



# Revista Médica de Rosario

PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL DEL CÍRCULO MÉDICO Y SUS SOCIEDADES FILIALES

VOLUMEN 92, Nº 1

ENERO - ABRIL 2026

## ÍNDICE / CONTENTS

### EDITORIAL / EDITORIAL

- "Sobre sepsis y genes..., ficción y realidad" ..... 6  
 "On sepsis and genes... fiction and reality"  
 OSVALDO F. TEGLIA

### TRABAJOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

- ¿Un tratado internacional sobre pandemias? Un análisis bibliométrico ..... 10  
*An international treaty on pandemics? A bibliometric analysis*

MIGUEL GALLEGOS, MAURICIO CERVIGNI, PEDRO SOTOMAYOR, TOMÁS CAYCHO-RODRÍGUEZ, MARLON ELÍAS  
 LOBOS-RIVERA, PABLO MARTINO, ANASTASIA RAZUMOVSKIY, WALTER L. ARIAS GALLEGOS

- Pronóstico del cáncer colon según la deficiencia en la reparación de la incompatibilidad  
 de ADN e inestabilidad microsatelital en adultos. Revisión sistemática ..... 16  
*Colon cancer prognosis based on DNA mismatch repair deficiency and  
 microsatellite instability in adults. Systematic review*

JOE KELLER SÁNCHEZ-SALGADO, NYCOLE ALEXANDRA AMANCHA VARGAS, JOSÉ SEBASTIAN JIMÉNEZ CALDERÓN,  
 JORGE SEBASTIAN CORONEL MONTERO, FABRICIO GUERRERO ORTIZPE

- Avances recientes en la caracterización de la diabetes tipo 1 y LADA:  
 hacia una mejor comprensión del espectro autoinmune ..... 25

*Recent advances in the characterization of type 1 diabetes and LADA:  
 towards a better understanding of the autoimmune spectrum*

ANTONELLA PACINI, JULIA I. SIDOR, MARÍA BUREU, ROCÍO STAMPONE, JAVIER CHIARPENELLO, MELINA CASADO,  
 MARÍA ANA FINA Y SILVINA R. VILLAR

\* (el índice continúa en página 4 y 5)

Indizada en EMBASE, LILACS, LATINDEX, SIIC Data Bases,  
 MedicLatina, Biomedical Reference Collection y  
 Emerging Sources Citation Index (ESCI)

SANTA FE 1798, S2000AUB ROSARIO, SANTA FE, ARGENTINA.



# Revista Médica de Rosario

PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL DEL CÍRCULO MÉDICO Y SUS SOCIEDADES FILIALES

VOLUMEN 92, Nº 1

ENERO - ABRIL 2026

## COMITÉ EDITORIAL

### Director:

Dr. JAVIER CHIARPENELLO  
Jefe del Servicio de Endocrinología  
del Hospital Provincial del Centenario de Rosario  
Miembro de la Sociedad Latinoamericana  
de Endocrinología Pediátrica  
Integrante del Comité de Expertos en Osteoporosis  
y Osteopatías Médicas de la Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

### Subdirector:

Dra. ANA LAURA BAELLA  
Médica endocrinóloga del Servicio de Endocrinología  
del Hospital Provincial del Centenario.  
Instructora de la Concurrencia de Endocrinología  
del Hospital Provincial del Centenario

### Miembros:

Dr. OSCAR BOTTASSO  
Director del Instituto de Inmunología,  
Facultad de Ciencias Médicas,  
Universidad Nacional de Rosario

Dr. LUIS PABLO CARDONNET  
Profesor Adjunto de Clínica Médica  
Facultad de Ciencias Médicas - UNR

Dr. GUILLERMO CARROLI  
Director Científico del Centro Rosarino  
de Estudios Perinatales  
(Centro Colaborador de la OMS)

Dr. ALEJANDRO GARCÍA  
Fellow del American College of Physicians (FACP)  
Miembro de Honor Extranjero de la Sociedad  
de Medicina Interna del Uruguay

Dr. EZEQUIEL M. PALMISANO  
Médico especialista en Cirugía General  
Co-Director Licenciatura en Instrumentación Quirúrgica, IUNIR

Dr. GUSTAVO PETRONI  
Director Médico  
Grupo Gamma, Rosario

Dra. MALÉN PIJOÁN  
Especialista Jerarquizada y Consultora Nacional en Urología  
(Sociedad Argentina de Urología)  
Especialista en Andrología

Dr. OSVALDO F. TEGLIA  
Prof. Adj. a Cargo. Enfermedades Infecciosas Facultad  
Ciencias Biomédicas. Universidad Austral Pilar. Bs. As.

### Secretario de Redacción:

Dr. ROBERTO PARODI  
Profesor Adjunto de Clínica Médica  
Facultad de Ciencias Médicas - UNR

### Sede:

CÍRCULO MÉDICO DE ROSARIO  
Santa Fe 1798, (2000) Rosario, SF, Argentina  
Tel.: (0341) 421-0120 / Fax: (0341) 425-9089  
Correo electrónico: rmr@ciculomedicorosario.org  
Web: www.ciculomedicorosario.org

## JUNTA EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Dr. JORGE CANNATA ANDÍA  
Profesor de Medicina, Universidad de Oviedo  
Instituto Reina Sofía de Investigación  
Hospital Universitario Central de Asturias, España

HUGO BESEDOVSKY  
*The Institute of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty, Philipps University,  
Marburg, Germany*

ADRIANA DUSSO  
*Associate Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism  
and Lipid Research; Washington University School of Medicine, St. Louis, EE. UU.*

INGRID M. LIBMAN, M.D., Ph.D.  
*Associate Professor, Pediatric Endocrinology and Diabetes  
Pittsburgh University;  
Investigadora, Children's Hospital,  
Pittsburgh (PA), USA*

Dr. JORGE LUIS A. MORALES-TORRES  
Jefe de la Clínica de Osteoporosis del Hospital Aranda de la Parra, México  
Miembro del Comité de Asesores Científicos de la International Osteoporosis  
Foundation

Dr. SANTIAGO PALACIOS  
Director del Instituto Palacios de Salud de la Mujer. Madrid, España

ADRIANA DEL REY  
*The Institute of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty, Philipps University,  
Marburg, Germany*

Dr. EDUARDO RUIZ CASTAÑÉ  
Director del Servicio de Andrología de la Fundación Puigvert  
Miembro del Comité Ejecutivo de la Academia Europea de Andrología

Dr. JOSÉ R. ZANCHETTA  
Profesor Titular en la Maestría de Osteología y Metabolismo Mineral;  
Director de la Maestría en Osteología y Metabolismo Mineral  
Universidad del Salvador; Buenos Aires, Argentina

Dr. RODOLFO REY  
Investigador Principal de CONICET y Director, Centro de Investigaciones  
Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET - FEI - División de  
Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Profesor Adjunto de Biología  
Celular, Histología, Embriología y Genética, Facultad de Medicina,  
Universidad de Buenos Aires

[www.revistamedicaderosario.org](http://www.revistamedicaderosario.org)

La versión virtual de la Revista Médica de Rosario también  
es accesible desde el sitio del Círculo Médico de Rosario en Internet:

<<http://www.ciculomedicorosario.org/>>

Están allí los contenidos desde el año 2008 hasta el presente.

Los artículos aparecen en formato pdf  
y pueden bajarse desde la página en forma gratuita.

El ISSN de la versión electrónica es 1851-2135

La Revista Médica de Rosario es el órgano científico del Círculo Médico de Rosario (Argentina) y de sus sociedades filiales; fue fundada en 1911. Aparecen 3 números por año. Es distribuida gratuitamente a los socios del CMR, y se envía además a instituciones médicas y bibliotecas nacionales y extranjeras; es también instrumento de canje de la Biblioteca del CMR. Aceptará para su publicación trabajos redactados en castellano, que aborden aspectos clínicos o experimentales dentro de la Medicina que puedan considerarse de utilidad e interés para la comunidad científica. Dichos trabajos habrán de ser inéditos, cumplir los requisitos uniformes para las publicaciones biomédicas y estar comprendidos en algunas de las secciones de la revista (Artículos originales, Artículos de revisión, Comunicaciones breves, Informes de casos, Editoriales, Cartas al Director, Comentarios bibliográficos, Miscelánea). Las Instrucciones para Autores aparecen en el 3er número de cada año, y pueden consultarse en el sitio de la revista en Internet.

Esta Revista es una publicación de acceso abierto (Open Access). Puede visitarse en su página en Internet, a través del sitio del Círculo Médico de Rosario ([www.circulomedicorosario.org](http://www.circulomedicorosario.org)) o directamente por medio de la dirección URL de la revista. No se requiere código de acceso. Los artículos están en formato PDF y pueden ser bajados gratuitamente. Pueden ser citados y reproducidos total o parcialmente, con el único requisito de que se cite la fuente (apellido e iniciales del autor principal, seguidos de et al. si hay más de un autor, luego el título del artículo, el nombre abreviado de la publicación (Rev Med Rosario), seguido del volumen, paginación inicial-final, y año.

### COMISIÓN DIRECTIVA CÍRCULO MÉDICO DE ROSARIO PERÍODO 2026-2028



#### **Presidente**

Dr. HÉCTOR E. RUIZ

#### **Vicepresidente**

Dr. JOSÉ L. FEDELE

#### **Secretario General**

Dr. JORGE NÁGEL

#### **Tesorero**

Dr. PABLO G. WEISS

#### **Secretaria de Actas**

Dra. CHRISTIÁN M.R. LUPO

#### **Pro Secretario**

Dr. GABRIEL ARANALDE

#### **Pro Tesorero**

Dr. GUSTAVO J. STAFFIERI

#### **Vocales Titulares**

Dr. SEBASTIÁN ANSALDI

Dr. DOMINGO CERA

Dr. JAVIER CRISCI

Dr. HUGO I. PERETTI

Dra. DÉBORAH SYLVESTRE BEGNIS

#### **Vocales Suplentes**

Dr. JAVIER BEJER

Dr. GABRIEL BERCOVICH

Dra. LEONOR EGUREN

Dra. GRACIELA ORTIIZ

#### **Director de Publicaciones**

Dr. JAVIER CHIARPENELLO



## SOCIEDADES FILIALES DEL CÍRCULO MÉDICO DE ROSARIO

### SOCIEDADES

### PRESIDENTES

---

|   |                                  |
|---|----------------------------------|
| Sociedad de Cardiología                           | Dr. Ariel Quiroga                |
| Asociación de Cirugía                             | Dr. Oscar Scavuzzo               |
| Asociación de Cirugía Plástica                    | Dr. Juan José Galli              |
| Sociedad de Colonoproctología                     | Dr. Marcelo Pollastri            |
| Asociación de Diag. x Imágenes                    | Dra. Rocio Aparicio              |
| Sociedad de Endocrinología                        | Dra. María Susana Olguin         |
| Asociación Rosarina de Endoscopía Digestiva       | Dr. Rodrigo Román                |
| Sociedad de Flebología                            | Dr. Martín Mazzurco              |
| Asociación de Gastroenterología                   | Dra. Florencia Tubino            |
| Sociedad de Geriátría                             | Dr. José Alberto Trop            |
| Asociación de Hematología                         | Dra. Mariana Siccardi            |
| Asociación de Hipertensión Arterial               | Dr. Gustavo López González       |
| Sociedad de Infectología                          | Dra. Carolina Subirá             |
| Asociación de Mastología de Rosario               | Dr. Gonzalo Tabares              |
| Asoc. Rosarina de Med. del Deporte y el Ejercicio | Dr. Marcelo Montrasi             |
| Sociedad de Med. Física y Rehab.                  | Dr. Mauro Nicolás Guzzardo       |
| Asociación de Medicina Interna                    | Dr. Domingo Cera                 |
| Sociedad de Medicina Legal de Rosario             | Dr. Germán Sánchez Caranicolis   |
| Asociación de Med. Transfusional                  | Dra. Alejandra Matteaccio        |
| Asociación de Nefrología                          | Dra. María Laura Benitez         |
| Sociedad de Neumonología                          | Dr. Ricardo A. Oyola             |
| Sociedad de Neurología y Neurocirugía             | Dra. Carolina Mainella           |
| Asociación de Obst. y Ginecología                 | Dra. María Alejandra Di Gregorio |
| Sociedad de Oftalmología                          | Dr. Gustavo Schlaien             |
| Asociación de Oncología                           | Dr. Nicolás Mainardi             |
| Asoc. Rosarina Ortop. y Traumatología             | Dr. Santiago Harte               |
| Sociedad de O.R.L.                                | Dr. Héctor Ruiz                  |
| Asociación de Patología y Citopatología           | Dr. Martín Mondino               |
| Asociación de Psiquiatría                         | Dra. Belén Gonella               |
| Asociación de Reumatología                        | Dr. Norberto J. Quagliatto       |
| Asociación de Terapia Intensiva                   | Dra. Laura Bergallo              |
| Asociación de Ultrasonografía                     | Dra. Soledad Palavecino          |
| Asociación de Directores Médicos de Rosario       | Dr. Fabio Ghezzi                 |



# Revista Médica de Rosario

PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL DEL CÍRCULO MÉDICO Y SUS SOCIEDADES FILIALES

VOLUMEN 92, Nº 1

ENERO - ABRIL 2026

## ÍNDICE / CONTENTS

### EDITORIAL / EDITORIAL

- "Sobre sepsis y genes..., ficción y realidad" ..... 6  
*"On sepsis and genes... fiction and reality"*  
 OSVALDO F. TEGLIA

### TRABAJOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

- ¿Un tratado internacional sobre pandemias? Un análisis bibliométrico ..... 10

*An international treaty on pandemics? A bibliometric analysis*

MIGUEL GALLEGOS, MAURICIO CERVIGNI, PEDRO SOTOMAYOR, TOMÁS CAYCHO-RODRÍGUEZ, MARLON ELÍAS  
 LOBOS-RIVERA, PABLO MARTINO, ANASTASIA RAZUMOVSKIY, WALTER L. ARIAS GALLEGOS

- Pronóstico del cáncer colon según la deficiencia en la reparación de la incompatibilidad de ADN e inestabilidad microsatelital en adultos. Revisión sistemática ..... 16

*Colon cancer prognosis based on DNA mismatch repair deficiency and microsatellite instability in adults. Systematic review*

JOE KELLER SÁNCHEZ-SALGADO, NYCOLE ALEXANDRA AMANCHA VARGAS, JOSÉ SEBASTIAN JIMÉNEZ CALDERÓN,  
 JORGE SEBASTIAN CORONEL MONTERO, FABRICIO GUERRERO ORTIZPE

- Avances recientes en la caracterización de la diabetes tipo 1 y LADA: hacia una mejor comprensión del espectro autoinmune ..... 25

*Recent advances in the characterization of type 1 diabetes and LADA: towards a better understanding of the autoimmune spectrum*

ANTONELLA PACINI, JULIA I. SIDOR, MARÍA BUREU, ROCÍO STAMPONE, JAVIER CHIARPENELLO, MELINA CASADO,  
 MARÍA ANA FINA Y SILVINA R. VILLAR

- Salud Oral y Embarazo: Evaluación de la Relación entre la Salud Bucal y la calidad de vida en Gestantes en un Centro de Atención Primaria de Trujillo – Perú ..... 44

*Oral Health and Pregnancy: Evaluation of the Relationship between Oral Health and Quality of Life in Pregnant Women in a Primary Care Center in Trujillo – Peru*

NICOLE KIMBERLY MEDINA VALERA, MARISEL ROXANA VALENZUELA RAMOS, WILFREDO TERRONES CAMPOS,  
 FREDDY EMILIO TATAJE NAPURI, DARÍO EMILIANO MEDINA CASTRO, PEDRO MIGUEL DIAS MONTEIRO

---

**CASUÍSTICA / CASE REPORTS**

**Lipodistrofia parcial familiar tipo 3 asociada a mutación en *PPARG*:  
desafío diagnóstico en una adolescente con insulinoresistencia severa** ..... 53

***Familial partial lipodystrophy type 3 associated with *PPARG* mutation:  
diagnostic challenge in an adolescent with severe insulin resistance***

DR. JAVIER CHIARPENELLO, DRA. CAROLINA MARÍA BARBOSA, DRA. ANA LAURA BAELLA,  
DRA. BRENDA FANELLI, DRA. FLORENCIA PASSET

**MISCELÁNEA / MISCELLANY**

**Fantasías con el *Cello*. El maestro que partió sin diagnóstico** ..... 60

***Fantasies with the Cello. The master who left without a diagnosis***

DR. OSCAR BOTTASSO

**El médico de estagira** ..... 65

***The physician of stagira***

ALBERTO ENRIQUE D'OTTAVIO



## "SOBRE SEPSIS Y GENES..., FICCIÓN Y REALIDAD"

OSVALDO F. TEGLIA<sup>1</sup>

1- Médico Especialista en Clínica Médica e Infectología.

El 24 de diciembre de año 1938, no fue una noche buena más para Jorge Luis Borges. Luego de finalizada su jornada laboral en la Biblioteca Miguel Cane del porteño barrio de Boedo y tras una presurosa remontada; al subir la escalera de cierto edificio <sup>1</sup>, el autor del Aleph se golpeó la cabeza con el filo de una ventana entre abierta y sufrió una herida cortante; aparentemente menor, pero que se le infectó y ocasionó una septicemia. Estuvo internado durante varias semanas en un hospital; pugnando con reciedumbre entre la vida y la muerte.<sup>1</sup>

Debieron pasar quince años para que el accidente de la ventana y su posterior infección, se vieran plasmados sin vericuetos en un hecho literario de trascendencia universal.<sup>1,2</sup> Aquella experiencia traumática, fue situada como acontecimiento central en su famoso cuento: "El sur". Último cuento de puño y letra del célebre escritor; antes de quedarse ciego; y según el mismo dijera más tarde: "Quizá. Su mejor cuento". Allí conviven alucinaciones y épica, simetrías y leves anacronismos, entrelazados con el "*criollismo voluntario*" de su personaje central: un tal Juan Dahlmann; un bibliotecario – como también lo era Borges, cuando se accidentó.

Dice la obra, que Dahlmann sufrió una herida en la cabeza "*con la arista de un batiente recién pintado que alguien se olvidó de cerrar*".<sup>2</sup> La herida condujo al protagonista de "El Sur" a un hospital, donde permaneció internado muy comprometido con un cuadro de fiebre, pesadillas, y hasta estupor. Cuando inesperadamente sobrevivió y ya se estaba recuperando, un cirujano se presentó y le espetó "*que había estado a punto de morir de una septicemia*", Dahlmann; convaleciente o en sus sueños; emprende su

derrotero final rumbo a una estancia familiar en el sur. Cerca de ese lugar, en una pulpería-almacén; de los tantos que solían poblar el sublime e inmenso estepario pampeano, encuentra la muerte - *o su eterna liberación al poder elegirla* - tras un feroz duelo gauchesco a cuchillo.<sup>2</sup>

Encumbrados especialistas pusieron nombres y corroboraron que la ceguera padecida por Borges era hereditaria; entre ellos el prestigioso Dr. Enrique Malbran,<sup>3</sup> quien afirmara que la ceguera del escritor de las "dos orillas"; como lo llamara Beatriz Sarlo, era debida a una miopía degenerativa. Con certidumbre, es posible afirmar que la ceguera que acompañó al genial autor hasta el final de sus días, era de origen genético: puesto que su padre, su abuela, su bisabuelo y hasta su tatarabuelo inglés William Haslam; pastor metodista, habían padecido idéntico cuadro y murieron ciegos. Este subscriptor infiere con prudencia; que quizás, el talentoso escritor rioplatense no portaba los genes imprescindibles para el desarrollar un síndrome séptico fatal. Ya que en etapa pre penicilínica – las sulfonamidas eran los únicos antibióticos que estaban disponibles para su uso clínico en 1938– y desde la desvencijada cama de algún hospital, Borges pudo sobrellevar con éxito aquel episodio septicémico.

La sepsis se define como una respuesta inflamatoria sistémica exagerada a las infecciones, acompañada de disfunción orgánica. Esta disfunción orgánica, muchas veces toma el control evolutivo de la enfermedad y conduce a inexorable óbito. Es reconocida como una prioridad mundial y su incidencia en adultos se estima en aproximadamente 189 casos por cada 100.000 personas por año.<sup>4,5</sup>

\* Dirección de correo electrónico: ofteglia@gmail.com

Esta; muchas veces luctuosa enfermedad; afecta cada año a alrededor de 50 millones de personas en todo el mundo, la mitad de las cuales son niños y menores de 19 años.<sup>6</sup> En la actualidad se ha constituido en una significativa causa de muerte entre pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos. A pesar del conocimiento de su fisiopatología, de los avances en el diagnóstico y tratamiento, la sepsis continúa siendo una de las principales causas de muerte a nivel mundial; conservando elevada letalidad. Como si esto fuera poco, su incidencia ha estado aumentando en los últimos años.<sup>7</sup>

Si bien puede afectar a cualquier persona, ancianos, niños pequeños, embarazadas y pacientes con enfermedades crónicas tienen una mayor propensión a padecerla. Ciertas condiciones de salud, como diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y cáncer, constituyen factores de riesgo importantes para la sepsis.<sup>8</sup> La acrecentada resistencia a los antimicrobianos es otro factor de riesgo adicional y trascendente, que puede determinar falta de respuesta clínica al tratamiento de una infección y evolución rápida a sepsis y choque séptico.

La sepsis puede ser causada por infecciones bacterianas, pero también puede ser consecuencia de otros agentes, como virus, parásitos u hongos. **La sepsis viral es un hecho bien conocido desde mucho antes de la pandemia de COVID-19.**<sup>9</sup> En los niños, muchas afecciones virales se asocian con disfunción orgánica como resultado de la infección, por ejemplo: choque por enterovirus, choque hemorrágico por dengue, bronquiolitis grave y gastroenteritis viral. También, ciertos parásitos (anemia palúdica grave) o afecciones inflamatorias postinfecciosas (síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19), pueden promover sepsis.<sup>9</sup>

Un estudio prospectivo realizado en el sudeste asiático, mostró que los virus representaron el 76% de los casos de sepsis documentados en niños.<sup>10</sup> Los más comúnmente identificados en este estudio fueron el virus del dengue (27%), seguido de rinovirus (23%), virus de la influenza (14%) y virus sincitial respiratorio (12%). A nivel mundial, el virus del herpes simple y los enterovirus son las causas virales más comunes de sepsis neonatal, y enterovirus, parechovirus humanos -género dentro de la familia Picornaviridae- (sobre todo HPeV-A3) y virus de la influenza son las principales causas de sepsis viral en niños pequeños.<sup>10</sup>

A pesar de los potentes antimicrobianos disponibles, de los avances en las técnicas de soporte hemodinámico,

renal y respiratorio desde las unidades de cuidados intensivos, así como de algunos recientes tratamientos para modular la respuesta inflamatoria como es la proteína C activada, la mortalidad de la sepsis y el shock séptico continúan siendo sorprendentemente elevadas.

Si bien, la resucitación precoz y un tratamiento antibiótico adecuado oportuno son cruciales en disminuir la mortalidad, muchos pacientes correctamente tratados igualmente fallecen.<sup>11</sup> En muchos de ellos, las enfermedades, y/o las condiciones de riesgo previas explican su fatal pronóstico. **No obstante, en no pocos casos no es posible encontrar una explicación clara al ¿por qué?: algunos pacientes que sufren una sepsis evolucionan mal, progresando a shock séptico mientras que otros -con similares estándares de condiciones previas y terapéutica- no lo hacen y se recuperan sin secuelas de la afección. Tal cual lo trata de esbozar la historia inicial de este Editorial; la genética, ha estado tratando de encontrar algunas respuestas a dicha pregunta.**<sup>11,12</sup>

**La sepsis y la respuesta inmunitaria a la infección tienen un componente genético indudable, y la literatura científica se empeña en señalar esta realidad. Se ha puesto en evidencia de que alrededor del 10 % de los genes humanos codifican mediadores inmunitarios relacionados a la sepsis.**<sup>13</sup> Un estudio reveló que adultos adoptados, tienen un riesgo casi cinco veces mayor de mortalidad relacionada con infección, si uno de sus padres biológicos murió a causa de una infección.<sup>14</sup>

**Los factores genéticos pueden influir, y condicionar la susceptibilidad y gravedad del síndrome séptico.** La sepsis tiene múltiples vías genéticas gatilladoras de sí misma, que involucran a enzimas, distintos mediadores y proteínas codificadas por una pléthora de genes; convirtiendo **a esta enfermedad en poligénica, tal cual lo es la hipertensión.**

Ciertas variaciones en los genes involucrados en la respuesta inmune: tal un amplio espectro de proteínas inmunitarias, la codificación de citocinas, de receptores tipo Toll y de factores de coagulación (fibrinógeno), han sido asociados con mayor riesgo y gravedad de sepsis.<sup>15</sup> La variabilidad y los diferentes fenotipos de sepsis, sugieren que el riesgo proviene de muchos genes, cada uno de ellos aportante de un pequeño; pero ciertamente letal efecto negativo. **La dominancia de tal efecto, es asumido como mas influyente al que preanuncian ciertas enfermedades cardiovasculares y algunos cánceres.**<sup>15</sup>

Más recientemente, se han realizado estudios de asociación con todo el genoma -(GWAS) Estudio de

Asociación del Genoma Completo— (por sus siglas en inglés) en pacientes con neumonía o sepsis.<sup>17</sup> El mencionado, encontró genes involucrados en una variedad de funciones, incluyendo funciones inmunes, metabólicas, vasculares y de señalización. Las variantes genéticas relacionadas con el sistema inmunitario pueden contribuir al éxito o la fracaso en el control de una infección generalizada. Este estudio encontró algunos genes asociados a sepsis, en particular el gen FER; que regula la adhesión entre células y media la señalización desde la superficie celular hasta el citoesqueleto a través de receptores de factores de crecimiento, también el gen DRD1; un receptor acoplado a proteína G que estimula la adenilato ciclasa y ayuda a mediar el tono vascular y el IGF-1; un potente activador de la vía de señalización de AKT (grupo de enzimas que participan en varios procesos relacionados con el crecimiento y la supervivencia celular) y un potente inhibidor de la apoptosis.<sup>17,18</sup>

**Entre las muchas variantes genéticas asociadas con la sepsis, cada individuo tendrá un subconjunto de ellas con la consiguiente traducción clínica por tal pertenencia.** Esto lleva a que sujetos predispuestos, tengan diferentes fenotipos de sepsis. De esta manera los pacientes pueden desarrollar distintas disfunciones fisiológicas u orgánicas. Por ejemplo, un paciente puede cumplir los criterios de sepsis y tener frecuencia cardíaca y respiratoria anormales como hechos dominantes, mientras que otro puede sufrir de hipotermia y leucopenia, en tanto un tercero podrá definir su pronóstico por una disfunción renal aislada grave, en tanto que un cuarto fallece por hipotensión refractaria a todo tratamiento más trombocitopenia. Si bien algunas de estas diferencias se asocian al agente infeccioso, la **variabilidad genética individual está detrás de ellas.**

Actualmente, conocer los GWAS en sepsis, representa un desafío científico; y tal vez un futuro promisorio en el manejo de pacientes infectados. **Saber sobre el efecto genético acumulativo podrá eventualmente ser utilizado para crear un perfil de riesgo séptico individual,** que permita mejorar el pronóstico a través del diagnóstico oportuno y eficaces tratamientos; como ya ocurre con ciertos tipos de cánceres. En dicho escenario, la medicina genéticamente individualizada o de precisión; como

también se le llama ahora; podrá utilizarse para adaptar la terapia a las variantes genéticas particulares de cada individuo séptico.<sup>17</sup> De un modo similar a como está ocurriendo con la quimioterapia contra ciertos cánceres, en donde se tiene en cuenta la variedad de mutaciones de los pacientes.

Los GWAS deberían poder ayudar a identificar los puntos de control de la sepsis; así como lo han hecho con el cáncer de mama. En dicha patología; los estudios utilizando GWAS, ponen de manifiesto una alta asociación de ciertos genes en mujeres portadoras de los mismos, con un riesgo de por vida de padecer cáncer de mama.<sup>17</sup>

Los GWAS podrán crear puntuaciones de riesgo poligénico de sepsis, brindándole así a la medicina más herramientas para enfrentarla; y a los pacientes umbrales sensibles para reconocerla a tiempo y mejorar su pronóstico.

Sabemos; sin dudas, por Adolfo Bioy Casares (“Borges”. Destino, 2006) y hasta por su propia autobiografía publicada en 1970, **de que Borges sufrió una septicemia después de la navidad de 1938.**<sup>18</sup> Tal vez, su determinación genética le permitió sobrellevarla, en época de escasos antimicrobianos. En cambio, no conocemos con certeza sobre la suerte que finalmente corrió el bibliotecario Dahlmann en su cuento. El autor de “El Sur”, logra inducirnos una incógnita magistral: Quizás; el duelo gauchesco en El Sur no ocurrió realmente, y se trató del final soñado por Dahlmann durante su letargo séptico fatal. Un párrafo de la genial obra da pistas al respecto, diciendo: “...morir en una pelea a cuchillo, a cielo abierto y acometiendo, **hubiera sido una liberación para él, una felicidad y una fiesta, en la primera noche del sanatorio, cuando le clavaron la aguja. Sintió que si él, entonces, hubiera podido elegir o soñar su muerte, ésta es la muerte que hubiera elegido o soñado**”.<sup>2</sup>

Si bien la ficción fue el principal métier de Borges, también plasmó declaraciones estentóreas sobre la realidad. Por ejemplo en su ensayo “El tamaño de mí esperanza” (1926); se lee: “*Nuestra realidad vital es grandiosa y nuestra realidad pensada es mendiga*”. Este Editorial intentó evocar la realidad del episodio séptico vivido por el influyente escritor y verter alguna luz sobre el substrato genético de la sepsis, a la vez que procuró recrear una de las ficciones borgianas más notorias; su cuento “El Sur”.

