



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

E.U. de Enfermería y Fisioterapia

Grado en Enfermería

TRABAJO FIN DE GRADO

Trabajo de revisión bibliográfica sistemática

**TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS
TIPO 1: CÉLULAS MADRE**

Estudiante: María del Mar Sánchez Romero

Tutora: D^{ra} Marina Holgado Madruga

Salamanca, mayo del 2019

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres, porque sin ellos no habría sido posible recorrer este camino y llegar hasta donde he llegado. Por ayudarme y apoyarme en todo momento, sobre todo en los más difíciles e impulsarme para seguir avanzando. Gracias por toda la confianza que habéis depositado en mí.

A mi tutora, Marina Holgado Madruga, por mostrarme en mayor profundidad el mundo de la investigación y animarme a sobrepasar los límites, a hacer lo que me proponga y explotar mis capacidades.

A mis amigos, esos que han llegado hasta el final y han compartido conmigo esta gran aventura para llegar a ser enfermeros.

A todos los profesores y profesionales sanitarios que se han implicado en mi formación durante estos cuatro años.

ÍNDICE:

1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1 Diabetes Mellitus (DM): definición.....	3
2.2 Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1): definición.....	3
2.3 Diagnóstico de la DM.....	4
2.4 Parámetros bioquímicos asociados a la DM	5
2.5 Prevalencia en España de la DM	5
2.6 Tratamientos de la DM.....	5
2.6.1 Insulina	5
2.6.2 Trasplante de páncreas o islotes pancreáticos	5
2.6.3 Terapia con células madre	6
2.6.3.1 Definición.....	6
2.6.3.2 Clasificación	6
2.6.3.3 Características.....	7
2.6.3.4 Utilidad terapéutica.....	8
3. JUSTIFICACIÓN.....	8
4. OBJETIVOS.....	8
4.1 Objetivo general	8
4.2 Objetivos específicos	9
5. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	9
5.1 Estrategia de búsqueda.....	9
5.2 Criterios de inclusión y exclusión	9
5.3 Evaluación de la calidad de los estudios.....	10
5.4 Datos obtenidos de los artículos buscados	10
6. RESULTADOS	11
6.1 Resultados globales de la búsqueda.....	11
6.2 Resultados de los artículos estudiados.....	12
6.3 Eficacia	23
6.4 Efectos adversos	23
7. DISCUSIÓN	25
8. CONCLUSIONES	27
9. BIBLIOGRAFÍA	28

ABREVIATURAS:

AEMPS.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

AHSCT.- Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas).

AUCC.- Area Under the Curve C-peptide (Área bajo la curva del péptido C).

DHA.- Ácido DocosaHexaenoico.

DKA.- Diabetic Ketoacidosis (Cetoacidosis diabética).

DM.- Diabetes Mellitus.

DMT1.- Diabetes Mellitus Tipo 1.

EA.- Efectos adversos.

EJ.- Escala Jadad.

HbA1c.- Hemoglobina glucosilada.

HSC.- Hematopoietic Stem Cells (Células madre hematopoyéticas).

MeSH.- Medical Subject Headings (Títulos en materia médica).

MSC.- Mesenchymal Stem Cells (Células madre mesenquimales).

NDES.- No Diferencias Estadísticamente Significativas.

NE.- Nivel de Evidencia.

N/E.- No especificado.

SCT.- Stem Cells Therapy (Terapia con células madre).

UCB.- Umbilical Cord Blood (Células sanguíneas del cordón umbilical).

VS.- *Versus* (En comparación).

WJ-MSC.- Wharton's Jelly derived Mesenchymal Stem Cells (Células madre mesenquimales derivadas de la gelatina de Wharton).

1. RESUMEN

La Diabetes Mellitus (DM) es un conjunto de patologías metabólicas crónicas, que se caracteriza por una hiperglucemia causada por defectos en la secreción de insulina, en su acción o en ambos. Presenta una mayor prevalencia con los años y conlleva complicaciones a corto y largo plazo.

La Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1) está asociada a una destrucción de las células β de origen autoinmune. Su tratamiento principal es la insulina subcutánea exógena, sin embargo, esta no evita las complicaciones a largo plazo de la enfermedad. Por ello, se investigan nuevas líneas de tratamiento, entre ellas, la terapia con células madre, células indiferenciadas, con capacidad de autorrenovación y de diferenciación.

Nuestro objetivo es estudiar el tratamiento de la DMT1 con células madre. Para ello hemos llevado a cabo una búsqueda en PubMed con los términos médicos “*T1DM*”, “*Diabetes mellitus, type 1*” y “*Cell -and tissue- based therapy*”, añadiendo los filtros “*Clinical Trial*” y “*Systematic Reviews*”.

Los criterios de inclusión fueron: estudios clínicos aleatorizados y no aleatorizados, revisiones bibliográficas sistemáticas, sobre el trasplante de células madre, con datos estadísticos completos, pacientes con DMT1, artículos en inglés o español y fecha de publicación en los últimos 10 años. Definimos la eficacia como la independencia a la insulina tras el trasplante y la toxicidad en términos de efectos adversos.

Tras nuestra revisión concluimos que el trasplante con células madre hematopoyéticas es más eficaz que el de las células madre mesenquimales y del cordón umbilical; y la terapia con células madre en DMT1 es segura.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Diabetes Mellitus (DM): definición

La Diabetes Mellitus (DM) es un conjunto de patologías metabólicas crónicas que se caracteriza por una hiperglucemia causada por defectos en la secreción de insulina, en su acción o en ambos [\[1\]](#).

Los síntomas de esta hiperglucemia son poliuria, polidipsia, pérdida de peso, acompañándose en ocasiones con polifagia y visión borrosa.

Tiene complicaciones agudas, como son la hiperglucemia con cetoacidosis o el síndrome hiperosmolar no cetónico; y complicaciones a largo plazo, entre las que se encuentran las microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y las macrovasculares (enfermedad coronaria, cerebrovascular, etc).

La DM se clasifica en:

- Diabetes mellitus tipo 1 (DMT1): deficiencia de secreción de insulina.
- Diabetes mellitus tipo 2: resistencia a la acción de la insulina.
- Diabetes mellitus gestacional: se diagnostica por primera vez durante el embarazo.
- Diabetes mellitus debida a otras causas, como enfermedades del páncreas o por el uso de fármacos [\[1\]](#).

2.2 Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1): definición

La DMT1, objeto de nuestro estudio, está asociada a una destrucción de las células β del páncreas. Aunque la etiología no se conoce en su totalidad, se cree que su patogenia es debida a una destrucción de células β mediada por células T [\[2\]](#).

La etiología de la autoinmunidad dirigida a los islotes está relacionada con autoanticuerpos (bebés nacidos de progenitores con DMT1), genética (HLA clase 2) y factores medioambientales (infecciones virales, tiempo de primera introducción de los alimentos, infecciones gestacionales) [\[2\]](#).

El evento desencadenante es desconocido, sin embargo, la aparición del primer autoanticuerpo dirigido a los islotes evidencia la presentación de autoantígenos y las consiguientes respuestas de las células T $CD4^+$ y $CD8^+$ específicas del autoantígeno. Véase [Figura 1](#) [\[2\]](#).

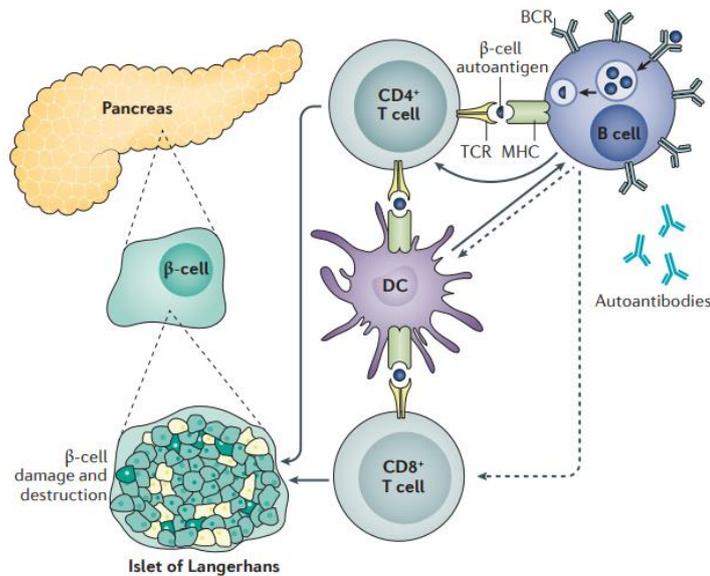


Figura 1.- Las células B activadas interactúan con las células T CD4⁺ y CD8⁺ y dendríticas. La presentación del antígeno que llevan a cabo las células B y dendríticas da lugar a la activación de las células T específicas de células β [2].

