



UNIVERSIDAD LAICA ELOY ALFARO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

TRABAJO DE TITULACIÓN

Modalidad Publicaciones Científicas/Capítulo de Libro

Tema:

Técnicas de diagnóstico moleculares para identificación de los subtipos de diabetes
MODY

Autores:

Geovanny Alexander Garcia Leones

Tutor:

Pablo Enrique Barreiro Macías

Periodo 2025-1

CERTIFICACIÓN DE AUTORÍA

El estudiante Geovanny Alexander Garcia Leones, en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación: " **Técnicas de diagnóstico molecular para identificación de los subtipos de diabetes MODY** ", modalidad de trabajo de integración curricular publicaciones científicas/capítulo de libro, de conformidad con el Art. 114 del Código orgánico de la economía social de los conocimientos, creatividad e innovación, concedo a favor de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de esta producción, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizamos a la Uleam de Manta, para que realice la digitalización y publicación de este trabajo de titulación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

El autor declara que este informe objeto de la presente autorización, es original en su forma de expresión y no infringe el derecho del autor de terceros, asumiendo la responsabilidad por cualquier reclamación que pudiera presentarse por esta causa y liberando a la Uleam.

AUTOR:



Geovanny Alexander Garcia Leones

CI: 2300235849

	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A).	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1 Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor(a) de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría del estudiante, **Geovanny Alexander García Leones** legalmente matriculado en la carrera de Laboratorio Clínico, período académico 2025-1, cumpliendo el total de 384 horas, cuyo tema del proyecto de investigación es **"TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO MOLECULARES PARA IDENTIFICACIÓN DE LOS SUBTIPOS DE DIABETES MODY"**.

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 12 de Agosto de 2025.

Lo certifico,



Lcdo. Pablo Enrique Barreiro Macías, Mg.

Docente Tutor

Área: Salud-Laboratorio Clínico



Geovanny García 3

10%
Textos sospechosos



0% Similitudes

0% similitudes entre comillas
0% entre las fuentes mencionadas

5% Idiomas no reconocidos

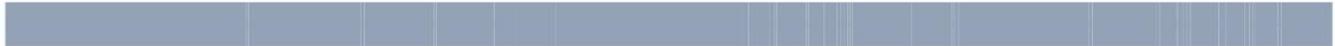
5% Textos potencialmente generados por la IA

Nombre del documento: Geovanny García 3.docx
ID del documento: 7038c1d3d7502be74c15ac29e72fe21956a57978
Tamaño del documento original: 287,09 kB

Depositante: PABLO BARREIRO MACIAS
Fecha de depósito: 13/8/2025
Tipo de carga: interface
fecha de fin de análisis: 13/8/2025

Número de palabras: 4384
Número de caracteres: 30.820

Ubicación de las similitudes en el documento:



Fuente considerada como idéntica

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	Geovanny García 3.docx Geovanny García 3 #c46c06 Viene de de mi biblioteca	100%		Palabras idénticas: 100% (4384 palabras)

Fuentes principales detectadas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	Geovanny García 3.pdf Geovanny García 3 #f5a1f6 Viene de de mi biblioteca 9 fuentes similares	80%		Palabras idénticas: 80% (3550 palabras)
2	Geovanny García 1.docx Geovanny García 1 #15fb58 Viene de de mi biblioteca 8 fuentes similares	61%		Palabras idénticas: 61% (2570 palabras)

Fuentes con similitudes fortuitas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	Documento de otro usuario #b4d595 Viene de de otro grupo	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (27 palabras)
2	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov Identification of rare variants in candidate genes ass... https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38932873/	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (27 palabras)
3	cdn.ymaws.com https://cdn.ymaws.com/www.ispad.org/resource/resmgr/consensus_guidelines_2018_/transl...	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (27 palabras)
4	hdl.handle.net Caracterización genética y molecular de los diferentes tipos de d... http://hdl.handle.net/10201/151468	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (23 palabras)
5	www.intramed.net MODY: Diabetes del adulto de inicio juvenil - Artículos - Intr... https://www.intramed.net/73368/MODY-Diabetes-del-adulto-de-inicio-juvenil	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (15 palabras)

Fuentes mencionadas (sin similitudes detectadas)

Estas fuentes han sido citadas en el documento sin encontrar similitudes.

1	https://orcid.org/0009-0009-8562-9265
2	https://orcid.org/0009-0001-2822-938X
3	https://doi.org/10.3390/ijms26083768
4	https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110000
5	https://doi.org/10.1186/1758-5996-7-S1-A257

Dedicatoria

A mi mamá, por sus palabras de aliento y su cariño que siempre me han levantado en los momentos difíciles, por enseñarme a nunca rendirme y a enfrentar los retos con una sonrisa.

A mi papá, por enseñarme con su ejemplo que el esfuerzo y la perseverancia siempre dan frutos, por apoyarme en cada decisión y motivarme a dar lo mejor de mí.

A mi tutor, Pablo Enrique Barreiro Macías por su paciencia y dedicación durante este proceso, por compartir su conocimiento con paciencia y por motivarme a superar cada obstáculo con confianza y compromiso.

Este logro es de ustedes tanto como mío, porque sin su apoyo, amor y sacrificio no estaría aquí, y cada paso que he dado lo he hecho con ustedes en el corazón.

Agradecimiento

Primero, agradezco a Dios por darme salud, paciencia y la oportunidad de llegar hasta aquí, por guiarme y darme fuerza en los momentos más difíciles.

