

## REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA

### Beneficios del trasplante de células madre en comparación con las intervenciones convencionales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1.

### Benefits of stem cell transplantation compared to conventional interventions in the treatment of type 1 diabetes mellitus.

Carlos Martínez-Zarazúa,<sup>1</sup> María Gabriela Torres-Rivera<sup>2</sup>

Editor: Maureen Yolanda Salas-Isaac<sup>2</sup>

Revisor: Sandra Obdulia Caballero<sup>3</sup>

Recibido en enero 14, 2020; revisado, noviembre 1, 2020; aceptado, febrero 16, 2021; publicado, enero 1, 2022.

**Cómo citar este artículo:** Martínez-Zarazúa C, Torres-Rivera MG. Beneficios del trasplante de células madre en comparación con las intervenciones convencionales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2022; 1(1): 18-27.

La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es un proyecto de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial- Sin Derivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

#### Key words

Type 1 diabetes mellitus  
Mesenchymal stem cells  
Pancreatic islets  
Treatment  
Transplantation

#### Correspondencia:

Carlos Martínez-Zarazúa

carlos.mtz.zarazua@gmail.com

<sup>1</sup> Universidad Guadalajara Lamar.

<sup>2</sup> Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Jalisco, México.

<sup>3</sup> IMSS Centro Médico Nacional de Occidente.

#### Abstract

Type 1 diabetes mellitus is a disease characterized by the autoimmune response against pancreatic  $\beta$  cells, which manifests clinically as insulin production failure, with the consequent alteration in glucose homeostasis. Since this metabolic disease currently represents a globally growing problem, different therapeutic approaches have been developed over time to stop the progression of the disease. One of them is stem cell therapy, which represents the cusp of treatments for this pathology. This article aims to expose to the medical community the types and characteristics of stem cells used in a therapeutic way to control this disease, as well as the most recent advances about this promising technique.

#### Introducción

La diabetes mellitus (DM), es una enfermedad de tipo crónico-degenerativa que se ha caracterizado por su alta prevalencia en todo el mundo, siendo un problema pandémico actual.

En términos generales, se debe a la pérdida progresiva cuantitativa o cualitativa de las células  $\beta$  del páncreas que repercute directamente en el funcionamiento de la insulina, el

## Resumen

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad caracterizada por la respuesta autoinmune contra las células  $\beta$  pancreáticas, que se manifiesta clínicamente como insuficiencia en la producción de insulina, con la consiguiente alteración en la homeostasis de la glucosa. Dado que actualmente esta patología metabólica representa un problema creciente a nivel mundial se han desarrollado diferentes abordajes terapéuticos a lo largo del tiempo con el fin de detener la progresión de la enfermedad. Uno de ellos, es la terapia con células madre, la cual representa la cúspide el tratamiento.

El presente artículo pretende exponer a la comunidad médica los tipos y las características de las células madre utilizadas de forma terapéutica para el control de la diabetes mellitus tipo 1, así como los avances más recientes en relación con esta técnica prometedora.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 1, Células madre mesenquimales, Islotes pancreáticos, Tratamiento, Trasplante.

producto que sintetizan y secretan para intervenir en el metabolismo de la glucosa y mantener su homeostasis. Por esto, la principal manifestación de la DM es la hiperglucemia (1).

Con el paso del tiempo, esta patología se ha clasificado en distintos tipos según su etiología. Actualmente, la Asociación Americana de la Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) clasifica la DM de la siguiente manera (1, 2):

**Diabetes tipo 1 (DM1):** Debida a la destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas, que ocasiona déficit total de insulina.

**Diabetes tipo 2 (DM2):** Generada por la resistencia a la insulina resultando en el déficit progresivo de la secreción de insulina.

**Diabetes mellitus gestacional (DMG):** Se refiere a la DM que es diagnosticada en pacientes sin antecedentes de la patología entre el 2do y 3er trimestre del embarazo.

**Tipos específicos de diabetes debidas a otras causas:** Engloba todos los demás tipos de DM, como la DM monogénica (neonatal, tipo MODY o *maturity-onset diabetes of the young*), DM de tipo LADA (o *latent autoimmune diabetes of adult*), las enfermedades propias del páncreas exocrino como fibrosis quística y DM producida por fármacos (antirretrovirales, glucocorticoides, entre otros).

La fisiopatología de la DM1 es bien comprendida, por lo que, actualmente, las terapias para abordarla están en constante avance e investigación. Una de ellas es el trasplante con células madre (TCM), una terapia innovadora para esta patología. El objetivo

de esta revisión es presentar a la comunidad médica los avances y la evidencia más actualizada sobre los beneficios terapéuticos de esta intervención en comparación con las terapias convencionales.

