

# Estudio de estacionalidad en los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 en Aragón. Influencia de factores climatológicos y microbiológicos

Study of the seasonality in patients diagnosed with type 1 diabetes mellitus in Aragon. Influence of climatologic and microbiologic factors

Santiago Conde Barreiro<sup>1</sup>, Mercedes Rodríguez Rigual<sup>2</sup>, Gloria Bueno Lozano<sup>3</sup>, Beatriz González Pelegrín<sup>4</sup>, Manuel Omeñaca Terés<sup>5</sup>, María Pilar Rodrigo Val<sup>6</sup>, Gracia María Lou Francés<sup>7</sup>, Marta Ferrer Lozano<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Pediatría. Centro de Salud de Barbastro. Barbastro, Huesca

<sup>2</sup>Unidad de Diabetes. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

<sup>3</sup>Pediatría. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

<sup>4</sup>Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital de Barbastro. Barbastro, Huesca

<sup>5</sup>Microbiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

<sup>6</sup>Dirección General de Salud Pública de Aragón. Zaragoza

<sup>7</sup>Unidad de Diabetes. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

## Resumen

**Introducción:** Los registros estandarizados de diabetes mellitus Tipo 1 (DM1) permiten monitorizar la incidencia de la enfermedad en regiones geográficas concretas y estudiar la influencia de factores ambientales en la incidencia de la enfermedad.

**Material y métodos:** Estudio de la estacionalidad al diagnóstico y al nacimiento de los pacientes incluidos en el Registro de Diabetes Mellitus Tipo 1 en Menores de 15 años en Aragón entre 1991 y 2010. Estudio de correlación entre el número de casos de DM1 y los datos climatológicos (temperatura media y pluviometría) registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010. Estudio de correlación entre el número de casos de DM1 y el número de aislamientos de enterovirus en diferentes muestras biológicas realizadas en el laboratorio de microbiología de referencia de la comunidad autónoma durante el periodo 1995-2010.

**Resultados:** Se observó un patrón de estacionalidad al diagnóstico (mayor número de casos diagnosticados en otoño e invierno) y al nacimiento (mayor número de nacimientos de los pacientes afectados de DM1 durante los meses de verano), siendo este patrón de nacimientos diferente al de los nacimientos registrados en la comunidad autónoma ( $p=0,035$ ). No se observaron correlaciones significativas entre el número anual/ mensual de casos y los factores microbiológicos y climatológicos estudiados.

**Conclusiones:** Existe un patrón de estacionalidad al diagnóstico y al nacimiento de los pacientes diagnosticados de DM1 en Aragón, probablemente originado por la existencia de factores ambientales. No se ha demostrado la influencia de factores climatológicos ni de infecciones por enterovirus en la incidencia de DM1 en Aragón.

**Palabras clave:** diabetes mellitus tipo 1, estacionalidad, enterovirus, epidemiología, climatología

## Correspondencia:

Santiago Conde Barreiro  
Pediatria, Centro de Salud de Barbastro  
c/Saint Gaudens sn.  
E-mail: santycon@terra.com  
E-mail: sconde@salud.aragon.es

## Abstract

**Introduction:** Type 1 diabetes (T1D) registries are useful for monitoring the incidence of the disease in specific geographic regions, and studying the influence of environmental factors in the incidence of the disease.

**Material and methods:** Study of the seasonality at diagnosis and birth of patients included in the Register of T1D in children in Aragon between 1991 and 2010. Correlation study between T1D incidence and climatological data (mean temperature and rainfall) registered in Aragon during the period 1991-2010. Correlation study between T1D incidence and the number of isolations of enteroviruses in different biological samples in the regional reference microbiology laboratory during the period 1995-2010.

**Results:** The study found seasonality patterns at diagnosis (greater number of cases diagnosed in autumn and winter) and birth (more births of patients with DM1 during the summer months) and this pattern is different from that of all births registered in the region ( $p = 0.035$ ). No significant correlations were observed between the annual/monthly number of cases and microbiological and climatic factors studied.

**Conclusions:** There is a seasonal pattern in the diagnosis of T1D and the birth of patients with T1D in Aragon, probably caused by the existence of environmental factors. The influence of weather or enterovirus infections in the incidence of T1D in Aragon has not been demonstrated.

**Key Words:** *type 1 diabetes mellitus, seasonality, enterovirus, epidemiology, climatology*

## Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es la forma más común de diabetes en la edad pediátrica. Aunque han sido muchos los avances en cuanto al conocimiento de su etiología, lo cierto es que actualmente se desconoce la causa exacta de la DM1. Está demostrada la existencia de un factor necesario de predisposición genética, sobre el que actuarían uno o varios posibles factores ambientales, desencadenándose una respuesta inmune que da lugar a un proceso autoinmune dirigido contra las células beta pancreáticas, llevando a su destrucción y a la consiguiente reducción progresiva de la producción de insulina por parte de las mismas.

Diversos motivos llevan a creer en la influencia de estos factores ambientales. Uno de ellos es la falta de concordancia para la presencia de la enfermedad en gemelos dizigóticos, ya que sólo en un 50%-70% de los casos de gemelos diagnosticados de DM1 se produce la enfermedad en el otro gemelo. Por ello, sería necesaria la actuación de algún factor externo responsable de que uno de los hermanos desarrolle la enfermedad y el otro no.

También la variabilidad de la incidencia de DM1 en diversas regiones geográficas hace suponer la existencia de factores externos<sup>(1-4)</sup>, ya que en ocasiones encontramos poblaciones genéticamente idénticas con

una diferente incidencia de diabetes. Además, las observaciones a partir de estudios del HLA sugieren que es improbable que las diferencias de incidencia entre diversas regiones de Europa, sean debidas exclusivamente a diferencias genéticas.

Otro hecho que demuestra la existencia de factores ambientales es el aumento de la incidencia de DM1 en diversas poblaciones, que no puede justificarse únicamente en base a factores genéticos, ya que las variaciones genéticas en las poblaciones son muy lentas, requiriendo múltiples generaciones para producirse cambios objetivables.

Los estudios en poblaciones inmigrantes también sugieren los factores ambientales en la patogenia de la DM1<sup>(6)</sup>. Cuando una población procedente de un área de baja incidencia de DM1 se traslada a un área de alta incidencia, su incidencia de DM1 aumenta y en ocasiones se equipara a la de esa área<sup>(6,7)</sup>.

Por otra parte, los estudios experimentales en animales han demostrado múltiples ejemplos del potencial diabetogénico de diversos agentes, bien por acción directa, bien desencadenando una respuesta autoinmune sobre las células beta<sup>(8)</sup>.

Se han implicado factores ambientales de diversa naturaleza (nutricionales, tóxicos, climatológicos, infecciosos, inmunológicos, etc.) que podrían desencadenar la respuesta inmune contra la célula beta en personas predisuestas.

La historia natural de la diabetes, con una fase previa a las manifestaciones clínicas prolongada en el tiempo, hace más difícil su identificación, ya que la existencia de un periodo de tiempo más o menos largo entre la exposición al factor sospechoso y el inicio de los síntomas puede hacer que esta asociación sea difícil de establecer. Probablemente varios de estos factores pueden interactuar, iniciando el proceso autoinmune, contribuyendo a su progresión o acelerando el paso a una fase sintomática. Además, se ha descrito que el papel de algunos de estos factores podría ser incluso prenatal, siendo en estos casos la exposición durante la gestación la que iniciaría el proceso, a través de la alimentación materna, infecciones de la gestante, etc.

Muchos estudios han comunicado un patrón estacional en la incidencia de DM1, principalmente en el hemisferio norte, con un mayor número de casos diagnosticados en otoño e invierno, que se describe en todos los grupos de edad y sexo, más marcado cuanto más alejada del ecuador está la zona estudiada<sup>(9-13)</sup>. A su vez, este patrón es más pronunciado en los países de alta incidencia de DM1.

También se han descrito variaciones relativas a la estación de nacimiento en muchas enfermedades auto-

inmunes, entre ellas la DM1<sup>(14-22)</sup>. De este modo, se describe que la distribución mensual y trimestral de los nacimientos de los niños diagnosticados de DM1 es diferente a la de los nacimientos en la población de origen. Estas variaciones podrían estar relacionadas con factores desencadenantes que actúen durante la vida prenatal o en los primeros meses tras el nacimiento. Los hallazgos en cuanto a la estacionalidad al nacimiento son diferentes según la región y según el grupo étnico estudiado, se describen en poblaciones étnicamente homogéneas, y son menos significativos cuando se estudian poblaciones heterogéneas, por lo que se supone que el componente genético podría interactuar con factores ambientales<sup>(15)</sup>.

