



Dra. Purificación Ros Pérez.  
Unidad de Endocrinología y Diabetes Pediátrica.  
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda.



# Enterovirus y diabetes tipo 1 en edad pediátrica

## una relación que despierta interés científico

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune de naturaleza compleja, caracterizada por la destrucción selectiva y progresiva de las células  $\beta$  pancreáticas, responsables de la secreción de insulina. De forma general, se debe a la interacción entre la susceptibilidad genética y factores ambientales desencadenantes, los cuales desempeñan un papel relevante en su patogénesis o desarrollo de la enfermedad. Entre ellos, los virus han sido lo más consistentemente implicados, des-

tacando los enterovirus, especialmente del grupo Coxsackie B (CVB), por su frecuencia, su patrón estacional (como la DM1), su atracción o tropismo por el tejido pancreático y su capacidad de inducir respuestas inmunes (defensivas) relevantes. La convergencia de perfil de riesgo genético para DM1, infección viral y autoinmunidad condicionan un fallo de los mecanismos de tolerancia inmunológica, que conducen a una activación e infiltración de células autorreactivas que reaccionan frente al tejido pancreático (**Figura 1**).

Según estudios recientes, los CVB continúan siendo los candidatos más sólidos como **desencadenantes virales** de DM1, aportando datos que refuerzan la plausibilidad biológica de esta relación, junto con evidencias sobre el concepto de infección persistente y/o repetida, mecanismos inmunológicos específicos, así como posibles intervenciones preventivas. No obstante, la alta prevalencia de las infecciones por enterovirus en la población general, junto con su asociación temporal variable y minoritaria con la DM1, han dificultado el establecimiento de una relación clara de causalidad.

Por otra parte, cobra gran importancia la **respuesta variable inmunológica** del huésped frente a la infección viral, condicionando significativamente la forma en la que dicha infección puede contribuir o no al desarrollo de la DM1 en un individuo. En este sentido, se ha evidenciado que la respuesta a la infección por enterovirus es distinta en las personas con riesgo de desarrollar DM1.

En este artículo, se resume la evidencia epidemiológica, experimental y mecanística más reciente que postula la **infección viral**

(CVB) como un factor desencadenante destacado del proceso autoinmune en la DM1, así como la importancia del **sustrato genético** y la **respuesta inmunológica propia del individuo** dependiendo de la edad. Se comentan también sus limitaciones y posibles implicaciones futuras.

### ¿HAY EVIDENCIAS SÓLIDAS DE LA RELACIÓN ENTRE LA INFECCIÓN POR ENTEROVIRUS Y EL DESARROLLO DE DM1?

La **evidencia epidemiológica** global es consistente en apoyar la asociación entre infección viral por enterovirus, especialmente CVB y el riesgo de DM1. Una de las principales líneas de evidencia se encuentra en casos de infección viral materna durante la gestación y la detección en sus hijos de enterovirus en sangre y heces, así como de anticuerpos neutralizantes frente al virus. En segundo lugar, en un metaanálisis se ha visto que la infección por enterovirus se asocia con un incremento significativo del riesgo de DM1 (de 5 a 8 veces), con mayor magnitud en niños. En la misma línea, estudios »

LA ALTA PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR ENTEROVIRUS EN LA POBLACIÓN GENERAL Y SU ASOCIACIÓN TEMPORAL VARIABLE Y MINORITARIA CON LA DM1, NO HA PERMITIDO ESTABLECER UNA CLARA RELACIÓN DE CAUSALIDAD

