



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“TERAPIA CELULAR ALOGÉNICA CON ISLOTES
PANCREÁTICOS EN DIABETES MELLITUS TIPO 1”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: KIMBERLIN ADRIANA LLUMAN GUAPI

DIRECTOR: JUAN ANTONIO COYAGO ÍÑIGUEZ

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“TERAPIA CELULAR ALOGÉNICA CON ISLOTES
PANCREÁTICOS EN DIABETES MELLITUS TIPO 1”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: KIMBERLIN ADRIANA LLUMAN GUAPI

DIRECTOR: DR. JUAN ANTONIO COYAGO ÍÑIGUEZ

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Kimberlin Adriana Lluman Guapi portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 1150898581. Declaro ser el autor de la obra: "**Terapia celular alogénica con islotes pancreáticos en diabetes mellitus tipo 1**", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 11 de julio del 2024

F:


Kimberlin Adriana Lluman Guapi

C.I. 1150898581

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado " **Terapia celular alogénica con islotes pancreáticos en diabetes mellitus tipo 1**" realizado por **Kimberlin Adriana Lluman Guapi** con documento de identidad No. **1150898581**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 11 de julio del 2024


F:
Dr. Juan Antonio Coyago Iñiguez
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Primeramente, a Dios por permitir que mi cuerpo resistiera todos estos años de estudio y sacrificio. A mis padres, Gabriel e Hilda que me enseñaron la perseverancia y creyeron desde el primer día en mí con su apoyo inquebrantable. A mis amados abuelos, José y María, que hoy no caminan conmigo pero que me observan orgullosos desde el cielo y que han dejado un legado de tenacidad y dedicación. A Greta y Renata, guardianas permanentes de mis desvelos.

Kimberlin Adriana Lluman Guapi

AGRADECIMIENTO

A Dios, por acompañarme y guiar cada paso del camino y permitirme llegar hasta aquí con sus bendiciones.

A mis padres, Gabriel e Hilda, por ser mi fortaleza y ser mi polo a tierra para continuar por este camino.

A mis amados abuelos, que, aunque ya no comparten el plano terrenal conmigo, han sido pieza fundamental en mi crecimiento personal y académico, espero que se sientan orgullosos.

A mis hermanos, principalmente a José Gabriel, por consolarme en los momentos más complejos de mi carrera y a mis hermanos Juan Diego y Sthefanya por ser una inspiración para mí.

A mi querido sobrino, Juan Daniel, que has sido una luz en mi vida desde que llegaste a este mundo.

A Greta y Renata, mis gatas, que han sido una pieza fundamental para mantener una buena salud mental durante este periodo.

A mis amigos, compañeros y docentes.

RESUMEN

Introducción: la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), es una enfermedad crónica de carácter autoinmune que se manifiesta generalmente en la infancia y en adultos jóvenes. Se caracteriza por la destrucción de las células beta pancreáticas, resultando en una deficiencia absoluta de insulina. El diagnóstico se fundamenta en la detección de hiperglucemia persistente, y el tratamiento primario consiste en la administración de insulina para mantener el control glucémico. Sin embargo, a pesar del manejo intensivo, algunos pacientes en estadios avanzados continúan experimentando episodios severos de hipoglucemia. Esto ha impulsado el desarrollo de terapias complementarias, entre las cuales destaca la terapia celular alogénica con islotes pancreáticos, conocida comercialmente como Donislecel (Lantidra), esta innovadora intervención terapéutica consiste en la infusión de islotes pancreáticos obtenidos de donantes fallecidos en la vena porta hepática del receptor, pudiendo administrarse en una o varias dosis. El objetivo principal es restaurar la producción endógena de insulina, mitigando los episodios de hipoglucemia y disminuyendo la necesidad de insulina exógena. **Objetivo:** describir la terapia celular alogénica con islotes pancreáticos en la Diabetes Mellitus tipo 1, según la literatura actual. **Resultados:** se espera que este trabajo detalle la importancia de la nueva Terapia Celular Alogénica, centrada en la infusión de islotes pancreáticos de donantes fallecidos, para el tratamiento de pacientes adultos con DM1 que no han logrado alcanzar los objetivos de control glucémico con el tratamiento convencional.

Palabras clave: Diabetes tipo 1, Donislecel, islotes pancreáticos, Lantidra, terapia celular alogénica.