Las variaciones geográficas en la incidencia de la DM1, así como la existencia de patrones de estacionalidad en el diagnóstico de la enfermedad y en el nacimiento de los pacientes han hecho sospechar la influencia de factores climatológicos en la incidencia de la misma, como la temperatura, la pluviometría o la exposición a la luz solar. El papel de los factores climatológicos se ha explicado por la influencia de estos sobre otros factores como los niveles de vitamina D, relacionados con la exposición a la luz solar, o la circulación de agentes infecciosos en determinados meses del año<sup>(2-4)</sup>.

Por otra parte, diversos hallazgos epidemiológicos y experimentales apoyan la idea de que los virus pueden ser factores causantes de diabetes. Entre ellos destacan el hallazgo en muchos estudios de un mayor número de casos nuevos de diabetes en los meses fríos del año, la mayor incidencia de diabetes en países fríos o la identificación de antígenos virales en pacientes recientemente diagnosticados de DM1. También se han desarrollado modelos animales de diabetes obtenidos a partir de inoculación viral.

Los enterovirus son probablemente los agentes infecciosos más relacionados con la etiopatogenia de la DM1. Son un género de virus RNA, pertenecientes a la familia de los picornavirus, de distribución mundial. Se diferencian en la actualidad más de 60 serotipos de enterovirus humanos, clasificándose tradicionalmente entre los subgéneros Poliovirus, Coxsackie (A y B), Echovirus y Enterovirus. Además de la poliomielitis, los enterovirus producen con frecuencia infecciones en niños, con una gran variabilidad de cuadros clínicos (síndrome febril sin foco, infecciones respiratorias, gastroenteritis aguda, herpangina, síndrome mano-pie-boca, pleurodinia, exantemas, meningitis aséptica, etc.).

Las primeras evidencias sobre la posible asociación entre infección por enterovirus y la DM1 provienen de los estudios serológicos de Gamble en 1969<sup>(23,24)</sup>. Posteriormente, diversas investigaciones han demostrado una mayor frecuencia de anticuerpos frente a enterovirus en pacientes con DM1 en relación a con-

troles sanos. Los hallazgos serológicos más consistentes asociaban la presencia de una infección reciente por enterovirus (con detección de IgM positiva), especialmente para los Coxsackie B1-B5, en niños recientemente diagnosticados de DM1<sup>(25-27)</sup>.

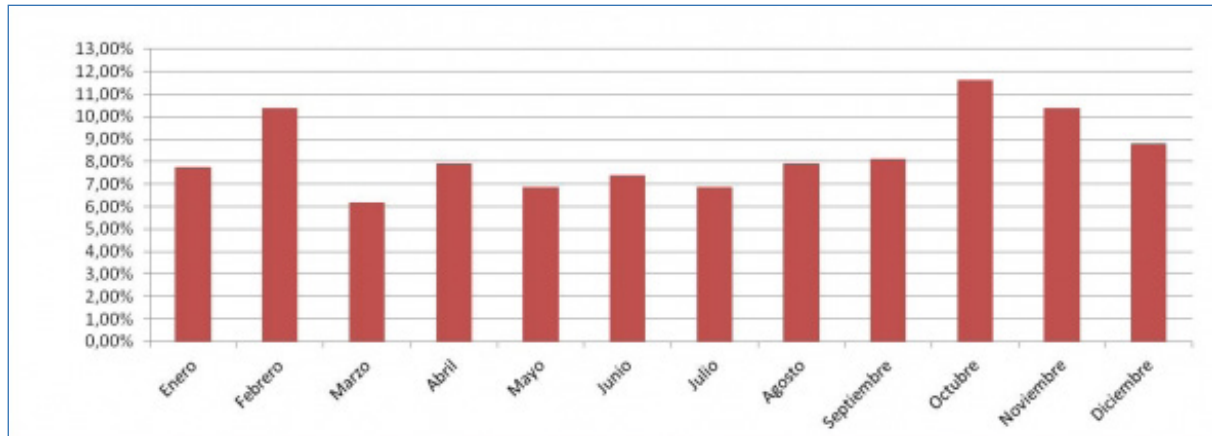
Otros estudios han demostrado la infección por enterovirus a través de técnicas más sensibles como la detección de genoma viral mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Así, se ha comprobado una mayor presencia de ARN de enterovirus en suero o sangre de individuos recientemente diagnosticados de DM1 frente a individuos sanos, y también en individuos sanos que presentaban autoanticuerpos propios de la DM1 frente a individuos que no los presentaban. En algunos casos se ha aislado ARN o antígenos de enterovirus en islotes pancreáticos de niños fallecidos por formas graves de infección por enterovirus<sup>(28-31)</sup>.

También hay evidencias epidemiológicas que apoyan que los enterovirus puedan asociarse al desarrollo de DM1. Así, los picos anuales de infecciones por enterovirus preceden en diversos estudios a periodos de mayor incidencia de DM1<sup>(32-34)</sup>.

El estudio DIME encontró que la infección por enterovirus durante el embarazo se asociaba a una posterior aparición de DM1 antes de los 3 años de edad, y que las infecciones por enterovirus se asocian a mayores niveles de autoanticuerpos propios de la DM1<sup>(35-37)</sup>. También el estudio prospectivo DIPP encontró una asociación temporal entre infección por enterovirus y aparición de autoanticuerpos propios de la DM1, y el estudio DAISY observó que la infección por enterovirus podría preceder y acelerar la progresión de autoinmunidad pancreática latente a DM1<sup>(38)</sup>.

En 2011 se publicó un metaanálisis<sup>(39)</sup> que investigaba la relación entre infección por enterovirus y desarrollo de DM1, incluyendo 26 publicaciones que utilizaban estudios moleculares para detectar presencia de enterovirus en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y prediabetes<sup>(24)</sup>. A pesar de observar una gran heterogeneidad en los métodos científicos utilizados en dichos estudios, el metaanálisis encontró asociación significativa entre infección por enterovirus y DM1 (con una odds ratio de 9,8 y un intervalo de confianza al 95% de 5,5-17,4). Las evidencias encontradas no permiten afirmar que los enterovirus causen diabetes, sino que las infecciones por enterovirus están asociadas a la DM1, sin que se haya establecido claramente el mecanismo de esta asociación. Probablemente este mecanismo sea el resultado de la interrelación entre la infección viral, las células beta, el sistema inmune y el genotipo del paciente, pero serán necesarios estudios prospectivos para conocer mejor estos mecanismos y poder desarrollar nuevas estrategias preventivas y terapéuticas basadas en estos hallazgos<sup>(40)</sup>.

Figura 1. Distribución por meses de los casos de DM1 diagnosticados en el periodo 1991-2010.



Los estudios epidemiológicos en DM1 permiten estudiar los factores etiológicos, al analizar la influencia de los posibles factores desencadenantes en las diferencias geográficas y temporales de la incidencia.

El objetivo del presente estudio es valorar la existencia de estacionalidad en los casos de DM1 en menores de 15 años registrados en Aragón, tanto en el momento del diagnóstico como al nacimiento, y estudiar la influencia de posibles factores desencadenantes en la incidencia de DM1, tanto climatológicos (temperatura y pluviometría) como infecciosos (relación epidemiológica con los periodos de mayor circulación de enterovirus en la comunidad autónoma).

## Material y métodos

Se utilizaron los datos de los pacientes incluidos en el Registro de Diabetes Mellitus Tipo 1 en Menores de 15 años en Aragón, diagnosticados entre el 1 de enero de 1991 y el 31 de diciembre de 2010 (569 casos). Los nacimientos registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010 se obtuvieron a través del Instituto Aragonés de Estadística (IAEST). Se utilizaron los datos de temperatura y pluviometría registrados en Aragón para cada mes del periodo 1991-2010, obtenidos a partir de las mediciones de las estaciones meteorológicas de la Agencia Estatal de Meteorología y suministrados por el Instituto Aragonés de Estadística. Se obtuvieron las temperaturas y pluviometrías medias (mensuales y anuales) de Aragón calculando los promedios de las tres provincias.

Para estudiar la posible influencia de factores infecciosos en la incidencia de DM1 se utilizaron los datos de los aislamientos de enterovirus realizados en el periodo 1996-2010 en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Miguel Servet, centro de referencia en Aragón. Se seleccionaron los aislamientos realizados por técnica de cultivo, desechando los aislamientos realizados por PCR por realizarse ésta en pocos casos y únicamente en los años más recientes del periodo

estudiado. Los datos se analizaron en función de la fecha del aislamiento y la muestra de origen.

