

<https://doi.org/10.69639/arandu.v12i4.1825>

# Terapia celular en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

*Cell therapy in patients with type 1 diabetes mellitus*

**John Leonardo Yanzapanta Morales**

[jyanzapanta8934@uta.edu.ec](mailto:jyanzapanta8934@uta.edu.ec)

<https://orcid.org/0009-0006-4319-3967>

Universidad Técnica de Ambato  
Ecuador

**Verónica Cristina Jurado Melo**

[vc.jurado@uta.edu.ec](mailto:vc.jurado@uta.edu.ec)

<https://orcid.org/0000-0002-5516-8092>

Universidad Técnica de Ambato  
Ecuador

*Artículo recibido: 18 noviembre 2025 -Aceptado para publicación: 28 diciembre 2025*

*Conflictos de intereses: Ninguno que declarar.*

## RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune que destruye las células  $\beta$  del páncreas, donde la insulinoterapia es el tratamiento estándar, aunque presenta limitaciones. La terapia celular se presenta como una alternativa prometedora para restaurar la función pancreática y reducir la dependencia de insulina. Este estudio tiene como objetivo analizar los avances de la terapia celular en el control de la DM1, evaluando su viabilidad como opción terapéutica a largo plazo. Se realizó una revisión bibliográfica en bases de datos científicas reconocidas, incluyendo estudios clínicos y revisiones de los últimos cinco años sobre terapia celular en DM1, seleccionando un total de 34 documentos de acuerdo con las normas PRISMA 2020. Los resultados muestran que los ensayos con células madre mesenquimales (MSC) mejoran el control glucémico, reducen el uso de insulina y no presentan efectos adversos significativos. Las terapias con células pluripotentes inducidas (iPSC) evidencian independencia insulínica temporal y secreción funcional de péptido C, mientras que el trasplante alogénico (Lantidra) demuestra eficacia sostenida, aunque limitado por la inmunosupresión y la disponibilidad de donantes. En conclusión, la terapia celular se establece como una alternativa prometedora y complementaria para la DM1, aunque persisten desafíos técnicos, inmunológicos y regulatorios que deben ser superados para lograr una cura funcional, segura y accesible.

*Palabras clave:* terapia celular, células madre, diabetes mellitus tipo 1, dm1, terapia regenerativa, trasplante de islotes

## ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is an autoimmune disease that destroys the  $\beta$  cells of the pancreas, where insulin therapy is the standard treatment, although it has limitations. Cell therapy presents a promising alternative to restore pancreatic function and reduce insulin dependence. This study aims to analyze the advances in cell therapy for the control of T1DM, evaluating its viability as a long-term therapeutic option. A literature review was conducted in recognized scientific databases, including clinical studies and reviews from the last five years on cell therapy in T1DM, selecting a total of 34 documents according to the PRISMA 2020 guidelines. The results show that trials with mesenchymal stem cells (MSCs) improve glycemic control, reduce insulin use, and do not present significant adverse effects. Therapies with induced pluripotent stem cells (iPSCs) demonstrate temporary insulin independence and functional C-peptide secretion, while allogeneic transplantation (Lantidra) shows sustained efficacy, although limited by immunosuppression and donor availability. In conclusion, cell therapy establishes itself as a promising and complementary alternative for T1DM, although technical, immunological, and regulatory challenges remain that must be overcome to achieve a functional, safe, and accessible cure.

*Keywords:* cell therapy, stem cells, type 1 diabetes mellitus, t1dm, regenerative therapy, islet transplantation

Todo el contenido de la Revista Científica Internacional Arandu UTIC publicado en este sitio está disponible bajo licencia Creative Commons Atribution 4.0 International. 

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad autoinmune crónica y multifactorial caracterizada por la destrucción selectiva de las células  $\beta$ -pancreáticas de los islotes de Langerhans, mediada principalmente por linfocitos T autorreactivos, lo que ocasiona una deficiencia absoluta de insulina y una alteración profunda del metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas (1) (2) (3). Esta destrucción celular impide la regulación fisiológica de la glucosa en sangre, generando hiperglucemia sostenida y complicaciones metabólicas graves como la cetoacidosis diabética, así como complicaciones crónicas microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía) y macrovasculares (enfermedad cardiovascular y cerebrovascular), que constituyen las principales causas de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. La enfermedad posee un componente genético significativo, con asociaciones reconocidas con los alelos HLA-DR3, HLA-DR4 y el locus CTLA4 del complejo mayor de histocompatibilidad, además de la influencia de factores ambientales como infecciones virales, dieta, microbiota intestinal y exposición temprana a ciertos agentes inmunomoduladores (2).

En el ámbito epidemiológico, la DM1 representa aproximadamente el 5–10% de todos los casos de diabetes mellitus a nivel mundial, con una prevalencia que oscila entre 0,8 y 4,6 por cada 1000 habitantes y una incidencia variable según la región, la etnia, la edad y el nivel socioeconómico. Países como Finlandia y Suecia registran las tasas más altas, mientras que las naciones latinoamericanas presentan incidencias intermedias y un crecimiento sostenido en las últimas décadas, especialmente en población pediátrica (1). En América Latina, la incidencia promedio es de 8–12 casos por cada 100.000 habitantes/año, y en Ecuador, de acuerdo con la Encuesta ENSANUT 2020, la prevalencia en la población de 10 a 59 años es del 1,7%, con predominio en menores de 18 años (2). Estas cifras reflejan una tendencia preocupante en salud pública, tanto por el aumento de casos como por el impacto económico, social y psicológico que conlleva el manejo crónico de la enfermedad (1) (2) (3).

