

Posibles factores modificadores de la incidencia de diabetes mellitus de tipo 1 en Euskadi, con especial atención a la vacuna contra el bacilo de Calmette-Guérin

Possible modifying factors in the incidence of type 1 diabetes mellitus in the Basque Country, with a particular focus on the BCG vaccine

Ignacio Díez López¹, Sandra Maeso Méndez², Ruth Gago Martín², Carlos Sola Sarabia³, Mikel Ogueta Lana³, colaboradores de Pediatría-MIR⁴

¹ Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Álava-Txagorritxu; Grupo de Investigación de Crecimiento y Metabolismo Infanto-Juvenil. Bioaraba; Universidad del País Vasco UPV/EHU. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría – UD de Vitoria. Vitoria-Gasteiz, Álava (España)

² Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Álava-Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz, Álava (España)

³ Gobierno Vasco-Eusko Jaurlaritz. Departamento de Salud. Vitoria, Álava (España)

⁴ Laura Costa Serra, Andrea Gainzarain Serna, Annabel Prigent Diaz, Eider Jauregui Benito. Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Álava-Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz, Álava (España)

Resumen

Introducción. La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica de etiología autoinmunitaria muy prevalente en la infancia. En la última década se está estudiando la posibilidad de usar la vacuna contra el bacilo de Calmette-Guérin (vacuna BCG) para el tratamiento de esta enfermedad, gracias a su acción inmunomoduladora.

Otras causas que pueden actuar modificando la respuesta inmunitaria son la infección COVID-19 o un cambio de la base poblacional por la inmigración.

Objetivos. El objetivo de este trabajo es estudiar la incidencia de DM1 en una cohorte de niños de Euskadi en los últimos 15 años, relacionándola con la administración o no de la vacuna BCG.

Métodos. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva sobre la evidencia disponible hasta la actualidad. Para el estudio epidemiológico en Euskadi se ha hecho una comparación de incidencias acumuladas entre grupos poblacionales vacunados y no vacunados.

Resultados. Los resultados de nuestro estudio no fueron concluyentes, pero creemos necesario realizar estudios con una población mayor y/o a más largo plazo en la línea del actual.

Conclusiones. En el presente estudio no encontramos diferencias en la incidencia acumulada de DM1 entre la población pediátrica que recibió la vacuna BCG y la que no la recibió, aunque sí se aprecia una tendencia al aumento en la incidencia de DM1 en nuestra región en los últimos años, siendo su origen probablemente diverso.

Palabras clave: BCG, COVID-19, diabetes tipo 1, epidemiología, inmigración, tuberculosis.

Abstract

Introduction. Type 1 diabetes mellitus is a chronic disease with autoimmune etiology that is highly

Correspondencia:

Ignacio Díez López

Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Álava-Txagorritxu; Grupo de Investigación de Crecimiento y Metabolismo Infanto-Juvenil. Bioaraba; Universidad del País Vasco UPV/EHU. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría – UD de Vitoria. Vitoria-Gasteiz, Álava, España

E-mail: ignacio.diezlopez@osakideta.eus

E-mail: idlcorreo@hotmail.com

prevalent in childhood. In the last decade, the possibility of using the Bacillus Calmette-Guérin vaccine to treat this disease has been studied due to its immunomodulatory action. Other causes that may modify the immune response are COVID-19 infection, and a change in the population base due to immigration.

Objectives. The objective of this paper is to study the incidence of Type 1 Diabetes Mellitus in a cohort of children from the Basque Country in the last 15 years, relating it to the administration or otherwise of the Bacillus Calmette-Guérin vaccine.

Methods. An exhaustive bibliographic search for the evidence available to date was performed. The accumulated incidences between vaccinated and unvaccinated population groups were compared for the epidemiological study in the Basque Country.

Results. The results of our study were not conclusive, but we believe further studies with a larger and/or longer-term population along the lines of the present study are necessary.

Conclusions. We found no differences in the cumulative incidence of DM1 between the paediatric populations that received BCG vaccination and those that did not. However, there is a trend towards an increased incidence of DM1 in our region in recent years, which probably has various causes.

