

Universidad de Valladolid

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

VARIABILIDAD DEL PRIMER INGRESO HOSPITALARIO EN DIABETES INFANTOJUVENIL

Autora: Nuria Chías García

Tutor: Hermenegildo González García

Cotutora: Susana Alberola López

Junio de 2018

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
2.1. Justificación	3
2.2. Objetivos	4
3. POBLACIÓN Y MÉTODOS	4
3.1. Diseño	4
3.2. Sujetos de estudio	4
3.3. Variables	5
3.4. Análisis estadístico	5
3.5. Fuentes de información	7
4. RESULTADOS	8
4.1. Epidemiología general	8
4.2. Distribución de los ingresos	11
4.3. Análisis ritmométrico	12
5. DISCUSIÓN	13
5.1. Epidemiología general	13
5.2. Distribución de los ingresos	15
5.3. Análisis ritmométrico	15
6. BIBLIOGRAFÍA	16

1. RESUMEN

1.1. OBJETIVO

Comprobar si existe algún tipo de agrupación en el tiempo en los ingresos por Diabetes Mellitus tipo en la población pediátrica en el CAUPA.

1.2. PACIENTES Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio descriptivo con los datos de los ingresos entre el 1 de enero de 1993 y el 31 de diciembre de 2016 en niños menores de 15 años con diagnóstico principal de Diabetes Mellitus tipo 1.

1.3. RESULTADOS

Se han analizado 186 ingresos. Distribución por sexo: 50% varones y 50% mujeres. Media de edad al ingreso de 9,1 años; 15% de 0-4 años, 32,25% de 5-9 años, 52,75% de 10-14 años. Días de estancia por ingreso: $6,4 \pm 4,2$ días. Número de ingresos: 82 pacientes-1 vez, 18 -2, 12 -3, 2 -4, 25, 2-7. Se ha constatado una tendencia decreciente no significativa ($p=0,2$). Se realizaron más ingresos en marzo, abril y septiembre. El número de ingresos ha sido mayor los días de diario que los fines de semana. La mayoría de los ingresos han sido urgentes (96,8%) y la mayoría de las altas fueron con traslado al domicilio (96,8%). Se ha objetivado una agrupación de los ingresos que sigue una distribución exponencial, sin que posteriormente haya resultado seguir un patrón circanual ni estacional.

1.4. CONCLUSIONES

La incidencia de ingresos por DM-1 en nuestro medio ha permanecido estable en los 24 años del estudio. Se ha encontrado una agrupación de los ingresos a lo largo del tiempo, lo que parece apoyar la teoría de los factores desencadenantes de la enfermedad. Sin embargo, no se han encontrado patrones cíclicos anuales ni estacionales en la incidencia de ingresos.

2. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad metabólica debida a la destrucción autoinmune de las células β , lo que generalmente conduce a la deficiencia absoluta de insulina⁽¹⁾. Es una enfermedad heterogénea en la que la clínica se sucede tras un periodo asintomático, cuando el número de células β destruidas alcanza aproximadamente el 90%⁽²⁾.

La DM1 es la forma de presentación más frecuente en niños y adolescentes, representando más del 90% de los casos de DM en niños⁽¹⁾. El 50% de los pacientes portadores de DM1 son diagnosticados antes de los 15 años⁽³⁾.

A nivel mundial existe una gran variabilidad geográfica en la distribución de la enfermedad desde los 0,1 casos/10⁵habitantes-año en algunas regiones de China y Venezuela hasta los 37,8 c/10⁵h-a en Cerdeña y los 40,9 c/10⁵h-a en Finlandia⁽⁴⁾. En la mayoría de los países europeos y en Estados Unidos, se encuentran tasas medias de enfermedad (entre 5-14/10⁵ habitantes-año). Se calculó un incremento global en las tasas de incidencia de un 2,8% anual, con un IC 95% del 2,4-3,2%, siendo este incremento especialmente marcado en Asia, Europa y EE. UU⁽⁵⁾.

La incidencia media de DM1 en menores de 15 años en España estimada en base a los estudios revisados sería de 17,69 casos/100.000 habitantes-año⁽⁴⁾, lo que, según la clasificación de la OMS, corresponde a una región de alta incidencia (10-19,99 c/10⁵h-a)⁽⁴⁾.

En concreto en Palencia, la incidencia media anual se estimó en 18,8 casos/100.000 habitantes-año⁽⁶⁾.

La población menor de 15 años en Palencia, según los datos del padrón municipal actualizados a 1 de enero de 2018 (recogidos en el Instituto Nacional de Estadística⁽⁷⁾) es de 18.227 habitantes, el 51,5% varones y el 48,5% mujeres (tabla 1).

Edad	Varones	Mujeres	Total
0-4 años	2.939	2.722	5.661
5-9 años	3.178	2.945	6.123
10-14 años	3.266	3.177	6.443
Total	9.383	8.844	18.227

Tabla 1. Número de habitantes según edad en Palencia.