A mi familia, por creer en mí incluso cuando yo dudaba, por su apoyo constante, su paciencia y sus consejos sabios que me han ayudado a crecer tanto personal como profesionalmente. Gracias por estar siempre a mi lado en los momentos más duros y en los más felices, por compartir mis sueños y celebrarlos conmigo.

A mi tutor, gracias por su tiempo, paciencia y por su orientación y confianza han sido clave para que pudiera superar los desafíos de la investigación.

A mis licenciados y docentes, por todo lo que me han enseñado, no solo en lo académico, sino también en lo humano. Cada consejo, cada clase y cada palabra de ánimo han sido parte de este camino, y cada aprendizaje adquirido lo llevaré conmigo a lo largo de toda mi vida.

A todas las personas que de alguna manera contribuyeron a que este proyecto se hiciera realidad, mi gratitud sincera. Este logro es el resultado de su apoyo, paciencia y enseñanza, y por eso siempre lo llevaré con orgullo en mi corazón.

INDICE DE CONTENIDOS

Resumen	10
Abstract	10
INTRODUCCIÓN	11
DIABETES MODY	12
Importancia del diagnóstico molecular en MODY	13
MODY 1 (HNF4A-MODY)	15
MODY 2 (GCK-MODY)	15
MODY 3 (HNF1A-MODY)	16
Técnicas moleculares utilizadas	16
Secuenciación de Nueva Generación.	17
Metodología	17
Criterios de inclusión y exclusión	18
Criterios de inclusión	18
RESULTADOS	20
Discusión	23
Efectividad de las técnicas de diagnóstico molecular	24
Complicaciones en el estudio	24
Conclusiones	25
Referencias	26

Índice de tabla Tablas

Tabla 1	15
Tabla 2 Estudios y genes detectados	20
Tabla 3 tabla de Técnicas Moleculares en el Diagnóstico de Diabetes Tipo MODY.....	20

Índice de tablas de figuras

Figura 1	12
Figura 2: Diagrama de flujo método Prisma	19

Técnicas de diagnóstico moleculares para identificación de los subtipos de diabetes MODY

Molecular diagnostic techniques for identifying MODY diabetes subtypes

AUTOR:

Geovanny Alexander García Leones¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8562-9265> 

Correo: e2300235849@live.uileam.edu.ec,

Estudiante de Laboratorio Clínico.

Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, Ecuador.

TUTOR:

Pablo Enrique Barreiro Macías²

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2822-938X> 

Correo: pbarreiom@yahoo.com

Docente de Laboratorio Clínico.

Universidad Eloy Alfaro de Manabí, Ecuador

Resumen

La diabetes tipo MODY es una forma poco común de diabetes de origen monogénico, caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre desde edades tempranas y un patrón de herencia autosómica dominante y su identificación representa un verdadero desafío clínico, ya que sus manifestaciones suelen confundirse con las de la diabetes tipo 1 o tipo 2, la similitud provoca que muchos casos pasen inadvertidos, sobre todo en países como Ecuador, donde se calcula que entre el 1 % y el 3 % de los pacientes con diabetes podrían presentar esta variante, el presente trabajo de revisión bibliográfica tiene como propósito identificar estudios relevantes sobre técnicas de diagnóstico molecular aplicadas en la detección de subtipos de diabetes MODY, por eso se llevó a cabo una búsqueda sistemática de artículos científicos publicados entre 2019 y 2024 en bases de datos como PubMed, SciELO y Google Académico, los estudios seleccionados analizan la utilidad de herramientas como la secuenciación de nueva generación (NGS) y otras metodologías moleculares para la identificación de mutaciones en genes relevantes, entre ellos GCK, HNF1A y HNF4.

Palabras Clave: Diabetes MODY, técnicas de diagnóstico molecular, subtipos de diabetes.

Abstract

MODY type diabetes is a rare form of diabetes of monogenic origin, characterized by high blood glucose levels from an early age and an autosomal dominant inheritance pattern and its identification represents a real clinical challenge, since its manifestations are often confused with those of type 1 or type 2 diabetes, the similarity causes many cases to go unnoticed, especially in countries like Ecuador, where it is estimated that between 1% and 3% of patients with diabetes could present this variant, the present bibliographic review work aims to identify relevant studies on molecular diagnostic techniques applied in the detection of MODY subtypes that is why a systematic search for scientific articles published between 2019 and 2024 was carried out in databases such as PubMed, SciELO and Google Scholar., the selected studies analyze the usefulness of tools such as next generation sequencing (NGS) and other molecular methodologies for the identification of mutations in relevant genes, including GCK, HNF1A and HNF4.

Keywords: MODY diabetes, molecular diagnostic techniques, diabetes subtypes.

INTRODUCCIÓN

La diabetes monogénica es un tipo de diabetes que aparece cuando hay cambios (mutaciones) en ciertos genes que afectan el funcionamiento de las células β del páncreas, las encargadas de producir insulina, entre el grupo de diabetes, existe una forma llamada diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes, conocida como MODY, que es una de las más raras.

Esto se debe a que es relativamente frecuente entre las diabetes monogénicas y porque su diagnóstico influye mucho en el tratamiento, se calcula que la MODY representa entre el 1% y el 6% de los casos de diabetes en personas menores de 25 años, sin embargo, es probable que en realidad sea más común de lo que indican las cifras, ya que muchas veces se confunde con la diabetes tipo 1 o tipo 2, lo que provoca errores en el diagnóstico (Skoczek, 2021)

La diabetes MODY se caracteriza por el inicio temprano de hiperglucemia, la ausencia de autoanticuerpos, la herencia autosómica dominante y la preservación parcial de la función pancreática fueron las características distintivas de la diabetes MODY, si bien estas características clínicas fueron útiles para orientar el diagnóstico, no fueron suficientes para identificar correctamente los subtipos por sí solas, ya que este trastorno se asoció con al menos 13 genes diferentes, siendo los más prevalentes GCK, HNF1A y HNF4A (Peixoto Barbosa, 2020).