Key words: *BCG, COVID-19 pandemic, diabetes mellitus type 1, epidemiology, immigration, tuberculosis.*

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica muy frecuente en la infancia. Se trata de una enfermedad autoinmune en la que los linfocitos T destruyen las células beta del páncreas, generando una disminución en los niveles de insulina. Su incidencia en España se sitúa alrededor de los 10-12 casos por cada 100.000 niños menores de 14 años, con dos picos de edad característicos: entre los 4 y los 6 años y entre los 10 y los 14 años⁽¹⁾. En el caso concreto del País Vasco, su incidencia en menores de 14 años oscila entre 9,5 y 16 casos por cada 100.000 niños; es mínima en el grupo etario de los 0-5 años y máxima entre los 13 y los 14 años. Además, en población pediátrica no se encuentran diferencias de incidencia en cuanto al sexo⁽²⁾.

En la última década, se está estudiando la posibilidad de que la vacuna contra el bacilo de Calmette-Guérin (vacuna BCG) pueda tener una acción co-

adyuvante del tratamiento de la DM1 a través de su acción inmunomoduladora. Por una parte, estimula la producción del factor de necrosis tumoral (TNF), el cual 'destruye' los linfocitos T autoinmunes; y, por otra parte, aumenta la producción de linfocitos T reguladores mediante modificaciones epigenéticas. Además, es capaz de generar cambios en el metabolismo de la glucosa para, finalmente, disminuir los niveles de glucemia.

La vacuna BCG se eliminó del calendario de vacunación del País Vasco el 1 de enero de 2013. Era la única comunidad autónoma española que la usaba para todos los recién nacidos y se administraba como una dosis única al mes de vida. Creemos, por lo tanto, que tenemos un buen escenario para valorar si su uso influye o no en la incidencia de DM1.

Por ello, el objetivo del presente estudio es analizar el posible efecto inmunomodulador de la vacuna BCG en la DM1 en la población pediátrica del País Vasco después de su retirada del calendario de vacunación infantil al quedar toda la cohorte de menores nacidos a partir de 2013 no expuesta a la vacuna BCG.

Como factores 'confundentes' en este análisis, que pueden haber influido también en un cambio en la incidencia de DM1, hemos de tener presente la potencial influencia de la pandemia de COVID-19 a principios del año 2020 (son múltiples los trabajos que han postulado una relación entre esta infección y cambios inmunológicos múltiples, como la aparición de trombosis reactivas, síndrome SIMPED, etc.) y el cambio poblacional que la inmigración ha producido en nuestra región en los últimos 15 años (datos de EUSTAT, <https://www.eustat.eus/indice.html> visitada en diciembre 2024), lo mismo que en el resto del país, con un significativo incremento de la población menor de edad de origen inmigrante^(2,3). Hay trabajos previos similares al que proponemos aquí del grupo de Gago et al⁽³⁾ (que compara seis años antes de la retirada de la vacuna BCG con seis años después). Parte de los datos utilizados en este original tienen como fuente esa publicación. El trabajo presente es una ampliación de los datos existentes reevaluando la metodología utilizada para corroborar o no los resultados previos con la adición de los nuestros.

Material y métodos

En primer lugar, se llevó a cabo una revisión bibliográfica para recopilar la información más relevante sobre la relación que existe entre el efecto inmunomodulador de la vacuna BCG y la DM1. Para la búsqueda de los documentos bibliográficos, fundamentalmente artículos científicos, se utilizaron

bases de datos nacionales e internacionales. Los descriptores que se usaron para la búsqueda fueron: 'vacuna BCG', 'Diabetes Mellitus tipo 1' y '*Mycobacterium tuberculosis*', con sus equivalentes en inglés: '*Diabetes Mellitus, Type 1*', '*BCG vaccine*' y '*Mycobacterium tuberculosis*'.

En segundo lugar, para conformar la muestra de estudio se seleccionó el número de casos nuevos de DM1 en el País Vasco en menores de 19 años en el período comprendido entre los años 2012 y 2022 (es decir, una década entera tras la retirada de la BCG). Los datos del estudio fueron facilitados por el Departamento de Salud Pública y el Departamento de Información Sanitaria y de Calidad del Servicio Público de Salud Vasco (Osakidetza).

Los datos comprendían, para cada año, el número total de casos nuevos por rango de edad (de 0 a 19 años) y por sexo (masculino y femenino), así como la distribución por áreas sanitarias. Asimismo, a través de la página web del Instituto Vasco de Estadística (<https://www.eustat.eus/indice.htmls>) se extrajo la información epidemiológica sobre la cuantificación de la población menor de 19 años en el País Vasco para cada uno de los años incluidos en el estudio.

