



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**CÉLULAS MADRE COMO TRATAMIENTO EXPERIMENTAL
DE DIABETES MELLITUS.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

EMERSON JONATHAN RICO BARRÓN

TUTORA: Esp. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA

ASESOR: Dr. LUIS FERNANDO JACINTO ALEMÁN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradezco:

A Dios por ponerme en este camino, por acercarme a las personas que me han rodeado durante mi vida y que hoy forman y formarán parte de mí y de mi felicidad. Por estar incondicionalmente donde quiera que esté y forjar este camino para mí.

A mis padres que sin duda son el pilar de esta carrera profesional y de mi formación como ser humano; Gracias por todo el apoyo que me han brindado toda la vida, por la educación que me han dado, por los valores que me han inculcado, por llevarme paso a paso en cada etapa difícil y nunca dejarme caer ante las adversidades, por enseñarme ser una persona productiva y saber respetar a los demás, por amarme, por consolarme, indudablemente necesitaría muchísimas hojas mas para poder decirles todo el agradecimiento y cariño que les tengo pero lo resumiré diciendo que los amo con todo mi ser muchas gracias por ser mis padres.

A mi hermanita que desde que llego al mundo ha llenado de felicidad nuestras vidas y le ha puesto esa chispa que hace falta a cada cosa. A ti te agradezco por quererme y apoyarme tal y como lo haces siempre y en cada momento que lo he necesitado por ser mi confidente y por ser mi amiga y enseñarme que siempre estarás conmigo en cualquier circunstancia. Te amo brendis.

A mi esposa que me ha enseñando a ser una mejor persona día con día y esforzarme a cada paso por salir adelante, por ayudarme y apoyarme en cualquier momento, por amarme, por soportarme, por respetarme y sobre todo por darme la dicha más grande del mundo: ser papá. Te amo esposita.

A Matías que aunque todavía no está conmigo ya está en mi corazón y que me motiva para poder superarme para poder ser mejor para él y para mi familia te amo hijo y lo hare toda la vida gracias por hacerme tan feliz.

A mis suegros que me han abierto las puertas de su casa y me han recibido como si fuera uno más de ellos, gracias por estos meses que me han permitido estar con ustedes y brindarnos todo su apoyo muchas gracias.

A mis tíos, en especial a mi tía Luz Ma. Y a mi tío Hugo que han sido un gran apoyo para mí en esta última etapa de mi vida. Gracias por el apoyo y por enseñarme que no hay barrera alguna que nos pueda detener cuando hay convicción y entrega, los quiero mucho.

A mis amigos que sin duda han formado parte esencial de la persona que soy ahora, gracias por enseñarme todos mis defectos pero sobre todo por enseñarme a corregirlos, gracias por esos momentos de alegría, de convivencia, de stress, de tristeza, de incertidumbre, de diversión pero muchas gracias por ser mis amigos los adoro, son los mejores amigos que pude haber encontrado. Ray, Daniel, Puchi, Karla, Paola, Suly, Iván, Jorge, Christopher.

A mis profesores gracias por brindarme todos sus conocimientos y valores que han hecho de mí un buen profesional, con buenos valores éticos y morales respetando y tratando con dignidad a nuestros semejantes.

Agradezco de manera especial a mi tutora la Esp. Luz del Carmen González García y a los profesores del seminario que me orientaron paso a paso durante este proceso de titulación y me dieron las herramientas necesarias para poder realizar mi tesina y un buen examen profesional.

