitales, etc.)

El soporte físico es una tarjeta de plástico con banda magnética y/o microchip que, actualmente, contiene los siguientes datos en el anverso:

- Serigrafiados en color sobre el plástico:
  - Comunidad Autónoma donde se emite la tarjeta
  - Entidad emisora (Junta de Extremadura, Consejería de Sanidad y Políticas Sociales)
  
- Estampados en relieve en cinco líneas:
  - Código de identificación de entidad emisora (cite)
  - Código de identificación personal (CIP)
  - N° afiliación seguridad social (NASS)
  - D.N.I. o N.I.E. (n° de identificación de extranjero)
  - Tipo de usuario
  - Fecha de caducidad
  - Nombre y apellidos

### 1.10.1 Código de Identificación Personal. CIP

Cada persona física beneficiaria de los recursos sanitarios posee un código alfanumérico de identificación personal, denominado CIP (Card Holder Identification -CHI- en la terminología del International Patient Cards Standards Council -IPCSC-)

La composición de este código se estableció basándose en un consenso internacional en el ámbito de la IPCSC en el año 1.989, a partir del documento elaborado por el INSALUD a propuesta de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, la Consellería de Sanitat y Consum de la Generalitat Valenciana y el propio INSALUD.

Construido sobre datos estables de la biografía de cada usuario, constituye un referente prácticamente unívoco del mismo. Consta de 16 caracteres alfanuméricos:

AAAA Dos primeras consonantes del primer y segundo apellido

FFFFFF Año, mes, día de nacimiento y sexo (mujer suma 40 al día de nacimiento)

NNN Comunidad Autónoma o País de nacimiento

RR Dígitos de repetición de la secuencia AAAAFFFFFFNNN

C Dígito de control o chequeo

Ejemplo: Juan García García, nacido el 22 de julio de 1.955 en Madrid:

CIP: GRGR550722916012

AAAA = GRGR

FFFFFF = 55 07 22

NNN = 9 16

RR = 01

C = 2

Una persona diferente que se apellidase también García García (u otros apellidos cuyas dos primeras consonantes fueran GRGR) que fuera del mismo sexo, hubiera nacido el mismo día, mes y año y en la misma Comunidad Autónoma, tendría diferente el dígito de repetición RR (01 = solo existe un individuo con una determinada raíz de CIP; 02 = segundo individuo que tiene esa misma raíz del CIP; 03 = tercer individuo que lo tiene, etc.). Al ser diferente el código de repetición también cambia el dígito de control. Todo ello permite, cuando coinciden datos de identificación de personas diferentes, asignar

hasta 99 CIP distintos, lo que cubre ampliamente la casuística.

En la Base de Datos TSI, cada CIP tiene asociados los datos identificativos del usuario, tanto relativos a su aseguramiento como los de domicilio, teléfono, CIAS médico asignado, CIAS médicos y Centros de Atención Primaria asignados anteriormente, etc.

La base de datos de la tarjeta está sometida a un importante control de seguridad. La red que soporta el Sistema de Tarjeta Sanitaria está securizada y el intercambio de información está planteado con las máximas garantías de confidencialidad. Por otro lado, las Unidades Administrativas de los Centros de Salud, como primer y más accesible punto de contacto del ciudadano con los servicios sanitarios, realizan la identificación personalizada de los usuarios, recaban los datos necesarios y proponen su inclusión en la BDC, que dará lugar a la emisión de la tarjeta.



## 2. JUSTIFICACIÓN



## 2. JUSTIFICACIÓN

La incidencia anual de cetoacidosis en el mundo desarrollado y en nuestro país es de alrededor de 4 a 8 episodios por cada 1000 pacientes por año, y la mortalidad representa de forma global hasta un 10%, constituyendo la primera causa de mortalidad infantil en niños con Diabetes mellitus tipo 1 (119, 120).

Se estima que 65000 niños menores de 15 años desarrollan anualmente Diabetes mellitus tipo 1 y, de ellos, el 80% presentan cetoacidosis diabética(80); la incidencia por países varía en función del nivel del mismo y de otras circunstancias tales como los cuidados proporcionados por el sistema de salud, pero hay otros factores de confusión no muy bien estudiados tales como la raza, o el nivel cultural y económico de la familia

Sin embargo, no hay demasiados datos sobre la incidencia de cetoacidosis diabética en el momento del diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1. Las tasas descritas en Europa varían desde el 11% al 64%(121). La frecuencia mundial se ha establecido recientemente entre el 12,8 y el 80%(122), siendo los países con una mayor tasa de presentación Emiratos Árabes, Arabia Saudí y Rumania y los que presentan una menor tasa Suecia, Eslovaquia y Canadá; la diferencia se podría explicar en parte por el producto interior bruto, la latitud, la incidencia de diabetes y el sistema sanitario.

El conocimiento de estas variaciones aporta información para diseñar intervenciones de cara a intentar disminuir estas tasas. La prevención de la cetoacidosis diabética es prioritaria al ser la mayor causa de morbimortalidad en la Diabetes mellitus tipo 1 aunque no esté probado que la mayor gravedad de la presentación clínica, influya en la función residual de las células  $\beta$  y en el control metabólico posterior(123).

La percepción de las características de estos episodios es fundamental en el manejo de los mismos. Los registros sistemáticos de casos son la herramienta ideal para ello, sin embargo, estos registros no existen en nuestro medio. La recogida de datos mediante los registros de altas hospitalarias puede ser un método alternativo y eficaz para ello.

En la actualidad, casi todos los estados de Europa recopilan datos del alta hospitalaria, que proporcionan información crítica para la vigilancia epidemiológica de las enfermedades que producen ingreso hospitalario(124). En España, desde 1987 disponemos de un Registro de Altas de los Hospitales del Sistema Nacional de Salud, que recoge de forma sistemática los datos básicos en el proceso asistencial del paciente, entre los que figuran los diagnósticos al alta, codificados con la novena revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades [CIE-9-MC]. Este registro llamado conjunto mínimo básico de datos [CMBD], ha ido mejorando su calidad a lo largo de los últimos años y en la actualidad es un importante sistema de medida del producto hospitalario y de información sanitaria general(125).

El objetivo del tratamiento es corregir el déficit hidroelectrolítico, detener la formación de cuerpos cetósicos y disminuir la glucosa mediante el uso de insulina. Debe evitarse la corrección rápida del trastorno metabólico para evitar edema cerebral que se produce entre el 0,3 y el 1% de los niños recién diagnosticados (126, 127), siendo particularmente más evidente en los niños menores de 5 años. Además, los niños pequeños están en mayor riesgo de presentar deterioro metabólico(128-131) debido al retraso en el diagnóstico, lo que lleva a un deterioro avanzado en el inicio(132, 133) y / o una etiología más agresiva(134, 135).

## 3. OBJETIVOS



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Principal**

- Analizar la incidencia de la cetoacidosis diabética en menores de 14 años en la Comunidad Autónoma de Extremadura en el periodo 2008 a 2012.

### **2.2. Objetivos Específicos**

- Indicar la incidencia de la cetoacidosis diabética según los datos obtenidos del Conjunto Mínimo Básico de Datos en el periodo de estudio [2008-2012] en la población infantil de 0 a 14 años de Extremadura
- Describir las características de la presentación de la cetoacidosis diabética en Extremadura durante el periodo 2008-2012 en la cohorte de edad de 0 a 14 años en Extremadura
- Valorar el CMBD como fuente de vigilancia epidemiológica de la cetoacidosis diabética en Extremadura en el periodo 2008-2012 en menores de 14 años en Extremadura.



## 4. METODOLOGÍA



## **4. METODOLOGÍA**

### **4.1 Diseño del estudio**

Estudio observacional retrospectivo y descriptivo para el analizar la incidencia de la cetoacidosis en el debut diabético y las características asociadas al diagnóstico en la población de Extremadura durante el periodo 2008-2012 en menores de 15 años.

Se toma como fuente primaria de datos el CMBD de los hospitales de la Comunidad Autónoma de Extremadura, y como fuente secundaria, los datos de facturación de recetas médicas del Servicio Extremeño de Salud de la población menor de 15 años a los que se les haya dispensado algún medicamento del Subgrupo Terapéutico de la Clasificación ATC [Clasificación Anatómica Terapéutica] A10A Insulinas, utilizando la base de datos Nomenclátor Digitalis, publicada por el Ministerio de Sanidad y Política Social.

### **4.2. Población de estudio**

La población total comprende todos los habitantes residentes en la Comunidad Autónoma de Extremadura, según los datos del Instituto Nacional de Estadística, menor de 15 años [ $0 < 15$  años] con los tramos etarios 0-4, 5-9, 10-14

### **4.3. Identificación de los casos**

Se incluirán en el estudio de incidencia todos los pacientes Diabetes mellitus tipo 1 de menos de 15 años en el momento del diagnóstico, diagnosticados entre el 1 de enero 2008 hasta 31 diciembre 2012.

#### **4.4. Criterios de inclusión**

Los criterios de inclusión en el estudio de la cetoacidosis diabética en Extremadura para el periodo 2008 a 2012 son:

- Pacientes residentes en la Comunidad Autónoma de Extremadura al menos, en los últimos 6 meses previos al diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1, menor de 15 años.
- Haber ingresado en un hospital de la Comunidad Autónoma de Extremadura y haber sido diagnosticado de Diabetes mellitus tipo 1 e incluido en el CMBD.
- Constar en los datos de facturación de receta médica del Servicio Extremeño de Salud como receptor de algún medicamento del subgrupo terapéutico oficial A10A, para lo que utilizaremos el CIP.

#### **4.5. Criterios de exclusión**

Los criterios de exclusión utilizados para en el estudio de la CAD en Extremadura para el periodo 2008 a 2012 son:

- Se excluyeron otros tipos de diabetes, diabetes tipo 2 y diabetes secundaria a otros procesos.
- Haber sido ingresado en alguno de los hospitales y ya constar en los registros como usuario consumidor de insulina.
- No vivir en Extremadura [al menos 6 meses antes del diagnóstico]

#### **4.6. Selección de casos.**

Este estudio tanea la posibilidad de utilizar a nivel nacional el registro sistemático y homogéneo de CMBD, como fuente principal para el control y vigilancia epidemiológica de la incidencia de Diabetes mellitus tipo 1 en menores de 14 años. Este trabajo se basa en la captura-recaptura de los datos del CMBD, así como el registro de facturación del consumo de medicamentos del subgrupo terapéutico oficial del Ministerio de Sanidad y Consumo A10A Insulinas como fuente secundaria. Para ello es útil la base de datos de Nomenclátor Digitalis, a través de los datos oficiales de facturación de recetas, al ser así mismo una información estandarizada y disponible.

#### **4.6.1. Selección de casos a través de CMBD**

Tras la obtención de los permisos de acceso oportunos por parte del Servicio Extremeño de Salud para acceder a los datos de CMBD, y recepcionada la información transmitida por parte de los Servicios Centrales del mismo, se procede a la selección de casos incidentes en el periodo de estudio.

Se crea una base de datos con la aplicación de ofimática de Microsoft Excell, desde la que se procede a verificar los criterios de inclusión, eliminando los siguientes:

Incidentes del periodo de estudio mayores de 14 años.

Los incidentes en años anteriores al periodo estudiado. Para ello utilizamos la base de facturación de recetas médicas del Servicio Extremeño de Salud de población menor de 15 años a los que se les haya dispensado algún medicamento del Subgrupo Terapéutico de la Clasificación ATC [Clasificación Anatómica Terapéutica] A10A Insulinas utilizando la base de datos Nomenclátor Digitalis, publicada por el Ministerio de Sanidad y Política Social, correspondiente al año 2002 para eliminar aquellos que no son incidentes por estar recibiendo esta prestación con anterioridad a la fecha de estudio, considerado como motivo de exclusión.

Casos duplicados.

Las historias clínicas son Identificadas a través del CIP. Se coteja que no estén en más de un área u hospital para el mismo incidente. De ésta manera se evita que los casos estén repetidos con más de una historia para las Áreas Sanitarias, o ingresos repetidos. En estos supuestos, el caso es seleccionado por la fecha del primer ingreso.

#### **4.6.2. Selección de casos a través de facturación de consumo de Subgrupo Terapéutico de la Clasificación ATC [Clasificación Anatómica Terapéutica] A10A Insulinas.**

Obtenidos los permisos pertinentes y recepcionada la base de facturación de consumo de fármacos, se procede a identificar aquellos casos que están siendo receptores de insulina, que además cumplen los criterios de edad, ser incidente en el periodo, y no están registrados en el CMBD.

Solicitamos los registros correspondientes al periodo de estudio y además aquellos correspondientes al año previo al estudio, lo que nos permite identificar los casos que en el año 2007 ya estaban en tratamiento con insulina, por tanto eliminados como casos, por no ser incidentes en el periodo de estudio.

Con posterioridad se excluyen aquellos registros en los que no consta el CIP. A continuación identificamos los mayores de 14 años y no se consideran como caso.

Seguidamente, eliminamos de dicha base aquellos casos que estaban recogidos en el CMBD identificados como casos incidentes en el periodo 2008 - 2012. Con la base de facturación del 2007 se extraen los pacientes con los criterios comentados en el párrafo anterior, lo que permitirá a partir de ahora identificar los casos incidentes, es decir aquellos pacientes que son perceptores de la prestación farmacéutica de insulina que aparecen en 2008 pero no estaban en 2007.

Este proceso se repite para cada año de facturación del estudio, es decir, identificando los casos nuevos que aparecen en el año evaluado pero que no constaba en ninguno de los años anteriores.

Esta metodología nos permite identificar los casos que, siendo pacientes en tratamiento con insulina, no han generado ingreso en ningún hospital de nuestra Comunidad, convirtiéndose así en fuente de recaptura.

#### **4.7. Análisis estadísticos.**

La metodología estadística empleada en nuestra tesis es la recomendada en los estudios multicéntricos internacionales. La incidencia se calcula como el número de casos nuevos diagnosticados en el período de observación por cada 100.000 individuos por año, en los diferentes grupos de edad [0-4, 5-9 y 10-14 años]. Los valores de incidencia de cetoacidosis se expresan como valor crudo y estimado con el intervalo de confianza [IC] calculado, asumiendo la distribución de Poisson.

Para el análisis de datos y aplicación de la estadística utilizamos el programa SPSS 15 [Statistical Package for Social Sciences].

La descripción de variables cualitativas se ha hecho atendiendo a la distribución de sus frecuencias.

Para las variables cuantitativas utilizamos la media, mediana, moda y rango, estudios de dispersión como la varianza y desviación típica y distribución de frecuencias agrupadas.

La asociación entre variables cualitativas se ha utilizado el test de Chi cuadrado. La relación entre variables cualitativas y cuantitativas se empleó la “t” de Student.

En la asociación entre cetoacidosis y posibles factores de riesgo se utilizó el riesgo relativo [RR] o la Odds ratio [OR], con un intervalo de confianza del 95 %.

Para el cálculo del grado de exhaustividad en la identificación de los casos se utilizó el método de la captura-recaptura.

El grado de exhaustividad que se alcanza al recoger los casos en los estudios de incidencia y los registros poblacionales, es lo que da validez o no dichos estudios. Se define como el porcentaje total de casos que ha sido identificados. Un estudio de incidencia o un registro se considerará válido cuando el grado de exhaustividad o certeza alcance o supere el 85% o el 90% [131].

Para poder calcular el grado de exhaustividad de la declaración de los casos y para conocer el número real de casos incidentes en la población, se ha utilizado el método de captura-marcaje-recaptura [132].

Este método fue ideado en los años setenta para evaluar la tendencia temporal de la incidencia de la rubéola congénita en Estados Unidos, modificándose posteriormente para estudios epidemiológicos. Es el propuesto y utilizado por los estudios colaborativos internacionales más conocidos [EURODIAB, DERI y DIAMOND]. Consiste en combinar la detección de casos por dos o más fuentes de información claramente independientes.

Esta metodología calcula, según los casos identificados simultáneamente por ambas fuentes, los identificados por la primera pero no por la segunda y los identificados por la segunda pero no por la primera, lo que permite calcular el número de casos no identificados por ninguna de las dos.[133, 134], o lo que es lo mismo, el grado de exhaustividad de las dos fuentes conjuntas.

Para el estudio utilizaremos el método captura-recaptura modificado por Chapman y Seber [135, 136].

Para estimar el número de casos [N]

$$N = \frac{(M + 1)}{m + 1} - 1 \dots$$

N= estimación del número de casos

$$S1 = \frac{M}{N} \times 100$$

M= número de casos en la primera fuente

n= número de casos en la segunda fuente

m= número de casos comunes

$$N = \frac{(M + 1)}{m + 1} - 1$$

S1= tasa exhaustividad fuente 1

S2= tasa exhaustividad fuente 2

S1y2= tasa exhaustividad ambas fuentes

$$S2 = \frac{N}{M} \times 100$$

$$S1y2 = \frac{M + n - m}{N} \times 100$$

Se utilizaron herramientas del paquete ofimático Office 2015, en concreto se procesaron los registros de las historias clínicas en Excel 2015. También se tabularon inicialmente en esta aplicación los datos que se recogieron en la ficha diseñada al efecto, así como los datos de consumo de fármacos a través de receta oficial del Subgrupo Terapéutico de la Clasificación ATC [Clasificación Anatómica Terapéutica] A10A Insulinas, utilizando la base de datos Nomenclátor Digitales del Ministerio de Sanidad y Política Social.

Para la depuración de los registros, buscando posibles duplicados, y la identificación de personas que pudieran tener dos números de historias distintos, se utilizó también la aplicación Excel 2015, duplicidad de datos. Una vez depurados todos los registros se generó un nuevo documento Excel 2015 con todos los datos válidos.

#### **4.8. Aspectos éticos**

En la investigación sanitaria es fundamental garantizar el respeto a los derechos individuales de las personas. Por tanto, es especialmente importante asegurar la confidencialidad y privacidad de los datos cuando se establece un registro sanitario [B.O.E. Ley Orgánica 5/1992, 29 de Octubre de 1992 de regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal y B.O.E. Ley Orgánica 15/1999 del 13 de Diciembre de protección de datos de carácter personal, conocida como LOTARD].

El hecho de disponer de datos de filiación, por otra parte imprescindibles para la identificación de casos y para evitar duplicidades, podría vulnerar el derecho a la intimidad de los pacientes. El registro del CMBD cumple los requisitos cuya finalidad es garantizar la confidencialidad de todos los datos. Esta tesis ha sido revisada y autorizada por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Regional “Infanta Cristina”.



