

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos valorados críticamente

### Las pruebas que relacionan la diabetes tipo 1 con infección previa por enterovirus son actualmente insuficientes

Guarch Ibáñez B<sup>1</sup>, Llerena Santa Cruz E<sup>2</sup>, Buñuel Álvarez JC<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona (España).

<sup>2</sup>Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona (España).

<sup>3</sup>Àrea Bàsica de Salut Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona (España).

Correspondencia: Borja Guarch Ibáñez, [borjaguarch@hotmail.com](mailto:borjaguarch@hotmail.com)

**Palabras clave en inglés:** enterovirus; diabetes mellitus, type 1; autoantibodies.

**Palabras clave en español:** enterovirus; diabetes mellitus tipo 1; autoanticuerpos.

**Fecha de recepción:** 14 de mayo de 2011 • **Fecha de aceptación:** 17 de mayo de 2011

**Fecha de publicación en Internet:** 1 de junio de 2011

Evid Pediatr. 2011;7:29.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Guarch Ibáñez B, Llerena Santa Cruz E, Buñuel Álvarez JC. Las pruebas que relacionan la diabetes tipo 1 con infección previa por enterovirus son actualmente insuficientes. Evid Pediatr. 2011;7:29.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2011;7:29>

©2005-11 • ISSN: 1885-7388

# Las pruebas que relacionan la diabetes tipo 1 con infección previa por enterovirus son actualmente insuficientes

Guarch Ibáñez B<sup>1</sup>, Llerena Santa Cruz E<sup>2</sup>, Buñuel Álvarez JC<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona (España).

<sup>2</sup>Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona (España).

<sup>3</sup>Área Básica de Salud Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona (España).

Correspondencia: Borja Guarch Ibáñez, borjaguarch@hotmail.com

**Referencia bibliográfica:** 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.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** existe una asociación clínica significativa entre la infección por enterovirus, detectada por métodos moleculares, y la autoinmunidad/diabetes tipo 1.

**Comentario de los revisores:** parece existir una asociación entre la detección de enterovirus y la presencia de prediabetes/diabetes tipo 1. Esta asociación no puede interpretarse como causal debido a las limitaciones del diseño de los estudios individuales. Para establecer la existencia de causalidad será necesaria la realización de un estudio prospectivo de cohortes de base poblacional.

**Palabras clave:** enterovirus; diabetes mellitus tipo 1; autoanticuerpos.

## The evidence linking diabetes type 1 infection with enteroviruses is currently insufficient

### Abstract

**Authors' conclusions:** there is an association between enterovirus infection, detected by molecular methods, and autoimmunity/type 1 diabetes.

**Reviewers' commentary:** there appears to be an association between enterovirus detection and the presence of prediabetes/type 1 diabetes. This association can not be interpreted as causal due to design limitations of the individual studies. In order to establish the existence of causality it is necessary to conduct a prospective population-based cohort study.

**Keywords:** enterovirus; diabetes mellitus, type 1; autoantibodies.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** determinar si existe asociación entre infección por enterovirus, diagnosticada mediante pruebas moleculares, y el desarrollo de autoinmunidad o de diabetes tipo 1.

**Diseño:** revisión sistemática (RS) y metaanálisis.

**Fuentes de datos:** dos investigadores realizaron una búsqueda de estudios observacionales en PubMed (desde 1965 a mayo de 2010) y Embase (desde 1974 a mayo de 2010). No hubo restricción por idioma. Los descriptores utilizados fueron: "diabetes mellitus", "enterovirus", "coxsackievirus", "ECHOvirus", "polymerase chain reaction", "PCR", "RNA", "DNA", "nucleic acid" y "capsid protein". Se efectuó una revisión de las referencias bibliográficas y se contactó con los autores.

**Selección de estudios:** se incluyeron estudios de cohortes y de casos y controles, tanto en población infantil como en población adulta, que utilizaron métodos de diagnóstico molecular de presencia actual o reciente de enterovirus en sangre, heces o tejidos. De una selección inicial de 114 estudios, 34 fueron incluidos en la RS.

Los estudios se dividieron en dos grupos, según el resultado fuera pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1, o bien pacientes diagnosticados de autoinmunidad o prediabetes. La autoinmunidad se definió, en todos los estudios excepto en dos, como la presencia de al menos uno de los anticuerpos asociados a diabetes tipo 1. Se obtuvieron 34 estudios, nueve de prediabetes (198 casos y 733 controles) y 25 de diabetes (1733 casos y 1784 controles). El parámetro combinado que se estimó fue la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza del 95%

(IC 95%). Todos los estudios recuperados correspondieron a un diseño de casos y controles. Se determinó su calidad mediante la escala de valoración/evaluación de calidad de Newcastle-Ottawa.

**Extracción de los datos:** fue realizada por un solo investigador. Los datos recogidos fueron: tipo de diseño, país de realización del estudio, edad de los participantes, técnica diagnóstica utilizada y diagnóstico de diabetes tipo 1 o de prediabetes (autoanticuerpos positivos sin enfermedad clínica).

