Pediátrica de Panamá
Pediátr. Panamá 2026: 55 (1):6-16
Artículo Original

Infección por virus Coxsackie y diabetes tipo 1: revisión narrativa de la evidencia epidemiológica, patogénica y perspectivas de prevención

[Coxsackievirus infection and type 1 diabetes: a narrative review of the epidemiological and pathogenic evidence and prevention perspectives]

Daniela Pabón[1], Germán Acosta Parra[1,2], Audrey Mary Matallana Rhoades[1], Juan Pablo Rojas Hernández [3,4,5,6,7]

1. Universidad del Valle, Cali, Colombia; 2. Universidad San Martín, Cali, Colombia; 3. Universidad El Bosque; 4. Universidad Libre; 5. Universidad del Valle; 6. Universidad San Martín; 7. Pontificia Universidad Javeriana de Cali, Colombia;

Correspondencia: Daniela Pabón / **Email**: dani-10951@hotmail.com

Recibido: 9 de diciembre de 2025

Aceptado: 26 de enero de 2026

Publicado: 30 de abril de 2026

Palabras clave: Coxsackie virus, Enterovirus, Diabetes Mellitus tipo 1, autoinmunidad, vacunas, prevención primaria

Keywords: Coxsackie virus, Enterovirus, Type 1 diabetes mellitus, autoimmunity, vaccines, primary prevention

Aspectos bioéticos: Los autores declaran que se solicitó el consentimiento informado a los participantes. Los autores declaran que se cumplieron las normas institucionales de ética.

Financiamiento: Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para este trabajo.

Reproducción: Para uso personal e individual. Sujeto a derechos de reproducción.

Datos: Los datos crudos podrán ser compartidos a solicitud al autor corresponsal.

DOI:
10.37980/im.journal.rspp.es.20262740

Disponible en:

LatinIndex

LILACS

Revistas Médicas

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la destrucción de las células β pancreáticas. Aunque la predisposición genética es un factor clave, la rápida variación en la incidencia sugiere un papel relevante de factores ambientales, entre los cuales la infección por enterovirus, especialmente el virus Coxsackie B (CVB), se ha asociado consistentemente con el inicio de la enfermedad. **Objetivo**: Revisar la evidencia epidemiológica, patogénica e histopatológica que relaciona la infección por CVB con la DM1, así como las perspectivas preventivas mediante el desarrollo de vacunas. **Métodos**: Se realizó una búsqueda narrativa de la literatura en PubMed, Embase, Medline y Google Scholar, incluyendo revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios de cohortes, ensayos clínicos y publicaciones recientes (1969–2025) que evaluaran la asociación entre enterovirus y DM1. **Resultados**: La evidencia epidemiológica, respaldada por metaanálisis recientes, muestra que la infección por CVB incrementa significativamente el riesgo de autoinmunidad de los islotes (OR 2–4) y de DM1 clínica (OR 7–10), con mayor fuerza en el periodo peri-diagnóstico (OR 16). Estudios de cohortes prospectivas (TEDDY, DIPP) confirman que la infección viral precede a la aparición de autoanticuerpos. Mecanismos patogénicos plausibles incluyen citólisis directa, infección persistente, activación de linfocitos autorreactivos y mimetismo molecular. Evidencia histopatológica ha identificado antígenos virales en islotes pancreáticos y, en algunos casos, aislamiento de CVB viable. Actualmente, el desarrollo de la vacuna PRV-101 contra CVB ha demostrado seguridad e inmunogenicidad en fase 1, abriendo la posibilidad de prevención primaria de la DM1. **Conclusiones**: La convergencia de la evidencia epidemiológica, experimental e histopatológica sugiere fuertemente un papel relevante y consistente de los CVB en la DM1. El desarrollo de vacunas específicas contra CVB representa una estrategia prometedora para la prevención primaria de la enfermedad en poblaciones con riesgo genético.

Abstract

Introduction: Type 1 diabetes mellitus (DM1) is an autoimmune disease characterized by the destruction of pancreatic β-cells. Although genetic predisposition is a key factor, the rapid changes in incidence worldwide suggest a major role for environmental triggers. Among them, enterovirus infection—particularly Coxsackie virus B (CVB)—has been consistently associated with the onset of DM1. **Objective**: To review the epidemiological, pathogenic, and histopathological evidence linking CVB infection to DM1, and to discuss future preventive perspectives through vaccine development. **Methods**: A narrative literature search was conducted in PubMed, Embase, Medline, and Google Scholar, including systematic reviews, meta-analyses, cohort studies, clinical trials, and recent publications (1969–2025) assessing the association between enteroviruses and DM1. **Results**: Epidemiological evidence supported by meta-analyses shows that CVB infection significantly increases the risk of islet autoimmunity (OR 2–4)

Editorial Infomedic International. Revista de acceso gratuito. Para uso individual. Derechos reservados 2025.