## 5. RESULTADOS



## **5. RESULTADOS**

En este epígrafe se exponen los resultados obtenidos del análisis de las variables relacionadas con las características presentes en el momento del diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 1 y cetoacidosis.

El número de pacientes incluidos en el estudio fue 192, 115 varones y 77 mujeres, con una edad media de 7,73 años, y una desviación típica de  $\pm 3,86$  años.

Algunas variables no pudieron ser analizadas en todos los pacientes. Esta recogida incompleta de datos se debió, principalmente, al extravío de resultados analíticos, fundamentalmente en los pacientes con diagnóstico en los años iniciales del estudio, en los que la informatización de los resultados era parcial.

Además, puesto que el diseño del estudio es retrospectivo, no en todos los pacientes se realizó una anamnesis y una exploración física idénticas ni se solicitaron exactamente las mismas determinaciones analíticas.

Los resultados de cada variable se expresan a lo largo del estudio según el porcentaje válido, referido a los datos recogidos en cada variable, excluyendo del cálculo los datos no recuperados.

### **5.1 Frecuencia. Descripción de los casos observados.**

#### **5.1.0. Algunos datos y descripciones generales sobre la Diabetes mellitus tipo 1 en el estudio.**

Para un mejor entendimiento del estudio llevado a cabo, se aportan algunos datos generales sobre Diabetes mellitus tipo 1 extraídos del análisis de las historias clínicas.

Los menores de 15 años en el periodo estudiado en Extremadura que sufrieron Diabetes mellitus tipo 1 fue de 192, con una distribución por sexos de 115 [60%] casos masculinos y 77 [40%] femeninos.

Por provincia Badajoz ha obtenido un total de 117, 69 hombres [58%] y 48 mujeres [41%] y en Cáceres 75, 46 hombres [61%] y 29 mujeres [39% ].

La distribución por año y área sanitaria observamos que es el área de salud de Don Benito el que recoge la mayor detección de DM1 con 50 casos [26,04%], seguido de Cáceres 38 [19,79%]. A la par se encuentra Coria y Llerena con 16 casos cada uno [8,33%]. Por el contrario es relevante que Badajoz, el núcleo más grande de toda la región solo detecta en el periodo 9 casos [4,69%].

El total anual de casos detectados en el periodo estudiado y grupo de edad mantiene una tendencia estable pero al alza que parece tener un pico descendente tras el inicio del estudio, pero que se recupera rápidamente pasando de 29 [25,22%] a 38 [33,04%] casos al final del periodo. si estratificamos por grupo de edad podemos observar un claro incremento en el grupo de 0-4 años.

En el grupo de las féminas destaca el grupo de 5 a 9 años, seguido de 0 a 4 y de 10 a 14 años. Siendo este ultimo el grupo más estable corresponde y menor variabilidad. Por el contrario el resto de grupos parece hacer un efecto espejo con incrementos y disminuciones contrarias, uno baja y el otro sube.

Respecto al grupo de chicos, a igual que su homóloga femenina, el más estable es el grupo de 10 a 14 años, pero todos ellos sufren una fuerte caída para luego ser remontada, con más variabilidad en el primer grupo de 0 a 4 años.

### **5.1.1 Descripción de los casos observados de cetoacidosis y distribución por Áreas de Salud.**

El número de casos observados de cetoacidosis diabética en menores de 15 años en Extremadura en el estudio fue de 78 casos, con una media de edad de 7,38 años y un índice de confianza de 6,45 a 8,32.

La distribución de casos por área de salud indica que la demarcación de Cáceres es la que aglutina el mayor número de diagnósticos de cetoacidosis con el 23,08%, seguido de Mérida con 19,23%. En contraposición se encuentran Badajoz y Llerena-Zafra con el 5,13% cada una seguida de Plasencia con el 5,69%.

Tabla 1 Distribución de casos por Área de Salud

Área de Salud	Total	Porcentaje
CACERES	18	23,08%
MERIDA	15	19,23%
DON BENITO-V.S.	14	17,95%
CORIA	9	11,54%
NAVALMORAL M	8	10,26%
PLASENCIA	6	7,69%
BADAJOZ	4	5,13%
LLERENA	4	5,13%
Total	78	100

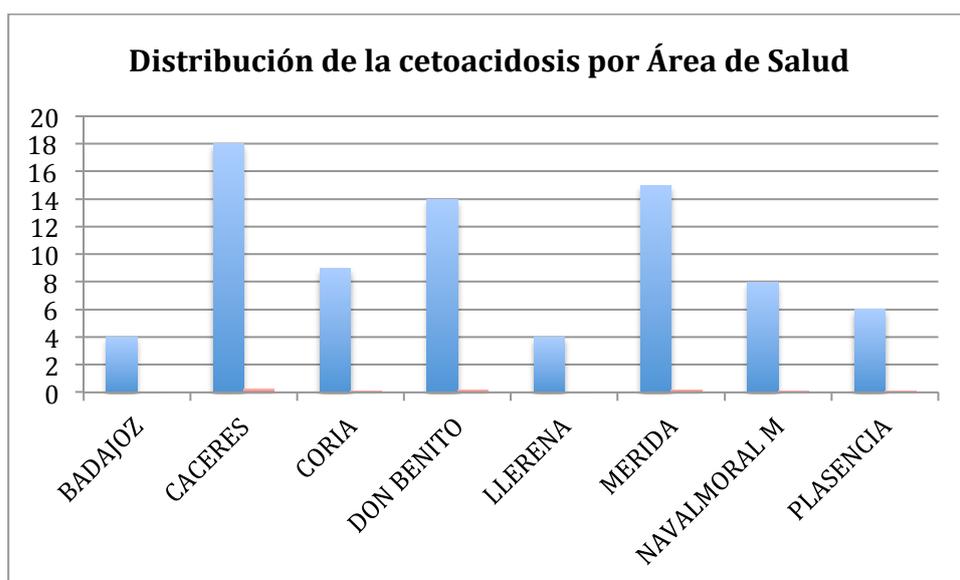


Figura 1 Distribución de la cetoacidosis por Área de Salud

### 5.1.2 Descripción de los casos observados por provincias y género

La distribución por sexos es de 50 casos masculinos [64.10%] y 28 femeninos [35,9%]

El reparto provincial de casos extremeños es:

- 40 para Badajoz de los cuales 28 [70%] son chicos y 12 [30%] chicas.
- 38 casos para Cáceres, de los que 22 [57,9] son chicos y 16 [42,1%] chicas.
- El porcentaje acumulado por provincia es de 51,28% Badajoz y 48,72% Cáceres.

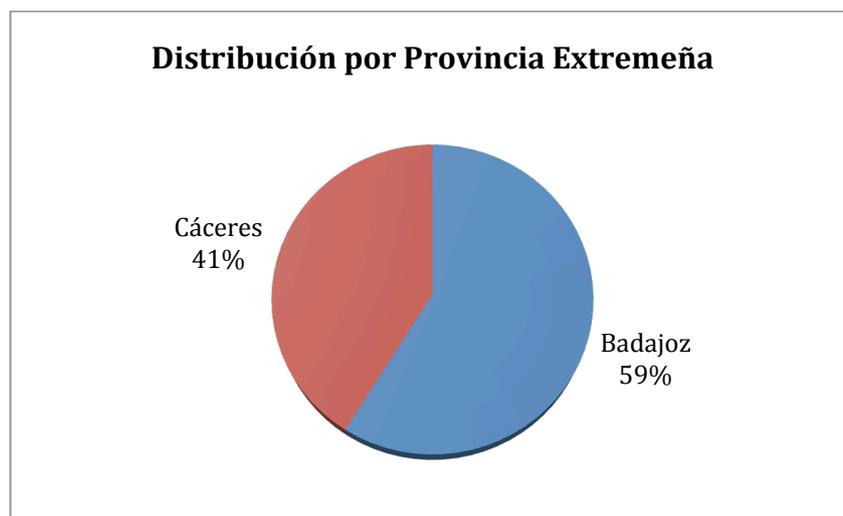


Figura 2 Distribución por provincia extremeña

### 5.1.3 Descripción de los casos observados por provincias, periodo y género.

Se observa el número de casos de cetoacidosis diabética por año y género en Extremadura donde se observa que la frecuencia por género a lo largo de los años ha variado poco.

Tabla 2 Distribución de casos observados por provincia, periodo y género

		2008	2009	2010	2011	2012	TOTAL
Badajoz	Hombre	10	1	3	6	8	28
	Mujer	3	2	2	4	1	12
	Total	13	3	5	10	9	40
Cáceres	Hombre	5	3	3	2	9	22
	Mujer	2	3	3	3	5	16
	Total	7	6	6	5	14	38
Total	Hombre	15	4	6	8	17	50
	Mujer	5	5	5	7	6	28
	Total	20	9	11	15	23	78

#### 5.1.4 Descripción de los casos observados por tramos de edad y provincia.

Se recogieron los datos por tramos quinquenales de edad de 0 a 4 años, de 5 a 9 años, de 10 a 14 años.

En la tabla 3 se observa la distribución por tramos de edad y provincia. El mayor número de casos se produce en el tramo de edad de 10 a 14 años, siendo este grupo mayor en la provincia de Badajoz y el de 0 a 4 años en el de Cáceres.

Tabla 3 Descripción de casos observados por tramo de edad y provincia

	Provincia				Extremadura	
	Badajoz		Caceres			
0 a 4 años	12	30,00%	14	36,84%	26	33,33%
5 a 9 años	11	27,50%	11	28,95%	22	28,21%
10 a 14 años	17	42,50%	13	34,21%	30	38,46%
Total	40	100,00%	38	100,00%	78	100,00%

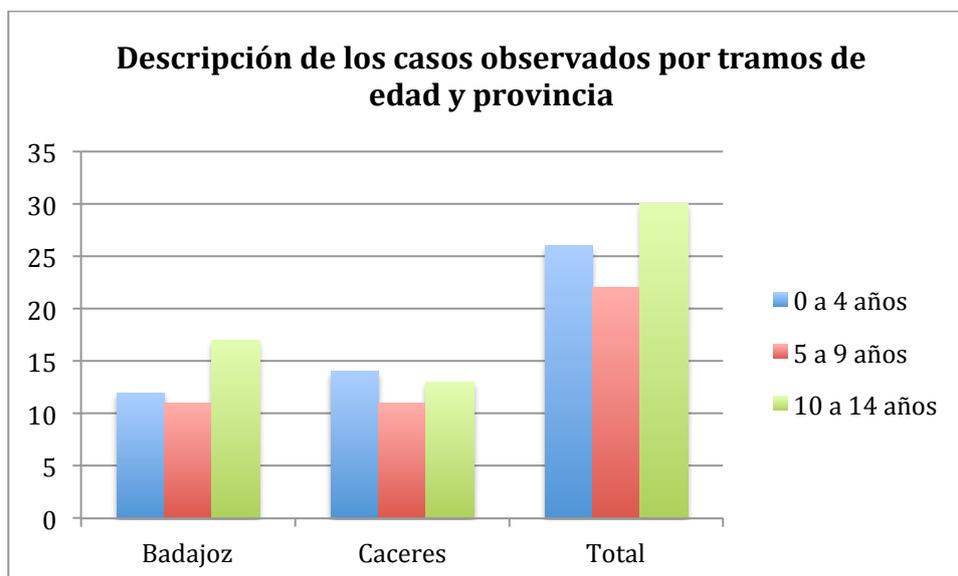


Figura 3 Descripción de los casos observados por tramos de edad y provincia

### 5.1.5 Descripción de los casos de observados por tramos de edad y periodo.

En la serie de estudio de cetoacidosis diabética por periodo y grupo etario podemos observar como la serie de 10 a 14 años es la que más acumulación total tiene, con 30 casos [38,46%]. Por años, el que más casos se detectó fue en 2012 con una cifra de 8 casos [34,78%] para los dos primeros grupo etarios de 0 a 4 años y 5 a 9 años. El de menor detección de cetoacidosis diabética fue 2009 con el 66,66 % para el grupo de 10 a 14 años con 6 casos y ninguno para 0 a 4 años.

Tabla 4 Distribución de los casos observados por tramos de edad y periodo

	2008	2009	2010	2011	2012	TOTAL
0 a 4 años	10	0	5	3	8	26
5 a 9 años	7	3	0	4	8	22
10 a 14 años	3	6	6	8	7	30
Total	20	9	11	15	23	78

## 5.2.Indicencia observada

Para situarnos en el contexto de la realidad de la cetoacidosis, es necesario remitirnos primeramente a los casos de Diabetes Mellitus tipo del estudio para pasar posteriormente al objeto del trabajo.

Incidenca de los casos observados de Diabetes mellitus tipo 1 por provincias, género y tiempo. Durante el periodo 2008-2012, se registraron 192 en Extremadura, correspondiendo a una incidencia media de la diabetes de 23,98 por 100.000 habitantes/año [IC 20,59 – 27,57]. La distribución de la incidencia de la Diabetes mellitus tipo 1 por sexo en Extremadura fue del 27,96 [IC 22,85– 33,07] en los niños y en niñas de 19,78 [IC 15,36– 24,20].

Por provincias, la incidencia en Badajoz fue del 23,36 [IC 18,31– 26,41], correspondiendo el 25,77 [IC 19,67,84 – 31,86] a los niños y 18,78 [IC 13,47 – 24,09] a niñas. En Cáceres del 27,04 [IC 20,92 –33,17], niños 32,04 [IC 22,78 – 41,30] y del 21,68 [IC 13,79 – 29,57] para las niñas. La tasa de incidencia por provincia y género es muy parecida.

Tabla 5 Evolución anual de la tasa estandarizada de incidencia de diabetes por provincia y sexo

		2008	2009	2010	2011	2012	MEDIA	IC [95%]	
Badajoz	Hombre	37,40	9,25	18,62	26,07	37,48	25,77	19,71	31,84
	Mujer	19,67	27,37	17,55	15,68	13,78	18,78	13,47	24,09
	Total	28,75	18,16	18,14	21,06	25,95	22,36	18,31	26,41
Cáceres	Hombre	30,86	23,52	20,87	21,10	63,99	32,04	22,81	41,28
	Mujer	14,76	22,05	22,42	22,52	26,17	21,57	13,72	29,42
	Total	23,18	22,94	21,55	21,78	45,66	26,96	20,86	33,06
Extrema dura	Hombre	35,12	14,33	19,30	24,17	46,56	27,85	22,76	32,94
	Mujer	17,99	25,54	19,22	17,98	18,07	19,76	15,35	24,17
	Total	26,82	19,86	19,30	21,22	32,73	23,96	20,57	27,35

### 5.2.1 Incidencia de los casos observados por provincias, género y tiempo

Durante el periodo 2008-2012 se registraron 78 casos en Extremadura, correspondiendo a una incidencia media estándar de 9,73 % por 100000 habitantes año (IC 7,57 –11,90). La distribución de la incidencia por sexo en Extremadura fue del 12,12 (IC 8,76 – 15,48) en los niños y en niñas de 7,19 (IC 4,53- 9,85) en las niñas.

Por provincias, la incidencia en Badajoz fue del 7,63 (IC 5,27 – 10,00), correspondiendo el 10,46 (IC 6,60 – 14,32) a los niños y 4,70 (IC 2,04 – 7,35) a niñas.

En Cáceres del 13,73 (IC 9,36 – 18,10), niños 15,32 (IC 8,89 – 21,75) y del 11,92 (IC 6,08 – 17,77) para las niñas.

Tabla 6 Evolución anual de la tasa estandarizada de incidencia de cetoacidosis por provincia y Sexo

		2008	2009	2010	2011	2012	MEDIA	IC [95%]	
Badajoz	Hombre	18,85	1,83	5,57	11,13	14,97	10,46	6,60	14,32
	Mujer	5,91	3,90	3,89	7,85	1,95	4,70	2,04	7,35
	Total	12,51	2,85	4,75	9,56	8,66	7,63	5,27	10,00
Cáceres	Hombre	17,49	9,93	10,52	7,12	32,27	15,32	8,89	21,75
	Mujer	7,42	11,02	11,23	11,28	18,77	11,92	6,08	17,77
	Total	12,65	10,56	10,80	9,08	25,80	13,73	9,36	18,10
Extrema dura	Hombre	18,36	4,71	7,25	9,62	20,86	12,12	8,76	15,48
	Mujer	6,44	6,38	6,40	9,02	7,71	7,19	4,53	9,85
	Total	12,55	5,55	6,83	9,34	14,51	9,73	7,57	11,90

### 5.2.1 Incidencia de los casos observados por edad y provincia

Tabla 7 Evolución por grupo de edad de la tasa de incidencia ajustada de cetoacidosis por provincia y sexo

		0-4	5-9	10-14	MEDIA	IC [95%]	
Badajoz	Hombre	1,12	1,00	1,75	3,88	1,97	10,46
	Mujer	0,61	0,61	0,61	1,84	1,36	4,70
	Total	0,44	0,41	0,61	1,46	1,21	7,63
Cáceres	Hombre	5,28	1,98	3,50	10,77	3,28	15,32
	Mujer	2,36	3,78	2,75	8,89	2,98	11,92
	Total	1,95	1,42	1,59	4,96	2,23	13,73
Extremad ura	Hombre	1,10	0,67	1,17	2,94	1,71	12,12
	Mujer	0,54	0,72	0,59	1,84	1,36	7,19
	Total	0,42	0,35	0,45	1,22	1,10	9,73

## 5.2.2 Incidencia de los casos observados por tramos de edad.

### 5.2.2.1 De 0 a 4 años por sexo, año y provincia.

La incidencia en el tramo de edad de 0-4 años en Extremadura fue del 23,96 [IC 20,57 – 27,35] Por sexo, la incidencia en niños fue del 27,85 [IC 22,76– 32,949] y en niñas del 19,76 [IC 15,35– 24,17].

En Badajoz la incidencia en el tramo de edad de 0-4 años fue del 11,56 [IC 5,02– 18,1], en niños fue del 15,13 [IC 4,65– 25,61] y en las niñas del 7,84 [IC 0,16– 15,51].

En Cáceres la incidencia en el tramo de edad de 0-4 años fue del, 33,85 [IC 20,05– 47,65] en niños fue 36,66 [IC 13,94– 59,38] y en las niñas del 15,44 [IC 0,30–30,58].