2.3 Diagnóstico de la DM

Los criterios para el diagnóstico de la DM son:

- Niveles de glucosa en plasma en ayunas ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L), definiendo ayunas como un periodo de, al menos, 8h sin aporte de calorías. *
- Niveles de glucosa en plasma ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) 2 horas después de la carga de 75g de glucosa disueltos en agua durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT). *
- Hemoglobina glucosilada (HbA1c) $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol). El examen debe realizarse utilizando un método certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (Programa Nacional de Estandarización de la Glucohemoglobina) y estandarizado a Diabetes Control and Complications (Ensayo del Control y Complicaciones de la Diabetes). *
- Niveles de glucosa en plasma ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) en una muestra aleatoria en un paciente con síntomas de hiperglucemia o crisis hiperglucémica.

*En ausencia de una marcada hiperglucemia el diagnóstico requiere 2 resultados anormales de las pruebas de la misma muestra o de dos muestras separadas [1].

2.4 Parámetros bioquímicos asociados a la DM

La **HbA1c** proviene de la glucosilación de la molécula de Hemoglobina y depende de los niveles de glucosa en plasma. Refleja el nivel medio de glucosa en plasma ponderado, contribuyendo en mayor proporción los niveles de los 30 días anteriores que los de los 90 – 120 días previos ^[3].

El **péptido C** es una serie de aminoácidos procedente de la escisión de la proinsulina liberada por las células β . Se produce en concentraciones equimolares con la insulina. Debido a que tiene una vida media mayor, este péptido permite dar una medida de la insulina y la función residual de las células β ^[4].

2.5 Prevalencia en España de la DM

En 2017 en España había 3.584.500 personas entre 20 y 79 años con Diabetes Mellitus, con una proporción de muertes debido a esta enfermedad en menores de 60 años de un 36'3%. Se prevé que este número aumente hasta 4.207.800 personas en el año 2045 ^[5].

2.6 Tratamientos de la DM

2.6.1 Insulina

El tratamiento principal hoy en día para la DM1 es la administración de insulina exógena subcutánea. Sin embargo, no es un método óptimo debido a las inyecciones, que resultan dolorosas, y a problemas con la correcta dosificación. Además, este tratamiento no consigue evitar las complicaciones a largo plazo de la DM1.

Como alternativa, se intentó impulsar la insulina inhalada, pero dio problemas a nivel pulmonar, los cuales se resolvieron al retirarla. Debido a esto se concedió de nuevo la preferencia a la insulina inyectada, perfeccionando las agujas con el objetivo de reducir el dolor ^[6].

2.6.2 Trasplante de páncreas o islotes pancreáticos

Otra línea de tratamiento es el trasplante de páncreas o de islotes pancreáticos, sin embargo, pocos pacientes consiguen finalmente la independencia total a la insulina. Esto, junto a la escasez de donantes, la pérdida de injertos y la respuesta inmune frente al tejido extraño, provoca que el número de pacientes que se pueden beneficiar de este tratamiento sea reducido ^[6].

2.6.3 Terapia con células madre

2.6.3.1 Definición

Las células madre son células indiferenciadas, capaces de renovarse y diferenciarse en células de cualquier tejido del cuerpo humano [7-9].

2.6.3.2 Clasificación

Atendiendo a su origen, se clasifican en: células madre embrionarias, perinatales y adultas. Atendiendo a su capacidad de diferenciación y proliferación, se clasifican en: pluripotentes, multipotentes y unipotentes.

Las **células madre embrionarias** son pluripotentes, las cuales pueden diferenciarse en cualquier linaje celular. Véase [Figura 2](#).

Las **células madre perinatales** derivan del cordón umbilical. Contienen células que se comportan como células madre embrionarias y células que se comportan como células madre adultas [10]. Véase [Figura 3](#).

Las células madre adultas incluyen las **células madre mesenquimales y hematopoyéticas**. Son células multipotentes, las cuales pueden diferenciarse en células de una única línea germinal (endodermo, mesodermo o ectodermo). Véase [Figura 4](#).

Por último, las unipotentes, por ejemplo, las células madre cardíacas, tienen capacidad para formar un único tipo de célula [8].

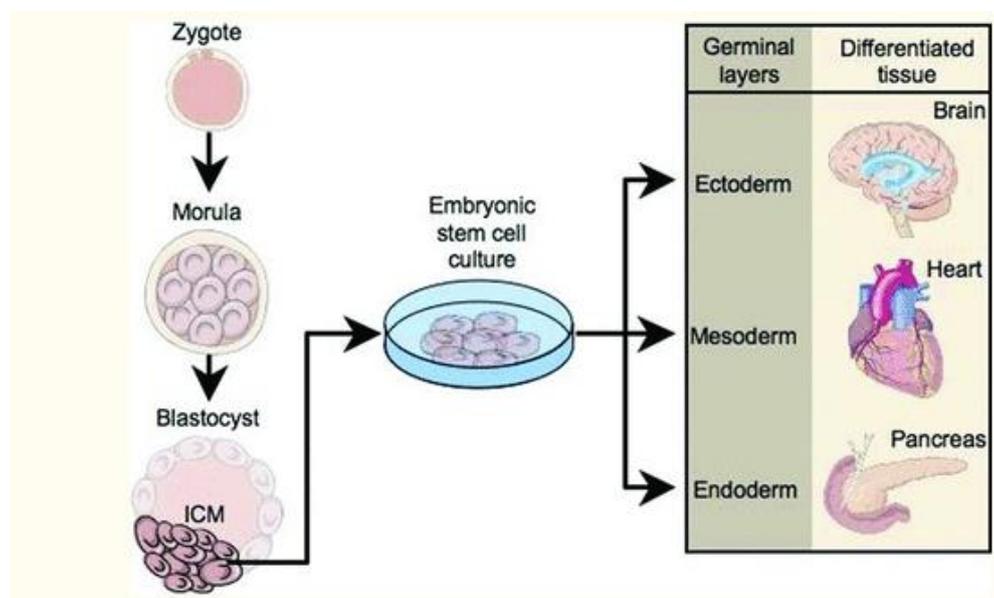


Figura 2.- Células madre embrionarias [8].

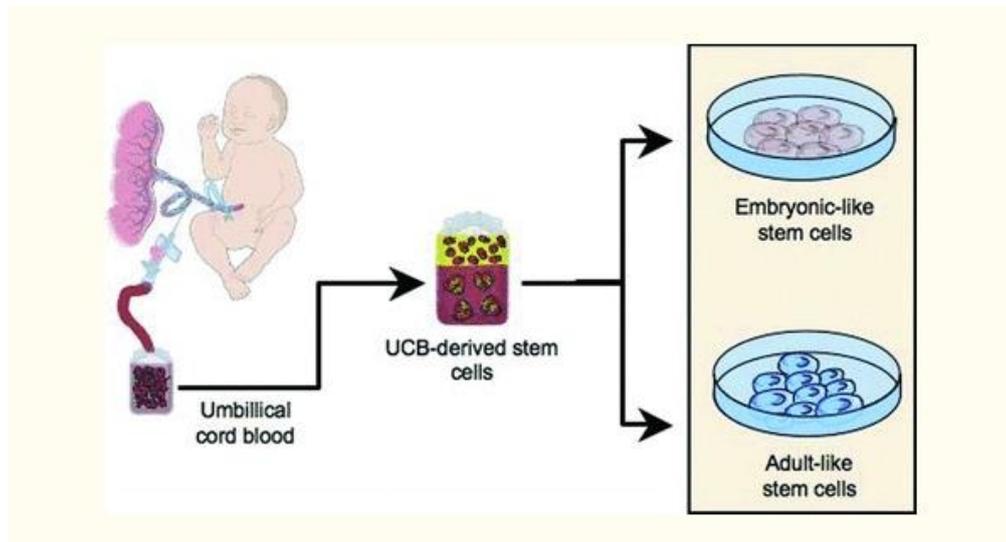


Figura 3.- Células madre del cordón umbilical ^[8].