## BIBLIOGRAFIA

1. Zunini Patricio. "Las dos muertes de Jorge Luis Borges". Infobae cultura: <https://www.infobae.com/cultura/2021/06/14/las-dos-muertes-de-jorge-luis-borges/>
2. Jorge Luis Borges. "El Sur". Ficciones-Artificios (2da. parte). ISBN: 9788420633121
3. Marti Manuel Luis. La diabetes de Borges. Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes. Vol 58 num, 2: 56-88, may0- agosto 2024.
4. Tamara Hernandez-Beeftink, Beatriz Guillen-Guio, José M. Lorenzo-Salazar y col. A genome-wide association study of survival in patients with sepsis. *Critical Care* volume 26, Article number: 341 (2022).
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*.;315:801–10. 2016.
6. KE Rudd, SC Johnson, KM Agesa, et al. Incidencia y mortalidad por sepsis a nivel mundial, regional y nacional, 1990-2017: análisis para el Estudio de la Carga Mundial de Enfermedades. *Lancet*, 395, págs. 200-211, (2020).
7. Henry Geovanni Gomeza, María Teresa Rugelesa, Fabián Alberto, Jaimesb C. y col. Características inmunológicas claves en la fisiopatología de la sepsis. DOI: 10.1016/j.infect.03.001, 2014.
8. Wang HE, Shapiro NI, Griffin R., Safford MM, Judd S., Howard G. Enfermedades crónicas y riesgo de sepsis. *PLoS ONE*.;7:e48307. doi: 10.1371/journal.pone.0048307. 2012.
9. R Scott Watson, Enitan D Carrol, Michael J Carter, Niranjan Kissoon, Suchitra Ranjit, Luregn J Schlapbach The burden and contemporary epidemiology of sepsis in children, *Lancet Child Adolesc Health* 8: 670–81, 2024.
10. Red de Investigación Clínica de Enfermedades Infecciosas del Sudeste Asiático. Causas y resultados de la sepsis en el sudeste asiático: un estudio transversal multicéntrico multinacional. *Lancet Glob Health*, 5, págs. e157 - e167. (2017).
11. Garnacho Monteroa, MC. Garnacho Monterob, C. Ortiz Leybaa, T. Aldabó Pallása Polimorfismos genéticos en la sepsis. *Medicina Intensiva*. Vol. 29. Núm. 3. Páginas 185-191 (abril 2005).
12. Garnacho-Montero J, García-Garmendia JL, Barrero-Almodóvar A, Jiménez-Jiménez FJ, Pérez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med*, 31 pp. 2742-51, (2003), <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000098031.24329.10>.
13. Milo Engoren 1, \*, Elizabeth S Jewell 1, Nicholas Douville 1, Stephanie Moser 1, Michael D Maile 1, Melissa E Bauer Variantes genéticas asociadas con la sepsis.;17(3):e0265052. doi: 10.1371/journal.pone.0265052. 11 de marzo de 2022.
14. Tremelling M, Parkes M. Los análisis de asociación genómica identifican múltiples locus de susceptibilidad confirmados para la enfermedad de Crohn: lecciones para el diseño de estudios. *Inflamm Bowel Dis*. Dic;13(12):1554–60. 2007. doi: 10.1002/ibd.20239 [DOI] [PubMed] [Google Académico].
15. Rautanen A., Mills T.C., Gordon A.C., Hutton P., Steffens M., Nuamah R., Chiche J.-D., Par. ks T., Chapman S.J., Davenport E.E., et al. Genome-wide association study of survival from sepsis due to pneumonia: An observational cohort study. *Lancet Respir. Med.*;3:53–60. 2015 doi: 10.1016/S2213-2600(14)70290-5.
16. Milo Engoren 1, \*, Elizabeth S Jewell 1, Nicholas Douville 1 el al. Genetic variants associated with sepsis. *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265052> March 11, 2022.
17. Rautanen A, Mills TC, Gordon AC, Hutton P, Steffens M, Nuamah R, et al. Estudio de asociación genómica de la supervivencia a la sepsis por neumonía: un estudio de cohorte observacional. *Lancet Respir Med.*;3(1):53–60. Enero de 2015doi: 10.1016/S2213-2600(14)70290-5
18. Man M, Close SL, Shaw AD, Bernard GR, Douglas IS, Kaner RJ, et al. Más allá del análisis de marcadores únicos: análisis de genoma completo para comprender mejor la respuesta al tratamiento en la sepsis grave. *Pharmacogenomics J*. Junio;13(3):218–26. 2013. doi: 10.1038/tpj.2012.1
18. Daniel Mecca. "Una corrida por la escalera, una ventana filosa y un golpe en la cabeza: la Nochebuena que Borges casi se mata". <https://www.infobae.com/leamos/2022/06/14/una-corrída-por-la-escalera-una-ventana-filosa-y-un-golpe-en-la-cabeza-la-nochebuena-que-borges-casi-se-mata/>

## ¿UN TRATADO INTERNACIONAL SOBRE PANDEMIAS? UN ANÁLISIS BIBLIOMÉTRICO

MIGUEL GALLEGOS<sup>1\*</sup>, MAURICIO CERVIGNI<sup>2,3</sup>, PEDRO SOTOMAYOR<sup>4</sup>, TOMÁS CAYCHO-RODRÍGUEZ<sup>5</sup>, MARLON ELÍAS LOBOS-RIVERA<sup>6</sup>, PABLO MARTINO<sup>7,2,3</sup>, ANASTASIA RAZUMOVSKIY<sup>8</sup>, WALTER L. ARIAS GALLEGOS<sup>9</sup>

1. Universidad Continental, Lima, Perú.
2. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Buenos Aires, Argentina.
3. Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Argentina.
4. Universidad de Atacama, Copiapó, Chile.
5. Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.
6. Universidad Tecnológica de El Salvador, San Salvador, El Salvador.
7. Universidad Abierta Interamericana, Rosario, Argentina.
8. Arizona College of Nursing, Florida, Estados Unidos.
9. Universidad Católica San Pablo, Arequipa, Perú.

### Resumen

Se ha abierto una discusión internacional para elaborar un tratado sobre pandemias que permita mejorar la capacidad de prevención, preparación y respuesta a una futura crisis de salud internacional. Se realizó una búsqueda de documentos en la base de datos Scopus por medio de la palabra clave “pandemic treaty” y se aplicó un análisis bibliométrico sobre la información recuperada. Se recuperaron 29 documentos, la mayoría son notas de opinión y editoriales, y en menor grado, artículos. La mayoría de los trabajos se concentra en el área de medicina, y los autores proceden mayoritariamente de Estados Unidos, Reino Unido y Suiza. BMJ y Lancet son las editoriales con más publicaciones. El debate por el nuevo tratado se encuentra concentrado en algunos autores, países, instituciones, revistas y áreas temáticas, lo que limitaría la representatividad del nuevo instrumento de coordinación internacional de pandemias.

**Palabras clave:** tratado de pandemias; cooperación internacional, salud pública; gobernanza de salud internacional.

### AN INTERNATIONAL TREATY ON PANDEMIC? A BIBLIOMETRIC ANALYSIS

#### Abstract

*An international discussion has initiated the purpose of establishing a pandemic treaty that will enhance the ability to avoid, prepare for, and respond to a future global health crisis. A search for documents was carried out in the Scopus database using the keyword “pandemic treaty,” and a bibliometric analysis was applied to the information retrieved. 29 papers were retrieved; the majority are editorial and opinion notes, with a smaller number of articles. Most of the works are focused on the field of medicine, and the authors are primarily from the United States, the United Kingdom, and Switzerland. BMJ and Lancet are the publications with the most articles. The new instrument for international pandemic coordination is not as diverse as it could be because the debate about it is focused on a small number of authors, countries, institutions, journals, and subject areas.*

**Keywords:** *pandemic treaty; international cooperation; public health; international health governance.*

---

\* Dirección de correo electrónico: maypsi@yahoo.com.ar

## INTRODUCCIÓN

Durante el año 2021 se inició un debate mundial para consensuar un nuevo instrumento de política internacional sobre emergencias de salud global o futuras pandemias.<sup>1-4</sup> Este debate se deriva de las complejidades impuesta por la pandemia COVID-19, y la insuficiencia de los instrumentos de coordinación preexistentes, como el Reglamento Sanitario Internacional (RSI).<sup>1-3</sup> Tal reglamento constituye una herramienta de gestión de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual se encuentra vigente y sirve para coordinar la respuesta ante una contingencia de salud pública internacional.<sup>1</sup>

Desde entonces se ha planteado un debate público sobre el contenido y los aspectos formales que debería contemplar el nuevo tratado, y hasta el momento se reconocen algunos acuerdos centrales (Tabla 1). Si bien varios autores plantearon algunas opiniones críticas,<sup>5-9</sup> todavía falta que la discusión alcance mayor globalidad y diversidad de perspectivas. Este trabajo presenta un análisis bibliométrico de las publicaciones realizadas hasta el momento sobre el nuevo tratado de pandemias, con el objetivo de identificar hasta qué punto se trata de un debate representativo de diferentes perspectivas y países del mundo.

## MÉTODO

Se realizó una búsqueda en la base de datos Scopus,

mediante la palabra clave “pandemic treaty”, el 6 de octubre de 2022. La información recuperada fue organizada en una tabla construida ha hoc de acuerdo a ciertos indicadores bibliométricos. Posteriormente se hizo una lectura de los trabajos por parte de los autores de este estudio, para identificar los temas del debate sobre el nuevo tratado de pandemia. Como se sabe, los estudios bibliométricos permiten un análisis de la literatura científica en función de su cuantificación, áreas de solapamiento, tendencias de investigación, autores más productivos, revistas protagónicas, entre otros.<sup>10</sup>

## RESULTADOS

Se obtuvieron 29 documentos, de los cuales, 14 fueron publicados en el 2021, y 15 durante el 2022, todos en inglés (Tabla 2). Cabe mencionar que la misma búsqueda en PubMed logró recuperar 27 documentos, lo que indica una escasa productividad de trabajo sobre esta temática. Entre los documentos recuperados de PubMed y Scopus se cotejó una gran coincidencia, por lo que el análisis se concentró en los datos de Scopus. A pesar de que todavía es muy temprano para juzgar el impacto de estos documentos, algunos trabajos ya han sido citados. Sin embargo, el número de citas todavía es muy bajo, máxime si se considera la pertinencia y actualidad del debate sobre el nuevo tratado de pandemias.

**Tabla 1.** Temas de consenso para abordar el tratado sobre pandemias

|  |
|--|
| Extender la perspectiva de los derechos humanos y de salud pública                           |
| Promover una perspectiva de “Salud Global” o “Una Salud”                                     |
| Ampliar consensos y compromisos globales por parte de los gobiernos                          |
| Garantizar equidad en el acceso y distribución de los recursos sanitarios                    |
| Fomentar mayor intercambio de información científica   |
| Establecer compromisos jurídicamente vinculantes para los gobiernos                          |
| Exención de los derechos de propiedad intelectual para la producción de tecnología sanitaria |
| Fortalecer los sistemas de salud y el finamiento específico para crisis sanitarias           |
| Mejorar el sistema de información y comunicación de riesgos de salud pública                 |
| Revisar el sistema de alarma de emergencia internacional                                     |
| Promover una mayor coordinación y gobernanza internacional en salud                          |
| Enfatizar en las acciones de prevención de las pandemias                                     |
| Favorecer la coordinación con otros organismos internacionales                               |
| Proporcionar mayor autoridad a la Organización Mundial de la Salud                           |

Fuente: Gallegos<sup>1</sup>

**Tabla 2.** Documentos sobre el tratado de pandemias recuperados de Scopus

| Título   | Revista/DOI   | Citas |
|--|---|-------|
| The case for an international pandemic treaty  | The BMJ<br>doi:10.1136/bmj.n527   | 9     |
| A global pandemic treaty should aim for deep prevention  | The Lancet<br>doi:10.1016/S0140-6736(21)00948-X                         | 8     |
| A pandemic treaty for equitable global access to medical countermeasures: Seven recommendations for sharing intellectual property, know-how and technology | BMJ Global Health<br>doi:10.1136/bmjgh-2022-009709                      | 6     |
| The world must learn from COVID before diving into a pandemic treaty   | Nature<br>doi:10.1038/d41586-021-00866-7                                | 5     |
| Youth versus pandemics: The role of future generations in the pandemic treaty  | The Lancet Global Health<br>doi:10.1016/S2214-109X(21)00307-7           | 4     |
| Can geopolitics derail the pandemic treaty?  | The BMJ<br>doi:10.1136/bmj-2021-069129                                  | 4     |
| A pandemic treaty, revised international health regulations, or both?  | Globalization and Health<br>doi:10.1186/s12992-021-00779-0              | 4     |
| The futility of the pandemic treaty: Caught between globalism and statism  | International Affairs<br>doi:10.1093/ia/iia023                          | 4     |
| Pandemic treaty needs to start with rethinking the paradigm of global health security  | BMJ Global Health<br>doi:10.1136/bmjgh-2021-006392                      | 3     |
| World health organization to begin negotiating international pandemic treaty   | BMJ (Clinical Research Ed.)<br>doi:10.1136/bmj.n2991                    | 2     |
| Developing an innovative pandemic treaty to advance global health security   | The Journal of Law, Medicine & Ethics<br>doi:10.1017/jme.2021.72        | 1     |
| Pandemic treaty: A chance to level up on equity  | The BMJ<br>doi:10.1136/bmj.o1279  | 1     |
| A global pandemic treaty must address antimicrobial resistance   | The Journal of Law, Medicine & Ethics<br>doi:10.1017/jme.2021.94        | 1     |
| International law reform for one health notifications  | The Lancet<br>doi:10.1016/S0140-6736(22)00942-4                         |       |
| Why we need a global pandemic treaty   | The BMJ<br>doi:10.1136/bmj.n2963  |       |
| The race for COVID-19 vaccines: Accelerating innovation, fair allocation and distribution  | Vaccines<br>doi:10.3390/vaccines10091450                                |       |
| It's time to end the cycle of panic and neglect-why we need a pandemic treaty and investment in vaccine research   | Australian Health Review<br>doi:10.1071/AHv45n6_ED                      |       |
| An effective pandemic treaty requires accountability   | The Lancet Public Health<br>doi:10.1016/S2468-2667(22)00192-X           |       |
| Why we still need a pandemic treaty  | The Lancet Global Health<br>doi:10.1016/S2214-109X(22)00278-9           |       |
| States cannot negotiate a pandemic treaty alone  | The BMJ<br>doi:10.1136/bmj.o1281  |       |
| Achieving global vaccine equity: The case for an international pandemic treaty   | Yale Journal of Biology and Medicine                                    |       |
| Pandemic treaty should include reporting in prisons  | Health and Human Rights   |       |
| From security to solidarity: The normative foundation of a global pandemic treaty  | Journal of Global Health<br>doi:10.7189/jogh.12.03025                   |       |
| A pandemic treaty for a fragmented global polity   | The Lancet Public Health<br>doi:10.1016/S2468-2667(21)00103-1           |       |
| New international pandemic treaty: Potential implications for clinicians worldwide   | Postgraduate Medical Journal<br>doi:10.1136/postgradmedj-2021-141090    |       |
| One health and pathogen sharing: Filling the gap in the international health regulations to strengthen global pandemic preparedness and response           | International Organizations Law Review<br>doi:10.1163/15723747-19010006 |       |
| Triggers for treaty negotiations: Could lessons from environmental protection inform a prospective pandemic treaty?  | The BMJ<br>doi:10.1136/bmj-2021-068903                                  |       |
| Governing global antimicrobial resistance: 6 key lessons from the Paris climate agreement  | American Journal of Public Health<br>doi:10.2105/AJPH.2021.306695       |       |
| Countries prepare for pandemic treaty decision   | Lancet (London, England)<br>doi:10.1016/S0140-6736(21)02651-9           |       |

Como se observa en la Tabla 3, la mayoría de los trabajos son notas de opinión y editoriales, mientras que los artículos son inferiores en cantidad. De 114 autores, un grupo de 6 autores ya ha publicado dos trabajos, y otros 3 lograron difundir tres publicaciones. Según la filiación institucional y el país de los autores, se evidencia un predominio de autores e instituciones procedentes de Europa y Estados Unidos. Además, los resultados indican que la discusión transita principalmente en revistas biomédicas, y particularmente en dos grupos editoriales: BMJ y Lancet.

## DISCUSIÓN

Hasta el momento, el debate por el nuevo tratado no se ha reflejado en una gran productividad científica, tal como se ha visualizado con las temáticas COVID-19.<sup>11,12</sup> No obstante, existen grandes consensos acerca de que el nuevo tratado debería garantizar el acceso y distribución equitativa de los recursos sanitarios, y particularmente de vacunas, el establecimiento de normativas jurídicamente vinculantes para los gobiernos, mecanismos de seguimiento, evaluación y rendición de cuentas, mayor cooperación científica e intercambio de datos, transferencia de tecnología, flexibilización de los acuerdos sobre los derechos de propiedad intelectual, mejor sistema de vigilancia de enfermedades, mayor gobernanza de salud y autoridad de la OMS, énfasis en la perspectiva de derechos y One Health, entre otros.<sup>1-9</sup>

A pesar de estos consensos, se ha señalado que el tratado tiene una visión reduccionista sobre las pandemias, ya que no contempla otros eventos convergentes ni tampoco representas las necesidades de todos los países.<sup>6,7</sup> Este enfoque reduccionista puede correlacionarse con el hecho de que la mayoría de los trabajos se concentran en el área de medicina, y evidentemente la gestión de una pandemia requiere de un abordaje mucho más amplio, tal como lo han indicado estudios previos sobre la gobernanza de la salud pública.<sup>13</sup> Lo mismo se encuentra con respecto a la escasa diversidad de países interlocutores en este debate, lo que podría conducir a la elaboración de un tratado bastante limitado.

Esto es coincidente con estudios previos, donde se ha observado que los autores de países de altos ingresos están sobre representados en las revistas de mayor impacto en salud pública.<sup>14</sup> Además, se ha encontrado un gran desequilibrio en la representación de los estudios sobre gestión de emergencias en salud pública, ya que sólo cuatro países (Estados Unidos, Reino Unido,

**Tabla 3.** Indicadores de los documentos recuperados de Scopus

| <b>Tipo de documento</b>                                      |    |
|---|----|
| Artículo  | 11 |
| Nota  | 8  |
| Editorial   | 8  |
| Encuesta breve  | 1  |
| Revisión  | 1  |
| <b>Autores más productivos</b>                                |    |
| Wenham, C.  | 3  |
| Kickbusch, I.   | 3  |
| Hoffman, S.J.   | 3  |
| Weldon, I.  | 2  |
| Van Karwyk, S.R.  | 2  |
| Moon, S.  | 2  |
| Gostin, L.O.  | 2  |
| Eccleston-Turner, M.  | 2  |
| Burci, G.L.   | 2  |
| <b>Filiaciones institucionales</b>                            |    |
| Institut de Hautes Études Internationales et du Développement | 5  |
| Georgetown University   | 4  |
| York University   | 3  |
| Universiteit van Amsterdam                                    | 2  |
| London School of Economics and Political Science              | 2  |
| Georgetown Law  | 2  |
| King's College London   | 2  |
| University of Cambridge                                       | 2  |
| Dahdaleh Institute for Global Health Research                 | 2  |
| <b>Áreas temáticas</b>  |    |
| Medicina  | 25 |
| Ciencias Sociales   | 3  |
| Enfermería  | 2  |
| Farmacología, Toxicología y Farmacéutica                      | 1  |
| Multidisciplinario  | 1  |
| Inmunología y Microbiología                                   | 1  |
| Economía, Econometría y Finanzas                              | 1  |
| <b>Revistas</b>   |    |
| BMJ   | 6  |
| Lancet Public Health  | 2  |
| Lancet Global Health  | 2  |
| Lancet  | 2  |
| Journal of Law Medicine Ethics                                | 2  |
| BMJ Global Health   | 2  |
| <b>Países</b>   |    |
| Estados Unidos  | 9  |
| Reino Unido   | 6  |
| Suiza   | 6  |
| Sudáfrica   | 3  |
| Noruega   | 3  |
| Países Bajos  | 3  |
| Canadá  | 3  |
| España  | 2  |
| Malasia   | 2  |
| Ghana   | 2  |
| Francia   | 2  |
| Chile   | 2  |
| Brasil  | 2  |
| Bélgica   | 2  |
| <b>Idioma</b>   |    |
| Inglés  | 29 |

*Nota:* Se consideran los ítems con más de dos citas, excepto en el tipo de documento y áreas temáticas.

Australia y China) concentran la mayoría de las producciones, cubriendo el 73,7% de la literatura total<sup>15</sup>. Otro estudio también reflejó un predominio de Estados Unidos, Inglaterra y China respecto de los estudios sobre gobernanza de salud pública.<sup>13</sup>

Por tal motivo, se ha insistido en promover un tratado que incluya las necesidades y perspectivas de los países de ingresos medios y bajos, así como del Sur Global.<sup>2,8</sup> Por su parte, las revistas científicas de prestigio deberían promover mayor pluralidad de autores y diversidad de puntos de vistas, para no reforzar el monopolio de la verdad científica. También se ha enfatizado la necesidad de contemplar un abordaje intersectorial y una mayor participación de la sociedad civil.<sup>5,6,9</sup> Las discusiones sobre este nuevo tratado parecen estar organizadas de forma vertical, sin demasiada discusión horizontal y sin mayor participación de la sociedad civil, incluso apartada de las jóvenes generaciones<sup>8</sup> y la equidad de género.<sup>5</sup> La experiencia indica que el involucramiento de la población en temas de salud pública resulta crucial para la prevención y el control de las enfermedades,<sup>16,17</sup> por lo que se ha sugerido mayor participación de la ciudadanía en la discusión por el nuevo tratado.<sup>8</sup> Entretanto, las asimetrías y el sesgo de género en la profesión sanitaria ya han sido destacadas en estudios previos,<sup>18,19</sup> y en esa dirección se ha manifestado la importancia de incorpo-

rar un asesor de género en el proceso de negociación del tratado, cuyo objetivo sería garantizar la paridad de género en la composición del órgano de gobierno y la toma de decisiones, así como una mayor representatividad de las trabajadoras sanitarias, quienes representan más del 70% de la fuerza laboral sanitaria.<sup>5</sup>

Este breve análisis bibliométrico visualiza una importante concentración del debate en ciertas revistas científicas, autores, países e instituciones, con un enfoque claramente biomédico. Aun cuando esto puede estar condicionado por la recuperación de la información procedente de Scopus, igualmente, los indicadores obtenidos deben llamar la atención de la comunidad científica internacional. En consecuencia, resulta necesario estimular un debate con mayor alcance internacional y diversidad de perspectivas, para que el producto final sea un verdadero instrumento de gobernanza de salud pública global que permita enfrentar adecuadamente una próxima pandemia. El nuevo tratado debería ser un instrumento de política internacional superador de los instrumentos preexistentes, y para ello se requiere la integración de múltiples actores, sectores sociales y gobiernos. Si esto no ocurre, se corre el riesgo de elaborar un tratado desigual y poco representativo de las reales necesidades que se ponen en juego durante una contingencia de salud internacional.

## REFERENCIAS

- Gallegos M. Tratado sobre pandemias: discusiones preliminares. *Cir Cir.* 93(2):238–9. 2025. <http://dx.doi.org/10.24875/CIRU.24000077>
- Labonté R, Wiktorowicz M, Packer C, Ruckert A, Wilson K, Halabi S. A pandemic treaty, revised international health regulations, or both? *Global Health.* 17(1):128.2021. <http://dx.doi.org/10.1186/s12992-021-00779-0>
- Duff JH, Liu A, Saavedra J, Batycki JN, Morancy K, Stocking B, et al. A global public health convention for the 21st century. *Lancet Public Health.* 6(6):e428–33. 2021. [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00070-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00070-0)
- Perehudoff K, Hoen E, Mara K, Balasubramaniam T, Abbott F, Baker B, et al. A pandemic treaty for equitable global access to medical countermeasures: seven recommendations for sharing intellectual property, know-how and technology. *BMJ Glob Health.* 7(7):e009709.2022. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2022-009709>
- Wenham C, Reisdorf R, Asthana S. Pandemic treaty: a chance to level up on equity. *BMJ.* 377:o1279. 2022. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.o1279>
- Wilson LA, Van Katwyk SR, Weldon I, Hoffman SJ. A global pandemic treaty must address antimicrobial resistance. *J Law Med Ethics.* 49(4):688–91. 2021 <http://dx.doi.org/10.1017/jme.2021.94>
- Fukuda-Parr S, Buss P, Ely Yamin A. Pandemic treaty needs to start with rethinking the paradigm of global health security. *BMJ Glob Health.* 6(6):e006392. 2021 <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006392>
- Hodgson TF, Carmona MS, Podmore M. States cannot negotiate a pandemic treaty alone. *BMJ.* 377:o1281.2022. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.o1281>
- Blom IM, Campos LN, El Amine Youcef Ali M, Asyura

- MMAZ, von Metnitz DZ, Limann B, et al. Youth versus pandemics: the role of future generations in the pandemic treaty. *Lancet Glob Health*. 9(10):e1361–2.2021 [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00307-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00307-7)
10. Gallegos M, Pérez-Acosta AM, Klappenbach H, López-López W, Bregman C. Los estudios bibliométricos en el campo de la psicología iberoamericana: Una revisión metabibliométrica. *Interdiscip Rev Psicol Cienc Afines*. 37(2):95–115. 2020 <http://dx.doi.org/10.16888/interd.2020.37.2.6>
  11. Candal-Pedreira C, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M. Comparison of COVID-19 and non-COVID-19 papers. *Gac Sanit*. 2022; <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2022.03.006>
  12. García-Celedón P, Ibarra-Castillo C, Kuhn-Barrientos L, Sandoval-León V, Navarro-Rosenblatt D. COVID-19 mapping of evidence. *Rev Med Chil*.;149(2):307–10.2021. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872021000200307>
  13. Yang K, Qi H. The public health governance of the COVID-19 pandemic: A bibliometric analysis. *Healthcare*;10(2):299.2022. <http://dx.doi.org/10.3390/healthcare10020299>
  14. Plancikova D, Duric P, O'May F. High-income countries remain overrepresented in highly ranked public health journals: a descriptive analysis of research settings and authorship affiliations. *Crit Public Health*. 1–7.2020. <http://dx.doi.org/10.1080/09581596.2020.1722313>
  15. Yang L, Fang X, Zhu J. Knowledge mapping analysis of public health emergency management research based on Web of Science. *Front Public Health*. 10:755201.2022 <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2022.755201>
  16. Gallegos M. Hacia una matriz de evaluación de la gestión sanitaria ante la COVID-19: no descuidar la participación comunitaria. *Gac Sanit*. 2022; <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2022.02.006>
  17. Rodríguez M, Bravo P, Sepúlveda D. Methods to collect communities' values and preferences about health systems coverage. *Rev Med Chil [Internet]*;150(3):353–60.2022 <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872022000300353>
  18. Botello-Hermosa A, Casado-Mejía R. Techos de cristal en las sociedades científicas y los colegios profesionales del ámbito de la salud en España en 2019. *Gac Sanit*.;36(4):380–3.2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.09.002.2021>.
  19. Koryzma-Hermosilla M, Pulgar-Bustos S, Velásquez-Reyes C, Cisterna-Landeros C, Crispi F. Evaluación de sesgos de género en las Guías de Práctica Clínica en Chile. *Rev Med Chil*.;149(12):1765–72. 2021. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872021001201765>

# PRONÓSTICO DEL CÁNCER COLON SEGÚN LA DEFICIENCIA EN LA REPARACIÓN DE LA INCOMPATIBILIDAD DE ADN E INESTABILIDAD MICROSATELITAL EN ADULTOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA

JOE KELLER SÁNCHEZ-SALGADO<sup>1,2</sup>, NYCOLE ALEXANDRA AMANCHA VARGAS<sup>1,2</sup>, JOSÉ SEBASTIAN JIMÉNEZ CALDERÓN<sup>1,2</sup>, JORGE SEBASTIAN CORONEL MONTERO<sup>1,3</sup>, FABRICIO GUERRERO ORTIZ<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Universidad Católica de Cuenca. Facultad de Medicina. Cuenca, Ecuador.

<sup>2</sup> Asociación Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

<sup>3</sup> Jefe de la Unidad Técnica de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, Cuenca, Ecuador.

<sup>4</sup> Universidad Católica de Cuenca, Departamento de Investigación de la Facultad de Medicina Matriz. Cuenca, Ecuador.

## Resumen

**Introducción:** El cáncer de colon (CC) sigue siendo una preocupación global de salud pública, plantea desafíos significativos en el manejo clínico. Existe una gran variabilidad en el pronóstico, también influenciada por factores moleculares como la dMMR y la MSI. Se busca explorar la relación entre el estado de dMMR y MSI y el pronóstico del CC en adultos, a base de la literatura científica dentro del periodo de enero 2018 y enero 2024.

**Métodos:** Se realizó una revisión sistemática, usando las bases de datos de PubMed, Web of Science y Scopus. Se seleccionaron 19 estudios publicados en revistas Q1-Q4 reconocidas en Scimago Journal & Country Rank, realizados entre 2018 y 2024. Se incluyó criterios rigurosos de inclusión y exclusión, con revisión independiente de los estudios por parte de los autores.

**Resultados:** Fue una exploración de 18,079 pacientes que reveló convergencias y divergencias en la literatura.

**Conclusiones:** Se respalda la asociación positiva entre dMMR/MSI y un pronóstico mejorado, sugiriendo su utilidad en la estratificación del riesgo y la toma de decisiones terapéuticas.

**Palabras clave:** adultos, cáncer colorrectal, cáncer de colon, inestabilidad de microsátélites.

COLON CANCER PROGNOSIS BASED ON DNA MISMATCH REPAIR DEFICIENCY AND MICROSATELLITE INSTABILITY IN ADULTS. SYSTEMATIC REVIEW

## Abstract

**Introduction:** Colon cancer (CC) remains a global public health concern and poses significant challenges in clinical management. There is considerable variability in prognosis, which is also influenced by molecular factors such as dMMR and MSI. We sought to explore the relationship between dMMR and MSI status and CC prognosis in adults, based on scientific literature published between January 2018 and January 2024.

**Methods:** A systematic review was conducted using the PubMed, Web of Science, and Scopus databases. Nineteen studies published in Q1-Q4 journals recognized in Scimago Journal & Country Rank between 2018 and 2024 were selected. Rigorous inclusion and exclusion criteria were applied, with independent review of the studies by the authors.

**Results:** An exploration of 18,079 patients revealed convergences and divergences in the literature.

**Conclusions:** The positive association between dMMR/MSI and improved prognosis is supported, suggesting its usefulness in risk stratification and therapeutic decision-making.

**Keywords:** adults, colorectal cancer, colon cancer, microsatellite instability.

---

\* Dirección de correo electrónico: joe.sanchez.93@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon (CC), una neoplasia que se origina en la porción terminal del aparato digestivo o en el intestino grueso, constituye una preocupación de salud pública. Con una incidencia anual de alrededor de 106,970 nuevos casos solo en los Estados Unidos (EE.UU.)<sup>1</sup> su impacto en la población es innegable.

A nivel mundial, el cáncer colorrectal (CCR) ocupa una posición destacada en las estadísticas de cánceres más diagnosticados, ubicándose en el tercer lugar entre los hombres y el segundo entre las mujeres, según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) recopilados en la base de datos GLOBOCAN.<sup>2</sup>

En los EE.UU., 623,405 individuos padecen de diferentes tipos de cáncer, incluyendo CCR.<sup>3</sup> Este grupo abarca a aproximadamente 1.4 millones (8%) de supervivientes actuales de CCR.<sup>4</sup> Además, la mediana de edad al diagnóstico se sitúa en 69 años.<sup>5</sup>

El pronóstico de supervivencia de los pacientes que sufren de CC está influenciada por diversos factores, por ejemplo: alteraciones moleculares como la deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (dMMR) del ADN y la inestabilidad de microsatélites (MSI). La MSI es la manifestación biológica de la incapacidad para corregir el emparejamiento incorrecto. Existe una creciente aplicación de pruebas para identificar la MSI o la pérdida de expresión del sistema de reparación de apareamientos erróneos (MMR) mediante técnicas como la inmunohistoquímica (IHC) que es respaldada por las directrices de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y el Grupo de Trabajo Multisociedades sobre Cáncer Colorrectal de EE.UU.<sup>6</sup> En este sentido, el objetivo principal del estudio es explorar la relación entre el estado de la dMMR y la MSI en adultos y su impacto en el pronóstico de supervivencia del CC.

## MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática utilizando las bases de datos de PubMed, Web of Science y Scopus, abarcando el período entre enero 2018 y enero 2024, con el objetivo de recopilar artículos en inglés y que estudien o traten sobre la relación entre la dMMR de ADN y la MSI y el pronóstico de supervivencia del CC en adultos. Adicionalmente a ello se realizó una búsqueda manual en las revistas seleccionadas, clasificadas de Q1-Q4 según Scimago Journal & Country Rank (SJR).

La metodología para la revisión sistemática sigue las directrices de Preferred Reporting Items for Systematic

Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). La estrategia de búsqueda se implementó con precisión utilizando términos específicos, basados en palabras clave extraídas de los Descriptores en Ciencias de la Salud y los Medical Subject Headings (DeCS/MeSH). Los términos fueron: “adulto”, “adulto joven”, “anciano”, “reparación de la incompatibilidad de ADN”, “inestabilidad de microsatélites”, “neoplasias colorrectales”, “neoplasias del colon”, “pronóstico” y “repeticiones de microsatélite”. Finalmente, la ecuación de búsqueda se formuló de la siguiente manera: Adult OR Adult Young OR Aged AND Colonic Neoplasms OR Colorectal Neoplasms AND Microsatellite Instability OR Microsatellite Repeats OR DNA Mismatch Repair AND Prognosis.

Se establecieron criterios de inclusión que abarcan informes de casos, estudios clínicos, ensayos clínicos, ensayos clínicos controlados, metaanálisis y ensayos controlados aleatorizados, centrados en pacientes de 18 años o más, adultos o ancianos con diagnóstico de CC o CCR en cualquier estadio con o sin tratamiento. Se seleccionaron artículos publicados en los últimos 5 años, desde enero de 2018 hasta enero de 2024, con acceso gratuito, en inglés y todos ellos de revistas clasificadas de Q1 a Q4 según SJR.

En la base de datos Web of Science, se refinó la búsqueda por Web of Science Categories, incluyendo oncología, medicina general interna, cirugía, gastroenterología hepatología, medicina experimental de investigación, genética herencia, bioquímica biología molecular, inmunología y patología. Además, se aplicaron términos en Citation Topics Micro, específicamente “inestabilidad de microsatélites” y “microsatélites”. En Scopus, los resultados se ajustaron según el Área de Conocimiento, abarcando Medicina, Bioquímica, Genética y Biología Molecular.

Los criterios de exclusión fueron aplicados rigurosamente para garantizar la calidad y relevancia de los estudios seleccionados. Se excluyeron revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas, tesis de grado, cartas al editor, guías de práctica clínica y estudios relacionados con otros tipos de cáncer que no fueran de colon o colorrectal. Asimismo, se descartaron investigaciones realizadas en animales, estudios centrados en vegetación, y artículos que abordaran este tipo de cáncer o relacionados en niños y adolescentes o que no especificaran claramente la edad de los participantes en su metodología o resultados.

