

TRABAJO ORIGINAL

Debuts de diabetes mellitus tipo 1 en niños antes, durante y después de la pandemia de COVID-19. Estudio multicéntrico

Debuts of type 1 diabetes mellitus in children before, during and after the COVID-19 pandemic. Multicenter study

Valeria Hirschler¹, Claudia Molinari², Gabriela Krochik³, Mariana Prieto³, Carolina Martínez Mateu³, Consuelo Barcala³, Adriana Marcela Roussos⁴, Miriam Tonietti⁴, Laura Gaete⁴, Julieta Cianis⁴, Florencia Bocco⁴, Camila Puma⁴, María Eugenia Andrés⁵, Mabel Ferraro⁵, Carla Mannucci⁵, María Laura Arzamendia⁵, Adriana Beatriz Flores⁶, Mercedes Gil⁶, Luis Fabio Palacios Porta⁷, Patricia Sosa⁷, Gabriel Eiberman⁷, Susana Granito⁷, Verónica Módica⁷, Carina Mougel⁷, Lorena Rudi⁷, Macarena Farias⁷, Gabriela Quevedo⁷, María Ángeles Arrigo⁸, Jacqueline Tachetti⁹, Marcela Raggio¹⁰, Verónica Vaccarezza¹¹, María Laura Major¹², Ángela Figueroa Sobrero¹³, Ernesto Bogado¹³, Stella López¹⁴, Mariana Jarovsky¹⁴, Paula Paz Povedano¹⁵, Daniela Rodríguez¹⁵, Daniel Fernández¹⁵, Edit Scaiola¹⁶, Fabiana Leiva¹⁷, Ana Parada¹⁷, Gabriela Pacheco¹⁸, María de los Ángeles Insúa¹⁸, Patricia Pasayo¹⁹, Mariana Dupuy²⁰, María Belén Torossi²¹, María Eugenia Auil²¹, Verónica Felipe Gacioppo²¹, Amanda Josefina Benítez²², Andrea Escalante Marassi²³, Zulema Caballero²⁴, Ana Laura García²⁵, Javier Núñez²⁵, Sandra Mazzetti²⁶, Carolina Garibay²⁶, Eduardo Rossi²⁶, María Isabel Ruiz Pugliese²⁷, Diana Silvina González²⁸, Florencia Grabois²⁸, Patricia Bocco²⁹, Silvia Lapertosa³⁰, Claudio Daniel González³¹

RESUMEN

Introducción: estudios previos informaron un aumento de los debuts de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en niños residentes de las regiones gravemente afectadas por la pandemia de COVID-19.

Objetivos: determinar las tasas y la severidad de los debuts por DM1 en poblaciones pediátricas de varios centros argentinos durante la pandemia de COVID-19 durante el confinamiento de 2020, y compararlos con la prepandemia (2018-2019) y la pospandemia (2021-2022).

Materiales y métodos: revisión retrospectiva de historias clínicas donde se determinaron las tasas de debuts de DM1 en niños de 6 meses a 16 años durante el confinamiento (2020), la prepandemia (2018 y 2019) y la pospandemia (2021-2022) en 28 centros argentinos. Para determinar la tasa de debuts de DM1, se dividió el número de debuts de DM1 por año por la población proyectada.

Resultados: se incluyeron 1997 casos (48,5% mujeres), el 50,1% tenía obra social. Los valores medios \pm un desvío estándar fueron: edad $8,7 \pm 3,7$ años, glucosa 468 ± 184 mg/dL, HbA1c $11,3\% \pm 2,5$, pH $7,21 \pm 0,2$ y bicarbonato $13,4 \pm 7,7$. No hubo diferencias significativas en la edad, índice de masa corporal (IMC), glucosa y HbA1c entre 2018 y 2022. Sin embargo, el pH ($7,19$ versus $7,23$) y el bicarbonato ($12,5$ versus $14,7$ mEq/L) fueron significativamente más bajos en 2020 versus 2018. La tasa de debuts de DM1 por 100.000 habitantes fue mayor en 2020 (3,5) versus la prepandemia (2,9 en 2018 y 3,2 en 2019). No obstante, durante 2021 y 2022 las tasas de DM1 fueron incluso superiores a la de 2020, con 4,4 y 4,0, respectivamente.

Conclusiones: se ha registrado un aumento de debuts de DM1 en diferentes centros médicos de Argentina desde la pandemia. Los niveles de bicarbonato y pH de los debuts de DM1 fueron significativamente más bajos durante el confinamiento por la pandemia (2020) comparados con la prepandemia (2018).

Palabras clave: pandemia por COVID-19; debuts de diabetes mellitus tipo 1; niños argentinos.

ABSTRACT

Introduction: previous studies reported an increase in the onset of type 1 diabetes mellitus (T1DM) in children residing in regions severely affected by the COVID-19 pandemic.

Objectives: to determine the rates and severity of new-onset-T1DM cases among pediatric populations in several Argentinean centers during the stay-at-home 2020 COVID-19 pandemic and compare them with pre-pandemic (2018-2019) and post-pandemic (2021-2022).

Materials and methods: a retrospective chart review investigated the rates of new-onset-T1DM in children from 6 months to 16 years during the stay-at-home 2020 pandemic, the pre-pandemic (2018-2019), and the post-pandemic (2021-2022) in 28 Argentinean centers. To determine the percentage of new-onset-T1DM for each year, we divided the number of new cases by the projected population.