## Metodología

La búsqueda de artículos fue automatizada, en las siguientes bases de datos: *PubMed*, *SciELO*, *Google Académico*, *UpToDate* y *ACCESSSS*. Las palabras clave utilizadas fueron: diabetes mellitus tipo 1, células madre mesenquimales, tratamiento y trasplante. Los criterios de inclusión de los artículos fueron: artículos con antigüedad menor o igual a 5 años a la fecha, en idiomas español e inglés, estudios preclínicos, clínicos y experimentales y artículos de revisión.

Los criterios de exclusión fueron artículos de revisión de casos con antigüedad mayor a 5 años a la fecha, artículos que abordaran o compararan resultados del trasplante de células madre mesenquimales como tratamiento de la DM2 con terapia génica.

## Diabetes en México y en el mundo

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2018 arrojó datos de alta relevancia sobre la DM, de los cuales el más contundente es que el número de personas que la padecen en el mundo ha incrementado. En el año de 1980 su prevalencia mundial en adultos (personas mayores de 18 años) era de 4.7% y hacia el 2014 aumentó al 8.5%, afectando a países con ingresos bajos y medianos. En un contexto global, son cifras alarmantes y de

## Beneficios del trasplante de células madre en comparación con las intervenciones convencionales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1

gran importancia ya que se estima que en el año 2015 se dieron 1.6 millones de muertes por causa directa de la DM (3).

Según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en 2017, la DM fue la segunda causa de muerte más común (el primer puesto lo tienen las enfermedades cardiovasculares con 141,619 defunciones, equivalente al 20.1%), con un total de 106,525 defunciones (15.2%) (3). La prevalencia entre hombres y mujeres es muy similar (hombres: 52,309, mujeres: 54,216), dato que es congruente con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino (ENSANUT MC) del 2016, cuyos resultados mostraron que el 46.4% de las personas que padecen DM en México no realizan medidas preventivas para retrasar o evitar futuras complicaciones (3,5). Según el autor Barba, se estima que en el 2030 existirán 11.9 millones de diabéticos, es decir, un incremento del 175% (6).

La Federación Mexicana de Diabetes A. C., publicó un recurso gráfico (ver figura 1) para mostrar de una forma visual el incremento de las muertes por DM en México a lo largo de los años desde 1980 hasta el 2016 (7). La DM1 cobra diferente relevancia epidemiológica, debido a que no es el principal tipo de DM que se presenta al ocurrir únicamente en el 5-10% de todos los casos (6).

A nivel mundial, la prevalencia de DM1 está situada entre 0.8 y 4.6/1,000 habitantes, con mayor incidencia en la infancia, entre los 10 y los 14 años (8). En una publicación de la revista *Diabetes Research and Clinical Practice*, se realizó un análisis de la base de datos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) sobre los casos de DM1, cuya información fue recopilada del 2000 al 2018. Sus resultados constataron que, en dicho periodo, el número de casos incidentes con DM1 disminuyó de 3.4 a 2.8 por 100,000 personas aseguradas para sujetos menores de 20 años. Se observó un incremento en el período 2000–2006, seguido de una disminución para el período 2006–2018 (9).

### Etiología y fisiopatología de la DM1

La DM1 es considerada una enfermedad autoinmune crónica donde el sistema inmune genera autoanticuerpos contra diversos componentes importantes para el control glucémico, como lo son la enzima ácido glutámico

descarboxilasa (GAD, por sus siglas en inglés), la tirosin fosfatasa 2 (IA2, *tyrosine phosphatase-like insulinoma antigen 2*), la insulina (IAA, *insulin autoantibody*) y su precursora, entre otros. No obstante, son considerados de mayor relevancia clínica los autoanticuerpos dirigidos a las células que conforman los islotes pancreáticos, pues aquí se incluyen los anticuerpos anti-IA2, los que al estar presentes en el 85-90% de los pacientes con DM1 tienen la mayor utilidad para el diagnóstico (10).

### Factores de Riesgo

La aparición de DM1 se presenta principalmente en pacientes genéticamente susceptibles que se han expuestos a determinados factores ambientales. Esta enfermedad se presenta de forma clínica hasta que existe una destrucción severa de las células  $\beta$  pancreáticas (90% aproximadamente) (11).

### Susceptibilidad genética

El riesgo de desarrollar esta enfermedad aumenta significativamente en los familiares de un paciente. Los hijos de madre afectada tienen 1-4% de posibilidad; hijos de padre afectado, 3-8%; hijos de



Figura 1. Defunciones por Diabetes en México. Se puede apreciar el gran incremento que han tenido las muertes por esta patología. Realizado por la Federación Mexicana de Diabetes (4).

## REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. Martínez-Zarazúa C *et al.*

ambos padres afectados, 30%; hermano del paciente afectado, 3-10%; gemelo dicigoto, 8%; gemelo monocigoto, 30-65%; y personas sin antecedentes familiares, 0.4% (12).