Adicionalmente, se excluyeron artículos que se centran en estudiar algún efecto farmacológico y/o tratamiento específico para el CC o CCR, diferente a la relación entre la dMMR de ADN y la MSI en adultos, y su impacto en el

pronóstico o supervivencia del CC en adultos. A pesar de incluir el CCR, se decidió no considerar específicamente el cáncer de recto en esta revisión sistemática. Se aplicaron estos criterios con el objetivo de mantener la coherencia y la relevancia en relación con los objetivos planteados.

En el diagrama (Figura 1) consta un proceso de selección donde se identificaron inicialmente 429 registros a través de las bases de datos. La eliminación de duplicados redujo este número a 411. Los autores llevaron a cabo una revisión de títulos, resúmenes, objetivos y metodologías, en los criterios de inclusión y exclusión descritos. Se descartaron 385 artículos.

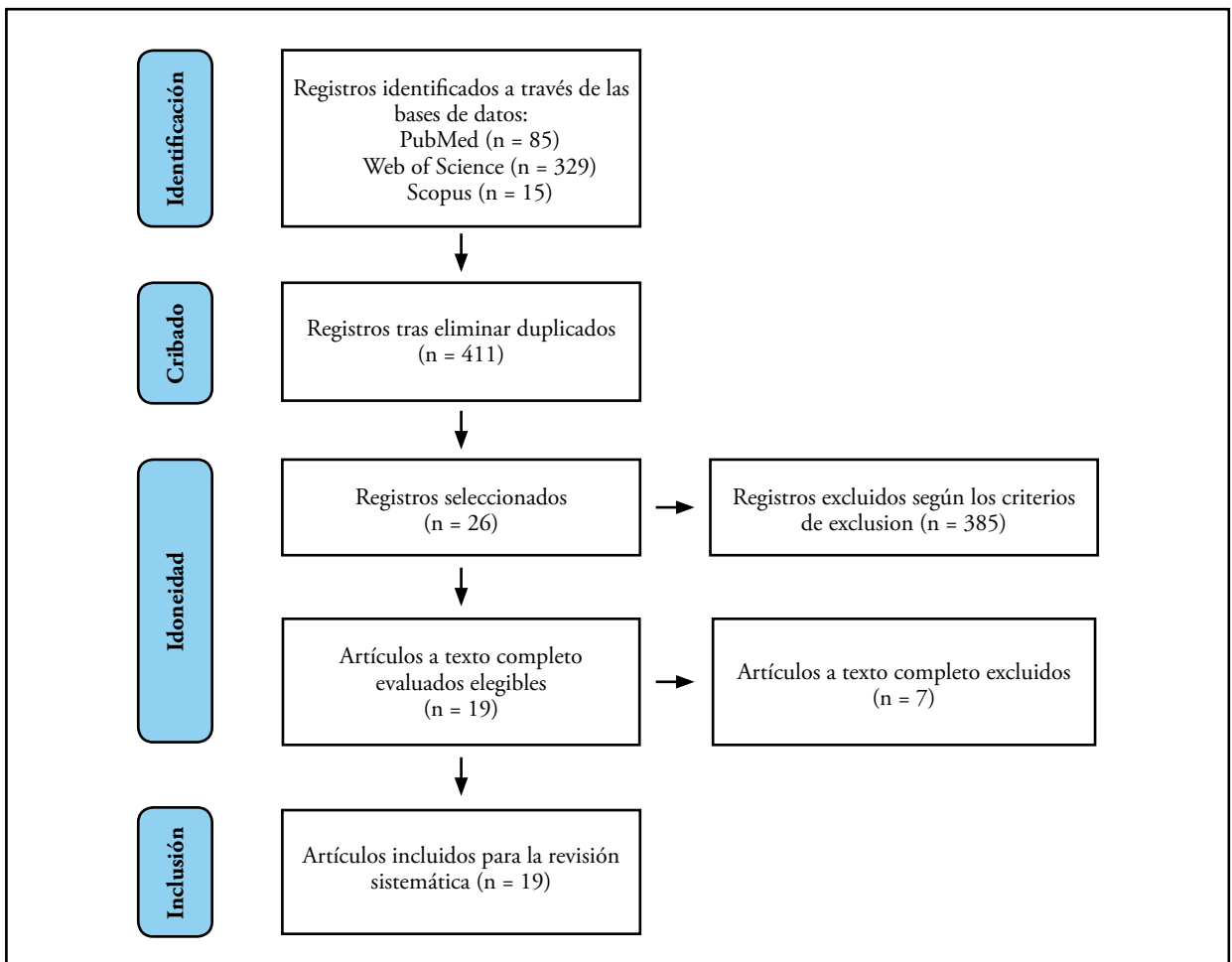
Se evaluaron los 26 registros restantes y, de estos, siete fueron excluidos. Los artículos elegibles fueron 19. Posteriormente, estos artículos fueron recuperados y añadidos al conjunto de datos final para incluir en la síntesis cualitativa. Cualquier desacuerdo entre los autores durante este

proceso fue resuelto mediante consenso, bajo la supervisión del autor principal.

**RESULTADOS**

La metodología adoptada para esta revisión sistemática comenzó con una exhaustiva búsqueda bibliográfica. Se llevó a cabo un minucioso proceso de cribado para seleccionar los artículos según lo descrito en la metodología. Se identificaron y seleccionaron un total de 19 artículos que cumplían con los criterios establecidos.

Los resultados de la Tabla I esbozan la relación entre el estado de dMMR y MSI y el pronóstico del CC en adultos. Se observó que los autores de esos estudios, tras la aplicación de análisis estadísticos, se llegó a la conclusión de que no se evidenció una relación significativa en el pronóstico de supervivencia en el contexto del CC o CCR en adultos.



**Figura 1.** Diagrama de flujo del proceso de búsqueda.

**Tabla I.** Artículos utilizados para explorar la relación entre la dMMR y/o MSI en adultos y su impacto en el pronóstico de supervivencia del CC o CCR.

| Autores (año)                           | Diseño                              | Muestra   | Resultados   | Conclusiones  |
|---|-------------------------------------|---|--|---|
| Huang Q et al. <sup>7</sup> (2023)      | Estudio de cohorte retrospectivo    | 183 pacientes entre 21 a 74 años  | Pacientes con pMMR exhibieron una SG similar a aquellos con deficiencia de dMMR  | Expresión heterogénea de proteínas MMR, ya sea presente o ausente en tumores primarios y metastásicos, no afectó significativamente el pronóstico                   |
| Tan E et al. <sup>8</sup> (2022)        | Estudio de cohorte retrospectivo    | 1.101 pacientes, el 79,9% eran mayores de 50 años   | Pérdida de la proteína MLH1/PMS2 demostró una tendencia hacia una peor SG en comparación con la pérdida de MSH2/MSH6   | Alteraciones específicas de la MMR no parecen estar asociadas con los resultados de supervivencia   |
| Sfakianaki M et al. <sup>9</sup> (2019) | Estudio de cohorte retrospectivo    | 262 pacientes con una mediana de edad de 67 años  | Pacientes que presentaron pérdida de la expresión de la proteína LKB1 en CC en estadios II-III mostraron una disminución significativa en SSE y en SG en comparación con aquellos con tumores positivos para LKB1. | Pérdida de la expresión de la proteína LKB1 se asocia claramente con malos resultados de los pacientes con CC en estadio III o estadio II de alto riesgo            |
| Taieb J et al. <sup>10</sup> (2019)     | Estudio de cohorte retrospectivo    | 2.630 pacientes con una media de edad de 58,5 años (RIQ 19-85)  | Estado MSI/dMMR se asociaba con un mejor SAR   | Estado MSI/dMMR se asocia a una mayor supervivencia   |
| Baek D et al. <sup>11</sup> (2019)      | Estudio observacional de cohorte    | 237 pacientes con una mediana de edad de 70 años (RIQ=25-88)  | No hay evidencia de que el estado de la MMR tenga un valor pronóstico definido en pacientes con CC en estadio II de alto riesgo, ni respecto a la SG y la SSE  | Estado MMR no resultó ser pronóstico ni predictivo en pacientes con CC en estadio II de alto riesgo   |
| Agy F et al. <sup>12</sup> (2019)       | Ensayo clínico                      | 330 pacientes con una edad media de 54,62 años (RIC=16-90)  | Mejor pronóstico con MSI   | MSI no fue predictivo de una mejora de la SG  |
| Hou JT et al. <sup>13</sup> (2018)      | Meta-análisis                       | 5.340 pacientes, identificados como mayores de 18 años  | Subgrupo de IHQ demostró que la dMMR era un factor protector para el pronóstico del CCR, lo que podría predecir una SG y una SSE más prolongadas   | dMMR se relacionó con una mejor SG y SSE en los pacientes con CCR   |
| Pirini F et al. <sup>14</sup> (2020)    | Ensayo clínico                      | 141 pacientes con una mediana de edad de 68 años (RIQ 34-85 años)   | Inestabilidad de MYCL1 se relacionó con un peor pronóstico en la serie general de casos, con SSP más corta y SG. La inestabilidad D20S85 se relacionó con una SG más corta   | MSI y EMAS se asoció con un peor pronóstico en los pacientes con TC + B, mientras que la MSI VEGF-B se relacionó con un peor pronóstico en los tratados con TC sola |
| Ueno H et al. <sup>15</sup> (2020)      | Ensayo controlado aleatorizado      | 991 pacientes entre 66-65   | Estado de MSI se correlaciona con la SSR   | Estado de MSI se asocia al tiempo que pasa después de terminar un tratamiento primario  |
| Son IT et al. <sup>16</sup> (2021)      | Estudio observacional retrospectivo | 77 pacientes con SL y 96 pacientes con CCR esporádico con MSI-H (edad media 51,0 años y 60,0 años, respectivamente) | SG y SSE más alto en pacientes CCR esporádicos con MSI-H. El CCR del SL se relacionó de forma independiente con una SG más precaria, pero no la SSE  | CCR del SL se asocia con peores resultados en comparación con el CCR esporádico con MSI-H   |

|   |                                     |  |   |  |
|---|-------------------------------------|--|---|--|
| Lian SY et al. <sup>17</sup> (2023)     | Estudio observacional retrospectivo | 369 pacientes con edad media de 61 años                      | Estado de la dMMR predijo una SG más prolongada en todos los pacientes con CCR.   | dMMR asociada a una SG más prolongada  |
| Luo H et al. <sup>18</sup> (2021)       | Estudio observacional retrospectivo | 522 pacientes entre 25-89 años                               | Reducción de la expresión de MLH1 y PMS2 se asoció con varios indicadores de mal pronóstico.  | Expresiones de MLH1 y PMS2 se correlacionan con la metástasis ganglionar y el estadio pTNM, pero no se correlacionan con el pronóstico   |
| Williams DS et al. <sup>19</sup> (2020) | Estudio observacional retrospectivo | 1.643 pacientes con mediana de edad de 72 años (RIQ 22-99)   | Estado de la MMR tumoral es un factor pronóstico en los tumores mucinosos   | Supervivencia de los tumores mucinosos se estratificó según el estado de la MMR tumoral, pero ni el grado histológico ni dicho estado fueron variables pronósticas independientes para estos tumores.  |
| Zhang CZ et al. <sup>20</sup> (2022)    | Estudio observacional retrospectivo | 1.365 pacientes con mediana de edad de 64,0 años (RIQ 21-89) | dMMR fue un factor significativo asociado con un mejor pronóstico en pacientes en estadio II  | Beneficio de la dMMR para el pronóstico se pudo observar desde el segundo año postoperatorio hasta el final del seguimiento.   |
| Chung Y et al. <sup>21</sup> (2020)     | Estudio observacional retrospectivo | 391 pacientes, entre 27-82 años                              | Expresión de SSBP2 se relacionó significativamente con factores de pronóstico precario, como una SG más corta   | Expresión reducida de SSBP2 en los tejidos de adenocarcinoma colorrectal y carcinoma metastásico se correlacionó significativamente con factores pronósticos desfavorables.  |
| Mohamed A et al. <sup>22</sup> (2021)   | Estudio observacional retrospectivo | 2.293 con mediana de edad de 69 años (RIQ 21-90)             | dMMR/MSI-H de alto riesgo tuvieron una peor SG  | Las características de riesgo alto son pronósticas en el entorno de dMMR/MSI-H en estadio II CC  |
| Cabral LKD et al. <sup>23</sup> (2021)  | Ensayo clínico                      | 54 pacientes con edad media de 56,9 años                     | Supervivencia media fue más breve en pacientes con metilación del hMLH1 en comparación con aquellos con hMLH1 no metilada. En relación con el estado de MSI en tejidos normales, se observó nuevamente una menor supervivencia en casos de MSI-H. | Datos indicaron que la metilación de hMLH1 y el estado alto de MSI podrían tener un valor pronóstico.  |
| Li CQ et al. <sup>24</sup> (2022)       | Estudio de cohorte retrospectivo    | 13 pacientes entre 18-80 años de edad                        | Pacientes con una disminución en la expresión de DMD presentaron un pronóstico notablemente desfavorable en términos de SG, supervivencia específica del cáncer y SAR.  | DMD emerge como un factor regulador novedoso en el desarrollo tumoral, posicionándose como un indicador pronóstico para la progresión y supervivencia del tumor, a pesar de la falta de claridad en cuanto al mecanismo subyacente del trastorno de la DMD en el cáncer. |
| Kunac N et al. <sup>25</sup> (2023)     | Ensayo clínico                      | 41 pacientes con mediana de edad de 66 años (RIQ 34-83)      | Posible capacidad predictiva del éxito de la inmunoterapia en pacientes con CCR MSI-H en etapa IV podría asociarse a la expresión de cGAS y STING en las células tumorales.   | Mutaciones identificadas en MMR en neoplasias malignas colorrectales esporádicas inducen la MSI y el fenotipo MSI-H, correlacionado con una mejora en la SG.   |

RIQ, rango intercuartil; pMMR, proteínas de reparación de errores de emparejamiento; SG, supervivencia general; SSE, supervivencia libre de enfermedad; SAR, supervivencia después de la recurrencia; SSR, supervivencia sin recaída; EMAST, microsatélites en repeticiones de tetranucleótidos seleccionados; TC, quimioterapia; B, bevacizumab; VEGF-B, factor de crecimiento endotelial vascular B; SL, Síndrome de Lynch; MSI-H, inestabilidad de microsatélites alta; DMD, distrofina; STING, estimulador de genes de interferón

En la Tabla II se exhiben los 19 artículos elegidos, los cuales fueron identificados en SJR. Se proporcionan detalles como el año de publicación, abarcando desde enero 2018 hasta enero 2024, y el nombre de la revista correspondiente.

**DISCUSIÓN**

La heterogeneidad de los resultados se amplifica al considerar estudios que vinculan la presencia de la MSI-H y, especialmente, la presencia de CCR del SL, con peores pronósticos de supervivencia.<sup>16</sup> Otros estudios sugieren que la metilación de hMLH1 y el estado elevado de la MSI-H pueden tener un valor pronóstico desfavorable,<sup>23</sup> y la reducción de la expresión de MLH1 y PMS2 se asocia con varios indicadores de mal pronóstico.<sup>8,18</sup>

En contraste, se identifican expresiones como SSBP2 y la baja expresión de DMD, relacionadas con la dMMR o la MSI, que representan pronósticos de supervivencia desfavorables.<sup>21,24</sup> Asimismo, la pérdida de la expresión de la proteína LKB1 en CC en estadios II-

III muestra una disminución significativa en la supervivencia.<sup>9</sup> Además, la inestabilidad de MYCL1, EMAS1 y la MSI VEGF-B se vincula con peor pronóstico.<sup>9,14</sup>

Por otro lado, Kang et al.<sup>26</sup> midió la supervivencia de pacientes tratados quirúrgicamente con carcinoma colorrectal en estadios II y III y descubrió que la MSI-H es un factor establecido en la patogénesis del CCR, que afecta a la mayoría de los casos de CCR hereditario sin poliposis y aproximadamente al 15% de los CCR esporádicos. El papel de la MSI como factor pronóstico en la curación y la supervivencia es contradictorio, ya que algunos estudios muestran que la MSI es un factor pronóstico beneficioso, mientras que otros muestran resultados contradictorios.

Mei et al.<sup>27</sup> ilustró la importancia de la determinación de la MSI en el CCR. Se evidencia una variabilidad notable en la frecuencia de alteraciones genéticas entre los tumores de MSI-H. La presencia de metilación en el promotor del gen MLH1, detectada en la mayoría de los tumores con dMMR, podría utilizarse para distinguir entre tumores esporádicos y aquellos

**Tabla II.** Impacto de los artículos utilizados en la revisión sistemática según el SJR

| Autores                          | Año  | Revista   | Cuartil |
|----------------------------------|------|---|---------|
| Huang Q et al. <sup>7</sup>      | 2023 | Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology | Q2      |
| Tan E et al. <sup>8</sup>        | 2022 | Oncologist  | Q1      |
| Sfakianaki M et al. <sup>9</sup> | 2019 | Cancer Research and Treatment                         | Q1      |
| Taieb J et al. <sup>10</sup>     | 2019 | Annals of Oncology                                    | Q1      |
| Baek D et al. <sup>11</sup>      | 2019 | In Vivo   | Q2      |
| Agy F et al. <sup>12</sup>       | 2019 | Disease Markers                                       | Q2      |
| Hou JT et al. <sup>13</sup>      | 2018 | Technology in Cancer Research and Treatment           | Q2      |
| Pirini F et al. <sup>14</sup>    | 2020 | International Journal of Molecular Sciences           | Q1      |
| Ueno H et al. <sup>15</sup>      | 2020 | American Journal of Surgical Pathology                | Q1      |
| Son IT et al. <sup>16</sup>      | 2021 | Annals of Surgical Treatment and Research             | Q2      |
| Lian SY et al. <sup>17</sup>     | 2023 | Medicine (United States)                              | Q3      |
| Luo H et al. <sup>18</sup>       | 2021 | Cancer Management and Research                        | Q2      |
| Williams DS et al. <sup>19</sup> | 2020 | Modern Pathology                                      | Q1      |
| Zhang CZ et al. <sup>20</sup>    | 2022 | BMC Cancer  | Q1      |
| Chung Y et al. <sup>21</sup>     | 2020 | Diagnostics   | Q2      |
| Mohamed A et al. <sup>22</sup>   | 2021 | Frontiers in Oncology                                 | Q2      |
| Cabral LKD et al. <sup>23</sup>  | 2021 | World Journal of Gastrointestinal Oncology            | Q2      |
| Li CQ et al. <sup>24</sup>       | 2022 | Oncology Letters                                      | Q3      |
| Kunac N et al. <sup>25</sup>     | 2023 | Cancers   | Q1      |

vinculados al SL, particularmente en pacientes sin mutaciones en BRAF.

Otro estudio midió la supervivencia de pacientes tratados quirúrgicamente con CCR en estadios II y III y descubrió que la MSI-H es un factor establecido en la patogénesis del CCR, que afecta a la mayoría de los casos de CCR hereditario sin poliposis y aproximadamente al 15% de los CCR esporádicos. El papel de la MSI como factor pronóstico en la curación y la supervivencia es contradictorio, ya que algunos estudios muestran que la MSI es un factor pronóstico beneficioso, mientras que otros muestran resultados contradictorios.<sup>28</sup>

Según Taieb et al.<sup>10</sup> el tema plantea preguntas fundamentales sobre cómo abordar la recurrencia del CCR en pacientes con la MSI y dMMR. Al encontrar una gran cantidad de evidencia relacionada se debería considerar enfoques terapéuticos distintos, siempre y cuando se organice la optimización y la detección acompañada de la vigilancia, por lo que, se resalta la necesidad de futuras investigaciones y colaboraciones multidisciplinarias para mejorar la gestión clínica de estos casos orientándose en el análisis de variaciones micro satelitales y de expresión de genes relacionados.

Los hallazgos significativos subrayan la conexión entre la MSI y la dMMR con el pronóstico del CC en adultos, la acumulación de evidencia respalda consistentemente que la presencia de la MSI o dMMR se asocia con un pronóstico desfavorable.<sup>29</sup> La inactivación de genes clave como MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, responsables de la integridad genómica, se correlaciona con un mayor riesgo de desarrollo y progresión del CC, esta asociación se destaca por su robustez a través de diversos estudios incluidos en la revisión, que emplearon metodologías diversas para evaluar la inestabilidad genética.

Aquellos estudios que consistentemente respaldan la asociación positiva entre el estado de MMR/MSI y una mejor supervivencia en pacientes con CC o CCR aportan evidencias robustas y coherentes a favor de la influencia beneficiosa de estas variables en el pronóstico. Los hallazgos encontrados tienen una relevancia significativa; se sugiere que la evaluación del estado de dMMR y la MSI podría ser una herramienta valiosa en la estratificación del riesgo y la toma de decisiones terapéuticas.

Existe una discrepancia en estudios que no encuentran un impacto significativo en la supervivencia al considerar las variables de estado de MMR y MSI en conjunto indica la necesidad de una interpretación meticulosa. De todas formas, se plantean interrogantes

sobre la universalidad de la influencia pronóstica de estas variables y destacan la complejidad inherente en la determinación de los factores predictivos.

## CONCLUSIONES

La presente revisión sistemática de la literatura científica proporciona una visión integral de cómo los genes, proteínas y/o vías moleculares relacionadas con la dMMR y MSI que impactan en la progresión y el pronóstico del CC. Los estudios revelan una asociación entre dMMR y MSI y que han sido identificados como cruciales en la regulación de la estabilidad genómica y su pronóstico de supervivencia. Existe la necesidad de realizar investigaciones para ampliar la comprensión de los mecanismos subyacentes del estado de dMMR y la MSI en el CC en adultos.

## FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Joe Keller Sánchez-Salgado, Nycole Alexandra Amancha Vargas, José Sebastian Jiménez Calderón, Jorge Sebastian Coronel Montero, Fabricio Guerrero Ortiz.

Curación de datos: Joe Keller Sánchez-Salgado, Nycole Alexandra Amancha Vargas, José Sebastian Jiménez Calderón, Jorge Sebastian Coronel Montero.

Análisis formal: Joe Keller Sánchez-Salgado, Jorge Sebastian Coronel Montero.

Investigación: Joe Keller Sánchez-Salgado, Nycole Alexandra Amancha Vargas, José Sebastian Jiménez Calderón, Jorge Sebastian Coronel Montero, Fabricio Guerrero Ortiz.

Metodología: Joe Keller Sánchez-Salgado, Nycole Alexandra Amancha Vargas, José Sebastian Jiménez Calderón, Jorge Sebastian Coronel Montero, Fabricio Guerrero Ortiz.

Administración del proyecto: Joe Keller Sánchez-Salgado. Recursos: Joe Keller Sánchez-Salgado, Nycole Alexandra Amancha Vargas, José Sebastian Jiménez Calderón. Supervisión: Joe Keller Sánchez-Salgado, Jorge Sebastian Coronel Montero, Fabricio Guerrero Ortiz.

Validación: Joe Keller Sánchez-Salgado, Jorge Sebastian

Coronel Montero, Fabricio Guerrero Ortiz.

Visualización: Joe Keller Sánchez-Salgado, Nycole Alexandra Amancha Vargas, José Sebastian Jiménez Calderón.

Redacción – borrador original: Joe Keller Sánchez-Salgado, Nycole Alexandra Amancha Vargas, José Sebastian

Jiménez Calderón, Jorge Sebastian Coronel Montero, Fabricio Guerrero Ortiz.

Redacción – revisión y edición: Joe Keller Sánchez-Salgado, Nycole Alexandra Amancha Vargas, José Sebastian Jiménez Calderón, Jorge Sebastian Coronel Montero, Fabricio Guerrero Ortiz.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 73(1):17-48, 2023.
2. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory [Internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
3. Society AC. Cancer Treatment & Survivorship Facts & Figures 2022-2024. Atlanta; 2022.
4. Gallicchio L, Devasia TP, Tonorezos E, Mollica MA, Mariotto A. Estimation of the Number of Individuals Living With Metastatic Cancer in the United States. *JNCI J Natl Cancer Inst* 114(11):1476-83, 2022.
5. N H, AM N, M K, D M, A B, M Y, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018. Bethesda; 2021.
6. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MWY, et al. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the Familial Risk–Colorectal Cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 33(2):209-17, 2015.
7. Huang Q, Yu T, Li L, Zhang Q, Zhang S, Li B, et al. Intraindividual Tumor Heterogeneity of Mismatch Repair Status in Metastatic Colorectal Cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 31(2):84-93, 2023.
8. Tan E, Whiting J, Xie H, Imanirad I, Carballido E, Felder S, et al. BRAF Mutations Are Associated with Poor Survival Outcomes in Advanced-stage Mismatch Repair-deficient/Microsatellite High Colorectal Cancer. *Oncologist* 27(3):191-7, 2022.
9. Sfakianaki M, Papadaki C, Tzardi M, Trypaki M, Alam S, Lagoudaki ED, et al. Loss of LKB1 Protein Expression Correlates with Increased Risk of Recurrence and Death in Patients with Resected, Stage II or III Colon Cancer. *Cancer Res Treat* 51(4):1518-26, 2019.
10. Taieb J, Shi Q, Pederson L, Alberts S, Wolmark N, Van Cutsem E, et al. Prognosis of microsatellite instability and/or mismatch repair deficiency stage III colon cancer patients after disease recurrence following adjuvant treatment: results of an ACCENT pooled analysis of seven studies. *Ann Oncol* 30(9):1466-71, 2019.
11. BAEK DW, KANG BW, LEE SJ, KIM HJ, PARK SY, PARK JS, et al. Clinical Implications of Mismatch Repair Status in Patients With High-risk Stage II Colon Cancer. *In Vivo (Brooklyn)* 33(2):649-57, 2019.
12. El Agy F, Otmani I El, Mazti A, Lahmidani N, Oussaden A, El Abkari M, et al. Implication of Microsatellite Instability Pathway in Outcome of Colon Cancer in Moroccan Population. *Dis Markers* 2019:1-10, 2019.
13. Hou J tao, Zhao L na, Zhang D jun, Lv D yong, He W ling, Chen B, et al. Prognostic Value of Mismatch Repair Genes for Patients With Colorectal Cancer: Meta-Analysis. *Technol Cancer Res Treat* 17:153303381880850, 2018.
14. Pirini F, Pasini L, Tedaldi G, Scarpi E, Marisi G, Molinari C, et al. Instability of Non-Standard Microsatellites in Relation to Prognosis in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Int J Mol Sci* 21(10):3532, 2020.
15. Ueno H, Ishiguro M, Nakatani E, Ishikawa T, Uetake H, Matsui S, et al. Optimal Criteria for G3 (Poorly Differentiated) Stage II Colon Cancer. *Am J Surg Pathol* 44(12):1685-98, 2020.
16. Son IT, Kim DW, Kim MH, Shin YK, Ku JL, Oh HK, et al. Comparison of oncologic outcomes between patients with Lynch syndrome and sporadic microsatellite instability-high colorectal cancer. *Ann Surg Treat Res* 101(1):13, 2021.
17. Lian SY, Tan LX, Liu XZ, Yang LJ, Li NN, Feng Q, et al. KRAS, NRAS, BRAF signatures, and MMR status in colorectal cancer patients in North China. *Medicine (Baltimore)* 102(9):e33115, 2023.
18. Luo H, Cui L, Shen K, Li R, Wang Z, Xie Z. HER2 Overexpression and Mismatch Repair Deficiency are

- Correlated with Malignancy in Colorectal Cancer. *Cancer Manag Res* 13:3443-54, 2021.
19. Williams DS, Mouradov D, Newman MR, Amini E, Nickless DK, Fang CG, et al. Tumour infiltrating lymphocyte status is superior to histological grade, DNA mismatch repair and BRAF mutation for prognosis of colorectal adenocarcinomas with mucinous differentiation. *Mod Pathol* 33(7):1420-32, 2020.
  20. Zhang C, Zhan Y, Ni K, Liu Z, Xin R, Han Q, et al. Effects of deficient mismatch repair on the prognosis of patients with stage II and stage III colon cancer during different postoperative periods. *BMC Cancer* 22(1):1156, 2022.
  21. Chung Y, Kim H, Bang S, Jang K, Paik SS, Shin SJ. Nuclear Expression Loss of SSBP2 Is Associated with Poor Prognostic Factors in Colorectal Adenocarcinoma. *Diagnostics* 10(12):1097, 2020.
  22. Mohamed A, Jiang R, Philip PA, Diab M, Behera M, Wu C, et al. High-Risk Features Are Prognostic in dMMR/MSI-H Stage II Colon Cancer. *Front Oncol* 11, 2021.
  23. Cabral LKD, Mapua CA, Natividad FF, Sukowati CHC, Cortez ER, Enriquez MLD. MutL homolog 1 methylation and microsatellite instability in sporadic colorectal tumors among Filipinos. *World J Gastrointest Oncol* 13(12):2101-13, 2021.
  24. Liu C, Wu W, Chang W, Wu R, Sun X, Wu H, et al. miR-31-5p- DMD axis as a novel biomarker for predicting the development and prognosis of sporadic early-onset colorectal cancer. *Oncol Lett* 23(5):157, 2022.
  25. Kunac N, Degoricija M, Viculin J, Omerović J, Terzić J, Vilović K, et al. Activation of cGAS-STING Pathway Is Associated with MSI-H Stage IV Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)* 15(1):221, 2022.
  26. Kang S, Na Y, Joung SY, Lee S Il, Oh SC, Min BW. The significance of microsatellite instability in colorectal cancer after controlling for clinicopathological factors. *Medicine (Baltimore)* 97(9):e0019, 2018.
  27. Mei WJ, Mi M, Qian J, Xiao N, Yuan Y, Ding PR. Clinicopathological characteristics of high microsatellite instability/mismatch repair-deficient colorectal cancer: A narrative review. *Front Immunol* 13:1019582, 2022.
  28. Srdjan M, Jadranka A, Ivan D, Branimir Z, Daniela B, Petar S, et al. Microsatellite instability & survival in patients with stage II/III colorectal carcinoma. *Indian J Med Res* 143(7):104, 2016.
  29. Hou W, Yi C, Zhu H. Predictive biomarkers of colon cancer immunotherapy: Present and future. *Front Immunol* 13:1032314, 2022.

# AVANCES RECIENTES EN LA CARACTERIZACIÓN DE LA DIABETES TIPO 1 Y LADA: HACIA UNA MEJOR COMPREENSIÓN DEL ESPECTRO AUTOINMUNE

ANTONELLA PACINI<sup>1</sup>, JULIA I. SIDOR<sup>1</sup>, MARÍA BUREU<sup>1,2</sup>, ROCÍO STAMPONE<sup>1</sup>, JAVIER CHIARPENELLO<sup>3</sup>, MELINA CASADO<sup>4</sup>, MARÍA ANA FINA<sup>5</sup> Y SILVINA R. VILLAR<sup>1,2</sup>

*1Instituto de Inmunología Clínica y Experimental Rosario (IDICER-CONICET-UNR), Rosario, Santa Fe, Argentina. 2Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina. 3 Jefe Servicio de endocrinología, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, Argentina. 4Consultorio Privado CAMI, Rosario. 5Instituto de Diabetes, Rosario, Santa Fe, Argentina.*

## Resumen

La diabetes autoinmune es una enfermedad caracterizada por la destrucción progresiva de las células  $\beta$  pancreáticas, lo que conlleva una deficiencia absoluta o relativa de insulina. Esta respuesta es promovida principalmente por linfocitos T autorreactivos, cuya activación y expansión están influenciadas por factores genéticos, inmunológicos y ambientales.

Dentro del espectro de la diabetes autoinmune se reconocen dos formas clínicas principales: la diabetes tipo 1 (DBT-1), de inicio predominantemente en la infancia y curso rápidamente progresivo, y la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), que se manifiesta en etapas más tardías de la vida y presenta una evolución más lenta. Si bien ambas entidades comparten mecanismos patogénicos comunes, difieren en aspectos clínicos, inmunogenéticos y en la cinética de la destrucción de las células  $\beta$ .

La activación temprana del sistema inmune innato genera un microambiente proinflamatorio favoreciendo la ruptura de la tolerancia inmunológica y la activación de linfocitos T  $CD4^+$  y  $CD8^+$  autorreactivos. Diversos subtipos de linfocitos T  $CD4^+$ , participan de manera diferencial en la inmunopatogénesis de estas entidades, modulando tanto la respuesta celular como humoral. Sin embargo, el papel específico de estas poblaciones en LADA permanece aún poco explorado, representando una brecha de conocimiento relevante. Desde el punto de vista genético, los alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), confieren la mayor parte del riesgo hereditario, aunque variantes no-HLA también se asocian con la susceptibilidad y la progresión de la enfermedad. Por otro lado, factores ambientales pueden actuar como desencadenantes en individuos genéticamente predispuestos. Pese a los avances en la terapia con insulina exógena y en el monitoreo glucémico, una proporción considerable de pacientes no alcanza los objetivos terapéuticos óptimos, incrementando el riesgo de complicaciones crónicas. En este escenario, la búsqueda de inmunoterapias específicas que apunten a preservar la masa funcional de células  $\beta$  y a modular la respuesta inmune representa una estrategia promisoriosa.