En los últimos años, la forma de diagnosticar MODY cambió mucho gracias a los avances en biología molecular; así, aunque la secuenciación de Sanger sigue usándose para validar resultados, la secuenciación de nueva generación (NGS) permitió analizar varios genes al mismo tiempo con gran precisión y sensibilidad (Johansson S, 2012).

Se observó que la presencia de variantes genéticas con significado incierto, junto con el acceso limitado y desigual a las pruebas genéticas, así como la carencia de criterios estandarizados para la selección de pacientes candidatos a estudios moleculares, constituyeron factores que dificultaron el diagnóstico oportuno. Por ello, se consideró esencial establecer criterios clínicos bien definidos y utilizar herramientas de predicción que permitieran identificar con mayor precisión a los pacientes con riesgo o con antecedentes familiares de diabetes para su posterior evaluación genética.

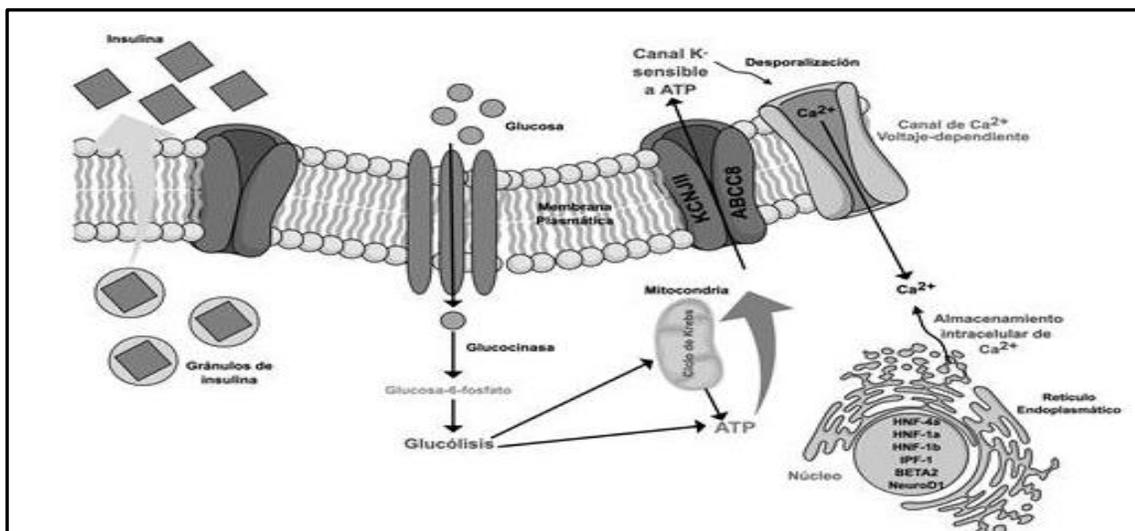
DIABETES MODY

Según Tshivhase et al., (2021) la diabetes MODY se caracteriza por mutaciones en genes que afectan la función de las células beta pancreáticas; entre los subtipos más comunes se encuentran MODY 2, causado por mutaciones en el gen GCK, que produce hiperglucemia leve y estable, y MODY 3, asociado a mutaciones en HNF1A, que provoca un defecto progresivo en la secreción de insulina, por lo que, debido a estas diferencias fisiopatológicas y clínicas, resulta fundamental contar con un diagnóstico genético preciso.

Las alteraciones afectaron la secreción de insulina y el control normal del azúcar en la sangre, especialmente en MODY 2, donde la mutación se dio en el gen que produce la enzima glucoquinasa, Hattersley, (2018) describió que funciona como un sensor de glucosa al ayudar a convertirla en glucosa-6-fosfato. Esta reacción generó ATP, que a su vez reguló canales de potasio, lo que activó una cadena de eventos que terminó con la entrada de calcio y la liberación de insulina y cuando la glucoquinasa está mutada, su función se reduce, disminuyendo la respuesta de la insulina. Además, factores como HNF-1 α , HNF-4 α , IPF-1, HNF-1 β y NeuroD1 controlaron desde el núcleo los genes clave para la producción de insulina y el metabolismo de la glucosa en las células beta.

Figura 1

Representación esquemática de la célula beta pancreática y genes implicados en la diabetes



MODY.

Notas: Adaptado de: Muñoz & Ordóñez (2024). *Vive Revista de Salud*, 7(20), 554-570.

Importancia del diagnóstico molecular en MODY

El avance de las técnicas de diagnóstico molecular fue clave para reconocer con precisión los distintos subtipos de MODY, lo que tuvo un impacto clínico significativo, ya que en muchos casos se observó que los pacientes eran diagnosticados como si tuvieran diabetes tipo 1 o tipo 2 debido a la similitud de los síntomas, lo que terminaba llevando a tratamientos que no eran los más adecuados o que incluso podían resultar innecesarios. Gracias al análisis genético, se pudo confirmar el origen monogénico de la enfermedad y, al mismo tiempo, ajustar el tratamiento de forma personalizada, siendo esta una de sus mayores ventajas, pues permitió adaptar las terapias a las características del subtipo genético de cada paciente, logrando así un manejo más efectivo y seguro (De Franco, 2015).