Los principales genes asociados con el riesgo a desarrollar DM1 (ver tabla 1) forman parte del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés), pero solo los alelos del antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés) presentes en menos del 50% de los pacientes en el cromosoma 6p21 tienen un gran efecto cuantificable, seguidos de los polimorfismos del gen de insulina (cromosoma 11) y PTPN22. Aunque también se han identificado algunos loci que confieren riesgo compartido con la enfermedad celíaca, estos son muy variables y difíciles de utilizar como predictores de riesgo (13).

### Factores disparadores de la DM1

Existen múltiples factores que se han postulado como disparadores de esta enfermedad, tales como: a) infecciones virales, particularmente infecciones respiratorias (sarampión) o por enterovirus (*Coxsackie*); b) vacunas; c) dieta, ya que algunos componentes de la leche de vaca (albúmina o  $\beta$ -caseína) y la exposición temprana a cereales (particularmente con gluten) se han identificado como inmunogénicos y como favorecedores al desarrollo de autoanticuerpos. Por su parte, las dietas elevadas en ácidos omega 3 y el consumo de suplementos de vitamina D, se reconocen por su papel protector al disminuir la respuesta inflamatoria; d) deficiencia de vitamina D; e) mayor nivel socioeconómico; f) obesidad; g) factores perinatales, como la edad materna (>25

años), antecedentes de preeclampsia, enfermedad respiratoria neonatal e ictericia (asociada a incompatibilidad AB0); h) el alto peso al nacer para la edad gestacional y la menor edad gestacional al nacer aumentan el riesgo, mientras que el bajo peso al nacimiento y la talla baja tienden a disminuirlo.

Asimismo, estos pacientes son propensos a desarrollar otros trastornos autoinmunes como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad celíaca, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, vitiligo, hepatitis autoinmune, miastenia gravis y anemia perniciososa (13).

### Terapia convencional

La destrucción crónica de las células  $\beta$  pancreáticas da lugar a la deficiencia parcial o total (en la mayoría de los casos) de insulina. La base principal del tratamiento para los pacientes con DM1 es la administración de insulina exógena, además de su combinación con hábitos de vida saludable.

La insulino terapia debe adaptarse para cubrir las necesidades basales a lo largo de un período de 24 horas y debe parecerse lo más posible a la secreción fisiológica normal según la edad, peso, estado de desarrollo, actividad física y patrones alimenticios del individuo. Para ello, actualmente se disponen de numerosos esquemas a partir de una amplia variedad de métodos de administración, como plumas, viales y bombas de insulina, cuyo propósito es equilibrar el estado glucémico para así reducir el riesgo de secuelas a corto, mediano y largo plazo de la hiperglucemia crónica (11).

Se ha demostrado que los valores de HbA1c

Genes HLA	Enfermedad celíaca	Varios	Protectores
<ul style="list-style-type: none"> <li>HLA-DR3</li> <li>DQB1*0201 (DR3-DQ2)</li> <li>DQB1*0302 (DR4-DQ8)</li> <li>DR4</li> <li>HLA-DQ<math>\alpha</math></li> <li>HLA-DQ<math>\beta</math></li> <li>HLA-DR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RG51</li> <li>IL8RAP</li> <li>CCR5</li> <li>TAGAP</li> <li>SH2B3</li> <li>PTPN2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preproinsulina</li> <li>PTPN22</li> <li>CTLA-4</li> <li>Helicasa inducida por IFN</li> <li>Receptor de IL2 (CD25)</li> <li>Gen de tipo lectina (KIA0035)</li> <li>ERBB3e</li> <li>BACH2</li> <li>PRKCQ</li> <li>CTSH</li> <li>C1QTNF6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DR4 subtipos</li> <li>DRB1*0403</li> <li>DPB1*0402</li> <li>DQB1*0602</li> <li>DRB1*1501</li> <li>DQA1*0102</li> <li>DQB1*0602</li> </ul>

**Tabla 1.** Genes asociados al riesgo de DM. Información de Pietropaolo (13).

DM: Diabetes Mellitus. HLA: antígeno leucocitario humano

(hemoglobina glucosilada) menores al 7% logran reducir la aparición y progresión de complicaciones microvasculares, y que, además, logran disminuir la morbilidad y mortalidad cardiovascular hasta a niveles encontrados en la población en general. A pesar de ello, resulta difícil lograr dicha meta, ya que se estima que solo entre el 15 y 29% de los pacientes logran llevar la HbA1c a cifras entre 7 y 7.5% (14). Gracias al desarrollo de la biotecnología se han planteado algunas intervenciones que han mostrado mejorar el control metabólico, como el conteo estructurado de carbohidratos guiado por un educador especializado, los microinfusores de insulina, los sensores de glucosa integrados, el uso de análogos ultralentos como insulina degludec o insulina glargina 300 U y el uso de monitoreo *flash* (14).