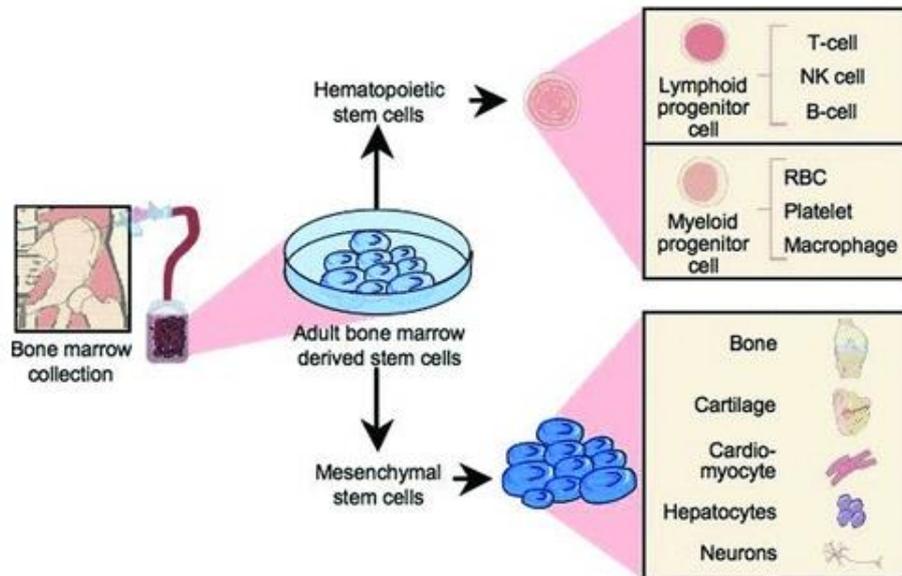


Figura 4.- Células madre adultas derivadas de la médula ósea ^[8].

2.6.3.3 Características

Las células madre presentan tres características principales:

- Autorrenovación simétrica y asimétrica. Simétrica: producen dos células madre hijas iguales a la célula madre; asimétrica: una célula madre y una célula diferenciada.
- Potencialidad. Capacidad para generar diversos tejidos.
- Baja inmunogenicidad. Debido a la baja expresión del complejo principal de histocompatibilidad I y la falta de expresión de MHC II ^[9].

2.6.3.4 Utilidad terapéutica

La utilidad terapéutica de las células madre se basa en su capacidad de proliferación y diferenciación, regenerando tejidos dañados, y su capacidad inmunomoduladora [\[11\]](#).

El uso inicial de esta línea de investigación se basó en la combinación de la inmunosupresión y el trasplante de células madre hematopoyéticas. Esta combinación actuaría conjuntamente para disminuir el número de células autorreactivas, renovar el sistema inmunitario y mejorar la regulación del mismo [\[12\]](#).

Actualmente el tratamiento de la DMT1 mediante el trasplante de las células madre incluye las células madre hematopoyéticas, mesenquimales y del cordón umbilical, previa terapia inmunosupresora con ciclofosfamida e inmunoglobulina antitimocítica de conejo.

3. JUSTIFICACIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es un conjunto de patologías metabólicas crónicas, que se caracteriza por una hiperglucemia causada por defectos en la secreción de insulina, en su acción o en ambos. La DMT1, objeto de nuestro estudio, está asociada a una destrucción autoinmune de las células β del páncreas.

Si bien la terapia actual mediante la administración exógena de la insulina reduce los niveles de glucosa, no impide las complicaciones a largo plazo de esta enfermedad. Esto, unido a la alta prevalencia de la enfermedad motiva la investigación de nuevas terapias.

Actualmente, el trasplante de células madre supone una línea de investigación en desarrollo.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general:

Estudio del tratamiento de la DMT1 con células madre.

4.2 Objetivos específicos:

1. Estudio de la eficacia del trasplante de células madre en los pacientes con DMT1.
2. Análisis de los efectos adversos del trasplante de células madre en el tratamiento de la DMT1.

5. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

5.1 Estrategia de búsqueda:

Los artículos fueron determinados mediante una búsqueda sistemática en la base de datos PubMed con la combinación de los términos MeSH (Medical Subjects Headings: títulos en materia médica) “*T1DM*”, “*Diabetes mellitus, type 1*” y “*Cell -and tissue-based therapy*” de la siguiente forma:

- (“*T1DM*” OR “*Diabetes mellitus, type 1*”) AND “*Cell -and tissue- based therapy*”.

Además, se añadieron los filtros “*Clinical Trial*” y “*Systematic Reviews*”, marcando como fecha de publicación los últimos 10 años e incluyendo artículos en inglés y español. Se pudo acceder a los artículos completos a través de la biblioteca de la Universidad de Salamanca o mediante el portal *Sci – hub*.

5.2 Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> – Tipo de artículos: <ul style="list-style-type: none"> • Estudios clínicos aleatorizados. • Estudios clínicos no aleatorizados. • Revisiones bibliográficas sistemáticas. – Características: <ul style="list-style-type: none"> • Trasplante de células madre. • Estudios con datos estadísticos completos. • Pacientes con DMT1. • Artículos en inglés o español. – Fecha de publicación en los últimos 10 años. 	<ul style="list-style-type: none"> – Tipo de artículos: <ul style="list-style-type: none"> • Estudios de cohortes. • Estudios costo – efectivos. • Estudios serie de casos. • Revisiones narrativas. • Comentarios u opinión de expertos. – Características: <ul style="list-style-type: none"> • Estudios sobre el trasplante de islotes pancreáticos. • Estudios sobre el trasplante de células β. • Estudios sin tratamiento estadístico de los datos. – Fecha de publicación anterior a 2009.

Tabla 1.- Criterios de inclusión y exclusión.

5.3 Evaluación de la calidad de los estudios:

Se evaluó la calidad de los estudios seleccionados mediante una guía diseñada para la medicina basada en la evidencia, la cual jerarquiza los estudios en función del diseño de los mismos. Se recoge bajo el nombre de “Nivel de Evidencia” (NE) y clasifica los estudios en cinco niveles, siendo de menor calidad aquellos que tienen un número mayor:

Niveles de Evidencia (NE)	
I	Ensayos clínicos con asignación aleatoria.
II - 1	Ensayos clínicos sin asignación aleatoria.
II - 2	Estudios de cohortes y de casos y controles.
II - 3	Comparaciones en el tiempo o entre distintos centros, con o sin la intervención.
III	Opinión de expertos, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

Tabla 2.- Niveles de evidencia.

Además, para los ensayos clínicos aleatorizados, se utilizó la Escala Jadad (EJ), cuya puntuación varía de 0 a 5, otorgándose un punto por cada criterio que cumpla:

- Estudio aleatorizado.
- Descripción y adecuación del método de aleatorización.
- Estudio de doble ciego.
- Descripción y adecuación del enmascaramiento.
- Descripción de las pérdidas de la población.

Basándonos en esto podemos decir que los artículos aquí recogidos tienen un NE > II – 2 y EJ > 3 ^[13].

5.4 Datos obtenidos de los artículos buscados:

De los artículos recopilados se han analizado los siguientes datos: año de publicación, nivel de evidencia (NE), escala Jadad (EJ), método de diseño, población total, población por subgrupos, intervención realizada, independencia de la insulina exógena, dosis diaria de insulina, HbA1c, Péptido C (en ayunas o AUCC) y efectos adversos del trasplante de células madre.

Se consideran cambios estadísticamente significativos de los parámetros bioquímicos aquellos con un $p < 0'05$.