Los patrones de distribución mensual y estacional se contrastaron utilizando test no paramétricos de Chi cuadrado. Se definieron las estaciones de forma trimestral, utilizando meses enteros (invierno= enero, febrero y marzo; primavera= abril, mayo y junio; verano= julio, agosto y septiembre; otoño= octubre, noviembre y diciembre). Los Índices de Variación Estacional (IVE) se calcularon por descomposición estacional, utilizando el método de las medias móviles. Se estudiaron las correlaciones mediante el test de correlación Rho de Spearman al tratarse de variables discretas (número de casos, número de aislamientos de enterovirus). Los valores de  $p < 0,05$  se han considerado estadísticamente significativos.

Para la realización de los cálculos se utilizaron los programas estadísticos Excel 2007, PASW Statistics (SPSS) 18.0.

## Resultados

### Estacionalidad al diagnóstico

Se observó una distribución no homogénea de los diagnósticos a lo largo de los meses ( $\chi^2=20,476$ ; 11 gl;  $p=0,039$ ), con un mayor número de casos diagnosticados en los meses de octubre (66 casos, 11,60%), noviembre y febrero (59 casos cada uno, 10,37%), y un menor número de casos en los meses de marzo (35 casos, 6,15%), mayo y julio (39 casos cada uno, 6,85%). La figura 1 muestra la distribución de los diagnósticos por meses.

Del mismo modo se comprobó una distribución estacional no homogénea ( $\chi^2=10,578$ ; 3 gl;  $p=0,014$ ), con un mayor número de casos en otoño (175 casos, 30,76%) y un menor número en primavera (126 casos, 22,14%). La figura 2 muestra la distribución de los diagnósticos por estaciones. La figura 3 muestra el

Figura 2. Distribución por estaciones de los casos de DM1 registrados en el periodo 1991-2010.

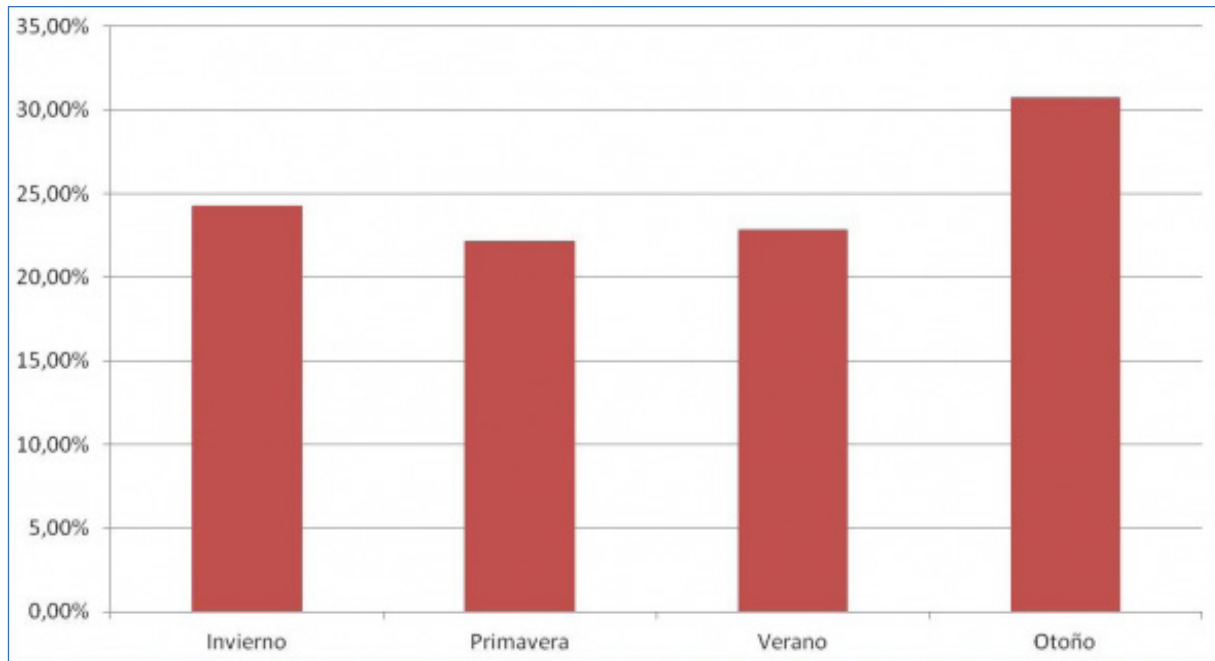
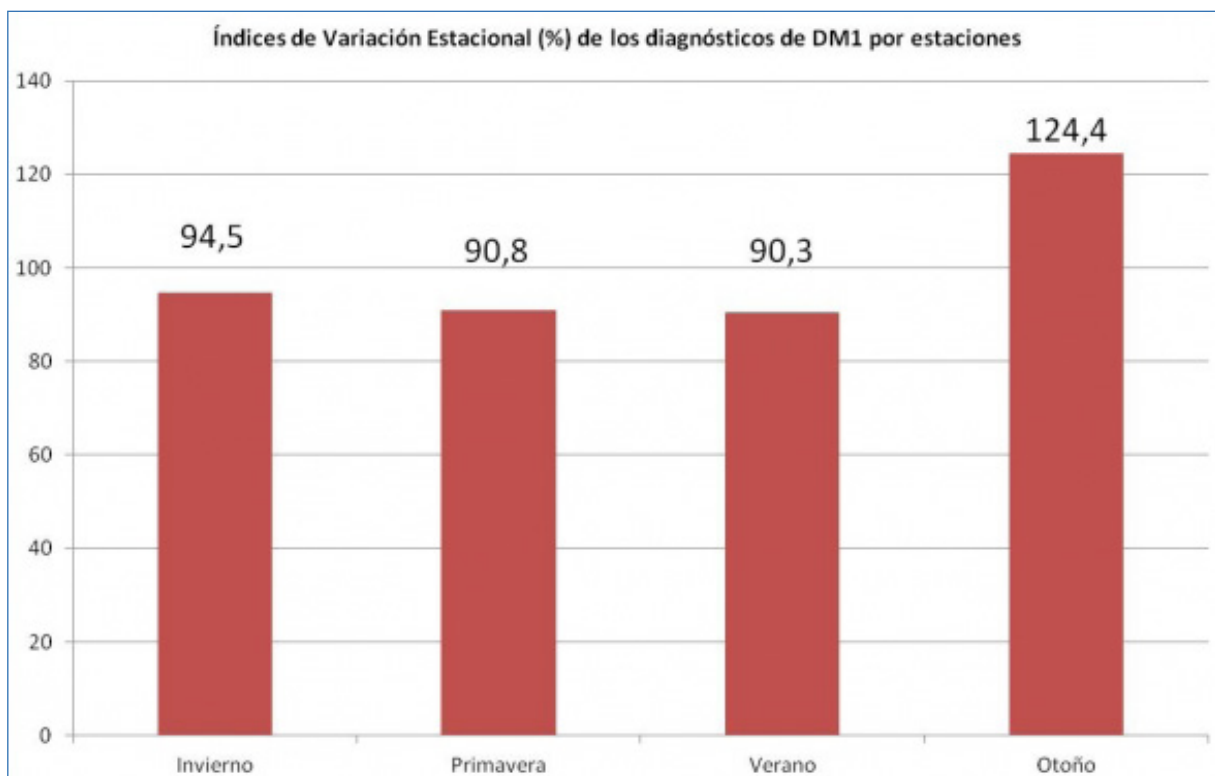


Figura 3. Índice de variación estacional de los diagnósticos de DM1 para cada estación.



índice de variación estacional (IVE) de los diagnósticos de DM1 para cada estación.

Cuando se comprobó la distribución estacional de los diagnósticos según sexos, se observó un patrón significativo para los niños ( $\chi^2=11,252$ ; 3 gl;  $p=0,010$ ), con mayor número de diagnósticos en otoño (107 casos, 32,82%) y menor en verano (68 casos, 20,86%).

En las niñas el patrón de distribución estacional no resultó significativo ( $\chi^2=1,889$ ; 3 gl;  $p=0,596$ ), con un mayor número de casos diagnosticados en otoño (68 casos, 27,98%) y un menor número en primavera (53 casos, 21,81%).

Se comprobó también la distribución estacional al diagnóstico según grupos de edad, encontrando un

patrón estacional significativo para el grupo de 10-14 años ( $\chi^2=13,219$ ; 3 gl;  $p=0,004$ ), con mayor número de diagnósticos en otoño (87 casos, 33,98%) y menor en primavera (51 casos, 19,92%), y no significativo en los de 0-4 años ( $\chi^2=0,966$ ; 3 gl;  $p=0,809$ ) y 5-9 años ( $\chi^2=1,423$ ; 3 gl;  $p=0,700$ ).