A todos y cada una de las personas que hicieron posible que concluyera uno de los proyectos de mayor importancia en mi vida. Muchísimas gracias.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.	6
Antecedentes históricos de la investigación con células madre.	8
CAPÍTULO I	
DEFINICIÓN, SITIOS DE OBTENCIÓN Y TIPOS DE CÉLULAS MADRE EN EL SER HUMANO.	14
1. Definición de células madre.	15
2. Clasificación de las células madre según su potencial de diferenciación.	15
2.1 Células madre totipotentes.	15
2.2 Células madre pluripotentes.	16
2.3 Células madre multipotentes.	16
2.4 Células madre unipotentes.	17
3. Tipos de células madre según su sitio de obtención.	17
3.1 Células madre embrionarias.	17
3.1.1 Células madre germinales o fetales.	18
3.1.2 Células madre de los teratomas o teratocarcinomas.	18
3.2 Células madre adultas (órgano específicas).	19
3.2.1 Células madre hematopoyéticas.	20
3.2.2 Células madre mesenquimales.	21
CAPÍTULO II GENERALIDADES DE LA DIABETES MELLITUS.	22
4. Anatomía y fisiología del páncreas.	23
5. Partes anatómicas del páncreas.	25
6. Función del páncreas.	26
7. Definición de insulina.	29
7.1 Funciones de la insulina.	29
7.2 Tipos de insulina.	30
8. Definición de diabetes mellitus.	32
8.1.1 Diabetes mellitus tipo I (insulinodependiente).	32
8.1.1.1 Cuadro clínico.	35
8.1.2 Diabetes mellitus tipo II (no insulinodependiente).	36
8.1.2.1 Cuadro clínico.	37

CAPÍTULO III

TRATAMIENTO EXPERIMENTAL DE DIABETES MELLITUS CON CÉLULAS MADRE.	39
9. Tratamiento de diabetes mellitus tipo I (insulinodependiente) con células madre.	40
9.1 Sitios de obtención de células madre.	40
9.1.1 Medula ósea.	40
9.1.2 Dientes deciduos.	42
9.1.3 Tipos de células en las que se pueden diferenciar las células madre dentales.	42
9.2 Aislamiento de células madre.	44
9.3 Criopreservación.	46
9.3.1 Formación de cristales de hielo durante la congelación del agua.	46
9.4 Inmunosupresión del paciente candidato al trasplante.	47
9.4.1 Ciclofosamida: Farmacocinética y farmacodinamia.	47
9.5 Implantación de células madre.	49
9.6 Estudio de resultados de implantación de células madre.	49
9.7 Efectos adversos del tratamiento.	52
9.8 Alternativas al tratamiento con células madre.	53
9.8.1 Dispositivo inteligente para suministrar insulina.	53
10. Tratamiento de diabetes mellitus tipo II (no insulinodependiente) con células madre.	54
10.1 Oxigenoterapia hiperbárica.	54
10.1.1 Criterios de exclusión.	56
10.2 Obtención e implantación de las células madre.	56
10.3 Resultados de la implantación de células madre.	57
CONCLUSIONES.	58
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	60



INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad con gran incidencia que afecta al mundo entero. En México más del 10% de la población es afectada por esta alteración causada por múltiples factores como la genética, la obesidad, el stress y el sedentarismo.

Esta enfermedad cobra millones de vidas al año y causa un deterioro considerable en la calidad de vida de las personas que la padecen, debido a los trastornos sistémicos que esta ocasiona.

Actualmente la diabetes mellitus es tratada con distintos fármacos que logran junto con una buena dieta y actividad física adecuada, controlar los niveles de glucosa en sangre. Estos tratamientos son efectivos si son seguidos rigurosamente sin embargo la necesidad de encontrar una cura definitiva a esta alteración a llevado al ser humano a realizar diversos tratamientos que lamentablemente no han resultado tal y como se esperaba, o superan las expectativas económicas de la mayoría de la población que padece esta enfermedad.

Las células madre son una gran esperanza para la cura integral de la diabetes mellitus. Estudios recientes nos han demostrado que los trasplantes autologos de células madre han dado en algunos casos resultados asombrosos en el tratamiento de esta enfermedad llegando a eliminar por completo la necesidad de insulina inyectada en diabéticos tipo I, así como la liberación de medicamento para controlar los niveles de glucosa en sangre de diabéticos tipo II e incluso evitar la amputación de extremidades inferiores en pacientes en donde ya no había esperanza de conservarlas.



Recientemente las células madre fueron descubiertas en el tejido pulpar de los dientes temporales y permanentes del ser humano, y son integradas al campo de la medicina regenerativa con una gran expectativa para el tratamiento de diversas enfermedades que anteriormente no se imaginaria que podrían ser curadas.