Results: of 1997 (48.5% females) cases, 50.1% had medical insurance. The mean age was 8.7 ± 3.7 years; glucose 468 ± 184 mg/dL, HbA1c $11.3\% \pm 2.5$, pH 7.21 ± 0.2 , and bicarbonate 13.4 ± 7.7 . There were no significant differences in age, BMI, glucose, and HbA1c from 2018 to 2022. However, pH (7.19 vs. 7.23) and bicarbonate (12.5 vs. 14.7 mEq/L) were significantly lower in 2020 than in 2018. The rate of new-onset-T1DM cases per 100,000 was higher during 2020, with a rate of 3.5, than the rates in the preceding two years (2.9 in 2018 and 3.2 in 2019). However, during 2021 and 2022, the rates of T1DM were even higher than in 2020, with 4.4 and 4.0, respectively.

Conclusions: an increase in new-onset-T1DM has been registered in Argentina's medical centers since the pandemic began. The bicarbonate and pH levels of new-onset-T1DM were significantly lower during the stay-at-home 2020 pandemic compared with 2018 pre-pandemic.

Key words: COVID-19 pandemic; debuts of type 1 diabetes mellitus; Argentine children.

- 1 Coordinadora del Comité de Epidemiología y Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- 2 Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Matemática, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- 3 Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- 4 Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Servicio de Nutrición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- 5 Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Servicio de Nutrición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- 6 Fundación Hospitalaria, Hospital Privado Materno Infante Juvenil, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- 7 Hospital Nacional Dr. Alejandro Posadas, El Palomar, Provincia de Buenos Aires Argentina
- 8 Hospital Ramón Exeni, San Justo, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- 9 Hospital Italiano de San Justo Agustín Rocca, San Justo, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- 10 Hospital Universitario Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- 11 Consultorio privado, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- 12 Hospital Materno Infantil de San Isidro, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- 13 Hospital San Roque, Paraná, Entre Ríos, Argentina
- 14 Hospital Infantil Municipal, Córdoba, Argentina
- 15 Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba, Córdoba, Argentina
- 16 Consultorio privado Ushuaia, Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina
- 17 Hospital Regional Río Grande, Río Grande, Santa Cruz, Argentina
- 18 Hospital Público Materno Infantil de Salta, Salta, Argentina
- 19 Hospital Materno Infantil Dr. Héctor Quintana, San Salvador de Jujuy, Jujuy, Argentina
- 20 Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina
- 21 Hospital de Clínicas Pte. Dr. Nicolás Avellaneda, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina
- 22 Hospital Pediátrico Juan Pablo Segundo, Corrientes, Argentina
- 23 Hospital Pediátrico Fernando Barreuro, Posadas, Misiones, Argentina
- 24 Hospital Pediátrico Dr. Avelino Lorenzo Castelán, Resistencia, Chaco, Argentina
- 25 Hospital de Niños Orlando Alassia, Santa Fe, Argentina
- 26 Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario, Santa Fe, Argentina
- 27 Hospital Zonal Dr. Ramón Carrillo, Bariloche, Río Negro, Argentina
- 28 Hospital Provincial Neuquén Dr. Castro Rendon, Neuquén, Argentina
- 29 Hospital Regional de Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina
- 30 Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina
- 31 Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC), Farmacología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Valeria Hirschler
E-mail: vhirschler@intramed.net
Fecha de trabajo recibido: 25/9/23
Fecha de trabajo aceptado: 4/3/24

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la pandemia por SARS-CoV-2, comúnmente conocida como COVID-19, como brote mundial¹. Instó a las naciones a implementar medidas vitales para contener la propagación global del virus y evitar saturar los sistemas de salud¹. Los efectos directos e indirectos de la pandemia de COVID-19 afectaron de manera desproporcionada a las personas con enfermedades crónicas, incluida la diabetes mellitus (DM), especialmente a residentes de países de bajos ingresos. Argentina declaró a la pandemia de COVID-19 como emergencia de salud pública en marzo de 2020 y diseñó políticas públicas para contener la propagación del virus. Esto provocó el cierre de escuelas, el distanciamiento social y el confinamiento. También se ordenó a las personas que permanecieran en sus casas y se promovieron las citas de atención médica virtual como medio alternativo de asistencia².

Estudios previos informaron un aumento de los debuts de DM1 en niños de las regiones gravemente afectadas por la pandemia de COVID-19^{3,4}. Además, un gran número de niños con debut de

DM1 durante la pandemia de COVID-19 experimentó cetoacidosis diabética (CAD) severa⁵⁻¹⁰. Los niños durante el confinamiento podrían haber experimentado un estado de estrés significativo debido a la imposibilidad de asistir a las escuelas, o de participar en deportes o reuniones con amigos. Este estrés por el aislamiento pudo haber aumentado el riesgo de desarrollar DM1^{11,12}. El aumento de la CAD severa en los debuts de DM1 en niños durante la pandemia podría relacionarse con un diagnóstico tardío. Este retraso podría atribuirse a las preocupaciones sobre la transmisión del virus durante las consultas médicas y a una disminución de las consultas médicas presenciales, lo que resultó en un menor reconocimiento de los síntomas^{6,13}. Es posible que los padres se abstuvieran de asistir a los centros de salud debido al temor provocado por las recomendaciones de limitar el contacto con otras personas, lo que implicó una menor utilización de los servicios médicos¹⁴.