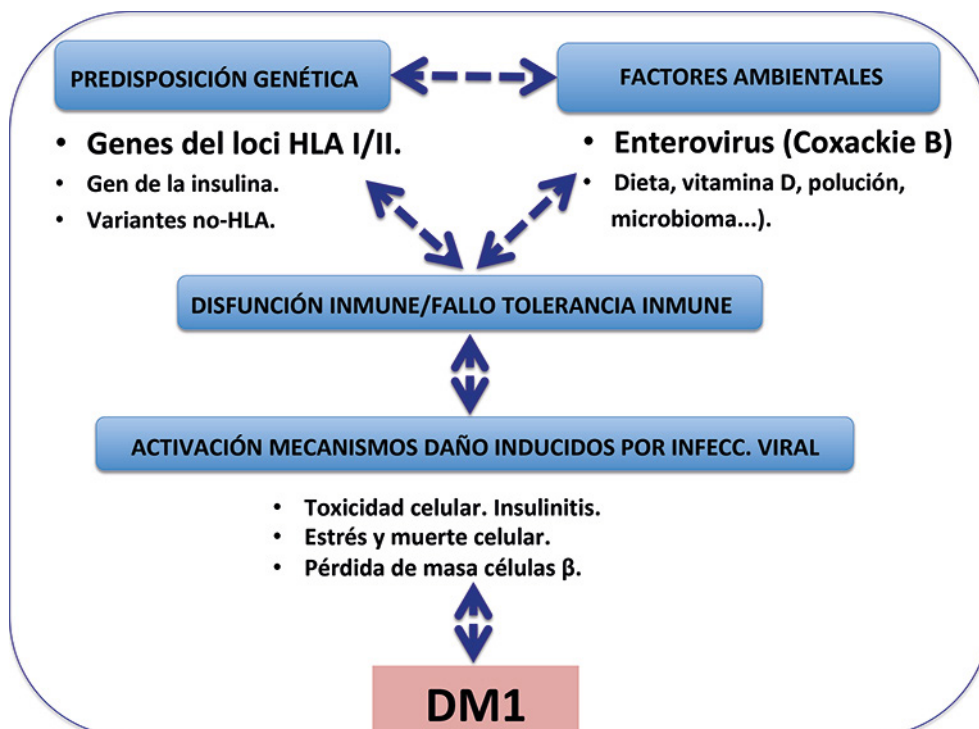


Figura 1

# LA INFECCIÓN POR ENTEROVIRUS, PARTICULARMENTE LOS DEL GRUPO CVB, CONSTITUYEN CANDIDATOS SÓLIDOS COMO FACTORES DESENCADENANTES DE LA DM1, PUDIENDO CONTRIBUIR AL INICIO Y/O ACELERACIÓN DE LA RESPUESTA AUTOINMUNE FRENTE A LA CÉLULA $\beta$ DEL PÁNCREAS

» colaborativos longitudinales desarrollados en Europa y USA como el TEDDY (del inglés: *"The Environmental Determinants of Diabetes in the Young"*) señalan que la infección por CVB está significativamente más presente en pacientes con DM1 que en controles, especialmente cuando se utilizan técnicas moleculares sensibles como RT-PCR, capaces de detectar material genético viral. Este estudio, junto con otros, sugiere que la existencia de una infección de "bajo grado" persistente, bien recurrente y/o crónica, afecta al páncreas, no sólo a la célula  $\beta$  pancreática, en la DM1, apoyando dicha asociación. Además, determinados serotipos, como CVB1, se han asociado con la inducción de autoinmunidad de islotes antes de la aparición clínica de la enfermedad. Tanto el TEDDY como el DIPP (*Diabetes Prediction and Prevention study*), llevado a cabo en población finlandesa, encuentran una respuesta inmune robusta ante el virus en niños controles, pero no en niños con autoinmunidad pancreática positiva (con autoanticuerpos positivos).

En relación con la **asociación temporal de la infección viral y la progresión a DM1**, estudios de seguimiento de cohortes longitudinales han demostrado que las infecciones por enterovirus preceden a la seroconversión (positividad) de autoanticuerpos en algunos individuos, sugiriendo un papel en la fase inicial de la enfermedad. No obstante, la relación temporal sigue siendo compleja, con evidencia de que múltiples infecciones o exposiciones repetidas podrían ser necesarias para desencadenar la respuesta autoinmune frente al páncreas. En con-

junto, la evidencia epidemiológica es robusta en asociación, pero no definitiva en causalidad.

En cuanto a la demostración de **infección viral en tejidos**, uno de los avances más importantes en los últimos años ha sido la confirmación de la presencia de enterovirus en tejido pancreático humano. Se ha detectado material genético viral (ARN) y proteínas de la cápside (cápsula) en islotes pancreáticos de pacientes con DM1, tanto en muestras post mortem como en biopsias de pacientes vivos. Estudios recientes confirman que los CVB pueden infectar directamente células  $\beta$  humanas, con detección simultánea de RNA viral y expresión de genes (HLA I) aumentada en islotes. Además, la infección no se limita al páncreas, habiéndose también identificado en la mucosa intestinal, sugiriendo un reservorio viral que podría contribuir a la persistencia de la infección.

**Con todo ello**, podemos decir que la infección por enterovirus, particularmente los del grupo CVB, constituyen candidatos sólidos como factores desencadenantes de la DM1, pudiendo contribuir al inicio y/o aceleración de la respuesta autoinmune frente a la célula  $\beta$  del páncreas. No obstante, la mayor limitación para establecer claramente una relación entre infección por enterovirus y DM1 es que la mayoría de los datos proceden de estudios epidemiológicos y, por lo tanto, la relación causal definitiva está todavía por esclarecer. Por otra parte, persisten discrepancias en cuanto a que no todos los estudios encuentran asociación significativa; esto es, algunos virus podrían tener

efectos protectores (hipótesis de la higiene) y existen diferencias entre serotipos (no todos los CVB son igualmente "diabetogénicos").