Por otro lado, existen estudios tales como ACCORD y ADVANCE, en los que se evaluó la relación entre conseguir una meta de HbA1c menor a la establecida de 7% y sus efectos sobre el riesgo cardiovascular en pacientes con DM2; ninguno de los dos estudios pudo demostrar que cifras de HbA1c más bajas disminuyeran el riesgo cardiovascular de los pacientes. El estudio ACCORD se suspendió tras tres años de seguimiento por el aumento de defunciones debidas a cualquier causa en el grupo de pacientes sometidos al tratamiento intensivo. Por su parte, el estudio ADVANCE solo demostró que las cifras bajas de HbA1c que alcanzaron sus pacientes produjeron una reducción del 21% en la nefropatía diabética (15). Así pues, se hace énfasis en la dificultad de lograr el correcto control glucémico en los pacientes con DM, independientemente del tipo.

### Células madre

Las células madre (CM) se han perfilado como "revolucionarias" en las últimas décadas y han sido objeto de estudio debido a su potencial terapéutico dado por sus características únicas como su alta tasa de proliferación y regeneración clonal mediante divisiones simétricas (autorrenovación) y su alto grado de potencialidad para diferenciarse en distintos tipos celulares a través de divisiones asimétricas (diferenciación). Así pues, se pueden clasificar en dos grupos: CM embrionarias (utilizadas en la terapia celular) que se obtienen de embriones y cultivos celulares; y las CM adultas u órgano-específicas (utilizadas por la medicina

regenerativa, ingeniería de tejidos y terapia de sustitución celular) que pueden obtenerse principalmente de la médula ósea, sangre del cordón umbilical y tejido adiposo, entre otros (16).

La utilización de CM de forma terapéutica tiene como objetivo la regeneración de aquellos tejidos patológicos, ausentes o deficitarios y la estimulación de la angiogénesis, como en el caso particular de las células de los islotes pancreáticos. Dichas células, se encuentran presentes en la mayoría de los tejidos y son "activadas" mediante estimulantes de colonias granulocíticas para poder ser recolectadas mediante la aplicación de diferentes métodos y técnicas (16).

Las células madre mesenquimales (CMM) son un tipo de CM adultas que poseen una gran plasticidad hacia diversas estirpes celulares, por lo que pueden ser aisladas y expandidas en medios de cultivo. Dichas células expresan diferentes receptores para citocinas y moléculas de adhesión antígenos, además de los antígenos CD73, CD90 y CD105; y en ausencia de antígenos hematopoyéticos también CD34, CD45, CD14 y CD11b (17).

A pesar de que pueden ser extraídas de diferentes tejidos, se ha demostrado que no existen diferencias morfológicas o inmunofenotípicas entre ellas. Por su parte, los resultados de diversos estudios indican que aquellas provenientes de la sangre del cordón umbilical tienen un potencial de diferenciación menor al no poder hacerlo hacia un linaje adipogénico, mientras que las que son aisladas y cultivadas a partir del tejido adiposo tienen un mayor potencial de proliferación que las provenientes de la médula ósea. En adición, las CMM pueden evitar el rechazo alógeno mediante diferentes mecanismos gracias a su gran capacidad inmunomoduladora, cuyo efecto se potencia al exponerse a medios expuestos con gran actividad inflamatoria o con presencia de altos niveles de interferón (IFN)  $\gamma$  (17). Dicha virtud es debida principalmente a que tienen una expresión baja del HLA-I y nula expresión de HLA-II (11).

Gracias a estas características pueden utilizarse para modular reacciones en enfermedades autoinmunes y en el trasplante de médula ósea, y para regenerar tejidos destruidos o dañados, como por ejemplo en la DM, enfermedades

## REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. Martínez-Zarazúa C *et al.*

neurodegenerativas o en cardiopatías. Su uso está basado en las investigaciones preclínicas que demostraron su utilidad y en las ventajas que ofrecen sobre otras formas de tratamiento, como lo es su uso ilimitado e independiente del número de donantes disponibles. En consecuencia, la terapia con CMM representa por sí sola una fuente a largo plazo de donde obtener los productos celulares necesarios para obtener resultados exitosos (11, 17).

### Estudios preclínicos

Existe una gran cantidad de estudios preclínicos que evalúan la utilidad de la TCM para el abordaje de los pacientes con DM1. Kakkar *et al.* en 2018, resumieron los principales estudios concluidos en ratones y ratas. En estas publicaciones (ver tabla 2) se demostró la efectividad de los tratamientos realizados de distintas maneras en roedores (18).

### Trasplante de células madre

#### Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas

Las células madre hematopoyéticas (CMH) son aquellas que dan lugar a todas las células que componen el tejido sanguíneo (mieloides y linfoides) a través de la hematopoyesis en la médula ósea roja. Su utilización no se limita por la fuente de donde provienen, y al trasplantar células que provienen del mismo paciente (trasplante autólogo) se reducen al mínimo los problemas de rechazo, de tal forma que la función de los órganos se puede restaurar e inclusive puede mejorar tras el procedimiento terapéutico (11). El trasplante alogénico, por su parte, es aquel en el que el donador no es idéntico genéticamente al receptor (19).