Nuestra hipótesis fue que la pandemia podría haber afectado las tasas y la severidad de los debuts de DM1, en particular de la CAD. Nuestro objetivo fue determinar las tasas y la severidad de los

debuts por DM1 en poblaciones pediátricas de varios centros argentinos durante el confinamiento de 2020, y compararlos con la prepandemia (2018-2019) y la pospandemia (2021-2022).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo de historias clínicas de pacientes y registros médicos electrónicos para representar el impacto de la pandemia de COVID-19 en los debuts de DM1 pediátrica. El estudio incluyó una muestra de 28 centros médicos distribuidos en toda la Argentina, incluidos los hospitales públicos de referencia del país. Se incluyó la totalidad de los debuts de cada centro. Se determinaron las tasas y la severidad de los debuts en niños menores de 16 años en distintos centros médicos argentinos durante el confinamiento por la pandemia (2020), y se compararon con la prepandemia (2018-2019) y pospandemia (2021-2022).

El estudio extrajo información demográfica y clínica como: fecha de debut de la DM1, fecha de nacimiento, obra social, centro público o privado, localidad, provincia, edad, sexo, peso, altura, índice de masa corporal (IMC), percentil de IMC, pH, bicarbonato, HbA1c, glucemia, fecha de positividad de COVID-19, severidad de la CAD, número de anticuerpos y dosis de insulina. La información se envió de forma anónima al centro coordinador de análisis de Buenos Aires. Cada centro que participó en el estudio designó a un único médico para proporcionar la información y evitar errores. La información compartida garantizó el anonimato y la confidencialidad de los pacientes. La misma se verificó en busca de errores de transcripción y detalles faltantes antes de enviarla. Solo dos coautores (V.H. y C.M.) y el centro coordinador tuvieron acceso completo a la información anónima, y garantizaron la exactitud y calidad de los datos.

Se obtuvo la aprobación ética de todos los centros participantes como lo indican los números de aprobación (8873-2023508-155928; 31-611-RH-2023; PRISABA BA 8994;1476/2023; 23/01; 23/024;21-04; 2022 -698-GDEBA-SSGIEPYFMSALGP). El estudio se realizó de conformidad con los principios descritos en la Declaración de Helsinki.

Los criterios de inclusión fueron niños de 6 meses a 16 años diagnosticados con debut de DM1 entre 2018 y 2022. Se filtraron y consideraron aquellos remitidos a múltiples centros (incluidos tanto de consulta primaria como de referencia) en un solo centro. Se excluyeron a los menores de 6 meses y a los mayores de 16 años. El diagnóstico de DM1

se basó en los criterios de la *American Diabetes Association (ADA)*¹⁵. La CAD se definió como pH venoso <7,3 o bicarbonato sérico <15 mEq/L. Además, la CAD grave se definió como pH venoso <7,1 o bicarbonato <5 mEq/L¹⁶. En los casos en que no se disponía de información sobre el pH o los niveles de bicarbonato, se asumió que el paciente no presentaba CAD. Se tomó un hisopado nasofaríngeo de cada niño para realizar una prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 y confirmar si estaba infectado. El período comprendido entre el 19 de marzo de 2020 y el 18 de marzo de 2021 se estableció como el tiempo de confinamiento en Argentina.

Un estudio previo demostró que el número esperado de debuts de DM1 en una localidad de Argentina fue de aproximadamente 6/100.000¹⁷. Considerando múltiples factores, como las tasas de natalidad, mortalidad, migración y otras tendencias demográficas, era probable que la población hubiera crecido entre 2018 y 2020. Sin embargo, a pesar de esta probabilidad, los datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC) en Argentina indicaron que la población se mantuvo relativamente constante en aproximadamente 11 millones de personas¹⁸. Por lo tanto, para determinar la tasa de casos nuevos, se dividió el número de casos por la población proyectada para cada año.

Análisis estadístico

Se utilizaron estadísticas descriptivas como medias, medianas y rangos intercuartílicos para informar la edad, las medidas antropométricas (peso, altura e IMC) expresadas como puntuación z de desviación estándar de acuerdo con los estándares de crecimiento infantil de los *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, la glucosa, la hemoglobina A1C (HbA1C) y el gas venoso (pH y bicarbonato en mmol/L).

El ajuste a una distribución normal de variables continuas se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilks. Al comparar dos grupos con datos distribuidos normalmente, se realizó una prueba t de Student. Cuando se trató de más de tres grupos y datos distribuidos normalmente, se empleó un análisis de varianza unidireccional (ANOVA), seguido de una prueba *post hoc* de Student-Newman-Keuls. El ajuste de Bonferroni se aplicó cuando se realizaron comparaciones múltiples. En los casos en que no pudo establecerse la homogeneidad de las varianzas, se utilizó la prueba de Brown-Forsythe. Los valores de p bilaterales <0,05 se consideraron significativos. Para los análisis estadísticos se usó

el *software* SPSS (IBM SPSS STATISTIC versión 24, IBM CORP, Armonk, NY, EE. UU., 2016).

RESULTADOS

Características clínicas y demográficas

Del total de 2056 casos, se filtraron 26 por estar duplicados en el centro médico de ingreso y en el de referencia; 32 casos se eliminaron por tener menos de 6 meses de edad o más de 16 años, y un caso se excluyó porque el diagnóstico se había realizado en 2023. De este modo, el análisis final incluyó 1997 debuts de DM1 entre 2018 y 2022.

Aproximadamente la mitad de los participantes tenía obra social y el 86,1% asistía a centros médicos públicos.