### Estacionalidad al nacimiento

Se estudió la distribución de los casos según el mes de nacimiento, encontrando una distribución no homogénea ( $\chi^2=23,808$ ; 11 gl;  $p=0,014$ ), con un mayor número de nacimientos en los meses de septiembre (61 casos, 10,72%), julio (57 casos, 10,02%) y agosto (56 casos, 9,84%) y un menor número de nacimientos en los meses de marzo (27 casos, 4,75%) y enero (35 casos, 6,15%).

Se comparó la distribución de los casos según el mes de nacimiento con la distribución de los nacimientos registrados durante el periodo 1991-2010 en Aragón (figura 4), encontrando también una diferencia significativa ( $\chi^2=20,891$ ; 11 gl;  $p=0,035$ ).

Se comprobó también la existencia de diferencias significativas entre la distribución de los casos de DM1 según la estación de nacimiento y la de los nacimientos registrados durante el periodo 1991-2010 en Aragón, ( $\chi^2=14,968$ ; 3 gl;  $p=0,002$ ). Los nacimientos de los pacientes diagnosticados de DM1 fueron más frecuentes en los meses de verano y menos frecuentes en los meses de invierno (figura 5).

Se calculó para cada trimestre el índice de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1 que tuvieron lugar entre Enero de 1991 y Diciembre de 2010, así como de los nacimientos registrados en Aragón durante el mismo periodo (figura 6).

Se comparó la distribución estacional de los nacimientos de los niños diagnosticados de DM1 con la distribución estacional de los nacimientos de niños

registrados en Aragón en el periodo 1991-2010, encontrando una diferencia significativa ( $\chi^2=13,736$ ; 3 gl;  $p=0,003$ ), con un mayor número de nacimiento de los niños diabéticos en verano y un menor número de nacimientos en invierno. Se realizó la misma comparación para las niñas, encontrando un mayor número de nacimientos de las niñas diabéticas en primavera y un menor número en invierno, resultando esta diferencia casi significativa ( $\chi^2=6,840$ ; 3 gl;  $p=0,077$ ).

Se comparó la distribución estacional de los nacimientos de los casos de DM1 en cada grupo de edad al diagnóstico con la distribución estacional de los nacimientos registrados en Aragón en el periodo 1991-2010, no encontrando diferencias significativas para el grupo de 0-4 años ( $\chi^2=1,408$ ; 3 gl;  $p=0,704$ ), pero sí para el de 5-9 años ( $\chi^2=9,964$ ; 3 gl;  $p=0,019$ ), y el de 10-14 años ( $\chi^2=8,495$ ; 3 gl;  $p=0,037$ ).

### Comparación entre estacionalidad al diagnóstico y estacionalidad al nacimiento

Se observó que el patrón de estacionalidad al diagnóstico es diferente del patrón de estacionalidad al nacimiento de los pacientes diagnosticados de DM1 (figura 7), siendo esta diferencia muy significativa ( $\chi^2=30,195$ ; 3 gl,  $p<0,001$ ).

También se observaron diferencias entre los índices de variación estacional de los diagnósticos y de los nacimientos de los pacientes diagnosticados de DM1 (figura 8), encontrando un patrón "en espejo" (valores mayores para los diagnósticos en otoño e invierno y valores mayores para los nacimientos en verano y primavera).

### Influencia de factores climatológicos en la incidencia de DM1

Se realizó un análisis de correlación entre la temperatura media de cada mes durante el periodo de estudio

Figura 4. Distribución según el mes de nacimiento de los casos diagnosticados de DM1 y de los nacimientos registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010.



Figura 5. Distribución según la estación de nacimiento de los casos diagnosticados de DM1 y de los nacimientos registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010.

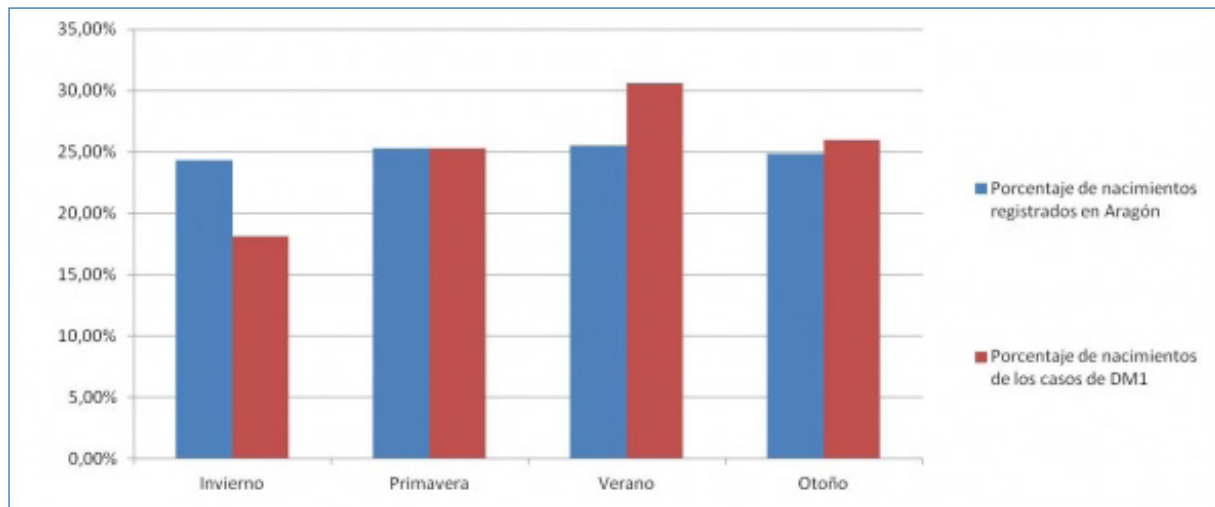
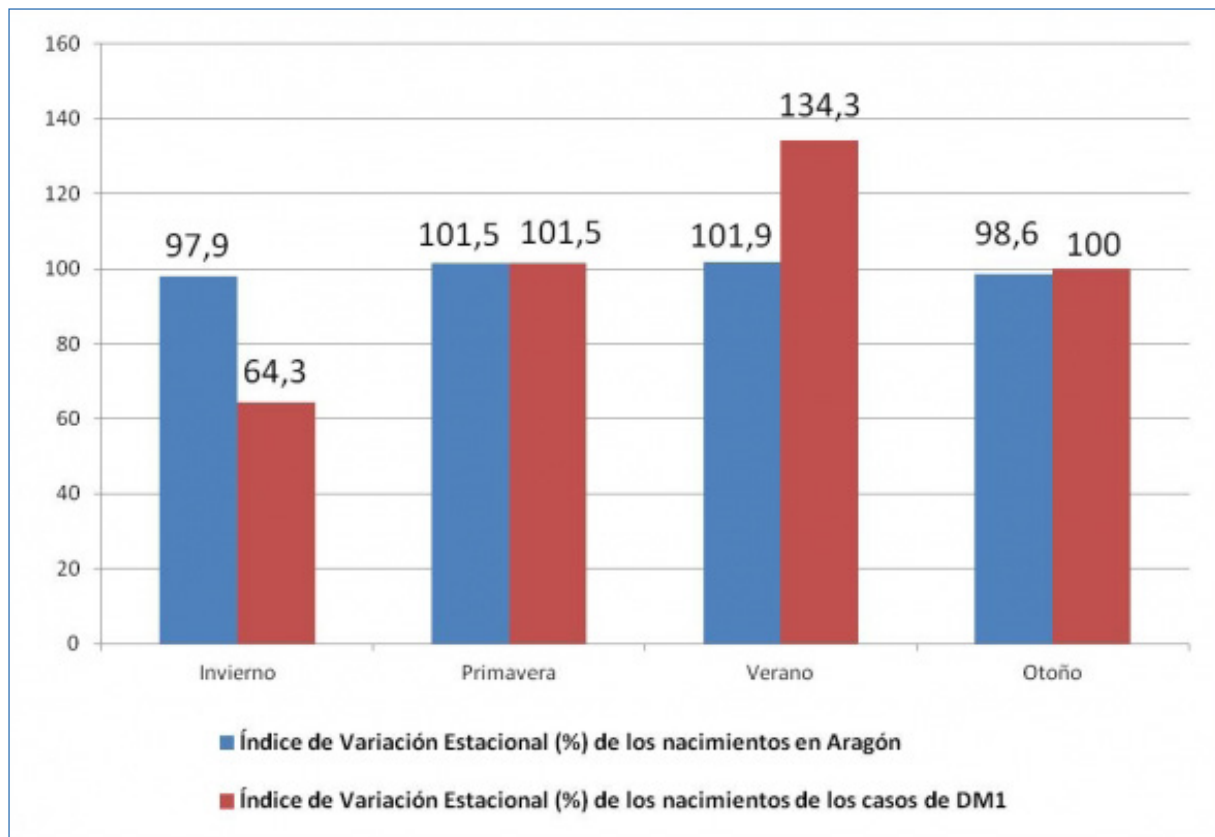


Figura 6. Índice de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1 en el periodo 1991-2010 y de los nacimientos registrados en Aragón durante el mismo periodo.



y el número de casos diagnosticados en Aragón en cada uno de esos meses, sin encontrar una correlación significativa (coeficiente de correlación rho de Spearman=-0,344;  $p=0,273$ ). Tampoco se observaron correlaciones significativas al estudiar los datos por provincias.