El objetivo de esta revisión es ofrecer una actualización integral sobre los mecanismos inmunológicos, genéticos y ambientales implicados en la patogénesis de la DBT-1 y LADA, así como destacar las similitudes y diferencias entre ambas formas clínicas, con énfasis en las brechas actuales de conocimiento y en las perspectivas terapéuticas emergentes.

**Palabras claves:** Diabetes autoinmune, diabetes tipo 1, diabetes autoinmune latente de la edad adulta, inmunidad innata, inmunidad adaptativa, linfocitos T autoreactivos, factores ambientales, factores genéticos.

\* Dirección de correo electrónico: villar@idicer-conicet.gob.ar o villar\_silvina@hotmail.com

RECENT ADVANCES IN THE CHARACTERIZATION OF TYPE 1 DIABETES AND LADA: TOWARDS A BETTER UNDERSTANDING OF THE AUTOIMMUNE SPECTRUM

**Summary**

*Autoimmune diabetes is a disease characterized by progressive destruction of pancreatic  $\beta$ -cells, leading to a relative or absolute deficiency of insulin. This response is promoted by autoreactive T lymphocytes, whose activation and expansion are influenced by genetic, immunological and environmental factors.*

*Within the spectrum of autoimmune diabetes, two main clinical forms are recognized: Type 1 diabetes (DBT-1) has predominantly childhood onset and rapid progression, while latent autoimmune diabetes in adults (LADA) manifests in later stages of life and progresses slowly. Both entities share common pathogenic mechanisms but differ in clinical and immunogenetic aspects and the kinetics of  $\beta$ -cell destruction.*

*Early activation of the innate immune system results in a proinflammatory environment that promotes the breakdown of immunological tolerance and the activation of autoreactive  $CD4^+$  and  $CD8^+$  T lymphocytes. Distinct subsets of  $CD4^+$  T lymphocytes differentially participate in the immunopathogenesis of these entities, modulating both cellular and humoral immune responses. However, the specific role of these populations in LADA remains unexplored, representing a significant knowledge gap.*

*From a genetic perspective, major histocompatibility complex alleles (MHC) constitute the main component of the hereditary risk, while non-MHC variants have also been associated with susceptibility and disease progression. However, environmental factors can act as triggers in genetically predisposed individuals.*

*Despite advances in exogenous insulin therapy and glycemic monitoring, most patients do not reach optimal treatment goals, increasing the risk of chronic complications. In this scenario, specific immunotherapies aimed at preserving functional  $\beta$ -cell mass and modulating the immune response represent promising strategies.*

*The objective of this review is to provide a comprehensive update on the immunological, genetic and environmental mechanisms involved in the pathogenesis of DBT-1 and LADA. It also highlights similarities and differences between these two clinical forms, emphasizing existing knowledge gaps and emerging therapeutic approaches.*

**Keywords:** *Autoimmune diabetes, type 1 diabetes, latent autoimmune diabetes in adults, innate immunity, adaptive immunity, autoreactive T lymphocytes, environmental factors, genetic factors.*

**INTRODUCCIÓN**

La diabetes mellitus es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por hiperglucemia crónica, resultado de defectos en la secreción y/o acción de la insulina, lo que conlleva alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas.<sup>1,2</sup> Si bien la hiperglucemia constituye el rasgo común a todas sus formas, los mecanismos etiopatogénicos, la historia natural y las estrategias terapéuticas varían ampliamente entre los distintos subtipos. Estas diferencias han convertido a la diabetes en una de las enfermedades más estudiadas en la historia de la medicina.

El término “diabetes” fue introducido por Areteo de Capadocia (129–199 d.C.) a partir de la palabra griega  $\delta\iota\alpha\beta\eta\tau\eta\varsigma$ , que significa “pasar a través”, en referencia a la poliuria característica. En Europa, la enfermedad

permaneció relativamente ignorada hasta el siglo XVII, cuando Thomas Willis (1621–1675), destacado anatomista y neurólogo inglés, propuso que el origen del cuadro se encontraba en la sangre y no en los riñones, como se creía entonces.<sup>3</sup> Fue él quien añadió el término “mellitus” —del latín *mel*, “miel”— al describir la orina de los pacientes “dulce como si estuviera impregnada de miel o azúcar”: *quasi melle aut saccharo imbuta, mire dulcescebat*.<sup>4</sup> En ese período, las estrategias terapéuticas se centraban en el control dietético, bajo la idea de que los pacientes diabéticos debían consumir porciones adicionales de alimento para contrarrestar su deterioro metabólico y endocrino.

Estas concepciones tempranas contrastan marcadamente con la visión actual de la enfermedad, que se consolidó a partir de hallazgos fisiológicos y patológicos

fundamentales producidos entre fines del siglo XIX y comienzos del XX. Entre los protagonistas de este avance se encuentran Paul Langerhans, Oskar Minkowski, Frederick Banting y Charles Best, estos dos últimos galardonados con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1923 por el descubrimiento de la insulina, un hito que transformó radicalmente la comprensión y el tratamiento de la diabetes.<sup>5</sup>

En la actualidad, la diabetes se define a partir de un enfoque integrador que considera su fenotipo clínico, antecedentes históricos, genotipo y factores ambientales. Este marco permite su clasificación en diabetes tipo 1 (DBT-1), diabetes tipo 2 (DBT-2), diabetes monogénica, diabetes gestacional (GDM) y otras formas específicas de la enfermedad (Tabla 1).<sup>6</sup>

*Adaptado de American Diabetes Association Professional Practice Committee 2023.*

El objetivo de esta revisión es ofrecer una actualización integral y crítica del conocimiento actual sobre DBT-1 y la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), a partir de los hallazgos más significativos de los últimos años. Se busca así contribuir a una caracterización más precisa y una diferenciación más clara de estas entidades dentro del espectro de la diabetes autoinmune (DBT), lo que resulta fundamental para mejorar el diagnóstico, el enfoque terapéutico y el pronóstico de los pacientes que presentan estas patologías.

### DIABETES AUTOINMUNE

La DBT es un trastorno autoinmunitario mediado por células del sistema inmune (SI), específicamente los linfocitos T (LT), que atacan y destruyen los islotes  $\beta$  pancreáticos provocando disminución o ausencia de la producción de insulina.<sup>7</sup> La interacción entre el SI y las células endocrinas del páncreas es crítica tanto en el inicio como en la progresión de la enfermedad. Si bien la función principal del SI es proporcionar protección contra los microorganismos patógenos, en determinadas circunstancias, también se desencadena su reactividad ante el propio tejido. En situaciones donde esta respuesta se desregula con pérdida de tolerancia, la autorreactividad pasa a ser una amenaza dando lugar al inicio de procesos patológicos autoinmunes.

Dentro del espectro de la DBT, ésta comprende dos formas distintas: una diagnosticada con predominio en la infancia, caracterizada por una progresión rápida y con un fuerte componente de riesgo genético, llamada DBT-1; la otra, que se manifiesta en un rango etario mayor, con una progresión lenta, conocida como LADA.<sup>7</sup> Tanto la Asociación Americana de Diabetes (ADA) como la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideran al LADA como parte de la DBT-1 y no la clasifican como una entidad independiente. Una característica distintiva de LADA es la lenta progresión de la pérdida de células  $\beta$ , lo que permite un período de independencia de insulina más prolongado en com-

**Tabla 1.** Clasificación de la diabetes mellitus

| Tipo de diabetes |                                     | Subtipos/Descripción   |
|------------------|-------------------------------------|--|
| 1.               | Diabetes tipo 1                     | a. Mediada por mecanismos inmunes.<br>b. idiopática  |
| 2.               | Diabetes tipo 2                     | -  |
| 3.               | Diabetes gestacional (GDM)          | -  |
| 4.               | Otros tipos específicos de diabetes | a. Defectos genéticos en la función de la célula $\beta$ .<br>b. Defectos genéticos en la acción de la insulina.<br>c. Enfermedades del páncreas exocrino.<br>d. Endocrinopatías.<br>e. Diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas.<br>f. Infecciones.<br>g. Formas infrecuentes de diabetes inmunomediada.<br>h. Síndromes genéticos asociados a diabetes |

paración con la DBT-1 clásica, donde la necesidad de insulina suele surgir dentro de los primeros seis meses posteriores al diagnóstico.<sup>7,8</sup>

A su vez, LADA suele ser erróneamente diagnosticada como DBT-2 debido a que ambas pueden presentarse en adultos y sin requerimiento inmediato de insulina. Sin embargo, a diferencia de la DBT-2, que es una enfermedad metabólica caracterizada por resistencia a la insulina y disfunción progresiva de las células  $\beta$  en un contexto no autoinmune, la LADA tiene un componente autoinmune evidenciado por la presencia de autoanticuerpos contra antígenos de los islotes pancreáticos. Esta superposición clínica puede retrasar el diagnóstico correcto y, en consecuencia, impactar negativamente en el abordaje terapéutico y la evolución de la enfermedad.<sup>9</sup>

#### EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes está experimentando un aumento significativo a nivel global, alcanzando proporciones alarmantes. Según los estudios disponibles, la prevalencia mundial de la enfermedad está en camino de llegar a niveles epidémicos, con una proyección global del 10,4% para 2040 y 5 millones de muertes reportadas hasta 2015 (10). Por su parte, el Atlas de la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) estima que alrededor del 10% de la población adulta mundial (entre 20 y 79 años) vive con diabetes, y más del 75% de los casos se concentran en países de ingresos bajos y medianos. En 2021, esta entidad reportó aproximadamente 6,7 millones de muertes relacionadas con la diabetes, lo que equivale a una persona fallecida cada cinco segundos.

Aunque la DBT-1 constituye únicamente entre el 4% y el 10% del total de pacientes con diabetes se caracteriza por una etiología genética más marcada<sup>11</sup> y una notable variación en su prevalencia entre distintas regiones del mundo.<sup>12</sup> En 2013, las estimaciones globales indicaban la presencia de aproximadamente 500.000 niños menores de 15 años con DBT-1, concentrándose las mayores poblaciones en Europa, América del Norte y Australia.<sup>12,13</sup> Además, la IDF estima que para este año habrá 9,15 millones de adultos viviendo con esta enfermedad, de los cuales 1,1 millones tendrán más de 60 años. Esta cifra incluye aproximadamente 655.000 personas entre 60 y 69 años, 325.000 entre 70 y 79 años, y 81.000 mayores de 80 años.<sup>14</sup> Para el año 2040, se proyecta que la prevalencia global de DBT-1 aumente a entre 13,5 y 17,4 millones

de casos, lo que representaría un incremento del 60% al 107% respecto a 2021, con el mayor crecimiento relativo observado en países de ingresos bajos y medianos.<sup>15</sup>

Por otro lado, LADA representa el 10% del total de casos de diabetes.<sup>16,17</sup> Durante las últimas dos décadas, varios estudios multicéntricos de gran escala han evaluado la prevalencia global de LADA. Esta entidad constituye la forma más frecuente de diabetes autoinmune diagnosticada en adultos, con una prevalencia entre 3,3 y 12,2 veces mayor que la DBT-1 de inicio en la adultez. Su frecuencia varía notablemente entre distintos grupos étnicos, con un rango que va del 1,5% al 14,2% en individuos con un fenotipo clínico compatible con DBT-2.<sup>18</sup> A pesar de la heterogeneidad en los criterios diagnósticos y en los tipos de autoanticuerpos empleados, se ha observado una mayor prevalencia de autoanticuerpos en pacientes de origen caucásico en comparación con poblaciones asiáticas.<sup>19</sup> Un metaanálisis que incluyó un total de 51.725 personas con diabetes estimó una prevalencia global agrupada de LADA del 8,9%, con valores que oscilaron entre el 2,3% en Emiratos Árabes Unidos y el 18,9% en Bahrein. El análisis por subgrupos geográficos, según las regiones definidas por la IDF, mostró una mayor prevalencia en América del Norte (13,5%), seguida por Medio Oriente y África del Norte (9,5%), África subsahariana (9,4%), Asia Sudoriental (9,2%), Pacífico Occidental (8,3%) y Europa, que presentó la prevalencia más baja (7,0%).<sup>20</sup> Por otra parte, la prevalencia de LADA en China es del 5,7%,<sup>21</sup> mientras que Corea varía entre 4,4%- 5,3%.<sup>22</sup> En India, algunos estudios reportaron unas cifras tan bajas como 2,6%.<sup>23,24</sup> Además, otro metaanálisis reveló que la prevalencia de LADA varía entre distintas poblaciones, siendo las tasas más altas observadas en América del Norte (15%) y en el sudeste asiático (12%).<sup>25</sup>

Hasta la fecha, no se han identificado estudios que evalúen la prevalencia de DBT-1 y LADA en América Latina, y en particular en Argentina. Esta ausencia de datos epidemiológicos representa una brecha significativa en el conocimiento actual, resaltando la necesidad urgente de investigaciones que aborden esta temática. La realización de estudios regionales permitiría una mejor caracterización de la LADA en nuestras poblaciones, facilitando el desarrollo de estrategias de diagnóstico y tratamiento más efectivas y adaptadas a las realidades locales.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICO

El fenotipo clínico del LADA presenta características superpuestas con las de la DBT-1 y DBT-2, lo que ha dificultado su reconocimiento como una entidad diferenciada. En este contexto, resulta fundamental establecer criterios diagnósticos específicos que permitan distinguir adecuadamente al LADA de la DBT-2, ya que históricamente ha sido subdiagnosticado o erróneamente clasificado como tal, con implicancias directas en el abordaje terapéutico y en la evolución de la enfermedad.

El diagnóstico de la DBT se basa en los criterios establecidos por la ADA,<sup>7</sup> que incluyen:

1. Presencia de al menos un autoanticuerpo dirigido contra los islotes pancreáticos.
2. Hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $\geq 6,5\%$  ( $\geq 48$  mmol/mol).
3. Glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7,0$  mmol/L).
4. Glucemia plasmática a las 2 horas  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L) durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT).
5. En individuos con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, una glucemia plasmática al azar  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L).

La principal diferencia entre la DBT-1 y LADA radica en la edad de presentación y en el intervalo hasta la necesidad de insulino terapia. La DBT-1 suele diagnosticarse predominantemente en la infancia, y los pacientes requie-

ren insulino terapia desde el momento del diagnóstico. En contraste, la LADA se manifiesta en la edad adulta, y el período libre de insulina suele ser considerablemente más prolongado.<sup>7</sup> Una definición más amplia de LADA incluye a aquellos pacientes adultos que no requieren tratamiento con insulina durante los primeros seis meses posteriores al diagnóstico y que presentan positividad para al menos un autoanticuerpo dirigido contra los islotes pancreáticos, independientemente de su título, número o especificidad epítópica. Esta definición refleja la marcada heterogeneidad clínica e inmunológica que caracteriza a esta entidad.

En la Tabla 2 se resumen las principales características clínicas diferenciales entre la LADA y la DBT-1.

## PATOGÉNESIS

La DBT es una enfermedad mediada por células del SI que culmina en la destrucción progresiva de las células  $\beta$  pancreáticas productoras de insulina, con la consiguiente pérdida de la homeostasis glucémica. Su patogenia implica una interacción compleja entre predisposición genética, factores ambientales y una respuesta inmunológica disfuncional que involucra tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa (Figura N°1).<sup>26</sup>

## Factores inmunológicos

### Inmunidad Innata

La inmunidad innata constituye la primera línea de defensa del organismo frente a agresiones externas o al-

**Tabla 2.** Diferencias en características clínicas y genéticas entre DBT-1 y LADA. *Adaptado de Buzzetti R. et al. 2017.*

| Característica                                     | DBT-1   | LADA                        |
|--|---|-----------------------------|
| Edad al diagnóstico                                | Infancia a la adolescencia y rara vez en la edad adulta | > 30 años                   |
| Comienzo   | Agudo   | Rara vez agudo              |
| Número de autoanticuerpos                          | Considerablemente aumentado                             | Aumentado                   |
| Cetosis  | Frecuente   | Raro                        |
| Insulino resistencia                               | Ningún cambio   | Aumentada o ningún cambio   |
| Función de la célula $\beta$                       | Severamente disminuida                                  | Disminuida                  |
| Péptido - C  | Muy bajo  | Bajo                        |
| Insulino dependencia                               | Al inicio   | >6 meses después del inicio |
| Índice de masa corporal                            | De bajo peso a normal                                   | Normal a sobrepeso          |
| Riesgo de síndrome metabólico                      | Ningún riesgo   | Aumentado                   |
| Susceptibilidad HLA (antígeno leucocitario humano) | Severamente aumentado                                   | Aumentado                   |

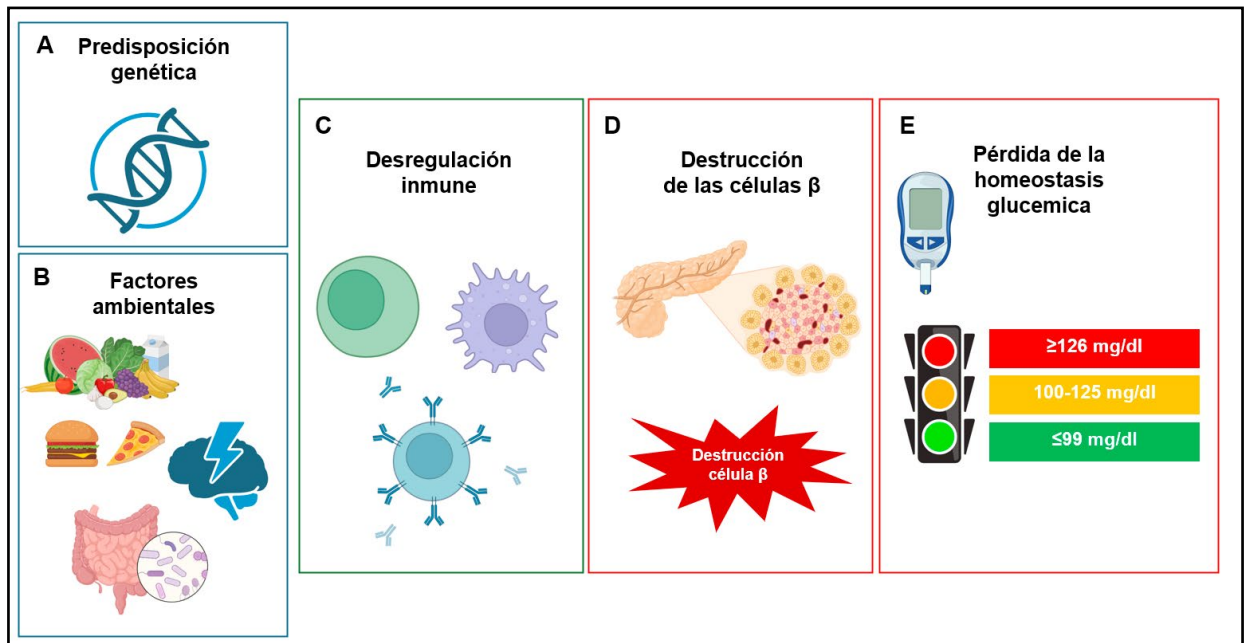
teraciones internas. Se basa en mecanismos no específicos, de respuesta rápida, mediados por células como monocitos, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos y células Natural Killer (NK). Estas células reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) o a daño celular (DAMPs) a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), como los receptores tipo Toll (TLRs). En la DBT-1, diversos estímulos ambientales, como infecciones virales o daño tisular, pueden activar estas vías, promoviendo un entorno proinflamatorio en el islote pancreático, generado por la producción de citoquinas proinflamatorias como interleucina (IL)-1 $\beta$ , factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interferón (IFN) tipo I.<sup>27,28</sup> Este microambiente inflamatorio facilita la activación de células presentadoras de antígenos (CPA), lo que resulta fundamental para la subsiguiente activación de la inmunidad adaptativa.

Esta activación innata ha sido estudiada en DBT-1, mientras que, en LADA, aunque la progresión es más

lenta y menos inflamatoria que en DBT-1, estudios recientes sugieren un rol similar pero menos intenso del sistema inmune innato en las etapas iniciales. Esto podría explicar la producción de autoanticuerpos y la destrucción gradual de células  $\beta$ .<sup>9</sup>

### Inmunidad adaptativa

La inmunidad adaptativa es específica y posee memoria inmunológica. En la DBT-1, se ha demostrado que LT autorreactivos, reconocen antígenos derivados de las células  $\beta$  y desencadenan una respuesta citotóxica que lleva a su destrucción progresiva. Los LT CD8<sup>+</sup> infiltrantes del islote tienen un papel central en el ataque directo a las células  $\beta$ , mientras que los LT CD4<sup>+</sup> colaboran a través de la producción de citoquinas proinflamatorias y la activación de otras células efectoras. Además, los linfocitos B (LB) también participan como CPA y productoras de autoanticuerpos, los cuales representan marcadores diagnósticos y pronósticos en la enfermedad.<sup>29</sup>



**Figura 1.** Mecanismos involucrados en el desarrollo de la diabetes autoinmune. La progresión hacia la diabetes autoinmune implica múltiples factores interrelacionados. (A) La predisposición genética establece una base de susceptibilidad. (B) Factores ambientales, como la dieta, infecciones virales o alteraciones en la microbiota intestinal, pueden actuar como desencadenantes. (C) Estos factores contribuyen a una disrupción en la regulación del sistema inmune, favoreciendo la activación de células inmunes autorreactivas. (D) Como consecuencia, se produce la destrucción progresiva de las células  $\beta$  pancreáticas productoras de insulina. (E) Esta pérdida funcional conduce a una alteración en la homeostasis glucémica, manifestada por hiperglucemia persistente.

La interacción entre la inmunidad innata y adaptativa es crítica en las fases iniciales del desarrollo de la DBT. La activación sostenida de ambas ramas inmunológicas promueve un proceso inflamatorio crónico y dirigido contra las células  $\beta$ , comprometiendo de forma irreversible la homeostasis glucémica. Comprender los mecanismos celulares y moleculares implicados en esta interacción es esencial para el diseño de estrategias terapéuticas dirigidas a frenar o revertir la autoinmunidad en la DBT.<sup>28,29</sup>

### Respuesta humoral

En el diagnóstico y pronóstico de la DBT, la aparición de autoanticuerpos contra los islotes  $\beta$  es de relevancia, siendo los de mayor importancia los: anticuerpos anti-islotes (ICA), anti-glutamato descarboxilasa 65 (GADA), anti-insulina (IAA), anti-tirosina fosfatasa IA-2 (IA-2A) y anti-proteína transportadora de zinc isoforma 8 (ZnT8A).<sup>30</sup> Tanto en LADA como en DBT-1, la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra la célula  $\beta$  y la actividad de LT autorreactivos, son marcadores distintivos del componente autoinmune de estos trastornos. LADA, al ser una forma autoinmune de diabetes, comparte los mismos autoanticuerpos que se identifican en la DBT-1. Varias investigaciones sugieren que el GADA es el anticuerpo más específico para LADA, además, con la presencia de otros autoanticuerpos adicionales al anterior, el diagnóstico es más certero.<sup>31</sup>

La formación de anticuerpos es un proceso mediado por los LB, que se activan tras reconocer un antígeno específico y recibir señales de colaboración por parte de LT helpers o cooperadoras (Th), en particular de la subpoblación T folicular helper (Tfh). Esta interacción tiene lugar en los centros germinales de los órganos linfoides secundarios, donde los LB experimentan procesos de maduración por afinidad y cambio de isotipo, que culminan en su diferenciación a células plasmáticas productoras de anticuerpos de alta especificidad.

Cuando este mismo mecanismo se dirige erróneamente contra antígenos propios, debido a fallas en los mecanismos de tolerancia central o periférica, se generan autoanticuerpos. Este fenómeno contribuye a la patogenia de diversas enfermedades autoinmunes, incluyendo la DBT-1 y LADA.<sup>32</sup>

Las células Tfh constituyen una subpoblación especializada de LT CD4<sup>+</sup>, esenciales para el desarrollo de la respuesta humoral. Además de promover la diferenciación de LB en células plasmáticas, son fundamentales

para la formación y mantenimiento de los centros germinales. Allí, regulan procesos clave como la selección clonal, el cambio de isotipo y la generación de LB de memoria.<sup>33-35</sup>

Una activación anómala o sostenida de las células Tfh puede favorecer la producción de autoanticuerpos, contribuyendo así al desarrollo de autoinmunidad. En la DBT1 y en LADA, las Tfh desempeñan un rol relevante en la generación de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de las células  $\beta$  pancreáticas, como anticuerpos ICA, GADA, IAA, IA-2A y ZnT8A (30). Diversos estudios han demostrado un aumento en la frecuencia y/o activación de Tfh circulantes en pacientes con DBT-1, lo que se correlaciona con niveles elevados de autoanticuerpos.<sup>36,37</sup> Esto sugiere que una alteración de la colaboración T-B puede contribuir a la ruptura de la tolerancia inmunológica y al establecimiento de una respuesta autoinmune sostenida. Aunque en LADA este mecanismo se encuentra menos caracterizado, se postula un funcionamiento similar, dado su perfil inmunológico intermedio entre la DBT-1 clásica y DBT-2.

La producción de anticuerpos en el entorno del centro germinal requiere una regulación precisa para evitar efectos indeseados como la generación de autoanticuerpos, la inflamación crónica, enfermedades autoinmunes sistémicas, respuestas alérgicas o neoplasias de LB. En este contexto, se ha identificado un subgrupo de LT reguladoras especializadas, denominadas células T foliculares reguladoras (Tfr). Estas células comparten características fenotípicas y funcionales tanto con las Tfh como con las LT reguladoras (Treg) convencionales, y se localizan en los centros germinales donde modulan la intensidad y duración de la respuesta humoral.

Las células Tfr ejercen su función inmunorreguladora controlando tanto la actividad de las Tfh como la expansión de clones B autorreactivos. Alteraciones en la frecuencia o función de estas células podrían facilitar respuestas autoinmunes inadecuadas. Por ello, se ha propuesto que las Tfr estarían implicadas en la patogenia de diversas enfermedades autoinmunes, incluida la DBT-1, al fallar en su capacidad de suprimir activamente las respuestas aberrantes en los centros germinales.<sup>38</sup>

Si bien son menos conocidas, también se encuentran las células T citotóxicas foliculares (Tfc), las cuales, constituyen un subgrupo de LT CD8<sup>+</sup> que fue descrito por primera vez por Quigley *et al.* en 2007.<sup>39</sup> Las alteraciones en la frecuencia, fenotipo y funciones de las células Tfc afectan la homeostasis inmune local, lo que

puede mediar la fisiopatología e influir en la gravedad de diversas enfermedades.<sup>40</sup> Las funciones de las células T<sub>fc</sub> pueden agruparse en cuatro categorías principales: citotoxicidad, generación de memoria, facilitación del cambio de isotipo en LB, y potenciación de la función de LB.<sup>40</sup> En el contexto de enfermedades autoinmunes, se ha observado que las células T<sub>fc</sub> pueden promover directamente el cambio de isotipo en LB y la producción de anticuerpos, o bien potenciar estas funciones de forma indirecta mediante la activación de células T<sub>fh</sub> a través de citocinas. El aumento en la frecuencia de células T<sub>fc</sub> en estas patologías se asocia con la ruptura de la tolerancia de los LB y con una producción exacerbada de autoanticuerpos.<sup>40,41</sup>

En su conjunto, los LT foliculares descriptos (T<sub>fc</sub>, T<sub>fh</sub> y T<sub>fr</sub>) son componentes fundamentales de la inmunidad humoral. Estas poblaciones celulares comparten ciertas similitudes y presentan diferencias importantes en términos de factores de transcripción, marcadores de superficie, producción de citocinas y actividad funcional. Mientras que las células T<sub>fc</sub> derivan del linaje CD8<sup>+</sup>, las células T<sub>fh</sub> y T<sub>fr</sub> pertenecen al linaje CD4<sup>+</sup>. Tanto las T<sub>fc</sub> como las T<sub>fr</sub> participan en la regulación de las células T<sub>fh</sub> y de los LB, aunque mediante mecanismos distintos. Las células T<sub>fc</sub> ejercen su efecto regulador no solo a través de la eliminación de células T<sub>fh</sub> y LB, sino también mediante la secreción de citocinas. Por otro lado, las células T<sub>fr</sub> suprimen directamente a las T<sub>fh</sub> y a los LB.<sup>40,41</sup>

En la mayoría de los estudios en humanos sobre células T<sub>fh</sub>, se ha observado un aumento de estas en individuos con DBT-1 establecida. El grupo de Tyyne Viisanen demostró que la frecuencia de células T<sub>fh</sub> circulantes activadas se encuentra aumentada tanto en niños con diagnóstico reciente de DBT-1 como en niños positivos para autoanticuerpos y con intolerancia a la glucosa.<sup>42</sup> De manera concordante, el grupo de Ferreira también reportó un incremento en la frecuencia de células T<sub>fh</sub> en pacientes con DBT-1 (niños y adultos) en comparación con controles sano.<sup>37</sup> Resultados similares fueron reportados en otro estudio que incluyó únicamente individuos con diagnóstico reciente (menos de dos años de evolución, edad media de 23 años).<sup>43</sup>

En contraste, se ha evidenciado una disminución significativa en la frecuencia de células T<sub>fr</sub> en pacientes con DBT-1. El grupo de Xinyu Xu reportó una reducción marcada de estas células en sangre periférica,<sup>44</sup> mientras que el grupo de Vecchione observó una dismi-

nución significativa de células T<sub>fr</sub> tanto en bazo como en ganglios linfáticos pancreáticos (PLN) de pacientes con DBT-1, en comparación con sujetos no diabéticos.<sup>45</sup>

Sin embargo, hasta la fecha, son escasos los estudios que han abordado el análisis de estas poblaciones celulares en pacientes con LADA. Esto representa una importante brecha de conocimiento, considerando las similitudes inmunológicas entre LADA y DBT-1, y destaca la necesidad de futuras investigaciones dirigidas a caracterizar el papel de las células T<sub>fh</sub>, T<sub>fr</sub> y T<sub>fc</sub> en este subtipo de diabetes autoinmune de inicio en desarrollo en la edad adulta.

### Respuesta celular

Los LT CD4<sup>+</sup> reconocen antígenos presentados por células presentadoras de antígeno (como las células dendríticas) a través de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II. Esta interacción desencadena su activación, tras lo cual liberan citocinas y otras moléculas de señalización y quimiotaxis que estimulan la proliferación y diferenciación de diversas células inmunitarias, coordinando así la respuesta inmune adaptativa. Cuando los LT CD4<sup>+</sup> reconocen autoantígenos, es posible el desarrollo de enfermedades autoinmunes, como la DBT-1 y LADA. En este contexto, su relevancia radica en su capacidad para orquestar la respuesta inmune dirigida contra las células β pancreáticas productoras de insulina. Estos linfocitos no solo colaboran con los LB en la producción de anticuerpos, sino que también regulan la actividad de los LT CD8<sup>+</sup> y de los macrófagos mediante la secreción de citoquinas, lo que potencia la respuesta efectora frente a una amplia gama de patógenos.