En varios estudios se ha referido una variación estacional en el inicio de esta enfermedad, lo que se asocia a la expresión factores de riesgo desencadenantes de la misma, entre los que se postulan causas ambientales, como infecciones por virus, y geográficas^(2, 3, 9-11). En concreto, se ha descrito una estacionalidad que se ajusta a un modelo sinusoidal con un pico en invierno⁽¹²⁾.

Los niños con DM1 típicamente presentan los síntomas de poliuria y polidipsia. Alrededor del 60% de los pacientes pediátricos con DM-1 y múltiples hospitalizaciones, han experimentado complicaciones agudas de la DM como condición primaria o coexistente de la estancia⁽⁸⁾, de manera que entre el 15% y el 67%, según países, debuta con cetoacidosis diabética. En el Complejo Asistencial Universitario de Palencia (CAUPA) se ha descrito la cetoacidosis diabética como forma de debut de la enfermedad en el 54,3% de los pacientes⁽⁶⁾.

La cetoacidosis diabética (CAD) es el resultado de una disminución en la insulina efectiva circulante asociada a un aumento de las hormonas contrarreguladoras. Es una complicación grave de la DM1 y una forma frecuente de inicio de la enfermedad, que varía entre el 15% y el 67% según países⁽¹³⁾.

Estas variaciones geográficas hacen pensar que también existe una agrupación entre los ingresos por cetoacidosis diabética con el entorno.

2.1. JUSTIFICACIÓN.

Con este estudio se pretende conocer las características epidemiológicas de los pacientes pediátricos que ingresan con diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) en el CAUPA.

El conocimiento de la distribución de los ingresos, así como el análisis de su evolución a lo largo del tiempo nos proporciona una información útil sobre la asistencia sanitaria y nos ayuda en su planificación. Al mismo tiempo, nos puede ayudar a relacionar las manifestaciones de la enfermedad con factores de riesgo, cuyo control permita la prevención y tratamiento de la enfermedad.

Parece, por tanto, justificado realizar un estudio sobre la hospitalización pediátrica por DM en nuestro Complejo Asistencial.

2.2. OBJETIVOS:

El objetivo principal del estudio es el comprobar si existe algún tipo de agrupación en el tiempo en los ingresos por DM1 en la población pediátrica en el CAUPA.

De manera secundaria, se busca también:

- Analizar las características clínico epidemiológicas de los ingresos pediátricos por DM-1 en el CAUPA.
- Conocer las características clínicas de los pacientes.
- Realizar una estratificación por las distintas variables y realizar comparaciones entre ellas.

3. POBLACIÓN Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO.

Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo con los datos de los niños ingresados en el CAUPA en el periodo 24 años. Se ha recogido la información desde el 1 de enero de 1993 a 31 de diciembre de 2016.

3.2. SUJETOS DE ESTUDIO.

Los datos hacen referencia a los niños menores de 15 años atendidos en el CAUPA con el diagnóstico principal de Diabetes Mellitus tipo 1, seleccionados mediante la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) en su 9ª edición (Modificación Clínica) para los años 1993 a 2016 y en su 10ª edición para el año 2016 con los siguientes códigos:

cie 9	cie 10	literal
250.01	E10.9	D.M. SIN MENCIÓN COMPL. TIPO I , NO INDICADA COMO INCONTROLADA
250.03	E10.65	D.M. SIN MENCIÓN COMPL. TIPO I, INCONTROLADA

250.11	E10.10	D.M. CON CETOACIDOSIS TIPO I, NO INDICADA COMO INCONTROLADA
250.13	E10.10	D.M. CON CETOACIDOSIS TIPO I, INCONTROLADA
250.21	E10.69	D.M. CON HIPEROSMOLARIDAD TIPO I, NO INDICADA COMO DESCONTROLADA
250.31	E10.11	D.M. CON OTRO COMA, TIPO I , NO INDICADA COMO INCONTROLADA
250.81	E10.618	D.M. CON OTRAS MANIF. TIPO I , NO INDICADA COMO INCONTROLADA
250.83	E10.65	D.M. CON OTRAS MANIF. TIPO I, INCONTROLADA
250.91	E10.8	DIABETES COMPL. NO ESP. TIPO I, NO INDICADA COMO INCONTROLADA
250.93	E10.8	DIABETES COMPL. NO ESP. TIPO I, INCONTROLADA
775.1	P70.2	DIABETES MELLITUS NEONATO

En total, el número de altas atendidas corresponde a 186.

3.3. VARIABLES.

Las variables a analizar serán: sexo (varón/mujer), edad al ingreso, fecha de ingreso y alta, número de ingresos, distribución por año, mes y día de ingreso, tipo de ingreso (urgente / programado) y tipo de alta (domicilio / traslado).