El diagnóstico de la DM1 se fundamenta en criterios bioquímicos —niveles elevados de glucemia en ayunas y postprandial, HbA1c  $\geq 6,5\%$ , y la detección de autoanticuerpos específicos (anti-GAD, anti-IA2, anti-insulina)—, permitiendo diferenciarla de otras formas de diabetes y establecer un manejo oportuno (3). Desde el descubrimiento de la insulina por Banting y Best en 1921, la insulinoterapia se ha consolidado como el pilar del tratamiento, transformando una condición previamente mortal en una enfermedad crónica manejable. Sin embargo, este enfoque no está exento de limitaciones: la necesidad de múltiples inyecciones diarias, el riesgo de hipoglucemias severas, la ganancia de peso, los costos elevados de insumos y la incapacidad de reproducir la secreción fisiológica de insulina representan desafíos persistentes (4) (5).

Ante estas limitaciones, la investigación científica ha orientado sus esfuerzos hacia estrategias terapéuticas innovadoras, entre las cuales destaca la terapia celular, que busca restaurar la función endocrina del páncreas mediante la regeneración o reemplazo de las células  $\beta$  destruidas. Entre los principales enfoques se encuentran el trasplante de islotes pancreáticos, el uso de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) capaces de diferenciarse en células  $\beta$  funcionales, y las células madre mesenquimales, que además poseen propiedades inmunomoduladoras que podrían reducir la autoinmunidad residual (5) (6). Los estudios preclínicos y clínicos realizados hasta la fecha han mostrado resultados alentadores, evidenciando mejoras en el control glucémico, reducción en la dependencia de insulina exógena y disminución de eventos hipoglucémicos graves. No obstante, persisten importantes barreras, como la inmunogenicidad de los injertos, el riesgo de rechazo, la durabilidad de la función celular y los elevados costos de producción y mantenimiento de estas terapias (6) (7).

En este contexto, la terapia celular surge como una alternativa innovadora orientada a restaurar la función endocrina pancreática mediante la regeneración o reemplazo de las células  $\beta$  destruidas. Los principales enfoques incluyen el trasplante de islotes pancreáticos, el uso de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) y células madre mesenquimales (MSC), reconocidas por su capacidad inmunomoduladora (5) (6). Los resultados preclínicos y clínicos recientes evidencian mejoras en el control glucémico y menor dependencia de insulina, aunque persisten desafíos vinculados a la inmunogenicidad, el rechazo del injerto y los costos de producción (6).

## MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio corresponde a una Revisión bibliográfica, de carácter retrospectivo con un tipo de investigación transversal debido a que la recolección de datos se produce una vez durante una cantidad de tiempo limitada (Cohorte Mayo 2025-Abril 2026). Para este trabajo de investigación se buscó información en bases de datos científicas de alto impacto en ciencias de la salud como: Scopus, PubMed, Web of Science, Cochrane library y Elsevier así como también revistas de impacto médico como la revista Cell y The New England Journal of Medicine (NEJM). Se utilizaron descriptores de búsqueda de ciencias de la salud establecidos en MESH y DeSC con las siguientes palabras clave: Terapia celular, Diabetes mellitus tipo 1, DM1, Hiperglicemia, Células madre, Terapia regenerativa. Se definió una pregunta de búsqueda de información por medio de la metodología PICOT, determinando que el alcance de la información esté guiada por criterios de inclusión y exclusión, así como por una cadena de búsqueda.

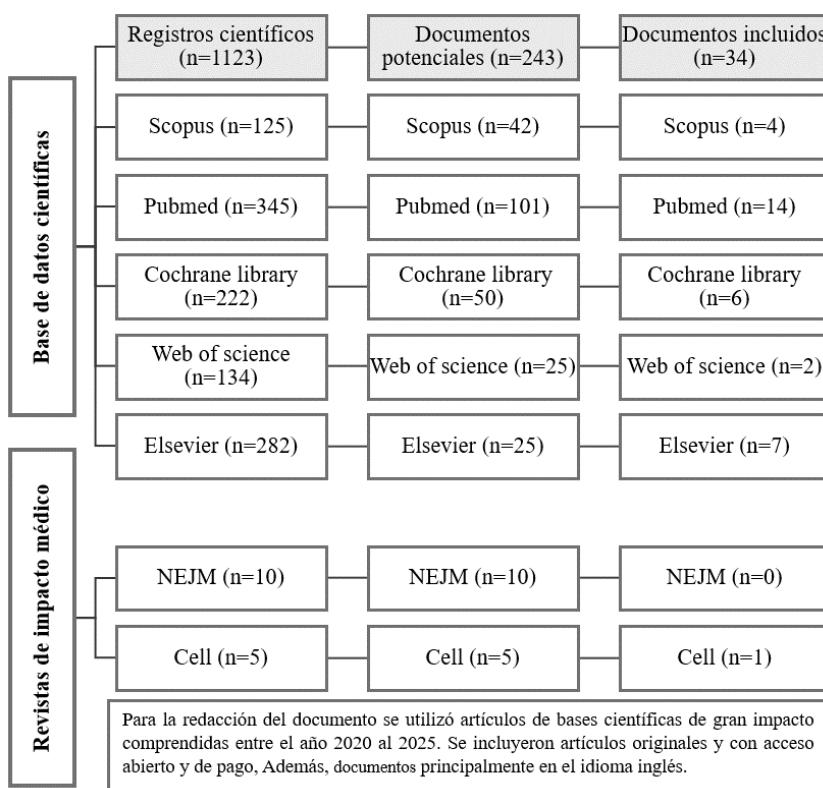
Dentro de los criterios de inclusión se consideraron artículos científicos de un nivel de evidencia adecuado que sean de los últimos 5 años, estudios clínicos, ensayos clínicos controlados y revisiones sistemáticas que aborden la terapia celular en la diabetes mellitus tipo 1, estudios que

reporten resultados clínicos relevantes, como el control de la glucosa, complicaciones y calidad de vida y estudios que comparan la terapia celular con la insulinoterapia. Se excluyeron los estudios publicados antes del año 2020, las revisiones narrativas, editoriales y opiniones sin metodología sistemática, los ensayos duplicados o con información incompleta, así como aquellos que no reportaron variables clínicas relevantes como HbA1c, péptido C o requerimiento de insulina exógena. También se descartaron reportes de caso y series con escaso número de pacientes por su limitada validez estadística finalmente se eligieron artículos en el idioma inglés y español.