No.	Animales	Tipo de intervención y tratamiento	Resultados
1	Ratones	$1 \times 10^5$ CMM por inyección intraperitoneal o intravenosa (inmunomodulación).	Infiltración reducida de células T a islotes pancreáticos o asociada con migración preferencial de CMM a ganglios linfáticos pancreáticos.
2	Ratones	$0.5 \times 10^6$ CMM administradas sistémicamente (inmunomodulación).	Niveles reducidos de glucosa en sangre y un aumento en el número de islotes pancreáticos morfológicamente normales.
3	Ratones	Diferenciación de IPC mediada por químicos.	El trasplante renal subcapsular de estos agregados en ratones hiperglucémicos redujo los niveles circulantes de glucosa en sangre y mantuvo niveles de glucosa comparativamente normales hasta 90 días después del trasplante.
4	Ratones	Diferenciación de IPC mediada por químicos.	Tras el trasplante en ratones diabéticos inducidos por estreptozotocina, impartieron reversión de la hiperglucemia y mejoraron los perfiles metabólicos en respuesta a las pruebas de tolerancia a la glucosa intraperitoneal.
5	Ratones	Diferenciación mediada por virus (PDX-1).	Tras el trasplante en ratones diabéticos STZ, se obtuvo normoglucemia en 2 semanas y se mantuvo durante hasta 6 semanas.
6	Ratas	Diferenciación mediada por virus (PDX-1).	El trasplante de estas células en ratas diabéticas STZ dio como resultado una disminución de la glucosa en sangre y una mayor tolerancia a la glucosa.

**Tabla 2.** Resumen de los principales estudios preclínicos que utilizan CMM como tratamiento para la DM1 (tabla sintetizada). Tomada de Kakkar *et al.*(18).

CMM: Células Madre Mesenquimales. DM: Diabetes mellitus. IPC: Células de Islotes Pancreáticos. PDX-1: Homeobox pancreático y duodenal 1. STZ: Estreptomocina.

## Beneficios del trasplante de células madre en comparación con las intervenciones convencionales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1

En 2018, se realizó un estudio con el objetivo de evaluar el control metabólico en pacientes con DM1 de reciente diagnóstico durante los 72 meses posteriores a la inmunoblación y trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) autólogas. A 23 pacientes se les sometió a dicha medida terapéutica, y al mes 48 posterior a ella solo 15 requirieron insulino terapia, mientras que el resto no. El grupo control se integró con 8 pacientes que no fueron sometidos a la intervención, pero sí a la terapia convencional. A pesar de que se observó buen control glucémico en todos los pacientes durante la realización del estudio, en los sujetos del grupo control se observaron niveles de glucosa plasmática en ayunas significativamente más altos hasta el mes 36, mientras que los valores de HbA1c fueron significativamente más bajos en el grupo libre de insulina solo a los 24 y 36 meses. Es por ello por lo que dicha opción terapéutica parece limitarse por el tiempo. Las concentraciones de péptido C sérico en ayunas y posprandial fueron más altas en el grupo intervenido en comparación con el grupo control (2).

### Trasplante autólogo versus Trasplante alogénico de células madre mesenquimales

Las CMM que, como ya se ha mencionado antes, provienen de diferentes tejidos, pueden ser inducidas para diferenciarse en células productoras de insulina.

En el 2015 se realizó un ensayo prospectivo para evaluar la morbilidad, mortalidad, los efectos secundarios adversos de la terapia con CM y su relación con los cambios en los requerimientos de insulina exógena. Para ello, se integraron dos grupos de pacientes con DM1, el primer grupo recibió trasplante de células madre mesenquimales (TCMM) autólogas derivadas de la médula ósea y el segundo grupo recibió TCMM alogénicas. Los resultados fueron concluyentes: en ninguno de los grupos se presentaron efectos adversos, y en ambos mejoró la HbA1c y el péptido C sérico, al igual que disminuyeron los anticuerpos anti-GAD y disminuyó el requerimiento medio de insulina. El hallazgo de mayor relevancia, comparando ambas terapias, es que en el grupo 1 el péptido C mejoró estadísticamente más que la TCMM alogénicas del grupo 2. Así mismo, el control de glucosa (valorado

a través de la HbA1c) fue mejor en el grupo 1, lo que indica que en este caso existió una mejor respuesta al TCMM autólogas de médula ósea (21).

Por su parte, en 2016 se realizó un estudio clínico aleatorizado con la intención de determinar la seguridad y los efectos de la secreción de insulina secundaria a TCMM provenientes del cordón umbilical y autólogas de la médula ósea en pacientes con DM1 sin inmunoterapia. Así pues, 42 sujetos fueron asignados al azar al brazo de terapia con CMM (21 pacientes en total) o al de atención estándar (grupo control), y se les realizó un seguimiento durante un año con intervalos trimestrales. El punto final primario fue el área del péptido C bajo la curva (ABC) durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral al año. Los puntos finales adicionales fueron la seguridad y la tolerabilidad del procedimiento, el control metabólico y la calidad de vida. El tratamiento fue tolerado de forma óptima y las medidas metabólicas mejoraron en los pacientes con la intervención terapéutica, mientras que en el grupo de control no se registraron mejoras, determinando así que el TCMM autólogas de médula ósea es seguro y que ofrece beneficios a este tipo de pacientes (22).