Es por esto que el odontólogo debe de integrarse a estos avances tecnológicos que sin duda alguna contribuirán y beneficiaran no solo a pacientes con diabetes mellitus si no a cualquier tipo de paciente que presente una enfermedad que pueda ser tratada por nuestras propias células madre.

Este texto va orientado al personal médico odontológico y a pacientes que deseen conocer una nueva alternativa de tratamiento para esta enfermedad, que a pesar de que esta en una fase experimental ha demostrado ser hasta el momento el único tratamiento que ha podido regular los niveles de glucosa en sangre en el paciente diabético sin la necesidad de medicamentos o de insulina, y que en un futuro podrá ser una realidad utilizando también las células madre obtenidas de nuestros dientes o los de nuestros hijos.



ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA INVESTIGACIÓN CON CÉLULAS MADRE.

El primer dato médico del uso de las células madre se remonta hace casi un siglo cuando médicos administraron médula ósea rico en células madre por la boca a pacientes con anemia o leucemia. A pesar de este intento de cura para proporcionar esas condiciones fallidas, los científicos eventualmente fueron capaces de demostrar que ratones con defectos de médula ósea podrían ser restablecidos a una salud absoluta con un trasplante de médula ósea tomada de un ratón sano. Naturalmente, esto sugirió que la médula ósea podría ser trasplantada de un humano a otro.

Este proceso conocido como "trasplante alogénico" fue intentado por primera vez en humanos en Francia en la década de los cincuentas. Pacientes con leucemia a los cuales se les dieron dosis de radiación, seguido de infusiones de médula ósea. En muchos casos, sus cuerpos hicieron nueva médula y empezaron a producir células blancas y rojas, pero todos los pacientes eventualmente murieron por infecciones o reincidió el cáncer. Cerca de 200 trasplantes fueron perfeccionados desde los 50's, y los 60's, pero sin éxitos extensos. Sin embargo, los trasplantes que se hacían entre donadores gemelos fueron de bastante éxito y así esto sirvió como fundamento para continuar las investigaciones clínicas.

Conseguir receptores para aceptar y utilizar médula ósea donada fue obviamente un reto. En 1958, científicos de Francia como Jean Dausset identificaron la razón del rechazo, encontraron que proteínas especializadas existen en la superficie de la membrana celular en cada cuerpo.



Esos marcadores de superficie fueron denominados "human leukocyte antigen" ó antígenos leucocitarios humanos llamado HLA, son esos marcadores que hacen esto posible para que el sistema inmune determine que acepta y que no acepta en el cuerpo. Cuando el sistema inmune encuentra marcadores extraños o antígenos, en una célula, éste genera anticuerpos y otras sustancias para destruir lo que percibe como un invasor. Las enfermedades causadas por bacterias, virus, células cancerígenas, y materia extraña que envuelve la piel se encuentran entre los "invasores" que el sistema inmune está diseñado para detectar y erradicar.

En 1973 Médicos del hospital de Nueva York Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, realizaron el primer trasplante de médula ósea de un donador no relacionado el cual fue donado a un niño de 5 años de edad con síndrome de inmunodeficiencia combinada severa, una rara, y usualmente fatal enfermedad genética en el cual el cuerpo no se puede defender contra agentes externos. Le fueron dadas 6 infusiones exitosamente de médula, seis de las cuales no fueron totalmente aceptadas, y en la séptima finalmente fue aceptado del donador, y así se pudo restaurar los niveles normales de las células rojas y blancas.

Esos trasplantes de médula ósea tempranos básicamente mejoraron en los receptores por las células madre que contenían la médula ósea. Esas células madre fueron a trabajar a los huesos de los receptores creando una médula ósea saludable, la cual es necesaria para la producción de glóbulos blancos y rojos.

Sobre los pasados 30 años, el uso de la médula ósea rica en células madre, así como la sangre de cordón rico en células madre, ha demostrado una ser una opción para tratar enfermedades hematopoyéticas o relacionadas, cáncer, y especialmente leucemia mieloide, Hodgkin´s, y otros linfomas, y más



recientemente, mieloma múltiple. Esta propuesta también ha sido usada para tratar enfermedades como tumores sólidos, cáncer de seno, y enfermedades de células falciformes, talasemias, esclerosis múltiple progresiva, esclerodermia sistémica, lupus eritematoso, y artritis reumatoide severa.