La búsqueda se estableció de acuerdo a un análisis exhaustivo mediante la combinación de descriptores y operadores booleanos como AND, OR y NOT. Lo cual dio como resultado un total de 1123 documentos de los cuales, tras la eliminación de duplicados y aplicación de los criterios de inclusión y exclusión se obtuvo un total de 243 documentos. Se realizó un nuevo cribado por medio de la lectura de los títulos y resúmenes, eliminándose 143 documentos; de los 100 resultantes, se realizó una nueva selección en relación a la correspondencia con la investigación quedando 34 documentos de los cuales 13 se utilizaron para la introducción y 21 fueron utilizados en los resultados, ver figura 1.

### **Figura 1**

*Diagrama prisma en 3 niveles*



## RESULTADOS

En la actualidad, la terapia celular se perfila como uno de los avances más significativos dentro de la medicina regenerativa aplicada a la DM1. A diferencia del tratamiento convencional basado en insulina exógena, este enfoque busca una cura funcional, reemplazando las células  $\beta$  destruidas o restaurando su función mediante inmunomodulación y regeneración pancreática (3,7). Entre las principales estrategias se incluyen el uso de células madre embrionarias (hESC), células madre pluripotentes inducidas (iPSC), células madre mesenquimales (MSC) y combinaciones derivadas de médula ósea, cordón umbilical o tejido adiposo, con resultados alentadores en modelos clínicos y preclínicos (1) (3) (9) (11) (12).

En las terapias basadas en células madre pluripotentes, tanto las embrionarias como las inducidas, se ha demostrado la capacidad de generar islotes pancreáticos funcionales capaces de secretar insulina de manera glucosa-dependiente. La terapia con hESC diferenciadas a progenitores pancreáticos (PEC-01), desarrollada por ViaCyte, se aplica mediante dispositivos de macroencapsulación (VC-02) implantados en el tejido subcutáneo. Ensayos fase I/II han mostrado maduración *in vivo* y secreción de péptido-C en pacientes con DM1 de larga evolución, evidenciando un perfil de seguridad aceptable y beneficios clínicos asociados a la restauración parcial de la función endocrina (15).

Por otro lado, la terapia con iPSC diferenciadas a islotes pancreáticos funcionales ha alcanzado hitos clínicos relevantes. En el estudio de Wang et al. (2024), se implantaron islotes derivados de iPSC bajo la vaina anterior del recto abdominal en una paciente con DM1, logrando independencia total de insulina a los 75 días, mantenida durante 12 meses, acompañada de normalización de la glucemia y recuperación del péptido-C (16). Este abordaje evita el uso de cápsulas inmunoprotectoras y reduce la necesidad de inmunosupresión gracias a la modificación genética de las células ( $\downarrow$ HLA clase I y  $\uparrow$ CD47), marcando un precedente en terapias individualizadas (16).

En cuanto a las células madre mesenquimales (MSC), derivadas de médula ósea (BM-MSC), cordón umbilical (UCB-MSC) o tejido adiposo (ADSC), los ensayos clínicos muestran reducciones significativas del requerimiento diario de insulina (0,18–0,24 UI/kg/día) y de los niveles de HbA1c (0,55–0,68% a 12 meses) (10,21–23). Las MSC ejercen su acción mediante mecanismos inmunomoduladores —liberación de IL-10, TGF- $\beta$  y exosomas— que inhiben la respuesta autoinmune y promueven la expansión de linfocitos T reguladores (Treg), preservando la función  $\beta$  residual (10). Ensayos como el de Izadi et al. (2022) y el ProTrans europeo confirmaron la seguridad y eficacia clínica de las MSC, con preservación de la producción endógena de insulina y mejora de la calidad de vida (10) (17).

La combinación de UCB-MSC con células mononucleares de médula ósea autóloga potencia los efectos inmunorreguladores y regenerativos. En el estudio de Wu et al. (2022), esta

estrategia redujo significativamente la incidencia de complicaciones microvasculares tras ocho años de seguimiento: neuropatía (7,1% vs. 46,7%; p=0,017) y nefropatía diabética (7,1% vs. 40%; p=0,039) (18). Asimismo, la terapia con ADSC complementada con vitamina D, aplicada en pacientes con DM1 reciente, logró remisiones clínicas parciales sostenidas hasta 36 meses, acompañadas de una reducción significativa de HbA1c y mejoría en la secreción de péptido-C (19). El mayor avance regulatorio hasta la fecha es la aprobación por la FDA de Lantidra (donislecel), el primer producto de islotes pancreáticos alogénicos para DM1 (20). En los estudios multicéntricos UIH-001/UIH-002, el 83% de los pacientes tratados alcanzó independencia de insulina, con remisiones mantenidas hasta por 17 años (20). Este logro consolida el potencial de la terapia celular como una opción clínica real, aunque limitada por la necesidad de inmunosupresión prolongada y la escasez de donantes (19) (20) (21).