Con los datos del estudio se llevó a cabo un análisis descriptivo de la muestra y se realizaron cálculos de incidencia acumulada (IA) para cada uno de los años, utilizando la siguiente fórmula (basada en Royo et al [2009] y su método epidemiológico de la Escuela Nacional de Sanidad-ISCIII. Madrid):

- $IA = \frac{\text{número de casos nuevos de una enfermedad durante el seguimiento}}{\text{total de la población expuesta durante el seguimiento}} \times 100$ (IA=N/Σpoblación)

No se ha requerido paso por el comité ético de investigación clínica de forma específica, ya que se han utilizado datos anonimizados, agregados y sin trazabilidad, aportados por parte del propio Departamento de Salud del Gobierno Vasco. El registro, el almacenamiento y la explotación de estos datos siguen la normativa de uso de datos de salud pública del Departamento de Salud, respetando la normativa de la Ley General de Protección de Datos, Ley Orgánica 03/2018, y de la propia normativa de re-

gistro y uso de datos autonómica Ley 07/2021 y Ley 16/2023. Los propios garantes y gestores de la base de datos del Departamento de Salud son coautores de este original y proporcionaron el acceso seguro a los datos.

El número de casos susceptibles de enfermar se calculó diferenciando, en cada cohorte de un año, los expuestos y no a la vacuna BCG según el año de nacimiento

Finalmente, para la comparación de datos se calculó la media y se utilizó el test de la *t* de Student como prueba estadística, con una inferencia de $p = 0,05$. Se utilizó el programa SPSS v. 19.0.

Resultados

Resultados del análisis descriptivo de la muestra de estudio

La **tabla 1** muestra los datos poblacionales de personas residentes menores de 19 años en el País Vasco desde la retirada de la vacuna en 2012 hasta una década después (2022).

La población media de la cohorte de menores de 19 años a lo largo de la década de estudio es de casi 400.000 individuos para una población total de 2,5 millones de habitantes (el 16% de la población).

En las **tablas 2 y 3** se recogen los datos del análisis descriptivo para el período de tiempo comprendido entre los años 2013 y 2022.

Resultados de los cálculos de incidencia acumulada

En la **tabla 4** y en la **figura 1** se recogen los valores de incidencia acumulada de DM1 en población pediátrica menor de 19 años en el País Vasco en los seis años previos a la retirada de la vacuna (2007-2012) y en los 10 años posteriores a su retirada (2013-2022).

En la **tabla 5** y en la **figura 2** se muestran los valores de incidencia acumulada de DM1 en los 10 años

Tabla 1. Distribución de la población del País Vasco en número de habitantes por año/género durante el período de estudio.

EDAD	AÑO	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
0 - 19	Total	384.490	387.782	389.411	393.289	396.028	399.169	400.409	401.766	401.529	399.734	392.372
	Hombres	197.672	199.388	200.192	202.082	203.625	205.144	205.729	206.528	206.752	206.147	201.586
	Mujeres	186.818	188.394	189.219	191.207	192.403	194.025	194.680	195.238	194.777	193.587	190.786

Tabla 2. Número de nuevos casos de diabetes mellitus de tipo 1 detectados en población pediátrica (0-19 años) entre 2013 y 2022 distribuidos por sexo y año.

Año	Nuevos casos
2012	58
Hombres	36
Mujeres	22
2013	61
Hombres	36
Mujeres	25
2014	52
Hombres	28
Mujeres	24
2015	57
Hombres	29
Mujeres	28
2016	55
Hombres	28
Mujeres	27
2017	56
Hombres	28
Mujeres	28
2018	52
Hombres	32
Mujeres	20
2019	64
Hombres	40
Mujeres	24
2020	56
Hombres	28
Mujeres	28
2021	82
Hombres	42
Mujeres	40
2022	70
Hombres	42
Mujeres	28

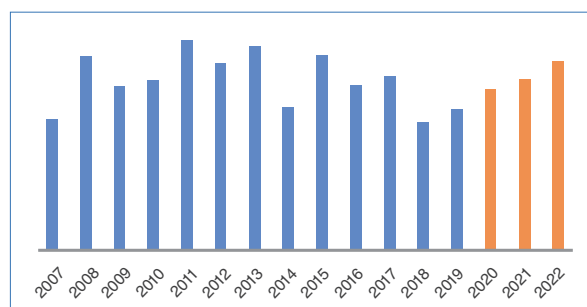


Figura 1. Incidencia acumulada de casos total. Distribución por año. En naranja, representación de la pandemia de COVID-19.

Tabla 3. Número de nuevos casos de diabetes mellitus de tipo 1 detectados en población pediátrica (0-19 años) entre 2013 y 2022 distribuidos según exposición a la vacuna BCG o no.