Definimos la eficacia como la independencia de la insulina de los pacientes diabéticos tras el tratamiento con células madre.

Los efectos adversos los definimos como “*cualquier suceso indeseable que ha sucedido con el paciente durante y después del trasplante de células madre y del que se sospecha que este es el causante*”. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)) ^[14].

Recogemos los efectos adversos en porcentajes de: fallecimientos, fiebre neutropénica, fiebre, sepsis, enfermedad tiroidea autoinmune, supresión de la médula ósea, náuseas y vómitos y alopecia.

6. RESULTADOS

6.1 Resultados globales de la búsqueda:

Tras la búsqueda inicial con los términos y filtros anteriormente citados se encontraron un total de 50 artículos. De estos, se estudiaron finalmente 11, excluyéndose 39 artículos en total debido a nuestros criterios de exclusión, explicados más detalladamente a continuación.

Nº total de artículos encontrados:	50
Nº de artículos estudiados:	11
Nº de artículos excluidos:	39
Razón por la que se excluyeron:	
Por el contenido del estudio.	35
Por falta de tratamiento estadístico de los datos.	3
Por el método de estudio.	1

Tabla 3.- Resultados de la búsqueda.

6.2 Resultados de los artículos estudiados:

Título	<i>Clinical benefits of autologous haematopoietic stem cell transplantation in type 1 diabetes patients.</i>				
Referencia	[15]	Fecha	2018	NE	II - 1
Método	Ensayo prospectivo, no aleatorizado de fase II, de asignación paralela.				
Población total	40 pacientes con DMT1 (< 6 meses). Se perdió el seguimiento / abandonaron 9*.	Población por grupos	– Grupo estudio: trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (AHSCT) N=20. (N=15)* – Grupo control: insulina N=20. (N=16)*		
Intervención	Células administradas tras acondicionamiento con ciclofosfamida (200mg/kg) y globulina antitimocítica (4'5mg/kg).				
Resultados					
Independencia de la insulina exógena	70% del grupo AHSCT.				
Dosis diaria de insulina	Grupo AHSCT: niveles más bajos a los 3 meses ($p < 0'0001$). Grupo control: no hubo diferencias estadísticamente significativas (NDES). Diferencias significativas entre ambos grupos ($p < 0'01$).				
HbA1c	Disminuyó en ambos grupos durante los tres meses siguientes ($p < 0'001$).				
Péptido C	– Cmáx (valor pico): nivel mucho mayor en el grupo AHSCT a los 48 meses ($p < 0'001$). – AUCC (área bajo la curva del péptido C): niveles más altos en el grupo AHSCT a los 6 meses ($p < 0'01$).				
Efectos adversos	– Neutropenia febril: N=9 (45%). – Supresión de la médula ósea: N=5 (25%). – Náuseas y vómitos: N=11 (55%). – Alopecia: N=19 (95%).				
Notas	* Pacientes que se perdieron / población tras las pérdidas.				

Tabla 4.- Resultados del artículo [\[15\]](#).

Título	<i>Immune response after autologous hematopoietic stem cell transplantation in type 1 diabetes mellitus.</i>				
Referencia	[16]	Fecha	2017	NE	II - 1
Método	Ensayo clínico.				
Población total	18 pacientes con DMT1 (< 6 meses).	Población por grupos	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo estudio: AHSCT N=8. - Grupo control: insulina N=10. 		
Intervención	Células inyectadas tras acondicionamiento con ciclofosfamida (200mg/kg) y globulina antitimocítica de conejo (4'5mg/kg).				
Resultados (12 meses)					
Independencia de la insulina exógena	0%.				
Dosis diaria de insulina	Grupo AHSCT: disminuyó significativamente al año ($p < 0'01$ vs. control; $p < 0'001$ vs. línea basal). Grupo control: NDES ($p > 0'05$).				
HbA1c	Grupo AHSCT: disminuyó significativamente durante 1 año ($p < 0'001$ vs. línea basal). Grupo control: disminuyó significativamente durante 1 año ($p < 0'01$ vs. línea basal).				
Péptido C	<ul style="list-style-type: none"> - Péptido C en ayunas: <ul style="list-style-type: none"> • Grupo AHSCT: valores significativamente mayores ($p < 0'05$ vs. control al año y vs. línea basal). • Grupo control: NDES ($p > 0'05$). - AUCC: <ul style="list-style-type: none"> • Grupo AHSCT: aumentó notablemente ($p < 0'05$ vs. línea basal; $p < 0'01$ vs. control al año). • Grupo control: NDES ($p > 0'05$). 				
Efectos adversos	No especificados (N/E). (0%)				

Tabla 5.- Resultados del artículo [\[16\]](#).

Título	<i>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.</i>						
Referencia	[17]	Fecha	2016	NE	I	EJ	3
Método	Estudio clínico abierto, aleatorizado, piloto.						
Población total	42 pacientes con DMT1.	Población por grupos	<ul style="list-style-type: none"> – Grupo estudio: células madre (células madre mesenquimales + células madre de la médula ósea) N=21. – Grupo control: insulina N=21. 				
Intervención	Se infundieron 60/80 ml de células mesenquimales ($106^8 \times 10^6$ células/kg) + 30/50 ml de células de la médula ósea (1×10^6 células/kg) en 30 min, previa profilaxis con octreotida.						
Resultados							
Independencia de la insulina exógena	0%.						
Dosis diaria de insulina	Grupo SCT (Stem Cells Therapy: terapia con células madre): disminuyó un 29'2% ($p = 0'001$). Grupo control: no varió ($p < 0'01$).						
HbA1c	Grupo SCT: disminuyó significativamente ($p < 0'01$). Grupo control: aumentó significativamente ($p < 0'01$).						
Péptido C	<ul style="list-style-type: none"> – Péptido C en ayunas: <ul style="list-style-type: none"> • Grupo SCT: aumentó en el año siguiente ($p < 0'01$). • Grupo control: NDES (p no significativa). – AUCC: <ul style="list-style-type: none"> • Grupo SCT: aumentó significativamente al año ($p = 0'00012$). • Grupo control: disminuyó significativamente ($p = 0'013$). 						
Efectos adversos	<ul style="list-style-type: none"> – Sangrado: N=1. (4'7%) – Dolor abdominal transitorio durante el trasplante: N=1. (4'7%) – Infecciones de tracto respiratorio superior: N=7. (33'3%) 						

Tabla 6.- Resultados del artículo [\[17\]](#).

Título	<i>Preserved B-cell function in type 1 diabetes by mesenchymal stromal cells.</i>						
Referencia	[18]	Fecha	2015	NE	I	EJ	3
Método	Estudio piloto, aleatorizado, abierto, de un solo centro.						
Población total	20 pacientes con DMT1 (< 3 semanas). Se retiraron 2 durante el seguimiento*.	Población por grupos	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo estudio: células madre mesenquimales (MSC) N=10. (N=9) * - Grupo control: insulina N=10. (N=9) * 				
Intervención	Se extrajeron MSC de la médula ósea de los propios pacientes, se crioconservaron y se administraron $2 \cdot 1 - 3 \cdot 6 \times 10^6$ células/kg en una sola infusión, sin premedicación.						
Resultados							
Requerimiento de insulina exógena	0%.						
Dosis diaria de insulina	NDES entre ambos grupos al año ($p > 0'05$).						
HbA1c	NDES entre ambos grupos al año ($p > 0'05$).						
Péptido C	<ul style="list-style-type: none"> - Péptido C en ayunas: NDES entre ambos grupos al año ($p > 0'05$). - AUCC: <ul style="list-style-type: none"> • Grupo MSC: disminuyó en un año. • Grupo control: aumentó significativamente al año ($p < 0'05$ vs. grupo control). 						
Efectos adversos	No. (0%)						
Notas	* Pacientes que se perdieron / población tras las pérdidas.						

Tabla 7.- Resultados del artículo [\[18\]](#).