Los LT CD4<sup>+</sup> vírgenes pueden diferenciarse en distintos subtipos funcionales, incluyendo linfocitos Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, T<sub>fh</sub> y Treg, en respuesta a antígenos y señales específicas del microambiente. Esta plasticidad funcional resulta fundamental para la modulación de las respuestas inmunes y sugiere un papel específico de cada subtipo en la patogénesis de la DBT.<sup>46-48</sup>

**Perfil Th1:** La subpoblación Th1 representa el subconjunto más frecuente de LT. Su diferenciación depende de señales provenientes de CPA y de citoquinas secretadas en respuesta a patógenos, que activan distintas vías de señalización específicas. Las células Th1 son responsables tanto de la activación de fagocitos, como de la producción de factores del complemento, desempeñando

así un papel fundamental en la defensa frente a patógenos intracelulares. Además de sus funciones protectoras frente a patógenos invasores, las células Th1 también participan en el desarrollo de enfermedades autoinmunes órgano-específicas y trastornos inflamatorios crónicos.<sup>46-48</sup>

**Perfil Th2:** Las respuestas Th2 se inducen principalmente frente a helmintos y confieren protección contra estos parásitos. Tradicionalmente, se han asociado con enfermedades alérgicas y defensa contra patógenos extracelulares. Sin embargo, su papel en las enfermedades autoinmunes es más ambiguo y en muchos casos, dual. En algunas patologías autoinmunes clásicamente mediadas por células Th1 (como la DBT-1 o la esclerosis múltiple), las respuestas Th2 han sido consideradas protectoras debido a su capacidad para contrarregular la inflamación mediada por Th1 y promover tolerancia inmunológica. No obstante, en otras enfermedades autoinmunes, particularmente aquellas con una fuerte componente humoral, como el lupus eritematoso sistémico (LES), las respuestas Th2 pueden contribuir a la patogenia favoreciendo la activación policlonal de LB y la producción de autoanticuerpos.<sup>46-48</sup>

**Perfil Th17:** La función principal del perfil Th17 es la eliminación de bacterias extracelulares y hongos. Más allá de su rol protector en la eliminación de patógenos extracelulares, las células Th17 también están implicadas en la patogenia de diversas enfermedades autoinmunes e inflamatorias.<sup>46-48</sup> En los últimos quince años, se ha identificado un subgrupo particular de linfocitos Th17, denominados Th17.1. Diversos estudios sugieren que las células Th17.1 promueven inflamación neutrofílica, formación de granulomas y resistencia a tratamientos con corticosteroides. Además, esta subpoblación se encuentra aumentada en sitios donde hay inflamación, es resistente a la supresión mediada por células Treg y está presente tanto en otras patologías autoinmunes, contribuyendo al proceso inflamatorio.<sup>46-49</sup>

**Perfil Th9 y Th22:** En los últimos años, se han caracterizado nuevas subpoblaciones de LT CD4<sup>+</sup> que amplían el espectro funcional de estas células en la inmunidad adaptativa, particularmente en el contexto de enfermedades autoinmunes. Entre ellas, las células Th9 y Th22 han despertado creciente interés debido a sus roles duales en la inflamación y la regulación inmunológica. Los

linfocitos Th9 como subgrupo funcional de LT CD4<sup>+</sup>, fueron identificados por primera vez en 2008. Este perfil suele ejercer funciones proinflamatorias, aunque también pueden tener efectos antiinflamatorios. Estas funciones contrapuestas generan una regulación precisa y compleja en diversos trastornos autoinmunes.<sup>50-52</sup>

Las células Th22 fueron descritas por Trifari y col. en 2009. Son abundantes en la piel y cumplen funciones importantes en la reparación del epitelio tras daño tisular. Además, expresan moléculas que favorecen su migración hacia tejidos periféricos y presentan actividades antiinflamatorias, antibacterianas y antivirales. Recientes estudios han demostrado el papel crítico de las células Th22 en enfermedades alérgicas, trastornos autoinmunes, enfermedades intestinales y tumores.<sup>52-54</sup>

**Perfil Treg:** Las células Tregs constituyen una población heterogénea de linfocitos con funciones inhibitorias sobre LT efectoras, modulando su actividad. Son fundamentales para el mantenimiento de la tolerancia inmunológica frente a antígenos propios. Las Tregs tienen la capacidad de suprimir respuestas inmunes, reducir la inflamación y evitar el daño tisular, inhibiendo funciones de diversos tipos celulares: LT CD4<sup>+</sup> colaboradores, producción de anticuerpos por LB y su maduración por afinidad, liberación de gránulos por LT citotóxicos CD8<sup>+</sup>, así como la función y maduración de CPA. Además, contribuyen a la tolerancia inmune al suprimir LT autorreactivas y favorecen la resolución de la inflamación tisular. Su disfunción se ha vinculado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes.<sup>55-59</sup>

Diversos estudios en DBT-1 y de LADA, han revelado alteraciones en la frecuencia y el fenotipo de estas células inmunes, tanto en estadios iniciales como avanzados de la enfermedad.

Varios estudios han analizado alteraciones inmunológicas en LADA y DBT-1, con resultados heterogéneos. Ryba-Stanisławowska *et al.* reportaron una reducción significativa en la frecuencia y número absoluto de Tregs en pacientes con DBT-1.<sup>60</sup> Yang *et al.* observaron un aumento de LT CD8<sup>+</sup>, disminución de la relación CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> y menor expresión de FOXP3, sugiriendo disfunción del eje regulador.<sup>61</sup> De forma concordante, Teniente-Serra *et al.* encontraron, al debut de DBT-1, una menor proporción de Tregs y un aumento de LT CD8<sup>+</sup>.<sup>62</sup>

Sin embargo, otros estudios no hallaron diferencias. Singh *et al.* no observaron variaciones significativas en

Tregs entre LADA, DBT-1 y controles, y Radenkovic *et al.* reportaron frecuencias conservadas de Tregs altamente supresoras en LADA, posiblemente debido a diferencias metodológicas.<sup>63,64</sup>

Desde otro enfoque, Tan *et al.* describieron una reducción de células con perfil Th1, Th2 y CD8 en LADA y DBT-1, sin diferencias relevantes entre ellas (65). Vaseghi *et al.* también hallaron una disminución de T-bet e IFN- $\gamma$  y un aumento de IL-4, indicando un posible sesgo hacia Th2.<sup>66</sup>

El perfil Th17 ha sido igualmente implicado. Ryba-Stanisławowska y Honkanen reportaron un incremento de células CD4<sup>+</sup>IL-17A<sup>+</sup> y mayor producción de IL-17 en DBT-1, evidenciando un entorno proinflamatorio.<sup>60,67</sup>

En conjunto, la evidencia disponible sugiere una participación relevante de los distintos subtipos de LT CD4<sup>+</sup> (incluyendo Tregs, Th1, Th2 y Th17) en la patogénesis de la DBT-1 y LADA. No obstante, los hallazgos obtenidos hasta la fecha presentan una notable heterogeneidad entre estudios, posiblemente atribuible a diferencias metodológicas, características clínicas de las cohortes analizadas y/o variabilidad en los criterios diagnósticos. En este contexto, se hace necesario el desarrollo de estudios longitudinales y comparativos más robustos que permitan clarificar el rol dinámico de estas poblaciones celulares a lo largo de la evolución de la enfermedad.

### Factores genéticos

Los factores genéticos son las variaciones o alteraciones en el ADN que pueden aumentar la susceptibilidad de una persona a desarrollar una enfermedad, influir en su gravedad o afectar cómo responde al tratamiento.

Tener un factor genético de riesgo no garantiza que se desarrolle la enfermedad; solo aumenta la probabilidad, interactuando a menudo con factores ambientales (como infecciones, dieta, etc.).

La DBT representa un grupo heterogéneo de enfermedades con diferencias en la edad de inicio, las tasas de progresión y las tasas de complicaciones. La susceptibilidad genética y los factores ambientales contribuyen al desarrollo de la misma. Desde este punto de vista, LADA presenta una menor carga genética y se caracteriza por una menor cantidad de autoanticuerpos en comparación con la DBT-1. Estas diferencias genéticas, ambientales e inmunológicas son consistentes con un deterioro funcional menos severo de las células  $\beta$  al momento del diagnóstico, en comparación con la DBT-1.<sup>8</sup>

Hasta la fecha, se han utilizado diversos enfoques genéticos para ayudar a distinguir las distintas formas de DBT. La predisposición genética a la misma involucra principalmente variantes en la región del HLA de clase II, y de *loci* no HLA.<sup>68,69</sup>

### Asociación con HLA

El sistema HLA (antígeno leucocitario humano) es la versión humana del MHC y cumple funciones esenciales en la defensa inmunológica. Su principal rol es presentar péptidos antigénicos a los LT, lo que permite al sistema inmune distinguir entre componentes propios y extraños, como virus, bacterias o células tumorales. La diversidad genética de los genes HLA es extremadamente alta, lo que permite al SI de una población reconocer una amplia variedad de antígenos. Sin embargo, esta misma diversidad también está implicada en la predisposición a enfermedades autoinmunes, ya que ciertos alelos pueden presentar de manera más eficiente autoantígenos al SI, favoreciendo la activación de LT autorreactivos.

El HLA se encuentra ubicado en el cromosoma 6, abarca aproximadamente 4.000 kb y contiene más de 200 genes. Los genes que codifican las moléculas de clase I (A, B y C) y clase II (DP, DQ y DR) son importantes en el reconocimiento inmune de lo propio y no propio. Por tanto, el HLA no solo constituye un marcador genético de susceptibilidad, sino que también interviene activamente en la modulación de la respuesta inmunitaria patológica.<sup>70,71</sup>

En la actualidad, se han reportado más de 9.500 polimorfismos en la región del HLA. Combinaciones específicas de alelos, genotipos y haplotipos de los genes de clase II pueden contribuir al riesgo de desarrollar DBT. Las moléculas de HLA se heredan de forma codominante, es decir, cada individuo recibe un conjunto de alelos de clase I y clase II de cada uno de sus progenitores, expresando ambos de manera simultánea. Esto genera una gran diversidad de combinaciones posibles en la población, lo que se traduce en una notable variabilidad polimórfica del HLA, y lo convierte en una herramienta invaluable para los estudios de asociación genética con la DBT.<sup>71</sup> Diversas investigaciones demuestran que la unión de péptidos derivados de la proinsulina, IA-2, GAD y ZnT8 a moléculas HLA de clase II desempeñan un papel importante en la activación de células inmunes capaces de reaccionar con células  $\beta$  de los islotes pancreáticos.<sup>70</sup>

Se ha demostrado que existen alelos tanto susceptibles como protectores en los loci DRB1, DQA1 y DQB1 en la DBT-1. Por ejemplo, DQB1\*0602, DQB1\*0302, DRB1\*0301, DRB1\*0401 y DRB1\*0405 se han asociado con susceptibilidad, mientras que DRB1\*0403 y DRB1\*0406 se consideran protectores. Estos patrones varían según la población. En japoneses con DBT-1, los alelos relevantes incluyen DQB1\*0301, DQB1\*0602, DRB1\*1501 y DRB1\*1502; en la población coreana, DQB1\*0301, DQB1\*0503, DQB1\*0601, DQB1\*0602, DRB1\*0803, DRB1\*1202 y DRB1\*1405; y en la población china, DQB1\*0301, DQB1\*0402, DQB1\*0501, DQB1\*0503, DQB1\*0601, DQB1\*0602, DRB1\*0403 y DRB1\*0406.<sup>70</sup>

Por otro lado, dentro del haplotipo HLA-DQ8, los alelos DRB1\*04:01 y DRB1\*04:05 están asociados con una mayor susceptibilidad a la DBT-1 que el alelo DRB1\*04:04, mientras que DRB1\*04:03 parece ser protector. Estos haplotipos suelen estar asociados con autoanticuerpos contra insulina, pero el haplotipo extendido DRB1\*03:01-DQ2 (DQA1\*05:01-DQB1\*02:01) se ha asociado con autoanticuerpos contra GADA.<sup>68</sup>

Los genes de susceptibilidad no solo actúan como predictores, sino que también participan directamente en la patogenia de la enfermedad, desempeñando un papel clave en la disfunción de las células  $\beta$ . Estudios recientes han confirmado el solapamiento genético entre DBT-1 y LADA.<sup>72</sup>

Los haplotipos DRB1\*04-DQB1\*0302 y DRB1\*0301-DQB1\*0201, que confieren la mayor susceptibilidad a la DBT-1 y cuya frecuencia disminuye progresivamente con la edad de inicio, son menos frecuentes en pacientes con LADA.<sup>8</sup> Por otro lado, en población china, el genotipo DR9/DR9 se ha identificado como un factor de riesgo específico para LADA, mientras que en caucásicos predomina el genotipo DR3/DR4. Un estudio en esta última población indicó que el genotipo DRB1/DQB1 en LADA se asoció con la edad de inicio: los pacientes con HLA-DRB1 y DQB1 desarrollaron la enfermedad a una edad más temprana y con mayor deterioro de la función de los islotes pancreáticos. En Japón, en pacientes con LADA insulino-dependientes, se identificaron con mayor frecuencia los haplotipos DRB1\*04:05-DQB1\*04:01, DRB1\*08:02-DQB1\*03:02 y DRB1\*09:01-DQB1\*03:03, mientras que solo el haplotipo DRB1\*04:05-DQB1\*04:01 se observó con mayor frecuencia en aquellos no insulino-dependientes.<sup>72</sup>

### Asociación no relacionada con HLA

Aunque los estudios de asociación han demostrado que la región HLA es el factor genético más importante que confiere riesgo o protección frente al desarrollo de DBT, también se han descrito otros genes de susceptibilidad. Estas variantes, asociadas predominantemente al sistema inmunológico, incluyen a INS (insulina), PTPN22 (fosfatasa no receptora de tipo tirosina proteína 22), CTLA4 (antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos), IFIH1 (helicasa inductora de interferón con dominio C tipo helicasa 1), CLEC16A (receptor tipo lectina C tipo 16) y PTPN2 (fosfatasa no receptora de tipo tirosina proteína 2).<sup>72</sup> Estos *loci* están asociados con el desarrollo de DBT-1 y LADA.<sup>1</sup>

En conclusión, la base genética de la DBT es compleja y multifactorial, con un predominante protagonismo de los genes del sistema HLA. Si bien los *loci* HLA-DR y HLA-DQ explican una proporción significativa del riesgo hereditario, múltiples variantes no HLA también modulan la susceptibilidad y progresión de la enfermedad, afectando funciones inmunológicas claves. Las diferencias en la carga genética, los haplotipos asociados y su distribución poblacional reflejan la heterogeneidad clínica y patogénica entre LADA y la DBT-1, y refuerzan la idea de que LADA representa una entidad intermedia con características tanto de autoinmunidad como de disfunción metabólica.

### Factores ambientales

Si bien la predisposición genética es necesaria para la aparición de la autoinmunidad, los factores ambientales podrían actuar como desencadenantes que inicien o aceleren el proceso autoinmune contra las células  $\beta$  pancreáticas. La exposición a determinadas sustancias químicas, toxinas ambientales y patrones dietarios específicos puede alterar la respuesta inmunológica o inducir una activación autoinmune en individuos genéticamente susceptibles. En este contexto, diversos factores ambientales han sido implicados como posibles iniciadores o moduladores de la autoinmunidad contra las células  $\beta$ , especialmente en individuos genéticamente predispuestos, y se describen a continuación con base en la evidencia actual.

**Infecciones virales:** Diversos estudios han implicado a virus como los enterovirus (especialmente el coxsackievirus B) en el desarrollo de DBT-1. Estas infecciones podrían inducir la destrucción de las células  $\beta$  mediante

mecanismos como el mimetismo molecular, la activación de células presentadoras de antígeno o la inflamación local. Si bien la evidencia es más sólida en DBT-1, algunos trabajos también han sugerido un rol en el inicio de la autoinmunidad en LADA, aunque en forma menos aguda.<sup>73,74</sup>

**Dieta en la infancia:** La introducción temprana de ciertos alimentos, como la leche de vaca, el gluten o proteínas complejas antes de los 3-4 meses de vida, se ha asociado con mayor riesgo de autoinmunidad. La hipótesis es que estas exposiciones tempranas pueden alterar la tolerancia inmunológica intestinal. Aunque esta asociación es más clara en DBT-1 infantil, podría influir en la predisposición inmunológica general.<sup>75,76</sup>

**Estrés psicosocial y factores perinatales:** Una amplia variedad de evidencia, que abarca desde estudios epidemiológicos hasta modelos animales, apunta al papel de los estresores psicológicos en la patogénesis de la DBT-1. Se han propuesto diversos mecanismos, incluyendo el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), la influencia del sistema nervioso sobre las células inmunitarias y la resistencia a la insulina.<sup>77</sup> Además, diversos estudios han demostrado, que los factores emocionales se asocian al desarrollo de LADA.<sup>78</sup>

**Estilo de vida:** Factores del estilo de vida como el tabaquismo y la obesidad adquieren particular relevancia, ya que se ha demostrado que interactúan con alelos del sistema HLA asociados a la autoinmunidad, potenciando significativamente el riesgo de enfermedad cuando coinciden ambos factores. En el caso de LADA, se ha observado que múltiples influencias ambientales, incluyendo el nivel de actividad física, el consumo de alcohol, bebidas azucaradas y café, están asociadas a alteraciones del metabolismo glucídico, resistencia a la insulina y destrucción autoinmune de las células  $\beta$ .<sup>72,79,80</sup>

**Tóxicos ambientales y vitamina D:** La exposición a compuestos como nitratos, pesticidas y disruptores endocrinos se ha asociado con un mayor riesgo de DBT. Asimismo, niveles bajos de vitamina D, especialmente en zonas geográficas con baja exposición solar, han sido vinculados a mayor susceptibilidad a DBT-1 y posiblemente a LADA.<sup>81</sup>

**Microbiota intestinal:** En los últimos años, la mi-

crobiota intestinal ha emergido como un componente relevante en la patogenia de la DBT. En particular, en los pacientes con LADA se ha postulado que presentan una composición y estructura de la microbiota intestinal que difiere significativamente de las observadas en individuos sanos y muestran una gran similitud con las de pacientes DBT-1 positivos para autoanticuerpos anti-GAD. Estas modificaciones incluyen una marcada disminución de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), cuya presencia se asocia con efectos antiinflamatorios, regulación del metabolismo glucídico y preservación de la función de las células  $\beta$  pancreáticas. Además, los perfiles microbianos y metabólicos característicos de los pacientes con LADA se relacionan con la presencia de autoanticuerpos, el metabolismo de la glucosa, la funcionalidad de los islotes pancreáticos y diversos mediadores inflamatorios, lo que sugiere que la disbiosis intestinal podría contribuir de manera activa a los procesos autoinmunes y metabólicos involucrados en el desarrollo de esta forma híbrida de diabetes.<sup>82,83</sup> Por otro lado, en la DBT-1, también se ha documentado ampliamente la asociación entre la progresión de la enfermedad y la disminución de la diversidad microbiana intestinal o la alteración en la abundancia relativa de ciertos grupos bacterianos.<sup>84</sup> Específicamente, en individuos positivos para autoanticuerpos se ha observado un aumento en la proporción de bacterias del filo *Bacteroidetes*, mientras que en sujetos sanos predomina *Firmicutes*. Asimismo, se ha reportado una disminución de bacterias productoras de SCFAs,<sup>83</sup> reforzando la hipótesis de que los cambios en la composición microbiana intestinal pueden contribuir al desequilibrio inmunológico y a la destrucción autoinmune de las células  $\beta$ .

En conclusión, los factores ambientales no deben considerarse de manera aislada, sino como parte de una red compleja de influencias que, en interacción con la susceptibilidad genética del individuo, pueden desencadenar la respuesta autoinmune y la destrucción progresiva de las células  $\beta$ . La DBT-1 y LADA, si bien comparten muchos de estos factores, la intensidad y el momento de exposición pueden determinar el fenotipo clínico resultante. En LADA, caracterizado por un inicio más tardío y una progresión más lenta de la autoinmunidad, estos factores podrían actuar de manera más sutil o en combinación con menor carga genética.

## Tratamiento

En 1922, Frederick Banting y Charles Best lograron por primera vez la extracción y purificación de insulina en células pancreáticas canina y bovina, lo que permitió su uso terapéutico en humanos. En 1926, John Jacob Abel consiguió cristalizar la insulina en su forma pura. Décadas más tarde, Frederick Sanger y colaboradores determinaron su secuencia de aminoácidos, identificando por primera vez la estructura primaria de una proteína. Estos avances permitieron el desarrollo de insulina recombinante, altamente similar a la humana, lo que facilitó su producción a gran escala para el tratamiento de la diabetes, considerada una de las epidemias del siglo XXI.<sup>85</sup>

Fisiológicamente, la secreción de insulina endógena ocurre en dos fases: 1) un aumento rápido de la insulina sérica, que alcanza su punto máximo entre 30 y 45 minutos después del inicio de una comida (bolo/prandial), y regresa a los niveles basales después de 1 a 3 horas; y 2) la secreción constante de insulina a un ritmo menor, también llamada secreción basal de insulina. Esta última se libera continuamente a niveles bajos (concentraciones de 15  $\mu$ U/mL) en respuesta a la producción hepática de glucosa, lo que facilita el mantenimiento de su concentración plasmática en personas sin diabetes de 70 a 100 mg/dL.<sup>86</sup>

En pacientes con DBT, el estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) respalda la implementación de un tratamiento intensivo, que incluye la administración de insulina (ya sea mediante múltiples dosis diarias o infusión subcutánea continua), el auto-monitoreo frecuente de la glucemia capilar y el auto-control, todo ello fundamentado en una adecuada educación diabetológica.

Las primeras formulaciones de insulina utilizadas en el tratamiento incluían insulina porcina o humana combinada con zinc o protamina, con el objetivo de retardar su absorción y prolongar su acción. Ejemplos de esta última son la insulina Hagedorn con protamina neutra de acción intermedia (NPH), que consiste en insulina combinada con protamina (una proteína aislada de esperma de trucha) en suspensión con zinc, que prolonga el tiempo de absorción, brindando una duración de acción intermedia (10-16 hs), con pico de acción a las 4-6 hs, aunque presenta un perfil de actividad menos predecible que los análogos de acción prolongada más nuevos. De esta manera las insulinas se pueden clasificar como de acción rápida, corta, intermedia y prolongada según sus efectos farmacológicos (p. ej., inicio, pico y duración).

Dentro de las insulinas de acción prolongada, la insulina Detemir se caracteriza por ser neutra, no cristalina, transparente y soluble. Está compuesta por cuatro moléculas de insulina en una unidad asimétrica, además de iones de zinc y cloruro, moléculas de fenol y cadenas laterales de ácidos grasos. Las moléculas forman dímeros, y el zinc y el fenol facilitan la formación de hexámeros similares a la insulina regular. La adición de una cadena de ácido graso permite la unión reversible de insulina-albúmina. Por lo tanto, dos mecanismos distintos de “amortiguación” probablemente contribuyan tanto a una duración prolongada de la acción como a una menor variabilidad de una inyección a otra. La insulina Glargina difiere en su estructura con la insulina humana debido a dos modificaciones: 1) se añaden dos residuos de arginina al extremo C de la cadena B, lo que eleva el punto isoeléctrico de pH 5,4 a 6,7, generando que la molécula sea menos soluble a pH fisiológico del tejido subcutáneo, favoreciendo la formación de microcristales, encargados de liberar la insulina lentamente al torrente sanguíneo; y 2) el residuo de asparagina en la posición 21 de la cadena A se sustituye por un residuo de glicina neutro, que estabiliza la molécula y limita la dimerización a pH ácido (4.0).

Por último, en las insulinas de acción rápida o ultrarápida, enunciamos a la insulina aspart, la cual presenta 2 excipientes: niacinamida y L-arginina. La niacinamida tiene una absorción inicial más rápida después de la administración subcutánea, mientras que la L-arginina es un agente estabilizante. Con una vida media de 1-3 hs y un pico de acción de 15-20 min, este tipo de insulina es utilizada junto con las comidas para controlar el pico postprandial de glucemia.

## Terapias actuales

El descubrimiento de la insulina revolucionó el manejo de esta enfermedad autoinmune crónica. Las personas que viven con DBT siguen dependiendo de insulinas exógenas como la opción terapéutica fundamental, ya sea en forma de múltiples inyecciones subcutáneas diarias o infusión subcutánea continua. Junto con una mejora significativa en el monitoreo de la glucosa, estos avances han contribuido al aumento de la supervivencia y la esperanza de vida de las personas con DBT.

Sin embargo, solo una minoría de estas personas alcanza los objetivos recomendados de control glucémico y de tiempo en rango, y la hiperglucemia continúa siendo un factor de riesgo tanto para complicaciones

metabólicas agudas como para complicaciones macro y microvasculares a largo plazo. Por lo tanto, se requieren nuevas intervenciones para mejorar el pronóstico del creciente número de personas diagnosticadas cada año con DBT.

Existe un gran interés en el desarrollo de inmunoterapias dirigidas a la destrucción de las células  $\beta$ , con el objetivo de prevenir o retrasar la pérdida de masa funcional de las mismas. Según su mecanismo, los agentes inmunoterapéuticos utilizados pueden clasificarse de la siguiente manera:

#### **Agentes dirigidos a citoquinas específicas:**

Se han evaluado compuestos antiinflamatorios dirigidos a citoquinas específicas, ya utilizados con éxito en enfermedades reumáticas, como una alternativa a las terapias inmunológicas que actúan directamente sobre LT o LB en la DBT-1.

Entre las citoquinas estudiadas se encuentran TNF- $\alpha$ , IL-12/23, IL-6, IL-1 e IL-21. Algunos inhibidores han mostrado resultados prometedores en etapas tempranas de la enfermedad o en estudios piloto, mientras que otros no lograron demostrar beneficios significativos en la preservación de la célula  $\beta$ .<sup>87,88</sup>

#### **Agentes dirigidos a células inmunes específicas en diabetes tipo 1:**

Diversos enfoques terapéuticos han sido desarrollados con el objetivo de modular la actividad de LT efectoros implicados en la destrucción de la célula  $\beta$ . Anticuerpos monoclonales dirigidos contra moléculas clave como CD3 y CD2 han demostrado un efecto parcial en la preservación de la masa funcional de células  $\beta$ , con beneficios clínicos limitados pero sostenidos en ciertos casos. Asimismo, la administración de globulina antitimocítica (ATG) en dosis bajas ha evidenciado capacidad para preservar la secreción de péptido C y mejorar el control glucémico en pacientes con enfermedad de reciente comienzo, aunque su eficacia parece estar modulada por variables como la edad y el régimen de dosificación. Si bien estos abordajes representan estrategias prometedoras de inmunomodulación específica, su aplicación clínica requiere aún mayor validación en estudios de largo plazo y en diferentes estadios evolutivos de la enfermedad.<sup>87,88</sup>

#### **Agentes dirigidos a linfocitos B en diabetes tipo 1:**

Dado el rol de los LB en la presentación de antígenos

y la producción de autoanticuerpos en la DBT-1, se han explorado estrategias terapéuticas orientadas a su depleción o modulación. El anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab ha sido el principal agente evaluado en este contexto, mostrando una preservación transitoria de la función de células  $\beta$  en estadios avanzados de la enfermedad. No obstante, los efectos fueron limitados en el tiempo y no lograron revertir de manera sostenida la autoinmunidad ni inducir independencia de insulina. La eficacia potencial de estas terapias en etapas más tempranas de la enfermedad aún no ha sido adecuadamente explorada, y podrían requerirse enfoques combinados con otras estrategias inmunorregulatorias para alcanzar un beneficio clínico más duradero.<sup>87,88</sup>

A pesar de los avances en el tratamiento convencional de la DBT, centrado en el reemplazo exógeno de insulina, persisten importantes desafíos en el control metabólico y la prevención de complicaciones. Si bien se han desarrollado estrategias dirigidas a citoquinas específicas, LT y LB, los resultados obtenidos hasta el momento han sido parciales y, en muchos casos, transitorios. En consecuencia, se requiere continuar evaluando estos enfoques en estudios a largo plazo.

#### **Trasplante de células madre**

El trasplante de células madre representa una estrategia terapéutica prometedora para la DBT-1, basada en la regeneración o reemplazo de las células  $\beta$  destruidas por el SI. Diversos enfoques han explorado el uso de células madre pluripotentes (embrionarias o inducidas) diferenciadas hacia un fenotipo productor de insulina, capaces de restaurar parcialmente la función endocrina pancreática. Además del desafío de lograr una diferenciación eficiente y funcional, uno de los principales obstáculos sigue siendo la prevención del rechazo inmunológico y la recurrencia de la autoinmunidad, por lo que se están desarrollando dispositivos de encapsulación y protocolos de inmunomodulación para proteger las células trasplantadas.<sup>88-90</sup>

#### **CONCLUSIÓN**

En síntesis, la DBT, que engloba tanto la DBT-1 como LADA, es una entidad compleja que surge de la interacción entre predisposición genética, alteraciones inmunológicas y factores ambientales. Su fisiopatología se centra en la destrucción progresiva de las células  $\beta$  pancreáticas, mediada fundamentalmente por linfocitos T autorreactivos. Tanto la inmunidad innata como la

adaptativa participan desde fases tempranas del proceso autoinmune, con patrones celulares y funcionales que difieren según el fenotipo clínico.

La LADA se posiciona como una forma intermedia entre la DBT-1 clásica y la DBT-2, caracterizada por una progresión más lenta, heterogeneidad inmunológica y menor dependencia inicial de insulina, aunque aún requiere una definición más precisa de sus mecanismos patogénicos. Si bien los alelos HLA de riesgo representan un componente genético clave, diversos factores ambientales y psicosociales actúan como desencadenantes o moduladores de la enfermedad, particularmente en individuos genéticamente susceptibles.