ABSTRACT

Introduction: Type 1 Diabetes Mellitus (DM1) is a chronic autoimmune disease that generally manifests in childhood and young adults. It is characterized by destroying pancreatic beta cells, resulting in absolute insulin deficiency. The diagnosis is based on the detection of persistent hyperglycemia, and the primary treatment consists of administering insulin to maintain glycemic control. However, despite intensive control, some patients in advanced stages continue to experience severe episodes of hypoglycemia. This has prompted the development of complementary therapies, among which allogeneic cell therapy with pancreatic islets stands out, known commercially as Donislecel (Lantidra). This innovative therapeutic intervention is based on the infusion of pancreatic islets obtained from deceased donors into the hepatic portal vein of the receptor; it can be administered in one or several doses. The main objective is to restore endogenous insulin production, mitigating hypoglycemic episodes and reducing the need for exogenous insulin. **Objective:** To describe allogeneic cell therapy with pancreatic islets in type 1 Diabetes Mellitus, according to current literature. **Results:** This research work is expected to detail the importance of the new Allogeneic Cellular Therapy, focused on the infusion of pancreatic islets from deceased donors, for treating DM1 adult patients who have not achieved glycemic control objectives with conventional treatment.

Keywords: Type 1 diabetes, Donislecel, pancreatic islets, Lantidra, allogeneic cell therapy

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
INTRODUCCIÓN	10
MÉTODOLÓGÍA	12
DESARROLLO DEL TRABAJO.....	14
Definición	14
Fisiopatología	14
Cuadro clínico.....	15
Diagnóstico.....	15
Tratamiento.....	16
Pronóstico	18
CONCLUSIONES	20
BIBLIOGRAFÍA.....	21
GLOSARIO.....	25

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), es una patología crónica autoinmune que puede desarrollarse desde la infancia o adultez temprana, aunque la mayoría de los casos se diagnostica en la niñez o adolescencia, se caracteriza por la destrucción de las células beta del páncreas, resultando en una deficiencia de insulina endógena impidiendo la adecuada captación de glucosa en varios órganos y tejidos del cuerpo, provocando hiperglucemia persistente, pese a ello, algunos pacientes pueden presentar resistencia a la insulina, principalmente en aquellos con obesidad o mal control glucémico, complicando el manejo y aumentando el riesgo cardiovascular (1).

Por otro lado, la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), es una enfermedad metabólica que se desarrolla en adultos, aunque, en la actualidad, su prevalencia ha aumentado en niños y adolescentes. Se caracteriza por la resistencia a la insulina, causado por la interacción de factores genéticos y ambientales, como el sedentarismo y dieta rica en calorías, contribuyendo al desarrollo de obesidad y subsecuente a su resistencia, por lo que el páncreas inicialmente compensa produciendo más insulina, pero con el tiempo, las células beta pancreáticas se deterioran, llevando a la hiperglucemia (2). Las diferencias fundamentales entre DM1 y DM2 radican en su etiología y mecanismos patogénicos: mientras que DM1 es de carácter autoinmunitaria con deficiencia absoluta de insulina, la DM2 es una patología metabólica caracterizada por la insulinoresistencia y déficit de la misma. Además, la DM1 se desarrolla típicamente en etapas tempranas de la vida, mientras que DM2 suele aparecer en la adultez, aunque cada vez más casos se diagnostican en poblaciones más jóvenes debido a cambios en el estilo de vida y factores ambientales (2, 3). Con respecto a los síntomas clínicos de la DM1 incluyen polidipsia, poliuria, polifagia, pérdida de peso, fatiga y visión borrosa, los cuales pueden manifestarse de manera abrupta y variar en la severidad dependiendo de factores individuales (3).

Según la Organización Panamericana de Salud (OPS), en el año 2017 reportó 9 millones de personas con diagnóstico de DM1, con mayor prevalencia en países desarrollados (4). El diagnóstico consta de pruebas de laboratorio que incluyen la medición de glucosa plasmática, hemoglobina glicosilada (HbA1c) y la detección de anticuerpos específicos (5). El tratamiento se centra en la administración de insulina en combinación con el monitorio de los niveles de glucosa (5). Algunos pacientes de larga evolución no logran alcanzar los objetivos glucémicos adecuados y continúan experimentando episodios de hipoglucemia severa, a pesar del uso

adecuado de insulina y otros fármacos, agravando el cuadro clínico y deteriora significativamente la calidad de vida de los pacientes (6).