Aunque en algunos pacientes con diabetes monogénica pueden detectarse autoanticuerpos típicos de la diabetes tipo 1, esto no impide realizar pruebas diagnósticas adicionales. Por ello, cuando se sospecha de diabetes monogénica, es fundamental realizar estudios genéticos. Actualmente, las técnicas de secuenciación de nueva generación han hecho que este tipo de cribado sea más accesible y económicamente viable (Greeley SAW, 2022).

Los criterios clínicos que sugieren la sospecha de diabetes tipo MODY incluyen:

- 1) Diagnóstico de diabetes antes de los 25 años de edad.
- 2) La presencia de al menos dos generaciones familiares afectadas, lo que sugiere un patrón.
- 3) Un adecuado control de la glucemia sin necesidad de tratamiento con insulina durante los primeros años tras el diagnóstico

Tabla de genes asociados a sus mutaciones:

Gen	Prevalencia	Otras manifestaciones clínicas
HNF4A (MODY 1)	5–10%	Umbral renal de reabsorción de glucosa normal, marcada sensibilidad a las sulfonilureas. Hipoglucemia neonatal e hiperinsulinismo asociado con macrosomía
GCK (MODY 2)	Común (30–70)	Hiperglucemia leve en ayunas toda la vida, a menudo detectada durante el cribado; pequeño aumento de la glucemia después de la carga de hidratos de carbono.
HNF1A (MODY 3)	Común (30–70)	Bajo umbral renal para glucosuria, marcada sensibilidad a las sulfonilureas
IPF1 (MODY 4)	Muy raro	Agenesia de páncreas.
HNF1B (MODY 5)	5–10%	Malformaciones genitourinarias (quistes renales y otras anomalías, especialmente en el desarrollo), atrofia pancreática, insuficiencia exocrina
NEUROD1 (MODY 6)	Muy raro	Alteraciones en la morfogénesis del páncreas y sistema nervioso central
KLF11 (MODY 7)	Muy raro	
CEL (MODY 8)	Muy raro	Disfunción pancreática exocrina. Páncreas pequeño
PAX4 (MODY 9)	Muy raro	
INS (MODY 10)	<1% de MODY	Más usualmente asociado a la diabetes MODY neonatal
BLK (MODY 11)	<1% de MODY	

ABCC8 (MODY 12)	<1% de MODY	Más usualmente asociado con diabetes MODY neonatal, responde a las sulfonilureas
KCNJ11 (MODY 13)	<1% de MODY	Más usualmente asociado con diabetes MODY neonatal, responde a las sulfonilureas

Tabla 1

Características clínicas asociadas a las mutaciones que generan los genes en MODY.

MODY 1 (HNF4A-MODY)

El subtipo MODY 1 se debe a mutaciones en el gen HNF4A, ubicado en el cromosoma 20 (20q13.12), el cual desempeñó un papel fundamental como factor de transcripción en tejidos como el hígado, los riñones, el intestino y el páncreas. Estas mutaciones causaron una pérdida de función del gen, lo que afectó la expresión de diversos genes involucrados en el metabolismo de la glucosa, los lípidos y los ácidos grasos. Por lo general, el fenotipo se manifestó durante la adolescencia o en la adultez temprana, presentándose como una intolerancia progresiva a la glucosa (Delvecchio, Pastore, & Giordano, 2020).

MODY 2 (GCK-MODY)

Los pacientes con GCK-MODY presentaron, por lo general, una hiperglucemia leve y estable desde edades tempranas, sin mostrar un deterioro progresivo ni un riesgo elevado de complicaciones; por esta razón, el tratamiento se restringió principalmente a modificaciones dietéticas y actividad física (Urakami, 2019).

MODY 3 (HNF1A-MODY)

La diabetes-MODY tipo 3 se originó por alteraciones en el gen HNF1A, localizado en el cromosoma 12 (12q24.2), el cual codificó un factor de transcripción fundamental para la regulación de genes hepáticos relacionados con el metabolismo de la glucosa y la secreción de insulina, este subtipo se manifiesta durante la adolescencia o adultez temprana, presentando hiperglucemia postprandial que, en muchas ocasiones, fue asintomática en sus etapas iniciales. Aunque la glucosa en ayunas permaneció normal en las fases tempranas, esta aumentó de forma progresiva con la edad. Por lo tanto, se caracterizó por una disminución gradual en la secreción de insulina, por lo que la glucosuria precoz apareció frecuentemente como un signo clínico, atribuida a la reducción del umbral renal para la reabsorción de glucosa, lo cual estuvo vinculado con la disminución en la expresión del transportador SGLT2 (Sánchez Malo, 2019).

Técnicas moleculares utilizadas

Las técnicas moleculares, tales como la secuenciación Sanger y la de nueva generación (NGS), permitieron detectar con gran precisión las mutaciones específicas, lo que facilitó la identificación exacta de los distintos subtipos de MODY; además, orientaron el consejo genético familiar debido a que la herencia autosómica dominante implicó un riesgo elevado para los familiares de primer grado.

Aunque en América Latina los subtipos más comunes de MODY estuvieron asociados con mutaciones en los genes GCK, HNF1A, HNF4A y HNF1B, la heterogeneidad genética junto con la superposición de síntomas con otros tipos de diabetes complicó su diagnóstico clínico, por lo

que las técnicas moleculares surgieron como herramientas indispensables para lograr un diagnóstico más preciso (Zhang, 2021).

Secuenciación de Nueva Generación.

La técnica de secuenciación de nueva generación (NSG) permitió analizar varios genes relacionados con MODY al mismo tiempo, lo que ayudó a que el diagnóstico fuera más rápido y económico. En países de América Latina, esta tecnología mejoró la detección de variantes genéticas responsables de MODY; Sin embargo (Yahaya T, 2020) señala, aún no está disponible en todos los lugares, lo que dificulta un diagnóstico rápido y el acceso a tratamientos personalizados.