A pesar de los avances en el manejo clínico y en las tecnologías de monitoreo glucémico, persisten importantes desafíos, especialmente en lo que respecta a la prevención de la pérdida funcional de células  $\beta$ . Profundizar en la comprensión de los mecanismos inmunopatogénicos subyacentes permitirá no solo una mejor estratificación de los pacientes, sino también el desarrollo de estrategias inmunoterapéuticas más específicas, orientadas a preservar la función pancreática, retrasar la progresión hacia la insulino-dependencia y mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con DBT.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Deutsch AJ, Ahlqvist E, Udler MS. Phenotypic and genetic classification of diabetes. *Diabetologia* 65:1758-1769, 2022. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35953726/>
2. Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, y col. Diabetes mellitus: classification, mediators, and complications; a gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomed Pharmacother* 168:115734, 2023. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115734>
3. Eknoyan G, Nagy J. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 12(2):223–9, 2005.
4. Vecchio I, Tornali C, Bragazzi NL, Martini M. The discovery of insulin: an important milestone in the history of medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)* 9:613, 2018. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00613>
5. Díaz Rojo JA. El término diabetes: aspectos históricos y lexicográficos. *Panace@* 5:30-36, 2004. Disponible en [https://www.tremedica.org/wp-content/uploads/n15\\_tribuna-DiazRojo.pdf](https://www.tremedica.org/wp-content/uploads/n15_tribuna-DiazRojo.pdf)
6. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia* 59:13-20, 2016. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3789-z>
7. Committee ADAPP, ElSayed NA, Aleppo G, y col. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes—2024. *Diabetes Care* 47:S20-42, 2024. Disponible en <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
8. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol* 13:674-86, 2017. Disponible en <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.99>
9. Hu J, Zhang R, Zou H, y col. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): from immunopathogenesis to immunotherapy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13:917169, 2022. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.917169>
10. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, y col. IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 128:40-50, 2017. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>
11. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet* 391:2449-62, 2018. Disponible en [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5)
12. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 39:481–497, 2010. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.05.011>
13. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 387:2340–2348, 2016. Disponible en [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30507-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30507-4)
14. Magliano DJ, Boyko EJ, IDA 10th edition scientific

- committee. IDF Diabetes Atlas, International Diabetes Federation, Bruselas, 2021. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
15. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, y col. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10:741–760, 2022. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00218-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00218-2)
  16. Grill V, Åsvold BO. A form of autoimmune diabetes in adults named LADA – An update on essential features and controversies. *Curr Diabetes Rev* 15:172–173, 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1573399814666180716152342>
  17. Leslie RDG, Kolb H, Schloot NC, y col. Diabetes classification: grey zones, sound and smoke: Action LADA 1. *Diabetes Metab Res Rev* 24:511–519, 2008. Disponible en <https://doi.org/10.1002/dmrr.877>
  18. Liu B, Xiang Y, Liu Z, Zhou Z. Past, present and future of latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev* 36:e3205, 2020. Disponible en <https://doi.org/10.1002/dmrr.3205>
  19. Xiang Y, Zhou Z, Deng C, Leslie RD. Latent autoimmune diabetes in adults in Asians: similarities and differences between East and West. *J Diabetes* 5:118–126, 2013. Disponible en <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12029>
  20. Ramu D, Ramaswamy S, Rao S, Paul SFD. The worldwide prevalence of latent autoimmune diabetes of adults among adult-onset diabetic individuals: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 82:28–41, 2023. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03424-5>
  21. Qi X, Sun J, Wang J, Wang PP, Xu Z, Murphy M, et al. Prevalence and Correlates of Latent Autoimmune Diabetes in Adults in Tianjin, China: a population-based cross-sectional study. *Diabetes Care*. 34(1):66–70, 2011. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.2337/dc10-0488>
  22. Roh MO, Jung CH, Kim BY, y col. The prevalence and characteristics of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and its relation with chronic complications in a clinical department of a university hospital in Korea. *Acta Diabetol* 50:129–134, 2013. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00592-010-0228-y>
  23. Morales Carrasco C, Morales Carrasco AP, Espinoza Díaz C, y col. Diabetes latente autoinmune del adulto: un reto diagnóstico y terapéutico. *Diabetes Internacional y endocrinología*. 23, 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.5281/zenodo.6047387>
  24. Sachan A, Zaidi G, Sahu RP, y col. Low prevalence of latent autoimmune diabetes in adults in northern India. *Diabet Med* 32:810–813, 2015. Disponible en <https://doi.org/10.1111/dme.12644>
  25. Mohammadi M. Prevalence of latent autoimmune diabetes in adults and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Transl Myol* 34:90–96, 2024. Disponible en <https://doi.org/10.4081/ejtm.2024.12694>
  26. Speight J, Pouwer F. Diabetes Mellitus, Type 1. *Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine*. Cambridge Handbooks in Psychology. Cambridge University Press; 477-480, 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/9781316783269>
  27. Kawasaki E. Anti-islet autoantibodies in type 1 diabetes. *Int J Mol Sci* 24:(12):10012, 2023. Disponible en <https://doi.org/10.3390/ijms241210012>
  28. Pino SC, Kruger AJ, Bortell R. The role of innate immune pathways in type 1 diabetes pathogenesis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 17:126–130, 2010. Disponible en <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283372819>
  29. Janssen AWM, Stienstra R, Jaeger M, y col. Understanding the increased risk of infections in diabetes: innate and adaptive immune responses in type 1 diabetes. *Metabolism* 121:154795, 2021. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154795>
  30. Sørgjerd EP. Type 1 diabetes-related autoantibodies in different forms of diabetes. *Curr Diabetes Rev* 15:199–204, 2019. Disponible en <https://doi.org/10.2174/15733998146666180730105351>
  31. Pollak C, Felipe, & Vásquez A, Tatiana. Diabetes autoinmune (latente) del adulto. *Revista médica de Chile*, 140(11), 1476-1481, 2012. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012001100015>
  32. Ramiscal RR, Vinuesa CG. T-cell subsets in the germinal center. *Immunol Rev* 252:146–155, 2013. Disponible en <https://doi.org/10.1111/imr.12031>
  33. Kurata I, Matsumoto I, Sumida T. T follicular helper cell subsets: a potential key player in autoimmunity. *Immunol Med* 44:1–9, 2021. Disponible en <https://doi.org/10.1080/25785826.2020.1776079>
  34. Li H, Pauza CD. CD25(+) Bcl6(low) T follicular helper cells provide help to maturing B cells in germinal centers of human tonsil. *Eur J Immunol* 45:298–308, 2015. Disponible en <https://doi.org/10.1002/eji.201444911>
  35. Schmitt N, Bentebibel SE, Ueno H. Phenotype and functions of memory Tfh cells in human blood. *Trends*

- Immunol 35:436–442, 2014. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.06.002>
36. Xu X, Shi Y, Cai Y, y col. Inhibition of increased circulating Tfh cell by anti-CD20 monoclonal antibody in patients with type 1 diabetes. *PLoS One* 8:e79858, 2013. Disponible en <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079858>
  37. Ferreira RC, Simons HZ, Thompson WS, y col. IL-21 production by CD4+ effector T cells and frequency of circulating follicular helper T cells are increased in type 1 diabetes patients. *Diabetologia* 58:781–790, 2015. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3509-8>
  38. Shao F, Zheng P, Yu D, y col. Follicular helper T cells in type 1 diabetes. *FASEB J* 34:30–40, 2020. Disponible en <https://doi.org/10.1096/fj.201901637R>
  39. Quigley MF, Gonzalez VD, Granath A, y col. CXCR5+CCR7–CD8 T cells are early effector memory cells that infiltrate tonsil B cell follicles. *Eur J Immunol* 37:3352–3362, 2007. Disponible en <https://doi.org/10.1002/eji.200636746>
  40. Lv Y, Ricard L, Gaugler B, y col. Biology and clinical relevance of follicular cytotoxic T cells. *Front Immunol* 13:1078752, 2022. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1036616>
  41. Yu D, Ye L. A portrait of CXCR5+ follicular cytotoxic CD8+ T cells. *Trends Immunol* 39:965–979, 2018. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.10.002>
  42. Viisanen T, Ihantola EL, Nääntö-Salonen K, y col. Circulating CXCR5+PD-1+ICOS+ follicular T helper cells are increased close to the diagnosis of type 1 diabetes in children with multiple autoantibodies. *Diabetes* 66:437–447, 2017. Disponible en <https://doi.org/10.2337/db16-0714>
  43. Xu X, Shi Y, Cai Y, y col. Inhibition of increased circulating Tfh cell by anti-CD20 monoclonal antibody in patients with type 1 diabetes. *PLoS One* 8:e79858, 2013. Disponible en <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079858>
  44. Xu X, Shen M, Zhao R, y col. Follicular regulatory T cells are associated with -cell autoimmunity and the development of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 104:4199–4213, 2019. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00093>
  45. Vecchione A, Jofra T, Gerosa J, y col. Reduced follicular regulatory T cells in spleen and pancreatic lymph nodes of patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 70:2892–2902, 2021. Disponible en <https://doi.org/10.2337/db21-0091>
  46. Cosmi L, Maggi L, Santarlasci V, y col. T helper cells plasticity in inflammation. *Cytometry A* 85:36–42, 2014. Disponible en <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22348>
  47. Gagliani N, Huber S. Basic aspects of T helper cell differentiation. *Methods Mol Biol.* 1514:19–30, 2017. Disponible en [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6548-9\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6548-9_2)
  48. Kamali AN, Noorbakhsh SM, Hamedifar H, y col. A role for Th1-like Th17 cells in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune disorders. *Mol Immunol* 105:107–115, 2019. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.11.015>
  49. Misra DP, Agarwal V. Th17.1 lymphocytes: emerging players in the orchestra of immune-mediated inflammatory diseases. *Clin Rheumatol* 41:2297–2308, 2022. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06202-2>
  50. Chen J, Guan L, Tang L, y col. T helper 9 cells: a new player in immune-related diseases. *DNA Cell Biol* 38:1040–1047, 2019. Disponible en <https://doi.org/10.1089/dna.2019.4729>
  51. Deng Y, Wang Z, Chang C, y col. Th9 cells and IL-9 in autoimmune disorders: pathogenesis and therapeutic potentials. *Hum Immunol* 78:120–8, 2017. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2016.12.010>
  52. Raphael I, Nalawade S, Eagar TN, Forsthuber TG. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine* 74:5–17, 2015. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.09.011>
  53. Trifari S, Kaplan CD, Tran EH, y col. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T(H)-17, T(H)1 and T(H)2 cells. *Nat Immunol* 10:864–871, 2009. Disponible en <https://doi.org/10.1038/ni.1770>
  54. Jiang Q, Yang G, Xiao F, y col. Role of Th22 cells in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Front Immunol* 12:742436, 2021. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.688066>
  55. Su H, Longhi MS, Wang P, y col. Human CD4+CD25(high)CD127(low/neg) regulatory T cells. *Methods Mol Biol* 806: 287–299, 2012. Disponible en [https://doi.org/10.1007/978-1-61779-367-7\\_20](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-367-7_20)
  56. Kanamori M, Nakatsukasa H, Okada M, y col. Induced regulatory T cells: their development, stability, and applications. *Trends Immunol* 37:803–811, 2016. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.08.012>

57. Zhang W, Liu X, Zhu Y, y col. Transcriptional and posttranslational regulation of Th17/Treg balance in health and disease. *Eur J Immunol* 51:2137–2150, 2021. Disponible en <https://doi.org/10.1002/eji.202048794>
58. Elesawy B, Li XC. Type 1 diabetes and T regulatory cells. *Pharmacol Res* 98:22–30, 2015. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.04.009>
59. Göschl L, Scheinecker C, Bonelli M. Treg cells in autoimmunity: from identification to Treg-based therapies. *Semin Immunopathol* 41:301–314, 2019. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00741-8>
60. Ryba-Stanisławowska M, Skrzypkowska M, Myśliwska J, Myśliwiec M. The serum IL-6 profile and Treg/Th17 peripheral cell populations in patients with type 1 diabetes. *Mediators Inflamm* 2013:205284, 2013. Disponible en <https://doi.org/10.1155/2013/205284>
61. Yang Z, Zhou Z, Huang G, y col. The CD4(+) regulatory T-cells is decreased in adults with latent autoimmune diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 76:126–131, 2007. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.08.013>
62. Teniente-Serra A, Pizarro E, Quirant-Sánchez B, y col. Identifying changes in peripheral lymphocyte subpopulations in adult onset type 1 diabetes. *Front Immunol* 12:749235, 2021. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.784110>
63. Radenkovic M, Silver C, Arvastsson J, y col. Altered regulatory T cell phenotype in latent autoimmune diabetes of the adults (LADA). *Clin Exp Immunol* 186:46–56, 2016. Disponible en <https://doi.org/10.1111/cei.12834>
64. Singh K, Martinell M, Luo Z, y col. Cellular immunological changes in patients with LADA are a mixture of those seen in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Clin Exp Immunol* 197:64–73, 2019. Disponible en <https://doi.org/10.1111/cei.13289>
65. Tan T, Xiang Y, Deng C, y col. Variable frequencies of peripheral T-lymphocyte subsets in the diabetes spectrum from type 1 diabetes through latent autoimmune diabetes in adults (LADA) to type 2 diabetes. *Front Immunol* 13:898765, 2022. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.974864>
66. Vaseghi H, Jadali Z. Th1/Th2 cytokines in type 1 diabetes: relation to duration of disease and gender. *Indian J Endocrinol Metab* 20:312–316, 2016. Disponible en <https://doi.org/10.4103/2230-8210.180002>
67. Honkanen J, Nieminen JK, Gao R, y col. IL-17 immunity in human type 1 diabetes. *J Immunol* 185:1959–1967, 2010. Disponible en <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000788>
68. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, y col. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* 3: 17016, 2017. Disponible en <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.16>
69. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 15:635–650, 2019. Disponible en <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0254-y>
70. Xie Z, Chang C, Zhou Z. Molecular mechanisms in autoimmune type 1 diabetes: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol* 47:174–192, 2014. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8422-2>
71. Horton R, Wilming L, Rand V, y col. Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet* 5:889–899, 2004. Disponible en <https://doi.org/10.1038/nrg1489>
72. Yin W, Luo S, Xiao Z, y col. Latent autoimmune diabetes in adults: a focus on  $\beta$ -cell protection and therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13: 959011, 2022. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.959011>
73. Richardson SJ, Morgan NG. Enteroviral infections in the pathogenesis of type 1 diabetes: new insights for therapeutic intervention. *Curr Opin Pharmacol* 43:11–19, 2018. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.07.006>
74. Hober D, Sane F. Enteroviruses and type 1 diabetes. *BMJ* 342:d35, 2011. Disponible en <https://doi.org/10.1136/bmj.c7072>
75. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, y col. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 290:1713–1720, 2003. Disponible en <https://doi.org/10.1001/jama.290.13.1713>
76. Kilkkinen A, Virtanen SM, Klaukka T, y col. Use of antimicrobials and risk of type 1 diabetes in a population-based mother-child cohort. *Diabetologia* 49:66–70, 2006. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0078-2>
77. Sharif K, Watad A, Coplan L, y col. Psychological stress and type 1 diabetes mellitus: what is the link? *Expert Rev Clin Immunol* 14:1081–1088, 2018. Disponible en <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1538787>
78. Chen YL, Qiao YC, Song XN, y col. Emotional exhaustion-induced latent autoimmune diabetes in adults in a young lady: A CARE-compliant case report. *Medicine (Baltimore)* 96: e6915, 2017. Disponible en <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006915>
79. Carlsson S. Etiology and pathogenesis of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared to

- type 2 diabetes. *Front Physiol* 10:320, 2019. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00320>
80. Carlsson S. Lifestyle or environmental influences and their interaction with genetic susceptibility on the risk of LADA. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13:917850, 2022. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.917850>
  81. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, y col. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 358:1500–1503, 2001. Disponible en [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06580-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06580-1)
  82. Fang Y, Zhang C, Shi H, y col. Characteristics of the gut microbiota and metabolism in patients with latent autoimmune diabetes in adults: a case-control study. *Diabetes Care* 44: 2738–2746, 2022. Disponible en <https://doi.org/10.2337/dc20-2975>
  83. Piccioni A, Rosa F, Mannucci S, y col. Gut microbiota, LADA, and type 1 diabetes mellitus: an evolving relationship. *Biomedicines* 11:707, 2023. Disponible en <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030707>
  84. Zhou H, Sun L, Zhang S, y col. Evaluating the causal role of gut microbiota in type 1 diabetes and its possible pathogenic mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)* 11:125, 2020. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00125>
  85. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, y col. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res* 28:2641–2650, 2019. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02214-9>
  86. Niswender KD. Basal insulin: beyond glycemia. *Postgrad Med* 123:27–37, 2011. Disponible en <https://doi.org/10.3810/pgm.2011.07.2301>
  87. von Scholten BJ, Kreiner FF, Gough SCL, von Herrath M. Current and future therapies for type 1 diabetes. *Diabetologia* 64:1037–1048, 2021. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05398-3>
  88. Mondal S, Pappachan JM. Current perspectives and the future of disease-modifying therapies in type 1 diabetes. *World J Diabetes* 16:99496, 2025. Disponible en <https://doi.org/10.4239/wjd.v16.i1.99496>
  89. Wan XX, Zhang DY, Khan MA, y col. Stem cell transplantation in the treatment of type 1 diabetes mellitus: from insulin replacement to beta-cell replacement. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13:-, 2022. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.859638>
  90. The Lancet Diabetes Endocrinology. Stem-cell therapy for diabetes: the hope continues. *Lancet Diabetes Endocrinol* 12:775, 2024. Disponible en [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00314-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00314-0)

# GRUPO GAMMA LLEGÓ A FISHERTON



GRUPO GAMMA  
RED DE SALUD



EL BOSQUE  
CENTRO MÉDICO

## Nuevo Centro Médico

📍 AV. SORRENTO 7000 | Paso del Bosque Shopping



GRUPO GAMMA  
RED DE SALUD



EL BOSQUE  
CENTRO MÉDICO

## SALUD ORAL Y EMBARAZO: EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN ENTRE LA SALUD BUCAL Y LA CALIDAD DE VIDA EN GESTANTES EN UN CENTRO DE ATENCIÓN PRIMARIA DE TRUJILLO – PERÚ

NICOLE KIMBERLY MEDINA VALERA<sup>1</sup>, MARISEL ROXANA VALENZUELA RAMOS<sup>2</sup>, WILFREDO TERRONES CAMPOS<sup>3</sup>, FREDDY EMILIO TATAJE NAPURI<sup>4</sup>, DARÍO EMILIANO MEDINA CASTRO<sup>5</sup>, PEDRO MIGUEL DIAS MONTEIRO<sup>6</sup>

### RESUMEN

El objetivo del estudio fue evaluar la relación entre la calidad de vida relacionada con la salud oral y variables asociadas. Se trata de un estudio con un diseño observacional y correlacional de corte transversal. Tuvo como muestra un total de 222 embarazadas, a quienes se les invitó a participar del estudio y se les distribuyó el cuestionario OHIP-14 para medir el nivel de la calidad de vida relacionada con la salud oral, además se les evaluó el estado de salud bucal mediante el CPO-D (dientes cariados, perdidos y obturados) y el IHOS (índice de higiene oral simplificado). Los resultados obtenidos en el estudio revelaron que el 32.9% de las embarazadas presentaban una calidad de vida relacionada con la salud oral y un CPO-D medio, seguido de un CPO-D alto-representada por un 26.1%, finalmente se demostró que un 13.1% con CPO-D bajo. Así, se concluye que existe una relación estadísticamente significativa entre CPO-D y calidad de vida relacionada con la salud oral ( $p=0.003$ ). También se evidencia una relación entre CPO-D y las dimensiones de la calidad de vida relacionada con la salud oral excepto con la dimensión limitación funcional ( $p<0.05$ ).

**Palabras claves:** Calidad de vida relacionada con la salud oral; Percepción de la salud oral; Embarazadas; Índice CPO-D (Caries, Pérdidas y Obtenciones Dentales); IHOS (Índice de Salud Oral); OHIP-14 (Perfil de Impacto de la Salud Oral - 14 ítems).

*ORAL HEALTH AND PREGNANCY: EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN ORAL HEALTH AND QUALITY OF LIFE IN PREGNANT WOMEN IN A PRIMARY CARE CENTER IN TRUJILLO – PERU*

### ABSTRACT

*The objective of this study was to evaluate the relationship between oral health-related quality of life and associated variables. This study used a cross-sectional, observational, correlational design. A total of 222 pregnant women were invited to participate and distributed the OHIP-14 questionnaire to measure their oral health-related quality of life. Their oral health status was also assessed using the DMFT (decayed, missing, and filled teeth) and the OHI (Simplified Oral Hygiene Index). The results of the study revealed that 32.9% of pregnant women had a moderate oral health-related quality of life and DMFT, followed by a high DMFT (26.1%), and finally, 13.1% had a low DMFT. Thus, it is concluded that there*

\* Dirección de correo electrónico: villar@idicer-conicet.gob.ar o villar\_silvina@hotmail.com

*is a statistically significant relationship between CPO-D and oral health-related quality of life ( $p=0.003$ ). A relationship is also evident between CPO-D and the dimensions of oral health-related quality of life, except for the functional limitation dimension ( $p<0.05$ ).*

**Keywords:** *Oral health-related quality of life; Perception of oral health; Pregnant women; CPOD index (Decayed, Missing, and Filled Teeth); IHOS (Oral Health Status Index); OHIP-14 (Oral Health Impact Profile - 14 items).*

## INTRODUCCIÓN

La gestación es una etapa donde se evidencian significativos cambios físicos, hormonales y psicológicos.<sup>1</sup> La mujer experimenta diversos cambios que se relacionan con la progesterona y estrógeno, estas influyen muchas veces en la cavidad oral. Se ha demostrado que las manifestaciones orales más prevalentes son la caries dental, periodontitis, gingivitis, granuloma piógeno y candidiasis. No obstante, pueden surgir lesiones menos comunes en esta etapa.<sup>2</sup>

Las afecciones a la cavidad oral durante el embarazo pueden provocar efectos perjudiciales para la paciente y el feto, relacionándose con el bajo peso al nacer o un parto prematuro.<sup>3</sup> Los estudios han demostrado que más del 43% de las gestantes tienen algún problema de salud bucodental, incluyendo a las infecciones odontogénicas y dolor.<sup>1</sup>

Estas infecciones pueden complicarse, poniendo en peligro las vías respiratorias de la orofaringe. La inflamación, edema y la sensibilidad aunada a la sensibilidad propia de la gestación, puede llegar a poner en peligro la oxigenación de la madre y del feto.<sup>4</sup> Algunos estudios, han demostrado que las complicaciones de infección durante el embarazo se asocian a un mayor riesgo de hospitalización por infecciones severas, al mismo tiempo se asocian con los partos prematuros o el bajo peso al nacer, esto probablemente se deba al estrés fisiológico y a una respuesta inflamatoria sistémica.<sup>5</sup>

En este sentido, se hace evidente la necesidad que las gestantes reciban atención odontológica durante el embarazo. Sin embargo, existen estudios que han demostrado que las mujeres embarazadas carecen de información sobre la relevancia de la visita odontológica durante la etapa prenatal, por ello, muchas veces temen realizar algún tratamiento porque piensan que puede implicar riesgos para su salud como para la salud del bebé.<sup>6</sup> Algunos profesionales de la salud bucal consideran retrasar o incluso no realizar procedimientos clínicos durante la

gestación por desconocimiento o temor a perjudicar la salud del binomio madre-bebé.<sup>7</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

La investigación deriva de la tesis de posgrado para obtener el grado de Maestría en la Universidad de Trujillo, por lo tanto, tuvo la autorización para la aplicación del proyecto del director ejecutivo de la Red de Servicios de Salud Trujillo y la jefe de la Unidad de Docencia e Investigación. Así también, se obtuvo el consentimiento informado de las gestantes que intervinieron en el estudio.

Se trata de un estudio transversal, descriptivo y observacional. La población estuvo formada por mujeres embarazadas que asistieron al Hospital La Noria del Distrito de Trujillo en el año 2024 entre los meses de noviembre del 2024 a enero del 2025. La población de embarazadas fue de 520 que indica el total de gestantes atendidas en este periodo. El cual se verificó en base a los registros históricos de atención prenatal que refleja la población de embarazadas durante el tiempo de recolección de datos. El tamaño de la muestra fue calculado en base a un nivel de confianza del 95% y un margen del 5% lo que garantiza un margen de error del 5% garantizando una precisión adecuada de los resultados. La muestra estuvo conformada por 222 embarazadas seleccionadas que cumplieron con los criterios como no presentar enfermedades crónicas, sus controles no evidenciaban complicaciones, y aceptaron formar parte del estudio formalizándolo con la firma del consentimiento informado. Se excluyó del estudio, aquellos cuestionarios que no fueron completados en su totalidad. Fue utilizado un muestreo aleatorio estratificado con el fin de garantizar los diferentes rangos de edad, los tres trimestres de embarazo y los grados de instrucción. Los rangos de edad fueron estratificados como embarazo adolescente (13 a 17 años), embarazo adulto joven (18 a 24 años), embarazo adulto madura (25 a 34 años) y embarazo de edad avanzada (35 a 44 años).

Para la recolección de los datos se informó y se solicitó el consentimiento de cada una de las participantes. Así, se evaluaron dos variables, la calidad de vida relacionada con la salud oral y el estado de salud bucal. Para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud oral fue administrado el cuestionario OHIP-14 en su versión validada en español y en su forma resumida de 14 preguntas, es decir dos preguntas por cada dimensión: limitación funcional, dolor físico, malestar psicológico, incapacidad física, incapacidad psicológica, incapacidad social y minusvalía. Las respuestas fueron codificadas según la escala Likert con valores que van de 0 a 4 puntos, estableciéndose como 0 nunca, 1 casi nunca, 2 a veces, 3 frecuentemente y 4 muy frecuentemente. Para calcular los resultados se sumaron los puntajes obtenidos en todas las respuestas, catalogándolo de con puntajes inferiores a 14 como calidad de vida oral muy buena, de 15 a 28 calidad de vida oral moderada, de 29 a 42 calidad de vida oral deficiente y de 43 a 56 calidad de vida oral muy deficiente.<sup>8</sup>

Posteriormente, se midió el estado de salud bucal mediante el índice CPDO (dientes cariados, perdidos y obturados) y el IHO-S (índice de higiene oral). Estos índices fueron realizados por un cirujano dentista certificado. El CPO-D se obtuvo sumando la totalidad de dientes permanentes cariados, obturados y perdidos, los puntajes obtenidos se establecieron como bajo de 0 a 2, medio cuando los puntajes fueron de 3 a 6 y alto cuando los puntajes fueron mayores a 6.

El índice de IHO-S se calcula midiendo los niveles de placa dental de dientes incisivos y molares. Los valores son 0 sin placa visible, 1 placa visible en la superficie, 3 placa moderada y 3 placa densa. La sumatoria de los puntajes dividido entre el número de dientes fueron bueno a valores menores a 1.2, regular entre 1.3 a 3 y malo 3.1 a 6.

## RESULTADOS

Fueron encuestadas un total de 222 gestantes, de las cuales el 16.2% estaban en el primer trimestre, el 27.5% el segundo trimestre y 56.3% en el tercer trimestre. El CPOD bajo estaba representado por un 6.3%, medio 10.4% y alto 27.9%. El IHOS fue bueno en el 24.8%, regular para el 56.3% y 18.9% para una mala higiene oral. Un embarazo adolescente representó el 9.9% de las participantes, un embarazo adulto joven el 46.4%, embarazo maduro se representa con un 37.8% y un embarazo en edad avanzada por un 5.9%. El nivel de

instrucción primaria en un 10.4%, secundaria un 55% y superior un 34.7%.

Posteriormente, se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud oral con las diferentes variables estudiadas. Para ello, primero se realizó el supuesto de normalidad con el estadístico Kolmogorov Smirnov el cual se obtuvo  $p$  menor 0.05, evidenciado que no existe una distribución normal. Por ello, se optó por elegir una prueba no paramétrica como la prueba de Prueba de Krustal-Wallis para muestras independientes.

Cuando se relacionó con los trimestres de embarazo y se verificó que no existe una relación significativa siendo  $p = 0,697$ . Cuando se relacionó con el CPOD se evidencia que el valor  $p$  fue menor a 0.05 siendo estadísticamente significativo. No se encontró relación con el IHOS, con la edad y el nivel de instrucción los valores de  $p$  fueron mayor a 0.05 (Tabla 1).

En la tabla II se observa la relación entre CPO-D y las dimensiones de la calidad de vida relacionada con la salud oral, donde se evidencia que existe una relación entre el CPO-D y las dimensiones dolor físico, malestar psicológico, incapacidad física, incapacidad psicológica y minusvalía ( $p < 0.05$ ). No se observa una relación significativa entre el CPO-D y limitación funcional ( $p > 0.05$ ).

## DISCUSIÓN

Durante el embarazo es inevitable los cambios hormonales y fisiológicos, estos afectan directamente a la salud bucal, teniendo un impacto tanto en el bienestar físico y mental. Así, las enfermedades de la cavidad bucal pueden repercutir significativamente en el bienestar general, físico o psicológico.

En el presente estudio se obtuvo que la mayor cantidad de embarazadas se centraba en un CPO-D medio y una calidad de vida relacionada con la salud oral buena en un 32.9%. La calidad de vida relacionada con la salud oral no solo involucra a dientes encías sino también incluye a los problemas bucales, pues influyen en la percepción del bienestar de la persona.<sup>9</sup>

El CPO-D es considerable y la calidad de la vida relacionada con la salud oral es buena, esto demuestra la capacidad de adaptación de las embarazadas a las condiciones bucales que presentan. Esta capacidad de adaptación puede deberse a el nivel de conocimiento sobre su salud bucal, al acceso a los servicios de salud bucodental y el buen manejo de los síntomas. Probablemente, al presentar un CPOD medio las gestantes pueden expe-

**Tabla I.** Relación entre calidad de vida relacionada con la salud oral y variables asociadas

|                       |                        | Calidad de vida relacionada con la salud oral |                |                               |                |                                 |                |                                     |                |                     |                |            |
|-----------------------|------------------------|---|----------------|-------------------------------|----------------|---------------------------------|----------------|-------------------------------------|----------------|---------------------|----------------|------------|
|                       |                        | Calidad de vida oral muy buena                |                | Calidad de vida oral moderada |                | Calidad de vida oral deficiente |                | Calidad de vida oral muy deficiente |                | Total               |                |            |
|                       |                        | Frecuencia Absoluta                           | Porcentaje (%) | Frecuencia Absoluta           | Porcentaje (%) | Frecuencia Absoluta             | Porcentaje (%) | Frecuencia Absoluta                 | Porcentaje (%) | Frecuencia Absoluta | Porcentaje (%) |            |
| TRIMESTRE DE EMBARAZO | Primer trimestre       | 25  | 11.3%          | 10                            | 4.5%           | 1                               | 0.5%           | 0                                   | 0.0%           | 36                  | 16.2%          | p= 0.697   |
|                       | Segundo trimestre      | 44  | 19.8%          | 13                            | 5.9%           | 3                               | 1.4%           | 1                                   | 0.5%           | 61                  | 27.5%          |            |
|                       | Tercer trimestre       | 91  | 41.0%          | 33                            | 14.9%          | 1                               | 0.5%           | 0                                   | 0.0%           | 125                 | 56.3%          |            |
|                       | Total                  | 160   | 72.1%          | 56                            | 25.2%          | 5                               | 2.3%           | 1                                   | 0.5%           | 222                 | 100.0%         |            |
| CPOD                  | Bajo                   | 29  | 13.1%          | 8                             | 3.6%           | 1                               | 0.5%           | 0                                   | 0.0%           | 14                  | 6.3%           | * p= 0.003 |
|                       | Medio                  | 73  | 32.9%          | 22                            | 9.9%           | 2                               | 0.9%           | 0                                   | 0.0%           | 23                  | 10.4%          |            |
|                       | Alto                   | 58  | 26.1%          | 26                            | 14.0%          | 2                               | 0.9%           | 1                                   | 0.0%           | 62                  | 27.9%          |            |
|                       | Total                  | 160   | 72.1%          | 56                            | 25.2%          | 5                               | 2.3%           | 1                                   | 0.5%           | 222                 | 100.0%         |            |
| IHOS                  | Bueno                  | 41  | 18.5%          | 12                            | 5.4%           | 2                               | 0.9%           | 0                                   | 0.0%           | 55                  | 24.8%          | p= 0.26    |
|                       | Regular                | 91  | 41.0%          | 31                            | 14.0%          | 2                               | 0.9%           | 0                                   | 0.0%           | 125                 | 56.3%          |            |
|                       | Malo                   | 28  | 12.6%          | 13                            | 5.9%           | 1                               | 0.5%           | 0                                   | 0.0%           | 42                  | 18.9%          |            |
|                       | Total                  | 160   | 72.1%          | 56                            | 25.2%          | 5                               | 2.3%           | 1                                   | 0.5%           | 222                 | 100.0%         |            |
| EDAD                  | Embarazo adolescente   | 13  | 5.9%           | 8                             | 3.6%           | 1                               | 0.5%           | 0                                   | 0.0%           | 22                  | 9.9%           | p= 0.13    |
|                       | Embarazo adulto joven  | 75  | 33.8%          | 25                            | 11.3%          | 2                               | 0.9%           | 1                                   | 0.5%           | 103                 | 46.4%          |            |
|                       | Embarazo adulto madura | 62  | 27.9%          | 20                            | 9.0%           | 2                               | 0.9%           | 0                                   | 0.0%           | 84                  | 37.8%          |            |
|                       | Embarazo edad avanzada | 10  | 4.5%           | 3                             | 1.4%           | 0                               | 0.0%           | 0                                   | 0.0%           | 13                  | 5.9%           |            |
|                       | Total                  | 160   | 72.1%          | 56                            | 25.2%          | 5                               | 2.3%           | 1                                   | 0.5%           | 222                 | 100.0%         |            |
| NIVEL DE INSTRUCCIÓN  | Primaria               | 18  | 8.1%           | 5                             | 2.3%           | 0                               | 0.0%           | 0                                   | 0.0%           | 23                  | 10.4%          | p= 0.468   |
|                       | Secundaria             | 90  | 40.5%          | 28                            | 12.6%          | 4                               | 1.8%           | 0                                   | 0.0%           | 122                 | 55.0%          |            |
|                       | Superior               | 52  | 23.4%          | 23                            | 10.4%          | 1                               | 0.5%           | 1                                   | 0.5%           | 77                  | 34.7%          |            |
|                       | Total                  | 160   | 72.1%          | 56                            | 25.2%          | 5                               | 2.3%           | 1                                   | 0.5%           | 222                 | 100.0%         |            |

Nota: Se realizó la Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes para el análisis de los datos. El CPO-D presentó diferencia estadísticamente significativa con un valor  $p < 0.05^*$ .

rimentar molestias relacionadas con la salud bucal, sin embargo, no son tan severas como aquellas que tienen un CPO-D severo, esto explica su relación positiva.<sup>10,11</sup>

Por otro lado, un CPO-D medio podría conllevar a un mayor riesgo de sufrir de enfermedades bucodentales, si no hay una intervención inmediata. A largo plazo, esta situación se podría agravar y afectar negativamente la calidad de vida relacionada con la salud oral.<sup>12</sup> Por ello, se hace necesario la implementación de una inter-

vencción educativa para fomentar la importancia del cuidado de la salud bucodental de las embarazadas, aunque la calidad de vida relacionada con la salud oral sea positiva, se hace necesario fortalecer la educación y promoción de la salud oral, unido al accesos a los servicios de salud oral, fundamentales para mejorar la percepción de bienestar de las gestantes.<sup>11</sup>

El estudio también encuentra una relación estadísticamente significativa entre el CPO-D y las dimensiones de

**Tabla II.** Relación entre CPO-D y las dimensiones de la calidad de vida

|                                | Mínima afectación   |                | Moderada afectación |                | Afectación severa   |                | Total               |                |        |
|--------------------------------|---------------------|----------------|---------------------|----------------|---------------------|----------------|---------------------|----------------|--------|
|                                | Frecuencia absoluta | Porcentaje (%) | Frecuencia absoluta | Porcentaje (%) | Frecuencia absoluta | Porcentaje (%) | Frecuencia absoluta | Porcentaje (%) |        |
| <b>Limitación Funcional</b>    |                     |                |                     |                |                     |                |                     |                |        |
| Bajo                           | 34                  | 15%            | 3                   | 1%             | 0                   | 0%             | 37                  | 16.7%          | 0,734  |
| Medio                          | 90                  | 41%            | 5                   | 2%             | 0                   | 0%             | 95                  | 42.8%          |        |
| Alto                           | 84                  | 38%            | 5                   | 2%             | 1                   | 0%             | 90                  | 40.5%          |        |
| Total                          | 208                 | 94%            | 13                  | 6%             | 1                   | 0%             | 222                 | 100.0%         |        |
| <b>Dolor Físico</b>            |                     |                |                     |                |                     |                |                     |                |        |
| Bajo                           | 21                  | 9.5%           | 15                  | 6.8%           | 1                   | 0.5%           | 37                  | 16.7%          | 0,008* |
| Medio                          | 56                  | 25.2%          | 39                  | 17.6%          | 0                   | 0.0%           | 95                  | 42.8%          |        |
| Alto                           | 37                  | 16.7%          | 50                  | 22.5%          | 3                   | 1.4%           | 90                  | 40.5%          |        |
| Total                          | 114                 | 51.4%          | 104                 | 46.8%          | 4                   | 1.8%           | 222                 | 100.0%         |        |
| <b>Malestar psicológico</b>    |                     |                |                     |                |                     |                |                     |                |        |
| Bajo                           | 21                  | 9.5%           | 13                  | 5.9%           | 3                   | 1.4%           | 37                  | 16.7%          | 0,037* |
| Medio                          | 45                  | 20.3%          | 47                  | 21.2%          | 3                   | 1.4%           | 95                  | 42.8%          |        |
| Alto                           | 31                  | 14.0%          | 57                  | 25.7%          | 2                   | 0.9%           | 90                  | 40.5%          |        |
| Total                          | 97                  | 43.7%          | 117                 | 52.7%          | 8                   | 3.6%           | 222                 | 100.0%         |        |
| <b>Incapacidad Física</b>      |                     |                |                     |                |                     |                |                     |                |        |
| Bajo                           | 31                  | 14.0%          | 5                   | 2.3%           | 1                   | 0.5%           | 37                  | 16.7%          | 0,022* |
| Medio                          | 74                  | 33.3%          | 21                  | 9.5%           | 0                   | 0.0%           | 95                  | 42.8%          |        |
| Alto                           | 63                  | 28.4%          | 25                  | 11.3%          | 2                   | 0.9%           | 90                  | 40.5%          |        |
| Total                          | 168                 | 75.7%          | 51                  | 23.0%          | 3                   | 1.4%           | 222                 | 100.0%         |        |
| <b>Incapacidad Psicológica</b> |                     |                |                     |                |                     |                |                     |                |        |
| Bajo                           | 31                  | 14.0%          | 5                   | 2.3%           | 1                   | 0.5%           | 37                  | 16.7%          | 0,018* |
| Medio                          | 81                  | 36.5%          | 13                  | 5.9%           | 1                   | 0.5%           | 95                  | 42.8%          |        |
| Alto                           | 62                  | 27.9%          | 26                  | 11.7%          | 2                   | 0.9%           | 90                  | 40.5%          |        |
| Total                          | 174                 | 78.4%          | 44                  | 19.8%          | 4                   | 1.8%           | 222                 | 100.0%         |        |
| <b>Incapacidad Social</b>      |                     |                |                     |                |                     |                |                     |                |        |
| Bajo                           | 33                  | 14.9%          | 3                   | 1.4%           | 1                   | 0.5%           | 37                  | 16.7%          | 0,018* |
| Medio                          | 81                  | 36.5%          | 14                  | 6.3%           | 0                   | 0.0%           | 95                  | 42.8%          |        |
| Alto                           | 66                  | 29.7%          | 22                  | 9.9%           | 2                   | 0.9%           | 90                  | 40.5%          |        |
| Total                          | 180                 | 81.1%          | 39                  | 17.6%          | 3                   | 1.4%           | 222                 | 100.0%         |        |
| <b>Mínusvalía</b>              |                     |                |                     |                |                     |                |                     |                |        |
| Bajo                           | 36                  | 16.2%          | 1                   | 0.5%           | 0                   | 0.0%           | 37                  | 16.7%          | 0,015* |
| Medio                          | 88                  | 39.6%          | 7                   | 3.2%           | 0                   | 0.0%           | 95                  | 42.8%          |        |
| Alto                           | 72                  | 32.4%          | 16                  | 7.2%           | 2                   | 0.9%           | 90                  | 40.5%          |        |
| Total                          | 196                 | 88.3%          | 24                  | 10.8%          | 2                   | 0.9%           | 222                 | 100.0%         |        |

Nota: Se realizó la Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes para el análisis de los datos. La dimensión limitación funcional tuvo un  $p > 0.05$ . El resto de las dimensiones obtuvieron un valor  $p < 0.05$  lo que es significativo\*.

las variables de la calidad de vida relacionada con la salud oral con excepción de la dimensión limitación funcional. Así, se evidencia que el CPO-D puede influir en todas las dimensiones excluyendo a la dimensión de limitación funcional. Lo que significa que no afecta a las embarazadas para realizar actividades como el comer o hablar.