### Relevancia clínica de la leptina en la DM

La leptina ha sido objeto de estudio en el tratamiento de la DM, en específico la DM1, por su constante implicación en la homeostasis de la glucosa.

Esta hormona de tipo peptídica secretada por los adipocitos ejerce diversas funciones metabólicas relevantes, entre ellas, a nivel pancreático destaca su contribución en el control de los niveles de glucemia al inhibir la secreción de insulina y glucagón por las células  $\beta$  y  $\alpha$  del páncreas, respectivamente. También, tiene la capacidad de aumentar o decrementar la absorción de glucosa por el músculo esquelético, o bien, directamente sobre el hipotálamo puede activar sistemas que responden a la leptina y estimulan al páncreas endócrino y a los tejidos sensibles a la insulina (23).

Es así, que la autora Ulyanova y su equipo, en dos estudios distintos realizados en 2017 y 2019, evaluaron los cambios en los niveles de leptina del

## REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. Martínez-Zarazúa C *et al.*

antes y después de un TCM de dos distintos orígenes. En el estudio del 2017, 7 pacientes de entre 20 y 42 años, se sometieron a TCM pancreáticas fetales (de 12-14 semanas de gestación); y en el segundo, en 2019, a 5 pacientes del mismo rango etario del estudio previo se les trasplantó CMM de médula ósea (obtenidas de la cresta ilíaca de cada paciente y cultivadas durante 3-4 semanas). Los resultados en ambos fueron similares, pues los niveles de leptina aumentaron de  $4.63 \pm 1.17$  ng/mL a  $7.71 \pm 1.45$  ng/mL y de  $6.86 \pm 1.89$  ng/mL a  $10.77 \pm 1.78$  ng/mL a los 3 meses posterior al trasplante en el primer y segundo estudio, respectivamente. Se puede concluir que ambos tipos de TCM son eficaces para incrementar los niveles de leptina y con ello, promover la homeostasis de la glucosa (23, 24).

### Trasplante de páncreas

A pesar de que no existe una cura definitiva para esta patología, el trasplante de páncreas puede resultar exitoso en pacientes con complicaciones avanzadas. Por lo que los riesgos y beneficios, la mortalidad y morbilidad asociada a dicho procedimiento sumamente invasivo deben ser evaluados con detenimiento. Se trata de una intervención de difícil manejo ya que requiere constante inmunosupresión y se limita por la poca disponibilidad de donadores. En 2017 se realizó un estudio en el que se compararon las tasas de supervivencia en adultos con DM complicada en los que el trasplante se realizó como monoterapia, comparándolos con aquellos con trasplante de páncreas posterior a un trasplante renal y con el trasplante simultáneo de páncreas y riñones. De los cuales, este último fue el que presentó mejores tasas de supervivencia pese a las complicaciones quirúrgicas de los pacientes (25).

### Trasplante de células madre pancreáticas

Existe evidencia múltiple que avala la posibilidad del uso de la terapia con CM pancreáticas para la DM1, como lo es la fluctuación de las células  $\beta$  humanas en diversos momentos de la vida, durante el desarrollo humano, el embarazo o en la obesidad y el rastreo genético que ha permitido reconocer que las células  $\beta$  existentes son la fuente primaria de nuevas células  $\beta$  *in vivo*. En ratas, dicha respuesta regenerativa puede ser inducida gracias

a la ligadura del conducto pancreático, que produce proliferación y diferenciación de las células del conducto exocrino para formar así, aunque inexactas respecto a los marcadores de sus antecesoras, nuevas células  $\beta$ . Además, se ha encontrado que las células  $\beta$  pueden aislarse directamente de los islotes pancreáticos, tanto de humanos como de ratas, y diferenciarse en diversos fenotipos endócrinos de dicho órgano. Por otro lado, los injertos de cultivos pancreáticos no han sido exitosos debido, según algunos investigadores, a la falta de factores necesarios para su crecimiento (11).

### Trasplante de células madre hepáticas

Ya que el hígado comparte un origen endodérmico con el páncreas, este representa otra fuente potencial de CM pancreáticas. Lo que es posible gracias a la administración exógena de Pdx -1 para programar al tejido hepático a formar precursores de células  $\beta$  pancreáticas. Sin embargo, no existe evidencia suficiente que pueda indicar que las células hepáticas modificadas puedan someterse a expansión *in vitro* para generar tejido hepático suficiente para una terapia de trasplante exitosa (11).