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Con las distintas variables demográficas y clínicas recogidas, se utilizará la siguiente metodología estadística:

3.4.1 Estadística descriptiva

En las variables categóricas o cualitativas se utilizó la distribución de frecuencias y sus porcentajes. En las continuas se comprobó inicialmente la bondad de ajuste para la distribución normal mediante el test de Shapiro-Wilks y Kolmogorov-Smirnov. En el caso de las variables que seguían una distribución normal se utilizó la media con su intervalo de confianza al 95% y la desviación estándar. En el caso de las variables sin distribución normal, se utilizó la mediana y la amplitud intercuartil.

Una vez vista la distribución de los tiempos entre ingresos, se ha ajustado un modelo exponencial y se ha realizado un test de Kolmogorov-Smirnov; la hipótesis nula de ajuste de los datos al modelo exponencial se acepta con un valor de $p=0,85$. El ajuste exponencial al tiempo entre ingresos implica que la distribución del número de pacientes que ingresan en el hospital es de tipo Poisson. Ello nos permite, adicionalmente, predecir el número de pacientes que ingresarán en el hospital en un determinado período de tiempo.

3.4.2. Estadística inferencial

Para la comparación de variables categóricas se realizaron tablas de contingencia y se utilizaron los test de chi-cuadrado de Pearson y la prueba exacta de Fisher cuando fue preciso. Para la comparación entre dos grupos de variables continuas que seguían distribución normal se utilizó el test de la t de Student para muestras independientes. En el caso que no siguieran distribución normal se utilizó el test de Mann-Whitney.

La comparación entre tres o más grupos de variables continuas que seguían distribución normal se realizó con el test del Análisis de la Varianza (ANOVA). El correspondiente test de Kruskal-Wallis fue utilizado en los casos en que no existía distribución normal. En los cálculos para las comparaciones múltiples se utilizó la corrección de Bonferroni.

3.4.3. Análisis de tendencias

A partir de las tasas ajustadas por edad según la población europea en 2013, se realiza un análisis de regresión loglineal de Jonpoint para evaluar si existen tendencias a lo largo del tiempo en el ingreso de los pacientes y si estas tendencias son estadísticamente significativas.

La regresión loglineal de Jonpoint es una prueba que valora la tendencia en el tiempo en años para la serie de pacientes seleccionados. En este análisis, los puntos de cambio (Joinpoints o puntos de inflexión) muestran cambios estadísticamente significativos en la tendencia (ascendente o descendente). Gráficamente, los modelos de Joinpoint realizados sobre el logaritmo de la tasa describen una secuencia de segmentos conectados. El punto en que estos segmentos se unen es un Joinpoint y representa un cambio estadísticamente significativo en la tendencia⁽¹⁴⁾.

En todos los test estadísticos aplicados el nivel de significación estadística utilizado fue de 0,05.

3.4.4. Estimación curvilínea

Finalmente, se realiza un análisis ritmométrico con el objetivo de evaluar si existen ritmos en las series temporales. Inicialmente se realizó una exploración de los ritmos dominantes mediante la transformada rápida de Fourier. Posteriormente, se aplicó el test de Cosinor de múltiples armónicos de Alberola y cols⁽¹⁵⁾.

3.5. FUENTES DE INFORMACIÓN.

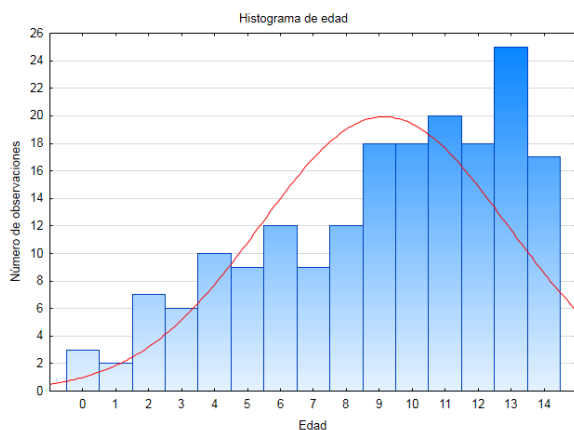
Durante la fase de diseño del estudio se realizan búsquedas bibliográficas, utilizando los repertorios Medline, IBECS, Tripdatabase, Scholar Google y Teseo.

4. RESULTADOS

4.1. EPIDEMIOLOGÍA GENERAL.

La muestra se compuso de 186 ingresos. El 50% de los casos fueron varones y el 50% mujeres. La mediana de edad media al ingreso fue de 9,1 años, con una desviación estándar de 3,7 años. Sin embargo, la mediana se situó en los 10 años (figura 1, tabla 2).

En cuanto a la división por grupos etarios, obtuvimos los siguientes resultados: 28 pacientes de 0-4 años, que suponen un 15%, 60 pacientes de 5-9 años (32,25%) y 98 pacientes de 10-14 años (52,75%).