Algunos estudios han demostrado que las afecciones bucales pueden impactar negativamente en el bienestar psicológico y emocional. Por ejemplo: Kumar et al<sup>13</sup> en-

contró que la presencia de enfermedades como la gingivitis y caries dental estaba asociada a un malestar emocional y una percepción negativa de su salud bucal, a su vez tenía un impacto negativo en la dimensión psicológica. Moimaz et al.<sup>9</sup> también encontró relación entre caries dental, pérdida dental y estética dental, observando que las gestantes con estas características se mostraban insatisfechas con su sonrisa y presentaban ansiedad social. En el presente estudio, se observa que las dimensiones psicológica

y social están relacionadas con el CPO-D, esto refuerza la afectación del autoestima, bienestar emocional y la interacción social de las embarazadas.<sup>10</sup>

El estudio demuestra que no existe relación entre CPO-D y la dimensión limitación funcional. Esto quiere decir, que las gestantes a pesar de tener un CPO-D medio no tienen un impacto severo en la capacidad funcional, lo que significa que han desarrollado una adaptación a los problemas dentales, es decir, son capaces de manejar el dolor o la incomodidad. En este sentido, Montoya et al<sup>10</sup> refiere que poblaciones con CPO-D medio tienden a tener molestias y dolores temporales, lo que lleva a una percepción menor de la limitación funcional.

El hecho, que la dimensión limitación funcional no se encuentre relacionada con el CPO-D, es curioso, puesto que se espera que funcionalidades como el habla se vean perjudicadas. En este sentido, es necesario saber cómo es que las embarazadas se adaptan para disminuir el impacto de los problemas bucales en sus actividades diarias. Esto

podría deberse al acceso a los servicios de salud bucal o un conocimiento adecuado sobre los cuidados de salud bucodental. Con ello, las embarazadas pueden manejar y percibir los problemas bucodentales, sin que estos afecten su funcionalidad.<sup>13</sup>

Es importante seguir investigando la relación entre CPO-D y la limitación funcional en gestantes, a su vez se debe incorporar factores como la gravedad del dolor y la respuesta al tratamiento dental. También se debe realizar investigaciones enfocadas en intervenciones educativas, preventivas y promocionales sobre salud bucal.<sup>11,14,15</sup>

### CONCLUSIONES

El estudio demuestra que existe una relación estadísticamente significativa entre CPO-D y calidad de vida relacionada con la salud oral. Asimismo, se demostró la relación entre CPO-D y las dimensiones de la calidad de vida relacionada con la salud oral excepto con la dimensión limitación funcional.

### REGISTRO FOTOGRÁFICO



Aplicación del cuestionario OHIP-14 a las gestantes del Hospital de La Noria



"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACION DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACION DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNIN Y AYACUCHO"

**CONSTANCIA**

**AUTORIZACION PARA LA APLICACION DE PROYECTO DE INVESTIGACION**

EL DIRECTOR EJECUTIVO DE LA RED DE SERVICIOS DE SALUD TRUJILLO Y LA JEFE DE LA UNIDAD DE DOCENCIA E INVESTIGACION QUE SUSCRIBEN:

**HACEN CONSTAR**

Qué; mediante hoja de tramite N° 16842-24, la Srta. NICOLE KIMBERLY MEDINA VALERA, con DNI N°72380587; alumna del Programa de Maestría en Estomatología de la Escuela de Posgrado de la Universidad Nacional de Trujillo; ha solicitado autorización para que aplique el proyecto de investigación titulado "CALIDAD DE VIDA Y SALUD ORAL EN GESTANTES ASISTENTES AL HOSPITAL LA NORIA DE TRUJILLO, 2024"; en amparo de la Constancia de Aprobación de Proyecto de Tesis emitida la Directora de la Escuela de Posgrado de la Universidad Nacional de Trujillo de fecha 09-10-24. El Comité de Investigación de la Red Trujillo ha APROBADO y AUTORIZADO su ejecución en el Hospital de Especialidades Básicas La Noria, de la jurisdicción de la Red de Salud Trujillo.

Se expide la presente constancia a solicitud de la interesada para fines académicos, previo cumplimiento de los requisitos establecidos. Con el compromiso del director del hospital, de brindar las facilidades para la ejecución del proyecto de investigación y la investigadora aplicar el proyecto con las exigencias éticas. Debiendo enviar la Tesis aprobada, al correo electrónico [uf.docenciaeinvestigacion@ristrujillo.gob.pe](mailto:uf.docenciaeinvestigacion@ristrujillo.gob.pe) y [bdavalosalvarado@gmail.com](mailto:bdavalosalvarado@gmail.com).

LA PRESENTE CONSTANCIA NO ES VALIDA PARA TRAMITES JUDICIALES CONTRA EL ESTADO "

TRUJILLO, 11 DE OCTUBRE DEL 2024

REGION LA LIBERTAD  
GERENCIA REGIONAL DE SALUD  
UTES N° DE TRUJILLO - ESTE  
M.C. Julio Cesar Contreras Quijano  
DIRECTOR EJECUTIVO

REGION LA LIBERTAD  
GERENCIA REGIONAL DE SALUD  
UTES N° DE TRUJILLO - ESTE  
MG. Betty Návalos Alvarado  
JEFE UF. DOCENCIA E INVESTIGACION

JCCQ/BDA/RRA  
CC. Archivo

REGION LA LIBERTAD  
GERENCIA REGIONAL DE SALUD  
Hosp. de Especialidades Básicas - La Noria  
DIRECCION EJECUTIVA  
23 OCT. 2024  
RECEPCION  
Hora: 9:18  
Firma:

**"Justicia por la Prosperidad"**

Esquina de las Turquesas N° 390 y las Gemas N° 380 - Urb. Santa Inés, teléfonos:- Telefax: 293955 (Administración)

Pag. Webb: [www.utes6trujillo.com.pe](http://www.utes6trujillo.com.pe)



Revisión del estados de salud bucal CPOD y el IHOS gestantes del Hospital de La Noria

#### REFERENCIAS

1. Silva CC da, Savian CM, Prevedello BP, Zamberlan C, Dalpian DM, Santos BZ dos. Access and use of dental services by pregnant women: an integrative literature review. *Ciênc saúde coletiva* [Internet]. 6 de marzo de [citado 23 de mayo de 2025]; 25:827-35. 2020. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/csc/a/CX5kBKsHT8DmZckSvqThqBw/?lang=en>
2. Pecci-Lloret MP, Linares-Pérez C, Pecci-Lloret MR, Rodríguez-Lozano FJ, Oñate-Sánchez RE. Oral Manifestations in Pregnant Women: A Systematic Review. *J Clin Med.*;13(3):707. 2024.
3. Uwambaye P, Munyanshongore C, Rulisa S, Shiau H, Nuhu A, Kerr MS. Assessing the association between periodontitis and premature birth: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 21(1):204.2021.
4. Scott NM, Weinberg SM, Neiswanger K, Daack-Hirsch S, O'Brien S, Murray JC, et al. Dermatoglyphic pattern types in subjects with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate (CL/P) and their unaffected relatives in the Philippines. *Cleft Palate Craniofac J.* 42(4):362-6.2005.
5. Wang E, Tang P, Chen C. Urinary tract infections and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 66: e54.2024.

6. Liu PP, Wen W, Yu KF, Gao X, Wong MCM. Dental Care-Seeking and Information Acquisition During Pregnancy: A Qualitative Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. [citado 31 de mayo de 2025];16(14):2621. 2019. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/14/2621>
7. George A, Dahlen HG, Blinkhorn A, Ajwani S, Bhole S, Ellis S, et al. Evaluation of a midwifery initiated oral health-dental service program to improve oral health and birth outcomes for pregnant women: A multi-centre randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud.* 82:49-57. 2018.
8. Canales BDB, Becerra ASC. Adaptación y validación del instrumento Perfil de Impacto de Salud Oral, en adultos peruanos. *Revista Cubana de Estomatología* [Internet]. [citado 23 de julio de 2025];59(1): e3285-e3285. 2022. Disponible en: <https://revestomatologia.sld.cu/index.php/est/article/view/3285>
9. Moimaz SA, Rocha NB, Garbin AJ, Garbin CA, Saliba O. Influence of oral health on quality of life in pregnant women. *Acta Odontol Latinoam.* 29(2):186-93.2016.
10. Gil-Montoya JA, Rivero-Blanco T, Leon-Rios X, Exposito-Ruiz M, Pérez-Castillo I, Aguilar-Cordero MJ. Oral and general health conditions involved in periodontal status during pregnancy: a prospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* 308(6):1765-73. 2023.
11. Duarte da Silva K, Vargas-Ferreira F, Dâmaso Bertoldi A, Celso Lopes Fernandes de Barros F, Fernando Demarco F, Britto Correa M, et al. Oral mucosal lesions in pregnant women: A population-based study. *Oral Dis.* 28(7):1891-900. 2022.
12. Caracho RA, Foratori-Junior GA, Fusco N dos S, Jesuino BG, Missio ALT, Sales-Peres SH de C. Systemic conditions and oral health-related quality of life of pregnant women of normal weight and who are overweight. *Int Dent J* [Internet]. [citado 28 de julio de 2025];70(4):287-95.2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9379178/>
13. Kumar S, Priyaranjan null, Gautam A, Quazi SSN, Singh A, Ranjan R. Pregnant Women's Oral Health-Related Quality of Life and Lifestyle Factors. *J Pharm Bioallied Sci.* 15(Suppl 1): S546-9. 2023.
14. Fakheran O, Keyvanara M, Saied-Moallemi Z, Khademi A. The impact of pregnancy on women's oral health-related quality of life: a qualitative investigation. *BMC Oral Health* [Internet]. [citado 14 de octubre de 2021];20(1):294.2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01290-5>
15. Ghareghani MAM, Bayani A, Bayat AH, Hemmat M, Karimy M, Ahounbar E, et al. Poor oral health-related quality of life among pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Int J Dent Hyg.* 19(1):39-49. 2021.

# LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR TIPO 3 ASOCIADA A MUTACIÓN EN PPARG: DESAFÍO DIAGNÓSTICO EN UNA ADOLESCENTE CON INSULINORRESISTENCIA SEVERA

DR. JAVIER CHIARPENELLO<sup>1</sup>; DRA. CAROLINA MARÍA BARBOSA<sup>2</sup>; DRA. ANA LAURA BAELLA<sup>3</sup>; DRA. BRENDA FANELLI<sup>4</sup>; DRA. FLORENCIA PASSET<sup>5</sup>

(1) Jefe de servicio de endocrinología. Hospital Provincial del Centenario, Rosario.

(2) (5) Concurrente del servicio de endocrinología. Hospital Provincial del Centenario, Rosario.

(3) (4) Médica endocrinóloga del servicio de endocrinología. Hospital Provincial del Centenario, Rosario.

## RESUMEN

La lipodistrofia parcial familiar tipo 3 (LPF3) es una entidad genética infrecuente asociada a mutaciones heterocigotas en el gen *PPARG*, que provocan un defecto en la adipogénesis y en la función del tejido adiposo, condicionando una marcada insulinoresistencia y un fenotipo cardiometabólico severo. Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino, con antecedentes de pubertad precoz e historia familiar de hipertrigliceridemia severa, evaluada desde la infancia por alteraciones metabólicas. Durante la adolescencia desarrolló disglucemia progresiva y debut de diabetes mellitus (DM) con descompensación metabólica significativa, con niveles de péptido C conservados y negatividad de autoanticuerpos pancreáticos, descartándose un origen autoinmune. La evolución clínica se caracterizó por un control glucémico inestable, con requerimientos variables y posteriormente elevados de insulino terapia, hipertrigliceridemia persistente y respuesta terapéutica limitada. El estudio genético permitió identificar una variante patogénica heterocigota en *PPARG*, confirmando el diagnóstico de LPF3. La evaluación de la composición corporal mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) evidenció una distribución anómala del tejido adiposo compatible con lipodistrofia parcial. Este caso pone de manifiesto la importancia de considerar la LPF3 como causa de insulinoresistencia severa y resalta el valor del diagnóstico etiológico precoz para optimizar el seguimiento multidisciplinario, orientar el tratamiento y realizar asesoramiento genético familiar, con el objetivo de reducir la progresión de las complicaciones cardiometabólicas a largo plazo.

**Palabras claves:** Lipodistrofia parcial familiar; *PPARG*; insulinoresistencia severa; diabetes mellitus; hipertrigliceridemia.

## FAMILIAL PARTIAL LIPODYSTROPHY TYPE 3 ASSOCIATED WITH PPARG MUTATION: DIAGNOSTIC CHALLENGE IN AN ADOLESCENT WITH SEVERE INSULIN RESISTANCE

### ABSTRACT

Familial partial lipodystrophy type 3 (FPLD3) is a rare genetic disorder associated with heterozygous mutations in the *PPARG* gene, leading to impaired adipogenesis and adipose tissue dysfunction, which result in marked insulin resistance and a severe cardiometabolic phenotype. We report the case of a female patient with a history of precocious puberty and a family history of severe hypertriglyceridemia, who was followed since childhood for metabolic abnormalities. During adolescence, she developed progressive dysglycemia and diabetes mellitus (DM) with significant metabolic decompensation,

\* Dirección de correo electrónico: villar@idicer-conicet.gob.ar o villar\_silvina@hotmail.com

*preserved C-peptide levels, and negative pancreatic autoantibodies, ruling out an autoimmune etiology. The clinical course was characterized by unstable glycemic control, with variable and subsequently high insulin requirements, persistent hypertriglyceridemia, and limited therapeutic response. Genetic testing identified a pathogenic heterozygous variant in PPARG, confirming the diagnosis of FPLD3. Body composition assessment by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) demonstrated abnormal adipose tissue distribution consistent with partial lipodystrophy. This case highlights the importance of considering FPLD3 as a cause of severe insulin resistance and underscores the value of early etiological diagnosis to optimize multidisciplinary follow-up, guide therapeutic strategies, and provide family genetic counseling, aiming to reduce the progression of long-term cardiometabolic complications.*

**Keywords:** *Familial partial lipodystrophy; PPARG; severe insulin resistance; diabetes mellitus; hypertriglyceridemia.*

## INTRODUCCIÓN

Los síndromes de lipodistrofia constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades raras del tejido adiposo caracterizadas por una deficiencia completa o selectiva de la masa grasa. Estos trastornos están asociados con una importante resistencia a la insulina y comorbilidades cardiometabólicas que impactan en la calidad de vida de los pacientes.

Desde el punto de vista clínico y etiopatogénico, las lipodistrofias pueden clasificarse según su origen en formas genéticas o adquiridas, y de acuerdo con la extensión de la pérdida grasa en generalizadas o parciales. En este contexto se reconocen cuatro subtipos principales: lipodistrofia generalizada congénita (LGC), lipodistrofia generalizada adquirida (LGA), lipodistrofia parcial familiar (LPF) y lipodistrofia parcial adquirida (LPA).<sup>2-3</sup>

Dentro del grupo de las lipodistrofias parciales familiares, la variante tipo 3 se asocia a mutaciones heterocigotas en el gen **PPARG**, que codifica el receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma (PPAR $\gamma$ ). Este receptor nuclear actúa como un factor de transcripción clave en la adipogénesis, la diferenciación y el mantenimiento del adipocito maduro, así como en la regulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos. Las alteraciones funcionales de PPAR $\gamma$  condicionan un desarrollo defectuoso del tejido adiposo subcutáneo y explican, en gran medida, la severidad del compromiso metabólico observado en estos pacientes.<sup>3</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, derivada al Servicio de Endocrinología a los 10 años de edad para evaluación y control metabólico. Presentaba antecedentes personales de pubertad precoz y antecedentes familiares de primer

grado con hipertrigliceridemia severa y esteatosis hepática moderada. Al momento de la evaluación inicial se constató peso y talla superiores al percentil 97 para la edad, junto con alteraciones metabólicas consistentes en hipertrigliceridemia y disglucemia (triglicéridos 238 mg/dl, glucemia plasmática en ayunas 100 mg/dl, hemoglobina glicosilada (HbA1c) 6,2%). Se indicó tratamiento con antidiabéticos orales e hipolipemiantes, además de recomendaciones higiénico-dietéticas.

A los 14 años presentó debut de diabetes mellitus con descompensación metabólica significativa (HbA1c 11,5%), péptido C 1,09 ng/ml y negatividad para autoanticuerpos pancreáticos [anti-glutámico decarboxilasa (anti-GAD), anti-islole pancreático y anti-insulina], lo que permitió descartar un origen autoinmune. Se inició insulino terapia con adecuada respuesta inicial. Posteriormente, se observaron episodios reiterados de hipoglucemia en los controles de glucosa capilar, asociados a una HbA1c de 5,6%, lo que motivó una reducción progresiva de las dosis de insulina hasta su suspensión, manteniéndose con medidas no farmacológicas. Descartándose además alteración de las hormonas contrarreguladoras como cortisol y hormona de crecimiento.

Dado el antecedente familiar y la persistencia de hipertrigliceridemia severa, se planteó la sospecha de dislipidemia de origen genético, solicitándose estudio molecular. El análisis genético identificó una variante patogénica heterocigota en el gen **PPARG**, compatible con el diagnóstico de lipodistrofia parcial familiar tipo 3.

A los 16 años, la paciente presentó una nueva descompensación glucémica con valores de glucemia plasmática en ayunas de 298 mg/dl y HbA1c de 10,2%, requiriendo reinicio de insulino terapia. En la actualidad, con 18 años de edad, se encuentra bajo tratamiento con

fenofibrato, ezetimibe e insulina en altas dosis, en esquema basal-bolo con análogos de acción prolongada y ultrarrápida, persistiendo con un control metabólico subóptimo. (ver tabla I)

Para la evaluación de su lipodistrofia se solicitó, además, una densitometría de cuerpo entero con cuantificación del contenido de tejido adiposo en los distintos segmentos corporales (ver tablas II y III), complementada con densitometría de columna lumbar y cadera (ver tabla IV). En este estudio se observó que la paciente

presenta un porcentaje de masa grasa total de 27,8%, valor que se encuentra por debajo de la media del porcentaje considerado normal para su edad y sexo (34%) (ver Tabla V). Asimismo, se evidenció una masa magra ajustada por altura de 17,29 kg/m<sup>2</sup>, valor superior a la media de referencia para su edad y sexo (15.4 kg/m<sup>2</sup>) (ver tabla VI), hallazgo consistente con el patrón descrito en pacientes con lipodistrofia familiar parcial tipo 3. En gráfico N° 1 se puede observar esquemáticamente lo antes descrito.

**Tabla I.** Evolución de los laboratorios solicitados a la paciente

|                          | 2017 | 2018 | 2019 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 |
|--------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Glicemia (mg/dL)         | 100  | 95   | 98   |      | 104  | 161  | 298  | 353  |
| Creatinina (mg/dl)       | 0.47 | 0.45 | 0.55 | 0.66 | 0.67 | 0.63 | 0.42 | 0.49 |
| Hb1AC (%)                | 6.2  |      |      | 11.5 | 5.9  | 6.7  | 10.2 |      |
| Colesterol Total (mg/dL) | 105  | 142  | 116  | 167  | 128  | 179  | 119  | 132  |
| LDL (mg/dL)              | 39   | 68   | 76   | 134  | 77   | 78   | 28   | 42   |
| HDL (mg/dL)              | 19   | 16   | 24   | 23   | 23   | 21   | 18   | 20   |
| Triglicéridos (mg/dL)    | 234  | 607  | 307  | 387  | 306  | 932  | 840  | 1172 |
| TGO (UI/L)               | 21   | 65   | 25   | 37   | 31   | 104  | 57   | 14   |
| TGP(UI/L)                | 26   | 105  | 35   | 48   | 49   | 180  | 115  | 22   |
| Péptido C (ng/ml)        |      |      |      | 1.9  |      |      |      |      |
| Ac. antiGAD              |      |      |      | neg. |      |      |      |      |
| Ac. anti islote          |      |      |      | neg. |      |      |      |      |
| Ac. transglutaminasa     |      |      |      | neg. |      |      |      |      |
| Ac. antiinsulina         |      |      |      | neg. |      |      |      |      |
| MODY 2 y 3               |      |      |      |      | neg. |      |      |      |

**Tabla II.** Composición corporal total (Equipo Hologic)

| Región                  | Masa grasa (g) | Masa magra (g) | Masa total (g) | % de masa grasa |
|-------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| <b>Brazo Izquierdo</b>  | 914            | 2001           | 2915           | 31.4            |
| <b>Brazo Derecho</b>    | 947            | 2221           | 3168           | 29.9            |
| <b>Tronco</b>           | 9642           | 21381          | 31028          | 31.1            |
| <b>Pierna Izquierda</b> | 2263           | 7566           | 9830           | 23.0            |
| <b>Pierna Derecha</b>   | 2309           | 7577           | 9885           | 23.4            |
| <b>Subtotal</b>         | 16074          | 40746          | 56821          | 28.3            |
| <b>Cabeza</b>           | 1204           | 4043           | 5247           | 23.0            |
| <b>Total</b>            | 17279          | 44789          | 62068          | 27.8            |

**Tabla III.** Índices adiposos de la paciente (Equipo Hologic)

| Medida   | Resultado |
|--|-----------|
| Porcentaje de grasa corporal total                             | 27.8      |
| Masa grasa/ altura (kg/m <sup>2</sup> )                        | 6.62      |
| Relación androide/ginecoide                                    | 1.19      |
| % grasa troncal / % grasa en piernas                           | 1.34      |
| Relación de masa grasa en tronco / extremidades                | 1.50      |
| Masa de tejido adiposo visceral estimada (g)                   | 393       |
| Volumen de tejido adiposo visceral estimado (cm <sup>3</sup> ) | 425       |
| Área de tejido adiposo visceral estimada (cm <sup>2</sup> )    | 81.5      |

**Tabla V.** Porcentaje de grasa vs Edad: valor de la paciente 18 años: 27.8%

| Mujeres blancas |             |                 |              | Paciente    |
|-----------------|-------------|-----------------|--------------|-------------|
| Edad            | Mediana     | Desvío Estándar | Asimetría    |             |
| 8               | 31.6        | 6.50            | -0.041       |             |
| 10              | 31.7        | 6.52            | -0.041       |             |
| 12              | 31.4        | 6.46            | -0.041       |             |
| 14              | 31.5        | 6.49            | -0.041       |             |
| 16              | 32.5        | 6.68            | -0.041       |             |
| <b>18</b>       | <b>34.3</b> | <b>7.10</b>     | <b>0.118</b> | <b>27.8</b> |
| 20              | 35.1        | 7.22            | 0.361        |             |

**DISCUSIÓN**

Los síndromes de lipodistrofia comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades raras caracterizadas por una pérdida total o parcial del tejido adiposo, ya sea congénita o adquirida. Esta alteración primaria del tejido adiposo conlleva una incapacidad para almacenar lípidos de manera adecuada, lo que favorece su depósito ectópico en órganos como hígado, músculo esquelético y páncreas, generando una marcada resistencia a la

**Tabla IV.** Densitometría mineral y ósea (Equipo Hologic)

|                       |                | BMD (g/cm <sup>2</sup> ) | Z - Score |
|-----------------------|----------------|--------------------------|-----------|
| <b>Columna Lumbar</b> | L1             | 0.981                    |           |
|                       | L2             | 1.080                    |           |
|                       | L3             | 1.053                    |           |
|                       | L4             | 1.042                    |           |
|                       | Total          | 1.042                    | 0.2       |
| <b>Cadera derecha</b> | Cuello femoral | 0.923                    | 0.7       |
|                       | Total          | 1.003                    | 0.5       |

**Tabla VI.** Masa magra/ talla (kg/m<sup>2</sup>)

| Mujeres Blancas |              |                 |               | Paciente     |
|-----------------|--------------|-----------------|---------------|--------------|
| Edad            | Mediana      | Desvío Estándar | Asimetría     |              |
| 8               | 11.72        | 1.40            | -0.670        |              |
| 10              | 12.83        | 1.54            | -0.761        |              |
| 12              | 13.82        | 1.67            | -0.855        |              |
| 14              | 14.58        | 1.75            | -0.950        |              |
| 16              | 15.00        | 1.81            | -1.045        |              |
| <b>18</b>       | <b>15.40</b> | <b>1.93</b>     | <b>-1.277</b> | <b>17.29</b> |
| 20              | 15.60        | 2.01            | -1.404        |              |

**Cálculo de masa magra**

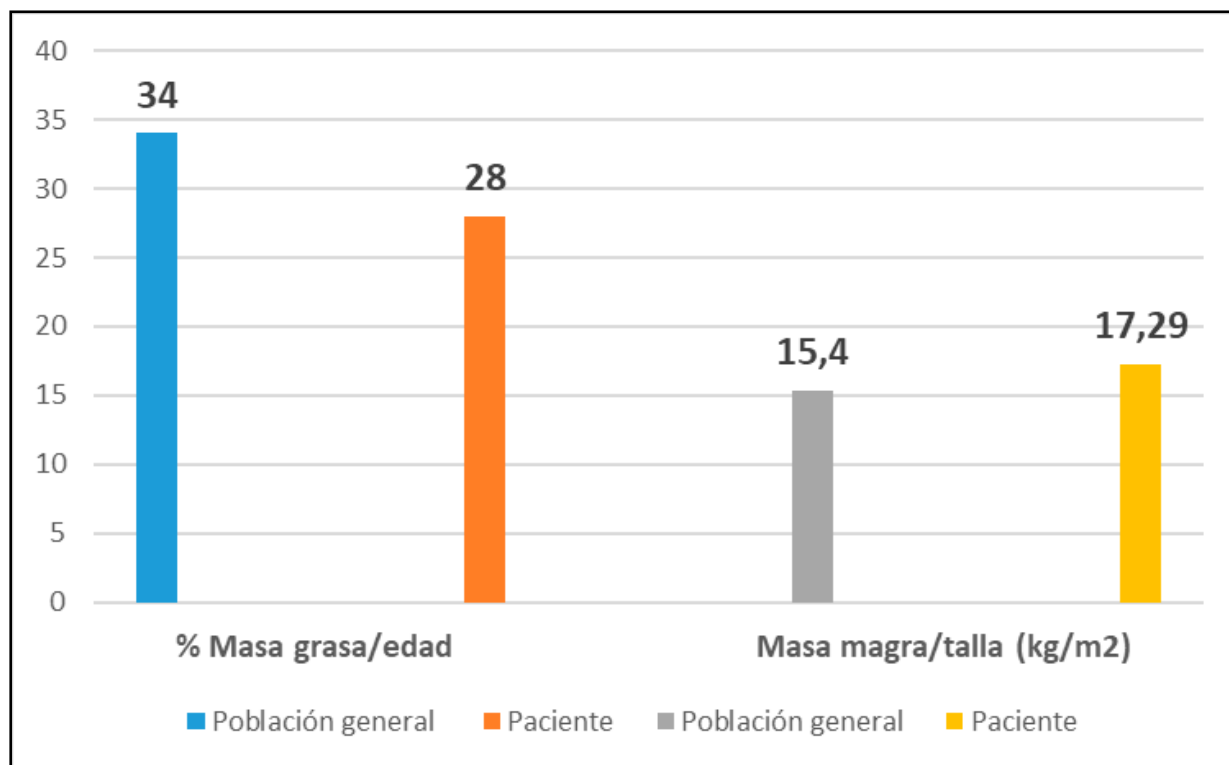
**Paciente:** masa magra (kg) / talla (m<sup>2</sup>)

$$44.789 / 2.59$$

$$= 17.29 \rightarrow \text{valor de referencia } 15.40 \pm 1.93$$

insulina y un fenotipo cardiometabólico severo. Como consecuencia, los pacientes presentan con alta frecuencia diabetes mellitus de difícil control, hipertrigliceridemia grave, esteatosis hepática metabólica y aumento del riesgo cardiovascular, con impacto significativo en la morbimortalidad y la calidad de vida.<sup>1</sup>

La lipodistrofia parcial se caracteriza por una pérdida progresiva de tejido adiposo subcutáneo que compromete predominantemente las extremidades superiores e



**Gráfico 1.** Comparación de masa grasa y masa magra de la paciente vs valores de referencia para la población general según edad y sexo.

inferiores, con una afectación variable del tronco, y en algunos casos con acumulación relativa de grasa en regiones cervicales o faciales.<sup>2-6</sup> La mayoría de los subtipos genéticos presentan un patrón de herencia autosómico dominante.<sup>2</sup>

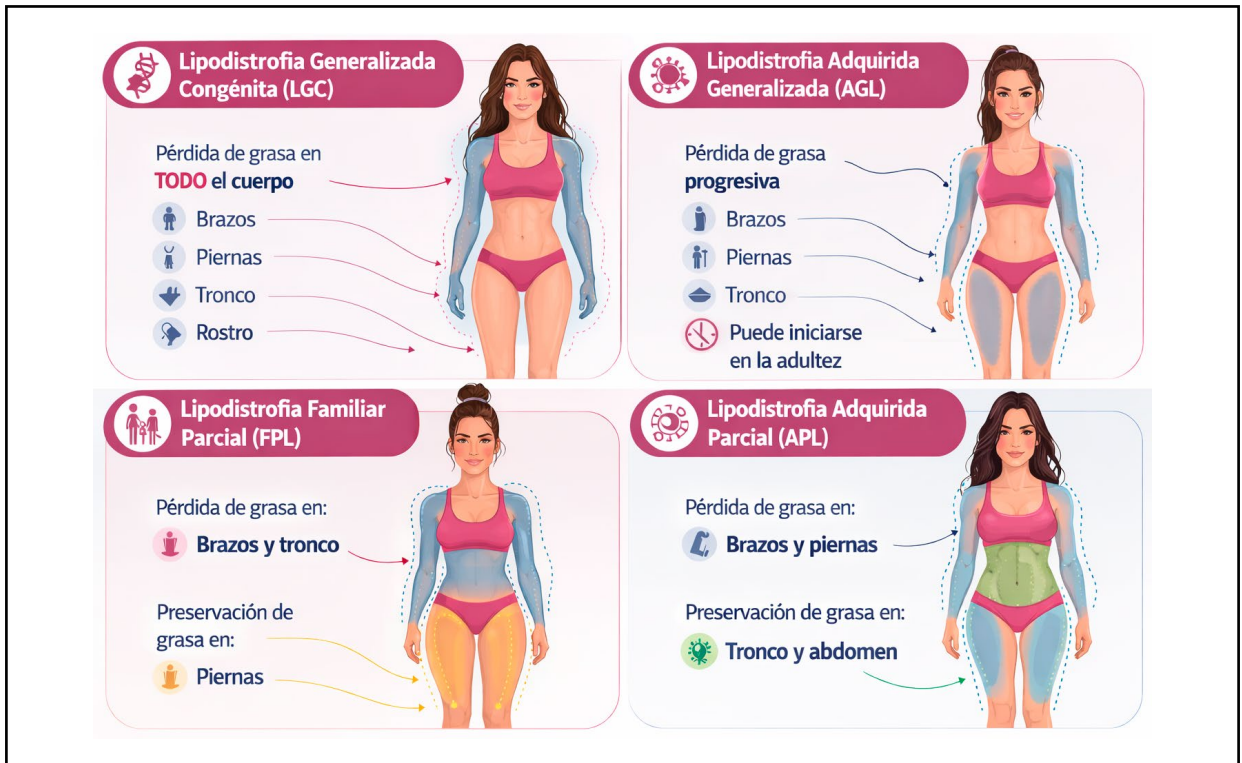
Los individuos afectados suelen tener una distribución grasa normal al nacimiento y durante la infancia, desarrollando la pérdida de tejido adiposo subcutáneo de manera progresiva, habitualmente coincidente con el inicio de la pubertad.<sup>2-6</sup> Este período parece actuar como un desencadenante fenotípico, probablemente mediado por cambios hormonales. Las mujeres presentan con mayor frecuencia y severidad las complicaciones metabólicas, incluyendo insulinoresistencia marcada, diabetes mellitus de difícil manejo, hipertrigliceridemia severa y enfermedad hepática grasa metabólica.<sup>2</sup>

La lipodistrofia parcial familiar tipo 3 constituye una entidad de baja frecuencia. En la literatura se han reportado aproximadamente 1.000 pacientes con lipodistrofias de causa genética, estimándose una prevalencia global cercana a 1:10.000.000 en la población general.<sup>4</sup>

Las mutaciones en **PPARG** confieren un fenotipo metabólico particularmente severo, con elevada resistencia a la insulina y necesidad frecuente de altas dosis de insulina exógena, como se observa en el presente caso.