En cuanto a seguridad, los estudios con MSC y ADSC muestran un perfil altamente favorable, sin reportes de eventos graves ni oncogénicos (10) (17) (27). En cambio, los tratamientos con inmunosupresión, como Lantidra, presentan complicaciones infecciosas, hematológicas y neoplásicas (20). Las terapias con células pluripotentes, aunque prometedoras, conllevan el riesgo teórico de teratomas si persisten células no diferenciadas, mitigado parcialmente mediante la inserción de genes suicidas y control bajo estándares GMP (15) (16) (27).

La terapia celular para la DM1 ha evolucionado desde modelos experimentales hacia aplicaciones clínicas con resultados medibles en control metabólico, secreción endógena de insulina y calidad de vida. Los estudios revisados demuestran mejoras consistentes en HbA1c, reducción del uso de insulina exógena, aumento del péptido-C y prolongación de la remisión clínica (reducción media de HbA1c de 0,5–0,7%) ((16) (19) (21) (22)). Su implementación es viable en contextos hospitalarios especializados, aunque enfrenta desafíos de costo, escalabilidad e inmunogenicidad (13) (20) (30). Las perspectivas futuras se orientan al desarrollo de células hipo-inmunogénicas editadas genéticamente (CRISPR-Cas9), biomateriales inmunoprotectores capaces de liberar fármacos localmente y biorreactores tridimensionales que permitan la expansión celular masiva con eficiencia industrial (30).

**Tabla 1***Estudios y artículos relevantes para esta investigación de la Terapia Celular en DM1*

Autores	Tipo de estudio	Año de publicación y sitio	Estudios reportados en humanos		Resultados y conclusiones
			Muestra		
Izadi M. et al. (10)	Ensayo clínico fase I/II, aleatorizado, controlado con placebo	2022/Irán	21 pacientes con DM1 (grupo intervención: 10; grupo placebo: 11)		Se administraron dos dosis intravenosas de MSCs derivadas de médula ósea a pacientes con DM1 recién diagnosticada. El grupo intervención mantuvo niveles más estables de péptido C y requirió menos insulina durante el seguimiento. No se reportaron eventos adversos graves (10).
Shapiro A. et al. (15)	Ensayo clínico fase I/II abierto, multicéntrico	2021/Estados Unidos	17 pacientes con DM1		Se implantaron células PEC-01 derivadas de endodermo pancreático en dispositivos subcutáneos. El 63% mostró expresión de insulina y 35.3% niveles de péptido C. Fue seguro y sin uso de inmunosupresión, sugiriendo viabilidad parcial en DM1(15).
Wang S. et al. (16)	Ensayo clínico fase I, preliminar, con un solo paciente (primera en humanos)	2024/China	1 paciente con DM1		Tras implante de islotes derivados de iPSC en una paciente con DM1, se alcanzó independencia insulínica sostenida durante 12 meses, mejoría del perfil glucémico y secreción glucosa-responsiva de péptido C, sin necesidad de inmunosupresión (16).
Carlsson P. et al. (17)	Ensayo clínico fase I/II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	2023/Suecia	30 pacientes con DM1 (15 intervención, 15 placebo)		La infusión intravenosa de MSC (ProTrans) evitó el incremento de requerimientos insulínicos, sin eventos adversos graves ni respuesta inmunológica significativa. Buena tolerancia y perfil de seguridad prometedor (17).
Wu Z. et al. (18)	Estudio clínico aleatorizado, controlado, con seguimiento de 8 años	2022/China	42 pacientes con DM1 (21 intervención, 21 control)		El cotrasplante de MSC del cordón umbilical y células de médula ósea autóloga redujo significativamente la incidencia de neuropatía, nefropatía y retinopatía diabética tras 8 años, sin necesidad de inmunosupresión, demostrando eficacia sostenida en la prevención de complicaciones crónicas (18).
Leão I. et al. (19)	Estudio clínico retrospectivo controlado	2024/Brasil	28 pacientes con DM1 (7 intervención con ASC + vitamina D, 21 control)		La infusión de ADSC con vitamina D redujo HbA1c, dosis de insulina y favoreció remisión clínica parcial sostenida hasta 36 meses. Mejora significativa de función beta residual y control metabólico (19).