Tabla 8 Evolución anual de la tasa de incidencia ajustada de cetoacidosis por provincia y sexo del grupo de 0 a 4 años

		2008	2009	2010	2011	2012	MEDIA	IC [95%]	
Badajoz	Hombre	14,42	0,00	3,47	0,00	10,72	15,13	4,65	25,61
	Mujer	7,81	0,00	3,75	3,80	0,00	7,84	0,16	15,51
	Total	5,62	0,00	1,80	0,90	2,80	11,56	5,02	18,10
Cáceres	Hombre	39,62	0,00	26,04	12,85	55,89	36,66	13,94	59,38
	Mujer	14,04	0,00	14,51	14,96	16,13	15,44	0,30	30,58
	Total	13,62	0,00	10,30	6,92	18,73	26,34	12,54	40,14
Extrema dura	Hombre	10,89	0,00	4,52	1,49	11,03	22,43	12,07	32,79
	Mujer	5,02	0,00	3,30	3,36	1,76	10,36	3,18	17,55
	Total	4,03	0,00	1,97	1,19	3,32	16,53	10,18	22,89

Tabla 9 Tabla Grado de cetoacidosis y grupo de edad

Grupo de Edad	Grado de CAD				Total
	Grave	LEVE	Moderado	Normal	
0 a 4 años	2	21	1	24	48
5 a 9 años	2	18	4	52	76
10 a 14 años	6	22	2	38	68
Total	10	61	7	114	192

### 5.2.2.2 De 5 a 9 años por sexo, año y provincia

La incidencia en el tramo de edad de 5-9 años en Extremadura fue del 13,78 [IC 10,77–19,54]. Por sexo la incidencia en niños fue del 13,54 [IC 14,43– 21,54] y en niñas del 14,43 [IC 2,07– 22,32].

En Badajoz la incidencia en el tramo edad de 5-9 años fue del 10,58 [IC 5,31– 16,83] en los niños fue del 13,24 [IC 5,32– 23,04] y en las niñas del 7,82 [IC 0,17– 15,48].

En Cáceres la incidencia en el tramo de edad de 5-9 años fue del 19,82 [IC 14,63– 31,53] y en niños fue del 14,20 [IC 22,74– 28,12] y en las niñas del 25,71 [IC 3,60– 44,76].

Tabla 10 Evolución anual de la tasa de incidencia ajustada de cetoacidosis por provincia y sexo del grupo de 5 a 9 años

		2008	2009	2010	2011	2012	MEDIA	IC [95%]	
Badajoz	Hombre	17,88	0,00	0,00	3,60	3,55	13,24	5,32	23,04
	Mujer	3,84	3,86	0,00	3,80	3,79	7,82	0,17	15,48
	Total	5,56	0,93	0,00	1,85	1,83	10,58	5,31	16,83
Cáceres	Hombre	0,00	0,00	0,00	12,53	37,90	14,20	22,74	28,12
	Mujer	13,48	26,86	0,00	13,57	40,51	25,71	-3,60	44,76
	Total	3,21	6,38	0,00	6,51	19,59	19,82	14,63	31,53
Extrema dura	Hombre	7,54	0,00	0,00	3,05	6,06	13,54	14,43	21,54
	Mujer	3,27	4,90	0,00	3,25	6,48	14,03	2,07	22,32
	Total	2,75	1,18	0,00	1,57	3,13	13,78	10,77	19,54

### 5.2.2.3 De 10 a 14 años por sexo, año y provincia.

La incidencia en el tramo de edad de 0-4 años en Extremadura fue del 18,47 [IC 11,86–25,08] Por sexo, la incidencia en niños fue del 24,83 [IC 14,21– 35,44] y en niñas del 11,35 [IC 4,01– 19,10].

En Badajoz la incidencia en el tramo de edad de 10-14 años fue del 16,19 [IC 8,49–23,89], en niños fue del 23,98 [IC 10,95– 37,02] y en las niñas del 7,85 [IC 0,16–15,54].

En Cáceres la incidencia en el tramo de edad de 10-14 años fue del 22,73 [IC 10,38 –35,09] en niños fue 26,47 [IC 8,13– 44,81] y en las niñas del 18,57 [IC 2,09 –34,84].

Tabla 11 Evolución anual de la tasa de Incidencia ajustada de cetoacidosis por provincia y sexo del grupo de 10 a 14 años.

		2008	2009	2010	2011	2012	MEDIA	IC [95%]	
Badajoz	Hombre	3,23	3,33	6,86	17,05	13,76	23,98	10,95	37,02
	Mujer	0,00	3,75	3,81	7,83	0,00	7,85	0,16	15,54
	Total	0,86	1,77	2,71	6,39	3,69	16,19	8,49	23,89
Cáceres	Hombre	21,66	32,84	10,92	0,00	22,12	26,47	8,13	44,81
	Mujer	0,00	13,64	27,49	13,91	13,89	18,57	2,29	34,84
	Total	6,03	12,20	9,17	3,08	9,27	22,73	10,38	35,09
Extrema dura	Hombre	4,06	5,54	4,23	7,02	8,50	24,83	14,21	35,44
	Mujer	0,00	3,23	4,91	5,01	1,68	11,55	4,01	19,10
	Total	1,10	2,24	2,27	3,06	2,70	18,47	11,86	25,08

### 5.3 Distribución de los casos según el mes de diagnóstico y mes de nacimiento.

Se distingue en la tabla 12 el número de casos de cetoacidosis diabética por año de estudio y por mes del debut. Se presenta la mayor frecuencia en el mes de octubre y noviembre con el 12,82% , seguido de abril, julio y agosto con 10,27%, y menor detección en Mayo y Diciembre con solo el 2,5%.

Cuando hacemos el recuento por mes de diagnóstico y año de debut según la tabla 12, observamos que tan solo tres meses son los que detectan en todo el periodo observado algún caso de cetoacidosis diabética, abril, octubre y noviembre. Estos dos últimos aglutinan el 12,82% cada uno de la serie estudiada.

El representación de casos por mes de nacimiento y mes del debut de la Diabetes mellitus tipo 1 observamos que los meses de Mayo, Junio, Julio y Agosto son los meses de mayor número de casos de nacimiento en contraste con los meses de Octubre, Noviembre, Febrero y Abril que fueron los meses con más casos del debut de la Diabetes mellitus tipo 1 en Extremadura.

Tabla 12 Distribución de la cetoacidosis por mes del diagnóstico y año del debut

MES DIAGNÓSTICO	Año del debut					Total
	2008	2009	2010	2011	2012	
Enero	1	0	0	2	3	6
Febrero	1	0	0	3	3	7
marzo	1	0	0	3	1	5
Abril	1	1	1	1	4	8
mayo	0	0	1	1	0	2
Junio	3	0	2	1	1	7
Julio	4	0	2	1	1	8
Agosto	3	1	1	0	3	8
Septiembre	2	1	1	0	1	5
Octubre	2	2	1	2	3	10
Noviembre	1	4	2	1	2	10
Diciembre	1	0	0	0	1	2
Total	20	9	11	15	23	78

Tabla 13 Distribución de la cetoacidosis por mes del diagnostico

MES DIAGNÓSTICO	cetoacidosis	Porcentaje
Enero	6	7,69%
Febrero	7	8,97%
marzo	5	6,41%
Abril	8	10,26%
mayo	2	2,56%
Junio	7	8,97%
Julio	8	10,26%
Agosto	8	10,26%
Septiembre	5	6,41%
Octubre	10	12,82%
Noviembre	10	12,82%
Diciembre	2	2,56%
Total	78	100,00%

#### 5.4. Distribución de casos de acidosis, cetosis y cetoacidosis.

El tramo de edad con más casos para las tres franjas de edad estudiadas es el de 10-14 años.

Por género, los niños son más numerosos que las niñas [50 a 28] y además tienen un número de casos de cetosis más elevado que en niñas para los tres grupos.

La cetosis en la afección predominantes con 74 casos en Badajoz [25,34%] y 59 [30.72%] en Cáceres. A continuación le sigue con el mismo número de sujetos la Acidosis y cetoacidosis con 40 casos para Badajoz y 38 para Cáceres lo que supone 19% para esta última provincia y 20,83% para la primera.

Por sexo, los chicos en la provincia de Badajoz predominan el grupo de 10 a 14 años en las tres patologías, mientras que en las chicas es el de 5 a 9 años. En Cáceres es el grupo

de 0 a 4 años quien consigue mayor relevancia en las tres patologías, y en chicas hay coincidencia con el de Badajoz, siendo el de 5 a 9 años el que tiene más incidentes.

Tabla 14 Distribución por provincias, sexo y tramos de edad del número de casos de acidosis, cetosis y cetoacidosis.

			Acidosis	Cetosis	CAD
Badajoz	Niños	0 a 4 años	8	13	8
		5 a 9 años	7	13	7
		10 a 14 años	13	22	13
		Total	28	48	28
	Niñas	0 a 4 años	4	9	4
		5 a 9 años	4	10	4
		10 a 14 años	4	7	4
		Total	12	26	12
Cáceres	Niños	0 a 4 años	10	12	10
		5 a 9 años	4	11	4
		10 a 14 años	8	11	8
		Total	22	34	22
	Niñas	0 a 4 años	4	5	4
		5 a 9 años	7	12	7
		10 a 14 años	5	8	5
		Total	16	25	16

Tabla 15 distribución, sexo y tramos de edad del número de casos de acidosis, cetosis y cetoacidosis en Extremadura.

			Acidosis	Cetosis	CAD
Extremadura	Niños	0 a 4 años	18	25	18
		5 a 9 años	11	24	11
		10 a 14 años	21	33	21
		Total	50	82	50
	Niñas	0 a 4 años	8	14	8
		5 a 9 años	11	22	11
		10 a 14 años	9	15	9
		Total	28	51	28
Total		0 a 4 años	26	39	26
		5 a 9 años	22	46	22
		10 a 14 años	30	48	30
		Total	78	133	78

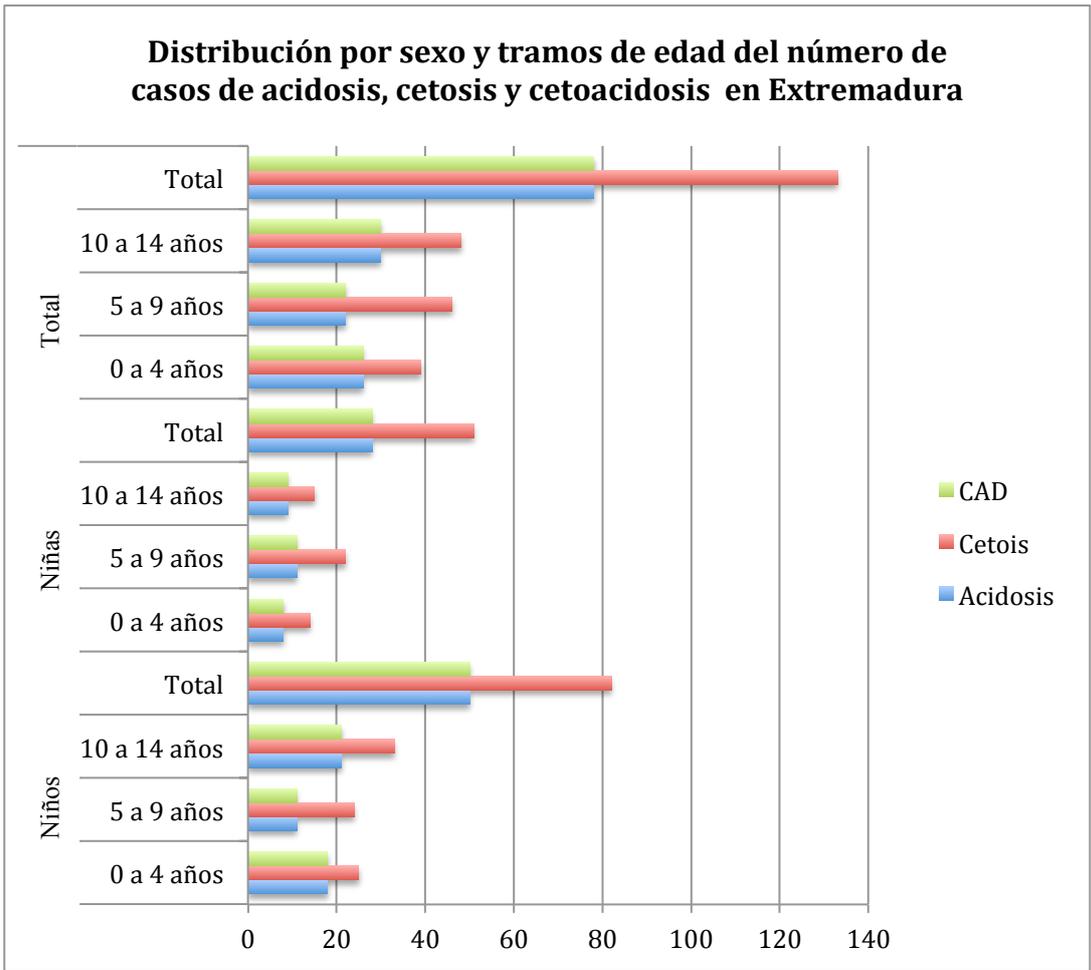


Figura 4 Distribución por sexo y tramos de edad del número de casos de acidosis, cetosis y cetoacidosis en Extremadura

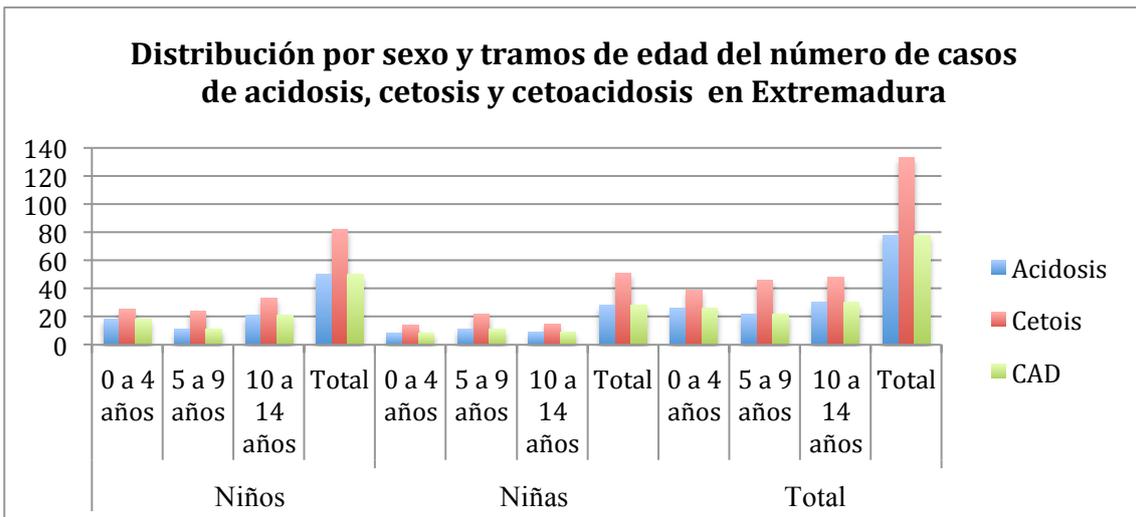


Figura 5 distribución por sexo y tramos de edad del número de casos de acidosis, cetosis y cetoacidosis en Extremadura

#### 5.4.1 Distribución de los casos de cetoacidosis según la acidosis.

El total de los casos que tenían cetoacidosis diabética sufrían también de Acidosis en las pruebas practicadas.

#### 5.4.2 Distribución de los casos de cetoacidosis según la cetosis.

La relación entre la cetoacidosis diabética y Cetosis muestra que el 69,27% sufre ambas complicaciones. el 41,35% de los que tienen cetosis no padecen cetoacidosis. Y por el contrario todos los que tienen cetoacidosis sufren cetosis y acidosis, según de observa en las tablas.

Tabla 16 Distribución de la cetoacidosis y Cetosis

CETOSIS	CETOACIDOSIS		TOTAL
	Sin	Con	
Sin	59	0	59
Con	55	78	133
Total	114	78	192

#### 5.4.3 Distribución de los casos de cetoacidosis según la cetosis y grupo de edad.

De los 192 menores de 15 años diagnosticados de Diabetes mellitus tipo 1 durante este periodo, 144 casos [75%] presentaron cetosis en el debut.

De los 78 casos [54,41%] el grupo de edad menos resistente a desarrollar cetoacidosis diabética y cetosis es el grupo de 5 a 9 años con 30 casos [55,56%], seguido por el etario de 10 a 14 años con 20 sujetos [52,63%] y finalmente el de 0 a 4 años con 9 [40,91%]. Este último grupo por tanto es el más vulnerable a la cetosis y cetoacidosis diabética con el 59,09%.

Tabla 17 distribución de la cetoacidosis según cetosis y grupo de edad

cetoacidosis		Grupo de Edad							
		0 a 4 años		5 a 9 años		10 a 14 años		Total	
Sin CAD	Sin Cetosis	9	40,91%	30	55,56%	20	52,63%	59	
	Con Cetosis	13	59,09%	24	44,44%	18	47,37%	55	
	Total	22	100,00%	54	100,00%	38	100,00%	114	
Con CAD	Con Cetosis	26	100,00%	22	100,00%	30	100,00%	78	
	Total	26	100,00%	22	100,00%	30	100,00%	78	
Total CAD	Sin Cetosis	9	18,75%	30	39,47%	20	29,41%	59	
	Con Cetosis	39	81,25%	46	60,53%	48	70,59%	133	
	Total	48	100,00%	76	100,00%	68	100,00%	192	

#### 5.4.4. Distribución por provincias, tramos de edad y sexo del número casos de acidosis, cetosis y cetoacidosis.

El tramo de edad con más casos para los tres franjas de edad estudiadas es el de 10-14 años.

Por género, los niños son más numerosos que las niñas [50 a 28] y además tienen un número de casos de cetosis más elevado que en niñas para los tres grupos.

La cetosis en la afección predominantes con 74 casos en Badajoz [25,34%] y 59 [30.72%] en Cáceres. A continuación le sigue con el mismo número de sujetos la

Acidosis y cetoacidosis con 40 casos para Badajoz y 38 para Cáceres lo que supone 19% para esta última provincia y 20,83% para la primera.

Por sexo, los chicos en la provincia de Badajoz predominan el grupo de 10 a 14 años en las tres patologías, mientras que en las chicas es el de 5 a 9 años. En Cáceres es el grupo de 0 a 4 años quien consigue mayor relevancia en las tres patologías, y en chicas hay coincidencia con el de Badajoz, siendo el de 5 a 9 años el que tiene más incidentes.