El diagnóstico se basa principalmente en los hallazgos de pérdida de grasa corporal en el examen físico (ver fig. 1) y puede respaldarse con análisis de la composición corporal mediante pliegues cutáneos, absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) y resonancia magnética de cuerpo entero.<sup>2-5</sup> Un método objetivo para cuantificar la lipoatrofia es la proporción de masas grasas que representa la proporción entre el porcentaje de grasa del tronco y del miembro inferior.<sup>8</sup>

Mientras que la medición de pliegues cutáneos proporciona una medición sencilla e inmediata de la grasa corporal, el DXA permite cuantificar no solo la grasa corporal, sino también la masa magra a lo largo del tiempo. Un método objetivo para cuantificar la lipoatrofia es la proporción de masas grasas que representa la proporción entre el porcentaje de grasa del tronco y del miembro inferior.<sup>8</sup> Además, las imágenes de sombras de



**Fig. 1.** Representación esquemática de las cuatro variables de lipodistrofia.

grasa, que son representaciones codificadas por colores que resaltan solo el tejido graso, pueden generarse a partir de imágenes DXA para facilitar la visualización de la distribución de la grasa.<sup>5-7</sup>

El abordaje terapéutico de estas patologías resulta complejo y se basa fundamentalmente en modificaciones intensivas del estilo de vida y en el tratamiento farmacológico dirigido a las comorbilidades metabólicas asociadas.<sup>2-5-7</sup> No obstante, el diagnóstico etiológico preciso reviste un valor central, ya que permite una adecuada estratificación del riesgo cardiovascular, un seguimiento multidisciplinario oportuno y el asesoramiento genético familiar.<sup>5</sup>

En relación con las terapias dirigidas, existe evidencia clínica y experimental que respalda el uso de metreleptina en pacientes con lipodistrofia generalizada, con mejoría significativa del control glucémico y lipídico, además de un perfil de seguridad favorable.<sup>1-4</sup> Sin embargo, en las lipodistrofias parciales su eficacia ha demostrado ser variable y generalmente limitada, por lo que su indicación debería reservarse a aquellos pacientes con hipoleptinemia documentada y compromiso metabólico severo.<sup>4-7</sup>

## CONCLUSIÓN

El presente caso pone de manifiesto la complejidad diagnóstica y terapéutica de la lipodistrofia parcial familiar tipo 3, así como el significativo impacto que estas entidades poco frecuentes ejercen sobre el control metabólico y el pronóstico a largo plazo. Entre las limitaciones del caso, debe destacarse que el abordaje diagnóstico y terapéutico se desarrolló en un hospital de referencia con recursos limitados, lo que implicó desafíos adicionales en la disponibilidad de estudios complementarios, acceso a terapias específicas y aplicación de estrategias de manejo avanzadas para este tipo de patologías.

A pesar de estas limitaciones, el reconocimiento clínico temprano y la confirmación etiológica mediante estudio genético resultan fundamentales, ya que un diagnóstico oportuno permite optimizar el seguimiento multidisciplinario, orientar adecuadamente el tratamiento y realizar asesoramiento genético familiar, contribuyendo a reducir la progresión de las alteraciones metabólicas y a prevenir futuras complicaciones cardiometabólicas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ChevalierB, LemaitreM, LeguierL y col. Metreleptin treatment of non-HIV lipodystrophy syndromes. *Presse Med* 50:104070, 2021. doi:10.1016/j.lpm.2021.104070
2. PatniN, GargA. Lipodystrophy for the diabetologist—what to look for. *Curr Diab Rep* 22:461-70, 2022. doi:10.1007/s11892-022-01485-w
3. KnebelB, Müller-WielandD, KotzkaJ. Lipodystrophies—disorders of the fatty tissue. *Int J Mol Sci* 21:8778, 2020. doi:10.3390/ijms21228778
4. CortésV, SantosJL. Lipodistrofias primarias: presentación clínica y diagnóstico. *Rev Med Chil* 147:1449-57, 2019. doi:10.4067/S0034-98872019001101449
5. FourmanLT, LimaJG, SimhaV y col. A rapid action plan to improve diagnosis and treatment of lipodystrophy syndromes. *Front Endocrinol* 15:1383318, 2024. doi:10.3389/fendo.2024.1383318
6. Fernández-PomboA, Sánchez-IglesiasS, Castro-PaisAI y col. Natural history and comorbidities of generalized and partial lipodystrophy syndromes in Spain. *Front Endocrinol* 14:1250203, 2023. doi:10.3389/fendo.2023.1250203
7. GilioD, Foss-FreitasM, OralEA. Clinical guidance for lipodystrophy syndromes: from diagnosis and work-up to treatment. *Curr Diab Rep* 25:47, 2025. doi:10.1007/s11892-025-01603-4
8. ValerioCM, ViolaLF, GuidorizziNR y col. Brazilian expert consensus on the diagnosis, classification, complication screening and treatment of familial partial lipodystrophy. *Diabetol Metab Syndr* 17:186, 2025. doi:10.1186/s13098-025-01733-5

## FANTASÍAS CON EL CELLO

### El maestro que partió sin diagnóstico

-¿Se podrá saber de dónde obtuvo esa pieza que en modo alguno fue escrita para el Cello? ...**Perdón, perdón**, buenos días, ante todo. Torpeza la mía por haber irrumpido así.

-¡Tranquilidad, uno ya sabe con qué bueyes le toca arar; con todo, retribuyo los buenos días! Y a propósito de su pregunta, cuando me crucé con la partitura, me decía para mis adentros, a un fisgón que conozco bastante bien se le van a poner los pelos de punta.

-La melena me abandonó hace bastante tiempo, pero sigo desbordando en curiosidades.

-Doy fe. Le cuento que se trata de un arreglo escrito por Mathieu Herzog para Cello y orquesta.

-¿Del aria de Casta Diva?

-Efectivamente, circula una versión muy bien lograda de la cellista Camille Thomas.

-¡Espero que la ejecute pronto!

-Me agradecería. Si hay algo que caracterizó al belcanto, es su fenomenal riqueza melódica.

-Un sí definitivo. Es cautivante ese modo de articular el registro y el tono de la voz con la dimensión emocional del texto.

-Tampoco le van a la zaga, los varios tipos de *legato*, *staccato* y la *messa di voce*.

-Igualmente... algo así como una plusvalía que el público recibe jubilosamente y cuando el cantante sabe recurrir a la gestualidad para fortalecer el efecto, nos sentimos entre algodones.

-Sabe que mientras habla, su cara se transforma. ¡Qué fenómeno tan particular la Ópera!

-Al menos para mí. De paso le acerco otro dato, cuando el vibrato encaja para exaltar la expresión de las palabras y embellecer las notas más largas, la mesa está servida.

-¿Hay algún compositor por quien tiene alguna predilección?

- ¡Vincenzo Bellini!

-Como dicen los propios italianos, "*non c'è paragone*".

-Un superdotado, yo diría con un talento innato para ese género musical.

-Me han dicho que murió bastante joven.

-Lo que se dice una verdadera desgracia para el mundo de nuestra amada Euterpe.

-Pero no fue el único caso.

-Por supuesto, aunque con Mozart tenemos una suerte de bálsamo porque su inagotable veta creadora le permitió ofrendarnos una plétora de tesoros musicales.

-Pero....

-En lo que hace a la ópera, específicamente, hay dos hechos muy lamentables. Por un lado, Bizet.

-¿Y el amigo Vincenzo?

-Exacto, no llegó a cumplir 34 años.

-¿Era siciliano, verdad?

-De Catania para más detalles, aunque su partida se produjo muy cerca de París.

-Cuestiones ligadas a su carrera, me imagino.

-Así es. Falleció en septiembre de 1835, dos años después de establecerse en la gran urbe.

-Supongo que, para entonces, ya gozaba de fama europea.

-Es que sus óperas orillan en una exquisitez resaltada por esa expresividad dramática, lírica y poética.

-Lo que veníamos comentando.

-El mozo venía dando claras señales de su talento y, a partir del estreno de *Il Pirata* en Milán en 1827, se reveló como poseedor de una nueva concepción estética.

-Quien se consagraba allí tenía el camino allanado.

-Absolutamente. Le siguieron ofertas por directores de los teatros veneciano y milanés.

-*Memento Vincentius!*

-Un tanto agriado porque comienzan a aparecer diversos problemas de salud, en parte debido a un exceso de trabajo

-¡El maldito estrés!

-Se hallaba firmemente dedicado a cumplir con sus nuevos encargos: *I Capuleti e i Montecchi*, *La Sonnambula* y, posteriormente, Norma.

-Como para no fatigarse con tales títulos.

-Se hicieron presentes trastornos digestivos, supuestamente inflamatorios, mismo un tocamiento hepático que requirió cuidados prolongados, sangrías y administración de eméticos.

-¿Pero habrá conseguido reponerse, con todas esas extrañezas?

-Ya hablaremos de rarezas, cierto es que para fines de 1830 se sentía mucho mejor. Por suerte no faltaron esos amigos generosos que lo albergaron en la apacible villa de Moltrasio, a orillas del lago de Como.

-¡Un lugar que sanando inspira!

-Diría que sí, a tal punto que al año siguiente el terceto estaba concluido.

-¡Bravo por él!

-Sobrevino un viaje a Londres a principios de 1833, donde pasó un período cuasi ideal, por definirlo de alguna manera.

-¿Por qué no se quedó allí?

-A comienzos del año siguiente el libretista italiano Carlo Pepoli radicado en París lo convocó para trabajar en *I Puritani*; la cual se terminó representando a principios de 1835 en el *Théâtre Italien*, con un éxito rotundo.

-*A Te o cara.*

-A cargo de Alfredo Kraus, si se puede optar.

-¡Y a disfrutar de la *Grand Cité*!

-No tan así, al parecer se cansó bastante rápido de la ruidosa vida cotidiana; encima vivía en un espacio bastante reducido.

-¿Entonces?

-Vincenzo aceptó el ofrecimiento de un diplomático inglés para habitar en su villa Le Gigan, en el pueblo de Puteaux a orillas del Sena, probablemente fascinado por el carácter rural y aristocrático a la vez de esos alrededores.

¿Quién sería este señor?

-Salomón Lévy, aparentemente cónsul británico y amigo del compositor, a partir de su visita a Londres el año anterior.

-Un lugar muy vivible, convengamos.

-La zona gozaba de cierta nombradía.

-¡De parabienes!

-Atravesaba un tiempo muy prometedor, *Puritani* había conquistado París, y era objeto de gran admiración, e incluso se murmuraba un posible matrimonio con Clelia Pasta.

-Los astros se estaban alineando convenientemente.

-Admitamos que sí. Por otro lado, era miembro del animado y selecto círculo del matrimonio Belgiojoso, en particular la señora Cristina, una aristócrata italiana, quien luego tuvo un rol destacado en la independencia de su país.

-Corrían los tiempos de los grandes salones.

-Exacto, veladas musicales a las cuales asistían artistas de la talla de Liszt y Chopin, Delacroix, Heine, Dumas, Hugo, Musset y Sand.

-*La crème de la crème!*

-Caricias de uno y otro lado, pero vuelven los problemas intestinales.

-¡Qué cruz!

-Un inmenso pesar. En el momento en que su popularidad ya era continental, falleció tras una enfermedad de tres semanas.

-¡Sapos y culebras!

-Un paciente relativamente sano, cuyo inesperado deceso dejó muy mal parado al sistema de salud parisino.

-Tenga presente que no sólo Ud., adolece de curiosidad.

-Allá vamos, pues.

-La muerte de Vincenzo Bellini, ocurrida el 23 de septiembre de 1835 en Puteaux, estuvo rodeada de misterios.

-Pero entre tantas incógnitas, ¿habrá alguna pista más o menos confiable?

-Unos diez días después de incumplir con sus habituales reuniones, la Usina de rumores pone a circular: "Bellini está enfermo".

-¿De buenas a primeras?

-Existe una carta fechada el 4 de septiembre de 1835, dirigida a su amigo Francesco Florimo, en la cual le comentaba que llevaba tres días con una ligera diarrea sin hacer mención de tratamientos o visitas médicas.

-¿Ningún Galeno fue a examinarlo?

-Puteaux no era más que un poblado por aquel entonces y no contaba con médico ni farmacéutico.

-A la buena de Dios.

-Según el testimonio del barón Aymé d' Aquino, los Levy habrían dispuesto el aislamiento de Bellini impidiendo el acceso a las visitas.

-¿Quién sería ese noble?

-Un integrante de una familia del Reino de Nápoles, que consiguió visitarlo el 11 de septiembre, hallándolo postrado en cama por la disentería.

-¿De qué estamos hablando?

-Una especie de diarrea.

-¿Solo de toda soledad?

-Estaba la dueña de casa Madame Levy, quien regañó duramente a Bellini, ordenándole descanso absoluto y nada de visitas.

-¡Regente de profesión!

-Preocupado por el hecho, d'Aquino se lo refirió a su tío, el compositor Carafa.

-Que vendría a ser .

-Michel Carafa de Colobrano, músico y ayudante de campo, devenido en comandante de batallón tras la campaña de Napoleón en Rusia.

-Como para que moviera alguna ficha.

-Algo de eso, el punto es que el 12, d'Aquino regresó a la Villa, pero el jardinero le impidió la entrada.

-¡Las órdenes son órdenes, Monsieur.

-Aunque dos días después, el propio Carafa fue a la villa de Puteaux y encontró al maestro tendido en su cama: "Bellini está muy débil".

-¿Y?

-Del 14 al 23 de septiembre, el maestro seguía como recluso. Ningún dato.

-Más que en un enfermo allí habitaba un secreto.

-Hartos de esa situación, la noche del 22, un grupo de amigos decide acudir al Procurador del Rey.

-Algún reflejo, finalmente.

-En el mientras tanto, al día siguiente, D'Aquino regresa a la Villa; la puerta entreabierta, en su interior un silencio absoluto; y en el segundo piso, Bellini muerto en su lecho.

-¡Qué horror!

-Cuando el jardinero apareció con velas en la mano, le contó que los Levy estaban en París en tanto que el maestro había fallecido, entre delirios y convulsiones.

-¡Pero algún médico debe haberlo visitado, por todos los cielos!

-En realidad Cristina Belgiojoso envió el 11 de septiembre a Luigi Montallegri, un compatriota exiliado, quien habría servido como médico en el ejército de Napoleón.

-¡Menos mal!

-El facultativo estaba flojo de papeles, puesto que el título de médico supuestamente obtenido en 1802 le fue reconocido oficialmente por la Facultad de Medicina de París en 1839.

-O sea que al momento de visitar a Bellini, ejercía la medicina casi clandestinamente.

-Y sí. Lo cual podría haber jugado un papel importante, en esto del hermetismo.

-Eso de que el silencio es salud, aquí no se dio.

-Para nada.

-¿Por qué huyeron los Lévy?

-En el desván de los enigmas; en mi cabeza también ronda otra pregunta.

-Cante la justa.

-Si bien Montallegri tenía una limitada experiencia, mantenía un estrecho contacto con Severini del *Théâtre Italien* a quien supo informar sobre el estado de salud del maestro vía notas dejadas en su despacho.

-¿Y?

¿Por qué el director del teatro, conocedor de un par de médicos muy reputados, no les solicitó que fueran a examinarlo?

-¡Lo que se dice un culebrón!

-En sus observaciones, el 20 de setiembre, Montallegri consignaba el alarmante estado, con considerables episodios de diarrea mucosa y sanguinolenta.

-Feo, feo.

-Al regresar al día siguiente le pareció que había mejorado un tanto gracias a unas ampollas administradas en la visita previa.

- ¿Ampollas de qué cosa?

-Se supone que Bellini pudo haber recibido un tratamiento con emetina y quinina por vía oral y rectal.

-Que traducido al castellano

-Enemas y supositorios de productos naturales extraídos de plantas, gracias a una técnica desarrollada por el farmacéutico Joseph Pelletier en 1822.

-¿Se las había procurado ese señor?

-No Montallegri las habría obtenido de Joseph Bonnevin, farmacéutico con quien sostenía un vínculo amistoso.

-¿Y los Levy?

-Algunos refieren que a menudo dejaban la villa por compromisos en otros sitios.

-Se me hace que en estos casos, radio pasillo es muy prolífico en versiones oscurantistas.

-¡No faltó quien elucubrara envenenamiento!

-Como había ocurrido con Mozart.

-Por suerte se cuenta con la autopsia que puso paños fríos a tantos "*perché mi piace*".

-¿A cargo de Montallegri?

-Para nada. Convocaron al Dr. Adolphe Dalmas, profesor de la Facultad de Medicina de París.

-Finalmente apareció alguien competente.

-A destiempo, pero es conveniente su ingreso a escena. Había sido miembro del comité encargado de la lucha contra el cólera en 1831 y 1832, habida cuenta de su experiencia en epidemias previas en Rusia, Polonia, Alemania y Gran Bretaña.

-¿Se trataba de cólera?

-No. La autopsia reveló que la mucosa del intestino

grueso estaba cubierta de numerosas úlceras con un gran absceso en el hígado, en tanto que los órganos restantes estaban indemnes.

-Un intestino devastado.

-Lamentablemente. Dalmas poseía un amplio conocimiento de la patología intestinal, y sus conclusiones establecieron que el fallecimiento se debió a una severa inflamación a ese nivel, descartando claramente cualquier indicio de cólera o envenenamiento.

-Fin de la cuestión.

-Con el diario del lunes, es altamente probable que este síndrome disentérico encaje con una amebiasis crónica.

-¿Qué cosa sería doña ameba?

-Un parásito que ingresa a nuestros intestinos a través del agua y alimentos contaminados.

-¿Algo de larga data?

-Difícil saber cómo habría llegado a infectarse.

-Entendible.

-No se excluye la posibilidad de contagio fuera de Sicilia, en particular en Génova, donde Bellini se alojó en 1829.

-Viajaba bastante el joven.

-Por supuesto. Lo más factible es que haya sido por esa época. Durante 1830, la enfermedad volvió a irrumpir, requiriendo un largo periodo de convalecencia debido a la anemia resultante y la debilidad general con pérdida de peso.

-El periodo que pasó en la Villa de Moltrasio.

-Efectivamente. Incluso es razonable suponer que allí se produjera el tocamiento hepático inicial.

-¿Pero consiguió recuperarse?

-Reposo y vida sana son muy buenas consejeras.

-Nada de lo que le aguardaba en París.

-El que quiere celeste que le cueste, reza el refrán.

-Precio muy alto desgraciadamente.

-El estilo de vida en la Gran Metrópoli, acarrea diversos excesos, y con un parásito bien aquerenciado el escenario favoreció al visitante.

-Uno ha visto que el éxito trae consigo unos geniecillos muy proclives a lastimar.

-No le quepan dudas.

-Para mi gusto son momentos en que la "VICTORIA" debe ser puesta bajo vigilancia.

-Quienes mantenían contacto con el maestro, hicieron mención de su irritabilidad e inestabilidad anímica, sumado a las incertidumbres profesionales.

-Se empieza a transitar en el borde del cráter.

-Después sobreviene un círculo vicioso donde un problema deriva en otro y viceversa.

-¿Por ejemplo?

-Avanzado el cuadro, la no ingesta de líquidos, sumada a la pérdida de agua y sal por la diarrea y la sudoración inducidas, podría haber llevado a la aparición de las convulsiones.

-Entiendo, pero la falta de una atención médica acorde también podría haber acelerado el desenlace fatal.

-Como solemos decir entre nosotros, no se pueden formular suposiciones de experimentos no realizados.

-Aun así...

-Queda en el candilero de lo muy factible. Resulta claro que la carencia de una consulta para obtener la opinión calificada es inexplicable y hasta negligente.

-Subiría el tono de los adjetivos, pero dejémoslo ahí.

-Por fuera de la enseñanza bien académica de la gran urbe, la naciente medicina tropical ya había tomado nota de estos problemas.

-Pero lejos de los grandes centros de formación.

-Así es, un conocimiento más periférico por decirlo de alguna manera.

-¿Y en qué momento se anotició la medicina europea?

-Un par de décadas después, cuando la enfermedad amebiana adquirió su mayoría de edad y comenzó a ocupar un sitio en la lista de padecimientos a ser tenidos en cuenta.

-¡Lindo enredo!

-Existe un conocido aforismo "se diagnostica lo que se piensa y se piensa lo que se sabe".

-¡Qué genialidad!

-Se tomó conciencia de lo nocivo y hasta impredecible que podrían ser estas afecciones del aparato digestivo, en individuos que hasta ese momento incluso impresionaban sanos.

-Pobre Bellini.

-Con tanta culpa escondida, de alguna manera debía introducirse un elemento compensatorio.

-¡Un funeral de aquellos, *mon ami!*

-Con todas las solemnidades posibles.

-Nada que me sorprenda.

-Se celebró el viernes 2 de octubre de 1835 en la iglesia de San Luis de los Inválidos, en presencia de miembros de la familia real, numerosos estadistas, diplomáticos y artistas.

-No alcanza, hay que sumar más ingredientes.

-Elemental Watson. Participaron los coros, orquestas y solistas de la Ópera y el *Théâtre Italien* quienes unieron fuerzas para la ocasión en un majestuoso espectáculo musical.

- ¿Y las fanfarrias?

-A la orden del día, una banda de 120 músicos y percusionistas, que incluso acompañaron a la procesión fúnebre en su trayecto hacia el cementerio del *Père-Lachaise*.

-¿Está sepultado allí entonces?

-No, en 1876 se produjo el regreso con todas las glorias a su Catania natal.

-Un acto de justicia.

-Coincido.

-¡La muerte de Vincenzo es un acontecimiento muy difícil de digerir!

-Entre las limitaciones de la medicina y negruras de la condición humana, su fallecimiento nos sigue abofeteando: a medio camino entre una suerte de obsecuencia e insensatez.

-Y en parte hasta provocativa.

-Sobre todo, porque deja ese sentimiento, de resistirnos a aceptar que un ser capaz de escribir una música tan sentida haya muerto de una forma así indigna.

-Voy a volver al arreglo de Casta Diva.

-Celebro que así lo haga.

-Encima, ya tenía una atracción muy particular por su obra.

-Es que sus partituras incurren de lleno en una música capaz de despertar los sentimientos más profundos del alma humana, sin necesidad de recurrir a efectos alisonantes.

-Podríamos incluirlas entre esas que algunos directores designan como piezas verosímiles y cercanas.

-Algo por el estilo. Desde una óptica muy personal,

el refinamiento de Bellini es a la ópera lo que Chopin fue al piano.

-¡Ambos sintonizaban muy bien!

-Se imagina si pudiésemos viajar a través de la luz, para ver si quedó algún registro astral de sus diálogos.

-¡Resérveme un asiento!

-Dos coetáneos que encajaron a la perfección con ese especial modo de sentir y concebir la existencia humana, el Romanticismo.

-¿Qué fue mucho más allá de la música?

-Por supuesto, atravesó todas las formas del arte, en clara confrontación con la Ilustración, al situar en el centro a las emociones en lugar de la razón.

-Al final un poco de aire fresco y vivificante.

-Es el gran objetivo del arte.

-¿Cómo sería eso?

-Su finalidad no es otra que la propia persona.

-¿O sea?

-En la alegría, el desasosiego, la pena, el desencanto; alguien tomó lápiz y papel, otro paleta con pinceles *e così via*.

-Pensándolo bien, debo decir que mis cuatro cuerdas, del grave hacia el agudo, hacen mi existencia mucho más llevadera y quizás hasta placentera.

-No me sorprende.

-¡Uy, en un rato tenemos ensayo!

-Gustoso me sentaría a escucharlos, pero me aguarda una reunión virtual, nada de artístico, como verá.

-¡Póngale onda como dicen los jóvenes! Y no deje de pegarse una vuelta de cuando en cuando, tenga presente que los Cellos también estamos dotados de alma.

-¡*Fiat voluntas tua!*

OSCAR BOTTASSO

## MISCELÁNEAS

### EL MÉDICO DE ESTAGIRA

ALBERTO ENRIQUE D'OTTAVIO<sup>1</sup>

1- Facultad de Ciencias Médicas y Consejo de Investigaciones, Universidad Nacional de Rosario

#### Resumen

En el marco geográfico-histórico actual y antiguo en el que la Macedonia griega y la ciudad de Estagira adquieren relevancia, este trabajo rescata a un médico destacado no sólo por su ligazón con los gobernantes con quienes interactuó durante su vida sino porque uno de sus descendientes marcó el pensamiento universal.

**Palabras clave:** Grecia; Macedonia; Estagira; médico

#### THE DOCTOR OF STAGIRA

#### Summary

*In the current and ancient geographical and historical context in which Greek Macedonia and the city of Stagira acquire relevance, this paper highlights a doctor who stood out not only for his relationship to the rulers with whom he interacted during his life but also because one of his descendent shaped universal thinking.*

**Keywords:** Greek; Macedonia; Stagira; physician

#### Contexto geográfico-histórico actual y antiguo<sup>1,2</sup>

En la actualidad, la Macedonia griega, conocida también como Macedonia del Sur, comprende tres regiones: occidental (capital: Kozáni), central (capital: Salónica) y oriental (capital: Kavala). El origen de su nombre continúa siendo hipotético.

Limita al norte con la Macedonia septentrional, perteneciente también a la península balcánica, que pasó a denominarse República de Macedonia, con capital en Skopie, cuando se separó de la Yugoslavia socialista en 1991.

Dado que este relato transcurre aproximadamente entre 375 a.C. y 330 a.C., corresponde señalar que a lo largo de tal período gobernaron la región sur (griega) desde Amintas III hasta Alejandro III Magno inclusive.

A su vez, la región norte estaba ocupada por el reino de Peonia, habitado por distintas tribus, años antes conquistado y abandonado por Darío I el Grande, de la dinastía aqueménida.

Durante 356 a.C., Filipo II ocupó su zona sur y su hijo, Alejandro Magno la incorporó con posterioridad por completo a la Macedonia griega.

Por su parte, Estagira, fundada en siglo VII a.C. en la península de Calcídica, fue destruida y reconstruida por Filipo II.

Hoy, sus restos, fortificaciones, acueducto y santuario en honor a Démeter, se hallan a 8 Km de Olympiada en la Macedonia Central mientras la actual Stagira, se ubica a 7 Km al suroeste de tales ruinas.

\* Dirección de correo electrónico: aedottavio@hotmail.com

**El médico de Estagira**<sup>3,4</sup>

Se llamó Nicómaco (de nike: victoria y máchē: batalla), nació en Estagira, decía tener antecesores Asclepiades y vivió en el siglo IV a.C. alrededor de los años arriba citados.

Contrajo enlace con Festis (también registrada como Festias o Phaestias), nativa de Calcis en la isla de Eubea y relacionada igualmente con los Asclepiades, con quien engendró dos hijos varones y una hija llamada Arimnesta.

Fue un médico destacado, escribió media docena de libros sobre medicina y otro, sobre física. Eso lo vinculó estrechamente hasta su deceso con los reyes macedónicos que gobernaron coincidiendo con su ejercicio profesional, llegando en alguna ocasión a residir en la corte y hasta a trabar amistad con algunos de ellos.

En tal sentido, aunque se lo resalta en particular a Amintas III no pueden descartarse a sus sucesores; vale decir: Alejandro II, Amintas IV, Filipo II y Alejandro III Magno.

Uno de sus hijos varones fue Arimnesto (nombre que significa muy recordado) quien murió durante su juventud.

El otro, empero, estaba destinado a revolucionar el pensamiento universal: Aristóteles (de aristos: mejor; telos: final y que se simplifica como el mejor de todos). Éste que, para ciertos autores, además de filósofo fue médico como su padre y abuelo,<sup>4</sup> era muy joven cuando Nicómaco falleció.

Entonces, fue su tutor y cuñado, Proxeno de Atarneo\*\* (antigua polis en el oeste de Anatolia), el que lo educó un par de años para luego enviarlo a Atenas a fin de que accediera a la Academia de Platón. Tras la muerte de su esposa Pitia de Asos, engendró con su concubina Herpilis a un hijo que moriría siendo joven en batalla, al que, para algunos escritores, dedicó su obra *Ética* y quien recibió el nombre de su abuelo. Nicómaco, el médico estagirita.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Gómez Espelosín FJ, La antigua Grecia. De los orígenes legendarios a Alejandro Magno. Barcelona: Shackleton Books; 2024.
2. Azcárate Luxan MV, Sánchez J. Geografía de Europa. Madrid: UNED; 2013.
3. Smith W. Nicómaco. Diccionario de biografía y mitología griega y romana. Edinburgh: John Murray eds.; 1867.
4. Durant W. Historia de la Filosofía. De Sócrates a John Dewey. Buenos Aires: Joaquin Gil; 1947.

---

\*\* Un hijo de la hija de Proxeno colaboró con Aristóteles y el hijo de Proxeno se casó con Pitias, hija de Aristóteles