<b>Luloh M. et al. (L.S. SKAGGS PHARMACY INSTITUTE) (20)</b>	Informe de revisión de uso de medicamentos (Drug Utilization Review)	2024/Estados Unidos	No aplica (revisión de datos de utilización de Medicaid)	El informe analiza la seguridad y eficacia de Donislecel (Lantidra), una terapia celular aprobada por la FDA en junio de 2023 para adultos con diabetes tipo 1 que experimentan episodios hipoglucémicos severos recurrentes. Se revisan los estudios clínicos UIH-001 y UIH-002, destacando la duración de la independencia de insulina según el número de infusiones recibidas. Además, se discuten las consideraciones para la autorización previa y los datos de utilización en Medicaid de Utah (20).
<b>Habiba U. et al. (21)</b>	Revisión sistemática y meta-análisis	2024/Estados Unidos-Pakistán	(13 estudios incluidos) total de pacientes con DM1 184	Se reportó reducción significativa de insulina exógena a 12 meses en pacientes tratados con MSC. Se confirma eficacia y seguridad moderada en diversos entornos clínicos, aunque destaca alta heterogeneidad (21).
<b>Liu J. et al. (22)</b>	Revisión sistemática	2024, China.	14 estudios (6 aleatorizados y 8 no aleatorizados) No se especifica número de pacientes	evaluó la eficacia de MSC en pacientes con DM1, encontrando que 10 de los 14 estudios mostraron mejoras significativas en el control glucémico (HbA1c, glucemias, insulina y péptido C), especialmente con MSC derivadas de cordón umbilical y combinaciones con células hematopoyéticas. Sin embargo, se señala que la heterogeneidad metodológica limita la certeza de los beneficios clínicos (22).
<b>Wu Q. et al. (23)</b>	Revisión sistemática y meta-análisis	2020 / China	29 estudios, 487 pacientes con DM1	El metaanálisis mostró que la terapia con células madre mesenquimatosas (MSC) redujo significativamente la HbA1c y la necesidad de insulina en pacientes con DM1. La mejora en los niveles de péptido C fue significativa a los 12 meses. La independencia insulínica transitoria fue de 9.6 por 100 persona-años. No se observaron efectos adversos graves (23).
<b>Li Y. et al. (24)</b>	Meta-análisis	2021/China	4 estudios de 92 pacientes con DM1	El tratamiento con células madre mesenquimales (MSCs) redujo significativamente la HbA1c, aumentó los niveles de péptido C en DM1 y disminuyó la necesidad de insulina, sin efectos adversos significativos (24).
<b>Ramzy A. et al. (25)</b>	Ensayo clínico fase I/II, abierto multicéntrico	2021/Canadá	15 pacientes con DM1	Implante subcutáneo de células derivadas de células madre pluripotentes mostró secreción de péptido C estimulada por comida. No se registraron eventos adversos graves ni teratomas. Las células implantadas desarrollaron fenotipo maduro de células β y demostraron respuesta glucémica funcional (25).
<b>Lu J. et al. (26)</b>	Ensayo clínico prospectivo, abierto, controlado en paralelo, no aleatorizado.	2021/China	53 pacientes con DM1	La repetición de trasplante intravenoso de MSCs alogénicas de cordón umbilical fue segura y resultó en mayor preservación de la función de células β en el primer año tras el diagnóstico. Un 40.7% de los tratados

				alcanzó remisión clínica (vs. ninguno en grupo control). Tres pacientes lograron independencia de insulina por 3–12 meses (26).
<b>Alizadeh S.D. et al. (27)</b>	Revisión sistemática y metaanálisis	2024/Irán	318 pacientes (no se especifica el número de pacientes con DM1)	1 metaanálisis mostró que el tratamiento con células madre mejoró significativamente la velocidad de conducción nerviosa, la sensibilidad al dolor y los niveles de péptido C, con un perfil de seguridad favorable y sin eventos adversos graves reportados (27).
<b>Rech T. et al. (29)</b>	Revisión científica	2025/Miami	No aplica es una revisión bibliográfica	Se abordan avances en reemplazo y regeneración de células beta para DM1, incluyendo isletas derivadas de células madre, encapsulación, inmunomodulación y edición genética. El artículo destaca los retos de seguridad, inmunotolerancia y escalabilidad como claves para el futuro de estas terapias (29).
<b>Grattoni et al. (30)</b>	Revisión científica	2025/Estados Unidos, Canadá, Europa	No aplica es una revisión de literatura	El artículo revisa los avances en terapias celulares para DM1, abordando tecnologías de reemplazo de células β, encapsulación, inmunomodulación localizada, y modelos animales. Destaca los desafíos regulatorios, limitaciones de disponibilidad celular, y la necesidad de traducción clínica efectiva (30).
<b>Araujo D. et al. (31)</b>	Ensayo clínico fase II, prospectivo, abierto.	2020/Brasil	13 pacientes (8 grupo intervención, 5 grupo control).	Se evaluó la seguridad y eficacia de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo (ASC) junto con vitamina D en pacientes con diabetes tipo 1 reciente. A los 3 meses, el grupo intervención presentó menor requerimiento de insulina y niveles más bajos de HbA1c. Dos pacientes fueron insulino-independientes transitoriamente. No hubo eventos adversos graves (31).
<b>Lakey J. et al. (32)</b>	Ensayo clínico abierto, prospectivo, no aleatorizado.	2024/Estados Unidos	10 pacientes	La administración de células madre derivadas de médula ósea fue segura y bien tolerada. Se observó mejoría en el control glucémico (reducción de HbA1c), disminución en la dosis de insulina exógena y mejoría en complicaciones microvasculares (retinopatía y nefropatía leve) (32).
<b>Keymeulen B. et al. (33)</b>	Ensayo clínico fase 1/2, abierto y multicéntrico.	2024/Canadá	10 pacientes con diabetes mellitus tipo 1.	Los pacientes alcanzaron niveles clínicamente significativos de C-péptido ( $\geq 0.1$ nmol/L), lo cual se asoció con mejora del control glucémico y reducción en las dosis de insulina. Se identificó una masa funcional de células β encapsuladas, aunque limitada a menos del 5% del volumen inicial, lo que indica necesidad de optimización (33).

<b>Estudios reportados en animales</b>					
<b>Westenfelder C. et al. (28)</b>	Estudio preclínico en modelo murino (ratones)	2021/Estados Unidos	12 ratones NOD/SCID diabéticos inducidos con estreptozotocina (STZ), divididos en dos grupos de 6	La administración intraperitoneal de “Neo-Islets” humanos (organoides 3D compuestos por células madre mesenquimales y células de islotes pancreáticos) mejoró significativamente el control glucémico en ratones diabéticos. Una segunda dosis logró normalizar los niveles de glucosa en sangre a largo plazo, sin necesidad de inmunosupresión. Estos resultados respaldan la viabilidad de ensayos clínicos en humanos (28).	
<b>Naqvi R. et al. (34)</b>	Estudio preclínico en modelo murino (ratones)	2023/Chicago	Ratones hiperglucémicos inducidos con estreptozotocina (STZ); número exacto de animales no especificado	La co-transplantación de islotes pancreáticos con células madre mesenquimales (MSCs) y células endoteliales progenitoras (EPCs) en ratones hiperglucémicos mejoró significativamente la revascularización de los islotes, restauró la normoglucemia y mejoró la función de las células $\beta$ , evidenciada por la secreción de C-péptido y una respuesta eficiente a la tolerancia a la glucosa (34).	