Las células madre extraídas del cordón umbilical parecen llevar muy bajo riesgo de rechazo o de causar un efecto adverso. En más de 150 pacientes tratados en la que se aplicaron células madre de cordón umbilical fueron monitoreados durante 3 años por el Steenblock Institute, no hubo reporte de reacción -los factores de crecimiento que contienen los viales de las células madre causaron en algunos pacientes leve temblor muscular, pero este efecto secundario desapareció una vez que en el laboratorio responsable comenzaron a filtrar las células de estos factores de crecimiento en la fase final del proceso de cultivación.

En 1998, James Thomson (Universidad de Wisconsin - Madison) aislaron células de la masa celular interna de embriones, y desarrolló las primeras líneas de células madre embrionarias. En el mismo año, John Gearhart (Johns Hopkins University) reporta el aislamiento de células germinales de las células en el tejido gonadal fetal (células germinales primordiales).

En el año 2000 científicos descubrieron que la manipulación de los tejidos de ratones podían producir diferentes tipos de células. Estos descubrimientos fueron interesantes para el campo de la investigación con células madre, esperando tener un mayor control científico sobre la diferenciación y la proliferación.

En el año 2002 se cultivan células neuronales adultas a partir de células madre embrionarias.



El Dr. Songtao Shi, Investigador del Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos, identificó en el 2003 células madre adultas en los dientes primarios de su hija de 6 años. Este tipo de células están siendo investigadas por su habilidad para tratar terapéuticamente enfermedades como infartos, regeneración de huesos y se presenta como una posible solución a problemas neuronales como el Alzheimer, Parkinson y lesiones de la médula espinal.¹

En el 2004 es inducida la diferenciación de células madre neuronales a partir de células madre de cordón umbilical y células madre hematopoyéticas.

En el año 2006 fueron aisladas células madre embrionarias humanas derivadas de blastómeros únicos y en enero de 2007 también del líquido amniótico en humanos y ratones.

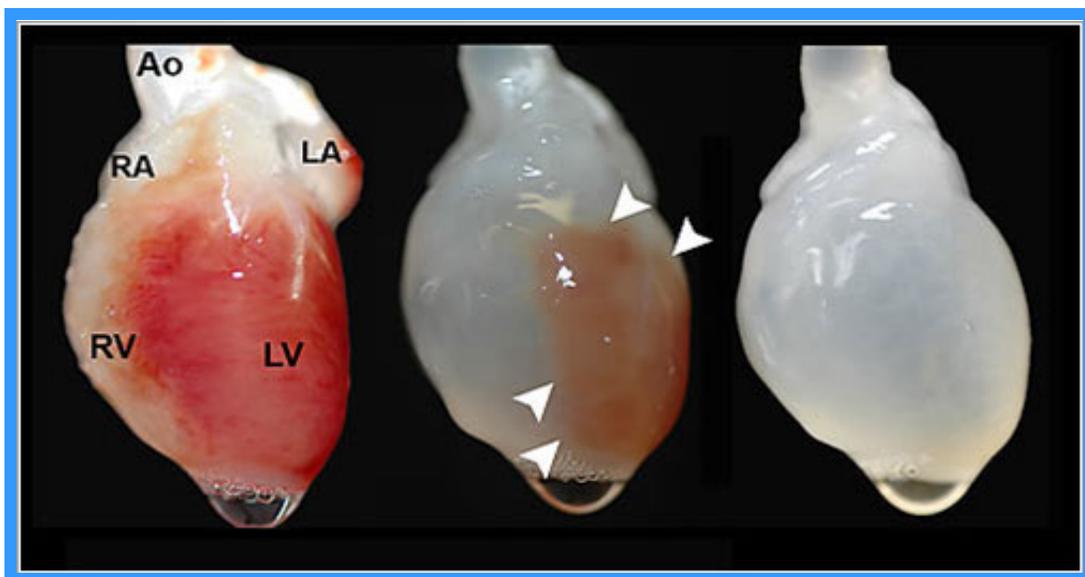
En el año 2008 Chung y colaboradores, informaron los aislamientos exitosos de células madre embrionarias a partir del blastocito, sin producir la destrucción del embrión.²