**Resultados principales:** se obtuvieron mediante metaanálisis aplicando un modelo de efectos aleatorios, dada la heterogeneidad estadística encontrada. Al evaluar los estudios de prediabetes y enterovirus, se obtuvo una OR de 3,7 (IC 95%: 2,1 a 6,8). Cinco estudios (112 casos y 551 controles) evaluaron también el riesgo de prediabetes en pacientes con un haplotipo HLA de alto riesgo para diabetes constatándose una OR de 3,5 (IC 95%: 1,7 a 7,1). En dos estudios (21 casos y 158 controles) se incluyeron pacientes con un haplotipo HLA de bajo riesgo para diabetes, con una OR de 2,3 (IC 95%: 0,1 a 56). Al evaluar los 25 estudios que comparaban pacientes diagnosticados de diabetes tipo 1 y enterovirus, se encontró una OR de 9,8 (IC 95%: 5,5 a 17,4).

**Conclusión:** existe una asociación significativa entre la infección por enterovirus, detectada por métodos moleculares, y la autoinmunidad/diabetes tipo 1. Sería necesario, en un futuro, realizar estudios prospectivos amplios para establecer la posible relación causal entre infección por enterovirus y diabetes mellitus tipo 1 teniendo en cuenta factores geográficos, genéticos y ambientales.

**Conflicto de intereses:** no existe.

**Fuente de financiación:** ninguna.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** se está asistiendo a un aumento de la incidencia de la diabetes tipo 1, especialmente en niños menores de cinco años<sup>1</sup>. Se trata de una enfermedad crónica asociada a importante morbilidad a largo plazo y a un aumento de los costes económicos derivados de su tratamiento y control<sup>2</sup>. Poder conocer mejor los factores implicados en su etiología podría ser clave para desarrollar posibles estrategias de prevención. Por ello, estudios como el aquí valorado están plenamente justificados.

**Validez o rigor científico:** la estimación combinada de los resultados de estudios observacionales conlleva un mayor riesgo de sesgo que la combinación de los resultados de ensayos clínicos<sup>3</sup>. En la presente RS existe además cierta confusión en cuanto al tipo de diseño de los estudios incluidos, ya que en la sección "material y métodos" se menciona que se trata de estudios de casos y controles, mientras que en la discusión se hace

referencia a que se trata de estudios de prevalencia. Este hecho implicaría no poder realizar hipótesis alguna de causalidad, como sostienen los propios autores. Aunque la calidad metodológica de cada estudio se consideró como razonablemente buena en 24 de ellos, la heterogeneidad estadística existente y la poca claridad en cuanto al tipo de diseño de los estudios incluidos hacen que se deba ser muy prudente en la extracción de conclusiones.

**Importancia clínica:** esta es la primera RS que analiza la relación entre prediabetes/diabetes tipo 1 y la infección por enterovirus utilizando técnicas moleculares para su detección. Una RS previa de estudios de casos y controles, que utilizó técnicas de serología para el diagnóstico de infección por virus Coxsackie, no encontró asociación<sup>4</sup>. Dos recientes estudios de casos y controles realizados en niños, utilizando técnicas de diagnóstico molecular, ofrecen resultados contradictorios<sup>5,6</sup>.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** de esta RS no pueden extraerse conclusiones que supongan un cambio en el manejo de la diabetes tipo 1 infantil. En todo caso, se pone de manifiesto la existencia de una asociación entre la detección de enterovirus y la presencia de prediabetes/diabetes tipo 1, asociación de la que no puede inferirse causalidad debido a las limitaciones del diseño de los estudios individuales. Para establecer la existencia de una relación causal será necesaria la realización de un estudio de cohortes de base poblacional que permita determinar si existe una infección previa por enterovirus en los casos de diabetes tipo 1, teniendo en cuenta otros factores que pueden influir en su desarrollo (por ejemplo, diversos tipos de HLA). Las posibles repercusiones para la práctica clínica de dicha asociación, caso de poder ser demostrada (por ejemplo, el desarrollo de vacunas) están actualmente muy lejanas.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existe.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Diamond PG. Incidente and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med.* 2006;23:857-66.
2. Ruiz Ramos M, Escolar Pujolar A, Mayoral Sánchez E, Corral San Laureano F, Fernández Fernández I. La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gac Sanit.* 2006;20(Supl 1):15-24.
3. Xunta de Galicia. Consellería de Sanidade. Metaanálisis [fecha de consulta: 10-V-2011]. Disponible en: <http://dxsp.sergas.es/ApliEdatos/Epidadat/Ayuda/11-Ayuda%20Meta-an%Elisis.pdf>
4. 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.

5. Oikarinen S, Martiskainen M, Tauriainen S, Huhtala H, Ilonen J, Veijola R *et al.* Enterovirus RNA in blood is linked to the development of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2011; 276-9.
6. Tapia G, Cinek O, Rasmussen T, Witsø E, Grinde B, Stene LC *et al.* Human enterovirus RNA in monthly fecal samples and islet autoimmunity in Norwegian children with high genetic risk for type 1 diabetes: the MIDIA study. *Diabetes Care*. 2011;34:151-5.