Tabla 18 distribución por provincias, sexo y tramos de edad del número de casos de acidosis, cetosis y cetoacidosis.

			Acidosis	Cetosis	CAD
Badajoz	Niños	0 a 4 años	8	13	8
		5 a 9 años	7	13	7
		10 a 14 años	13	22	13
		Total	28	48	28
	Niñas	0 a 4 años	4	9	4
		5 a 9 años	4	10	4
		10 a 14 años	4	7	4
		Total	12	26	12
Cáceres	Niños	0 a 4 años	10	12	10
		5 a 9 años	4	11	4
		10 a 14 años	8	11	8
		Total	22	34	22
	Niñas	0 a 4 años	4	5	4
		5 a 9 años	7	12	7
		10 a 14 años	5	8	5
		Total	16	25	16

Tabla 19 distribución, sexo y tramos de edad del número de casos de acidosis, cetosis y cetoacidosis en Extremadura.

			Acidosis	Cetosis	CAD
Extremadura	Niños	0 a 4 años	18	25	18
		5 a 9 años	11	24	11
		10 a 14 años	21	33	21
		Total	50	82	50
	Niñas	0 a 4 años	8	14	8
		5 a 9 años	11	22	11
		10 a 14 años	9	15	9
		Total	28	51	28
Total		0 a 4 años	26	39	26
		5 a 9 años	22	46	22
		10 a 14 años	30	48	30
		Total	78	133	78

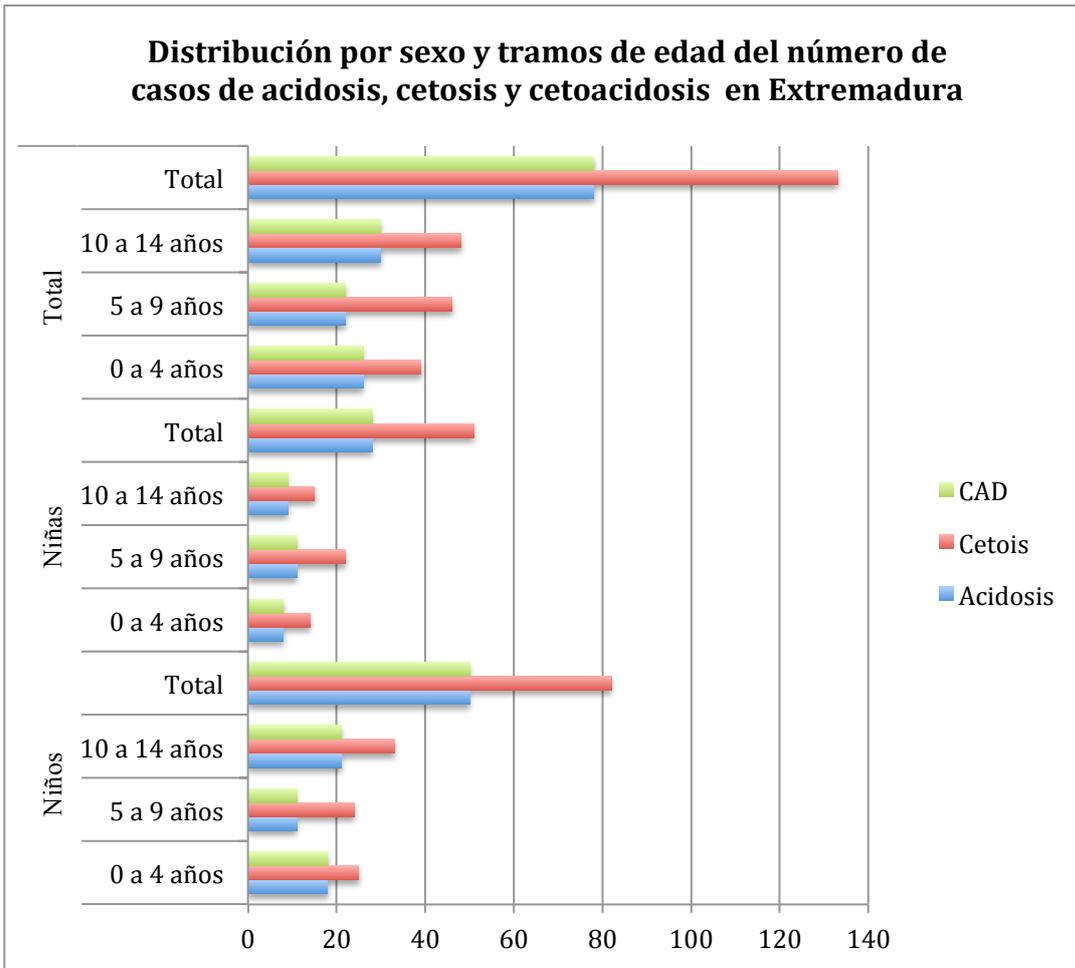


Figura 6 distribución por sexo y tramos de edad del número de casos de acidosis, cetosis y cetoacidosis en Extremadura

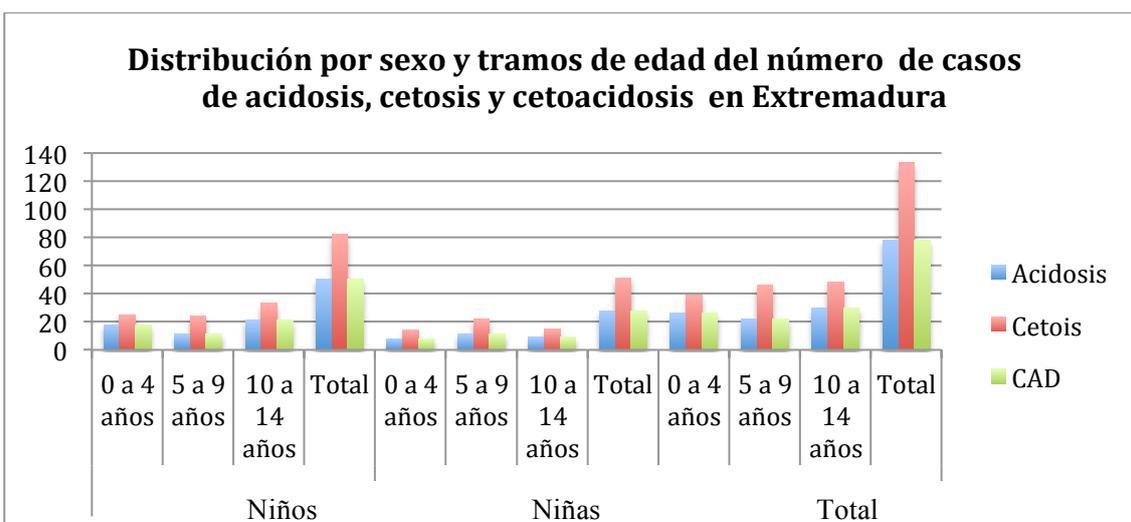


Figura 7 distribución por sexo y tramos de edad del número de casos de acidosis, cetosis y cetoacidosis en Extremadura

## **5.5. Estancia media, cifra de glucemia, cifra de HbA1c**

Estudiamos la edad en la cetoacidosis diabética, la cifra de glucemia, de hemoglobina glicosilada.

### **5.5.1. La estancia media en días desde el debut de DM1 y cetoacidosis hasta el alta hospitalaria**

La estancia media en días desde el debut de Diabetes mellitus tipo 1 hasta el alta hospitalaria fue de 7,73 [IC 95% [7,03 -8,44] [Tabla 5.2.2.1]. Existen valores extremos que quedan fuera de la media

En cuanto la estancia para los que tienen cetoacidosis diabética, es ligeramente mayor 7,85, y en un punto para la mediana, con 7 días [IC95% 6,58-8,58]

### **5.5.2. Índice de glucemia al ingreso hospitalario en DM1 y cetoacidosis**

La glucemia al ingreso estaba registrada en 187 de los 192 casos incidentes [97.4%]. La glucemia media al ingreso fue de 403,41mg/dl [IC 381,03– 425,80].

La glucemia al ingreso por género observamos que las niñas con 399,62mg/dl [IC 362,26-436,98] debutan con cifras menores que los niños sin llegar a ser significativa [406,01 ml/dl IC 377,82-434,20].

### **5.5.3. Hemoglobina glicosilada ingreso hospitalario en la cetoacidosis**

La cifra media de hemoglobina glicosilada [Hba1c] en el ingreso estaba recogida en 140 de los casos [72,9%]. Su valor medio fue de 11,56 [IC 10,95 – 11,71]

La cifra de hemoglobina glicosilada al debut diabético de tipo 1 de la cetoacidosis es de 11,57 mg/dl [IC 11,06 – 12,08] y una mediana de 11,80 mg/dl .

Por género observamos que la cifra de las niñas es similar a la de los niños [niñas 11,46 mg/dl. IC 10,78-12,13 y niños 11,24 mg/dl [IC 10,78-11,15].

## 5.6. Síntomas previos al ingreso

### 5.6.1. Síntomas previos al ingreso

En este apartado vemos los síntomas previos al ingreso como son polifagia, polidipsia, poliuria.

El 75% [ 144 casos] sufrieron poliuria, el 42,7% [82 casos] polifagia, el 76% [146 casos] polidipsia y el 55,2% pérdida de peso [106 casos].

Tabla 20 Casos de Poliuria y DM1

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	48	25,0	25,0	25,0
Si	144	75,0	75,0	100,0
Total	192	100,0	100,0	

Tabla 21 Casos de Polifagia y DM1

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	110	57,3	57,3	57,3
Si	82	42,7	42,7	100,0
Total	192	100,0	100,0	

Tabla 22 Casos de Polidipsia y DM1

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	46	24,0	24,0	24,0
Si	146	76,0	76,0	100,0
Total	192	100,0	100,0	

Tabla 23 Casos de pérdida de peso y DM1

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	86	44,8	44,8	44,8
Si	106	55,2	55,2	100,0
Total	192	100,0	100,0	

### 5.6.2. Síntomas previos al ingreso por sexo DM1 y cetoacidosis

El número de casos por síntomas previos de Diabetes Mellitus son más altos en chicos [Tabla 24],

- Poliuria: 81,74% chicos y 64,4% chicas
- Polifagia: 47,83% chicos y 35,06% chicas
- Polidipsia: 80% chicos y 70% chicas
- Pérdida de Peso: 60,87% chicos y 46,75% chicas

Tabla 24 Síntomas previos al ingreso por DM1 y sexo

SINTOMAS		Sexo				Total	
		Hombres		Mujeres			
Poliuria	No	21	18,26%	27	35,06%	48	25,00%
	Si	94	81,74%	50	64,94%	144	75,00%
	Total	115	100,00%	77	100,00%	192	100,00%
Polifagia	No	60	52,17%	50	64,94%	110	57,29%
	Si	55	47,83%	27	35,06%	82	42,71%
	Total	115	100,00%	77	100,00%	192	100,00%
Polidipsia	No	23	20,00%	23	29,87%	46	23,96%
	Si	92	80,00%	54	70,13%	146	76,04%
	Total	115	100,00%	77	100,00%	192	100,00%
Pérdida de Peso	No	45	39,13%	41	53,25%	86	44,79%
	Si	70	60,87%	36	46,75%	106	55,21%
	Total	115	100,00%	77	100,00%	192	100,00%

Los síntomas previos al ingreso con desarrollo de cetoacidosis están muy igualados entre los mismos grupos

- Poliuria: 42,55% chicos y 42,00% chicas,
- Polifagia: 41,82% chicos y 44,44% chicas
- Polidipsia: 44,57% chicos y 37,04% chicas
- Perdida de Peso: 45,71% chicos y 44,44% chicas

Se ha encontrado significación sin cetosis y sexo a través de la prueba Chi2 para Poliuria con  $p=0,05$  y Polifagia con  $p=0,046$ .

La diferencias por sexos es mayor la proporción de chicos afectados que en la chicas con el mismo síntoma [Tabla 25].

Tabla 25 Síntomas previos al ingreso por sexo que ha tenido cetoacidosis

CAD		Sexo				Total	
		Hombres		Mujeres			
Poliuria	No	54	57,45%	29	58,00%	83	57,64%
	Si	40	42,55%	21	42,00%	61	42,36%
	Total	94	100,00%	50	100,00%	144	100,00%
Polifagia	No	32	58,18%	15	55,56%	47	57,32%
	Si	23	41,82%	12	44,44%	35	42,68%
	Total	55	100,00%	27	100,00%	82	100,00%
Polidipsia	No	51	55,43%	34	62,96%	85	58,22%
	Si	41	44,57%	20	37,04%	61	41,78%
	Total	92	100,00%	54	100,00%	146	100,00%
Pérdida de Peso	No	38	54,29%	20	55,56%	58	54,72%
	Si	32	45,71%	16	44,44%	48	45,28%
	Total	70	100,00%	36	100,00%	106	100,00%

### 5.6.3. Síntomas previos de cetoacidosis al ingreso por grupo de edad y DM1

Atendiendo a la Diabetes Mellitus por grupo de edad la polidipsia aparece con mayor número de casos en el 79%, 38 casos en el grupo de 0 a 4 años y también en el de 10 a 14 años con el 73,53% y 50 casos. Del grupo de 5 a 9 el signo más común es la poliuria con 59 casos y un 77,63%. Seguido muy de cerca de la polidipsia. En más de la mitad de los casos hay pérdida de peso [tabla 5.6.3].

Se ha hallado significación en polifagia y grupo de edad con valor de  $p=0,035$  en la prueba Chi2.

Tabla 26 Síntomas previos al ingreso por DM1 y grupo de edad.

		Grupo de edad						Total	
		0 a 4 años		5 a 9 años		10 a 14 años			
Poliuria	No	11	22,92%	17	22,37%	20	29,41%	48	25,00%
	Si	37	77,08%	59	77,63%	48	70,59%	144	75,00%
	Total	48	100,00%	76	100,00%	68	100,00%	192	100,00%
Polifagia	No	34	70,83%	36	47,37%	40	58,82%	110	57,29%
	Si	14	29,17%	40	52,63%	28	41,18%	82	42,71%
	Total	48	100,00%	76	100,00%	68	100,00%	192	100,00%
Polidipsia	No	10	20,83%	18	23,68%	18	26,47%	46	23,96%
	Si	38	79,17%	58	76,32%	50	73,53%	146	76,04%
	Total	48	100,00%	76	100,00%	68	100,00%	192	100,00%
Perdida de Peso	No	22	45,83%	33	43,42%	31	45,59%	86	44,79%
	Si	26	54,17%	43	56,58%	37	54,41%	106	55,21%
	Total	48	100,00%	76	100,00%	68	100,00%	192	100,00%

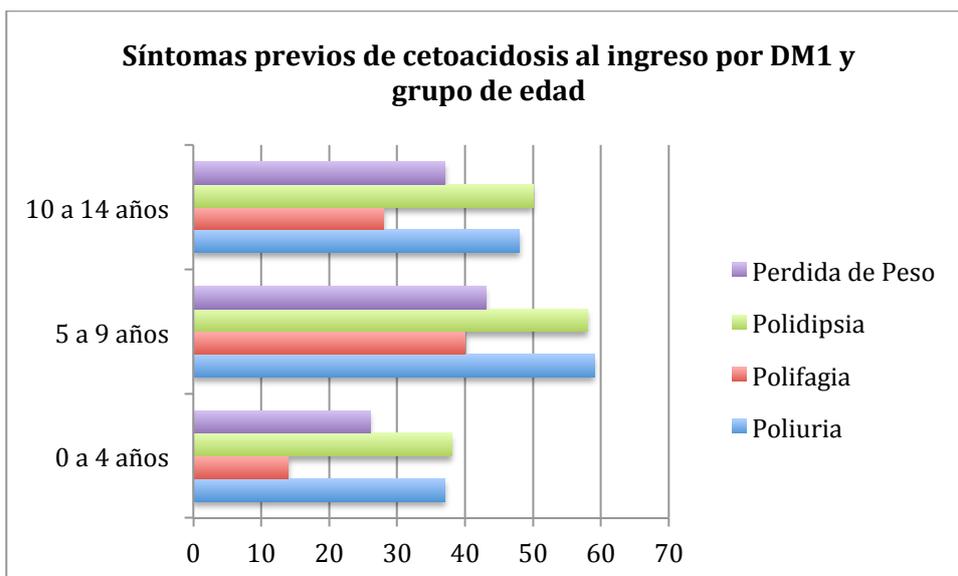


Figura 8 Síntomas previos al ingreso por DM1 y grupo de edad

Los síntomas al ingreso y cetoacidosis diabética muestra coincidencia en Poliuria y polidipsia con el 78,21% con 61 casos de 78 del total de afectado. Por grupo de edad los resultados son:

- 0 a 4 años: Polidipsia 80,77%, Poliuria 76,92%, Pérdida de peso 73,08% y Polifagia 38,46%.
- 5 a 9 años: Poliuria 86,36%, Polidipsia 81,82%, Polifagia 63,64%, Pérdida de peso 59,09%.
- 10 a 14 años: Polidipsia y Poliuria 73,33%, Pérdida de peso 53,33% y Polifagia 36,67%.

Tabla 27 Síntomas previos al ingreso de cetoacidosis por grupo de edad.

		Grupo de edad						Total	
		0 a 4 años		5 a 9 años		10 a 14 años			
Poliuria	No	6	23,08%	3	13,64%	8	26,67%	17	21,79%
	Si	20	76,92%	19	86,36%	22	73,33%	61	78,21%
	Total	26	100,00%	22	100,00%	30	100,00%	78	100,00%
Polifagia	No	16	61,54%	8	36,36%	19	63,33%	43	55,13%
	Si	10	38,46%	14	63,64%	11	36,67%	35	44,87%
	Total	26	100,00%	22	100,00%	30	100,00%	78	100,00%
Polidipsia	No	5	19,23%	4	18,18%	8	26,67%	17	21,79%
	Si	21	80,77%	18	81,82%	22	73,33%	61	78,21%
	Total	26	100,00%	22	100,00%	30	100,00%	78	100,00%
Pérdida de Peso	No	7	26,92%	9	40,91%	14	46,67%	30	38,46%
	Si	19	73,08%	13	59,09%	16	53,33%	48	61,54%
	Total	26	100,00%	22	100,00%	30	100,00%	78	100,00%

#### 5.6.4. Síntomas previos de cetoacidosis al ingreso por grupo de edad y DM1.

Se ha encontrado que solo el 21,35% de los casos analizados ha sufrido un episodio de infección previa al ingreso hospitalario.