Hoy en día, el uso del cordón umbilical está permitido en Estados Unidos sólo para enfermedades como la leucemia y anemia (procesos hematopoyéticos). Esto refleja una creencia entre más científicos y médicos acerca de que el cordón umbilical, está limitado a las células de la sangre y las inmunes. Esto comúnmente mantuvo la noción de que las células madre del cordón umbilical pueden ayudar a mejorar muchas enfermedades neurológicas, oculares, y desórdenes circulatorios, también, pero estas pruebas son tentativas y no están todavía recopiladas lo suficiente para convencer a la FDA para aprobar su uso en enfermedades no hematopoyéticas.

Por lo tanto, por el momento las personas están buscando tratamiento de células madre con sangre de cordón umbilical, para trastornos neuronales, oculares, circulatorios, por lo que deben viajar a otros países como Estados Unidos y Brasil para conseguir el tratamiento.³

Actualmente se encuentra en estudio otra muy asombrosa y revolucionaria técnica, basada en la implantación de células madre extraídas de los dientes de leche de los niños, las cuales a través de un proceso denominado “whole decellularization procedure”, que podría traducirse como des-celularización total, pueden llegar incluso a crear un nuevo corazón.

En este método y mediante técnicas especializadas, se logra “limpiar” por completo de células un órgano ajeno, dejando una especie de molde de tejido extracelular en el que se inyectan las células madre; éstas empiezan a multiplicarse y a generar tejido funcional, logrando que después de un tiempo el órgano empiece a funcionar sin las desventajas de un órgano trasplantado de manera tradicional.



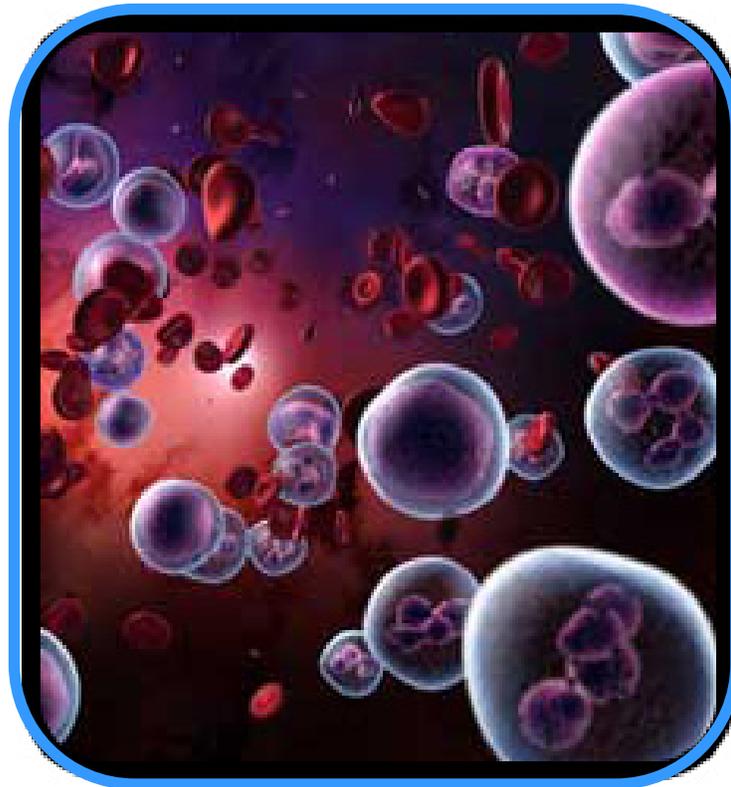
Corazón in vitro.³³



Esta técnica fue desarrollada por el Dr. Rubén Argüero Sánchez quién hace mas de 20 años hizo el primer trasplante de corazón en México. La novedosa técnica con células madre ya ha sido utilizada en varios hospitales del país y ha alargado la esperanza de vida de más de 100 pacientes. Médicos y especialistas del mundo entero han venido a observar el trabajo del Dr. Argüero para replicar la técnica en sus respectivos países.^{4, 46, 47,48}

CAPÍTULO I

DEFINICIÓN, SITIOS DE OBTENCIÓN Y TIPOS DE CÉLULAS MADRE EN EL SER HUMANO.