© 2025. Infomedic International

and clinical DM1 (OR 7–10), with the strongest association observed in the peri-diagnostic period (OR 16). Prospective cohort studies (TEDDY, DIPP) confirmed that enterovirus infection precedes the appearance of islet autoantibodies. Proposed pathogenic mechanisms include direct β-cell cytolysis, persistent low-grade infection, bystander activation of autoreactive lymphocytes, and molecular mimicry. Histopathological studies have detected viral antigens within pancreatic islets, and in some cases, isolation of viable CVB from human pancreatic tissue. Recently, the multivalent CVB vaccine candidate PRV-101 demonstrated safety and immunogenicity in a phase 1 clinical trial, providing proof-of-concept for primary prevention of DM1. **Conclusions**: The convergence of epidemiological, experimental, and histopathological evidence strongly suggests a relevant and consistent role for CVB in DM1 pathogenesis. The development of CVB vaccines represents a promising strategy for the primary prevention of DM1 in genetically at-risk populations.

Editorial Infomedic International. Revista de acceso gratuito. Para uso individual. Derechos reservados 2025.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad metabólica crónica de naturaleza autoinmune, caracterizada por la destrucción selectiva y progresiva de las células β pancreáticas, lo que conduce a una deficiencia absoluta de insulina [1]. Su etiología es multifactorial, con una interacción compleja entre predisposición genética, factores ambientales e inmunológicos [2]. En este proceso, las células T autorreactivas desempeñan un papel central, tras un fallo en los mecanismos de autotolerancia inmunitaria, reconociendo erróneamente a las células β como extrañas [3].

Los factores genéticos más relevantes se localizan en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), particularmente en los haplotipos HLA-DR3-DQ2 y HLA-DR4-DQ8, asociados a mayor riesgo de desarrollar la enfermedad [4]. Sin embargo, la genética por sí sola no es suficiente para explicar la totalidad de los casos [5]. En las últimas décadas, se ha evaluado la hipótesis de que agentes ambientales actúan como desencadenantes en individuos genéticamente predispuestos, en particular los enterovirus son los principales agentes etiológicos, especialmente los virus Coxsackie B (CVB) [6,7,8,9, 10,11].

La presente revisión narrativa tiene como objetivo sintetizar la evidencia disponible sobre la relación entre la infección por CVB y el desarrollo de DM1, abordando los hallazgos epidemiológicos, los mecanismos patogénicos propuestos, la evidencia histopatológica y las perspectivas futuras, incluyendo el desarrollo de vacunas como estrategia de prevención primaria [12, 13, 14].

Metodología

Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica disponible sobre la relación entre infección por virus Coxsackie y diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Para ello, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Embase, Medline y Google Scholar, sin restricción inicial de idioma, incluyendo artículos publicados desde 1969 hasta agosto de 2025.

Las palabras clave utilizadas fueron combinaciones de los términos “Coxsackievirus B”, “Enterovirus”, “Type 1 Diabetes Mellitus”, “Autoimmunity”, “Pathogenesis”, “Histopathology” y “Vaccine”. Se emplearon operadores booleanos (AND, OR) para optimizar la búsqueda.

Se incluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios de cohortes prospectivos, estudios de casos y controles, reportes histopatológicos, investigaciones experimentales en modelos animales y ensayos clínicos relacionados con la hipótesis viral en DM1. Se priorizaron los artículos publicados en revistas indexadas en bases como Scopus, PubMed y Web of Science.
Se excluyeron artículos duplicados, reportes de casos aislados sin análisis epidemiológico, publicaciones con metodología deficiente y literatura no indexada.

Editorial Infomedic International. Revista de acceso gratuito. Para uso individual. Derechos reservados 2025.

La selección final de referencias se realizó en consenso entre los autores, con especial énfasis en estudios que aportaran evidencia epidemiológica sólida, mecanismos patogénicos plausibles, hallazgos histopatológicos y desarrollos recientes en vacunas dirigidas contra el virus Coxsackie B.

RESULTADOS

La Diabetes mellitus tipo 1 como enfermedad autoinmune

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad metabólica crónica de naturaleza autoinmune la cual se caracteriza por la destrucción crónica de las células beta del páncreas; lo que genera deficiencia absoluta de insulina [1]. Su etiología es multifactorial e involucra factores genéticos, autoinmunes, ambientales e inmunológicos. El proceso es mediado por células T autorreactivas que, tras un fallo en los mecanismos de autotolerancia inmunitaria, reconocen erróneamente a las células beta como no propias y las destruyen [1, 2]. Se han asociado factores ambientales como infecciones virales por enterovirus como coxsackie B, rubéola y citomegalovirus, los cuales pueden desencadenar una respuesta autoinmune [3,4, 15, 16].