Título	<i>Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in new – onset type 1 diabetes: a multicenter analysis.</i>				
Referencia	[19]	Fecha	2014	NE	II - 2
Método	Análisis multicéntrico.				
Población total	65 pacientes con DMT1 (< 6 semanas). Se perdieron 4 tras 6 meses. *	Población por grupos	– Tratamiento con células madre hematopoyéticas (AHSCT) N=65. (N=61) *		
Intervención	Media de $5.8 \pm 0.8 \times 10^6$ células/kg, previo acondicionamiento con ciclofosfamida (200mg/kg durante 4 días) y timoglobulina (2.7 ± 2.4 mg/kg durante 5 días).				
Resultados					
Independencia de la insulina exógena	El 59% de los pacientes.				
Dosis diaria de insulina	Disminuyó significativamente hasta el año ($p < 0.0001$).				
HbA1c	Disminuyó significativamente durante el año después del tratamiento ($p < 0.0001$).				
Péptido C	Aumentó durante los 6 primeros meses del tratamiento ($p < 0.0001$).				
Efectos adversos	<ul style="list-style-type: none"> – Fallecimientos: N=1 (1.5%). – Fiebre neutropénica: N=8 (12.3%). – Fiebre: N=10 (15.3%). – Sepsis: N=1 (1.5%). – Supresión de la médula ósea: N=2 (3%). – Alopecia: N=11 (16.9%). 				
Notas	* Pacientes que se perdieron / población tras las pérdidas.				

Tabla 8.- Resultados del artículo [\[19\]](#).

Título	<i>Effect of a single autologous cord blood infusion on beta – cell and immune function in children with new onset type 1 diabetes: a non randomized, controlled trial.</i>				
Referencia	[20]	Fecha	2014	NE	II - 1
Método	Ensayo no aleatorizado, controlado.				
Población total	17 pacientes con DMT1 (< 1 año). Se perdió un paciente. *	Población por grupos	<ul style="list-style-type: none"> – Grupo estudio: infusión autóloga con sangre del cordón umbilical (UCB) N=7. (N=6)* – Grupo control: insulina N=10. 		
Intervención	Pretratamiento con Manitol (2ml/kg) y Dolantina (1mg/kg) antes de infundir células sanguíneas del cordón umbilical en 50ml.				
Resultados					
Independencia de la insulina exógena	0%.				
Dosis diaria de insulina	NDES entre ambos grupos a los 6 meses ($p = 0'403$) ni 12 meses ($p = 0'820$).				
HbA1c	NDES entre ambos grupos a los 6 meses ($p = 0'429$) ni 12 meses ($p = 0'525$).				
Péptido C	<ul style="list-style-type: none"> – Péptido C: NDES entre ambos grupos a los 6 meses ($p = 0'995$) y 12 meses ($p = 0'228$). – AUCC: NDES entre ambos grupos a los 6 meses ($p = 0'915$) ni 12 meses ($p = 0'244$). 				
Efectos adversos	No. (0%)				
Notas	* Pacientes que se perdieron / población tras las pérdidas.				

Tabla 9.- Resultados del artículo [\[20\]](#).

Título	<i>Autologous umbilical cord blood infusion followed by oral docosahexaenoic acid and vitamin D supplementation for C – peptide preservation in children with type 1 diabetes.</i>						
Referencia	[21]	Fecha	2013	NE	I	EJ	3
Método	Estudio abierto, aleatorizado, piloto.						
Población total	15 pacientes con DMT1.	Población por grupos	<ul style="list-style-type: none"> – Grupo estudio: infusión autóloga de UCB + vitamina D oral + ácido docosahexaenoico (DHA) N=10. – Grupo control: insulina N=5. 				
Intervención	Se infundieron UCB (la mediana fue $1'1 \times 10^7$ células/kg) y se comenzó con vitamina D oral (2000 UI/día) y DHA oral (38 mg/kg/día).						
Resultados							
Independencia de la insulina exógena	0%.						
Dosis diaria de insulina	Grupo UCB: aumentó significativamente al año ($p = 0'004$). Grupo control: p no significativa ($p = 0'63$).						
HbA1c	Grupo UCB: NDES al año ($p = 0'89$). Grupo control: NDES al año ($p = 0'63$).						
Péptido C	<ul style="list-style-type: none"> – Péptido C: <ul style="list-style-type: none"> • Grupo UCB: disminuyó significativamente al año ($p = 0'002$). • Grupo control: p no significativa ($p = 0'063$). – AUCC: <ul style="list-style-type: none"> • Grupo UCB: disminuyó significativamente ($p = 0'004$). • Grupo control: p no significativa ($p = 0'063$). 						
Efectos adversos	Tos: N=1. (10%)						

Tabla 10.- Resultados del artículo [\[21\]](#).

Título	<i>Long term effects of the implantation of Wharton's jelly – derived mesenchymal stem cells from the umbilical cord for newly – onset type 1 diabetes mellitus.</i>						
Referencia	[22]	Fecha	2013	NE	I	EJ	5
Método	Estudio doble ciego, aleatorizado.						
Población total	29 pacientes con DMT1 (≤ 6 meses).	Población por grupos	<ul style="list-style-type: none"> – Grupo estudio: células madre derivadas de la gelatina de Wharton (WJ- MSC) del cordón umbilical N=15. – Grupo control: solución salina en base a la terapia intensiva con insulina N=14. 				
Intervención	Se infundieron 50 ml de la solución de WJ- MSC (grupo estudio) y solución salina (grupo control) de 50ml, con una media de $2'6 \pm 1'2 \times 10^7$ células.						
Resultados							
Independencia de la insulina exógena	El 20%.						
Dosis diaria de insulina	Grupo WJ- MSC: disminuyó significativamente. Grupo control: aumentó. Diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a partir de los 6 meses ($p < 0'001$).						
HbA1c	Grupo WJ- MSC: disminuyó significativamente a partir de los 9 meses ($p < 0'05$). Grupo control: disminuyó.						
Péptido C	Grupo WJ- MSC: aumentó. Grupo control: disminuyó. Diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a partir de los 6 meses ($p < 0'05$).						
Efectos adversos	No. (0%)						

Tabla 11.- Resultados del artículo [\[22\]](#).

Título	<i>Diabetic ketoacidosis at diagnosis influences complete remission after treatment with hematopoietic stem cell transplantation in adolescents with type 1 diabetes.</i>				
Referencia	[23]	Fecha	2012	NE	II - 1
Método	Ensayo clínico prospectivo, fase II.				
Población total	28 pacientes con DMT1 (< 6 meses).	Población por grupos	<ul style="list-style-type: none"> – Cetoacidosis diabética (DKA) en el diagnóstico N=11. – Sin cetoacidosis diabética N=17. Ambos tratados con AHSCT.		
Intervención	Acondicionamiento con ciclofosfamida (50 mg/kg/día los cuatro días anteriores) y globulina antitimocítica de conejo (0'5 mg/kg 5 días antes de la infusión y 1 mg/kg/día los 4 días anteriores).				
Resultados					
Independencia de la insulina exógena	El 53'5%.				
Dosis diaria de insulina	Diferencias significativas entre ambos grupos a los 18 y 24 meses ($p = 0'013$ y $p = 0'019$).				
HbA1c	DKA: disminuyó durante el primer mes, manteniéndose después. Sin DKA: reducción mantenida durante 24 meses ($p = 0'01$).				
Péptido C	DKA: <ul style="list-style-type: none"> – Péptido C: elevaciones significativas a los 18 meses ($p = 0'049$). – AUCC: NDES. Sin DKA: <ul style="list-style-type: none"> – Péptido C en ayunas y AUCC mejoraron al mes ($p < 0'05$). 				
Efectos adversos	N/E. (0%)				

Tabla 12.- Resultados del artículo [\[23\]](#).