Tabla 28 Frecuencia de infección previa al ingreso y DM1

<b>Infección previa</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
No	151	78,6	78,6	78,6
Si	41	21,4	21,4	100,0
Total	192	100,0	100,0	

Tabla 29 Frecuencia de infección y síntomas previos al ingreso.

<b>Síntomas</b>	<b>Infección previa</b>				<b>Total</b>		
	<b>No</b>	<b>Si</b>					
Poliuria	No	35	72,92%	13	27,08%	48	25,00%
	Si	116	80,56%	28	19,44%	144	75,00%
Polifagia	No	89	80,91%	21	19,09%	110	57,29%
	Si	62	75,61%	20	24,39%	82	42,71%
Polidipsia	No	32	69,57%	14	30,43%	46	23,96%
	Si	119	81,51%	27	18,49%	146	76,04%
Total		151	78,65%	41	21,35%	192	100,00%

### 5.6.5. Otras patologías al ingreso.

De las historias analizadas, solo 24 [12,5%] no tenían descritas si se había indagado en la cuestión de otras patologías relacionadas con el cuadro que presentaba el paciente. [tabla 5.3.4 ]. El 37,5% [63 casos] tenían cetoacidosis diabética [tabla 30].

Tabla 30 Otras patologías al ingreso hospitalario

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	168	87,5	100,0
Perdidos	Sistema	24	12,5	
Total		192	100,0	

Tabla 31 Otras patologías al ingreso hospitalario y cetoacidosis

	cetoacidosis		Total
	No	Si	
Otras patologías	105	63	168
Total	105	63	168

### 5.6.6. Distribucion de Celiaquía y cetoacidosis

De los 192 casos con DM1, solo presenta celiaquía el 3,6%, 7 casos en total , frente al 95,8% que no la padece, 184 casos. Del 3,6% de celíacos, 71,43% padecían cetoacidosis diabética al su ingreso, el 39,63% de los que tenían cetoacidosis diabética no padecen celiaquía.

Tabla 32 Distribución de la frecuencia de Celiaquía y DM1

Celiaquía	Frecuencia	Porcentaje	% válido	% acumu
No	184	95,8	96,3	96,3
Si	7	3,6	3,7	100,0
Total	191	99,5	100,0	
Perdidos Sistema	1	,5		
Total	192	100,0		

Tabla 33 Distribución de frecuencia de Celiaquía y cetoacidosis.

		cetoacidosis		Total
		No	Si	
Celiaquía	No	111	73	184
	Si	2	5	7
Total		113	78	191

#### 5.6.7. Marcadores inmunológicos, función tiroidea y otros parámetros.

Las pruebas de laboratorio realizadas, no a todos los pacientes se les practican o se deja evidencia de ella, luego no constan 109 en antiislotes pancreáticos, 138 en GAD, 69 en TSH y 69 en T4 libre.

La prueba más realizada al ingreso es TSH y T4 libre con un 35,9%, 69 de los 192 pacientes.

Los resultados estaban alterados en un 7,82% del total de pacientes:

- 12,5% en antiislotes pancreáticos, 24 casos.
- 15,1% en GAD, , 29 casos.
- 3,1% en TSH, 6 casos.
- 0,5% en T4 libre, 1 caso.

Tabla 34 Distribución de frecuencias de Antiislotes Pancreáticos, GAD, TSH.T4 libre al ingreso hospitalario

		Frecuencia	Porcentaje	% válido	% acumulado
Antiislotes pancreáticos	No consta	109	56,8	56,8	56,8
	Normales	59	30,7	30,7	87,5
	<b>Alterados</b>	<b>24</b>	<b>12,5</b>	<b>12,5</b>	<b>100</b>
	Total	192	100	100	
GAD	No consta	138	71,9	71,9	71,9
	Normales	25	13	13	84,9
	<b>Alterados</b>	<b>29</b>	<b>15,1</b>	<b>15,1</b>	<b>100</b>
	Total	192	100	100	
TSH	No consta	69	35,9	35,9	35,9
	Normales	116	60,4	60,4	96,4
	<b>Alterados</b>	<b>6</b>	<b>3,1</b>	<b>3,1</b>	<b>99,5</b>
	Total	192	100	100	
T4 Libre	No consta	69	35,9	35,9	35,9
	Normales	119	62	62	97,9
	<b>Alterados</b>	<b>1</b>	<b>0,5</b>	<b>0,5</b>	<b>98,4</b>
	Total	192	100	100	

Se han encontrado alterados los marcadores inmunológicos, función tiroidea y pancreática de los pacientes con cetoacidosis diabética.

- Antiislotes pancreáticos, 15 casos, 19,23%.
- GAD, 8 casos 10,26%.
- TSH, 2 casos, 2,56%.
- T4 libre, 1 casos, 1,28%.

Se ha Hallado significación en Chi2 para los Antiislotes pancreáticos con un valor de 0,026 y 0,033 para cetoacidosis diabética.

Tabla 35 Distribución de frecuencias de Antiislotes Pancreáticos, GAD, TSH.T4 libre al ingreso hospitalario con CAD.

Prueba laboratorio		cetoacidosis				Total	
		No		Si			
Antiislotes pancreáticos	No consta	64	56,14%	45	57,69%	109	57%
	Normales	41	35,96%	18	23,08%	59	31%
	Alterados	9	7,89%	15	19,23%	24	13%
	Total	114	100,00%	78	100,00%	192	100%
GAD	No consta	74	64,91%	64	82,05%	138	72%
	Normales	19	16,67%	6	7,69%	25	13%
	Alterados	21	18,42%	8	10,26%	29	15%
	Total	114	100,00%	78	100,00%	192	100%
TSH	No consta	41	35,96%	28	35,90%	69	36%
	Normales	68	59,65%	48	61,54%	116	60%
	Alterados	4	3,51%	2	2,56%	6	3%
	Total	114	100,00%	78	100,00%	192	100%
T4 Libre	No consta	41	35,96%	28	35,90%	69	36%
	Normales	72	63,16%	47	60,26%	119	62%
	Alterados	0	0,00%	1	1,28%	1	1%
	Total	114	100,00%	78	100,00%	192	100%

Los paciente con cetoacidosis diabética que han mostrado marcadores alterados, van desde los 19,23% para antiislotes pancreáticos, 10,26% para Decarboxilasa del Ácido Glutámico [GAD], 2,56% para Tirotropina [TSH] y 1,28% para la Toroxina libre [T4]

EL grupo con más alteraciones lo en el de 0 a 4 años con el 42,30% [11 casos], seguido de 10 a 14 años con 30% [9 casos] y por último el de 5 a 9 años con 27,28% [6 casos.]

Tabla 36 Distribución de frecuencias de alteraciones en Antiislotes Pancreáticos, GAD, TSH.T4 libre al ingreso hospitalario con cetoacidosis.

cetoacidosis		Grupo de Edad						Total	
		0 a 4 años		5 a 9 años		10 a 14 años			
Antiislotes Panc	Alte	7	26,92%	4	18,18%	4	13,33%	15	19,23%
GAD	Alte	4	15,38%	1	4,55%	3	10,00%	8	10,26%
TSH	Alte	0	0,00%	0	0,00%	2	6,67%	2	2,56%
T4 Libre	Alte	0	0,00%	1	4,55%	0	0,00%	1	1,28%
Total por serie		26	42,30%	22	27,28%	30	30,00%	78	33,33%

Tablas 5.6.7.3 Distribución de frecuencias de alteraciones en Antiislotes Pancreáticos, GAD, TSH.T4 libre al ingreso hospitalario con cetoacidosis.

Cetoacidosis		Grupo de Edad			Total
		0 a 4 años	5 a 9 años	10 a 14 años	
Antiislotes pancreáticos	No consta	14	12	19	45
	Normales	5	6	7	18
	Alterados	7	4	4	15
	Total	26	22	30	78
GAD	No consta	21	18	25	64
	Normales	1	3	2	6
	Alterados	4	1	3	8
	Total	26	22	30	78
TSH	No consta	11	7	10	28
	Normales	15	15	18	48
	Alterados	0	0	2	2
	Total	26	22	30	78
T4 Libre	No consta	11	7	10	28
	Normales	14	13	20	47
	Alterados	0	1	0	1
	Total	26	22	30	78
Total	No consta	22	22	25	69
	Normales	24	52	43	119
	Alterados	0	1	0	1
Total	Total	48	76	68	192

## **5.7. Resultados CMBD [fuente principal] y Recetas Médicas [fuente secundaria]**

Una vez depurada la base de datos del CMBD con el software ofimático Excell se redujo el total de casos a estudio de 267 a 192 casos para su análisis y tratamiento estadístico:

Un total de 75 historias no están dentro del ámbito de estudio [repetición historia, mayor de 14 años de edad, diagnóstico previo o posterior al estudio, no residente en Extremadura, etc ...]

En 36 pacientes con más de una historia clínica se utilizó el código de identificación personal [CIP], para contrastar y verificar la identidad del paciente en el caso de que aparezca con una nueva historia clínica, o en el hecho de que se produzca su transferencia de un hospital a otro para ser tratado y estabilizado:

Como fuente secundaria se utilizó la base de datos de recetas del servicio Extremeño de Salud dispensadas en farmacias, que se cruzaron con los datos de altas hospitalarias del CMBD en el periodo, utilizando el CIP como elemento de identificación. El resultado fue que todos los usuarios de algún medicamento del Subgrupo Terapéutico A10A [Insulinas] de la Clasificación Anatómica Terapéutica Química, de edades entre 0 y 14 años, estaban incluidos en la base de datos del CMBD, por lo que se puede considerar que el grado de exhaustividad del estudio es del 100%.

## 6. DISCUSIÓN



## **6. DISCUSIÓN**

### **6.1 Aspectos metodológicos del registro.**

El CMBD, en vigor desde 1987, tras su aprobación por el Consejo Interterritorial para los hospitales del Sistema Nacional de Salud, es una fuente de datos normalizada de información clínico-epidemiológica sobre la morbilidad atendida mediante hospitalización y forma parte del Plan Estadístico Nacional. De él se obtiene, anualmente, la denominada norma estatal, conjunto de datos e indicadores de referencia sobre los Grupos Relacionados por el Diagnóstico [GRD] para el conjunto de hospitales del sistema; datos que también se incorporan a los estadísticos de los GRD que integran este informe en sus resultados para el global del SNS(136).

Los datos compilados en el sistema CMBD, son determinantes para los estudios sanitarios, epidemiológicos y poblacionales, para calcular la incidencia de una enfermedad y establecer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes. Es por lo tanto la primera fuente de consulta en estos estudios.

En Extremadura, el CMBD ha sido la fuente principal de identificación de todos los casos nuevos de Diabetes Mellitus tipo 1. Gracias al trabajo de todos los profesionales que intervienen en la recopilación, codificación y clasificación de los datos sanitarios, el registro logra una gran exhaustividad y calidad.

Debemos destacar que, dada la estructura y desarrollo de los hospitales de administración privada en el territorio, no se lleva a cabo la hospitalización o el tratamiento del debut diabético en la población pediátrica, siendo derivados aquellos casos a un Hospital de la Red Pública para su tratamiento-estabilización. Prácticamente todos los casos infantiles son remitidos a los servicios y hospitales dependientes del Servicio Extremeño de Salud. Estos, posteriormente, se encargan de realizar el seguimiento pertinente de la enfermedad.

Por otro lado, la regulación de la receta médica en España es la del Real Decreto 1910/1984, de 26 de septiembre, y desde entonces se ha producido una importante

evolución de la asistencia sanitaria y del marco jurídico español y europeo en materia farmacéutica. En particular, la promulgación de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

La progresiva utilización de las nuevas tecnologías en el ámbito de la prescripción y dispensación de medicamentos y productos sanitarios, en particular mediante la introducción de la receta médica electrónica, determina la necesidad de que la normativa sobre esta materia deba ser conforme con los principios y criterios emanados de la Ley 11/2007, de 22 de junio, de acceso electrónico de los ciudadanos a los servicios públicos y disposiciones legales de aplicación, al objeto de posibilitar la creación de una red de comunicaciones que interconecte los sistemas de información de las Administraciones públicas españolas y permita el intercambio de información y servicios entre las mismas.

Estas disposiciones configuran la receta médica y las órdenes de dispensación como documentos normalizados, suponiendo un medio fundamental para la transmisión de información entre los profesionales sanitarios y una garantía para el paciente, que posibilita un correcto cumplimiento terapéutico y la obtención de la eficiencia máxima del tratamiento, ello sin perjuicio de su papel como soporte para la gestión y facturación de la prestación farmacéutica que reciben los usuarios del Sistema Nacional de Salud.

La insulina como producto farmacéutico se dispensa en las oficinas de farmacia con receta médica en modelo oficial, generando un registro de dicho consumo e identificando a las personas perceptoras a través de las bases informáticas de facturación de las Recetas Médicas del Sistema Nacional de Salud, en el que se incluyen entre otros el CIP [código de identificación personal] y el principio dispensado.

Este hecho permite relacionar a los pacientes, que no han generado ingreso hospitalario en un centro sanitario público en el periodo de estudio, pero reciben la prestación farmacéutica para el tratamiento de su proceso con insulina. Asimismo, identifica igualmente los casos que son menores de 14 años que ya eran perceptores de la prestación farmacéutica con anterioridad a la ventana de tiempo designada en el estudio, quedando así invalidados como caso.

Una vez determinados los casos, se procede a analizar las historias clínicas cumplimentando la ficha confeccionada para la recogida de datos [anexo I]. Se anotan y relacionan los datos de filiación consignados en la historia clínica. En relación a los datos sanitarios, se observan muchas fluctuaciones en la consigna de estos. Las referencias objetivas que llevan al diagnóstico y tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 1 y la cetoacidosis diabética, sí están presentes en un alto porcentaje, mientras que datos como los antecedentes familiares y personales [incluyo aquí elementos como tipo de lactancia, vacunaciones, infecciones, pérdida de peso, etc...] que puedan aportar información sobre la duración de los síntomas previos al debut o causas que desencadenen la enfermedad, tienen una falta de continuidad documental o escrita. En igualdad de condiciones se encuentran los datos clínicos complementarios o de seguimiento, tales como GAD, hormonas tiroides, ICA, lo que nos hace replantearnos que tal vez no haya un protocolo, definido, estructurado y consensuado, para todo el territorio sobre el proceso de atención y seguimiento de la cetoacidosis y por ende de la Diabetes Mellitus tipo 1, o en su defecto, no se está aplicando. Sería recomendable plantear estas cuestiones a Servicio Extremeño de Salud para que sean conscientes de ellas y puedan actuar debidamente.

Revisándose la metodología empleada en los estudios epidemiológicos sobre Diabetes mellitus tipo 1 publicados hasta la fecha, podemos decir que no son homogéneas(137) impidiendo la interpretación y comparación de los resultados entre diferentes poblaciones, relacionados frecuentemente con diferencias en la metodología aplicada.

#### **6.1.1. Grado de exhaustividad del estudio**

A nivel internacional, un punto de interés a la hora de realizar el análisis de la metodología empleada en los diferentes estudios de incidencia es la determinación del grado de exhaustividad. A nivel mundial destaca la homogeneidad metodológica. El estudio EURODIAB analizó el grado de exhaustividad total así como por periodos [entre 1989-1998 y 1999-2008], de los diferentes centros que participaban, sin detectar diferencias estadísticamente significativas entre ambos en la mayoría de los países(138)

Gracias a este análisis se puede inferir que el incremento detectado en la incidencia de Diabetes mellitus tipo 1 en las últimas décadas no está determinado por un sesgo de recolección de la información, ya que el grado de exhaustividad por periodos no es estadísticamente diferente. (137)

Tabla 37 Grado de Exhaustividad de estudios Europeos Diabetes

Centro	Grado de exhaustividad (60)		
	1989-1998	1999-2008	p valor
Austria	99,8	97,2	0,03
Bélgica	98,6	94,9	0,68
Croacia	99,7	100	0,09
R. Checa	99,9	97,4	0,001
Dinamarca	99,1	-	-
Alemania	97,2	100	0,002
Hungría	97,1	98,7	0,04
Lituania	100	-	-
Luxemburgo	100	100	0,32
Macedonia	94,9	100	0,33
Montenegro	100	100	-
Noruega		92	-
Polonia	99,9	-	-
Rumanía	100	100	0,93
Eslovenia	100	100	0,96
España	89,4	97,6	0,09
Suecia	100	-	0,66
Suiza	91,7	91,3	0,07
Reino Unido	99	99,6	0,02

A nivel nacional se han analizado diferentes trabajos en los que se observa la epidemiología de la Diabetes mellitus tipo 1 por sexo, provincias y por Comunidades Autónomas, además de las publicaciones científicas en revistas y comunicaciones a congresos entre otros, pero su heterogeneidad y variabilidad es grande, por lo que hay que tener este factor en cuenta. A continuación, se muestran los factores diferenciadores en la metodología aplicada de estos estudios nacionales

Tabla 38 Factores determinantes de heterogeneidad de los estudios epidemiológicos sobre DM1

REGIÓN (138)	AÑOS	DURACIN	EDAD	FUENTES	EXHAUST IV.	POBLAC.	TASA	POBLAC. ESTAND.
Galicia	2001-2010	10	<14	1				
Málaga	2001-2002	2		1		censo		
Málaga	1982-2000	18		1	98.8%	censo		
Ciudad Real	1999	1	<16	1			bruta	
Cantabria	1977-2001	24	<15	1				
Canarias	1995-1996	2	<30	1	90%			
Castilla -L	2003-2004	2	<15	1				OMS
Castilla-M	2007	1	<15	1	98%			
Andalucía	000-2009	10	<15	1		Padrón		
Almería	2001-2005	5		1	99,10%	censo y padrón		
Madrid	1997-2005	11		1	82,20%			
Cataluña	1989-2002	14		1	98%			
Aragón	1991-2001	11		2	98.93% [por años]	Estima	Estima	OMS
Navarra	1975-1991	7	<14	2	97.8% [ por periodos]	censo		OMS
Mérida	1990-2011	21	<14	si				
Mérida	2006-2008	3		1			Bruta	
Badajoz	1992-1996	5	<14	1				

Tabla 38 Factores determinantes de heterogeneidad de los estudios epidemiológicos sobre DM1

REGIÓN (138)	AÑOS	DURACIN	EDAD	FUENTES	EXHAUST IV.	POBLAC.	TASA	POBLAC. ESTAND.
Cáceres	1988-1999	12	<14	si	99.2%			
Murcia	2003-2012	10	<11	si		Centro Regional		

## 6.2 Incidencia y tendencia en menores de 15 años.

### 6.2.1 Incidencia de la cetoacidosis diabética en menores de 15 años.

Si bien la Diabetes mellitus tipo 1 es estudiada con frecuencia en diferentes regiones y países, se comprueba que no ocurre así con el estudio de la incidencia de la cetoacidosis. Parece que ésta no es necesaria, cuando es más peligrosa que la propia diabetes, pues se asocia a mayores trastornos, problemas y morbilidad.