El paradigma gen-ambiente

La investigación sobre la DM1 en gran parte, se ha centrado en los factores genéticos, particularmente en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), donde se ha encontrado que algunos haplotipos del antígeno leucocitario humano (HLA), como HLA-DR3-DQ2 y HLA-DR4-DQ8, actúan como un factor de riesgo en la predisposición a la enfermedad [4, 5), sin embargo, la genética actúa como un requisito previo mas no es una condición suficiente para el desarrollo de DM1 [4]. Una evidencia clave de esto es que en gemelos idénticos, que comparten el 100% de su material genético, la tasa de concordancia de DM1 es solo del 30 al 50%. Esto sugiere que, en al menos la mitad de los casos, factores no genéticos deben contribuir al inicio de la enfermedad [5].

En segundo lugar, la prevalencia de DM1 de inicio en la infancia ha venido en incremento especialmente en los niños menores de 5 años en los últimos años [1, 2], en algunas regiones de Europa se ha visto incluso un incremento anual de hasta un 3.9% lo cual es un aumento significativo para ser explicado con cambios en la frecuencia de genes de susceptibilidad [7], todo esto nos muestra la influencia de los factores ambientales como posibles desencadenantes o moderadores de este proceso autoinmune en individuos que están genéticamente predispuestos [3, 4, 5].

Los enterovirus como posibles desencadenantes

Entre los factores ambientales que se han identificado como posibles desencadenantes, como lo son la dieta, las toxinas y otros agentes infecciosos, los enterovirus humanos (HEV) son los principales agentes etiológicos propuestos y los más estudiados hasta la fecha [1, 4, 5], dentro de este género, el grupo de virus Coxsackie B (CVB) es el principal agente etológico asociado con la enfermedad [6, 7].

Los enterovirus son virus de ARN monocatenario sin envoltura los cuales se distribuyen globalmente y se transmiten comúnmente vía fecal-oral y por aerosoles respiratorios [4].

El virus Coxsackie B (CVB) se clasifican en 6 serotipos (del 1 al 6) y pertenecen a la familia Picornaviridae (10). Los serotipos de CVB más frecuentemente asociados con la DM1 son CVB1 y CVB4, mientras que otros, como CVB3 y CVB6, se asociaron con una reducción del riesgo, lo que sugiere la existencia de una interacción de protección cruzada inmunológica, donde la

Editorial Infomedic International. Revista de acceso gratuito. Para uso individual. Derechos reservados 2025.

exposición a un serotipo "protector" podría inducir una inmunidad que también neutraliza a un serotipo "diabetogénico" [3, 17].

La mayoría de las infecciones son generalmente asintomáticas o se presentan como enfermedad leve, pero los virus pueden llegar a órganos como el páncreas [4]. Es su tropismo por las células B del páncreas lo que les permite atacar este órgano y desencadenar el proceso patológico que conduce a la diabetes tipo 1 [6, 7, 10].

La hipótesis de la relación con DM1 e infección por CVB se propuso inicialmente por Gamble y colaboradores en 1969 donde se observó el aumento de títulos de anticuerpos contra el virus Coxsackie B4, en pacientes con debut de DM1 [1, 2]. Desde entonces, una serie de datos que incluyen características epidemiológicas, clínicas, histopatológicas o estudios experimentales en animales reforzaron la relación [6, 7, 8].
También existen diferencias geográficas y étnicas. Un estudio a nivel nacional en Taiwan encontró una asociación entre la infección por enterovirus y la DM1 en niños pequeños, pero esta se correlacionó con las tasas de aislamiento de la especie coxsackievirus A, no con las del grupo B [5].
El estudio también observó tasas de incidencia distintas a las de la población europea y norteamericana, lo que nos muestra cómo la interacción gen-ambiente puede variar, influenciada por factores genéticos como haplotipos del HLA de riesgo en la población y factores ambientales locales [5].

La conexión entre los enterovirus, especialmente el virus Coxsackie B (CVB), y la diabetes tipo 1 se ha investigado a lo largo de los años. Estos análisis cuantitativos, los cuales se resumen en la **Tabla 1**, nos muestran la evidencia de que los sujetos con autoinmunidad de los islotes o DM1 clínica tienen más probabilidades de haber presentado una infección por CVB que los individuos de control no afectados.

Los metaanálisis de estudios de casos y controles demuestran una asociación fuerte, pero no definitiva, ya que no está claro si la infección precedió a la enfermedad. Grandes estudios de cohortes prospectivos han sido críticos para superar este problema de temporalidad, entre ellos se encuentran "Los Determinantes Ambientales de la Diabetes en los Jóvenes" (TEDDY) y "Predicción y Prevención de la Diabetes Finlandesa" (DIPP) [3, 5, 13, 16, 17, 18].

Los hallazgos de estos estudios han demostrado que la infección por enterovirus precede a la aparición de los autoanticuerpos de los islotes, que son los primeros marcadores serológicos del proceso autoinmune de la DM1 [5, 6, 7, 14, 15, 19].