Percentiles	25	6,0
	50	10,0
	75	12,0

Tabla 2. Percentiles de edad al ingreso.

Figura 1. Distribución de la edad al ingreso.

La media de estancia por ingreso fue de 6,4 días, con una desviación estándar de 4,2 días (figura 2).

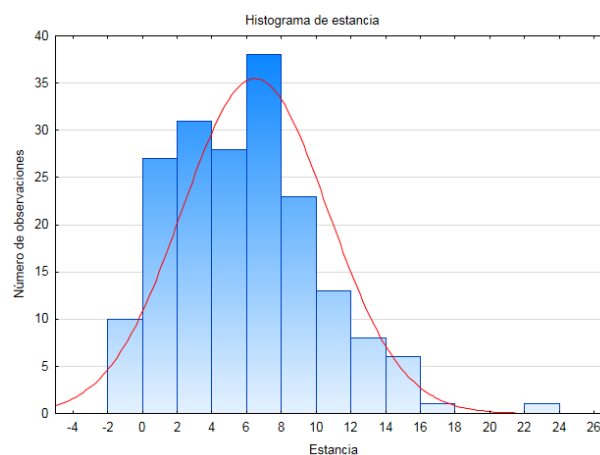


Figura 2. Días de estancia por ingreso (6,4 ± 4,2 días).

En cuanto al número de ingresos, 82 pacientes ingresaron una vez; 18 pacientes dos veces, 12 pacientes tres veces, 2 pacientes cuatro veces, 2 pacientes cinco veces y 2 pacientes siete veces (figura 3).

Por lo tanto, el 69,5% de los pacientes ingresaron una vez y el 30,5%, ingresaron dos o más veces.

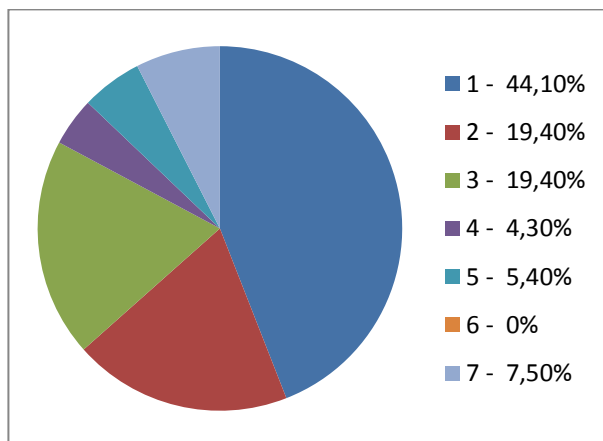


Figura 3. Porcentaje de ingresos por paciente.

El análisis de tendencias por años en los ingresos ajustados por edad según la regresión Joinpoint mostró una tendencia decreciente (PAC=-1,56) no significativa (p=0,2) (figura 4).

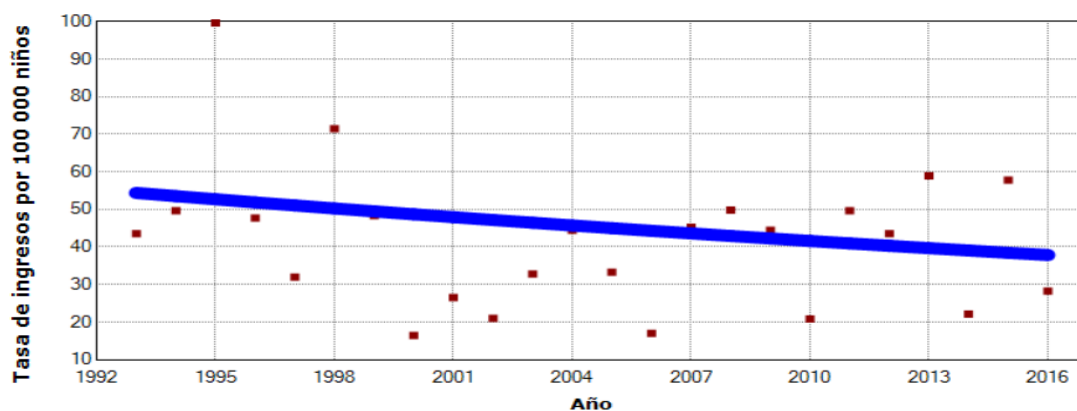


Figura 4. Análisis de tendencias por años en los ingresos ajustado por edad según población europea en 2013.

La distribución por meses mostró un mayor porcentaje de ingresos en marzo-abril y septiembre (figura 5).