La edad media fue de $8,7 \pm 3,7$ años y el 48,5% pertenecía al sexo femenino (Tabla 1). Las características clínicas de los niños con debut de DM1 durante el confinamiento de 2020 fueron similares a las de los mismos períodos en 2018-2019 y 2021-2022 (Tabla 1). Sin embargo, el pH (7,19 versus 7,23) y el bicarbonato (12,51 versus 14,71 mEq/L) fueron significativamente más bajos en el período de confinamiento en 2020 comparados con la prepandemia de 2018. Además, los niños con obra social, probablemente proporcionada por los trabajos estables de sus padres, tuvieron mejores resultados metabólicos que aquellos sin obra social. Específicamente, estos niños presentaron niveles de bicarbonato significativamente más altos (13,77 versus 12,86 mEq/L), de pH más altos (7,21 versus 7,19) y de glucosa más bajos (452 versus 466 mg/dL) que quienes no tenían obra social.

Tasas de diabetes mellitus tipo 1 de nueva aparición

En la Figura se detalla el número de niños con debut de DM1 por mes y año, lo que sugiere un aumento en el número de debuts de DM1 durante la pandemia comparado con la prepandemia. Para evaluar la tendencia a partir de 2018 se utilizaron los datos del INDEC¹⁸. Así, se calculó la tasa de debuts dividiendo el número de debuts por la población argentina de 6 meses a 16 años. El estudio reveló que la tasa de debuts por DM1 fue más alta durante la pandemia de COVID-19 en 2020, con una tasa de 3,51 por 100.000, comparada con las tasas de la prepandemia: 2,93 por 100.000 en 2018 y 3,23 por 100.000 en 2019. Sin embargo, durante el período 2021 y 2022, las tasas de DM1 fueron aún más altas, con tasas de 4,41 por 100.000 y 4,00 por 100.000 (Tabla 2).

Por lo tanto, se produjo un aumento en el porcentaje de debuts, pero no hubo diferencias en la proporción de mujeres, la edad de presentación, el IMC, la puntuación z del IMC y la hemoglobina A1c entre la pandemia y cualquiera de los períodos previos o posteriores a la misma. No obstante, el pH y el bicarbonato fueron significativamente más bajos durante el confinamiento comparados con la prepandemia (2018).

Niños con infección por COVID-19

De 1997 niños, a 1028 se les realizó la prueba de detección de infección por COVID en el momento de la presentación y a 813 en los 30 días previos al debut. Solo el 5,1% de los debuts (52/1028) tenía infección por COVID-19 en el momento de la presentación, y el 1,6% (13/813) tuvo infección por COVID-19 en los 30 días previos al debut. Por ende, el aumento en la tasa de debuts de DM1 en los niños parecería no asociarse con una infección por COVID-19 previa o concurrente.

	2018 (n=321)	2019 (n=356)	2020 (n=388)	2021 (n=488)	2022 (n=444)	Total (n=1997)
Edad (años)	9,0±3,8	8,9±3,8	8,7±3,7	8,5±3,7	8,6±3,6	8,7±3,7
Glucosa (mg/dL)	458,3±197,4	476,5±190,7	467,4±183,6	461,6±177,2	473,1±179,1	467,5±184,3
pH*	7,23±0,15	7,21±0,17	7,19±0,18	7,21±0,16	7,20±0,16	7,21±0,17
Bicarbonato* (Meg/L)	14,7±7,7	13,5±7,8	12,5±7,8	13,4±7,6	12,9±7,7	13,4±7,7
HbA1c (%)	11,4±2,5	11,1±2,5	11,3±2,6	11,2±2,5	11,6±2,3	11,3±2,5
Peso (kg)	34,1±15,8	34,6±15,9	33,8±16,6	32,8±15,7	33,8±15,9	33,8±16,0
Talla (cm)	134,9±24,0	134,0±23,1	132,9±23,5	132,8±21,7	133,9±22,3	133,6±22,8
IMC (kg/m ²)	17,8±3,6	18,2±3,9	18,1±3,9	17,8±3,6	18,0±3,8	18,0±3,7
z-IMC	0,05±1,09	0,17±1,13	0,23±1,12	0,17±1,11	0,19±1,12	0,17±1,11
Sexo (masculino)	52,6% (169)	48,6% (173)	55,7% (216)	52,5% (265)	48,2% (214)	51,5% (1028)
Con obra social	55,6% (174)	48,2% (162)	49,0% (176)	49,4% (231)	49,2% (206)	50,1% (949)
Hospital público	88,2% (283)	87,0% (309)	83,2% (322)	87,1% (425)	85,1% (355)	86,1% (1694)
COVID-19 al debut	0,0% (0)	0,0% (0)	3,6% (8)	8,3% (427)	5,5% (17)	5,1% (52)
COVID-19 previo	0,0% (0)	0,0% (0)	2,3% (4)	1,6% (4)	2,2% (5)	1,6% (13)
CAD	57,0% (175)	60,9% (212)	62,9% (237)	61,8% (299)	65,9% (292)	62,0% (1215)
CAD severa	32,9% (49)	39,7% (73)	48,5% (100)	41,2% (112)	39,9% (108)	40,9% (442)
Región:						
. Centro	63,9% (205)	66,0% (235)	62,1% (241)	65,0% (317)	65,5% (291)	64,5% (1289)
. NE	16,2% (52)	13,5% (58)	15,2% (59)	13,7% (67)	14,9% (66)	14,6% (292)
. NO	15,3% (49)	13,8% (49)	13,9% (54)	12,5% (61)	12,8% (57)	13,5% (270)
. Sur	4,7% (15)	6,7% (24)	8,8% (34)	8,8% (43)	6,8% (30)	7,3% (8146)

Los datos se presentan como medias±desviación estándar o % (número) por período de estudio de prepandemia (2018-2019), pandemia (2020) y pospandemia (2021-2022).

IMC: índice de masa corporal; HbA1C: hemoglobina glucosilada; COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; CAD: cetoacidosis diabética; NE: noreste; NO: noroeste; z-IMC: z-score es una medida cuantitativa de la desviación de una variable específica tomada de la media de esa población.