Mecanismos patogénicos

La fuerte asociación epidemiológica entre la infección por CVB y la DM1 ha impulsado una gran investigación sobre los mecanismos biológicos a través de los cuales estos virus podrían iniciar o acelerar la destrucción de las células β del páncreas [4, 6, 8, 10]. Estos mecanismos pueden clasificarse en efectos virales directos sobre las células β y efectos indirectos mediados por la respuesta inmunitaria del huésped al virus.

a. Efectos patogénicos directos (primarios) del CVB

La justificación para un efecto viral directo es el tropismo del CVB por las células de los islotes pancreáticos. Este tropismo puede atribuirse en parte a la expresión del receptor de Coxsackievirus y Adenovirus (CAR) en la superficie de las células β; esta molécula es la principal puerta de entrada para el virus [3, 6, 12]. Varios estudios in vitro en islotes humanos han demostrado que distintos serotipos de CVB pueden infectar y replicarse eficazmente en las células β [1, 5, 18].

Una vez dentro de la célula, la replicación viral puede llevar a un daño directo y a la

Tabla 1. Resumen de Metaanálisis clave sobre la infección por enterovirus y el riesgo de DM1.

Primer Autor y Año	N.º de Estudios	Part. Totales	Desenlace Medido	Método de Detección	Odds Ratio (OR) Agrupado (IC 95%)	Conclusión Clave
Green J, et al. (2004) (14)	26	No especificado	DM1	Serología	Los odds ratios para diabetes mellitus tipo 1 en sujetos serológicamente positivos frente a negativos oscilaron entre 0,2 y 22,3. No calculado OR resumidos.	Resultados inconsistentes; no hay evidencia a favor o en contra de una asociación.
Yeung WC, et al. (2011) (6)	26	4,448	Autoinmunidad / DM1	Molecular (ARN de enterovirus o la proteína viral en sangre, heces o tejido de pacientes con prediabetes y diabetes)	Asociación significativa entre la infección por enterovirus y la autoinmunidad relacionada con la diabetes tipo 1: OR 3.7 (IC 2.1-6.8) y DM1 clínica: OR 9.8 (IC 5.5-17.4)	Asociación clínicamente significativa entre la infección por enterovirus y la autoinmunidad/DM1.
Wang K, et al. (2021) (3)	38	5,921	DM1	Molecular ((PCR, ELISA o inmunotinción)	La infección por enterovirus se correlacionó con la diabetes tipo 1 en las poblaciones europea (OR = 7,5; IC del 95 % = 4,4-12,6; p < 0,001), africana (OR = 16,5; IC del 95 % = 2,8-95,1; p = 0,002), asiática (OR = 245; IC del 95 % = 4,1-15 000; p = 0,001), australiana (OR = 5,8; IC del 95 % = 1,5-22,9; p = 0,011) y latinoamericana (OR = 11,9; IC del 95 % = 2,4-58,8; p = 0,002).	Correlación significativa entre la infección por enterovirus y la DM1 en múltiples poblaciones globales.
Isaacs SR, et al. (2023) (13)	56	12,077	Autoinmunidad / DM1	Molecular (ARN o proteína de enterovirus en individuos con resultados de autoinmunidad de islotes o diabetes tipo 1)	Asociaciones entre enterovirus y autoinmunidad de islotes: OR 2.1 (IC 1.3-3.3); con DM1: OR 8.0 (IC 4.9-13.0)	Fuerte asociación, en el momento del diagnóstico (OR 16.2), lo que refuerza la justificación para el desarrollo de vacunas.

Part: Participantes.

muerte celular, un proceso conocido como citólisis.

Esta destrucción directa de las células β tiene una consecuencia inmunológica crucial: la liberación excesiva de autoantígenos de las células β (como la insulina, la GAD65 y otros) en un microambiente proinflamatorio [6, 7]. La presentación de estos autoantígenos es un estímulo potente para la ruptura de la tolerancia e iniciar una respuesta autoinmune dirigida contra las células β sanas restantes.

Efectos no líticos (disrupción celular): La respuesta al interferón tipo I, aunque limita la replicación viral, favorece la apoptosis de estas células. Además, el virus puede provocar su desdiferenciación, alterando la expresión génica y reduciendo la capacidad de secreción de insulina. La infección también genera estrés del retículo

Editorial Infomedic International. Revista de acceso gratuito. Para uso individual. Derechos reservados 2025.

Editorial Infomedic International. Revista de acceso gratuito. Para uso individual. Derechos reservados 2025.

endoplásmico y activa la respuesta a proteínas desplegadas (UPR), que, si resulta insuficiente, culmina en muerte celular. Finalmente, el CVB interfiere con la autofagia, utilizándola para su replicación y comprometiendo los mecanismos de mantenimiento celular, lo que en conjunto promueve la pérdida de masa y función de las células beta [10].