Los estudios de cetoacidosis presentan gran variabilidad geográfica, oscilando entre el 15% y el 75% (139). Si bien es cierto que hay lugares donde aún es mayor como en los Emiratos Árabes donde alcanza cifras del 80% (129). Y siendo inferior al 15% en algunos países como Suecia donde es de 12, 8% (140)

Se ha obtenido unos porcentajes superiores a la media para la incidencia de cetoacidosis para: América, según la ADA, se mantiene estable aproximadamente el 30% (141, 142); Alemania y Austria, entre los años 1995 y 2007 con el 21,1% de los pacientes [sobre todo en de 5 años de edad con el 26,5%.(143); Auckland, Nueva Zelanda, desde 2010 hasta 2014, con el 27% (144); hospital de Varsovia, entre enero de 2006 y marzo de 2008 con del 26% (145); en Colorado [USA] con el 31,1% de los casos detectados (141).

Por otro lado se han obtenido cifras similares para Estambul, que se determinó que era un poco más alta con el 48,5% (146).

A nivel nacional, Extremadura arroja valores similares para la media europea. El estudio EURODIAB(121) que analizó la presentación de la Diabetes mellitus tipo 1 con cetoacidosis entre los años 1988 y 1998 en menores de 15 años, registro para 11 centros gran variabilidad que osciló entre el 25% y el 68% con una media de 40%, con un grado de exhaustividad superior al 90%.

A nivel nacional, Extremadura tiene un porcentaje de cetoacidosis en menores de 15 años, ligeramente superior al resto de comunidades autónomas como Andalucía con el 30,29% (147), Murcia con 31,2%(148), Galicia con 31,7%(149), Navarra con 33,8%, Aragón el 36,6% (150) y 39,7% en menores de 5 años(151). Y valores inferiores como Madrid 49%(152) y Cataluña con el 50% en menores de 5 años(97),

#### **6.2.1 Incidencia de la cetoacidosis en menores de 15 años por tramo de edad.**

Si analizamos por tramos de edad, se difiere del estudio EURODIAB(121), en que no se encontraron diferencias significativas de frecuencia de cetoacidosis por edades. Sin embargo, los casos de cetoacidosis diabética en la tesis desarrollada, muestran que el grupo de edad más afectado es el de 5 a 9 años con 30 casos [38,46%], seguido de 0 a 4 años con 26 casos [33,33%] respectivamente. De todos ellos, el que minoritariamente se ve afectado, más estable y con tendencia en ascenso, es el grupo de 10 a 14 años. Por el contrario, el grupo menos estable y con mayor variabilidad, ha sido el de 0 a 4 años que finaliza dos puntos por debajo con 8 casos. El grupo medio, de 5 a 9 años, inicia su periodo con un descenso acentuado, que va recuperándose al mismo ritmo desde 2010, con un punto por encima del valor inicial. Por lo tanto, se difiere de la tendencia general del grupo de 0 a 4 años por la de 5 a 9 años que parece tener más impacto en nuestra región.

La proporción de cetoacidosis diabética en el inicio de la enfermedad, por grupos de edad, según datos a nivel mundial, son.(153):

- 40% a 50% para el grupo de 0 a 4 años.
- 15% a 25% para el de 5 a 9 años.
- 17 a 28% para del 10 a 14 años.

La ciencia epidemiológica ha podido detectar factores que podrían influir en el riesgo de una población al presentar cetoacidosis diabética como forma de diagnóstico de Diabetes Mellitus. Algunos de estos factores son: el nivel socioeconómico familiar bajo y una edad menor de 5 años [36% en menores de 5 años y 16% en mayores de 14 años] (104, 139, 142, 154).

#### **0 a 4 años.**

En el estudio realizado por la Dra. Fuentes entre 1996 y 2011, la cetoacidosis diabética es más frecuente en el grupo de 0 a 4 años con el 27,9% (155), estos datos no coinciden con el trabajo presentado aquí, en el que el grupo más frecuente es el de 10 a 14 años con un total de 38,46.

Un estudio francés evaluó la frecuencia de cetoacidosis diabética y sus factores asociados al diagnóstico de la diabetes tipo 1 en los niños y adolescentes antes de lanzar una campaña de salud pública de información para prevenir la cetoacidosis diabética. Los datos expuestos fueron del 54,2%; para el grupo de 0-5 años. (156).

Otros estudios como el de Alemania(157), Francia(158) y Lituania(159) el tramo de mayor porcentaje fue el del tramo de 0-4 años.

En una retrospectiva de 20 años en la experiencia de un hospital de tercer nivel en Serbia, la presentación de la Diabetes Mellitus tipo 1 con cetoacidosis en niños mostró que el 55,0% [60 casos] del grupo de 0 a 4 años presentan un alto riesgo de cetoacidosis diabética en el momento del diagnóstico.

La prevalencia de la cetoacidosis diabética durante el período de 10 años [1999-2008] entre los niños diagnosticados con diabetes tipo 1 en Montenegro, 51 [24,5%] presentaron cetoacidosis diabética en el momento del diagnóstico y 8 [3,8%] tenían una forma grave. En los niños menores de 5 años la prevalencia fue del 30,4%. Los niños menores de 5 años de edad están en un alto riesgo de desarrollar cetoacidosis diabética en el inicio(160).

El estudio longitudinal en todo el país italiano, del 2004-2013, encontró una frecuencia significativamente mayor de la cetoacidosis diabética en los niños menores de 5 años de edad y en los que viven en el sur de Italia en el diagnóstico de la diabetes. Los niños de 0-4 años de edad resultaron tener un riesgo significativamente mayor de la cetoacidosis diabética. Eran dos veces más propensos a tener cetoacidosis diabética que los de 5-9 años de edad y en alrededor de 60% más de riesgo de la cetoacidosis diabética en los niños de 10-14 años (161).

### **5 a 9 años.**

Un estudio francés evaluó la frecuencia de cetoacidosis diabética y sus factores asociados al diagnóstico de la diabetes tipo 1 en los niños y adolescentes antes de lanzar una campaña de salud pública de información para prevenir la cetoacidosis diabética para el grupo de para el de 5 a 10 años(156).

En una retrospectiva de 20 años en la experiencia de un hospital de tercer nivel en Serbia, la presentación de la Diabetes Mellitus tipo 1 con cetoacidosis en niños fue del 20,9% [62] del grupo de 5 a 9 años.(162) Este valor es menor para el estudio presentado aquí.

El estudio longitudinal en todo el país italiano, del 2004-2013, encontró una frecuencia significativamente mayor de la cetoacidosis diabética en los niños menores de 5 años de edad y en los que viven en el sur de Italia en el diagnóstico de la diabetes. Eran dos veces menos propensos a tener cetoacidosis diabética que los de 5-9 años de edad que los de 0 a 4 años, y en alrededor de 60% más de riesgo de la cetoacidosis diabética en los niños de 10-14 años (161).

### **10 a 14 años.**

Tenemos coincidencia en los datos presentados en el estudio de la Diabetes mellitus tipo 1 en Extremadura del Dr. Gimeno durante el periodo 2003 a 2007, en el que el mayor porcentaje de cetoacidosis diabética se mostró en el tramo de edad entre 10-14 años y el estudio de Suecia(159), posiblemente influenciado por la mayor independencia de este grupo de edad y la menor tutela de los padres que hace que los propios pacientes valoren menos sus síntomas y se llegue a un retraso en el diagnóstico.

Un estudio francés evaluó la frecuencia de cetoacidosis diabética y sus factores asociados al diagnóstico de la diabetes tipo 1 en los niños y adolescentes antes de lanzar una campaña de salud pública de información para prevenir la cetoacidosis diabética. Con el 37,1% para el grupo de 10 a 15 años (156).

El estudio longitudinal en todo el país italiano, del 2004-2013, encontró una frecuencia significativamente mayor de la cetoacidosis diabética en los niños menores de 5 años de edad y en los que viven en el sur de Italia en el diagnóstico de la diabetes. Los niños de 0-4 años de edad resultaron tener un riesgo significativamente mayor de la cetoacidosis diabética. Eran dos veces más propensos a tener cetoacidosis diabética que los de 5-9 años de edad y en alrededor de 60% más de riesgo de la cetoacidosis diabética en los niños de 10-14 años (161).

En un estudio en el norte de Finlandia, para un período de 20 años [1982-2002] entre los niños diagnosticados con diabetes tipo 1, se encontró que la proporción de niños del grupo de 0 a 4 años en el momento del diagnóstico estaba aumentando con el tiempo, pero la frecuencia de la cetoacidosis diabética también era menor en este grupo de edad durante 1992-2001 en comparación con el período anterior de 10 años del 1981 a 2001 (128).

En el estudio sobre las características epidemiológicas de tipo 1 en pacientes diabéticos de la ciudad de Estambul, se determinó que las niñas experimentaban mayores tasas de cetoacidosis con el 55,1%, frente al 41,7% en niños (146).

Los hallazgos del estudio multicéntrico austriaco-alemán de 14.664 pacientes de 106 instituciones indicó que el 21,1% tenían valores de pH inferior a 7.3 en el debut de la diabetes tipo 1 y que el 78.9% restante no tenía cetoacidosis. 1.430 pacientes [9.8%] mostraron leve, 788 [5.4%] moderada y 873 [5.9%] cetoacidosis severa (143).

En el centro de diabetes pediátrica regional en Auckland, Nueva Zelanda, un total de 71 pacientes [27%] sufrieron cetoacidosis diabética, de los que 31 fueron leve, 20 moderada y 20 severa. (163).

Un estudio en Kuwait entre de 2011 a 2013 examinó la frecuencia y severidad de la cetoacidosis diabética en 679 niños y adolescentes menores de 14. En el momento del diagnóstico, estaba presente en el 24,8% de los niños de forma leve moderada, y la severa en el 8,8%. Incidencia de la cetoacidosis fue significativamente mayor en los niños pequeños de menos de 2 (60,7% frente a 32,4%  $p = <0,005$ ) en comparación con los niños de 2-14 años de edad, y una mayor proporción presentada con CAD severa (21,4% frente a 8,3%  $p = <0,05$ ) (164).

En cuanto a la severidad del desarrollo de la cetoacidosis, el estudio que se ha llevado cabo demuestra que solo en 10 casos [12,82%] fueron graves, 61 leves [78,20%] y 7 moderados [8,97%], lo que confirma que las cifras están muy por encima de los estudios internacionales. A nivel nacional, se encuentra un estudio catalán que indica la presencia de CAD en el momento del diagnóstico un 38% ( $n = 88$ ) de los pacientes, leve un 10% ( $n = 23$ ), moderada un 20% ( $n = 47$ ) y grave un 8% ( $n = 18$ ) de los pacientes.

### **6.2.3. Distribución del mes de diagnóstico de cetoacidosis.**

El mayor número de casos que se ha registrado en el estudio de Cataluña fue en Octubre. Esto podría tener relación con el aumento de infecciones víricas observadas en las guarderías y centros infantiles coincidiendo con el inicio del curso escolar, o con el estrés psíquico también relacionado con el final de las vacaciones. Esta última observación va en línea con la menor frecuencia de presentación de DM1 en niños durante las vacaciones y fines de semana, descrito en Escocia (165). Otra publicación reciente (166), también hace referencia a que el estrés psicológico en algunas familias se ha asociado a la DM1 en niños de un año de edad.

En el estudio previo de Cataluña realizado en menores de 15 años (167) la distribución estacional fue significativa con predominio de casos en los meses de invierno mientras que en primavera y verano fue muy similar.

En Badajoz, con un clima continental, también se demostró un patrón estacional estadísticamente significativo y durante los meses de otoño e invierno se diagnosticó el mayor número de niños, destacando el mes de Octubre (64).

En Málaga(168), se describe una correlación negativa entre la temperatura media mensual y el número de casos, acumulándose más casos en los meses más fríos en relación con los cálidos.

En Aragón observan variación estacional aunque no significativa(169) semejante a Galicia(149) donde se registra un 33% en invierno, frente al verano con el 20,3%.

En Cáceres también se describe variación estacional más frecuente en otoño e invierno; Noviembre fue el mes con mayor número de diagnósticos(65).

En la comunidad de Madrid durante el periodo 1996-2001(152) observan un 56,2% de casos en otoño-invierno frente al 43,7% en primavera-verano. No se muestran variaciones estacionales en el estudio realizado en Navarra (170).

El análisis de 10 años de estudio de incidencia de DM1 en Europa(96) muestra el patrón sinusoidal de estacionalidad típico con menor incidencia de DM1 en los meses cálidos y mayor en los meses fríos, siendo más marcado con el aumento de la edad, así en los menores de 5 años apenas se observan diferencias estacionales.

Una nueva y provocativa teoría sitúa el origen de la enfermedad en una adaptación genética para sobrevivir a las glaciaciones. La teoría afirma que la diabetes juvenil podría haberse desarrollado en pueblos ancestrales que vivieron en el norte de Europa hace unos 12.000 años cuando las temperaturas cayeron 10 grados de media y llegó una época glaciación prácticamente de la noche a la mañana. Innumerables personas murieron congeladas, otras huyeron hacia el sur mientras que algunas personas podrían haberse adaptado al frío extremo. Según Sharon Moalem, experto en medicina evolutiva de Mount Sinaí, Nueva York, la adaptación podría haberse producido por la elevación de los niveles de azúcar en sangre que impide que las células y tejidos formen cristales de hielo. Así .la diabetes. habría protegido a estos antepasados para que no murieran congelados.

El inicio de la diabetes en países de incidencia elevada Laron(171) observa que el mes de nacimiento de los niños y adolescentes con DM1 sigue un patrón estacional diferente a la población general y opuesta al mes de diagnóstico de la diabetes. Esta asociación es

estadísticamente significativa. De esta forma, los niños que desarrollan diabetes nacen con más frecuencia durante los meses de verano que en otras estaciones del año, mientras que el diagnóstico de la diabetes se realiza en los meses de invierno. A esto se le llama “imagen en espejo de la estacionalidad” Los autores sugieren que las madres que se quedan embarazadas durante los meses del año de mayor frecuencia de epidemias virales (otoño e invierno), pueden transmitir al feto virus o anticuerpos víricos capaces de iniciar el proceso autoinmune que conduce a la DM1. Estos niños más susceptibles nacerían alrededor de los meses de verano. el resto de estudios nacionales e internacionales, en el mes de octubre.

Se ha encontrado esta asociación en el estudio realizado para Extremadura, puesto que el mes de nacimiento más frecuente entre los niños con diabetes menores de 14 años ha sido octubre y noviembre. Y por otro lado, los segundos picos altos en primavera podría reflejar la “imagen en espejo”, referida por Laron y colaboradores(171), ya que en primavera se registra un número elevado de diagnósticos.

### **6.3 Estancia media, cifra de glucemia, cifra de HbA1c**

#### **6.3.1 Estancia media por ingreso hospitalario**

La estancia media en días desde el debut de Diabetes mellitus tipo 1 hasta el alta hospitalaria fue de 7,73 [IC 95% [7,03 -8,44].

En cuanto la estancia para los que tienen cetoacidosis diabética, es ligeramente mayor 7,85, y en un punto para la mediana, con 7 días [IC95% 6,58-8,58]

#### **6.3.2. Índice de glucemia al ingreso hospitalario**

Los niveles de glucemia encontrados los pacientes fueron comparables a los descritos en algunas series(172), pero inferiores a los descritos por otros autores(173).

El 10 de los pacientes presentaron en la bioquímica del Servicio de Urgencias una glucemia inferior a 200 mg/dl.

los niveles de glucosa en sangre iniciales más altas [ $510,5 \pm 145,0$  vs.  $436,1 \pm 156,5$  mg / dl,  $p = 0,005$  ](146).

La glucemia en el ingreso fue menor y el bicarbonato fue mayor en los pacientes que tenían historia familiar de diabetes, lo que refleja un mayor conocimiento de la enfermedad que permite un alto grado de sospecha y un diagnóstico más precoz(183).

### **6.3.3. Hemoglobina glicosilada ingreso hospitalario en la cetoacidosis.**

Siegelaar et al. (174) estudiaron la variabilidad glucémica en pacientes con Diabetes mellitus tipo 1 y no encontraron que la variabilidad fuera un factor de riesgo independiente de la glucemia media o de la HbA1c en el desarrollo de neuropatía diabética periférica.

Encontramos una HbA1c en el ingreso significativamente mayor en varones que en mujeres. Algunos autores objetivan el mismo dato(36), mientras que otros no encuentran diferencias o encuentran HbA1c más elevadas en el sexo femenino (84)(179)

### **6.4. Síntomas previos al ingreso.**

Consideraciones

El diagnóstico inmediato es crucial para reducir la frecuencia de la cetoacidosis en el debut diabético. Esto dependerá de la conciencia de los primeros síntomas de la diabetes de la familia y de la habilidad del personal sanitario. Un informe de Ontario (175) mostraron que los niños con diabetes presentan con la cetoacidosis tuvieron una cita médica antes del diagnóstico con más frecuencia que los que no tienen la tienen; este hecho indica un posible diagnóstico perdido.

El diagnóstico puede retrasarse cuando los primeros síntomas generalmente, no específicos, se confunden con otra enfermedad o situación. Las campañas de

concienciación puede ayudar en la detección temprana los síntomas y evitar diagnósticos erróneos.

En los países con un alto índice de diabetes tipo 1 hay una elevada conciencia global sobre la enfermedad, por lo que se reduce el tiempo entre los primeros síntomas de la diabetes y el diagnóstico. Esta relación podría explicar la gran diferencia entre la frecuencia de la CAD en Cerdeña y en la Italia continental(161).