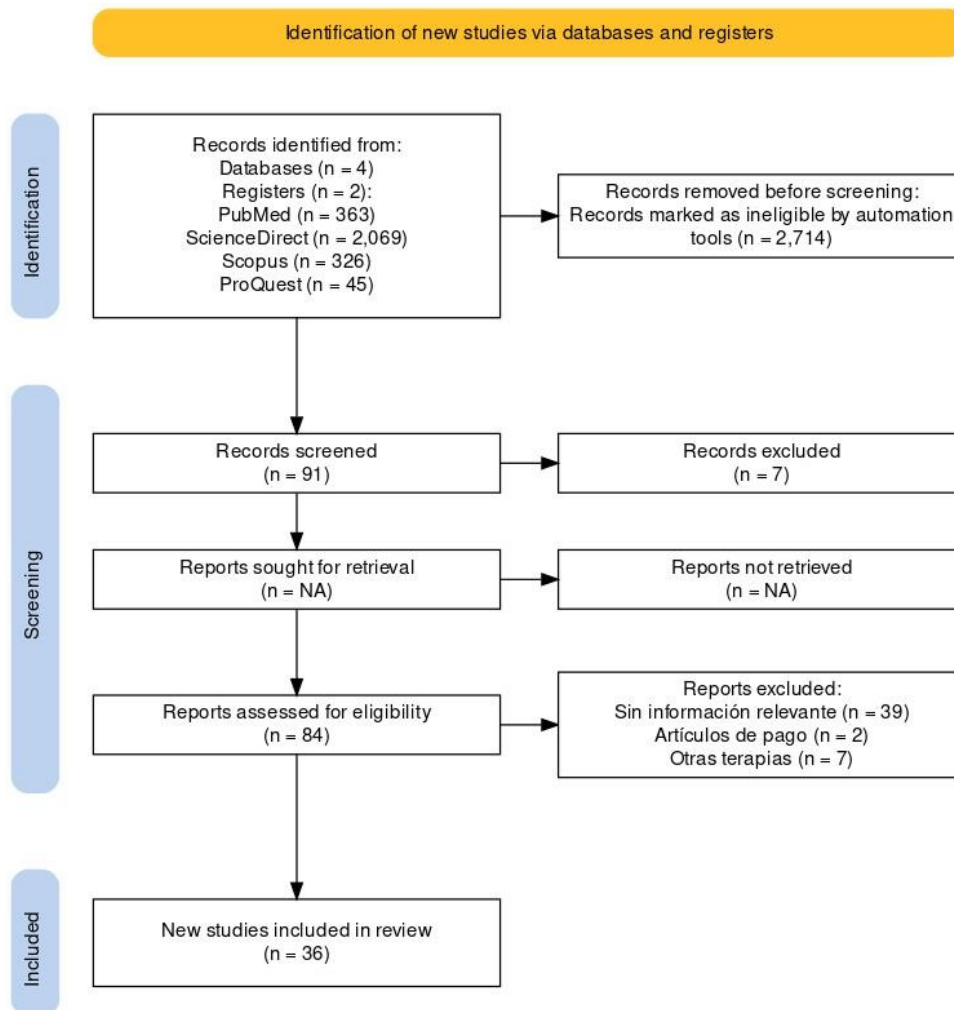
Ante estos desafíos, se ha reconocido la necesidad de implementar nuevas terapias que mejoren su manejo, una de ellas es la terapia celular alogénica con islotes pancreáticos, aprobada por la FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos) en 2023, dirigida a pacientes adultos con DM1 de larga evolución que no alcanzan las metas glucémicas con el tratamiento convencional, mostrando resultados prometedores en la estabilización de los niveles de glucosa y la reducción de eventos hipoglucémicos (7).

MÉTODOLOGÍA

Tras una búsqueda bibliográfica comprendida entre el 10 al 15 de abril del 2024, de acuerdo a la base de datos PubMed, ScienDirect, ProQuest y Scopus empleando palabras clave como: latent autoimmune diabetes in adults, hypoglycemia, insulin-secreting cells, allogeneic cells, cell and tissue-based therapy, islet of Langerhans transplantation, las cuales fueron consultadas en la página web de descriptores en ciencia de la salud DECS/MESH; de igual forma, se emplearon los siguientes operadores booleanos como “AND” para construir el algoritmo de búsqueda (“Latent Autoimmune Diabetes in Adults”[Mesh]) AND “Hypoglycemia”[Mesh]) AND “Insulin-Secreting Cells”[Mesh], (“Diabetes Mellitus, Type 1”[Mesh]) AND “Allogeneic Cells”[Mesh], (“Diabetes Mellitus, Type 1”[Mesh]) AND “Cell- and Tissue-Based Therapy”[Mesh]) AND “Islets of Langerhans Transplantation”[Mesh].

Obteniéndose un total de 2.805 artículos, en los cuales aplicaron criterios de inclusión como: artículos completos gratuitos, en humanos, cuya publicación sea en los últimos 5 años y de tipo revisión bibliográfica, en inglés y español, se eliminaron un total de 2,714 artículos y se obtuvieron un total de 91 artículos, de los cuales se excluyeron 7 de ellos por no presentar relación con el tema quedando un total de 84 artículos, de los cuales habían dos registros que pertenecen a la FDA y OPS, se procedió a realizar un análisis en base a los títulos y el resumen de cada estudio, se descartaron 48 artículos, 38 fueron descartados por no presentar datos relevantes para la revisión, 2 eran de pago y 7 relataban otras terapias, por lo cual al final se quedó con un total de 36 artículos para realizar esta revisión.