Además, el virus Coxsackie B (CVB) infecta diversos tipos celulares, incluyendo células del páncreas exocrino, enterocitos y células inmunes, que actúan como reservorios y facilitan su persistencia intestinal [10].

b. Infección persistente e inflamación crónica

Aunque se cree que la citólisis aguda es un mecanismo posible, la evidencia más reciente sugiere que un modelo de infección persistente y de bajo grado podría ser más relevante en la patogénesis de la diabetes tipo 1 (DM1) [4, 5, 8, 20, 21]. La histopatología del páncreas en pacientes con DM1 rara vez muestra una infección lítica generalizada, lo que sería de esperar en un proceso agudo. En cambio, revela un proceso crónico y latente donde solo una pequeña fracción de las células de los islotes da positivo para el virus en un momento determinado [4, 20, 21].

Las células infectadas producen continuamente pequeñas cantidades de interferón tipo I (como el IFN-α) y otras citoquinas [4, 8, 20]; lo que promueve el reclutamiento y la activación de células inmunes, y contribuye a la pérdida de tolerancia inmune y al mantenimiento del ataque autoinmune a lo largo del tiempo.

c. Mecanismos indirectos

Además del daño directo, la infección por CVB puede destruir las células β de forma indirecta al manipular la respuesta inmunitaria del huésped.

-- Activación de linfocitos T autorreactivos (bystander activation)

En el contexto de la DM1, una infección por CVB en el páncreas crea un entorno inflamatorio local rico en citoquinas [8, 22]; este entorno puede activar células T autorreactivas preexistentes que se encuentran en los islotes pero que estaban en un estado latente o anérgico. Cuando son activadas por estas señales inflamatorias, las células T "espectadoras" son capaces de desencadenar o amplificar el ataque patogénico de las células T autorreactivas sobre las células β sanas [8, 22]. La predisposición genética del huésped crea estas células T, y la infección viral actúa como el detonante, llevando la respuesta autoinmune por encima del umbral de tolerancia para manifestar la enfermedad [2,8, 23].

-- Mimetismo Molecular

El mimetismo molecular es una teoría que sugiere que una similitud estructural entre una proteína viral y una proteína del propio cuerpo puede provocar una respuesta inmune cruzada. En la diabetes tipo 1, se ha propuesto que la proteína viral P2-C del virus Coxsackie B (CVB) es similar al autoantígeno GAD65, lo que podría llevar al sistema inmune a atacar por error las células del páncreas [4, 10, 20, 24, 25].

Sin embargo, el papel del mimetismo molecular en la diabetes tipo 1 es controversial. A pesar de que se ha confirmado la similitud estructural y la capacidad del péptido viral para unirse a moléculas HLA [20,23, 24], los estudios en humanos no han demostrado consistentemente una reactividad cruzada a nivel de las células T [25,26,27]. De hecho, algunas investigaciones han encontrado que los clones de células T que reaccionan a GAD65 no lo hacen con el péptido viral, y viceversa [25]. Esto sugiere que el mimetismo molecular podría no ser el mecanismo principal, y que otros procesos, como el daño directo por el virus

Editorial Infomedic International. Revista de acceso gratuito. Para uso individual. Derechos reservados 2025.

o la activación de espectadores, podrían ser más relevantes.

Uno de los hallazgos más convincentes que vincula los enterovirus con la diabetes tipo 1 (DM1) proviene del análisis de tejidos pancreáticos post-mortem. Investigaciones independientes han detectado componentes virales de forma consistente en los islotes de Langerhans de pacientes con DM1, a una frecuencia mucho mayor que en individuos no diabéticos como el estudio de Richardson et al. (2009) [4, 28, 29, 30].

La baja cantidad de células infectadas sugiere que la DM1 no es el resultado de una infección lítica masiva, sino de un proceso crónico donde un pequeño número de células persistentemente infectadas perpetúa el ataque autoinmune, lo que explica la larga fase preclínica de la enfermedad [8].

Seguimiento

El seguimiento de un paciente con infección por CVB ante el riesgo de DM1 se enfoca principalmente en la identificación de factores de riesgo concomitantes como historia familiar de DM1 en familiares de primer grado (padres, hermanos); en quienes se recomienda la monitorización de autoanticuerpos pancreáticos (ácido glutámico descarboxilasa- GAD65, proteína tirosina fosfatasa de los islotes-IA-2, anti insulina, anti transportador de ZnT8) dado que la seroconversión puede preceder años antes del inicio clínico de la enfermedad [31].
Para los pacientes de alto riesgo se recomienda la toma de autoanticuerpos cada 6 a 12 meses. La seroconversión a dos o más autoanticuerpos confiere un riesgo muy alto de desarrollar DM1 clínica en los siguientes años [31].

Además, se recomienda la evaluación metabólica de la glucemia en ayunas y garantizar la educación de los familiares acerca de los síntomas de hiperglucemia y cetoacidosis para un diagnóstico temprano.