WES

Mostró una alta eficacia diagnóstica en poblaciones pediátricas y multiétnicas; por ejemplo, en 2019 un estudio realizado en Rusia evaluó a 60 niños con otros tipos de diabetes 1 mediante secuenciación del exoma completo (WES) en un panel de 35 genes, logrando detectar el 55% de variantes patogénicas, muchas de ellas en el gen GCK, además de identificar variantes en genes poco asociados al MODY. De igual forma, en 2016 un estudio en pacientes con diabetes de inicio temprano encontró variantes patogénicas en HNF1A, HNF4A y ABCC8 mediante WES, confirmando así su utilidad en diagnósticos iniciales (Glotov, 2020).

Metodología

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en las bases de datos electrónicas PubMed, SciELO y Google Académico con el objetivo de identificar estudios relevantes sobre técnicas de diagnóstico molecular aplicadas en la detección de subtipos de diabetes MODY. Para ello, se emplearon términos de búsqueda como “MODY”, “técnicas moleculares”, “genes” y “subtipos MODY”. Se incluyeron artículos científicos, revisiones narrativas, reportes de casos y recuperar artículos publicados entre enero de 2019 y diciembre de 2024, con la intención de incluir evidencia actualizada; sin embargo, también se consideraron algunos estudios anteriores cuya relevancia científica fue significativa para cumplir con los objetivos planteados.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios descriptivos, estudios transversales y revisiones sistemáticas.
- **Población:** Pacientes con sospecha clínica de diabetes MODY, diagnosticados o en evaluación genética, sin restricción por edad. Intervención/Diagnóstico: Estudios que analicen el uso de técnicas moleculares (por ejemplo, secuenciación de Sanger, NGS) para identificar mutaciones asociadas a subtipos específicos de MODY.
- **Resultados:** Estudios que reporten sensibilidad, especificidad, eficacia diagnóstica u otros indicadores relevantes sobre la utilidad de dichas técnicas moleculares.
- **Idioma:** Publicaciones en inglés o español.
- **Período de publicación:** Estudios publicados entre 2019 y 2024.

Criterios de exclusión

- Artículos que no distingan entre diabetes monogénica y otros tipos de diabetes (tipo 1 o tipo 2).
- Publicaciones anteriores al año 2019 (solamente en caso que tenga importancia significativa se podrían incluir).