Significancia: *p<0,05.

Tabla 1: Características clínicas y demográficas de los debuts de diabetes mellitus tipo 1.

Año	Población <16 años	Debuts de DM1	Debuts de DM1/100.000 niños	Inferior	Superior
2018	10,973,470	321	2,93	2,62	3,26
2019	11,012,606	356	3,23	2,91	3,59
2020	11,047,665	388	3,51	3,78	3,88
2021	11,077,856	488	4,41	4,03	4,81
2022	11,101,945	444	4,00	3,64	4,39

Los datos se presentan por años, población argentina <16 años, inicio de diabetes mellitus tipo 1, inicio de diabetes mellitus tipo 1/1.000.000 niños, intervalo de confianza inferior y superior.

DM1: diabetes mellitus tipo 1.

Tabla 2: Frecuencia de debuts de diabetes mellitus tipo 1 por mes y año.

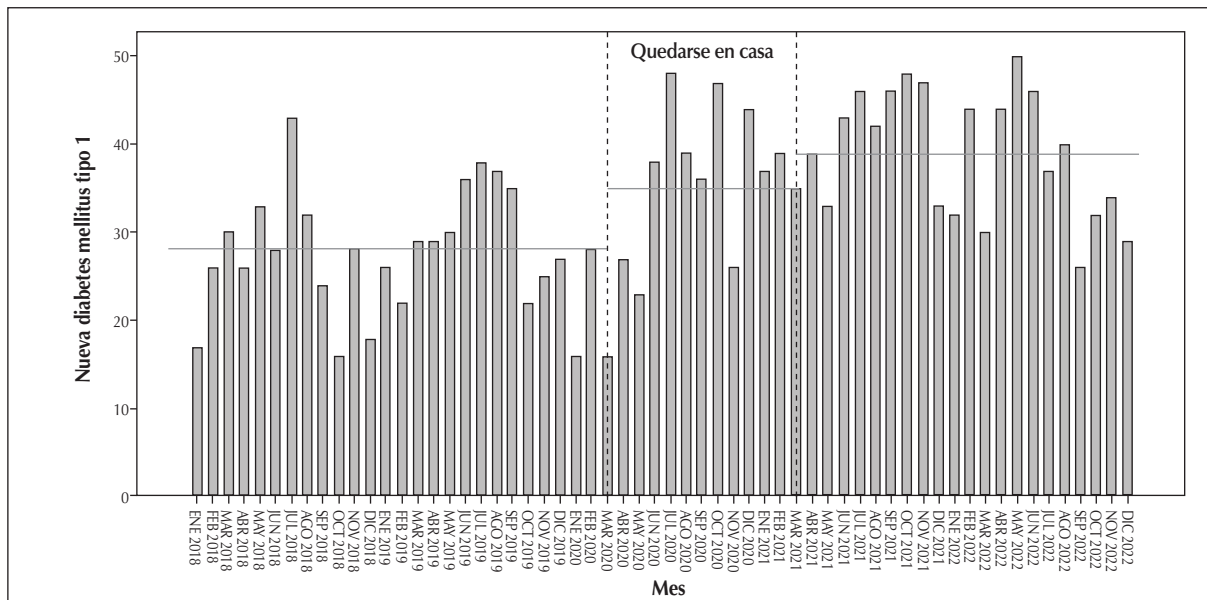


Figura: Frecuencia de debuts de diabetes mellitus tipo 1 por año.

DISCUSIÓN

Este estudio, realizado en 28 centros médicos argentinos, demostró que las tasas anuales de DM1 aumentaron desde el comienzo de la pandemia comparadas con la prepandemia. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio realizado en Argentina que informa las tasas de debuts de DM1 en la población pediátrica en un período más prolongado que el de la pandemia por COVID-19, incluyendo pre y pospandemia. A pesar de la finalización del confinamiento, la disponibilidad de vacunas y el regreso al aprendizaje presencial, las tasas de DM1 en niños continuaron en aumento en 2021 y disminuyeron ligeramente durante 2022. Los niveles de bicarbonato y pH en el debut de la DM1 fueron significativamente más bajos durante el confinamiento de 2020 que en la prepandemia de 2018, sugiriendo que el retraso en el diagnóstico de la DM1 pudo provocar un incremento en la severidad de la CAD.

Las investigaciones que examinaron las tasas de DM1 durante la pandemia de COVID-19 no arrojaron resultados concluyentes. Tittel et al. revelaron un incremento de la DM1 en Alemania a partir de 2011, pero sus resultados no demostraron ninguna fluctuación abrupta asociada a la pandemia en la incidencia de DM1 de 2019 a 2020¹². Asimismo, un estudio realizado en Alberta, Canadá, informó que la prevalencia de DM1 se mantuvo relativamente estable durante la pandemia de COVID-19 comparada con la prepandemia¹⁹. Por el contrario, un estudio desarrollado durante la pan-

demia en Brasil encontró que las tasas de debuts de DM1 fueron más del doble que las tasas de debuts observados en los 3 años previos²⁰. Además, estos estudios describieron un fuerte aumento en los debuts de DM1 en niños que residían en regiones muy afectadas por la pandemia de COVID-19^{3,4}. Consistentemente nuestro estudio, realizado en 28 centros de diabetes pediátricos argentinos, demostró que hubo un incremento en las tasas de debuts de DM1 en los niños durante el confinamiento de 2020. Asimismo, aunque 2021 ya no fue el período de confinamiento, la frecuencia de debuts siguió creciendo, mientras que en 2022 disminuyó ligeramente.