## ¿CUÁL ES EL MECANISMO O MECANISMOS POR LOS QUE LA INFECCIÓN POR ENTEROVIRUS PRODUCE UNA DESTRUCCIÓN DE LAS CÉLULAS $\beta$ PANCREÁTICAS PRODUCTORAS DE INSULINA?

La evidencia acumulada hasta el momento actual apoya un modelo multifactorial con varios mecanismos interrelacionados:

- 1) Daño directo a la célula (citotoxicidad directa).** Los CVB pueden infectar células  $\beta$  y provocar su destrucción directa, liberando moléculas que actúan como autoantígenos que activan la respuesta inmune adaptativa frente a ellos. Algunos estudios han demostrado muerte celular directa tras infección viral con respuestas ineficaces de defensa frente al virus.
- 2) Mimetismo molecular (confusión del sistema inmunitario).** Esto es, algunas partes del virus se parecen a las proteínas de las células  $\beta$  pancreáticas y pueden confundir la respuesta inmunológica y desencadenar respuestas autoinmunes cruzadas, mecanismo bien descrito en DM1.





» **3) Inflamación.** La infección viral induce respuesta del sistema inmune innato, iniciando una cascada inflamatorias (sustancias proinflamatorias), creando un entorno propicio para la autoinmunidad.

**4) Infección persistente o persistencia viral de bajo grado.** En algunos casos, el virus no se elimina por completo y se queda en el cuerpo, manteniendo una inflamación crónica que deteriora lentamente la célula beta. Esto produce estrés y disfunción de células  $\beta$ , habiendo datos de que la infección por CVB reduce la expresión de genes de insulina y altera su secreción, incluso antes de la destrucción celular. En este sentido, de forma similar al estudio DIPP citado previamente, el *Diabetes Virus Detection Study* (DiViD) evidencia datos de infección viral de bajo grado en tejido pancreático de pacientes con DM1. Es más, un estudio reciente describe cómo 6 meses de tratamiento

antiviral contribuye a preservar la producción residual de insulina en niños y adolescentes con diagnóstico reciente de DM1.

**5) Reacción de las células beta ante la infección.** Las propias células  $\beta$  del páncreas activan mecanismos que aumentan el estrés celular y hacen a las células más visibles al ataque inmunitario.

De forma global, aunque el conocimiento exacto de cómo la infección por CVB causa el desarrollo de la DM1 no se conoce, existe una evidencia sólida en relación con los diversos mecanismos (daño directo, mimetismo molecular, estrés celular y evasión de los mecanismos de defensa inmunológicos), por los que la infección viral puede producir daño e incluso destrucción de la célula  $\beta$  pancreática, conduciendo eventualmente al desarrollo de DM1.



## » ¿CÓMO INFLUYE LA GENÉTICA EN LA INTERACCIÓN ENTRE EL VIRUS Y EL INDIVIDUO?

No todas las personas responden igual a una infección viral. La **interacción de la genética del individuo con la infección viral** constituye un punto clave que explica cómo la predisposición genética define la forma en la que el sistema inmune responde a una determinada agresión. Así, factores genéticos influyen tanto en la susceptibilidad a la infección como en la respuesta inmunitaria, lo que podría explicar por qué solo una minoría de individuos infectados desarrolla DM1. En esta línea, algunos estudios han mostrado una disminución marcada e incluso ausencia de una proteína con actividad antimicrobiana (defensinas) en el páncreas de pacientes con DM1 cuando se comparaba con individuos control, sin enfermedad.

Por otra parte, el **perfil de susceptibilidad genética** para DM1, modula la respuesta inmune de cada individuo, conectando directamente el riesgo genético con la respuesta proinflamatoria a patógenos, entre ellos virales. Aproximadamente el 40-50% del riesgo genético para la DM1 se atribuye a los marcadores del sistema HLA, fundamentalmente los de clase II (genes localizados en la región DR, DQ y, en menor medida, DP), ya que son esenciales para la adaptación, mecanismos de tolerancia y respuesta del sistema inmune. En segundo lugar en cuanto a riesgo genético, se incluyen determinados genes relacionados con la insulina y, por último, otras variantes de genes no ligados al sistema HLA. Todas estas variantes genéticas (carga genética de cada individuo) incrementan la vulnerabilidad de los mecanismos inmunológicos reguladores esenciales, encargados de prevenir la autoinmunidad. Una vez rota dicha barrera, se produce una desregulación de la respuesta inmune y activación de algunos grupos de linfocitos T (células “defensoras” como linfocitos T CD4+ y CD8+), principales efectores del ataque y destrucción de los islotes de las células  $\beta$ .