Año	Número de casos en vacunados	Número de casos en no vacunados
2012	58	0
2013	61	0
2014	50	2
2015	49	6
2016	50	5
2017	44	12
2018	34	18
2019	40	24
2020	35	21
2021	47	35
2022	28	42

Tabla 4. Incidencia acumulada de casos de diabetes mellitus de tipo 1 por cada 100.00 niños según el año de estudio.

Año	Incidencia acumulada
2007	9,36
2008	13,89
2009	11,77
2010	12,19
2011	15,03
2012	13,4
2013	14,59
2014	10,23
2015	13,96
2016	11,8
2017	12,43
2018	9,14
2019	10,12
2020	11,54
2021	12,26
2022	13,5

Tabla 5. Incidencia acumulada de casos. Distribución por año. Representación en función de estado vacunal de BCG.

Año	Global	Con BCG	Sin BCG
2012	15,08	15,08	0
2013	14,96	15,73	0
2014	13,1	13,68	7,79
2015	13,48	13,99	10,46
2016	13,64	15,6	5,29
2017	13,03	13,7	10,79
2018	12,74	13,37	11,03
2019	15,18	15,13	15,3
2020	13,95	14,85	12,24
2021	19,26	18,66	20,24
2022	17,33	15,07	20,35
MEDIA periodo	14,70	14,99	10,32

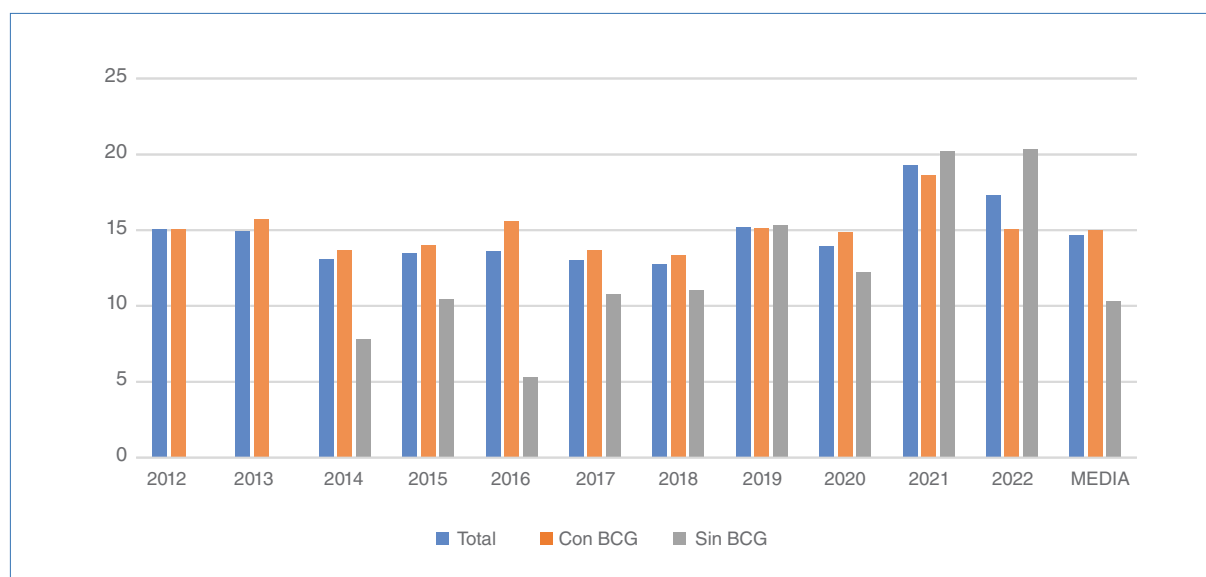


Figura 2. Incidencia acumulada según estado vacunal y por año de estudio.

posteriores a la retirada de la vacuna (2013-2022) según si la población pediátrica había recibido o no la vacuna. Recordemos que la vacuna BCG se administraba de manera obligatoria en todos los recién nacidos como dosis única al mes de vida y que, por lo tanto, tras su retirada, encontraremos parte de la población infantil vacunada y parte no vacunada.

Resultados del análisis comparativo de incidencias acumuladas

La incidencia acumulada media de DM1 en población pediátrica menor de 19 años en los seis años previos a la retirada de la vacuna fue de 13,607 casos por cada 100.000 niños. Por su parte, la incidencia media acumulada en los seis años posteriores a la retirada de la vacuna (2013-2022) fue de 14,7 casos por cada 100.000 niños, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,23$) entre ambos períodos.