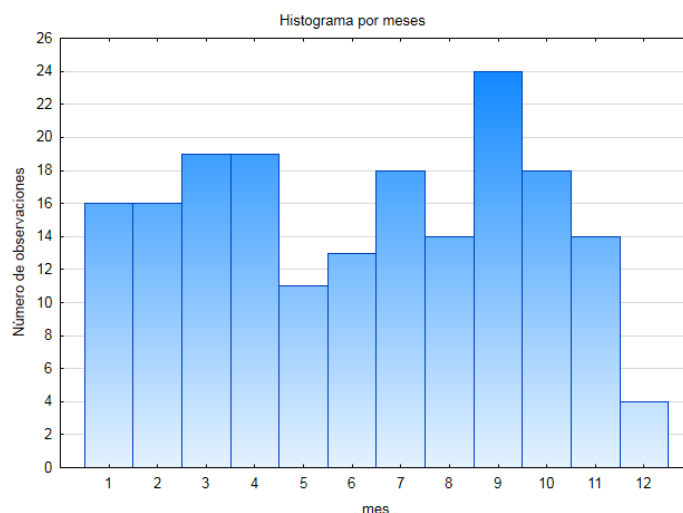


Figura 5. Distribución por mes de ingreso.

En cuanto al día de la semana en que se ingresó, el 14,5% lo hizo el lunes, el 19,4% el martes, el 18,8% el miércoles, el 19,9% el jueves, el 11,8% el viernes, el 9,7% el sábado y el 5,9% el domingo (figura 6).

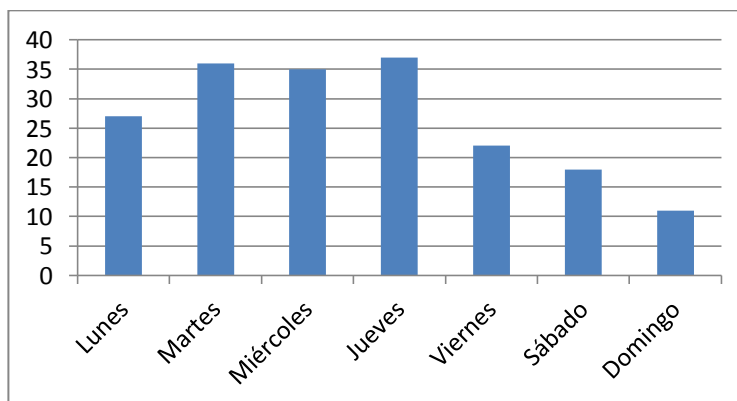


Figura 6. Distribución por día de la semana

Se analizan también los tipos de ingreso y de alta. Se observa que el 96,8% de los ingresos se realizan de manera urgente y el 3,2% de manera programada, el 96,8% de las altas se remiten al domicilio y el 3,2% restante se trasladan a otros servicios (tablas 3 y 4).

Tipo de ingreso	Frecuencia	Porcentaje
Urgente	180	96,8
Programado	6	3,2
Total	186	100,0

Tabla 3. Distribución por tipo de ingreso.

Tipo de alta	Frecuencia	Porcentaje
Domicilio	180	96,8
Traslado	6	3,2
Total	186	100,0

Tabla 4. Distribución por tipo de alta.

4.2. DISTRIBUCIÓN DE LOS INGRESOS.

Se analizó la distribución de los días entre ingresos tanto para el conjunto de todos ellos como del primer ingreso registrado, observándose que seguían una distribución exponencial.

En la figura 7 se muestra la distribución para el total de casos (n= 186).

Para los todos los ingresos, la probabilidad de que suceda un nuevo ingreso en función de los días que han transcurrido se muestra en la tabla 5.

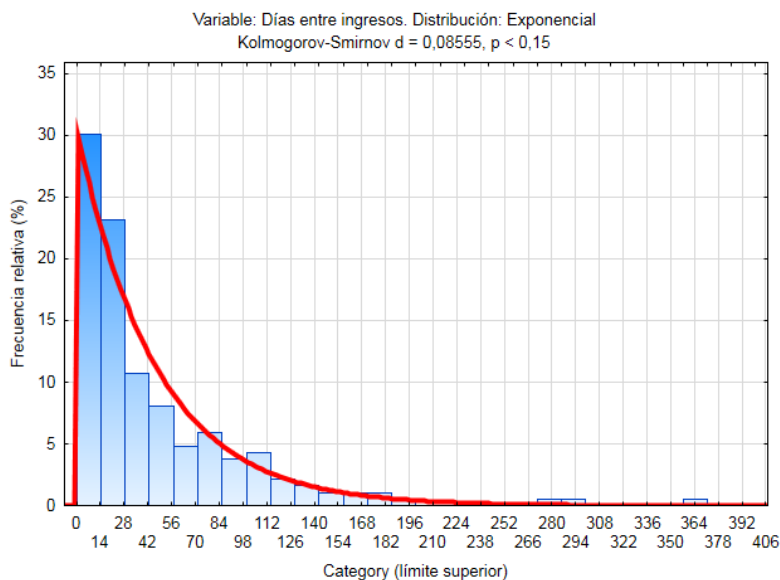
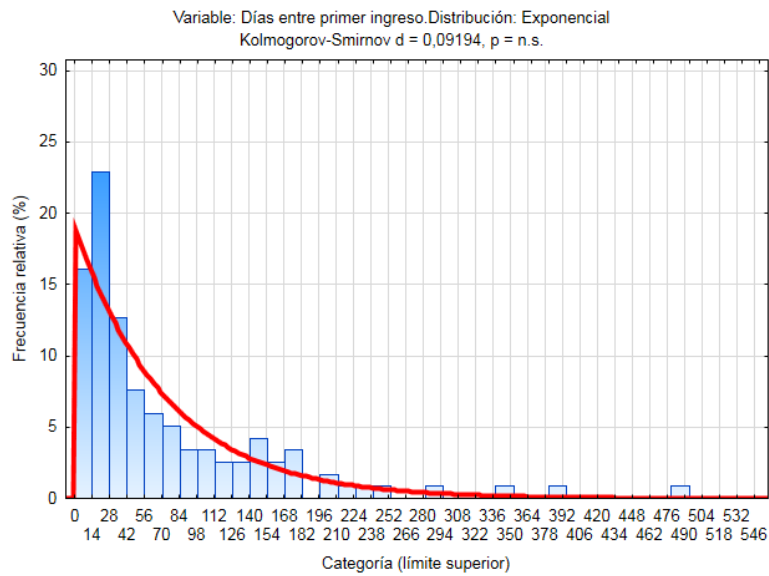