Prevención a través de la vacunación

El desarrollo de una vacuna contra los CVB se considera ahora la estrategia más prometedora para la prevención primaria de la DM1.

La solidez y consistencia de la evidencia que vincula a los CVB con la DM1 proporcionan una justificación convincente para el desarrollo de una vacuna [1, 8, 32]. El objetivo de esta estrategia es la prevención primaria: detectar el agente infeccioso desencadenante antes de que pueda iniciar la cascada patogénica que conduce a la autoinmunidad de los islotes y, finalmente, a la destrucción de las células β el páncreas. Dado que la infección por CVB se ha asociado con una proporción significativa de los casos de DM1, se estima que una vacuna eficaz podría prevenir hasta el 50% de los nuevos diagnósticos de DM1, lo que representaría un avance monumental en la salud pública [10, 12].

Estos estudios pre-clínicos han arrojado resultados muy prometedores. Demostraron que las vacunas son seguras y altamente inmunogénicas, capaces de inducir respuestas de anticuerpos neutralizantes y duraderas en ratones y primates no humanos [33, 35, 35]. Más importante aún, las vacunas demostraron ser eficaces. En modelos de ratón que son genéticamente susceptibles a la diabetes inducida por virus, la vacunación protegió a los animales tanto de la infección por CVB como del desarrollo posterior de la diabetes [33, 34].

Una de las principales preocupaciones de seguridad era si la vacuna, al contener proteínas virales, podría provocar una respuesta autoinmune por mimetismo molecular en individuos genéticamente predispuestos.

Para abordar esta cuestión, se llevaron a cabo estudios de seguridad en el modelo

Editorial Infomedic International. Revista de acceso gratuito. Para uso individual. Derechos reservados 2025.

de ratón diabético no obeso, que desarrolla diabetes autoinmune de manera similar a los humanos. Los resultados fueron muy positivos y tranquilizadores: la vacuna no aceleró ni empeoró el proceso autoinmune subyacente. Esto mitigó las preocupaciones de seguridad y allanó el camino para avanzar hacia los ensayos clínicos en humanos [34].

Ensayos clínicos en humanos: La vacuna PRV-101

Basándose en los sólidos datos preclínicos, una vacuna candidata polivalente contra los CVB, denominada PRV-101 (desarrollada originalmente por Vactech Oy y avanzada por Provention Bio, ahora una empresa de Sanofi), ha progresado a ensayos clínicos en humanos [12, 35].

El ensayo de fase 1, denominado PROVENT (NCT04690426), fue un estudio de primera administración en humanos, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en adultos sanos en Finlandia [34, 36]. Los resultados finales demostraron que la vacuna PRV-101 fue bien tolerada, sin que se registraran acontecimientos adversos graves [34,36]. Además, la vacuna demostró ser altamente inmunogénica, produciendo títulos elevados y duraderos, de anticuerpos neutralizantes contra todos los serotipos de CVB incluidos en la formulación, de una manera dependiente de la dosis [12, 32, 34, 36]. La finalización con éxito del ensayo de fase 1 proporciona los datos de seguridad e inmunogenicidad necesarios para respaldar un mayor desarrollo clínico en ensayos pediátricos más grandes. Estos futuros ensayos de fase 2 y 3 serán los que finalmente pongan a prueba la hipótesis de que la prevención de la infección por CVB puede prevenir la DM1 en niños con riesgo genético.

CONCLUSIÓN

La evidencia científica respalda que los enterovirus, especialmente el virus Coxsackie B (CVB), actúan como desencadenantes ambientales clave en la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Este conocimiento impulsa estrategias preventivas innovadoras, como la detección temprana de autoanticuerpos pancreáticos en individuos con riesgo genético y el desarrollo de la vacuna multivalente PRV-101, que ha mostrado seguridad e inmunogenicidad en fase 1. El reto actual es confirmar, en ensayos clínicos avanzados, que prevenir la infección por CVB reduce efectivamente la incidencia de DM1, lo que representaría un cambio de paradigma con gran impacto en la prevención y manejo de esta enfermedad en la población pediátrica y en la salud pública global.

Fortalezas y limitaciones

La fortaleza principal de esta revisión es la integración de evidencia epidemiológica, clínica, experimental e histopatológica. Sin embargo, al tratarse de una revisión narrativa, existe riesgo de sesgo de selección de estudios. Además, no todos los mecanismos propuestos cuentan con evidencia concluyente en humanos, y aún persiste incertidumbre sobre el papel de serotipos específicos y su interacción con la genética del huésped.

Implicaciones

La evidencia disponible apoya firmemente una asociación sólida entre infección por CVB y DM1. La confirmación de esta hipótesis en ensayos clínicos de prevención abriría nuevas perspectivas en salud pública, con impacto potencial en la reducción de la incidencia global de DM1 en poblaciones de alto riesgo.