Se realizó un análisis de correlación entre la pluviometría media de cada mes y el número de casos diag-

nosticados, sin encontrar una correlación significativa (coeficiente de correlación rho de Spearman=0,130;  $p=0,687$ ). Tampoco se observaron correlaciones significativas al estudiar los datos por provincias.

No se encontró correlación significativa entre la temperatura anual media y el número de casos diagnosticados en cada año en Aragón (coeficiente de correlación rho de Spearman=-0,202;  $p=0,394$ ). Se com-

Figura 7. Distribución estacional de los diagnósticos de DM1 y los nacimientos de los casos de DM1.

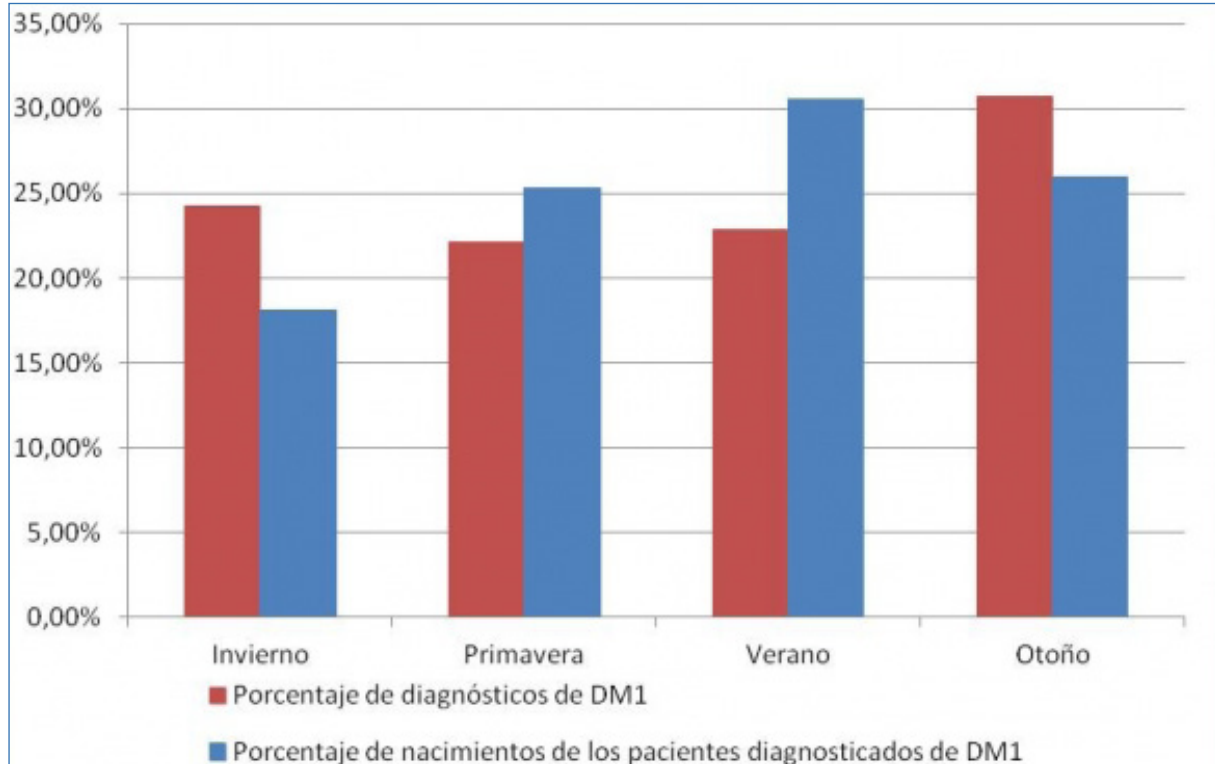
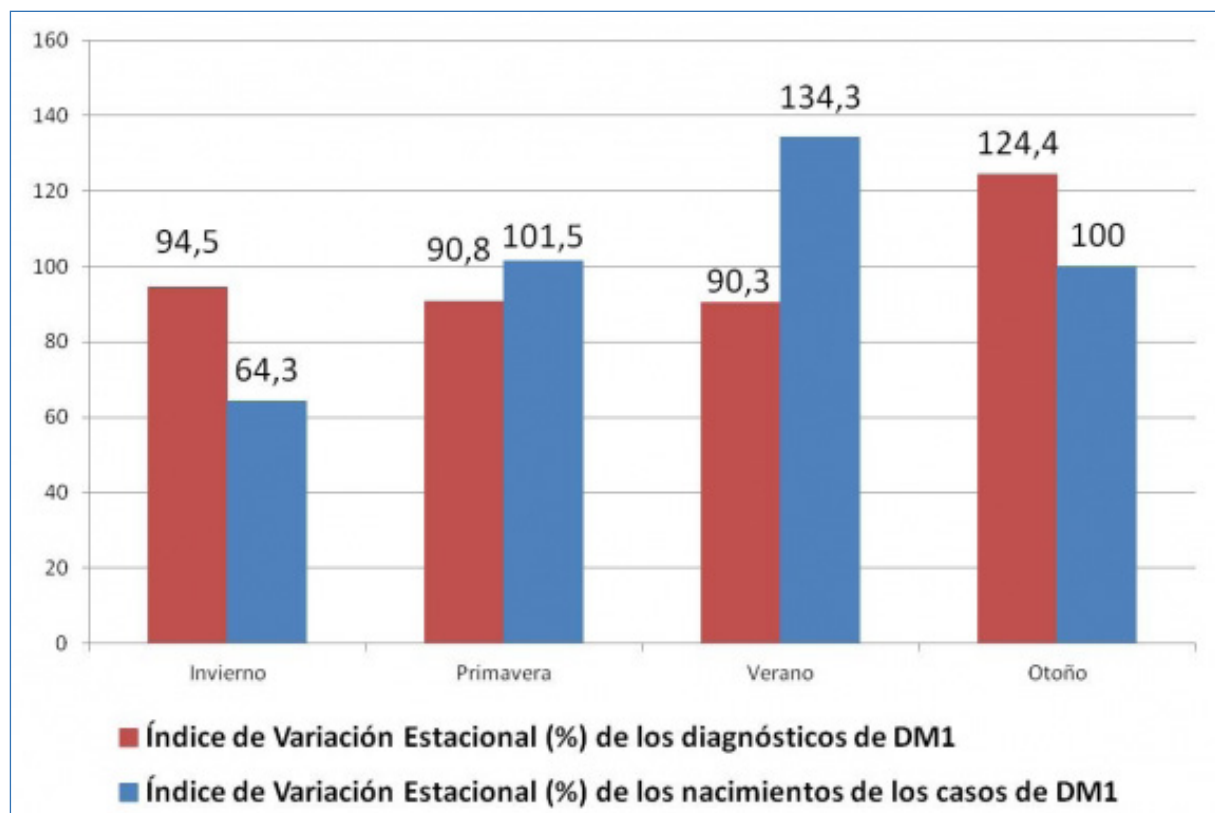


Figura 8. Índices de variación estacional de los diagnósticos de DM1 y de los nacimientos de los casos de DM1.



probó también la correlación entre la temperatura anual media y el número de casos diagnosticados en el año siguiente, sin encontrar correlación significativa

(coeficiente de correlación rho de Spearman=-0,001;  $p=0,997$ ). Tampoco se observaron correlaciones significativas al estudiar los datos por provincias.



No se encontró correlación significativa entre la pluviometría anual media y el número de casos diagnosticados en cada año (coeficiente de correlación rho de Spearman=0,11;  $p=0,962$ ). Se comprobó también la correlación entre la pluviometría anual media y el número de casos diagnosticados en el año siguiente, sin encontrar correlación significativa (coeficiente de correlación rho de Spearman=-0,338;  $p=0,157$ ). Tampoco se observaron correlaciones significativas al estudiar los datos por provincias.

### Aislamientos de enterovirus en Aragón en el periodo 1996-2010

Durante el periodo 1996-2010 se aislaron enterovirus en 913 muestras procesadas. De ellas, 687 (75,25%) correspondían a muestras de boca, nariz y faringe (aspirado nasofaríngeo, frotis faríngeo y saliva), 181 (19,82%) a muestras de LCR, 42 (4,60%) a muestras de heces y 3 (0,33%) a muestras de orina. Se observó un mayor número de aislamientos en los años 2004, 2005 y 2006. Se observaron dos picos en el número de aislamientos de enterovirus por meses, uno mayor en el mes de junio y uno menor el mes de noviembre.