Fuente: elaboración propia 2025.

## DISCUSIÓN

El análisis integral de la evidencia científica demuestra que la terapia celular en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) ha evolucionado desde la experimentación preclínica hacia una etapa de consolidación clínica, con resultados cada vez más consistentes en términos de eficacia, seguridad y aplicabilidad terapéutica. Las estrategias revisadas que incluyen el uso de células madre mesenquimales (MSC), progenitores pancreáticos derivados de células embrionarias humanas (hESC/PEC-01), células pluripotentes inducidas (iPSC) y trasplantes de islotes alogénicos purificados (Lantidra) evidencian un progreso notable hacia la restauración parcial o total de la función endocrina pancreática y el logro de una cura funcional (10,15,16,17,18,20,25).

Entre las alternativas analizadas, las MSC, en especial las derivadas de cordón umbilical (UCB-MSC) y médula ósea (BM-MSC), destacan por su combinación de eficacia clínica y seguridad biológica. Ensayos como los de Wu Z. et al., Izadi M. et al. y Carlsson P. et al. documentan reducciones significativas del requerimiento diario de insulina, mejorías sostenidas en los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y aumento de la secreción de péptido-C, reflejando una reactivación funcional de las células  $\beta$  pancreáticas (10,17,18). Estas terapias se aplican sin inmunosupresión y poseen un excelente perfil de tolerabilidad, por lo que representan la opción más viable a corto plazo para su transferencia clínica.

Por otro lado, las terapias basadas en células madre pluripotentes (hESC e iPSC) constituyen un avance más profundo en la regeneración tisular dirigida, permitiendo obtener islotes pancreáticos funcionales capaces de responder fisiológicamente a los cambios de glucosa. El estudio de Wang S. et al. (2024) marcó un hito al documentar independencia completa de insulina y normoglucemia sostenida durante un año, con secreción endógena de péptido-C (16). No obstante, el uso de estas terapias sigue limitado por su complejidad técnica, la necesidad de inmunosupresión sistémica y el riesgo tumoral asociado a la pluripotencia residual (15,25,29). Aun así, los resultados obtenidos validan su potencial como modelo de sustitución celular definitivo para la DM1.

En el ámbito regulatorio, el Lantidra (Donislecel) representa la primera terapia celular aprobada por la FDA (2023), destinada a pacientes con DM1 y episodios graves de hipoglucemia. En estudios multicéntricos, el 83% de los participantes logró algún período de independencia de insulina, y algunos casos mantuvieron remisiones por más de 17 años (20). Sin embargo, su implementación se ve restringida por la dependencia de donantes cadávericos, los costos elevados y los efectos adversos derivados de la inmunosupresión crónica. En contrapartida, el producto ProTrans, desarrollado a partir de MSC alogénicas del cordón umbilical y evaluado por Carlsson P. et al. (2023) en un ensayo doble ciego y controlado con placebo, demostró eficacia metabólica significativa, seguridad a largo plazo y ausencia de inmunosupresión, lo que lo convierte en una alternativa clínica equilibrada y replicable (17).

Si bien los resultados son alentadores, persisten limitaciones metodológicas relevantes. La mayoría de los ensayos presenta muestras reducidas, ausencia de aleatorización robusta, heterogeneidad en los criterios de éxito (remisión, reducción de insulina o incremento de péptido-C) y un seguimiento inferior a cinco años. Solo Wu Z. et al. (2022) reporta resultados sostenidos a más largo plazo, con disminución de neuropatía y nefropatía diabética (18). Los metaanálisis de Habiba U. et al., Li Y. et al. y Wu Q. et al. aportan evidencia estadística sólida, con reducciones promedio de insulina de 0,18–0,24 UI/kg/día y descensos de HbA1c entre 0,55 y 0,68%, aunque con heterogeneidad y sesgos de selección (21,23).

En términos de seguridad, las MSC mantienen el mejor perfil, sin eventos adversos graves, ni reacciones inmunológicas significativas, mientras que las terapias con células pluripotentes y los trasplantes alogénicos implican mayor riesgo de infecciones, neoplasias o toxicidades derivadas de la inmunosupresión (15,20,25,28). En comparación, puede afirmarse que ProTrans representa la opción más equilibrada por su seguridad y replicabilidad; las iPSC, la más potente en restauración funcional; Lantidra, la más madura en términos regulatorios; y las terapias combinadas (MSC + médula ósea o endoteliales), las más innovadoras y sinérgicas (16,17,18,20,33).

## CONCLUSIONES

La terapia celular en la diabetes mellitus tipo 1 ha alcanzado un nivel de avance clínico significativo, respaldado por estudios que demuestran mejoras en el control glucémico, reducción del requerimiento de insulina exógena y restauración parcial de la función pancreática. Los ensayos clínicos con células madre mesenquimales (MSC) han mostrado resultados consistentes y seguros en humanos, con disminución de las dosis de insulina, aumento del péptido C y ausencia de efectos adversos graves, lo que evidencia su eficacia terapéutica y su potencial para preservar o regenerar la función  $\beta$  pancreática. Por su parte, las terapias basadas en células pluripotentes inducidas (iPSC) y progenitores pancreáticos derivados de células embrionarias han logrado independencia insulínica temporal y secreción endógena de insulina regulada por glucosa, constituyendo los resultados más prometedores en términos de restauración funcional, aunque aún en fases tempranas de desarrollo clínico. Los trasplantes alogénicos de islotes, como el producto Lantidra, han demostrado eficacia prolongada, pero su aplicación se limita por la necesidad de inmunosupresión y disponibilidad de donantes.