Finalmente, uno de los aspectos más interesantes, y todavía no resueltos, es la importancia del **momento de la infección viral** (prenatal, infancia temprana, etc.). Se ha postulado que las infecciones intra-útero podrían alterar la maduración del sistema »

» inmune fetal y favorecer la tolerancia defectuosa a antígenos beta pancreáticos. Algunos estudios epidemiológicos sugieren también que la autoinmunidad en la DM1 comienza muy temprano en la vida, por lo que podría existir una programación prenatal de la susceptibilidad inmunológica, abriendo una ventana crítica de actuación.

## ¿QUÉ IMPLICACIONES TIENE EL DEMOSTRAR QUE LOS ENTEROVIRUS, ESTÁN LIGADOS AL DESARROLLO DE LA DM1? ¿TENDRÍA TRATAMIENTO?

Efectivamente, la posible implicación causal de los enterovirus abriría nuevas vías tanto preventivas como terapéuticas. El desarrollo de vacunas frente a Cocksackie B representa una de las estrategias más prometedoras para prevenir la DM1 en

poblaciones de riesgo. Otro abordaje interesante sería la estratificación de riesgo, mediante la combinación de marcadores virales y autoinmunes, permitiendo identificar individuos en fases preclínicas. Por último, terapias dirigidas mediante el uso de antivirales o inmunomoduladores en fases tempranas podría modificar la historia natural de la enfermedad. Por lo tanto, si se confirma que los enterovirus, sobre todo los Cocksackie B, participan en el inicio de la DM1, se abrirían nuevas posibilidades de prevención y tratamiento:

- Vacunas frente al Cocksackie B para prevenir la DM1 en niños con riesgo genético alto.
- Tratamientos antivirales o inmunomoduladores que retrasen o detengan la destrucción de la célula beta.
- Pruebas combinadas de virus y anticuerpos para detectar precozmente la enfermedad. **D**

## EN RESUMEN:

- Los enterovirus, especialmente los Cocksackie B, son los virus más relacionados con la DM1.
- No causan la enfermedad por si solos, pero pueden desencadenarla en personas con predisposición genética.
- Los mecanismos implican daño directo, inflamación y una respuesta inmune alterada.
- La investigación continúa, y comprender mejor esta relación podría permitir prevenir o retrasar la aparición de la enfermedad en el futuro.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. 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.
2. Krogvold L, Edwin B, Buanes T, et al. Detection of a low-grade enteroviral infection in the islets of Langerhans of living patients newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2015;64(5):1682–87.
3. Hyöty H. Viruses in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(Suppl 22):56–64.
4. Vehik K, Lynch KF, Schatz DA, et al. Reversion of  $\beta$ -cell autoimmunity changes risk of type 1 diabetes: TEDDY study. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1535–42.
5. Kotsiri I, Xanthi M, Domazinaki ChM and Magiorkinis E. The Role of Viral Infections in the Immunopathogenesis of Type 1 Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Biology* 2025, 14, 981. <https://doi.org/10.3390/biology14080981>
6. Pugliese A. Distinct Host Responses to Enterovirus in Children With Islet Autoimmunity Provide a New Framework for the Role of Infections in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2026;75:603–5. <https://doi.org/10.2337/dbi25-0052>
7. Jutta E, Laiho JE, Oikarinen S, Morfopoulou S, Depledge D, Ross MC et al. nPOD-Virus Group. Detection of enterovirus RNA in pancreas and lymphoid tissues of organ donors with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2025; 68:1211–25 <https://doi.org/10.1007/s00125-025-06359-w>
8. Geravandi S, Liu H, Pahwa H, Madduri MK, Atawneh F, Adib Miraki Feriz AM. The Hippo terminal effector YAP boosts enterovirus replication in type 1 diabetes. *Nature Communications* 2025;16:8882 <https://doi.org/10.1038/s41467-025-64508-6>
9. Al-Mousawi ARH, J. B Huda. Al-Khilkhali. Epidemiological and experimental evidence implicates enteroviruses, particularly Cocksackievirus B, as environmental triggers in type 1 diabetes onset. *Journal of Bioscience and Applied Research*, 2025;11(5) 86-98.
10. Delgado-Corralles B, Fingerhut L, Leung P et al; ENDIA Study Group. Distinct enterovirus antigen landscape in children with islet autoimmunity. *Diabetes* 2026;75:738-47.