Título	<i>Autologous hematopoietic stem cell transplantation modulates immunocompetent cells and improves B – cell function in Chinese patients with new onset of type 1 diabetes.</i>				
Referencia	[24]	Fecha	2012	NE	II - 1
Método	Estudio prospectivo, abierto, no aleatorizado.				
Población total	13 pacientes con DMT1.	Población por grupos	– Tratamiento con AHSCT N=13.		
Intervención	Se infundieron $2'05 - 9'60 \times 10^6$ células CD34 ⁺ /kg previo acondicionamiento con ciclofosfamida (50 mg/kg) y globulina antitimocítica de conejo (2'5 mg/kg) durante los 4 días anteriores al tratamiento.				
Resultados					
Independencia de la insulina exógena	El 23%.				
Dosis diaria de insulina	Disminuyó significativamente a partir de los 3 meses ($p < 0'05$).				
HbA1c	Disminuyó hasta niveles normales a partir de los 3 meses ($p < 0'05$).				
Péptido C	<ul style="list-style-type: none"> – Péptido C en ayunas: aumentó significativamente a los 3, 6 y 24 meses ($p < 0'05$). – AUCC: NDES ($p > 0'05$). 				
Efectos adversos	N/E. (0%)				

Tabla 13.- Resultados del artículo [\[24\]](#).

Título	<i>C – Peptide levels and insulin Independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus.</i>				
Referencia	[25]	Fecha	2009	NE	II – 1
Método	Estudio prospectivo de fase I / II.				
Población total	23 pacientes con DMT1 (6 semanas).	Población por grupos	– Tratamiento con AHSCT N=23.		
Intervención	Tras el acondicionamiento con ciclofosfamida (50 mg/kg/día los cinco días antes del trasplante de células) y globulina antitimocítica (0'5 mg/kg 5 días antes y 1mg/kg/día los cuatro días anteriores a la infusión de células) se infundieron una media de 10'52 x 10 ⁶ células CD34 ⁺ /kg.				
Resultados					
Independencia de la insulina exógena	El 86'9% logró la independencia a la insulina de forma continua (52'1%) o transitoriamente (34'7%).				
Dosis diaria de insulina					
HbA1c	Pacientes con independencia continua: disminuyó significativamente durante 4 años (p < 0'001).				
Péptido C	– AUCC: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con independencia continua: aumentó significativamente durante 3 años (p < 0'001). • Pacientes con independencia transitoria: aumentó significativamente durante 3 años (p < 0'001). 				
Efectos adversos	– Fiebre: N=13. (56'5%) – Enfermedad tiroidea autoinmune: N=1. (4'3%) – Náuseas y vómitos: N=22. (95'6%). – Alopecia: N=23. (100%)				

Tabla 14.- Resultados del artículo [\[25\]](#).

6.3 Eficacia:

El [gráfico 1](#) muestra la eficacia del tratamiento con células madre en la DMT1 obtenida de los artículos estudiados.

En cuatro artículos (tablas [4](#) ^[15], [8](#) ^[19], [12](#) ^[23] y [14](#) ^[25]) la población que consiguió independizarse de la insulina superó el 50%. En dos estudios (tablas [11](#) ^[22] y [13](#) ^[24]) más del 20% de la población logró la independencia de la insulina. Los cinco trabajos restantes (tablas [5](#) ^[16], [6](#) ^[17], [7](#) ^[18], [9](#) ^[20] y [10](#) ^[21]) necesitaron el tratamiento continuado con la insulina (0%).

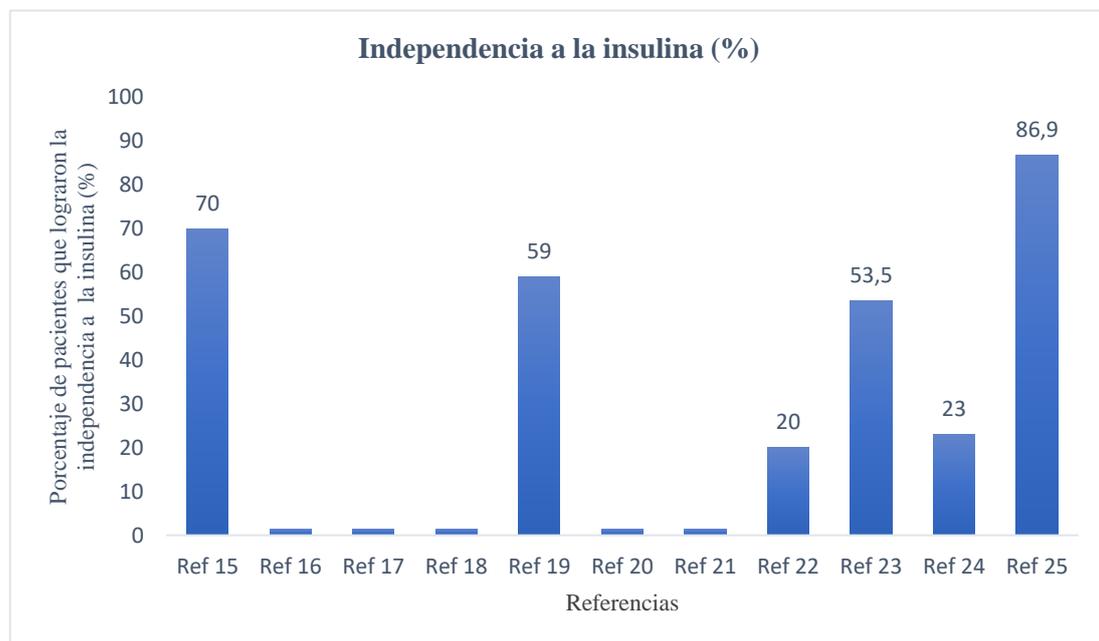


Gráfico 1.- Porcentaje de pacientes que lograron la independencia a la insulina tras el trasplante de células madre.

6.4 Efectos adversos:

Se han analizado únicamente los datos de aquellos estudios que proporcionaban información sobre los EA, siendo los principales los siguientes: fallecimientos, fiebre neutropénica, fiebre, sepsis, enfermedad tiroidea autoinmune, supresión de la médula ósea, náuseas y vómitos y alopecia.

En el [gráfico 2](#) se describen cinco artículos en los que se detallan los EA (tablas [4](#) ^[15], [6](#) ^[17], [8](#) ^[19], [10](#) ^[21] y [14](#) ^[25]); encontramos tres artículos en los que no se observan (tablas [7](#) ^[18], [9](#) ^[20] y [11](#) ^[22]) y hallamos tres artículos que no especifican los EA (N/E) (tablas [5](#) ^[16], [12](#) ^[23] y [13](#) ^[24]).

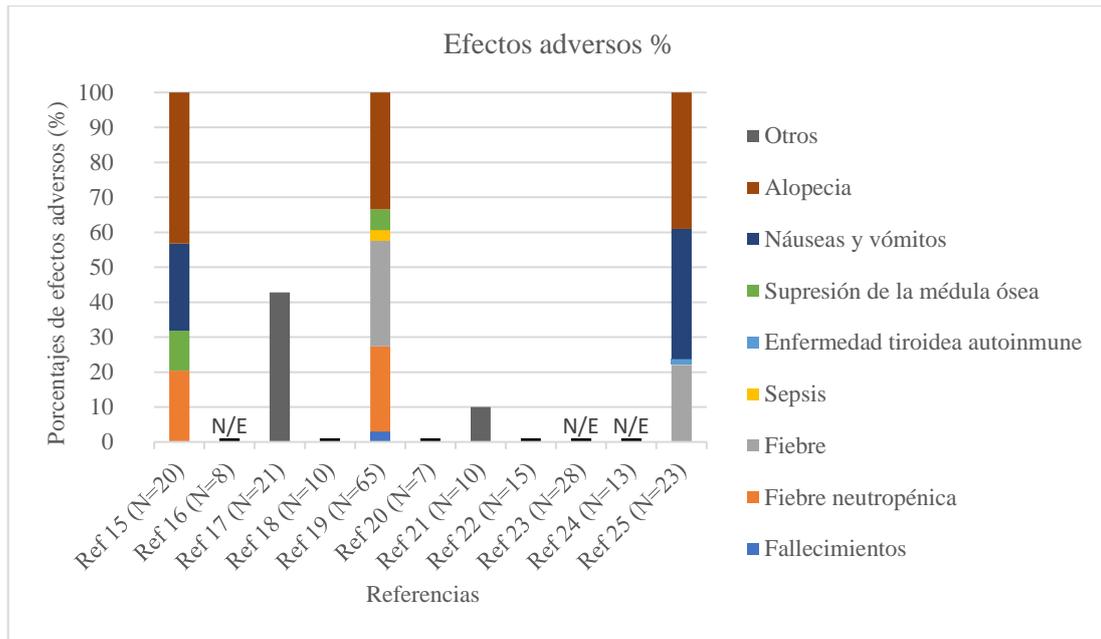


Gráfico 2.- Porcentaje de efectos adversos tras el trasplante de células madre.