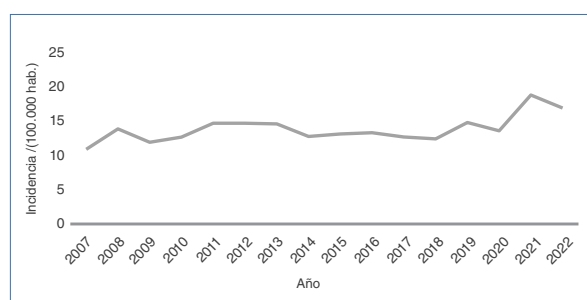


Figura 3. Líneas de tendencia de incidencia/100.000 habitantes según año de estudio.

Por otro lado, en el período comprendido entre 2013 y 2022, tras la retirada de la vacuna del calendario, la incidencia acumulada media de DM1 en la población infantil vacunada fue de 14,99 casos por cada 100.000 niños, frente a una incidencia acumulada media de 10,32 casos por cada 100.000 niños no vacunados. En este caso tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,08$), aunque hay una tendencia al ascenso de casos entre los no vacunados frente a los vacunados, sobre todo a partir de la cohorte del año tras la pandemia de COVID-19.

La incidencia de casos cada año aparece bastante estable, pero con tendencia al ascenso desde 2018 (figura 3).

Tal y como los autores han podido comprobar según fuentes de datos oficiales (datos de EUSTAT, <https://www.eustat.eus/indice.html> - en https://www.eustat.eus/elementos/ele0022700/en-2024-residen-217489-personas-de-nacionalidad-extranjera-en-la-ca/not0022778_c.html, visitada en diciembre 2024), la proporción de menores de origen extranjero en Euskadi se ha visto incrementados en los últimos años y ha llegado a ser de media el 16% en la actualidad.

La distribución es asimétrica según territorios, con un peso mayor en las capitales y alguna zona rural. Este incremento del número de menores de origen extranjero, o cuyos padres lo son, es constante en los últimos años.

La mayor parte de la población extranjera procede de territorios donde la prevalencia de enfermedades infecto contagiosas como la tuberculosis es

mayor (territorios nativos de tuberculosis), como zonas de Oriente Medio, el Magreb o países latinoamericanos. Además de los factores epidemiológicos de estos países de origen, existen también factores genéticos que pueden explicar una mayor tasa de DM1 en estos colectivos^(1,2).

Discusión

La vacuna BCG se sintetizó por primera vez en 1921 a partir de una cepa de *Mycobacterium bovis*. Se trata de una vacuna viva atenuada que se utiliza, fundamentalmente, para la protección frente a la tuberculosis⁽⁴⁾.

Cada vez son más frecuentes los estudios que proponen que algunas vacunas podrían tener efectos heterólogos o efectos no específicos, diferentes del uso principal para el que fueron diseñadas⁽⁵⁾. Así, por ejemplo, la vacuna BCG se usa para el tratamiento del cáncer de vejiga en fases iniciales.

Tradicionalmente, se ha considerado que el mecanismo por el cual las vacunas son capaces de generar respuesta inmunitaria duradera es a través de la inmunidad adaptativa. Sin embargo, cada vez hay más evidencia de la existencia de memoria inmunológica en la inmunidad innata. En este sentido, se postula que cada vez que las células de la inmunidad innata se exponen a un antígeno quedan 'entrenadas' para exposiciones ulteriores a dicho antígeno. Por ello, a este tipo de memoria inmunológica se le denomina inmunidad entrenada (*trained immunity*)⁽⁶⁾.

Se ha observado que, gracias a la inmunidad entrenada, la vacuna BCG podría llegar a prevenir infecciones causadas por patógenos no relacionados con la tuberculosis que son responsables de sepsis neonatal o infecciones en la vía aérea inferior en la infancia. Asimismo, en la actualidad hay dos estudios en desarrollo que buscan la protección frente a la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 con la vacuna BCG. Pero, además, se investiga su uso para el tratamiento o la prevención de otros procesos infecciosos, y también autoinmunitarios, alérgicos u oncológicos, aunque con resultados muy dispares^(7,8).