Un estudio previo sugirió que los menores de 18 años tendrían más probabilidades de desarrollar DM después de una infección por COVID-19 al debut o durante los 30 días previos²¹. Si bien la idea de que la COVID-19 afecte directamente al páncreas es una posibilidad, existen teorías alternativas que deben tenerse en cuenta, incluida la probabilidad de que una infección viral active la DM1 en individuos vulnerables^{3,21,22}. Asimismo, el aumento de la obesidad impulsado por la pandemia expondría a los individuos a presentar debuts de DM1 en una etapa más temprana²². También es posible que la infección por COVID-19 haya provocado un aumento de los debuts de DM1 al alterar la regulación inmunitaria o dañar directamente las células beta pancreáticas²³. Sin embargo, nuestro estudio encontró que solo 5,2% de los debuts de DM1 tenía infección por COVID-19 en el momento

de la presentación y un 1,6% durante los 30 días previos. Por lo tanto, el aumento observado en las tasas de debut de DM1 parecería no estar directamente asociado a la infección por COVID-19 previa o concurrente.

Un estudio realizado en Finlandia no encontró anticuerpos detectables contra el SARS-Cov-2 en ningún niño con debut con DM1, lo que sugiere que el SARS-Cov-2 no sería el principal desencadenante del incremento de los debuts o de la presentación más grave en los niños finlandeses²⁴. En otro estudio, en el que participaron 14 pacientes con CAD, se observó que solo un individuo dio positivo a la prueba de SARS-CoV-2 por RT-PCR, lo que indicó bajas tasas de incidencia de ocurrencia simultánea²⁰. No se demostró que las tasas de debut de DM1 estuvieran asociadas con la infección por COVID-19 y los datos no respaldaron un efecto causal de la COVID-19^{20,24}.

Los virus como el citomegalovirus, el *coxsackie* y el enterovirus están relacionados con los debuts de DM1 en personas genéticamente predispuestas. El brote de COVID-19 provocó cambios significativos en varios hábitos, incluidas las medidas de distanciamiento social, lo que resultó en una disminución de las infecciones virales, especialmente entre los niños. Como resultado, estos cambios ambientales podrían haber impactado en la incidencia de la DM1 en los niños²⁵. Según estos resultados, observamos que las tasas de DM1 se incrementaron en 2021, período en el cual los niños comenzaron a concurrir nuevamente a clases y, por lo tanto, se incrementaron las infecciones virales (citomegalovirus, *coxsackie* y enterovirus). No obstante, se requieren más estudios para comprender de manera integral el incremento de los debuts de DM1 durante este período.

Las personas con enfermedades crónicas, incluida la DM, pertenecientes a comunidades de bajos recursos se vieron afectadas desproporcionadamente por los efectos directos e indirectos de la pandemia de COVID-19². En estas comunidades, la DM a menudo se relaciona con viviendas inadecuadas, escasos medios de transporte, falta de obra social, menor nivel educativo, condiciones de vida inestables, actividad física reducida y mayor exposición a peligros ambientales². En este sentido, encontramos que los niños sin obra social (que se asoció a familias sin empleo estable y de clase socioeconómica más baja) tenían un peor perfil metabólico al debut de la DM1 respecto de aquellos con obra social. La implementación de

intervenciones estructurales (como garantizar el acceso equitativo a una educación de alta calidad, oportunidades de empleo y la implementación de un salario digno) puede tener un impacto significativo en los resultados de salud a corto y largo plazo de los niños con DM de bajo nivel socioeconómico². Estas intervenciones servirían para abordar los determinantes sociales subyacentes de la salud y reducir las disparidades entre las comunidades marginadas².

Distintos estudios señalaron un aumento en la severidad de la CAD en los debuts de DM1 durante la pandemia comparados con períodos de control en varios países como Alemania, Italia, Francia y Australia^{7,8,10,26}. La tendencia preexistente de la CAD en los debuts de DM1 se exacerbó por la pandemia, que creó un conjunto de condiciones para su amplificación²⁷. Consistentemente, encontramos que los niveles de bicarbonato y pH de los debuts de DM1 fueron significativamente más bajos durante el confinamiento en 2020 que en la prepandemia de 2018, lo que sugirió un aumento en la severidad de los debuts de DM1. Las elevadas tasas de CAD observadas después del confinamiento en 2020 podrían estar disociadas de la infección directa por COVID-19. Los factores que contribuyeron al incremento de la severidad de la CAD fueron multifacéticos y podrían atribuirse, en parte, a que las personas experimentaron un acceso restringido a la atención médica y una atención demorada de parte de los profesionales de la salud^{9,28}. Los niños que presentaban CAD severa tenían un mayor riesgo de edema cerebral, una complicación neurológica grave de esta patología que tiene una tasa de mortalidad entre el 21 y el 24%, y una tasa de incidencia del 0,5 al 0,9%²⁹. La CAD severa se asocia con un mayor riesgo de mortalidad, estancias hospitalarias más prolongadas y un peor control glucémico a largo plazo^{16,30,31}. Sin embargo, la CAD se puede prevenir; la identificación temprana de sus síntomas es fundamental para evitar su aparición en niños con debut de DM1 pudiendo, de esta manera, reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad asociada a ella¹⁹.