Recopilando solo los artículos que especifican los EA, tendríamos una población total de 139 pacientes. En el [gráfico 3](#) se muestran los distintos porcentajes de los EA para esta población total.

Entre los EA más frecuentes encontramos la alopecia (36%) y las náuseas y vómitos (22%), mientras que entre los menos frecuentes hallamos los fallecimientos (1%), la sepsis (1%), la enfermedad tiroidea autoinmune (1%) y la supresión de la médula ósea (5%).

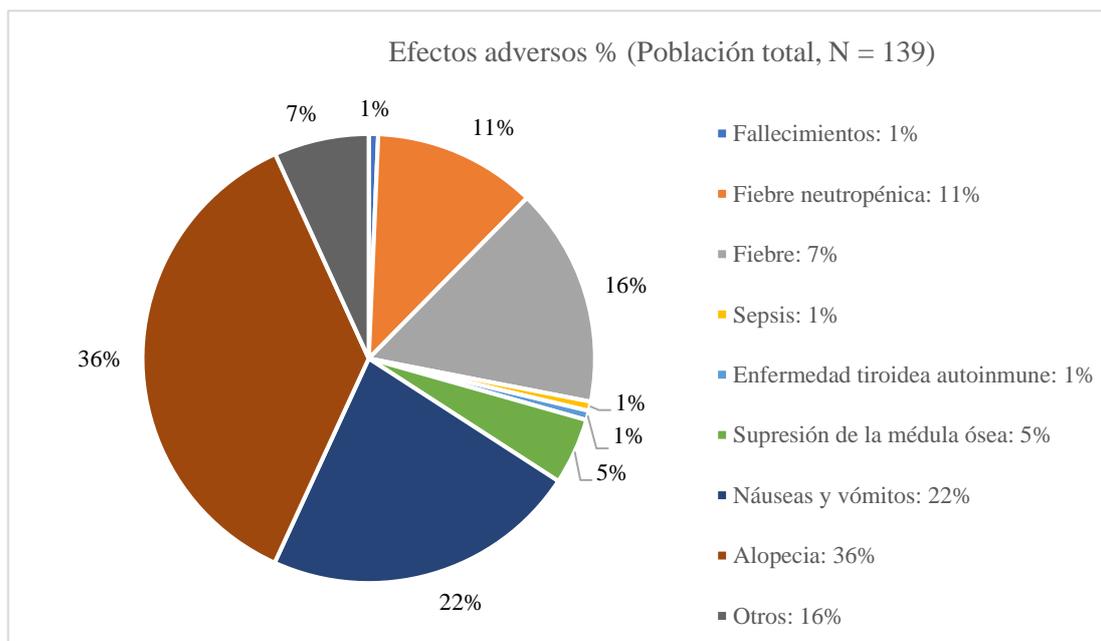


Gráfico 3.- Porcentaje de EA en una población total de 139 pacientes tratados con células madre.

La fiebre (7%), la fiebre neutropénica (11%) y otros (16%), donde agrupamos EA como tos, sangrado, dolor abdominal transitorio e infecciones de tracto respiratorio superior, ocupan los puestos centrales.

7. DISCUSIÓN

La terapia con insulina en la Diabetes Mellitus, pese a reducir los niveles de glucosa, no impide las complicaciones a largo plazo de esta enfermedad, lo cual motiva la investigación de nuevas terapias [\[2, 6\]](#).

El trasplante de células madre es una línea de investigación en desarrollo. Tras encontrar resultados positivos en experimentos con animales, se procedió a llevar a cabo ensayos clínicos [\[12\]](#).

En nuestro trabajo definimos la eficacia del tratamiento con células madre como la independencia a la insulina tras el trasplante de las mismas. No especificamos la duración de la independencia a la insulina, debido a que los resultados encontrados fueron muy heterogéneos, variando desde meses hasta años.

Hallamos esta eficacia en 6 de los artículos estudiados. La mayoría de los estudios restantes, pese a no lograr la independencia total, mostraron una evolución positiva del paciente al conseguir reducir la dosis de insulina diaria requerida (UI/día).

De igual modo, encontramos en los mismos un cambio favorable de los parámetros bioquímicos asociados a esta enfermedad: la HbA1c disminuyó y el péptido C aumentó, siendo valores estadísticamente significativos respecto a los basales, en los artículos de las tablas [8 \[19\]](#), [12 \[23\]](#), [13 \[24\]](#) y [14 \[25\]](#). Igualmente, fueron diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control en las tablas [4 \[15\]](#) y [11 \[22\]](#).

El 83% de los ensayos que han mostrado ser eficaces (5 de 6) se han llevado a cabo con el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (AHSCT), correspondiendo el 17% restante al tratamiento con células madre mesenquimales (MSC). Estos resultados son compatibles con el estudio de El-Badawy y El-Badri [\[26\]](#).

Es de mencionar que en algunos artículos la eficacia no presenta resultados estadísticamente significativos debido al tamaño de la muestra, tal es el caso en el trasplante con células del cordón umbilical, puesto que pocos pacientes conservan sangre del mismo [\[21\]](#).

De forma interesante, un artículo asoció la eficacia terapéutica de las células madre HSC a un descenso de la expansión y función de las células Th1 y Th17 [\[16\]](#).

Cabe destacar que el grupo de Voltarelli et al. utiliza como criterio de inclusión de la población en sus ensayos clínicos aquellos pacientes con diagnóstico reciente de DMT1 y sin antecedentes de cetoacidosis diabética. Esto se explica, porque de esta manera, se preserva la funcionalidad de las células β [\[12, 27\]](#).

Respecto a la cetoacidosis, el grupo de Gu et al. muestra cómo afecta la misma a la terapia con células madre. Estudia en paralelo dos grupos: uno con cetoacidosis y otro sin cetoacidosis. Los pacientes con cetoacidosis diabética en el momento del diagnóstico presentaron una respuesta más tardía al tratamiento con AHSCT y precisaron dosis mayores de insulina exógena. Asimismo, se relaciona la aparición de cetoacidosis en el diagnóstico con una menor recuperación de las células β , lo cual apoya el criterio utilizado previamente por Voltarelli et al. [\[23\]](#).

Considerando esto, los resultados heterogéneos respecto a la eficacia del tratamiento en los distintos artículos podrían ser debidos a: a) haber incluido pacientes cuya DMT1 no hubiese sido de reciente diagnóstico, o con cetoacidosis previa, b) a la intervención en sí misma (número de células y/o premedicación) y c) a la propia efectividad del tratamiento (el uso de las células madres del cordón umbilical fueron menos eficaces que el uso de las células madre hematopoyéticas) [\[20\]](#).

Respecto a los efectos adversos, los resultados mostraron que más del 50% de los pacientes que se sometieron al tratamiento con células madre sufrieron EA. Si bien un 7'19% de los pacientes sufrió EA graves (fallecimiento, sepsis, enfermedad tiroidea autoinmune y supresión de la médula ósea), más de la mitad de los EA sufridos fueron leves (alopecia y náuseas y vómitos).

La posibilidad de padecer EA graves hizo que pacientes a los que se les ofreció inicialmente la oportunidad de recibir este tratamiento la rechazaran.

La seguridad que muestra esta terapia contrarresta con las complicaciones a largo plazo de esta enfermedad a las que la insulina exógena no puede hacer frente [\[2\]](#).

Peng et al. muestran el potencial de las células madre para tratar tanto la DM como las complicaciones de esta enfermedad [\[28\]](#).

Igualmente, Voltarelli et al. demostraron que los pacientes con una reserva mayor de células β , reflejada con unos niveles elevados de péptido C, experimentaron menos complicaciones microvasculares que los que presentaron niveles de péptido C bajos [\[27\]](#).