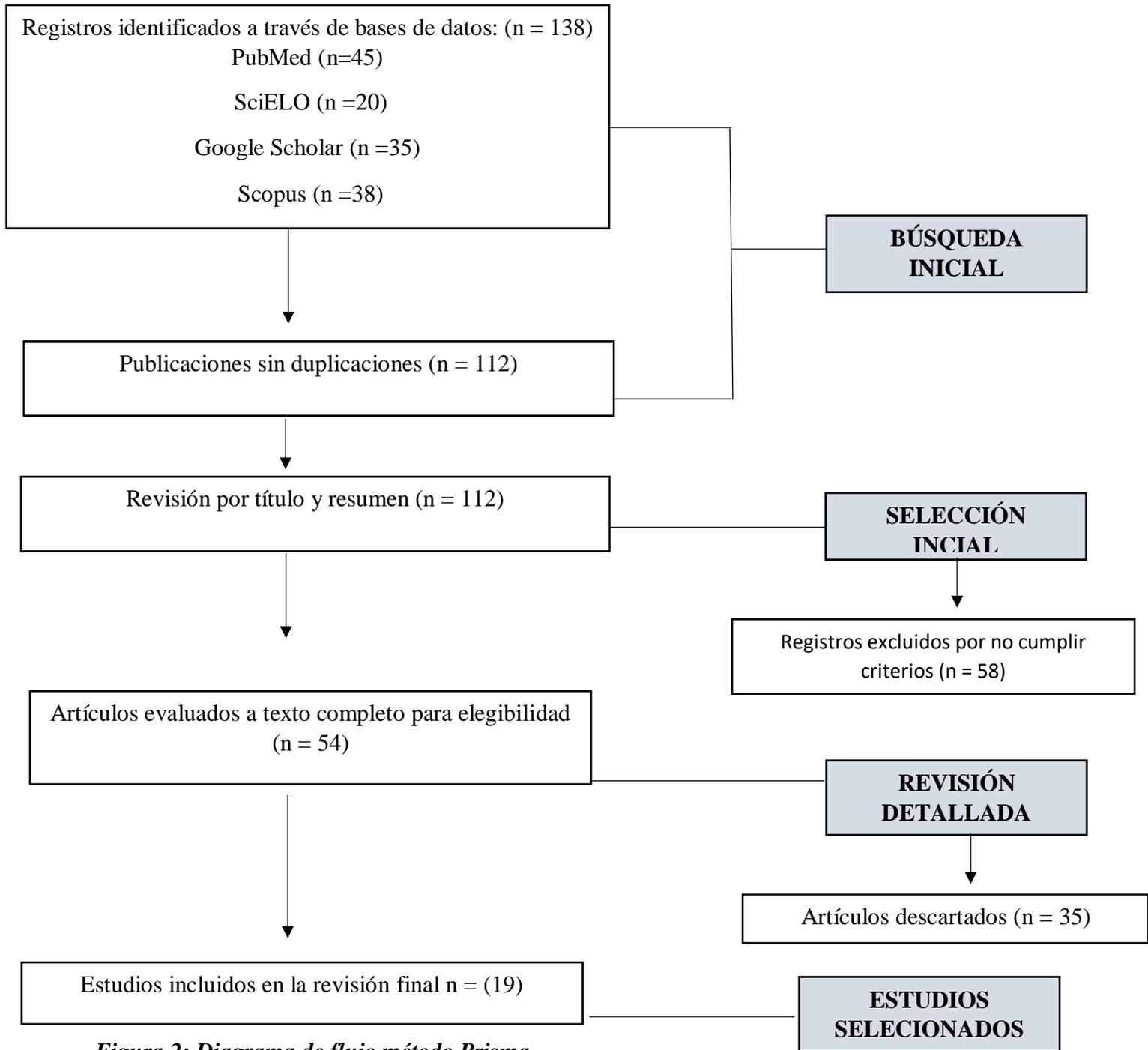


Figura 2: Diagrama de flujo método Prisma

Nota. La figura evidencia el proceso de selección de estudios mediante el método PRISMA.

Como se puede observar, este método permitió identificar un total de 19 artículos científicos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

RESULTADOS

En total, se analizaron estudios que examinaron el uso de técnicas moleculares para identificar los subtipos de diabetes MODY, abarcando poblaciones de diferentes tamaños. La mayoría de estos trabajos utilizaron tecnologías basadas en secuenciación de nueva generación (NGS), principalmente mediante paneles genéticos específicos

Tabla 2 Estudios y genes detectados

Autores y año	País	Tamaño de muestra	Técnica diagnóstica molecular	Subtipos de genes detectados
Martins et al., (2019).	Brasil	57	NGS - Panel dirigido	GCK, HNF1A
Zhou et al., (2024).	China	138	NGS dirigido a 14 genes	GCK, HNF1A, HNF4A
Papadopoulou et al., (2021).	Europa	249	Secuenciación exónica	Varios subtipos (incluyendo raros)

Tabla 3 tabla de Técnicas Moleculares en el Diagnóstico de Diabetes Tipo MODY.

Nº	Título	Autor y Años	Técnica molecular	Metología	Principal
1	Diagnóstico molecular en pacientes con diabetes mellitus monogénica.	Bircan et al., (2023).	Panel NGS (14 genes) + WES	100 sospechas de diabetes monogénica	35 % diagnóstico positivo; variantes nuevas en IFIH1
2	Identificación de variantes raras en genes candidatos asociados con MODY.	Jakiel et al., 2023	tNGS + Sanger	994 pacientes polacos	Nuevas variantes en MTOR, CACNA1E, TBC1D4
3	Molecular genetics of unresolved MODY (MODY-X)	Gomes Porras et al., (2024).	Panel tNGS MonDiabV4 (482 genes)	51 adultos sin variante en 14 genes comunes	Identificó nuevos candidatos potenciales en cohort sin diagnóstico
4	La secuenciación del exoma completo revela nuevas variantes génicas candidatas para MODY.	Stoneking (2020).	WES	2 familias	Hallaron variantes patógenas en nuevos genes candidatos
5	Estudio multigeneracional sobre las consecuencias fenotípicas del HNF1A-MODY.	Kettunen et al., (2021)	Estudio familiar + OGTT	145 portadores vs 131 no portadores	Relación entre poligénico y edad de inicio; efectos metabólicos
6	Maturity-onset diabetes of the young and hepatic adenomatosis	Iwen et al (2013).	Sanger secuenciación HNF1A	Caso individual	Novedosa mutación Q495X asociada con enfermedad hepática
7	In silico analysis of HNF1A missense VUS	Alqurashi (2025).	Análisis in silico	Variantes HNF1A VUS	Identificó cuatro variantes probablemente patogénicas
8	Características clínicas de los subtipos raros de MODY.	Shields B. W., (2020).	Revisión clínica/genética	Pacientes con MODY10 y MODY12	Descripción de heterogeneidad

9	Causal variants in MODY – systematic review	Kavitha, (2021).	Revisión literatura Sanger/WES/NGS	239 estudios	Catálogo 1 017 variantes; GCK y HNF1A más frecuentes
10	Tecnologías de secuenciación de nueva generación en la investigación de la diabetes.	Sonda, (2022).	Revisión NGS/WES	Revisión global	Importancia creciente de NGS en diagnóstico e investigación
11	Caracterización estructural y biofísica de HNF1A.	Laakso, (2022).	Estudios estructurales	Moléculas HNF-1A purificadas	Mutaciones afectan estructura y función transcripcional
12	Epidemiología y patogénesis molecular del MODY.	Fajans et al, (2020).	Revisión general	Global	Resumen de prevalencia, genes y terapias
13	The spectrum of HNF1A gene mutations MODY-3 phenotype	Özen, (2017).	Sanger/NGS	Pacientes turcos	Catálogo variado de mutaciones HNF1A y efecto fenotípico
14	La secuenciación dirigida identifica variantes nuevas en genes MODY comunes y raros.	Santana et al., (2019).	Panel tNGS Brasil	102 sin diagnóstico previo	Diagnóstico genético en 12.7 %; establece base para panel ampliado
15	Variant interpretation lessons from gnomAD	Gudmundsson et al., (2021)	Bases de datos poblaciones	GnomAD	Guía para interpretar variantes en enfermedades monogénicas
16	A novel GCK large genomic rearrangement in a patient with MODY-2 detected by clinical exome	Concolino et al., (2022).	Clinical exome sequencing	1 paciente con sospecha de MODY-2	Identificación de una nueva reordenamiento en el gen GCK; útil para diagnóstico de MODY-2

Discusión

En Brasil, se utilizó un panel dirigido de secuenciación de nueva generación (NGS) en 57 pacientes con sospecha clínica de MODY, lo que permitió detectar variantes en los genes GCK y HNF1A. Este hallazgo evidenció la utilidad de esta técnica en el contexto clínico latinoamericano, mejorando la identificación precisa de mutaciones genéticas asociadas a MODY y contribuyendo a un diagnóstico más acertado (Caetano, 2015).