Figura 7. Distribución de los días entre ingresos.

Días	Probabilidad
1	2%
7	14%
14	26%
21	36%
30	47%
60	72%
90	85%

Tabla 5. Probabilidad de nuevo ingreso en función de los días transcurridos.

De forma similar se realizó el análisis para los primeros ingresos, obteniéndose resultados similares (figura 8). En la tabla 6 se recoge la probabilidad de que suceda un nuevo ingreso en función de los días que han transcurrido.



Días	Probabilidad
1	1%
7	9%
14	17%
21	24%
30	30%
60	55%
90	70%

Figura 8. Distribución de los días entre el primer ingreso.

Tabla 6. Probabilidad de nuevo primer ingreso en función de los días transcurridos.

4.3. ANÁLISIS RITMOMÉTRICO.

Se realizó un análisis ritmométrico ajustando los periodos de 12, 6 y 3 meses y no se apreció la existencia de ritmo circanual ni estacional ($p=0,12$) (figura 9).

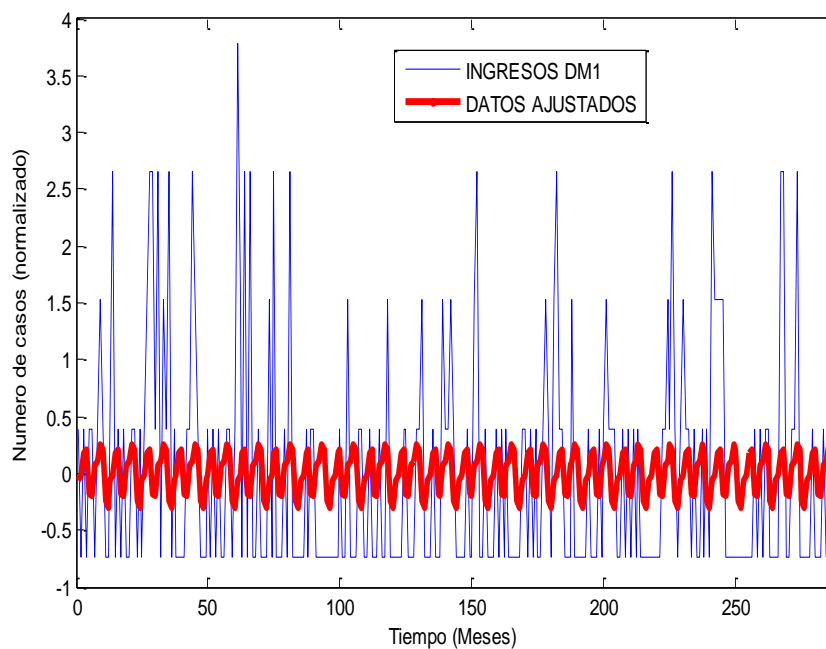


Figura 9. Representación del análisis ritmométrico.

5. DISCUSIÓN

5.1. EPIDEMIOLOGÍA GENERAL

Sexo

En este estudio no hemos encontrado diferencias en la incidencia por sexo, lo que concuerda con lo que ocurre en la mayoría de los países⁽³⁾. Sin embargo, hay varios estudios en los que se describe un predominio en varones, especialmente en poblaciones europeas^(3, 4, 9) y un predominio femenino en poblaciones de África o Asia⁽⁴⁾.

En relación también con el sexo, un estudio ha señalado que la diabetes tipo 1 es entre 2-3 veces más frecuente en la descendencia de los hombres diabéticos (3,6-8,5%) en comparación a la de las mujeres diabéticas⁽²⁾.