En la actualidad, el tratamiento de la DM1 se basa en la administración exógena de insulina. Pero, tal y como hemos comentado con anterioridad, la DM1 es una enfermedad autoinmunitaria, por lo que, en la última década, se han llevado a cabo estudios sobre la inmunoterapia en el tratamiento de esta enfermedad. Así, se ha descubierto que el TNF, uno de los agentes inductores de muerte celular o apoptosis más importante⁽⁹⁾, podría llegar a ser un tratamiento inmunodepresor específico frente a

esta enfermedad. Este hecho se debe a que los linfocitos T autoinmunes responsables de la destrucción de las células beta del páncreas tienen más sensibilidad a la apoptosis inducida por el TNF que los linfocitos T sanos. Por lo tanto, el TNF activaría de manera selectiva la muerte celular o apoptosis en los linfocitos T autoinmunes, respetando los linfocitos T sanos. Sin embargo, el TNF no se puede administrar directamente en el organismo por su elevada toxicidad a nivel sistémico^(10,11).

En la infección por tuberculosis, la respuesta inmunitaria innata desempeña un papel muy importante, al ser la primera línea de defensa frente a la infección. Así pues, los macrófagos tienen una dualidad funcional: por un lado, se encargan de fagocitar las micobacterias y, por otro lado, les presentan los antígenos proteicos resultado de la fagocitosis a los linfocitos T. Estos linfocitos se encargan de producir diferentes sustancias, como el TNF-alfa, que activan la respuesta inflamatoria granulomatosa para evitar la progresión de la infección⁽¹²⁾. Basándonos en el mecanismo fisiopatológico de la infección por tuberculosis, podemos suponer que la vacuna BCG también es capaz de estimular la producción de TNF sin resultar tóxica para el organismo. Este hecho abre la puerta a la posibilidad de usar la vacuna BCG frente al tratamiento de la DM1.

En un estudio llevado a cabo por Faustman et al (2012) se demuestra que la vacuna BCG administrada de manera repetida en pequeñas dosis disminuye de manera selectiva las poblaciones de linfocitos T autoinmunes y, además, se observa un aumento en los niveles de péptido C⁽¹³⁾. De este modo, 'eliminando' los linfocitos responsables de la enfermedad autoinmunitaria conseguiríamos mejorar el daño ocasionado a las células beta pancreáticas y permitir su regeneración (de ahí que aumenten los niveles de péptido C). Igualmente, se ha comprobado que, incluso en fases avanzadas de la enfermedad se sigue produciendo péptido C. Por lo tanto, cualquier terapia que permita la regeneración de las células beta del páncreas será muy útil para prevenir las complicaciones a largo plazo de la DM1⁽¹⁴⁾.

No obstante, la destrucción selectiva de los linfocitos T autoinmunes no es el único mecanismo por el cual la vacuna BCG podría usarse en el tratamiento de la DM1. Los linfocitos T reguladores desempeñan un papel fundamental en el control de la inmunidad. De este modo, una disminución de linfocitos T reguladores favorece las enfermedades autoinmunes y, sin embargo, su exceso predispone a procesos oncológicos y enfermedades infecciosas⁽¹⁵⁾.

En la infección por *Mycobacterium tuberculosis* se ha objetivado que se produce un aumento impor-

tante de los linfocitos T reguladores para intentar controlar la respuesta inmunitaria del organismo con el fin de detener el proceso infeccioso⁽¹⁶⁾. Asimismo, varios estudios han puesto de manifiesto que tras una infección tuberculosa se producen cambios epigenéticos en algunas células para desarrollar una respuesta inmunológica más efectiva. Estos cambios epigenéticos incluyen, entre otros, la modificación en las histonas, la metilación y desmetilación del ácido desoxirribonucleico (ADN), las modificaciones postranscripcionales o la expresión de ácido ribonucleico (ARN) no codificante (sobre todo micro-ARN)⁽¹⁷⁾.

En este sentido, se ha comprobado que la vacuna BCG es capaz de favorecer procesos de desmetilación del ADN en los genes que codifican los linfocitos T reguladores, proceso que no sólo favorece un aumento en la cantidad de linfocitos T reguladores, sino que también favorece la síntesis de diferentes micro-ARN. Todo ello podría llegar a frenar la respuesta autoinmunitaria responsable de la DM1^(4,17).

Además, otro mecanismo por el cual la vacuna BCG podría ser útil en el tratamiento de la DM1 es su capacidad para producir cambios en el metabolismo de la glucosa. En la infección tuberculosa se producen cambios metabólicos en los macrófagos alveolares como parte de la potente respuesta inmunológica innata inicial. Una de las modificaciones metabólicas más importantes es el cambio de la fosforilación oxidativa de la glucosa por glucólisis aeróbica. Este cambio en el metabolismo glucídico parece que limita la supervivencia de *Mycobacterium tuberculosis* en las células infectadas⁽¹⁸⁾.