Figura 1. Elaboración del Método PRISMA



Fuente: elaboración propia. Tomado de https://estech.shinyapps.io/prisma_flowdiagram/

DESARROLLO DEL TRABAJO

Definición

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una patología endocrinológica de carácter crónico y autoinmunitario que se presenta con mayor frecuencia en la infancia, aunque también puede afectar a adolescentes y adultos (8). Causada por la destrucción mediada por el sistema inmunitario de las células beta pancreáticas, responsables de la producción de insulina endógena que resulta en hiperglucemia crónica, generando síntomas característicos como polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso (9). Si no se diagnostica y trata oportunamente, o si el tratamiento convencional resulta ineficaz, pueden ocurrir complicaciones micro y macrovasculares graves, así como episodios severos de hipoglucemia (9). Por lo tanto, la investigación y el desarrollo de nuevas terapias se enfocan en optimizar el control glucémico, con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes (10).

Fisiopatología

La DM1 es una enfermedad autoinmunitaria que provoca la destrucción de las células beta del páncreas, encargadas de la secreción de insulina, llevando a cabo una deficiencia absoluta y alterando el metabolismo normal de proteínas, grasas y carbohidratos (11). La insulina es crucial para mantener los niveles de glucosa en sangre, y su déficit conduce a hiperglucemia crónica, desencadenando complicaciones microvasculares y macrovasculares a largo plazo, además de episodios de hipoglucemia si no se trata adecuadamente (12). Su desarrollo implica varios procesos clave: factores autoinmunitarios, ambientales y epigenéticos, afectando principalmente a individuos genéticamente susceptibles. Inicialmente, pueden ser asintomáticos y/o euglucémicos, pero en estadios más avanzados pueden presentar sintomatología que impacta negativamente su calidad de vida (13).

- **Autoinmunidad:** la activación de células T que atacan a las células beta pancreáticas comienza con la interacción del receptor de células T (TCR) y el péptido-MHC (Complejo principal de Histocompatibilidad) en las células presentadoras de antígeno y activa a proteínas como la tirosina quinasas (PTK), ZAP-70 y Lck que traducen señales del TCR y activan la cascada de señalización de la fosfolipasa C-gamma (PLC- γ), resultando en la proliferación de células T que eliminan las células beta (14).

- **Factores genéticos:** existen aproximadamente 60 genes asociados a DM1. Entre el 30-50% del riesgo genético se atribuye a los alelos del MHC clase II como DR3-DQ2, DR4-DQ8, DQ beta y DQ alfa. Los alelos DR3-DQ2 y DR4-DQ8 presentan un mayor riesgo cuando están presentes en heterocigotos (15). Las mutaciones en la región HLA del cromosoma 6p21 son clave para la susceptibilidad para su desarrollo. Otros loci fuera del MHC como IFIH1, IL2RA, PTPN22 y CTLA4, también contribuyen al riesgo (15).
- **Factores ambientales:** diversos factores pueden desencadenar la autoinmunidad en los islotes pancreáticos, incluyendo infecciones virales como el virus del Coxsackie, déficit de vitamina D asociado con la malnutrición por bajo crecimiento y desarrollo antropométrico, el peso materno, etnia blanca, edad mayor a 35 años y alteración en el microbiota intestinal (15).

Cuadro clínico

En los estadios iniciales, algunos pacientes pueden ser asintomáticos, no obstante, en los pacientes sintomáticos, las manifestaciones iniciales pueden incluir cetoacidosis diabética (CAD) en el 25% de adultos y antes del diagnóstico, experimentan un período prolongado de hiperglucemia, con clínica como poliuria, polidipsia, fatiga, visión borrosa, pérdida inexplicable de peso, parestesias, sequedad de mucosas y piel, cara enrojecida, respiración de Kussmaul y un aliento característicamente con olor a fruta (16).