Se estudió la posible relación entre el número de aislamientos de enterovirus (totales y en las distintas muestras) por años y el número de casos diagnosticados de DM1, sin encontrar correlaciones significativas. Tampoco se encontró ninguna correlación entre los aislamientos de enterovirus y el número de casos diagnosticados de DM1 en los años siguientes.

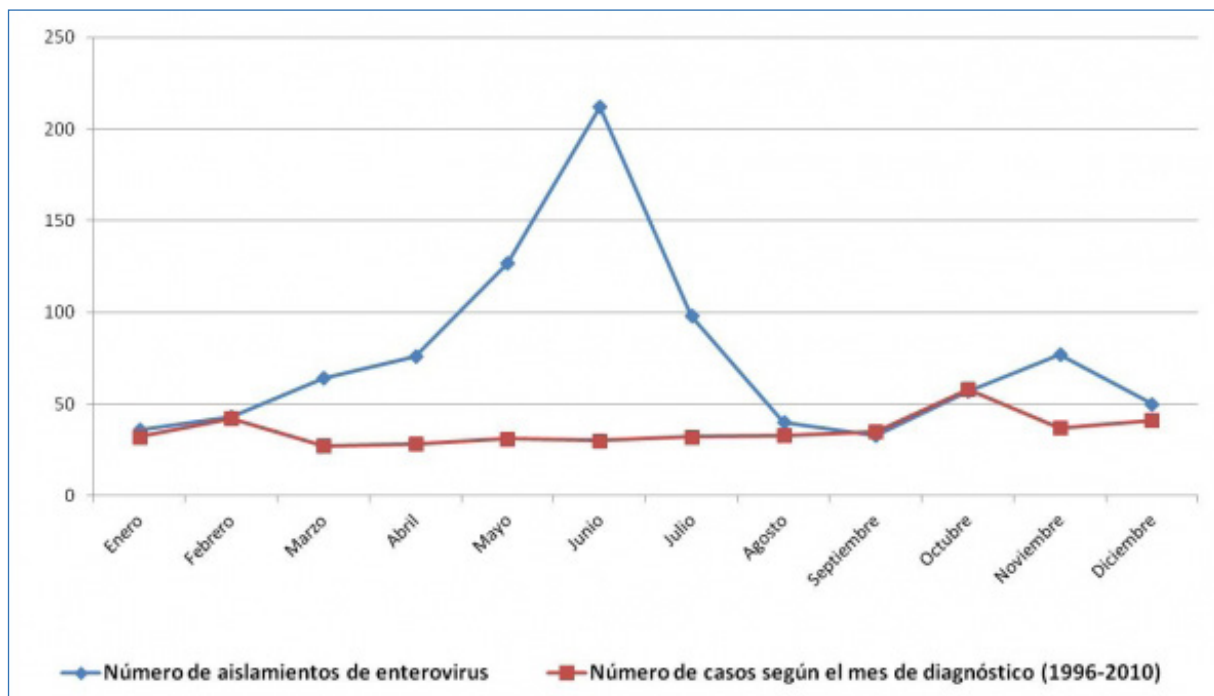
Se estudió también la posible relación entre el número de aislamientos de enterovirus (totales y en las distintas muestras) por meses y el número de casos diagnosticados de DM1, sin encontrar correlaciones significativas (figura 9). Tampoco se encontró ninguna correlación significativa entre los aislamientos de enterovirus y el número de casos diagnosticados de DM1 en los meses siguientes.

### Discusión

Para el análisis de los índices de variación estacional se ha utilizado el método de las medias móviles, que suaviza el componente estacional de la serie y permite diferenciarlo de otros componentes (irregular, cíclico y de tendencia) y observar las diferencias, si bien no cuantifica el nivel de significación de las mismas y limita la comparabilidad de los resultados. Por otra parte, puede resultar inadecuado cuando el número de casos observados es pequeño. Este método fue el utilizado en un estudio nacional que valoró la estacionalidad del diagnóstico de los casos de DM1 en España (41). Otros estudios internacionales emplean para el estudio de la estacionalidad métodos estadísticos validados que entrañan mayor complejidad, como el test de Rayleigh, el análisis de Fourier, el método de Walter y Elwood o el análisis Cosinor.

Los estudios previos (9-22) comunican un patrón estacional en la incidencia de DM1, principalmente en el hemisferio norte, con un mayor número de casos diagnosticados en otoño e invierno, en todos los gru-

Figura 9. Distribución por meses del número de aislamientos de enterovirus y el número de casos de DM1 diagnosticados.



pos de edad y sexo, más marcado cuanto más alejada del ecuador está la zona estudiada.

En el caso de Aragón, se ha observado un mayor número de diagnósticos en meses fríos, y el estudio de los índices de variación estacional demuestra que el exceso de casos se produce principalmente en los meses de otoño. El patrón de estacionalidad al diagnóstico es más marcado en los niños que en las niñas. Por grupos de edad, la estacionalidad al diagnóstico es más marcada en el grupo de 10-14 años. Otros estudios españoles muestran resultados similares en cuanto a la estacionalidad del diagnóstico. Así, en Cataluña <sup>(42)</sup>, Madrid <sup>(43)</sup> y Navarra <sup>(44)</sup> se ha observado un mayor número de casos diagnosticados en los meses de invierno. Sin embargo, en Castilla y León <sup>(45)</sup> se encontró durante el periodo 2003-2004 un mayor número de casos diagnosticados en los meses de verano. El estudio multicéntrico realizado en España con los datos de 4853 pacientes diagnosticados de DM1 notificó un mayor número de diagnósticos en invierno y otoño <sup>(41)</sup>.

En el análisis de estacionalidad al nacimiento se han comparado los nacimientos de los casos de DM1 incluidos en el registro autonómico con los nacimientos de la población aragonesa registrados entre 1991-2010. Los pacientes incluidos en el registro tienen un rango de fechas de nacimiento más amplio, desde 1986 hasta 2009, por lo que se podría pensar que la distribución de los nacimientos de la población aragonesa en los años anteriores a 1991 fuese diferente a la utilizada. Sin embargo, se ha comprobado que a partir de 1960 las variaciones estacionales en los nacimientos de la población española se redujeron de forma marcada para desaparecer completamente a partir de 1990 <sup>(46)</sup>, por lo que dicha comparación se puede considerar adecuada. Para el cálculo de los índices de variación estacional se utilizaron únicamente los nacimientos de los pacientes del registro nacidos entre 1991 y 2010.

En Aragón se ha comprobado una distribución diferente de los nacimientos de los niños diagnosticados de DM1 al compararla con la distribución de los nacimientos de la población aragonesa, con un mayor número de nacimientos en verano y un menor número de nacimientos en invierno. Los índices de variación estacional más altos correspondieron a verano y primavera. Por sexos, el patrón de estacionalidad al nacimiento fue más marcado en los niños, con un mayor número de nacimientos en verano, y menos marcado en las niñas, con un mayor número de nacimientos en primavera. Sin embargo, en ambos sexos, el índice de variación estacional mayor se encontró en verano. El menor número de nacimientos se dio en invierno en ambos sexos. Por grupos de edad al diagnóstico, el patrón de estacionalidad al nacimiento fue más marcado en los grupos de 5-9 años y de 10-14 años. Para los tres grupos de edad los mayores índices de

variación estacional se dieron en verano y los menores en invierno. En el estudio multicéntrico realizado previamente en España no se observó un patrón marcado de estacionalidad al nacimiento en los pacientes posteriormente diagnosticados de DM1, si bien el índice de variación estacional fue ligeramente superior a 100 en primavera y verano y discretamente inferior en otoño e invierno <sup>(41)</sup>.

El patrón de variabilidad estacionalidad al nacimiento de los pacientes diagnosticados de DM1 encontrado en Aragón es más marcado que el patrón de estacionalidad al diagnóstico. Este hecho, podría sugerir una mayor influencia de factores desencadenantes de DM1 alrededor del momento del nacimiento (en el embarazo o en los primeros meses de vida) que alrededor del momento del diagnóstico.

En Aragón se observa un patrón “en espejo” de la estacionalidad al nacimiento frente a la estacionalidad al diagnóstico, encontrando en las estaciones cálidas los mayores índices de variación estacional para los nacimientos, y en las estaciones frías los mayores índices de variación estacional para los diagnósticos. Este patrón en espejo, referido en otros estudios internacionales <sup>(47,48)</sup>, se ha descrito únicamente en países de alta incidencia de DM1.