En Asia, el estudio de (Zhou, 2024) se analizaron una cohorte de 138 pacientes en China mediante un panel dirigido a 14 genes, logrando detectar variantes en GCK, HNF1A y HNF4A, lo que evidencia una expansión del diagnóstico molecular hacia subtipos menos frecuentes.

Por su parte, el estudio multicéntrico europeo incluyó a 249 individuos y empleó secuenciación exónica, permitiendo identificar diversos subtipos de MODY, incluidos aquellos de baja prevalencia (Papadopoulou-Marketou, 2019).

Por ejemplo, (Bircan, 2023), aplicaron paneles de NGS y WES en 100 pacientes sospechosos de diabetes monogénica, logrando un diagnóstico molecular positivo en el 35 % de los casos, incluyendo variantes previamente no descritas.

Esto evidencia el valor de la secuenciación como primer enfoque en poblaciones con alta sospecha clínica. Asimismo, el estudio de (Żurawska, 2023) permitió la identificación de variantes raras en genes no tradicionalmente asociados a MODY, como MTOR y CACNA1E, ampliando así el espectro de genes candidatos.

Otra aportación relevante fue la de Gomes Porras (2024), quienes emplearon un panel de 482 genes (MonDiabV4) en individuos sin variantes en genes MODY clásicos, identificando nuevos genes

candidatos para MODY no resuelto o "MODY". Esto sugiere que el uso de paneles ampliados puede aumentar la tasa de diagnóstico genético.

En cuanto a estudios familiares, demostraron que variantes en HNF1A, analizadas mediante pruebas genéticas y tolerancia oral a la glucosa, se correlacionan con un inicio más temprano de la diabetes y alteraciones metabólicas significativas. Igualmente, los estudios estructurales y de modelado molecular, muestran cómo mutaciones puntuales alteran la conformación de la proteína HNF1A, afectando su función transcripcional.

Efectividad de las técnicas de diagnóstico molecular

En los estudios revisados, las técnicas de diagnóstico molecular permitieron identificar con precisión mutaciones en genes clave como GCK, HNF1A y HNF4A, e incluso en subtipos menos frecuentes, lo que a su vez facilitó la confirmación de diagnósticos clínicos y la prevención de tratamientos inadecuados (Fajans, 2020). A diferencia de los métodos convencionales, como la secuenciación Sanger, la secuenciación de nueva generación (NGS) ofreció una mayor sensibilidad, rapidez y cobertura genética, de modo que incrementó su utilidad en la práctica clínica (Sonda, 2022). Además, su eficacia en diferentes contextos geográficos evidenció que podía adaptarse y aplicarse a nivel global, aunque todavía existían desigualdades en su disponibilidad (Glotov, 2020).

Complicaciones en el estudio

En América Latina, los principales retos estuvieron relacionados con la escasa disponibilidad de pruebas genéticas en hospitales públicos y los elevados costos que dificultaban su aplicación de manera rutinaria. A esto se sumó la limitada cantidad de laboratorios capacitados para interpretar clínicamente las variantes genéticas, así como la falta de normativas claras para el diagnóstico en menores de edad. También fue necesario considerar aspectos éticos fundamentales, como el

consentimiento informado, la confidencialidad de los resultados y la importancia de un asesoramiento profesional tanto antes como después de la prueba (Peixoto Barbosa, 2020).

Conclusiones

Los estudios analizados demostraron que las técnicas moleculares, en especial la secuenciación de nueva generación (NGS), resultaron altamente eficaces para identificar subtipos de diabetes MODY. De acuerdo con los hallazgos de esta revisión sistemática, se constató que herramientas como la NGS, la secuenciación del exoma completo (WES), la secuenciación Sanger y otras pruebas fueron esenciales para alcanzar un diagnóstico preciso de la diabetes monogénica tipo MODY. Su aplicación permitió detectar variantes patogénicas o probablemente patogénicas, incluyendo mutaciones que no habían sido reportadas previamente, lo cual incrementó la capacidad diagnóstica incluso en pacientes sin antecedentes familiares evidentes. Asimismo, la utilización de paneles multigénicos optimizados y técnicas de interpretación bioinformática elevó la tasa de diagnósticos positivos, superando en muchos casos el 30 %, lo que respaldó su incorporación en el abordaje de pacientes con diabetes de inicio temprano o atípica y contribuyó a una clasificación genética más exacta, fundamental para un adecuado asesoramiento familiar. Finalmente, se concluye que la integración de estas herramientas en los sistemas de salud debía ser una prioridad, ya que fortalecían el diagnóstico diferencial de los subtipos MODY frente a otras formas de diabetes; por ello, se recomendó impulsar políticas públicas, actualizar protocolos clínicos y capacitar al personal médico, con el fin de garantizar una atención más precisa y basada en evidencia genética.