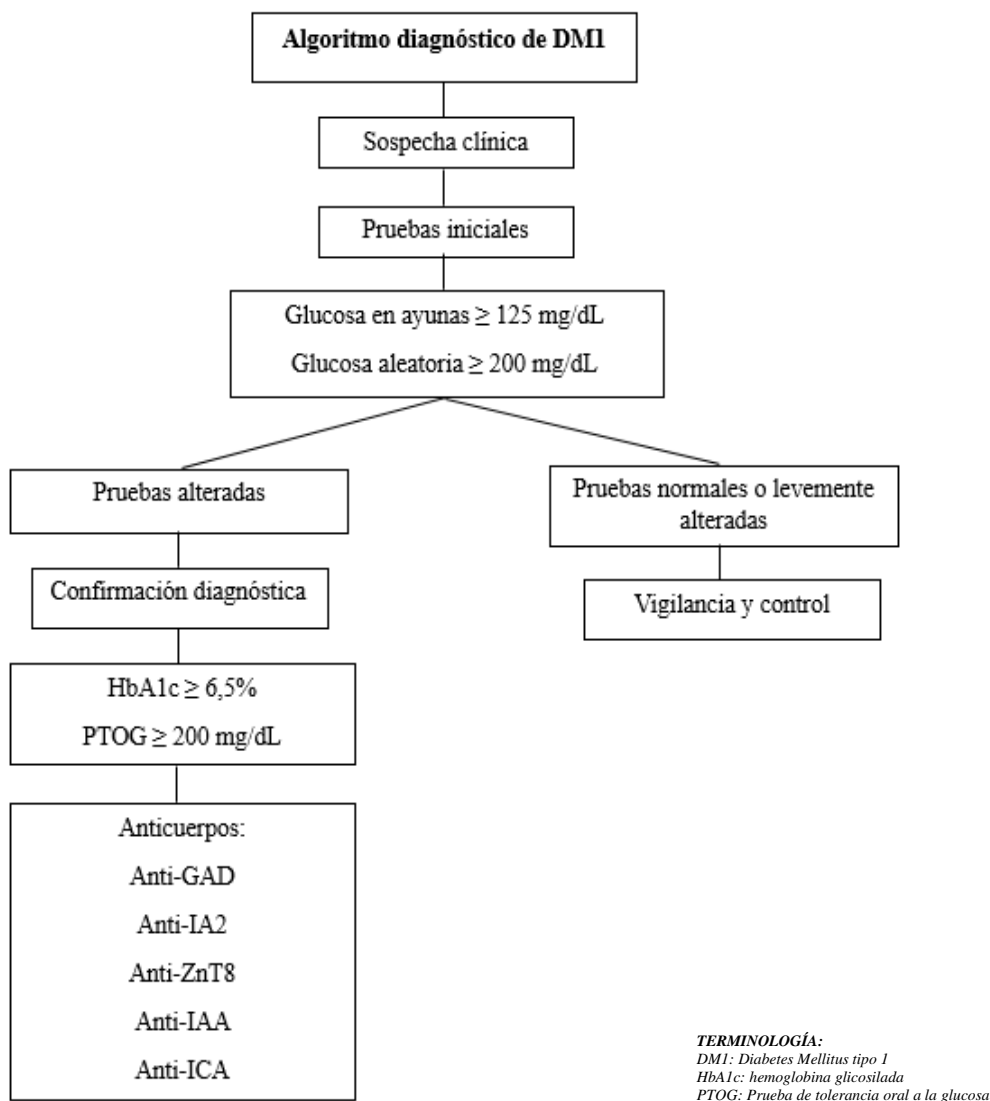
En pacientes tratados con insulina, la hipoglucemia puede manifestarse con cefalea, nerviosismo, irritabilidad, diaforesis y fatiga (17). A largo plazo, la DM1 puede causar complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares (enfermedad coronaria, cerebrovascular y arterial periférica), en mujeres embarazadas, aumenta el riesgo de CAD, retinopatía, hipertensión y preeclampsia, por lo que es crucial un diagnóstico temprano y un manejo adecuado en estos individuos (18).

Diagnóstico

El diagnóstico empieza con la sospecha clínica derivada del cuadro sintomatológico clásico: polifagia, poliuria, polidipsia, pérdida de peso, fatiga, infecciones recurrentes y pérdida de visión (19). Las pruebas de laboratorio iniciales incluyen la medición de glucosa en ayunas (≥ 126 mg/dL) y glucosa aleatoria (≥ 200 mg/dL) (20). Para confirmar el diagnóstico, se utilizan pruebas adicionales como la hemoglobina glicosilada (HbA1c $\geq 6.5\%$) en conjunto con la clínica clásica, y si la HbA1c es menor a 6.5%, se realiza la prueba de tolerancia oral a la glucosa

(PTOG) con 75g de glucosa anhidra, donde un valor ≥ 125 mg/dL lo confirma (20). Dado que la DM1 es una patología autoinmunitaria, también se deben realizar pruebas de autoanticuerpos como anti-GAD, anti-IA2, anti-ZnT8, anti-IAA y anti-ICA, entre otras (21).

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de DM1.



Fuente: elaboración propia mediante cita (21).

Tratamiento

A nivel mundial, existen millones de personas padecen DM1, lo que requiere un tratamiento meticuloso para evitar complicaciones (22). La terapia estándar incluye la administración de insulina exógena mediante inyecciones o bombas de insulina, combinado con modificaciones en la dieta y ejercicio físico para mantener el control glucémico (23). Aunque en pacientes con una enfermedad de larga evolución, el control puede no ser el más adecuado, incluso con dosis

óptimas de insulina, y pueden experimentar episodios de hipoglucemia que generan complicaciones graves (24).