Declaración sobre el uso de herramientas de inteligencia artificial

Los autores declaramos que sí hemos utilizado herramientas de inteligencia artificial durante la preparación de este manuscrito. La herramienta utilizada se llama Deep-

Seek y Gemini; se usó en la Introducción, resultados con el fin de mejorar la redacción posterior a que los autores realizaran una revision y resumen de los artículos. El contenido final del artículo fue realizado por los autores.

REFERENCIAS

[1] Toniolo A. Viruses as a potential environmental trigger of type 1 diabetes mellitus: review. Biomed Rep. 2024;20(5):81. doi:10.3892/br.2024.1770.

[2] von Herrath M, Filippi CM. Viral trigger for type 1 diabetes: pros and cons. Diabetes. 2008;57(11):2863-71. doi:10.2337/db07-1023.

[3] Wang K, Ye F, Chen Y, et al. Association between enterovirus infection and type 1 diabetes risk: a meta-analysis of 38 case-control studies. Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 12:706964. doi:10.3389/fendo.2021.706964.

[4] Nekoua MP, Alidjinou EK, Hober D. Persistent enterovirus infections and their roles in type 1 diabetes. Nat Rev Endocrinol. 2022;18(8):503-16. doi:10.1038/s41574-022-00688-1.

[5] Shih WL, Tung YC, Chang LY, Fang CT, Tsai WY. Increased incidence of pediatric type 1 diabetes with novel association with Coxsackievirus A species in Young Children but Declined Incidence in Adolescents in Taiwan. Diabetes Care. 2021;44(7):1579-85. doi:10.2337/dc20-1092.

[6] 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. doi:10.1136/bmj.d35.

[7] Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. Lancet. 2009;373(9680):2027-33. doi:10.1016/S0140-6736(09)60568-7.

[8] Laitinen OH, Honkanen H, Pakkanen O, et al. Coxsackievirus B1 is associated with induction of β-cell autoimmunity that portends type 1 diabetes. Diabetes. 2014;63(2):446-55. doi:10.2337/db13-0619.

[9] Gamble DR, Kinsley ML, FitzGerald MG, Bolton R, Taylor KW. Viral antibodies in diabetes mellitus. Br Med J. 1969;3(5671):627-30. doi: 10.1136/bmj.3.5671.627.

[10] Gia Carré A, Vecchio F, Flodström-Tullberg M, You S, Mallone R. Coxsackievirus and type 1 diabetes: diabetogenic mechanisms and implications for prevention. Endocr Rev. 2023;44(4):737-51. doi:10.1210/endrev/bnad007.

[11] Jaïdane H, Hober D. Role of coxsackievirus B4 in the pathogenesis of type 1 diabetes. Diabetes Metab. 2008;34(6 Pt 1):537-48. doi:10.1016/j.diabet.2008.05.008.

[12] Hyöty H, Leon F, Knip M. Developing a vaccine for type 1 diabetes by targeting coxsackievirus B. Expert Rev Vaccines. 2018;17(12):1071-83. doi: 10.1080/14760584.2018.1548281.

[13] Isaacs SR, Roy A, Dance B, Ward EJ, Foskett DB, Maxwell AJ, et al. Enteroviruses and risk of islet autoimmunity or type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis of controlled observational studies detecting viral nucleic acids and proteins. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023;11(8):578–92. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00122-5.

[14] 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(6):507-14. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01182.x

[15] Oikarinen S, Tauriainen S, Hober D, et al. Virus antibody survey in different European populations indicates risk association between coxsackievirus B1 and type 1 diabetes. Diabetes. 2014;63(2):655–62. doi:10.2337/db13-0620.

[16] Lönnrot M, Lynch KF, Elding Larsson H, et al. Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: the TEDDY study. Diabetologia. 2017;60(10):1931–40. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4365-5.

[17] TEDDY Study Group. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study: study design. Pediatr Diabetes. 2007;8(5):286-98. doi:10.1111/j.1399-5448.2007.00269.x.

Editorial Infomedic International. Revista de acceso gratuito. Para uso individual. Derechos reservados 2025.

Editorial Infomedic International. Revista de acceso gratuito. Para uso individual. Derechos reservados 2025.

[18] Rewers M, Hyöty H, Lernmark Å, et al.; TEDDY Study Group. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study: 2018 update. Curr Diab Rep. 2018;18(12):136. doi:10.1007/s11892-018-1095-9.

[19] Krischer, Jeffrey (2026). The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) (Version 35) [Dataset] NIDDK Central Repository. doi:10.58020/y3jk-x087

[20] Roivainen M, Rasilainen S, Ylipaasto P, et al. Mechanisms of coxsackievirus-induced damage to human pancreatic beta-cells. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(1):432–40. doi:10.1210/jcem.85.1.6306.

[21] Nekoua MP, Bertin A, Sane F, et al. Persistence of Coxsackievirus B4 in pancreatic β cells disturbs insulin maturation, pattern of cellular proteins, and DNA methylation. Microorganisms. 2021;9(6):1125. doi:10.3390/microorganisms9061125.