Por otra parte, las familias con parientes con diabetes tipo 1 suponen un factor preventivo para la cetoacidosis, ya que aumenta la conciencia sobre el problema dentro del seno familiar aumentando la vigilancia (161). Esto quiere decir que la conciencia de la enfermedad, tanto a nivel público a través de los servicios sanitarios, como privado a través de la familia, puede tener un efecto positivo en un diagnóstico correcto y precoz

La probabilidad de desarrollar cetoacidosis y cetoacidosis severa disminuye casi en un 70% en los niños que tienen al menos un pariente en primer grado con diabetes tipo 1, en comparación con los niños que no lo tienen(161)

Un estudio en adolescentes con diabetes tipo 1 sugiere que algunos de los factores de riesgo para la CAD incluyen una mayor HbA1c para los niños sin seguro médico y con problemas psicológicos(176). En otros estudios, la educación de los profesionales de atención primaria y el personal escolar en la identificación de los signos y síntomas de la CAD se ha demostrado ser eficaz en la disminución de la incidencia de la CAD en la aparición de la diabetes. Otro resultado con 556 pacientes menores de edad con diabetes, en atención continuada de salud dio que las tasas de hospitalización por la CAD y la amputación se redujeron en un 69% debido a la atención continua y la educación(177).

#### **6.4. 1. Síntomas previos al ingreso**

La cetoacidosis generalmente evoluciona rápidamente dentro de unas pocas horas del evento que lo precipita. La presentación clínica común de la cetoacidosis incluyen poliuria, polifagia, polidipsia, pérdida de peso, debilidad y signos físicos de

deshidratación tales como la mucosa bucal seca, bolas de los ojos hundidos, pobre turgencia de la piel, taquicardia, hipotensión y shock en casos severos La poliuria y polidipsia fueron los síntomas más comunes en el estudio de Estambul con el 94,7% de los casos (146)

El dolor abdominal, que se correlaciona con la severidad de la acidosis (178), puede ser lo suficientemente grave como para ser confundida con abdomen agudo en 50-75% de los casos(179). Por lo tanto, en presencia de acidosis y cetoacidosis el dolor abdominal debe ser considerado como una etiología. Los pacientes suelen tener una temperatura normal del cuerpo o hipotermia leve, independientemente de la presencia de la infección(180). Por lo tanto, la fuente de infección debe ser buscada, incluso en ausencia de fiebre.

La correlación entre el tiempo de síntomas previo al ingreso y el nivel de HbA1c en nuestros pacientes coincide con la referida por otros autores(Levy-Marchal C, 1992 #241)(Viswanathan V, 2011 #242)

### **6.5.3 Duración de los síntomas previos al diagnóstico y síntomas clínicos de los niños menores de 15 años**

Los síntomas clínicos previos, su naturaleza y su frecuencia en la cetoacidosis, en la mayoría de los estudios están documentados, pero suelen no estar estandarizada la población [tamaño, edad, métodos de identificación] haciendo complicado comparar dichos síntomas.

La duración de los síntomas previos sobre todo relacionados con la cetoacidosis sí suelen estar registrados. Algunos autores creen que esto es positivo, a más duración de los síntomas mayor frecuencia de cetoacidosis sugiriendo un retraso en el diagnóstico como contribuyente de la cetoacidosis(159) otros autores no encuentran asociación(159, 187).

En el estudio de Melbourne en Australia(175) en menores de 15 años, la duración media de síntomas al diagnóstico fue alrededor de 2 semanas. Parece que, de forma general, en el transcurso de los años al mismo tiempo que aumenta la incidencia de la DM1, también aumenta el conocimiento de esa enfermedad por la población y esto revierte en un acortamiento del periodo previo de los síntomas antes del diagnóstico.

Al analizar la duración de los síntomas de DM1 previos al diagnóstico, se observó, en el estudio de Cataluña, que el 64% de los niños menores de 5 años fueron diagnosticados con un intervalo de tiempo menor a un mes. Sólo en el 8% de los casos, el diagnóstico se efectuó con un retraso de 2 o más meses, por lo que no se puede hablar de un diagnóstico tardío de la diabetes. Así, en nuestro estudio, contrasta esta vigilancia paterna y la pericia del pediatra, que lleva a un diagnóstico relativamente precoz, con el porcentaje de CAD observado a esta edad, que apoyaría la hipótesis de una evolución más rápida y aguda de la diabetes en niños pequeños. Datos similares que relacionan un periodo corto de síntomas previos con la CAD se describen también en el estudio de Alemania(157).

La presentación de la enfermedad en niños pequeños va asociada a una menor reserva insulínica, mayor expresión de autoinmunidad contra la célula  $\beta$  y susceptibilidad asociada a HLA (DBQ1 02/03), esto llevaría a una presentación más aguda con menor tiempo de latencia, precipitando un cuadro brusco de descompensación metabólica; en conjunto una forma más agresiva de diabetes(188).

A pesar de que la etiopatogenia de la CAD es muy conocida y se han producido mejoras importantes en el tratamiento, la frecuencia de CAD al diagnóstico de la DM1 continua siendo elevada en muchos países, en Arabia Saudí llega al 77%(189) y en Sudán al 81,2%(190) de los diagnósticos, y no siempre es suficientemente explicada por falta de medios o un retraso en el diagnóstico.

El menor porcentaje de cetoacidosis en Cataluña se mostró en el grupo de edad entre 10 y 14 años, también referido en otros estudios, como el de Alemania (157), Francia (158) y en Lituania (159). En cambio, en otros países como Suecia, entre los 10 y 14 años se diagnostican más casos con cetoacidosis(159), posiblemente influenciado por la mayor independencia de este grupo de edad y la menor tutela de los padres que hace que los propios pacientes valoren menos sus síntomas y se llegue a un retraso en el diagnóstico.

## 7. CONCLUSIONES



## 7. CONCLUSIONES

1.- En Extremadura, en la provincia de Badajoz y en la provincia de Cáceres la tasa de incidencia de cetoacidosis diabética durante el periodo 2008-2012 es de la más alta de España, con incremento en la provincia de Badajoz y en la provincia de Cáceres semejante al incremento de los países de nuestro entorno.

2.- Los valores de las características clínicas, teniendo en cuenta las oscilaciones, son similares a la de los estados y regiones de nuestro entorno (edad, sexo, glucemia, hemoglobina glicosilada, estacionalidad, etc.).

3.- El CMBD es útil y válido como fuente de vigilancia epidemiológica para cetoacidosis diabética al tener un grado de exhaustividad como fuente principal del 100%, a pesar de tener que consultar las historias clínicas.



## 8. BIBLIOGRAFIA



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. McFarlane. IA, Bliss M, J.G.L. J, Williams G. The history of diabetes mellitus. Textbook of Diabetes, . 2nd edn ed1997.
2. Papaspyros N. The History of Diabetes Mellitus. Thieme Medical and Scientific Publishers. 1964.
3. Rollo J. An Account of Two Cases of Diabetes Mellitus with Remarks as they Arose During the Progress of the Cure. C Dilly, London. 1797.
4. Dobson M. Experiments and observations on the urine in diabetes. Medical Observations and Inquiries. 1776;5, :298- 316.
5. C. B. Leçons de Physiologie. . Baillere Paris. 1855 (289):296--313.
6. Von Mering J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. . Archives of the Experts in Pathology and Pharmacology. 1890; 26:371-37.
7. De Meyer J. Sur la signification physiologique de la sécrétion interne du pancréas. Zentralblatt für Physiologie. 1940;18:826.
8. WHO. Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. World Health Organization technical report series. 1985;727:1-113.
9. Diabetes mellitus. TECOTD Cod. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. . Diab Care 2000;23:S4- S19.
10. Clearinghouse DI. Estadísticas nacionales de diabetes. 2011. 2011.
11. Buse J, KS P, CF B, PR L, HM K, S M, et al. Type 2 diabetes mellitus textbook of endocrinology 2003;Vol. 10.
12. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. The Journal of Clinical and Applied Research and Education. 2014;37:Sup 1.
13. Jeppsson JO KU, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al.; International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. . Clin Chem Lab Med 2002;40(1):78-89.
14. Knip M. Descriptive epidemiology of type 1 diabetes--is it still in? Diabetologia. 2012;55(5):1227-30.
15. Ziemer DC KP, Weintraub WS, Vaccarino V, Rhee MK, Twombly JG, et al. . Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. . Ann Intern Med. 2010;152(12):770-7.
16. Cowie CC RK, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. . Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. Diabetes care. 2010;33(3):562-8.
17. DECODE Study Group tEDEG. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. . Arch Intern Med. 2001;161(3):397-405.
18. Zhang X GE, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, et al. . A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. . Diabetes care. 2010;33(7):1665-73.
19. Selvin E SM, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. . Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. N Engl J Med 2010;362(9):800-11.
20. Heianza Y HS, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, et al. . HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of

progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2011;378(9786):147-55.

21. Eriksson KF LF. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991;34(12):891-8.

22. Knowler WC B-CE, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; . Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6)::393-403.

23. Lindström J I-PP, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006;368(9548):1673-9.

24. Li G ZP, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371(9626):1783-9.

25. Salas-Salvadó J BM, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al. . Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;160(1):1-10.

26. Chiasson JL JR, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. STOP-NIDDM Trial Research Group. . Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2072-7.

27. Torgerson JS HJ, Boldrin MN, Sjöström L. . XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27(1):155-61.

28. DeFronzo RA TD, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al.; . ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1104-15.

29. ORIGIN Trial Investigators GH, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, et al. . Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319-28.

30. ADA. Classification and Diagnosis of Diabetes 2015. 2015;38:S8-S16.

31. Buse JB GH, Bakris GL, et al. Prevención Primaria de las enfermedades cardiovasculares en personas con diabetes mellitus: una declaración científica de la American Heart Association y la American Diabetes sindical. *Diabetes Care* 2007.30:162 -72.

32. Gaede P L-AH, Parving H-H, Pedersen O. . Efecto de una enfermedad multifactorial finalizaré en la mortalidad en la diabetes tipo 2. *N Engl J Med* 2008 ;(358):580 -91.

33. Ali MK BK, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. . Logro de los objetivos de EE.UU. cuidado de la diabetes, 1999-2010. *N Engl J Med*. 2013(368):1613 -24.

34. Diabetes. AAd. Normas de atención médica en Diabetes. Enfermedad Cardiovascular y riesgo de gestión. *Diabetes Care* 2015. 2015;38( Suppl. 1):S49-S57.

35. Krolewski AS NM, Skupien J, et al. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes care*. 2014;37:226–34.

36. Garg JP BG. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med.* 2002;7:35–43.
37. Klausen K B-JK, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* . 2004(110):32–5.
38. de Boer IH RT, Cleary PA, et al.; . Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med* 2011;171:412–20.
39. Molitch ME SM, Sun W, et al. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Group. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial and the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care* 2010;33:1536–43.
40. de Boer IH SW, Cleary PA, et al. DCCT/ EDIC Research Group. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2011;365:2366–76.
41. Foundation. NK. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: . *Am J Kidney Dis* 1. 2012. ;60:850–86.
42. Gall M-A HP, Borch-Johnsen K, Parving H-H. . Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997;314:783–8.
43. Group. TDCaCDR. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995;47:1703–20.
44. Donnelly R E-SA, Gardner ID, Morris AD. . ABC of arterial and venous disease: vascular complications of diabetes. *BMJ* 2000 2015;320(7241):1062-6.
45. Association. AD. Standards of Medical Care in Diabetes *Diabetes Care* 2010; . 2010.;33(Supplement1):S11-S61.
46. R. K. La Hiperglucemia y enfermedades microvasculares y macrovasculares de la diabetes. *Diabetes Care* 1995 ;;18:258 -68.
47. Estacio RO ME, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW. . Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis* 1. 998;31:947 -53.
48. Leske MC WS-Y, Hennis A, et al.; Barbados Eye Study Group. . Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* . 2005;(112):799–805.
49. J. C-C. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS)*. *Diabetologia.* 1998;41(11):1263-9.
50. Sharma VK KP, Joshi A, Sharma R. . Common pathogens isolated in diabetic foot infection in Bir Hospital. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* . 2006;4(3):295-301.

51. A. CM. Epidemiología, genética y mecanismos patogénicos de la diabetes mellitus. . *Rev Esp Cardiol*. 2007;7:3H-11H.
52. J. P. Diabetes mellitus and its degenerative complications. *Diabetes care*. 1978;1:168-88.
53. Dyck PJ KK, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. . The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. . *Neurology*. 1993;43(4):817-24.
54. Brownlee M AL, Friedman E, Vinik AI, Nesto RW, Boulton AJ. . Complicaciones de la Diabetes mellitus. . *Tratado de Endocrinología* 10 ed Madrid: Elsevier; 2004 p 1625-702.
55. AJ. B. Diabetic neuropathy: classification, measurement and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14(2):41-5.
56. Abbott CA CA, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med*. 2002;19(5):377-84.
57. Tesfaye S CN, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. . Vascular risk factors and diabetic neuropathy. . *N Engl J Med*. 2005;352(4):341-50.
58. Younger DS RG, Hays AP. Diabetic peripheral neuropathy. *Semin Neurol*. 1998;18(1):95-104.
59. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes—2016. *The Journal of Clinical and Applied Research and Education*. 2016;39(1):119.
60. Green A, Patterson CC, Europe ETSG, Diabetes. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia*. 2001;44 Suppl 3:B3-8.
61. García-García E G-GM, Aguilera-Sánchez P, Bonillo-Perales A. . Alta incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en pacientes menores de 14 años en Almería en el período 2001-2005. . *Med Clin (Barc)*. 2006;127:435---6.
62. Carrillo Dominguez A IGdEdlSdEyN. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en las Islas Canarias ( 1995-1996). *Rev Clin Esp*. 2000;200(5):257-60.
63. Goni LFyM]. Luces y sombras en la epidemiología de la diabetes de tipo 1. *Av Diabetol*. 2014;30(2):27-33.
64. Morales-Pérez FM B-RJ, Pérez-Miranda M. Incidence of type 1 diabetes among children and young adults (0-29 years) in the province of Badajoz. Spain, during 1992 to 1996. *Acta Paediatr*. 2000;89:101-4.
65. Lora-Gómez RE M-PF, Arroyo FJ, Barquero-Romero J. . Incidence of typo 1 diabetes in children in Cáceres, Spain during 1988-1999. . *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69:169-74.
66. Gil E RR, Hamed F, González C, Montero A, Vilela A, et al. Estudio descriptivo de diabetes infantil en el área de salud de Mérida. *Foro Pediátrico*. 2010;7:8-12.
67. Fuentes NA AF, Rodríguez A, González de Buitrago J, Carlone G, García A. . Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en la provincia de Cáceres entre 1996 y 2011 y análisis de las enfermedades autoinmunes asociadas *Av Diabetol* 2013;29((Esp. Congreso). XXIV Congreso de la Sociedad Española de Diabetes. Sevilla [comunicación oral]. abril de 2013. ):2-3.
68. Fuentes NA AF, Rodríguez A, Tejado JJ, López JP, Núñez M. . Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en la población pediátrica de Badajoz (1996-2011). *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2013;;4 (suppl:XXXV Congreso de la Sociedad

Española de Endocrinología Pediátrica. Pamplona. Mayo de 2013. [póster]. ):181-2.

69. A. Gimeno Benítez LLP, P. Suero Villa, S. Suero Villa, J. Sánchez Vega. Incidencia de la diabetes tipo 1 infantil en Extremadura, 2003-2007 SEMERGEN - Medicina de Familia , 40(4):177-82.

70. Patterson CC GE, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, et al. . Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. Diabetologia. 2012;55(8):2142-7.

71. Giralt P BM, Palomo E, Angulo JJ, Sánchez G, Santillana L, GEDPECAM. . Estudio epidemiológico de la diabetes tipo 1, en menores de 15 años en Castilla-La Mancha. An Pediatr (Barc). 2012;76:83-91.

72. Rivas MF GdRS, Díaz F, Castaño G, Alonso J, Prieto J, por el grupo de diabetes de Asturias, Oviedo. . Diabetes tipo 1 en niños: incidencia en Asturias. An Esp Pediatr. 1998;11:63.

73. García-García E G-GM, Aguilera-Sánchez P, Bonillo-Perales A. Alta incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en pacientes menores de 14 años en Almería en el período 2001-2005. Med Clin (Barc). 2006;127:435-6.

74. Del Pino de la Fuente A L-SJ. Variación de la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en niños menores de 14 años en la provincia de Málaga (1982-2002). . An Pediatr (Barc) . 2003;58(2):122.

75. Krolewski AS WJ, Rand LI, Kahn CR. . Epidemiologic approach to the etiology of type 1 diabetes mellitus and its complications. N Engl J Med 1987;317:1390-8.

76. Landin-Olsson M NK, Lernmark A, Sundkvist G. I. slet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. Diabetologia. 1990;33:561-8.

77. Forga L GM, Cambra K, Ibáñez B, Mozas D, Chueca M, en representación del Grupo de Estudio de Diabetes tipo 1 de Navarra. . Diferencias por edad y sexo en la incidencia de diabetes tipo 1 en Navarra (2009-2011). . Gac Sanit 2013;27:537-40.

78. Onkamo P VSKM, Tuomilehto J. . Worldwide increase in incidence of Type 1 diabetes- the analysis of the data on published incidence trends. Diabetologia. 1999;42:1395-403.

79. EAM G. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20 th century. . Diabetes. 2002;51:3353-61.

80. Karvonen M NI, Taskinem O and Tuomilehto J. Incidence and trend of type 1 diabetes worldwide in 1990-1999 for the World Health Organization DiaMOnd Project Group In Press. 2005.

81. Group TESS. Infections and vaccinations as risk factors for childhood type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. . Diabetologia. 2000;43:47-54.

82. Group: DERI. Geographic patterns of childhood insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes 1988;37:1113-9, .

83. Rewers M LR, King H, Tuomilehto J, Diabetes Epidemiology Research International Group: . Trends in the prevalence and incidence of diabetes: insulin-dependent diabetes mellitus in childhood. . World Health Stat Q 1990;41:179-89.

84. Green A GEM, Patterson C, The EURODIAB Subarea A Study Group. . Wide variation in the incidence of childhood onset insulin-dependent diabetes mellitus in Europe: The Eurodiab ACE Study. . The Lancet 1992;339:905-9.