Según una investigación, el 20% de los niños con diagnóstico de CAD había visitado un centro de salud en las dos semanas previas¹⁹. El miedo al contagio durante las visitas médicas podría haber provocado retrasos o ausencia de consultas médicas en niños con debuts de DM1, lo que habría retrasado el diagnóstico con la posterior presentación de CAD severa. Incluso la reducción de las

consultas presenciales pudo haber contribuido a que los médicos no reconocieran los síntomas iniciales de la DM, lo que habría retrasado aún más el diagnóstico y el tratamiento⁶. En Kuwait, la atención médica de emergencia no fue afectada por la pandemia de COVID-19 y la mayor parte de la población residía en zonas con centros médicos fácilmente disponibles; esto podría aclarar que no aumentaran las tasas de CAD severa en este país durante la pandemia³². Por lo tanto, un retraso en la búsqueda de centros médicos pediátricos durante la pandemia probablemente incrementó la severidad de la CAD en los debuts^{7,33,34}. La identificación y el tratamiento tempranos de la hiperglucemia pueden prevenir el desarrollo de la CAD³⁰.

Limitaciones y fortalezas

Nuestro estudio tuvo varias limitaciones. En primer lugar, no recopilamos datos sobre la función residual de las células beta (niveles de péptido c), que son factores importantes que podrían influir en la severidad de la CAD. En segundo lugar, se trató de una recopilación de datos retrospectiva, lo que limitó nuestra capacidad para estimar con precisión las tasas de DM en la población. Además, no seleccionamos datos sobre las condiciones comórbidas y el estado de vacunación que podrían haber afectado los resultados de nuestro estudio. Estas limitaciones subrayan la necesidad de realizar más investigaciones para comprender mejor la compleja interacción entre la COVID-19, la DM y los determinantes sociales de la salud³².

No obstante, nuestro estudio es sólido en su entorno multicéntrico porque incluyó datos de los hospitales pediátricos de referencia de Argentina que brindaron una muestra representativa del sistema de salud del país. En segundo lugar, el uso de datos de varios años permitió una comprensión más completa de las tendencias en las tasas anuales y la severidad de la CAD. Por último, la observación de una asociación entre el confinamiento y tasas elevadas de CAD, pero no de la infección por COVID-19, destacó la necesidad de seguir investigando los efectos indirectos de la pandemia.

CONCLUSIONES

Se ha registrado un aumento de la frecuencia de los debuts de DM1 en los centros de Argentina desde el comienzo de la pandemia. Los niveles de bicarbonato y pH de los debuts de DM1 fueron significativamente más bajos durante el confinamiento (2020) que durante la prepandemia (2018),

lo que sugiere el impacto de la pandemia en el retraso en el diagnóstico de la DM1. De todas maneras, deberían realizarse más estudios para confirmar estos hallazgos.

Asimismo, consideramos que las desigualdades estructurales puestas de manifiesto por la pandemia de COVID-19 intensificaron las disparidades de salud existentes en materia de DM². Si bien aún no se dispone de una cura para la DM1, es imperativo mejorar el reconocimiento de parte de los profesionales de la salud de los síntomas iniciales, a veces ambiguos. Se debe promover una mayor conciencia pública sobre la DM1 a través de iniciativas de salud pública, particularmente en grupos vulnerables.

Puntos destacados

- La pandemia de COVID-19 ha impactado en las tasas y en la gravedad de la aparición de la DM1.
- Nuestra hipótesis fue que las tasas de los debuts de DM1 en niños de centros argentinos durante el confinamiento por la pandemia de COVID-19 (2020) fueron mayores que en la prepandemia (2018-2019) y en la pospandemia (2021-2022).
- Registramos un aumento de las tasas de debuts de DM1 en 28 centros argentinos desde el inicio de la pandemia. La severidad de los episodios de CAD aumentó durante el confinamiento en 2020 comparada con la prepandemia de 2018, lo que sugiere un retraso en el diagnóstico de los debuts de DM1.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19- March 11. Acceso: octubre 2020.
2. Khunti K, Feldman EL, Laiteerapong N, Parker W, Routen A, Peek M. The impact of the COVID-19 pandemic on ethnic minority groups with diabetes. *Diabetes Care* 2023;46:228-236. doi: 10.2337/dc21-2495.
3. Gottesman BL, Yu J, Tanaka C, Longhurst CA, Kim JJ. Incidence of new-onset type 1 diabetes among US children during the COVID-19 global pandemic. *JAMA Pediatr* 2022;176:414-415. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.5801.
4. Rosenberg K. Increase in type 1 diabetes incidence in children during COVID-19. *Am J Nurs* 2022;122:49. doi: 10.1097/01.NAJ.0000830756.30297.23.
5. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, et al. New-onset type 1 diabetes in children during COVID-19: multicenter regional findings in the U.K. *Diabetes Care* 2020;43:e170-1.
6. Elbarbary NS, Dos Santos TJ, de Beaufort C, et al. COVID-19 outbreak and pediatric diabetes: perceptions of health care professionals worldwide. *Pediatr Diabetes* 2020;21:1083-1092.