Edad

En España, se ha registrado un descenso en la edad media de aparición desde 8,82 años en el periodo 1991-1995 a 7,97 años en el periodo 2006-2010⁽⁴⁾. En el caso de nuestra muestra, la media de edad fue de 9,1 años. Este valor se diferencia en gran medida de la mediana (10 años), lo que nos indica que el porcentaje de ingresos es mayor en los niños de mayor edad. En concreto, se observa que el número de ingresos es mayor en el rango de edad de 9 a 14 años, con un 52.75%.

Se han encontrado variaciones en cuanto a la incidencia por grupos de edad en función de las regiones estudiadas⁽¹²⁾; aunque el aumento de la prevalencia con la edad es constante en algunos de los estudios revisados^(9, 16, 17), en otros se encuentra un pico de mayor frecuencia en el grupo de edad de 5-9 años^(3, 6).

Días de estancia por ingreso

En otro estudio realizado en nuestro medio entre 1991 y 2011 se reportó una media de estancia hospitalaria de $9,9 \pm 3,8$ días⁽⁶⁾. Estos valores son bastante superiores a los obtenidos en nuestro estudio, en los que la media se sitúa en $6,4 \pm 4,2$ días. Esta diferencia nos puede indicar que el control de la fase aguda de la enfermedad va mejorando con el paso del tiempo, lo que disminuye el tiempo de ingreso.

Según refieren H. Johanna Jiang y colaboradores en un estudio realizado con los datos de cinco estados de Estados Unidos en 1999, la duración de la estancia hospitalaria es ligeramente superior en los pacientes que ingresan varias veces que en los pacientes con una única hospitalización (7,4 frente a 6,8 días)⁽⁸⁾.

Número de ingresos

El porcentaje de pacientes que requieren dos o más ingresos en nuestro medio (30,5%) es prácticamente el mismo que el que se ha recogido en 1999 en varios estados de Estados Unidos (30%). Este porcentaje corresponde al 55,9% y al 55% de hospitalizaciones, respectivamente⁽⁸⁾.

Distribución por años

En cuanto a la tendencia de la incidencia de ingresos, los datos obtenidos en nuestro estudio contrastan con la variación de incidencia de la enfermedad referidos en la mayoría de estudios.

Si bien en nuestro medio la incidencia de ingresos se ha mantenido constante tanto en nuestro estudio como en otro anterior⁽⁶⁾, a nivel global se ha reportado un incremento en las tasas de incidencia entre el 2,4% y el 4% anual, siendo este incremento más marcado en Asia, Europa y Estados Unidos (4, 17, 18).

Distribución por meses

En nuestro estudio hemos encontrado un mayor número de ingresos en los meses de marzo, abril y septiembre. En la bibliografía consultada, se describe una clara estacionalidad, que generalmente coincide con el invierno^(2,3,12), pero que varía según los estudios, apareciendo también en primavera^(5,12).

En numerosos estudios se ha descrito un aumento de la incidencia en los meses

Distribución por días

Se analizaron los días en que se realizó el ingreso para comparar los resultados con la dinámica asistencial habitual. El porcentaje de ingresos cualquier día de diario fue superior al porcentaje de ingresos en sábado o domingo, lo que parece

mostrar que los tutores de los pacientes tienen más facilidad para llevarlos a su pediatra de Atención Primaria que para acudir al servicio de Urgencias hospitalarias.

Tipos de ingreso

El elevado porcentaje de ingresos que se realizan de forma urgente, el 96,8%, remarca la necesidad de promover programas de educación diabetológica⁽³⁾.

Tipos de alta

La mayoría de las altas fueron remitidas al domicilio, constituyendo los traslados a otros servicios una proporción muy baja (3,2%). Estos traslados fueron principalmente a la Unidad de Vigilancia Intensiva por cuadros clínicos graves.

5.2. DISTRIBUCIÓN DE LOS INGRESOS

Tanto en los días entre ingresos como en los días entre primeros ingresos se ha observado una agrupación en el tiempo, de manera que tras un ingreso, es más probable que el siguiente ocurra cercano en el tiempo.

En la bibliografía consultada no se han encontrado alusiones a este hecho, pero se podría relacionar con la interacción entre las manifestaciones de la enfermedad y los factores ambientales. Son numerosos los estudios que relacionan la incidencia de la DM1 en niños con factores de riesgo, entre los que se encuentran la nutrición y el estilo de vida, las infecciones por virus como los enterovirus^(2, 3, 9-11).

5.3. ANÁLISIS RITMOMÉTRICO.

En vista de la distribución de los ingresos, los análisis ritmométricos buscaban establecer periodos circanuales o estacionales de repetición del patrón de ingresos. Sin embargo, los resultados rechazan la existencia de estos periodos.