En el caso de la vacuna BCG⁽¹⁹⁾, se ha observado que también es capaz de inducir un cambio en el metabolismo glucídico desde la fosforilación oxidativa hacia la glucólisis aeróbica. Este cambio favorece una utilización acelerada de la glucosa por parte de las células que se traduce en una disminución en los niveles de glucemia y, por lo tanto, de la hemoglobina glicosilada⁽⁴⁾.

Tras la pandemia de COVID-19 han sido varios los autores que han mostrado la posible relación con un incremento no sólo de las enfermedades autoinmunes en general, sino de la DM1 en particular⁽²⁰⁾. Se ha postulado por un incremento de la actividad autoinmune tras la infección por COVID-19⁽²¹⁾, un retraso en el diagnóstico, un aumento de la prevalencia de cetoacidosis^(22,23) y otras causas aún por determinar.

Por otro lado, es conocida la relación entre el origen geográfico y la mayor o menor prevalencia de enfermedades, entre ellas la DM1⁽²⁴⁾, así como los condicionamientos socioeconómicos y de origen

de los grupos poblacionales, incluido el pediátrico⁽²⁵⁾. Euskadi no es ajena a todo ello y, en los últimos 15 años, objeto de nuestro estudio, ha visto incrementado el número de personas y niños de orígenes diversos (EUSTAT). Esto puede contribuir como un sesgo a la hora de interpretar estudios poblacionales y epidemiológicos.

La incidencia de DM1 en el País Vasco sigue siendo baja respecto a los estudios poblacionales y de incidencia publicados^(1,2), pero, en nuestra población, aparece una tendencia al alza, de momento no estadísticamente significativa. Este incremento de casos podría deberse a diversos factores que convendría valorar:

- Un incremento real de la incidencia de casos en la cohorte no expuesta a la vacuna BCG frente a la expuesta.
- El efecto de un sesgo positivo tras la pandemia de COVID-19^(7,8), ya que esta infección podría tener diferentes efectos en el desarrollo y la evolución de enfermedades de carácter autoinmune, entre ellas la propia DM1.
- Cambios poblacionales vividos en nuestra región en los últimos 10 años.

Conclusiones

En el presente estudio no encontramos diferencias en la incidencia acumulada de DM1 entre las poblaciones pediátricas que recibieron vacuna BCG y la que no la recibió.

Aunque las diferencias no son significativas estadísticamente, sí se aprecia una tendencia al aumento en la incidencia de DM1 en nuestra región en los últimos años, y su origen probablemente es diverso.

Sería deseable que otros grupos pudiesen corroborar estos datos obtenidos de la observación clínica y epidemiológica; que se pudiese reevaluar la situación de nuestra propia población objeto de estudio en un horizonte de 5 ó 10 años más, confirmando los hallazgos presentados; o desarrollar una nueva metodología de trabajo con nuevas variables estudiadas que permitiesen encontrar respuesta a las cuestiones planteadas o eliminar supuestos sesgos.