En respuesta a esta necesidad, se han desarrollado nuevas terapias centradas en tratamientos celulares personalizados que buscan prevenir la pérdida de células beta pancreáticas y fomentar su regeneración para reanudar la producción de insulina (25). Se enfocan en la prevención, rescate y producción de insulina endógena mediante el reemplazo de células beta destruidas con células nuevas y funcionales a través de técnicas de trasplante celular o la generación de nuevas células a partir de células madre, con el objetivo de evitar complicaciones y reducir el uso prolongado de insulina (26, 27).

Una de las terapias más recientes y prometedoras es la Terapia Celular Alogénica con Islotes Pancreáticos, aprobada por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) en 2023 por el Centro de Evaluación e Investigación Biológica (CBER). Esta terapia, denominada Lantidra o Donislecel, es el primer tratamiento alogénico basado en el alotrasplante de células beta purificadas, obtenidas de donantes fallecidos, para mejorar la secreción de insulina (28). Cada lote se elabora a partir de un páncreas obtenido por la Red de Obtención y Trasplante de Órganos (OPTN). Los islotes se purifican mediante aislamiento de fracciones y se incuban durante 48 horas con una solución que incluye cloruro de sodio, minerales, dextrosa, aminoácidos, vitaminas y otros suplementos para luego colocarlos en una bolsa de infusión CryoMACS para congelación y protección del producto (29). La administración de la dosis se realiza mediante un catéter que se introduce en el hígado a través de la vena porta, ya sea por vía intravenosa o percutánea, en un lapso de 30 minutos, con una vida útil de 6 horas a temperatura ambiente, la dosis inicial recomendada es de 5000 EIN/kg (Unidades Internacionales de Enzimas), con una dosis de mantenimiento de 4000 EIN/kg, y una dosis máxima de 10cc o 1 x 10 EIN por trasplante, pudiendo requerirse dosis adicionales (29).

Los estudios clínicos incluyeron 30 individuos, de entre 21 y 63 años, con un diagnóstico de DM1 de entre 9 y 53 años, principalmente caucásicos, nativos americanos y algunos hispanos, los criterios de inclusión fueron un diagnóstico de más de 5 años, episodios hipoglucémicos (<54 mg/dL) en al menos dos ocasiones, inestabilidad metabólica, dos o más episodios de cetoacidosis diabética (CAD), en el último año, y complicaciones como retinopatía, nefropatía con microalbuminuria (50 ug/min en los últimos tres meses) y neuropatía persistente o periférica, se excluyeron individuos con patologías cardíacas preexistentes, trastornos psiquiátricos, abuso de alcohol o tabaco, menores de 18 años, IMC > 26 kg/m², creatinina > 1.5 mg/dL, HbA1c > 12% e hiperlipidemia (30). El primer estudio, fase 1/2, fue abierto y

unicéntrico, con 10 adultos que recibieron tres trasplantes de islotes pancreáticos para evaluar la seguridad, farmacodinámica y eficacia, el segundo estudio, fase 3, involucró a 20 pacientes que recibieron entre 1 y 3 trasplantes con dosis de 10,000 IEN/kg (31). Once sujetos recibieron una dosis única, doce recibieron dos dosis y siete recibieron tres dosis. El intervalo entre la primera y segunda dosis fue de 279 días, y entre la segunda y tercera fue de 984 días, cada sujeto recibió un total de 13,453 IEN/kg, con un rango entre 4,208 y 29,404 IEN/kg y durante el proceso, los pacientes recibieron inmunosupresores para prevenir el rechazo del trasplante (31).

Los resultados fueron prometedores: aunque cinco pacientes no lograron independencia de la insulina, cuatro no la necesitaron durante un año, doce durante un período de 1 a 5 años, y nueve permanecieron sin requerirla por más de 5 años. Los valores iniciales de HbA1c fueron de 7.38%, con glucosa entre 165-353 mg/dL y péptido C 0.01 ng/ml, al año, estos valores fueron de 6.01%, 108-156 mg/dL y 1.31 ng/ml respectivamente (32). La duración de la independencia de insulina varió según la respuesta inmunológica de cada paciente, el régimen de inmunosupresión, la calidad y cantidad de las dosis utilizadas, y factores genéticos y biológicos (31, 32). Algunos sujetos reportaron efectos adversos como dolor abdominal, fatiga, náuseas, anemia, acné, cefalea, pérdida de peso y diarrea (32).