Células madre ³⁴



Definición de células madre:

En documentos especializados se les denomina en inglés stem cells traduciéndose como "células troncales". Célula madre o stem cell se define como una célula totipotente/pluripotente o multipotente, capaz de generar uno o más tipos de células diferenciadas, y que además posee la capacidad de auto renovación, es decir, de producir más células madre.

La mayoría de tejidos de un individuo adulto posee una población específica propia de células madre que permite su renovación periódica cuando se produce algún daño tisular. Algunas células madre son capaces de diferenciarse en más de un tipo celular, otras se cree que son precursoras de las células del tejido en el que se encuentran, también existen otras células madre que habitualmente no se dividen, pero en condiciones particulares pueden proliferar y regenerar un tejido.^{5, 6.}

Clasificación de las células madre según su potencial de diferenciación

La potencialidad representa la capacidad y posibilidades de diferenciación de las células, y se manifiesta en el ámbito natural de acuerdo con el orden de su desarrollo. De acuerdo con su potencial de diferenciación las células madre se han clasificado en:

Totipotentes, pluripotentes, multipotentes y unipotentes.

Células madre Totipotentes:

Pueden crecer y formar un organismo completo, tanto los componentes embrionarios (como por ejemplo, las tres capas embrionarias, el linaje



germinal y los tejidos que darán lugar al saco vitelino), como los extraembrionarios (placenta).

Es decir cualquier célula totipotente colocada en el útero de una mujer tiene la capacidad de originar un feto y un nuevo individuo.⁵

Estas células en condiciones apropiadas son capaces de formar un individuo completo, pues pueden producir tejido embrionario y extraembrionario. Así en el ciclo evolutivo post fecundación el cigoto u ovulo fertilizado se considera una célula totipotente, capaz de dar origen a todo el organismo.²

Células Madre Pluripotentes:

Capaces de producir la mayor parte de los tejidos de un organismo. Aunque pueden producir cualquier tipo de célula del organismo, no pueden generar un embrión.⁵

Una célula Pluripotente no puede formar un organismo completo, pero puede formar cualquier célula proveniente de los tres linajes embrionarios por su gran potencial de diferenciación y su pluripotencia le permite cultivarse tanto in vivo, que es incorporar células madre directo en la zona a regenerar, como in vitro en los cultivos de laboratorio.²

Células madre multipotentes:

Son aquellas que sólo pueden generar células de su propia capa o linaje embrionario de origen. Éstas también llamadas células madre órgano-específicas son capaces de originar las células de un órgano concreto en el embrión y también en el adulto. Un ejemplo de este tipo de células son las contenidas en la médula ósea, las cuales son capaces de generar todos los tipos celulares de la sangre y del sistema inmune.



Estas células madre existen en muchos más órganos del cuerpo humano como la piel, grasa subcutánea, músculo cardíaco y esquelético, cerebro, retina y páncreas.

Se han logrado cultivar (multiplicar) estas células tanto in-vitro (en el laboratorio), como in-vivo (en un modelo animal), utilizándolas para la reparación de tejidos dañados.⁵

Células madre unipotentes:

Del latín unus, que significa uno. Es una célula que puede formar otras células hijas que se diferencian a lo largo de una única línea celular.²

Pueden formar únicamente dos tipos de células madre:

- Laquiosis: Célula madre muy rugosa que contienen ribosomas.
- Enbofilosis: Célula lisa que contiene un líquido especial llamado vasiofelina, que ayuda a que el cuerpo no endurezca en la reproducción de las células madre.⁵

Tipos de células madre según su sitio de obtención

En los seres humanos, las células madre se clasifican en dos grupos: células madre embrionarias y células madre adultas u órgano-específicas.