La coexistencia de estos dos patrones de estacionalidad diferentes sugieren que los factores asociados al desarrollo de la DM1 (tanto protectores como desencadenantes) podrían influir en dos momentos diferentes, uno alrededor del nacimiento y otro alrededor del diagnóstico.

Esto podría indicar que el modelo de historia natural de la DM1 se iniciase ya en la vida fetal, de modo que la exposición a factores desencadenantes antes del nacimiento iniciaría ya entonces el proceso autoinmune que lleva a la destrucción pancreática. También es posible, en relación a infecciones virales, que la exposición de la madre gestante a las mismas pudiese actuar como factor protector frente a la DM1, al inducir la producción de anticuerpos en la madre que protegiesen al recién nacido frente a virus potencialmente diabetógenos en los primeros meses de vida. Esto produciría también un patrón de estacionalidad al nacimiento, al estar más protegidos frente a la DM1 los niños nacidos en los meses posteriores a los de mayor circulación de los virus implicados en el desarrollo de DM1.

A pesar de encontrar un mayor número de casos diagnosticados en los meses de otoño e invierno, en Aragón no se ha constatado una correlación significativa entre el número de casos diagnosticados de DM1 y la temperatura o la pluviometría. En el estudio realizado en el periodo 1991-1999 tampoco se encontraron correlaciones significativas entre los factores climatológicos estudiados y el número de casos diag-

nosticados de DM1<sup>(2)</sup>. En un estudio realizado en Málaga en 1992 sí se encontró correlación entre la temperatura media mensual y el número de casos diagnosticados de DM1<sup>(49)</sup>.

En el presente estudio se ha analizado la relación epidemiológica entre el número de aislamientos de enterovirus en Aragón y el número de casos diagnosticados de DM1. Este análisis tiene limitaciones, ya que se trata de un estudio retrospectivo y en los aislamientos no se ha realizado la identificación de los serotipos de enterovirus, por lo que no se conocen los momentos de mayor circulación de los diferentes serotipos. Sí que se conocía la muestra de origen, por lo que se ha analizado el número de aislamientos en función de la muestra de procedencia.

No se ha observado un mayor número de casos diagnosticados de DM1 en los años con mayor número de aislamientos, ni tampoco una relación entre el número de aislamientos de enterovirus por meses y el número mensual de diagnósticos de DM1. Esto es compatible con el modelo de historia natural de la enfermedad, ya que se sabe que desde la exposición a los posibles factores etiológicos hasta el diagnóstico de DM1 pueden pasar meses o incluso años, y que la velocidad de evolución de este proceso puede estar modulada por otros factores (nutricionales, genéticos, etc.).

Tampoco se ha encontrado una correlación significativa entre el número de aislamientos de enterovirus por meses y el número de casos de DM1 diagnosticados en los mismos meses o en los meses posteriores. Sin embargo se puede observar que los dos picos mensuales de aislamientos de enterovirus (mayor en junio y menor en noviembre) parecen preceder a los picos de diagnósticos de DM1, que se producirían unos 4 meses después (uno mayor en octubre y noviembre, uno menor en febrero). Esto podría sugerir el papel de algunos enterovirus en una etapa avanzada del proceso autoinmune que llevaría a la aparición de los síntomas de la enfermedad.

No se han encontrado otros estudios nacionales que relacionen las infecciones por enterovirus con los casos de DM1, si bien se han realizado en ocasiones estudios serológicos en pacientes recientemente diagnosticados de DM1.

La existencia de patrones de estacionalidad diferentes para el nacimiento y el diagnóstico de los casos de DM1, así como las evidencias existentes acerca del papel de los enterovirus en el desarrollo de la enfermedad, obligan a plantear nuevas hipótesis etiopatológicas y estudios orientados a conocer la historia natural de la enfermedad para llegar a establecer medidas de prevención en el futuro.

En esta línea, se plantea la posibilidad de que el inicio y la progresión del proceso autoinmune que da lugar a

la DM1 no vaya ligado a una única infección, sino que tal vez una secuencia de infecciones con una cronología determinada podría ser la responsable del proceso de destrucción de la célula pancreática. Así, el proceso sería iniciado por la interacción entre los agentes infecciosos y el sistema inmune y estaría modulado por otros factores relacionados con la DM1 (factores genéticos, niveles de vitamina D, factores nutricionales), actuando de nuevo en estadios avanzados los agentes infecciosos, que darían lugar a una fase irreversible que llevaría a las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Un proceso análogo se ha descrito para el dengue severo<sup>(50)</sup>. La infección inicial por el virus del dengue suele producir una sintomatología gripal sin consecuencias graves. Sin embargo, en ocasiones, ante una segunda infección por un diferente serotipo de virus del dengue, se desarrolla un proceso inmunológico mediado por linfocitos T que produce daño celular por diversos mecanismos, incluidos fenómenos de autoinmunidad y apoptosis que, unidos a la progresión de la infección viral, pueden llevar al fallecimiento del paciente. Este proceso, al igual que la DM1, parece producirse en personas con una predisposición genética concreta, en la que se han implicado polimorfismos en diversos genes (relacionados con el sistema HLA, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , receptor de vitamina D y CTLA4) que también se han implicado en la patogenia de la DM1.

En el caso de la DM1, es posible que el proceso fuese iniciado por un virus (o un serotipo de enterovirus) concreto, y que otro/s virus (o serotipo/s) fuesen los que actuaran como aceleradores en estadios más avanzados del periodo presintomático, o como auténticos desencadenantes en la fase previa al inicio de los síntomas.

La existencia de diferentes serotipos de virus con papel desencadenante o protector frente a la DM1 podría justificar las variaciones geográficas y temporales en la incidencia de la enfermedad, al no distribuirse los distintos serotipos de forma universal, de modo que la mayor circulación de serotipos predisponentes o de serotipos protectores diese lugar a una mayor o menor incidencia de la enfermedad.

La investigación de los antecedentes infecciosos mediante análisis microbiológico (PCR de enterovirus en muestras biológicas) o serológico exhaustivo de los pacientes recientemente diagnosticados de DM1, que incluyese la identificación de serotipos concretos de enterovirus, y el estudio serológico de sus madres (como indicador de exposición a infecciones virales durante la gestación o existencia de anticuerpos protectores en los primeros meses de vida) podría aportar nuevos datos en el conocimiento del papel de las infecciones virales en el desarrollo de DM1.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación a este artículo.

## Agradecimientos

Queremos agradecer su colaboración a todos los médicos de atención primaria, pediatras y endocrinólogos que colaboran anualmente aportando los datos al registro, ya que sin su participación no sería posible el mantenimiento del Registro de Diabetes Mellitus en Menores de 15 años en Aragón. Del mismo modo agradecemos al personal del Instituto Aragonés de Estadística su colaboración en la cesión de los datos climatológicos y demográficos.

## Referencias Bibliográficas

1. Ekoé JM, Zimmet P, Williams R. The epidemiology of diabetes mellitus: an international perspective. Chichester: John Wiley and Sons; 2001
2. Dahlquist G. Environmental risk factors in human type 1 diabetes: an epidemiological perspective. *Diabetes Metab Rev.* 1995; 11: 37-46.
3. Åkerblom HK, Knip M. Putative environmental factors in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Rev.* 1998; 14: 31-67.
4. Drash AL. What do epidemiological observations tell us about the etiology of insulin dependent diabetes mellitus? *Schweiz Med Wochenschr.* 1990; 120: 39-45.
5. Bodansky HJ, Staines A, Stephenson C, Haigh D, Cartwright R. Evidence for an environmental effect in the aetiology of insulin dependent diabetes in a transmigratory population. *BMJ.* 1992; 304: 1020-2.
6. Burden AC, Samanta A, Chaundhuri KH. The prevalence and incidence of insulin-dependent diabetes in white and Indian children in Leicester city (UK). *Int J Diabetes Dev C.* 1990; 10: 8-10.
7. Elliott RB, Pilcher C, Edgar BW. Geographic IDDM in Polynesia and Macronesia: the epidemiology of insulin dependent diabetes in Polynesian children born and reared in Polynesia, compared with Polynesian children resident in Auckland, New Zealand. *Diabetes in the Young Bulletin.* 1989; 20: 16.
8. Renold AE. Possible animal models for diabetes mellitus: syndromes involving toxic or immune etiology. En: Alberti KGMM, Krall LP, eds. *The Diabetes Annual: N°1.* Amsterdam: Elsevier; 1985. p. 492-508.
9. Moltchanova EV, Schreier N, Lammi N, Karvonen M. Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med.* 2009; 26: 673-8.
10. Lévy-Marchal C, Patterson C, Green A. Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. The EURODIAB ACE Study Group. *Diabetologia* 1995; 38: 823-30.
11. Glatthaar C, Whittall DE, Welborn TA, Gibson MJ, Brooks BH, Ryan MM et al. Diabetes in Western Australian children: descriptive epidemiology. *Med J Aust.* 1988; 148: 117-23.
12. Laron Z. Lessons from recent epidemiological studies in type 1 childhood diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999; 12 (Suppl 3):733-6.
13. Dahlquist G, Mustonen L. Childhood onset diabetes: time trends and climatological factors. *Int J Epidemiol.* 1994; 23: 1234-41.
14. Krassas GE, Tziomalos K, Pontikides N, Lewy H, Laron Z. Seasonality of month of birth of patients with Graves' and Hashimoto's diseases differ from that in the general population. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156: 631-6.
15. Mckinney PA, EURODIAB Seasonality Of Birth Group. Seasonality of birth in patients with childhood type 1 diabetes in 19 European regions. *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl 3): B67-B74.
16. Laron, Z, Lewy, H, Wilderman I, Casu A, Willis J, Redondo MJ et al. Seasonality of month of birth of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in homogenous and heterogeneous populations. *Isr Med Assoc J.* 2005; 7: 381-4.
17. Kordonouri O, Shuga N, Lewy H, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of month of birth of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in Berlin differs from the general population. *Eur J Pediatr.* 2002; 161: 291-2.
18. Grover V, Lipton RB, Sclove SL. Seasonality of month of birth among African American children with diabetes mellitus in the city of Chicago. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004; 17: 289-96.
19. Willis JA, Scott RS, Darlow BA, Lewy H, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth and onset of clinical disease in children and adolescents (0-19 years) with type 1 diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 15: 645-7.