Uno de los principales obstáculos de este nuevo tratamiento es la posibilidad de fallo del órgano trasplantado, rechazo o efectos de la inmunosupresión, además, la terapia Donislecel difiere de la terapia basada en células madre, ya que utiliza células beta de donantes fallecidos y tiene un costo entre \$300,000 y \$500,000, con disponibilidad limitada al Hospital de la Universidad de Illinois (34)

Pronóstico

El pronóstico de la diabetes tipo 1 en adultos tratados con Terapia Celular Alogénica con Islotes Pancreáticos es alentador, ya que permite un mejor control glucémico y reduce la necesidad de insulina exógena, permitiendo a muchos pacientes mantener niveles estables de glucosa en sangre sin inyecciones frecuentes de insulina y la incidencia de complicaciones como neuropatía, nefropatía y retinopatía ha disminuido (34). Sin embargo, existen desafíos y limitaciones asociados con esta terapia, como la disponibilidad limitada de donantes de islotes pancreáticos y la necesidad de inmunosupresión para prevenir el rechazo del injerto y el alto costo de la terapia puede ser prohibitivo para algunos pacientes (35). En general, esta terapia representa un avance significativo en el tratamiento de la DM1 en adultos, mejorando la calidad

de vida y reduciendo el riesgo de complicaciones a largo plazo para aquellos que no logran un control adecuado con la terapia convencional, de igual forma, se necesita más investigación para comprender completamente su eficacia a largo plazo y su impacto en la salud (36).

CONCLUSIONES

La terapia celular alogénica con islotes pancreáticos se presenta como una opción prometedora para el tratamiento de la DM1, especialmente en pacientes adultos con dificultad para alcanzar un control glucémico adecuado. Los estudios han demostrado que puede reducir significativamente la necesidad de insulina exógena y mejorar el control glucémico. A pesar de los efectos secundarios potenciales y el alto costo asociado, los resultados son alentadores y sugieren que podría ser una alternativa eficaz a la terapia convencional en ciertos pacientes. Se requiere más investigación para evaluar su eficacia, seguridad y viabilidad a largo plazo, así como para abordar desafíos como la disponibilidad de donantes y la necesidad de inmunosupresión. La terapia celular alogénica con islotes pancreáticos representa un avance importante en el tratamiento de la DM1, ofreciendo esperanza para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Jin C-Y, Yu S-W, Yin J-T, Yuan X-Y, Wang X-G. Corresponding risk factors between cognitive impairment and type 1 diabetes mellitus: A narrative review. *Heliyon* 2022;8:10073.
- [2] Thomas NJ, Jones AG. The challenges of identifying and studying type 1 diabetes in adults. *Diabetologia* 2023;66:2200–12.
- [3] Diabetes: Hoja informativa. US Food and Drug Administration 2024.
- [4] IDF diabetes atlas 2021. Diabetesatlas.org
- [5] Chen S, Du K, Zou C. Current progress in stem cell therapy for type 1 diabetes mellitus. *Stem Cell Res Ther* 2020;11.
- [6] Yamanaka S. Pluripotent stem cell-based cell therapy—promise and challenges. *Cell Stem Cell* 2020;27:523–31.
- [7] Oboza P, Ogarek N, Olszanecka-Glinianowicz M, Kocelak P. Can type 1 diabetes be an unexpected complication of obesity? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14.
- [8] Liao D, Liu C, Chen S, Liu F, Li W, Shangguan D, et al. Recent advances in immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes mellitus. *Int Immunopharmacol* 2023;122:110414.
- [9] Nakhleh A, Shehadeh N. Hypoglycemia in diabetes: An update on pathophysiology, treatment, and prevention. *World J Diabetes* 2021;12:2036–49.
- [10] Cardona-Hernandez R, Dôvc K, Biester T, Ekhlaspour L, Macedoni M, Tauschmann M, et al. New therapies towards a better glycemic control in youths with type 1 diabetes. *Pharmacol Res* 2023;195:106882.
- [11] Prévost G, Dhane Y, Merlin É. Les personnes âgées vivant avec un diabète de type 1. *Méd mal métab* 2023;17:8S38–42.

- [12] Williams S, Raheim SA, Khan MI, Rubab U, Kanagala P, Zhao SS, et al. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and 2 diabetes: Epidemiology, pathophysiology, and management. *Clin Ther* 2022;44:1394–416.
- [13] Singh A, Afshan N, Singh A, Singh SK, Yadav S, Kumar M, et al. Recent trends and advances in type 1 diabetes therapeutics: A comprehensive review. *Eur J Cell Biol* 2023;102:151329.
- [14] Giwa AM, Ahmed R, Omidian Z, Majety N, Karakus KE, Omer SM, et al. Current understandings of the pathogenesis of type 1 diabetes: Genetics to environment. *World J Diabetes* 2020;11:13–25.
- [15] Martin R, Davis A, Pigott A, Cremona A. A scoping review exploring the role of the dietitian in the identification and management of eating disorders and disordered eating in adolescents and adults with type 1 diabetes mellitus. *Clin Nutr ESPEN* 2023;58:375–87.
- [16] Boughton C, Hovorka R. Automated insulin delivery in adults. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2020;49:167–78.
- [17] Sjöholm Å. Atypical diabetes: a diagnostic challenge. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:001470.
- [18] Khan R, Chua Z, Tan J, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From pre-diabetes to diabetes: Diagnosis, treatments and translational research. *Medicina (Kaunas)* 2019;55:546.
- [19] Akil S, Yassin E, Al-Maraghi A, Aliyev E, Al-Malki K, Fakhro K. Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. *J Transl Med* 2021;19.
- [20] Kawasaki E. Anti-islet autoantibodies in type 1 diabetes. *Int J Mol Sci* 2023;24:10012.
- [21] Warshauer JT, Bluestone JA, Anderson MS. New frontiers in the treatment of type 1 diabetes. *Cell Metab* 2020;31:46–61.
- [22] Saunders H, Pham B, Loong D, Mishra S, Ashoor H, Antony J, et al. The cost-effectiveness of intermediate-acting, long-acting, ultralong-acting, and biosimilar