7. Lawrence C, Seckold R, Smart C, et al. Increased paediatric presentations of severe diabetic ketoacidosis in an Australian tertiary centre during the COVID-19 pandemic. *Diabet Med* 2021;38:e14417. <https://doi.org/10.1111/dme.14417>
8. Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T, Rohrer TR, Warncke K, Hammersen J, Holl RW. Ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Germany. *JAMA* 2020;324:801-804. doi: 10.1001/jama.2020.13445.
9. Dayal D, Gupta S, Raithatha D, et al. Missing during COVID-19 lockdown: children with onset of type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 2020;109:2144-2146.
10. Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, et al. Has COVID-19 delayed the diagnosis and worsened the presentation of type 1 diabetes in children? *Diabetes Care* 2020;43:2870-2872.
11. Sharif K, Watad A, Coplan L, Amital H, Shoenfeld Y, Afek A. Psychological stress and type 1 diabetes mellitus: what is the link? *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:1081-1088.
12. Tittel SR, Rosenbauer J, Kamrath C, Ziegler J, Reschke F, Hammersen J, Mönkemöller K, Pappa A, Kapellen T, Holl RW; DPV Initiative. Did the COVID-19 lockdown affect the incidence of pediatric type 1 diabetes in Germany? *Diabetes Care* 2020;43:e172-e173. doi: 10.2337/dc20-1633.
13. Rugg-Gunn CEM, Dixon E, Jorgensen AL, Usher-Smith JA, Marcovecchio ML, Deakin M, Hawcutt DB. Factors associated with diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes among pediatric patients: a systematic review. *JAMA Pediatr* 2022;176:1248-1259. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.3586.
14. Lazzarini M, Barbi E, Apicella A, Marchetti F, Cardinale F, Trobia G. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:e10-e11.
15. American Diabetes Association. Children and adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabet Care* 2020;43:S163-S82. doi: 10.2337/dc20-S013.
16. Wolfsdorf JL, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2018;19(Suppl 27):155-177.
17. Sereday MS, Martí ML, Damiano MM, Moser ME. Establishment of a registry and incidence of IDDM in Avellaneda, Argentina. *Diabetes Care* 1994 Sep;17(9):1022-5. doi: 10.2337/diacare.17.9.1022.
18. Ministerio de Desarrollo Social. Secretaría Nacional de Niñez, Adolescencia y Familia Indicadores de niñez y adolescencia. Aspectos demográficos. Argentina 2021. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2021/12/senaf_dng-di-indicadores_nna-aspectos_demograficos-arg2021_25_abr_2022.pdf.
19. Ho J, Rosolowsky E, Pacaud D, Huang C, Lemay JA, Brockman N, Rath M, Doulla M. Diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes diagnosis in children during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Diabetes* 2021;22:552-557. doi: 10.1111/pedi.13205.
20. Luciano TM, Halah MP, Sarti MTA, Floriano VG, da Fonseca BAL, Del Roio Liberatore R Junior, Antonini SR. DKA and new-onset type 1 diabetes in Brazilian children and adolescents during the COVID-19 pandemic. *Arch Endocrinol Metab* 2022;66:88-91. doi: 10.20945/2359-3997000000433.
21. Barrett CE, Koyama AK, Álvarez P, et al. Risk for newly diagnosed diabetes >30 days after SARS-CoV-2 infection among persons aged <18 years. United States, march 1, 2020-June 28, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:59-65. doi: 10.15585/mmwr.mm7102e2.
22. Kamrath C, Rosenbauer J, Eckert AJ, et al. Incidence of type 1 diabetes in children and adolescents during the COVID-19 pandemic in Germany: results from the DPV registry. *Diabetes Care* 2022;45:1762-1771.
23. Filippi CM, von Herrath MG. Viral trigger for type 1 diabetes: pros and cons. *Diabetes* 2008; 57:2863-2871.
24. Salmi H, Heinonen S, Hästbacka J, Lääperi M, Rautiainen P, Miettinen PJ, Vapalahti O, Hepojoki J, Knip M. New-onset type 1 diabetes in Finnish children during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child* 2022;107:180-185. doi: 10.1136/archdischild-2020-321220.
25. Matsuda F, Itonaga T, Maeda M, Ihara K. Long-term trends of pediatric type 1 diabetes incidence in Japan before and after the COVID-19 pandemic. *Sci Rep* 2023 Apr 10;13(1):5803. doi: 10.1038/s41598-023-33037-x.
26. Delpeut J, Giani E, Louet D, de Kerdanet M, Choleau C, Bertrand J; AJD Study Group (see appendix on line). Variable incidence of ketoacidosis in youth with type 1 diabetes onset during COVID-19 pandemic peaks in France. *Diabetes Metab* 2022;48:101322. doi: 10.1016/j.diabet.2022.101322.
27. Misra S. Rise in diabetic ketoacidosis during the COVID-19 pandemic: several questions remain. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:763-765. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00272-8.
28. Cherubini V, Gohil A, Addala A, et al. Unintended consequences of coronavirus disease-2019: remember general pediatrics. *J Pediatr* 2020;8:197-198.
29. Duca LM, Wang B, Rewers M, Rewers A. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes predicts poor long-term glycaemic control. *Diabetes Care* 2017;40:1249-1255.
30. White NH. Diabetic ketoacidosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:657-682.
31. Dhatriya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:40.
32. Al-Abdulrazzaq D, Alkandari A, Alhusaini F, Alenazi N, Gujral UP, Narayan KMV, Al-Kandari H; CODEr group. Higher rates of diabetic ketoacidosis and admission to the paediatric intensive care unit among newly diagnosed children with type 1 diabetes in Kuwait during the COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Res Rev* 2022;38:e3506. doi: 10.1002/dmrr.3506.
33. Duncanson M, Wheeler BJ, Jelleyman T, Dalziel SR, McIntyre P. Delayed access to care and late presentations in children during the COVID-19 pandemic New Zealand-wide lockdown: a New Zealand Paediatric Surveillance Unit study. *J Paediatr Child Health* 2021;57(10):1600-1604. doi: 10.1111/jpc.15551.
34. McGlacken-Byrne SM, Drew SEV, Turner K, Peters C, Amin R. The SARS-CoV-2 pandemic is associated with increased severity of presentation of childhood onset type 1 diabetes mellitus: a multi-centre study of the first COVID-19 wave. *Diabet Med* 2021;38:e14640. doi: 10.1111/dme.14640.