En relación con el estado actual, la terapia celular se consolida como una alternativa terapéutica en fase de consolidación, que complementa los tratamientos convencionales e incluso los supera en determinados contextos clínicos. Las terapias con MSC se perfilan como las más viables por su seguridad, accesibilidad y ausencia de inmunosupresión, mientras que las estrategias pluripotentes ofrecen el mayor potencial regenerativo a futuro.

En síntesis, los principales beneficios de la terapia celular son la restauración funcional de las células  $\beta$ , la modulación de la autoinmunidad y la mejora sostenida del metabolismo glucémico. No obstante, persisten limitaciones relacionadas con la estandarización de protocolos, la duración del efecto terapéutico, los costos de producción y los requerimientos tecnológicos para su implementación a gran escala. En el futuro, la optimización de los métodos de producción celular, la incorporación de edición genética y el desarrollo de estrategias no inmunosupresoras podrían permitir alcanzar una cura funcional, segura y accesible para la diabetes tipo 1.

## REFERENCIAS

1. Akil AAS, Yassin E, Al-Maraghi A, Aliyev E, Al-Malki K, Fakhro KA. Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. *J Transl Med.* 1 de abril de 2021;19(1):137.
2. Quimís Y., Alava D., et al. Diabetes mellitus, factores de riesgo y medidas preventivas en adolescentes del cantón Jipijapa (Fase I). *Pol. Con.* (Edición núm. 59) Vol. 6, No 6 Junio 2021, pp. 552-568 ISSN: 2550 - 682X DOI: 10.23857/pc.v6i6.2769 ).
3. Hogrebe NJ, Ishahak M, Millman JR. Developments in stem cell-derived islet replacement therapy for treating type 1 diabetes. *Cell Stem Cell.* mayo de 2023;30(5):530-48.
4. Perkins BA, Sherr JL, Mathieu C. Type 1 diabetes glycemic management: Insulin therapy, glucose monitoring, and automation. *Science.* 30 de julio de 2021;373(6554):522-7.
5. Paris F, Pizzuti V, Marrazzo P, Pession A, Alviano F, Bonsi L. Perinatal Stem Cell Therapy to Treat Type 1 Diabetes Mellitus: A Never-Say-Die Story of Differentiation and Immunomodulation. *IJMS.* 23 de noviembre de 2022;23(23):14597.
6. Rodrigues Oliveira SM, Rebocho A, Ahmadpour E, Nissapatorn V, De Lourdes Pereira M. Type 1 Diabetes Mellitus: A Review on Advances and Challenges in Creating Insulin Producing Devices. *Micromachines.* 6 de enero de 2023;14(1):151.
7. Benítez-Camacho J, Ballesteros A, Beltrán-Camacho L, Rojas-Torres M, Rosal-Vela A, Jimenez-Palomares M, et al. Endothelial progenitor cells as biomarkers of diabetes-related cardiovascular complications. *Stem Cell Res Ther.* 10 de noviembre de 2023;14(1):324.
8. Arango-Rodríguez ML, Mateus LC, Sossa CL, Becerra-Bayona SM, Solarte-David VA, Ochoa Vera ME, et al. A novel therapeutic management for diabetes patients with chronic limb-threatening ischemia: comparison of autologous bone marrow mononuclear cells versus allogenic Wharton jelly-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 25 de agosto de 2023;14(1):221.
9. Karimova MV, Gvazava IG, Vorotelyak EA. Overcoming the Limitations of Stem Cell-Derived Beta Cells. *Biomolecules.* 9 de junio de 2022;12(6):810.
10. Izadi M, Sadr Hashemi Nejad A, Moazeni M, Masoumi S, Rabbani A, Kompani F, et al. Mesenchymal stem cell transplantation in newly diagnosed type-1 diabetes patients: a phase I/II randomized placebo-controlled clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* diciembre de 2022;13(1):264.
11. Paris F, Pizzuti V, Marrazzo P, Pession A, Alviano F, Bonsi L. Perinatal Stem Cell Therapy to Treat Type 1 Diabetes Mellitus: A Never-Say-Die Story of Differentiation and Immunomodulation. *IJMS.* 23 de noviembre de 2022;23(23):14597.
12. Sordi V, Monaco L, Piemonti L. Cell Therapy for Type 1 Diabetes: From Islet Transplantation to Stem Cells. *Horm Res Paediatr.* 2023;96(6):658-69.