Financiación y conflicto de intereses

Los autores declaran no haber recibido financiación ni tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidence.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, López Siguero JP, González Pelegrín B, Rodrigo Val MP, et al. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in children in Spain]. *An Pediatr (Barc)* 2014; 81: 189.e1-12.
2. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA n.º 2009/10.
3. Gago Martín R, Gorostiaga Allende L, Sarasua Miranda A, Lorente Blázquez I, Sola Sarabia C, Ogueta Lana M, et al. Uso de la vacuna Bacilo Calmette-Guérin en la diabetes mellitus tipo 1. Correlación epidemiológica en Euskadi entre dos décadas de vacunación frente a la tuberculosis y la incidencia de diabetes mellitus *Bol S Vasco-Nav Pediatr* 2022; 54: 16-21.
4. Kühtreiber WM, Tran L, Kim T, Dybala M, Nguyen B, Plager S, et al. Long-term reduction in hyperglycemia in advanced type 1 diabetes: the value of induced aerobic glycolysis with BCG vaccinations. *NPJ Vaccines* 2018; 3: 1-14.
5. Shann F. The nonspecific effects of vaccines and the expanded program on immunization. *J Infect Dis* 2011; 204: 182-4.
6. Goodridge HS, Ahmed S, Curtis N, Kollmann TB, Levy O, Netea MG, et al. Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 392-400.
7. Ristori, G, Romano S, Cannoni S, Visconti A, Tinelli E, Mendozzi L, et al. Effects of Bacille Calmette-Guerin after the first demyelinating event in the CNS. *Neurology* 2014; 82: 41-8.
8. Arnoldussen DL, Linehan M, Sheikh A. BCG vaccination and allergy: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 246-53.
9. Muñoz Cendales DR, Cuca Suárez LE. Compuestos citotóxicos de origen vegetal y su relación con proteínas inhibidoras de apoptosis (IAP). *Rev Colomb Cancerol* 2016; 20: 124-34.
10. Ryu S, Kodama S, Ryu K, Schoenfeld DA, Faustman DL. Reversal of established autoimmune diabetes by restoration of endogenous beta cell function. *J Clin Invest* 2001; 108: 63-72.
11. Ban L, Zhang J, Wang L, Kuhlreiber W, Burger D, Faustman DL. Selective death of autoreactive T cells in human diabetes by TNF or TNF receptor 2 agonism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 13644-9.
12. García MA, Sarmiento ME, Acosta A. La inmunidad antituberculosa y su aplicación en el desarrollo de candidatos vacunales. *VacciMonitor* 2009; 18: 25-34.
13. Faustman DL, Wang L, Okubo Y, Burger D, Ban L. Proof-of-Concept, Randomized, Controlled Clinical Trial of Bacillus-Calmette-Guerin for Treatment of Long-Term Type 1 Diabetes. *PLoS One* 2012; 7: e41756.
14. Wang L, Lovejoy NF, Faustman DL. Persistence of prolonged C-peptide production in type 1 diabetes as measured with an ultrasensitive C-peptide assay. *Diabetes Care* 2012; 35: 465-70.
15. Okubo Y, Torrey H, Butterworth J, Zheng H, Faustman DL. Treg activation defect in type 1 diabetes: correction with TNFR2 agonism. *Clin Transl Immunol* 2016; 5: e56.
16. Scott-Browne JP, Shafiani S, Tucker-Heard G, Ishida-Tsubota K, Fontenot JD, Rudensky AY, et al. Expansion and function of Foxp3-expressing T regulatory cells during tuberculosis. *J Exp Med* 2007; 204: 2159-69.
17. Yadav V, Dwivedi VD, Bhattacharya D, Mittal A, Moodley P, Daset G. Understanding the host epigenetics in mycobacterium tuberculosis infection. *J Genet Genome Res* 2015; 2: 016.
18. Gleeson LE, Sheedy F, Palsson-McDermott EM, Triglia D, O'Leary SM, O'Sullivan MP, et al. Cutting edge: Mycobacterium tuberculosis induces aerobic glycolysis in human alveolar macrophages that is required for control of intracellular bacillary replication. *J Immunol* 2016; 196: 2444-9.
19. Arts RJ, Carvalho A, La Rocca C, Matarese G, Van Crevel R, Netea MG. Immunometabolic pathways in BCG-induced trained immunity. *Cell Rep* 2016; 17: 2562-71.

20. Varol F, Ozyilmaz LGB, Sahin EG, Can YY, Altas U, Cam H, et. Does the severity of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes change during the COVID-19 pandemic? A single-center experience from a pediatric intensive care unit. *North Clin Istanbul* 2022; 9: 429-35.
21. Loh C, Weihe P, Kuplin N, Placzek K, Weihrach-Blüher S. Diabetic ketoacidosis in pediatric patients with type 1- and type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic. *Metabolism* 2021; 122: 154842.
22. Al-Qahtani MH, Bukhamseen FM, Al-Qassab AT, Yousef AA, Awary BH, Albuali WH, et al. The impact of COVID-19 lockdown on the incidence of type 1 dm and the glycemic control of diabetic children: findings from a teaching hospital, Saudi Arabia. *Rev Diabet Stud* 2022; 18: 152-6.
23. Kashfi K, Anbardar N, Asadipooya A, Asadipooya K. Type 1 Diabetes and COVID-19: a literature review and possible management. *Int J Endocrinol Metab* 2023; 21: e139768.
24. Dariya B, Chalikonda G, Srivani G, Alam A, Nagaraju GP. pathophysiology, etiology, epidemiology of type 1 diabetes and computational approaches for immune targets and therapy. *Crit Rev Immunol Actions* 2019; 39: 239-65.
25. Dickson CA, Ergun-Longmire B, Greydanus DE, Eke R, Giedeman B, Nickson NM, et al. Health equity in pediatrics: current concepts for the care of children in the 21st century. *Dis Mon* 2024; 70: 101631.