- insulins for type 1 diabetes mellitus: A systematic review. *Value Health* 2022;25:1235–52.
- [23] Roep BO, Thomaidou S, van Tienhoven R, Zaldumbide A. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?). *Nat Rev Endocrinol* 2021;17:150–61.
- [24] Haldrup S, Lapolla A, Gundgaard J, Wolden M. Cost-effectiveness of switching to insulin degludec from other basal insulins in real-world clinical practice in Italy. *J Med Econ* 2020;23:271–9.
- [25] Loretelli C, Assi E, Seelam A, Ben Nasr M, Fiorina P. Cell therapy for type 1 diabetes. *Expert Opin Biol Ther* 2020;20:887–97.
- [26] Brusko T, Russ H, Stabler C. Strategies for durable β cell replacement in type 1 diabetes. *Science* 2021;373:516–22.
- [27] Parums D. Editorial: First regulatory approval for allogeneic pancreatic islet beta cell infusion for adult patients with type 1 diabetes mellitus. *Med Sci Monit* 2023;29.
- [28] Alam S, Khan S, Lee C, Zaidi S, Murtaza S. Type 1 diabetes mellitus management and islet cell therapy: A new chapter in patient care. *Cureus* 2023;15.
- [29] La FDA aprueba la primera terapia celular para tratar a pacientes con diabetes tipo 1. US Food and Drug Administration 2023.
- [30] Beaston P. BLA Clinical Review Memorandum. Clinical Reviewer 2023.
- [31] Iqbal A, Sheikh A. Donislecel (Lantidra); first stem cell therapy, a cutting-edge therapeutic option for type 1 diabetes, but would it be beneficial in the riskiest region of the world? *International Journal of Surgery: Global Health* 2023;6:0259.
- [32] Siddiqui K, Nawaz S. Exploration of immune targets for type 1 diabetes and latent autoimmune disease immunotherapy. *ImmunoTargets Ther* 2023;12:91–103.
- [33] Yin W, Luo S, Xiao Z, Zhang Z, Liu B, Zhou Z. Latent autoimmune diabetes in adults: a focus on β -cell protection and therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13.

- [34] Karpov D, Sosnovtseva A, Pylina S, Bastrich A, Petrova D, Kovalev M, et al. Challenges of CRISPR/Cas-based cell therapy for type 1 diabetes: How not to engineer a “Trojan horse”. *Int J Mol Sci* 2023;24:17320.
- [35] Alam S, Khan S, Calvin F. Type 1 Diabetes Mellitus Management and Islet Cell Therapy: A New Chapter in Patient Care. *Cereus Journal of Mediccal Science* 2023;15.
- [36] Sk. N. The Dawn of In Vivo Gene Editing Era: A Revolution in the Making 2023;3(4):253.

GLOSARIO

Epigenético: estudia los cambios en función de los genes que no son producidos por alteraciones en la secuencia de ADN.

Euglucemia: niveles normales de glucosa en sangre.

Trasplante celular: procedimiento médico en el que células específicas se transfieren de un donante a un receptor.

Alogénica: proviene de un individuo diferente al receptor, pero de la misma especie.

Injerto: tejido u órgano trasplantado de una parte del cuerpo a otra o de un individuo a otro.

Alotrasplante: trasplante de células, tejidos u órganos entre dos individuos de la misma especie que son genéticamente diferentes.

Inmunosupresión: reducción o inhibición de la respuesta inmunitaria del cuerpo, generalmente mediante el uso de medicamentos.

Donislecel: es una terapia de trasplante de islotes pancreáticos derivada del nombre comercial utilizado para describir el tratamiento.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Kimberlin Adriana Luman Guapi portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 1150898581. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación **“Terapia celular alogénica con islotes pancreáticos en diabetes mellitus tipo 1”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 11 de julio de 2024

F: 

Kimberlin Adriana Luman Guapi
C.I. 1150898581