[22] Horwitz MS, Bradley LM, Harbertson J, Krahl T, Lee J, Sarvetnick N. Diabetes induced by coxsackie virus: initiation by bystander damage and not molecular mimicry. Nat Med. 1998;4(7):781-5. doi:10.1038/nm0798-781.

[23] Horwitz MS, Ilic A, Fine C, Balasa B, Sarvetnick N. Coxsackieviral-mediated diabetes: induction requires antigen-presenting cells and is accompanied by phagocytosis of beta cells. Clin Immunol. 2004;110(2):134–44. doi:10.1016/j.clim.2003.09.014.

[24] Vreugdenhil GR, Geluk A, Ottenhoff TH, Melchers WJ, Roep BO, Galama JM. Molecular mimicry in diabetes mellitus: the homologous domain in coxsackie B virus protein 2C and islet autoantigen GAD65 is highly conserved in the coxsackie B-like enteroviruses and binds to the diabetes associated HLA-DR3 molecule. Diabetologia. 1998;41(1):40–6. doi:10.1007/s001250050864

[25] Schloot NC, Willemen SJ, Duinkerken G, Drijfhout JW, de Vries RR, Roep BO. Molecular mimicry in type 1 diabetes mellitus revisited: T-cell clones to GAD65 peptides with sequence homology to Coxsackie or proinsulin peptides do not crossreact with homologous counterpart. Hum Immunol. 2001;62(4):299–309. doi:10.1016/s0198-8859(01)00223-3

[26] Root-Bernstein R. T-cell receptor sequences identify combined coxsackievirus–streptococci–insulin autoimmune epitopes in type 1 diabetes. Int J Mol Sci. 2024;25(3):1797. doi:10.3390/ijms25031797.

[27] Hiemstra HS, Schloot NC, van Veelen PA, et al. Cytomegalovirus but not coxsackievirus infection can mimic the diabetes-associated autoantigen GAD65 in humans. Diabetologia. 2001;44(7):869-76. doi:10.1007/s001250100572.

[28] Richardson SJ, Rodriguez-Calvo T, Laiho JE, et al. nPOD-Virus Group. Joint analysis of the nPOD-Virus Group data: the association of enterovirus with type 1 diabetes is supported by multiple markers of infection in pancreas tissue. Diabetologia. 2025 Jun;68(6):1226-1241. doi: 10.1007/s00125-025-06401-x.

[29] Richardson SJ, Willcox A, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. The prevalence of enteroviral capsid protein VP1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. Diabetologia. 2009;52(6):1143-51. doi:10.1007/s00125-009-1276-0.

[30] Geravandi S, Richardson S, Pugliese A, Maedler K. Localization of enteroviral RNA within the pancreas in donors with T1D and T1D-associated autoantibodies. Cell Rep Med. 2021;2(8):100371. doi:10.1016/j.xcrm.2021.100371

[31] Anand V, Li Y, Liu B, et al. T1DI Study Group. Islet Autoimmunity and HLA Markers of Presymptomatic and Clinical Type 1 Diabetes: Joint Analyses of Prospective Cohort Studies in Finland, Germany, Sweden, and the U.S. Diabetes Care. 2021 Jun 23;44(10):2269–76. doi: 10.2337/dc20-1836.

[32] Chen X-H, Liu H-Q, Nie Q, Wang H, Xiang T. Causal relationship between type 1 diabetes mellitus and six high-frequency infectious diseases: A two-sample mendelian randomization study. Front Endocrinol (Lausanne). 2023; 14:1135726. doi:10.3389/fendo.2023.1135726

[33] Hyöty H, Kääriäinen S, Laiho JE, Comer GM, Tian W, Härkönen T, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of PRV-101, a multivalent vaccine targeting coxsackie B viruses (CVBs) associated with type 1 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled phase I trial. Diabetologia. 2024;67(5):811-821. doi:10.1007/s00125-024-06092-w.

[34] Stone VM, Butrym M, Hankaniemi MM, et al. Coxsackievirus B vaccines prevent infection-accelerated diabetes in NOD mice and have no disease-inducing effect. Diabetes. 2021;70(12):2871-8. doi:10.2337/db21-0193.

[35] Stone VM, Hankaniemi MM, Laitinen OH, et al. A hexavalent Coxsackievirus B vaccine is highly immunogenic and has a strong protective capacity in mice and nonhuman primates. Sci Adv. 2020;6(19):eaaz2433. doi:10.1126/sciadv.aaz2433.

[36] Hyöty H, Kääriäinen S, Laiho JE, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of PRV-101, a multivalent vaccine targeting coxsackie B viruses (CVBs) associated with type 1 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled Phase I trial. Diabetologia [Internet]. 2024;67(5):811–21. doi:10.1007/s00125-024-06092-w.

Editorial Infomedic International. Revista de acceso gratuito. Para uso individual. Derechos reservados 2025.