Referencias

- Alqurashi, K. H. (2025). In silico analysis of HNF1A missense variants of uncertain significance. *International Journal of Molecular Sciences*, 28(6). doi:<https://doi.org/10.3390/ijms26083768>
- Bircan, Ö. S. (2023). Molecular diagnosis in patients with monogenic diabetes mellitus, and detection of a novel candidate gene. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 198. doi:<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110000>
- Caetano, L. d. (2015). Secuenciación de nueva generación en pacientes brasileños con MODY: un estudio piloto. *Diabetol Metab Syndr* 7. doi:<https://doi.org/10.1186/1758-5996-7-S1-A257>
- Concolino, P. T. (2022). A novel GCK large genomic rearrangement in a patient with MODY-2 detected by clinical exome sequencing. *Genes*, 13(11), 2104. doi:<https://doi.org/10.3390/genes13112104>
- De Franco, E. F. (2015). The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *The Lancet*, 386, 957–963.
- Delvecchio, M., Pastore, C., & Giordano, P. (2020). Opciones de tratamiento para pacientes con MODY: una revisión sistemática de la literatura. *Diabetes Ther.* 2020, 11, 1667–1685, 1667-1685. Retrieved from <https://link.springer.com/article/10.1007/s13300-020-00864-4>
- Fajans, S. &. (2020). Epidemiology and molecular pathogenesis of MODY. *Endocrine Reviews*, 41(3), 345–370. doi:<https://doi.org/10.1210/er.2019-00111>
- Glotov, O. S. (2020). "La secuenciación del exoma completo en niños rusos con diabetes mellitus no tipo 1 revela un amplio espectro de variantes genéticas en genes relacionados y no relacionados con MODY". *Endocrine Connections*, 9(2), 107–114. doi:<https://doi.org/10.1530/EC-19-0476>
- Gomes Porras, M. O. (2024). Molecular genetics of unresolved MODY. *Endocrine Abstracts*, 386.
- Greeley SAW, P. M. (2022). The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, 23(8), 1188–1211. doi:<https://doi.org/10.1111/pedi.13426>
- Gudmundsson, J. O. (2021). Variant interpretation lessons from gnomAD. *Nature Genetics*, 53(3), 301-309. doi:<https://doi.org/10.1038/s41588-021-00792-x>
- Hattersley A, G. A.-C. (2018). Guías de consenso de prácticas clínicas ISPAD 2018: El diagnóstico y manejo de la diabetes monogénica en niños y adolescentes. *Pediatric Diabetes*, 47-62.
- Iwen, K. L. (2013). Maturity-onset diabetes of the young and hepatic adenomatosis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(6). doi:<https://doi.org/10.1210/jc.2012-3836>

- Johansson S, I. H. (2012). Secuenciación del exoma y pruebas genéticas para MODY. *Plos Uno.*, 7(5). Retrieved from <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038050>
- Kavitha, S. R. (2021). Causal variants in MODY. *ournal of Diabetes Investigation.*, 12(5), 837-850. doi:<https://doi.org/10.1111/jdi.13860>
- Kettunen, J. M. (2021). A multigenerational study on phenotypic consequences of HNF1A-MODY. *Diabetologia.*, 678–689. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05631-z>
- Laakso, M. R. (2022). Structural/biophysical characterization of HNF1A. *Protein Science*, 31(5), e4283. doi:<https://doi.org/10.1002/pro.4283>
- Özen, S. Ç. (2017). The spectrum of HNF1A gene mutations in patients with MODY-3 phenotype. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.*, 30(7), 739-745. doi:<https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0278>
- Papadopoulou-Marketou, N. C.-G. (2019). Maturity-onset diabetes of the young (MODY): A diagnostic challenge. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, 1(26).
- Peixoto Barbosa, R. R. (2020). Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 12(1), 50. doi:10.1186/s13098-020-00557-9
- Sánchez Malo, M. J. (2019). Diabetes tipo MODY-3, no todo debut es diabetes tipo 1. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición.*, 66(4), 271–272.
- Shields, B. W. (2020). Clinical features of rare MODY subtypes. *Diabetes Care.*, 43(2), 252–259. doi:<https://doi.org/10.2337/dc19-1740>
- Silva, A. P.-R. (2019). Targeted sequencing identifies novel variants in common and rare MODY genes. *Molecular Genetics & Genomic Medicine.*, 7(12), e962. doi:<https://doi.org/10.1002/mgg3.962>
- Skoczek, D. D.-T. (2021). Diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes: nuevos enfoques para el modelado de enfermedades. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*, 22(14). Retrieved from <https://doi.org/10.3390/ijms22147553>
- Sonda, I. N. (2022). Next-generation sequencing technologies in diabetes research. *Frontiers in Endocrinology.* doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1012459>
- Stoneking, D. Y. (2020). Whole exome sequencing reveals novel candidate gene variants for MODY. *American Journal of Human Genetics.*, 106(3), 287-299. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.01.005>
- Tshivhase, A. M. (2021). Diagnosis and Treatment of MODY: An Updated Mini Review. *Applied Sciences.*, 9436. doi:<https://doi.org/10.3390/app11209436>

- Urakami, T. (2019). Diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes (MODY). *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 1047–1056. doi:<https://doi.org/10.2147/DMSO.S179793>
- Yahaya T, U. S. (2020). Genetics and Pathophysiology of Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY): Review of Current Trends. *Med J.*, 35(3).
- Zhang, H. C. (2021). Diabetes monogénica: una puerta de entrada a la medicina de precisión en diabetes. *Revista de investigación clínica.*, 131(3). Retrieved from <https://doi.org/10.1172/JCI142244>
- Zhou, H. L. (2024). Diagnostic accuracy of the MODY Probability Calculator in Chinese patients with early-onset diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*, 15(3), 430-437. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38562131/>
- Żurawska, A. J. (2023). Identification of rare variants in candidate genes associated with MODY. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders.*, 1234–1245. doi:<https://doi.org/10.1007/s40200-023-01312-3>