Este resultado es contrario al relatado en otros estudios, en los que se ha encontrado un modelo cíclico sinusoidal^(2, 9,12), con un pico que varía según el país, pero que en España parece encontrarse en febrero⁽¹²⁾. Aunque reconocen que en

algunas regiones el patrón estacional no se ajusta tan bien a la ecuación sinusoidal⁽¹²⁾, se ha hecho referencia a que el modelo cíclico es más pronunciado en las poblaciones con marcadas diferencias entre las temperaturas de invierno y verano⁽⁹⁾.

En cualquier caso, la variación estacional en el inicio de la enfermedad puede interpretarse como una expresión de los factores desencadenantes, como las infecciones y el clima frío⁽⁹⁾.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. "Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes" Diabetes Care, Enero de 2018. Número 41, Suplemento 1 S13-S27.
2. Craig, M. E., Hattersley, A. y Donaghue, K. C., "Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents," Pediatric Diabetes, 2009, Volumen 10, Número 12, Páginas 3–12.
3. Machado, K., Chasco, C., Fernández, M.L., Montano, A. "Características epidemiológicas de niños que debutaron con diabetes mellitus tipo I en el período 2000–2010 en el Centro Hospitalario Pereira Rossell". Archivos de Pediatría Uruguay, 2016. Volumen 87, Número 4, Páginas 308-314.
4. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, López Siguero JP, González Pelegrín B, Rodrigo Val MP, y cols. "Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España". Anales de Pediatría (Barcelona). 2014. Volumen 81, Número 3, Septiembre de 2014, Páginas 189.e1-189.e12
5. Kida, K., Mimura, G., Ito T., y cols. "Incidence of Type 1 diabetes mellitus in children aged 0-14 in Japan, 1986-1990, including an analysis for seasonality of onset and month of birth: JDS study. The Data Committee for Childhood Diabetes of the Japan Diabetes Society (JDS)". Diabetic Medicine. Febrero de 2000. Volumen 17. Número 1. Páginas 59-63.
6. Bertholt, ML., Maldonado, E., de La Torre, S., Gonzalez, MC., Rubiera, G., de Llano, JA.. "Características de la diabetes mellitus tipo 1 al debut.

Evolución de la patología durante los últimos 21 años en un hospital de referencia de segundo nivel”. Revista Española de Endocrinología Pediátrica. 2012. Volumen 3. Número 1. Páginas 52-57.

7. <http://www.ine.es>
8. Jiang, H.J., Friedman, B., Andrews, R., Stryer, D. “Multiple Hospitalizations for Patients With Diabetes” Diabetes Care, Mayo de 2013. Volumen 26. Número 5. Páginas 1421–1426.
9. Soltesz, G., Patterson, C. C., Dahlquist, G. “Worldwide childhood Type 1 diabetes incidence—what can we learn from epidemiology?” Pediatric Diabetes, 2007. Volumen 8. Número 6. Páginas 6–14.
10. Ponsonby, A-L., Pezic, A., Cameron, F.J., y cols. “Higher parental occupational social contact is associated with a reduced risk of incident pediatric type 1 diabetes: Mediation through molecular enteroviral indices” 17 de abril de 2018. PLoS ONE. Volumen 13. Número 4. e0193992.
11. Filippi, C.M. and von Herrath, M.G. “Viral Trigger for Type 1 Diabetes. Pros and Cons”. Diabetes. Noviembre de 2008. Volumen 57. Número 11. Páginas 2863-2871.
12. Levy-Marchal, C., Patterson, C., Green, A. “Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. The EURODIAB ACE Study Group”. Diabetología 1995. Volumen 38. Páginas 823–830.
13. Onyiriuka, A.N. y Ifebi, E.. “Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents: frequency and clinical characteristics”. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. 2013. Volumen 12. Número 47.
14. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. “Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates”. Stat Med. 2000; 19;19. Número 3. Páginas 335–351.
15. Alberola- López C, Martín- Fernández M. A simple test of equality of tie series”. Med Clin (Barc). 2004; 13;123. Número 17. Páginas 641-646.
16. Conde Barreiro, S., Rodríguez Rigual, M., Bueno Lozano, G., Rodrigo Val M.P., Compés Dea, M.L., Soria Aznar, J., González Pelegrín, B. “Registro de Diabetes Mellitus Tipo 1 en Aragón: 20 años de seguimiento”. Revista Española de Endocrinología Pediátrica 2013; Volumen 4. Número 1. Páginas 13-21.
17. Dana Dabelea, MD., Elizabeth, J., Mayer-Davis, Sharon Saydah y cols. “Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Children and

Adolescents From 2001 to 2009”. JAMA. 7 de mayo de 2014. Volumen 311. Número 17. Páginas 1778–1786.

18. Karvonen, M., Pitkaniemi, J., Tuomilehto, J., “The onset age of type 1 diabetes in finnish children has become younger”. Diabetes Care. 1999. Volumen 22. Páginas 1066–1070