### Futuros estudios sobre la terapia de la DM con CMM

Actualmente, los autores Yuetong Li, Yiyang Wang y Pingping Huang, se encuentran realizando una revisión sistemática y metaanálisis sobre ensayos clínicos que pretenden determinar la eficacia de la terapia con CMM en el tratamiento de la DM en comparación con la terapia convencional. Este estudio dio inicio en enero del 2019, y a la fecha de la realización de la presente revisión no ha concluido<sup>26</sup>. Actualmente existen escasos estudios en progreso, los cuales se pueden consultar en <https://clinicaltrials.gov/>.

### Conclusiones

La escasez de estudios clínicos enfocados en la experimentación con TCM en la DM1 es una gran limitante para poder establecer este tratamiento como la terapia de elección aun cuando las investigaciones existentes han demostrado la efectividad de la terapia y su gran impacto en la homeostasis de la glucemia en los pacientes



tratados, pese a su principal limitante, que es el tiempo.

El tratamiento de la DM1 con TCM sigue siendo un tema nuevo y con un largo camino por recorrer para la comunidad médica.

Se puede ultimar que esta medida terapéutica es el nuevo auge en las terapias para este tipo de DM. En consecuencia, con la intención de poder demostrar, con mayor certeza, la eficacia de este tratamiento innovador será necesario realizar estudios clínicos que cuenten con un mayor volumen de pacientes que se sometan al TCMM.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

### Agradecimientos

Agradecimientos especiales a la Mtra. Ana Leticia Béjar Rivera por su asesoría a lo largo de la redacción del presente artículo, su apoyo fue crucial para la elaboración de este.

### Referencias

1. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 [citado 19 Dic 2019]; 42 (Suppl 1): S13-S28. Disponible en: [https://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement\\_1/S13](https://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S13)
2. Barquilla García A. Brief update on diabetes for general practitioners. *Rev. esp. sanid. penit.* [Internet]. 2017 [citado 08 Abr 2020]; 19(2): 57-65. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1575-06202017000200004&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1575-06202017000200004&lng=es).
3. Diabetes [Internet]. *Who.int*. 2018 [citado 22 Dic 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Características de las defunciones registradas en México durante 2017 [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2018/EstSociodemo/DEFUNCIONES2017.pdf>
5. ENSANUT 2016 - Federación Mexicana de Diabetes [Internet]. Federación Mexicana de Diabetes. 2018 [citado 20 Dic 2019]. Disponible en: <http://fmdiabetes.org/ensanut-2016/>
6. Barba J. Diabetes: ¿epidemia o pandemia? *Rev Mex Patol Clin Med Lab* [Internet]. 2018 [citado 21 Dic 2019]; 65(4): 211-212. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=85082>
7. Federación Mexicana de Diabetes, A. C. Defunciones por Diabetes en México [Internet]. 2018 [citado 21 Dic 2019]. Disponible en: <http://fmdiabetes.org/defunciones-diabetes-mexico-2/>
8. Forga L. Epidemiología en la diabetes tipo 1: ayudando a encajar las piezas del puzzle. *Endocrinol Diabetes Nutr* [Internet]. 2015 [citado 22 Dic 2019]; 62(4): 149-151. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-epidemiologia-diabetes-tipo-1-ayudando-S1575092215000571>
9. Wachter N, Gómez-Díaz R, Ascencio-Montiel I, Rascón-Pacheco R, Aguilar-Salinas C, Borja-Aburto V. Type 1 diabetes incidence in children and adolescents in Mexico: Data from a nation-wide institutional register during 2000–2018. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2019 [citado 22 Dic 2019]; 159. Disponible en: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(19\)31157-X/fulltext#sect005](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(19)31157-X/fulltext#sect005)
10. Detalle de Análisis [Anti islotes de Langerhans anticuerpos (IA2)/IA2] [Internet]. *Vademecum.labdl.com.ar*. [citado 22 Dic 2019]. Disponible en: <http://vademecum.labdl.com.ar/ShowTest.aspx?ID=IA2>
11. Henao Ochoa, C., Lasprilla Tovar, J., Escobar González, A. and Jaramillo Arango, C. (2018). Trasplante de células madre como terapia en diabetes mellitus tipo 1. *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, (2), pp.27-37.
12. Mayer Davis, E., Kahkoska, A., Jefferies, C., Dabelea, D., Balde, N., Xiu Gong, C., Aschner, P. and Craig, M. (n.d.). Definition, epidemiology and clasification of diabetes in children and adolescents. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018*.
13. Pietropaolo, M. (2020). UpToDate. [Internet] *Uptodate.com*. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-1-diabetes-mellitus?search=Pathogenesis%20of%20type%201%20diabetes%20mellitu&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-1-diabetes-mellitus?search=Pathogenesis%20of%20type%201%20diabetes%20mellitu&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1) [consultado 15 Dic 2019]
14. Félix Bulman, J., Gómez Gómez, B., Ramírez Angulo, C., Toriello Martínez, S., Fragozo González, A., Díaz Greene, E. and Rodríguez Weber, F. (2018). Ajuste de la cifra de hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de diabetes mellitus en México. [Internet] *Scielo.org.mx*. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v34n2/0186-4866-mim-34-02-196.pdf> [Consultado 15 Dic 2019].

## REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. Martínez-Zarazúa C *et al.*

15. Vergara, A. (2020). 2008. Revista de Endocrinología y Nutrición, [Internet] (16), pp.128-132. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2008/er083f.pdf> [Accessed 20 Dec. 2019].
16. Quesada Leyva, L., León Ramentol, C., Fernández Torres, S. and Nicolau Pestana, e. (2017). Células madre: una revolución en la medicina regenerativa. MEDISASN, (21), pp. 574-581.
17. Socarrás Ferre, B., Del Valle Pérez, L., De la Cuétara Bernal, K., Marsán Suárez, V., Sánchez Segura, M. and Macías Abraham, C. (2013). Células madre mesenquimales: aspectos relevantes y aplicación clínica en la medicina regenerativa. Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia, [Internet] (29), pp.16-23. Disponible en: <http://scielo.sld.cu> [Consultado 20 Dic 2019].
18. Kakkar A, Sorout A, Tiwari M, Shrivastava P, Meena P, Saraswat S et al. Current Status of Stem Cell Treatment for Type I Diabetes mellitus. Tissue Eng Regen Med [Internet]. 2018 [citado 23 Dic 2019]; 15(6): 699-709. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6250656/>
19. National Cancer Institute. (2020). Diccionario de cáncer. [Internet] Available at: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario> [Consultado 18 Dic 2020].
20. Walicka M, Milczarczyk A, Snarski E, Jedyndasty K, Halaburda K, Torosian T et al. Lack of persistent remission following initial recovery in patients with type 1 diabetes treated with autologous peripheral blood stem cell transplantation. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2018 [citado 27 Dic 2019]; 143: 357-363. Disponible en: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(17\)31887-9/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(17)31887-9/fulltext)
21. Thakkar U, Trivedi H, Vanikar A, Dave S. Insulin-secreting adipose-derived mesenchymal stromal cells with bone marrow-derived hematopoietic stem cells from autologous and allogenic sources for type 1 diabetes mellitus. Cytotherapy [Internet]. 2015 [citado 28 Dic 2019]; 17(7): 940-947. Disponible en: [https://www.celltherapyjournal.org/article/S1465-3249\(15\)00692-1/fulltext](https://www.celltherapyjournal.org/article/S1465-3249(15)00692-1/fulltext)
22. Cai, J., Wu, Z., Xu, X., Huang, L., Wu, W., Luo, F., Wu, C., Pugliese, A., Pileggi, A., Ricordi, C. and Tan, J. (2016). Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cell With Autologous Bone Marrow Cell Transplantation in Established Type 1 Diabetes: A Pilot Randomized Controlled Open-Label Clinical Study to Assess Safety and Impact on Insulin Secretion. Diabetes Care, (36), pp.149 - 157.
23. Ulyanova O, Baigenzhin A, Taubaldieva Z, Tuganbekova S, Kozina L, Saparbayev S. Leptin Levels in Patients with Type 1 Diabetes mellitus After Fetal Pancreatic Stem Cell Transplant. Exp Clin Transplant [Internet]. 2017 [citado 20 Dic 2019]; 15 (Suppl 1): 194-195. Disponible en: [http://ectrx.org/forms/ectrxcontentshow.php?doi\\_id=10.6002/ect.mesot2016.P77](http://ectrx.org/forms/ectrxcontentshow.php?doi_id=10.6002/ect.mesot2016.P77)
24. Ulyanova O, Askarov M, Kozina L, Karibekov T, Shaimardanova G, Zhakupova A et al. Autologous Mesenchymal Stem Cell Transplant in Patients with Type 1 Diabetes mellitus. Exp Clin Transplant [Internet]. 2019 [citado 20 Dic 2019]; 17 (Suppl 1): 236-238. Disponible en: [http://www.ectrx.org/forms/ectrxcontentshow.php?doi\\_id=10.6002/ect.MESOT2018.P100](http://www.ectrx.org/forms/ectrxcontentshow.php?doi_id=10.6002/ect.MESOT2018.P100)
25. Choi, J., Jung, J., Shin, S., Kim, Y. and Han, D. (2017). Association between the pancreas transplantation and survival of patients with diabetes: A single center experience. PLOS ONE, [Internet] (12), pp.1 - 11. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186827> [Consultado 21 Dic 2019].
26. Yuetong L, Yiyang W, Pingping H. The efficacy of mesenchymal stem cells in the treatment of diabetes mellitus of clinical trials: a systematic review and meta analysis [Internet]. PROSPERO. 2019 [citado 29 Dic 2019]. Disponible en: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?RecordID=125655&VersionID=1221487](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=125655&VersionID=1221487)