13. Wan X, Ni X, Xie Y, Chen L, Cai B, Lin Q, et al. Research progress and application prospect of adipose-derived stem cell secretome in diabetes foot ulcers healing. *Stem Cell Res Ther.* 4 de septiembre de 2024;15(1):279.
14. Mu-u-min RBA, Diane A, Allouch A, Al-Siddiqi HH. Ca<sup>2+</sup>-Mediated Signaling Pathways: A Promising Target for the Successful Generation of Mature and Functional Stem Cell-Derived Pancreatic Beta Cells In Vitro. *Biomedicines.* 29 de mayo de 2023;11(6):1577.
15. Shapiro AMJ, Thompson D, Donner TW, Bellin MD, Hsueh W, Pettus J, et al. Insulin expression and C-peptide in type 1 diabetes subjects implanted with stem cell-derived pancreatic endoderm cells in an encapsulation device. *Cell Reports Medicine.* diciembre de 2021;2(12):100466.
16. Wang S, Du Y, Zhang B, Meng G, Liu Z, Liew SY, et al. Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient. *Cell.* octubre de 2024;187(22):6152-6164.e18.
17. Carlsson PO, Espes D, Sisay S, Davies LC, Smith CIE, Svahn MG. Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells preserve endogenous insulin production in type 1 diabetes: a Phase I/II randomised double-blind placebo-controlled trial. *Diabetologia.* agosto de 2023;66(8):1431-41.
18. Wu Z, Xu X, Cai J, Chen J, Huang L, Wu W, et al. Prevention of chronic diabetic complications in type 1 diabetes by co-transplantation of umbilical cord mesenchymal stromal cells and autologous bone marrow: a pilot randomized controlled open-label clinical study with 8-year follow-up. *Cyotherapy.* abril de 2022;24(4):421-7.
19. Leão IS, Dantas JR, Araújo DB, Ramos MEN, Silva KR, Batista LS, et al. Evaluation of type 1 diabetes' partial clinical remission after three years of heterologous adipose tissue derived stromal/stem cells transplantation associated with vitamin D supplementation. *Diabetol Metab Syndr.* 24 de mayo de 2024;16(1):114.
20. L.S. SKAGGS PHARMACY INSTITUTE ML, Lauren Heath. UTAH MEDICAID DUR REPORT JANUARY 2024 DONISLECEL-JUJN (LANTIDRA). 2024 ene p. 46.
21. Habiba U, Khan N, Greene DL, Ahmad K, Shamim S, Umer A. Meta-analysis shows that mesenchymal stem cell therapy can be a possible treatment for diabetes. *Front Endocrinol.* 10 de mayo de 2024;15:1380443.
22. Liu J, Yang Y, Qi Y. Efficacy of mesenchymal stromal cells in the treatment of type 1 diabetes: a systematic review. *Cell Tissue Bank.* junio de 2024;25(2):663-76.
23. Wu Q, Zheng S, Qin Y, Zheng X, Chen H, Yang T, et al. Efficacy and safety of stem cells transplantation in patients with type 1 diabetes mellitus—a systematic review and meta-analysis. *Endocr J.* 2020;67(8):827-40.

24. Li Y, Wang F, Liang H, Tang D, Huang M, Zhao J, et al. Efficacy of mesenchymal stem cell transplantation therapy for type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Stem Cell Res Ther.* diciembre de 2021;12(1):273.
25. Ramzy A, Thompson DM, Ward-Hartstonge KA, Ivison S, Cook L, Garcia RV, et al. Implanted pluripotent stem-cell-derived pancreatic endoderm cells secrete glucose-responsive C-peptide in patients with type 1 diabetes. *Cell Stem Cell.* diciembre de 2021;28(12):2047-2061.e5.
26. Lu J, Shen S mei, Ling Q, Wang B, Li L rong, Zhang W, et al. One repeated transplantation of allogeneic umbilical cord mesenchymal stromal cells in type 1 diabetes: an open parallel controlled clinical study. *Stem Cell Res Ther.* diciembre de 2021;12(1):340.
27. Alizadeh SD, Jahani S, Rukerd MRZ, Tabrizi R, Masoomi R, Banihashemian SZ, et al. Human studies of the efficacy and safety of stem cells in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Res Ther.* 19 de noviembre de 2024;15(1):442.
28. Westenfelder C, Hu Z, Zhang P, Gooch A. Intraperitoneal administration of human “Neo-Islets”, 3-D organoids of mesenchymal stromal and pancreatic islet cells, normalizes blood glucose levels in streptozotocin-diabetic NOD/SCID mice: Significance for clinical trials. Fiorina P, editor. *PLoS ONE.* 28 de octubre de 2021;16(10):e0259043.
29. Rech Tondin A, Lanzoni G. Islet Cell Replacement and Regeneration for Type 1 Diabetes: Current Developments and Future Prospects. *BioDrugs.* marzo de 2025;39(2):261-80.
30. Grattoni A, Korbutt G, Tomei AA, García AJ, Pepper AR, Stabler C, et al. Harnessing cellular therapeutics for type 1 diabetes mellitus: progress, challenges, and the road ahead. *Nat Rev Endocrinol.* enero de 2025;21(1):14-30.
31. Araujo DB, Dantas JR, Silva KR, Souto DL, Pereira MDFC, Moreira JP, et al. Allogenic Adipose Tissue-Derived Stromal/Stem Cells and Vitamin D Supplementation in Patients With Recent-Onset Type 1 Diabetes Mellitus: A 3-Month Follow-Up Pilot Study. *Front Immunol.* 2 de junio de 2020;11:993.
32. Rt Lakey J. Clinical safety and therapeutic efficacy of autologous bone-marrow derived stem cells in restoring glycemic control and treating complications in diabetic patients. *AJMCRR.* 2024;03(04):01-10.
33. Keymeulen B, De Groot K, Jacobs-Tulleneers-Thevissen D, Thompson DM, Bellin MD, Kroon EJ, et al. Encapsulated stem cell–derived  $\beta$  cells exert glucose control in patients with type 1 diabetes. *Nat Biotechnol.* octubre de 2024;42(10):1507-14.
34. Naqvi RA, Naqvi A. Co-transplantation with mesenchymal stem cells and endothelial cells improvise islet engraftment and survival in STZ treated hyperglycemic mice [Internet]. Biochemistry; 2023 [citado 22 de abril de 2025]. Disponible en: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.01.24.525444>