20. Neu A, Kehrler M, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth in children (0-14 years) with diabetes mellitus type 1 in Baden-Wuerttemberg, Germany. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000; 13: 1081-5.
21. Songini M, Casu A, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth in children (0-14 years) and young adults (0-29 years) with type 1 diabetes mellitus in Sardinia differs from that in the general population. The Sardinian Collaborative Group for Epidemiology of IDDM. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001; 14: 781-3.
22. Roche EF, Lewy H, Hoey HM, Laron Z. Differences Between Males and Females in the Seasonality of Birth and Month of Clinical Onset of Disease in Children with Type I Diabetes Mellitus in Ireland. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16: 779-82.
23. Gamble DR, Kinsley MJ, Fitzgerald MG, Bolton R, Taylor KW. Viral antibodies in diabetes mellitus. *BMJ.* 1969; 3: 627-30.
24. Gamble DR, Taylor KW, Cumming H. Coxsackie viruses and diabetes mellitus. *BMJ.* 1973; 4: 260-2.
25. Green J, Casabonne D, Newton R. Coxsackie B virus serology and Type 1 diabetes mellitus: a systematic review of published case-control studies. *Diabet Med.* 2004; 21: 507-14.
26. Frisk G, Fohlman J, Kobbah M, Ewald U, Tuvemo T, Diderholm H et al. High frequency of Coxsackie B virus-specific IgM in children developing type 1 diabetes during a period of high diabetes morbidity. *J Med Virol.* 1985; 17: 219-27.
27. Frisk G, Friman G, Tuvemo T, Fohlman J, Diderholm H. Coxsackie B virus IgM in children at onset of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus: Evidence for IgM induction by a recent or current infection. *Diabetologia.* 1992; 35: 249-53.
28. Foy CA, Quirke P, Williams D, Lewis FA, Grant PJ, Eglin R et al. A search for candidate viruses in type 1 diabetic pancreas using the polymerase chain reaction. *Diabet Med.* 1994; 11: 564-9.
29. Foy CA, Quirke P, Lewis FA, Futers TS, Bodansky H. Detection of common viruses using the polymerase chain reaction to assess levels of viral presence in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabet Med.* 1995; 12: 1002-8.
30. Dahlquist GG, Forsberg J, Hagenfeldt L, Boman J, Juto P. Increased prevalence of enteroviral RNA in blood spots from newborn children who later developed type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Diabetes Care.* 2004; 27: 285-6.
31. Ylipaasto P, Klingel K, Lindberg A, Otonkoski T, Kandolf R, Hovi T, et al. Enterovirus infection in human pancreatic islet cells, islet tropism in vivo and receptor involvement in cultured islet beta cells. *Diabetologia.* 2004; 47: 225-39.
32. Wagenknecht L, Roseman J, Herman W. Increased incidence of insulin-independent diabetes mellitus following an epidemic of coxsackievirus B5. *Am J Epidemiol.* 1991; 133: 1024-31.
33. Glenson R, Kahn C, Funk I, Craighead J. Seasonal incidence of insulin dependent diabetes in Massachusetts, 1964-1973. *Int J Epidemiol.* 1982; 11: 39-45.
34. Rewers M, LaPorte R, Walczak J, Dmochowski K, Bogaczynska E. Apparent epidemic of insulin-dependent diabetes mellitus in Midwestern Poland. *Diabetes.* 1987; 36: 106-13.
35. Hyöty H, Hiltunen M, Knip M, Laakkonen M, Vähäsalo P, Karjalainen J et al. A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes.* 1995; 44: 652-7.
36. Roivainen M, Knip M, Hyöty H, Kulmala P, Hiltunen M, Vähäsalo P et al. Several different enterovirus serotypes can be associated with prediabetic autoimmune episodes and onset of overt IDDM. *J Med Virol.* 1998; 56: 74-8.
37. Lonrot M, Salminen K, Knip M, Savola K, Kulmala P, Leinikki P et al. Enterovirus RNA in serum is a risk factor for beta-cell autoimmunity and clinical type 1 diabetes: a prospective study. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *J Med Virol.* 2000; 61: 214-20.
38. Stene LC, Oikarinen S, Hyöty H, Barriga KJ, Norris JM, Klingensmith G et al. Enterovirus infection and progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the Diabetes and Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes.* 2010; 59: 3174-80.
39. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ.* 2011; 342: d35.
40. Hober D, Sane F. Enteroviruses and type 1 diabetes are clearly linked, but the mechanism is yet to be explained. *BMJ.* 2011; 342: 7072.
41. Gómez-Gila AL, Rodríguez-Rigual M, Suso-Fernández M, Sáez de Adana-Pérez E, Borrás-Pérez V, Castell C et al. Relación entre la estacionalidad al nacimiento y desarrollo de diabetes mellitus

- 
- tipo 1 (DM-1). Abstract. 18 Congreso de la Sociedad Española de Diabetes. Madrid. Abril 2006. *Av Diabetol.* 2006; 22 (Suppl 1): 39.
42. Goday A, Castell C, Tresserras R, Canela J, Taberner JL, Lloveras G. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Catalonia, Spain. *Diabetologia.* 1992; 35: 267-71.
  43. Zorrilla B, Cantero JL, Barrios R, Ramírez J, Argente J, González A et al. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en niños: resultados del registro poblacional de la Comunidad de Madrid, 1997-2005. *Med Clin (Barc).* 2009; 132: 545-8.
  44. Chueca M, Oyarzábal M, Reparaz F, Garagorri JM, Sola A. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Navarre, Spain (1975-1991). *Acta Paediatr.* 1997; 86: 632-7.
  45. Bahillo-Curienes, MP. Epidemiología de la Diabetes Mellitus Tipo infantil en Castilla y León (2003-2004). Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Salamanca. 2005.
  46. Cancho-Candela R, Andrés-de-Llano JM, Arduara-Fernández J. Decline and loss of birth seasonality in Spain: analysis of 33 421 731 births over 60 years. *J Epidemiol Community Health.* 2007; 61: 713-18.
  47. Songini M, Casu A, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth in children (0-14 years) and young adults (0-29 years) with type 1 diabetes mellitus in Sardinia differs from that in the general population. The Sardinian Collaborative Group for Epidemiology of IDDM. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001; 14: 781-3.
  48. Roche EF, Lewy H, Hoey HM, Laron Z. Differences between males and females in the seasonality of birth and month of clinical onset of disease in children with Type I Diabetes Mellitus in Ireland. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16: 779-82.
  49. López-Siguero JP, Lora A, Martínez-Aedo MJ, Martínez A. Incidencia de IDDM en niños (0-14 a) en Málaga, 1982-1988. *An Esp Pediatr.* 1992; 37: 485-8.
  50. Malavige GN, Ogg G. Pathogenesis of severe dengue infection. *Ceylon Med J.* 2012; 57: 97-100. dríguez Rigual, M. G. Bueno Lozano, M. Ferrer Lozano, G. M. Lou Francés, M. Omeñaca Terés, B. González Pelegrín, M. P. Rodrigo Val. Estudio de estacionalidad en los pacientes