Hasta hoy, el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas ha demostrado ser la única intervención terapéutica que consigue una remisión total y de larga duración de la enfermedad. Sin embargo, antes de que esta terapia se convierta en la línea de tratamiento estándar de la DMT1 es necesario el diseño de ensayos aleatorizados, en pacientes con DMT1 crónica, con un tamaño de muestra adecuado y un mayor seguimiento de la población. Igualmente es importante investigar para profundizar en su mecanismo de acción [\[29\]](#).

8. CONCLUSIONES

1. El trasplante con células madre hematopoyéticas es más eficaz que el de las células madre mesenquimales y del cordón umbilical.
2. La terapia con células madre en DMT1 es segura en términos de efectos adversos.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes — 2019. Diabetes Care [Internet]. 2019 [consultado 4 Abr 2019]; 42(1):S13–28. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30559228>
2. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2017 [consultado 4 Abr 2019]; 3:17016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28358037>
3. Ding L, Xu Y, Liu S, Bi Y, Xu Y. Hemoglobin A1c and diagnosis of diabetes. J Diabetes [Internet]. 2018 [consultado 5 Abr 2019]; 10(5):365–72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29292842>
4. Pujia A, Gazzaruso C, Montalcini T. An update on the potential role of C-peptide in diabetes and osteoporosis. Endocrine [Internet]. 2017 [consultado 5 Abr 2019]; 58(3):408–12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28374151>
5. The IDF Diabetes Atlas, 8th Edition [Internet]. International Diabetes Federation. 2017 [consultado 7 Abr 2019]. Spain Country report 2017 & 2045. Disponible en: <https://reports.instantatlas.com/report/view/704ee0e6475b4af885051bcec15f0e2c/ESP>
6. Arana M, Kumar A, Ashwathnarayan A, Atari M, Barajas M. Type 1 Diabetes Treatments Based on Stem Cells. Curr Diabetes Rev [Internet]. 2018 [consultado 3 Mar 2019]; 14(1):14–23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28595528>
7. Biehl JK, Russell B. Introduction to Stem Cell Therapy. J Cardiovasc Nurs [Internet]. 2009 [consultado 2 Mar 2019]; 24(2):98–103. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19242274>
8. Nelson TJ, Behfar A, Yamada S, Martinez-Fernandez A, Terzic A. Stem Cell

- Platforms for Regenerative Medicine. Clin Transl Sci [Internet]. 2009 [consultado 3 Mar 2019]; 2(3):222–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19779576>
9. Mata-Miranda M, Vázquez-Zapién GJ, Sánchez-Monroy V. Generalidades y aplicaciones de las células madre. Perinatol Reprod Hum [Internet]. 2013 [consultado 3 Mar 2019]; 27(3):194–9. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-53372013000300009
 10. van de Ven C, Collins D, Bradley MB, Morris E, Cairo MS. The potential of umbilical cord blood multipotent stem cells for nonhematopoietic tissue and cell regeneration. Exp Hematol [Internet]. 2007 [consultado 3 Mar 2019]; 35(12):1753–65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17949892>
 11. Thakkar UG, Vanikar A V., Trivedi HL. Stem cells: An emerging novel therapeutic for type-1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2017 [consultado 7 Mar 2019]; 130:130–2. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822717302826>
 12. Voltarelli JC, Couri CEB, Stracieri ABPL, Oliveira MC, Moraes DA, Pieroni F, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Type 1 Diabetes. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 2008 [consultado 9 Mar 2019]; 1150(1):220–9. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1196/annals.1447.048>
 13. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. Rev Chil infectología [Internet]. 2014 [consultado 15 Mar 2019]; 31(6):705–18. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000600011&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. AEMPS. 2015 [consultado 15 Mar 2019]. Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV->

[H/NRA-SEFV-H/notificaSospechas-RAM-profSanitarios.htm#NSRAPS que RAM](http://H/NRA-SEFV-H/notificaSospechas-RAM-profSanitarios.htm#NSRAPS_que_RAM)

15. Gu B, Miao H, Zhang J, Hu J, Zhou W, Gu W, et al. Clinical benefits of autologous haematopoietic stem cell transplantation in type 1 diabetes patients. *Diabetes Metab* [Internet]. 2018 [consultado 15 Mar 2019]; 44(4):341–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29331269>
16. Ye L, Li L, Wan B, Yang M, Hong J, Gu W, et al. Immune response after autologous hematopoietic stem cell transplantation in type 1 diabetes mellitus. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2017 [consultado 15 Mar 2019]; 8(1):90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28420440>
17. Cai J, Wu Z, Xu X, Liao L, Chen J, Huang L, et al. 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* [Internet]. 2016 [consultado 18 Mar 2019]; 39(1):149–57. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26628416>
18. Carlsson P-O, Schwarcz E, Korsgren O, Le Blanc K. Preserved β -Cell Function in Type 1 Diabetes by Mesenchymal Stromal Cells. *Diabetes* [Internet]. 2015 [consultado 19 Mar 2019]; 64(2):587–92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25204974>
19. D’Addio F, Valderrama Vasquez A, Ben Nasr M, Franek E, Zhu D, Li L, et al. Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation in New-Onset Type 1 Diabetes: A Multicenter Analysis. *Diabetes* [Internet]. 2014 [consultado 20 Mar 2019]; 63(9):3041–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24947362>
20. Giannopoulou EZ, Puff R, Beyerlein A, von Luetlichau I, Boerschmann H, Schatz D, et al. Effect of a single autologous cord blood infusion on beta-cell and immune function in children with new onset type 1 diabetes: a non-randomized, controlled trial. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2014 [consultado 21 Mar 2019]; 15(2):100–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24102806>

21. Haller MJ, Wasserfall CH, Hulme MA, Cintron M, Brusko TM, McGrail KM, et al. Autologous Umbilical Cord Blood Infusion followed by Oral Docosahexaenoic Acid and Vitamin D Supplementation for C-Peptide Preservation in Children with Type 1 Diabetes. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2013 [consultado 22 Mar 2019]; 19(7):1126–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23611977>
22. Hu J, Yu X, Wang Z, Wang F, Wang L, Gao H, et al. Long term effects of the implantation of Wharton’s jelly-derived mesenchymal stem cells from the umbilical cord for newly-onset type 1 diabetes mellitus. *Endocr J* [Internet]. 2013 [consultado 22 Mar 2019]; 60(3):347–57. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154532>
23. Gu W, Hu J, Wang W, Li L, Tang W, Sun S, et al. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Influences Complete Remission After Treatment With Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 [consultado 23 Mar 2019]; 35(7):1413–9. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc11-2161>
24. Li L, Shen S, Ouyang J, Hu Y, Hu L, Cui W, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Modulates Immunocompetent Cells and Improves β -Cell Function in Chinese Patients with New Onset of Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 [consultado 23 Mar 2019]; 97(5):1729–36. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22419704>
25. Couri CEB, Oliveira MCB, Stracieri ABPL, Moraes DA, Pieroni F, Barros GMN, et al. C-Peptide Levels and Insulin Independence Following Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus. *JAMA* [Internet]. 2009 [consultado 24 Mar 2019]; 301(15):1573–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19366777>
26. El-Badawy A, El-Badri N. Clinical Efficacy of Stem Cell Therapy for Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. Quaini F, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 [consultado 8 Abr 2019]; 11(4):e0151938. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27073927>

27. Voltarelli JC, Couri CEB, Stracieri ABPL, Oliveira MC, Moraes DA, Pieroni F, et al. Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus. JAMA [Internet]. 2007 [consultado 8 Abr 2019]; 297(14):1568–76. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17426276>
28. Peng BY, Dubey NK, Mishra VK, Tsai F-C, Dubey R, Deng W-P, et al. Addressing Stem Cell Therapeutic Approaches in Pathobiology of Diabetes and Its Complications. J Diabetes Res [Internet]. 2018 [consultado 10 Abr 2019]; 2018:7806435. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30046616>
29. van Megen KM, van 't Wout E-JT, Forman SJ, Roep BO. A Future for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Type 1 Diabetes. Front Immunol [Internet]. 2018 [consultado 15 Abr 2019]; 9:690. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29696017>