85. Karvonen M TJ, Libman I, LaPorte R. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: World Health Organization DiaMond Project Group. *Diabetologia* 1993;36:883-92.
86. Karvonen M PM, Pitkaniemi J, Kohtamäki K, Tajima N, Tuomilehto J. Sex difference in the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus: an analysis of the recent epidemiological data. World Health Organization DiaMond Project Group. *Diabetes Metab Rev* 1997;13:275-91.
87. Chakraborty R KM, Nwankwo M, Ferrell RE. Caucasian genes in American blacks: new data. *Am J Hum Genet.* 1992;50:145-55.
88. Dahlquist G ML. Childhood onset diabetes: time trends and climatological factors. *Int J Epidemiol* 1994;23:1234-41.
89. Padaiga Z TJ, Karvonen M, Podar T, Brigis G, Urbonaite B, Kohtamäki K, Lounamaa R, Tuomilehto-Wolf E, Reunanen A. Incidence trends in childhood onset IDDM in four countries around the Baltic Sea during 1983-1992. *Diabetologia.* 1977;40:187-92.
90. Helgason T DR, Thorsson AV. Incidence and prevalence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Icelandic children 1970-1989. *Diabetologia.* 1992;35:880-3.
91. Shamis I GO, Albag Y, Goldsand G, Laron Z. Ethnic differences in the incidence of childhood IDDM in Israel (1965-1993). *Diabetes care.* 1997;20:504-8.
92. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman, I Md, Laporte R, Tuomilehto J, For The Diabetesmondiale (Diamond) Project Group. Incidence of Childhood Type 1 Diabetes Worldwide. *Diabetes care.* 2000;23:1516-26.
93. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia.* 1999;42:1395-403.
94. Boucher BJ. Comment on: Gale EAM (2005) Spring harvest? Reflections on the rise of type 1 diabetes. *Diabetologia* 48:2245-2250; and Walker M, Mari A, Jayapaul MK et al (2005) Impaired beta cell glucose sensitivity and whole-body insulin sensitivity as predictors of hyperglycaemia in non-diabetic subjects. *Diabetologia* 48:2470-2476. *Diabetologia.* 2006;49(5):1129-30.
95. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes care.* 2000;23(10):1516-26.
96. Green A, Eurodiab. The EURODIAB studies on childhood diabetes 1988-1999. Europe and Diabetes. *Diabetologia.* 2001;44 Suppl 3:B1-2.
97. Borrás Pérez Mv. Diabetes mellitus tipo 1 en niños menores de 5 años. Estudio epidemiológico en Cataluña 1989-2002 [Tesis Doctoral]. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2006.
98. (ALAD) ALdD, editor. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2. Washington, D.C: Organización Panamericana de la Salud; 2008.
99. Aschner P. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Asoc Latinoam Diabetes* 2000;8(Suppl 1):1-168.
100. WHO. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *World Health Organization.* 1999.
101. OMS. informe mundial: La prevención de las enfermedades crónicas: una inversión vital. *OMS.* 2005.

102. OMS. Informe global sobre la diabetes. . OMS. 2016.
103. OMS. 10 DATOS SOBRE LA DIABETES. Día Mundial de la Salud 2016: diabetes. WHO. 2016.
104. Dunger DB SM, Acerini C, Bohn DJ. . ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. . Arch Dis Child. 2004;89(2):188-94.
105. Tavera-Hernández M C-EN. Cetoacidosis diabética. . An Med (Mex). 2006;51:180-7.
106. Pallardo Sánchez LF RTJ, Guarda Massó J,. Alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono. . Tratado de Medicina Interna Ed Masson SA Barcelona 2004:2583-621.
107. Chiasson JL A-JN, Bélanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ekoé JM, Fournier H, Havrankova J. . Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. . CMAJ. 2003;168:859-66.
108. Farreras Valentí P RC. Medicina interna 14 ed. Madrid: 2000.
109. 2007 AdCyGdEa. ed Servicio Extremeño de SaludJunta de Extremadura 2008.
110. Fetter R. Diagnosis Related Groups: The product of the hospital. Washintong: APCR. Public Pohey Simposium. 1984.
111. Carnero Gómez RRB, JM. Impacto de los Grupos Relacionados por el Diagnóstico en los "medical devices". . Economía de la Salud.5(4).
112. Rivero Cuadrado A. Análisis y Desarrollo de los GRDs en el Sistema Nacional de Salud. . Ministerio de Sanidad y Consumo. 1999.
113. Maciá Soler MMV, J; López Montesinos, MJ. Variabilidad intra GRD relacionada con los servicios de enfermería. Rev Enfermería Global. 2010; 2(18).
114. Sebastián Viana T dPHP, Navalón Cebrián R, Lema Lorenzo I, Nogueiras Quintas CG. Impacto de la codificación de información de enfermería en el peso medio de los grupos relacionados con el diagnóstico y su repercusión en la facturación de un hospital. Gac Sanit. 2009;23(1):55-7.
115. Averill NG, N; Steinbeck BA. . GRD system 3M. . 3M-Sigesa. 1995.
116. Soria V, Flores, B., Miguel, J., Coll, A., de Andrés, B., Torralba et Al. Vía clínica para el tratamiento del neumotórax espontáneo primario en un servicio de cirugía general. . Cir Esp 2005;77(6):343-50.
117. González Chordá V.M. MSML. Grupos de pacientes Relacionados por el Diagnóstico (GRD) en los hospitales generales españoles: variabilidad en la estancia media y el coste medio por proceso. . Enferm glob 2011;10(24).
118. Dirección General de Salud Pública CeISGdISel-ÁdREdS. Interoperabilidad de receta electrónica en el Sistema Nacional de Salud Ministerios de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2016:1-10.
119. Turina M C-CM, Polk HC. Diabetes and hyperglycemia: Strict glyceimic control. Crit Care Med. 2006; 34 9 Suppl:S291-S300.
120. DE T. Diabetic ketoacidosis. Am Fam Physician. 2005;71:1705-14.
121. Lévy-Marchal C PC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: The EURODIAB study. . Diabetologia. 2001;44:B75-B80.
122. Usher-Smith JA TM, Ercole A, Walter FM. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. Diabetologia. 2012;55:2878-94.

123. Gardner SG BP, Sawtell PA, Weeks S, Gale EA. Rising incidence of insulin dependent diabetes in children aged under 5 years in the Oxford region: time trend analysis. *BMJ*. 1997;315:713-7.
124. EUROSTAT. Hospital discharges in-patients by diagnosis (ISHMT). 2012.
125. Sanidad. Md. Registro de Altas de los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud. CMBD. . Norma Estatal [ Disponible en: <http://www.msces/estadEstudios/estadisticas/cmbdhtm>. Oct 2012.
126. Edge JA HM, Invierno DL, Dunger DB (2001), . The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child*. 2001;85(1):16-22
127. Glaser N BP, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J et al Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med*. 2001;344(4):264-9.
128. Hekkala A, Knip, M. y Veijola, R. . Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children in northern Finland: temporal changes over 20 years . *Diabetes care*. 2007;30, :861-6.
129. Rewers A KG, Davis C, Petitti DB, Pihoker C, Rodriguez B, et al. . Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2008;121(5):1258-66.
130. Schober E RB, Waldhoer T. Austrian Diabetes Incidence Study Group . Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children in 1989-2008: a population-based analysis. *Diabetologia*. 2010; 53(6):1057-61.
131. Mallare JT CC, Ryan BA, Carey DE, Kreitzer PM, Frank GR Identifying risk factors for the development of diabetic ketoacidosis in new onset type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2003;53:1057-61.
132. Pawłowicz M BD, Niedźwiecki M, Balcerska A. Difficulties or mistakes in diagnosing type 1 diabetes in children? Demographic factors influencing delayed diagnosis. *Pediatr Diabetes* 2009;10:542-9.
133. Karges B NA, Hofer SE, Rosenbauer J, Kiess W, Rüttschle H et al Frequency and influencing factors of ketoacidosis at diabetes onset in children and adolescents: a long-term study between 1995 and 2009. . *Klinische Pädiatrie*. 2011;223(2):70-3.
134. Neu A HS, Karges B, Oeverink R, Rosenbauer J, Holl RW Ketoacidosis at diabetes onset is still frequent in children and adolescents: a multicenter analysis of 14,664 patients from 106 institutions. *Diabetes care*. 2009;32(9):1647-8.
135. Bowden SA DM, Hoffman RP Young children (<5 yr) and adolescents (>12 yr) with type 1 diabetes mellitus have low rate of partial remission: diabetic ketoacidosis is an important risk factor. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(3):197-201.
136. Ministerio de Sanidad PSeI. Explotación del registro de altas CMBD del Sistema Nacional de Salud. 2009
137. Fernández-Ramos C A-AE, Jiménez-Huertas P, Vela A, Rica I. Incidence of childhood-onset type 1 diabetes in Biscay, Spain, 1990-2013. *La diabetes Pediatr*. 2017;18(1):71-6.
138. Fuentes Bolaños N. La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años. Estudio epidemiológico en Extremadura (1996-2011). Universidad de Extremadura. 2015;Tesis Doctoral:221.
139. Wolfsdorf J NGM, Mark A, Sperling M. . Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents. *Diabetes care*. 2006;29(5):1150-9.

140. Usher-Smith J a TM, Ercole A, Walter FM. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia*. 2012;55(11):2878–94.
141. Dana Dabelea AR, Jeanette M. Stafford, Debra A. Standiford, Jean M. Lawrence, et al. The SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study . *Pediatrics*. 2014;133:938-45.
142. Silverstein J KG, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, et al. . Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. . *Diabetes Care* 2005;28(1):186–212.
143. Andreas Neu SEH, Beate Karges, MD3, Rudolf Oeverink, Joachim Rosenbauer, Reinhard W. Holl,. Ketoacidosis at Diabetes Onset Is Still Frequent in Children and Adolescents A multicenter analysis of 14,664 patients from 106 institutions. *Diabetes care*. 2009;32:1647-8.
144. Craig Jefferies SWC, José GB Derraik, Jignal Bhagvandas, Benjamin B. Albert, Paul L. Hofman, Alistair J. Gunn Y Wayne S. Cutfield. 15-year incidence of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children from a regional setting (Auckland, New Zealand). *Sci Rep*. 2015;19 , (5):10358.
145. Szybowska AaS, A. . The risk factors of ketoacidosis in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*. 2011;12:302–6.
146. Demir F 1 GH, Saka N , Darendeliler F , Bundak R , Baş F , Neyzi O . Epidemiologic Features of Type 1 Diabetic Patients between 0 and 18 Years of Age in İstanbul City. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(1):49-56.
147. Gómez Gila J L-SJyGadD. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 14 años en Andalucía (2000-2009). *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2011;2(14).
148. Muñoz AE TJ, Martínez DC, Macías AG, Conesa MR. Diabetes tipo 1, revisión de 10 años de debuts en un hospital terciario (2003-2012). Incidencia en nuestras áreas de referencia. Poster presentado en: Congreso SEEP. . *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2013;4(1):175–94.
149. Cepedano Dans A BCJ, Pombo Arias M, Grupo de Diabetes Infantil de Galicia. Incidence and clinical manifestations at onset of type 1 diabetes mellitus in Galicia (Spain): 2001-2002. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62(2):123-7.
150. S. Conde Barreiroa MRR, G. Bueno Lozanoc, J.P. López Siguerod, B. González Pelegríne, M.P. Rodrigo Valf, M.L. Compés Deaf. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in children in Spain. *An Pediatr*. 2014;81:189.
151. Castro-feijóo L SA. Epidemiología de debut de diabetes tipo I en niños menores de 15 años en Navarra. Poster presentado en: XXXIV Congreso Nacional de Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. . *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012;3:117.
152. Servicio de Epidemiología IdSP. INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN MENORES DE 15 AÑOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID. OCTUBRE, 1996 SEPTIEMBRE 2001. . *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid* N° 12. 2002:8.
153. D. D. Type 1 diabetes. . *Lancet* 2006;367(3):847–58.
154. Federation. ID. Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in Childhood and adolescence. Brussels2011. 128 p.
155. Fuentes-Bolaños N. Epidemiology of childhood type 1 diabetes in Extremadura, Spain (1996-2011). . IX Joint Meeting of Paediatric Endocrinology Milan. 2013;Comunitations.

156. Choleau Cea. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in French children and adolescents . *Diabetes Metab.* 2014;40:137-42.
157. Neu A WA, Eehalt S, Hub R and Ranke MB. . Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children, frequency and clinical presentation. *Pediatric Diabetes.* 2003; 4:77-81.
158. Levy-Marchal C aCP. Heterogeneity of type 1 diabetes at onset in children: results from the French incidence Study. *Diabet Metab.* 1993;19:296-303.
159. Sadauskaite-Kuehne V SU, Jasinskiene E, Padaiga Z, Urbonaite B, Edenvall H and Ludvigsson. . Severity at onset of childhood type 1 diabetes in countries with high and low incidence of the condition. . *Diab Res Clin Pract.* 2002;55:247-54.
160. Samardžić M TN, Popovic M . Diabetic ketoacidosis in children with newly detected type 1 diabetes in Montenegro from 1999 to 2008. *Med Pregl.* 2012;65(11-12):503-6.
161. Valentino Cherubini ES, Lucia Ferrito, Stefano calabacín, Andrea Scaramuzza, Riccardo Bonfanti et al. Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). High frequency of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Italian children: a nationwide longitudinal study, 2004–2013. *Scientific Reports.* 2016;38844.
162. Ješić MD JM, Stanisavljevic D , Zdravković V , Bojić V , Vranješ M et Al. Ketoacidosis at presentation of type 1 diabetes mellitus in children: a retrospective 20-year experience from a tertiary care hospital in Serbia. *Eur J Pediatr.* 2013;172(12):1581-5
- .
163. Gunn E, Albert, BB, Hofman, PL, Cutfield, WS, Gunn, AJ, Jefferies, CA and On behalf of the Starbase Diabetes Working Group, Paediatric Diabetes Service, Starship Children's Hospital, Auckland, New Zealand. Pathways to reduce diabetic ketoacidosis with new onset type 1 diabetes: Evidence from a regional pediatric diabetes center: Auckland, New Zealand, 2010 to 2014. *Pediatr Diabetes.* 2016.
164. Shaltout AA CA, Thanaraj TA , Omar D , Abdurassoul M , Zanyat N et Al. Ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes mellitus among children: a study from Kuwait. *Sci Rep.* 2016;6( 27.519).
165. Money JA HP, Jolliffe IT and Smail P. Seasonality of type 1 diabetes mellitus in children and its modification by weekends and holidays: retrospective observational study. *Arch Dis Child.* 2004;89:970-3.
166. Sepa A WJ, Vaarala O, Frodi A, Ludvigsson J. P. Psychological stress may induce diabetes-related autoimmunity in infancy. *Diabetes care.* 2005;28:290-5.
167. al. GAaCCTRe. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Catalonia (Spain). *Diabetologia.* 1992;35(267-71).
168. López Siguero J M-AOM, Moreno Molina J, Lora Espinosa A. . Evolución de la incidencia de la diabetes mellitus tipo I en niños de 0 a 14 años en Málaga ( 1982-1993 ). *An Esp Pediatr.* 1997;47:17–22.
169. J S. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en Aragón (1991-1999) Universidad de Zaragoza. 2001;[tesis doctoral].
170. Chueca M OMRF, Garagorri JM, Sola A. Incidence of type I diabetes mellitus in Navarre, Spain (1975-91). *Acta Pediatr* 1997. 1997;86:632-7.
171. Laron Z. Interplay between hereditary and environment in the recent explosion of type 1 childhood diabetes mellitus. *Am J Med Genet* 2002;115:4-7.

172. Schölin A BC, Schavarcz E, Karlsson FA, Björk E. . Factors predicting clinical remission in adult patients with type 1 diabetes. . J Intern Med. 1999;245(2):155-62.
173. Pardo C GC, Moreno O, López P, Meoro A. . Debut de diabetes mellitus en el adulto en situación cetósica. Factores predictores del tipo de diabetes. Endocrinol Nutr. 2002;49((Suppl 1)): 31-2.
174. Siegelaar S KE, Rigby A, Atkin S, Hoekstra J, DeVries J. Glucose variability does not contribute to the development of peripheral and autonomic neuropathy in type 1 diabetes: data from the DCCT. Diabetologia. 2009;52(10):2229-32.
175. Bui H, To, T. , Stein, R. , Fung, K., Daneman, D. Is diabetic ketoacidosis at disease onset a result of missed diagnosis? J Pediatr. 2010;156:472-7.
176. Rewers A CH, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M, Hamman RF, Klingensmith G. . Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. JAMA. 2002;287:2511-8.
177. Runyan JW J, Zwaag RV, Joyner MB, Miller ST. The Memphis diabetes continuing care program. Diabetes care. 1980;3:382-6.
178. Umpierrez G FA. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. Journal of critical care. 2002;7:63-7.
179. Campbell IW DL, Innes JA, MacCuish AC, Munro JF. Abdominal pain in diabetic metabolic decompensation. Clinical significance. JAMA. 1975;233:166-8.
180. R M. Hypothermia in diabetic acidosis. Hormones. 1972;3:36-41.
181. Alberti KG NM. Severe diabetic ketoacidosis. Med Clin North Am. 1978;62:799-814.
182. Ruderman NB GM. Brain metabolism in diabetes. Horm Metab Res Suppl 1980;9:1-8.
183. V. R. The influence of blood hydrogen ion concentration on the level of consciousness in diabetic ketoacidosis. Ann Clin Res. 1987;19:23-5.
184. Abellana R AC, Carrasco JL, Castell C, Tresserras R. Geographical variability of the incidence of Type 1 diabetes in subjects younger than 30 years in Catalonia, Spain. Med Clin (Barc). 2009;132:454-8.
185. Fulop M RA, Kreitzer SM,. Hyperosmolar nature of diabetic coma. Diabetes care. 1980;24:594-9.
186. Wojcik M SM, Wasyl B, Ciechanowska M, Nazim J, Stelmach M, Starzyk JB. Incidence of type 1 diabetes mellitus during 26 years of observation and prevalence of diabetic ketoacidosis in the later years. Eur J Pediatr. 2015;174(10):1219-24.
187. Al-Magamsi M aHH. Clinical presentation of childhood type 1 diabetes mellitus in the Al-Madina region of Saudi Arabia. Pediatric Diabetes. 2004;5:95-8.
188. Komulainen J LR, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. . Arch Dis Child. 1996;75(5):410-5.
189. Kulaylat NA NH. Clinical picture of childhood type 1 diabetes mellitus in the Eastern Province of Saudi Arabia. Pediatr Diabetes. 2001;2:43-7.
190. Elamin A AH, Ismail B, Tuvemo T. Clinical pattern of childhood type 1 (insulindependent) diabetes mellitus in the Sudan. Diabetologia. 1992;35:645-8.