Células madre embrionarias:

Derivan de la masa celular interna del embrión en el estadio de blastocito (7-14 días) y son totipotentes/pluripotentes. A partir de ellas, y tras muchas divisiones celulares, surgirán con las que forman parte del tejido especializado. Sin embargo, aunque las células de la masa celular interna del blastocito son pluripotentes, no son en sí mismas células madre dentro



del embrión, porque éstas no se mantienen indefinidamente como tales en condiciones in vivo, sino que se diferencian sucesivamente en los diversos tipos celulares durante la fase intrauterina. Lo que ocurre es que cuando se extraen del embrión y se cultivan bajo ciertas condiciones in vitro, estas se convierten en células "inmortales" dotadas de esas 2 propiedades mencionadas: auto renovación y pluripotencia, características importantes para poder ser utilizadas en terapia celular.

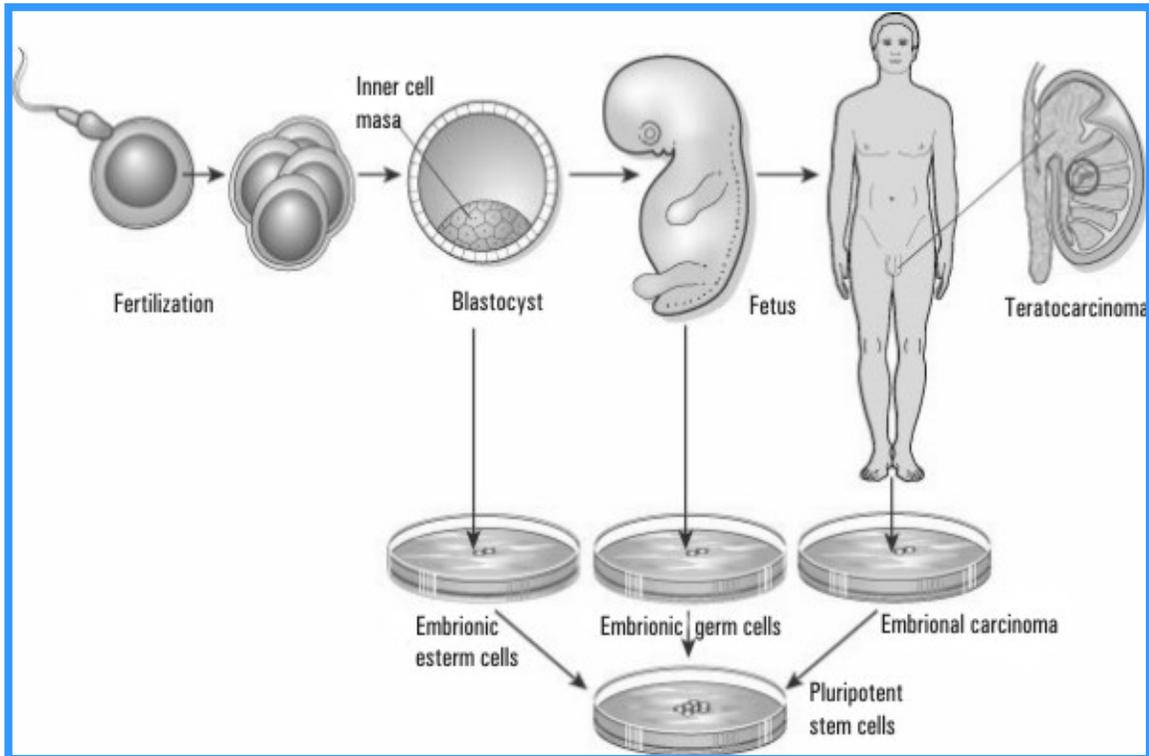
Células madre germinales o fetales.

Se localizan en la cresta germinal de los fetos, lugar donde se produce la diferenciación de la línea germinal.

Células madre de los teratomas o teratocarcinomas

Se localizan en las gónadas en forma de tumoración. Las células diferenciadas del tumor se forman a partir de células madre pluripotentes de carcinoma embrionario que derivan, a su vez, de células primordiales germinales del embrión (postimplantación). Son tumores que contienen una gran variedad de tipos celulares que incluyen desde células musculares, cartílago, hueso, epitelio, neuroectodermo primitivo, estructuras ganglionares y epitelio glandular, es decir, derivan de las 3 capas embrionarias que tiene un embrión (endodermo, mesodermo y ectodermo).

Las células diferenciadas del tumor se han cultivado y se ha comprobado que mantienen la capacidad pluripotencial. Uno de los experimentos más espectaculares fue que tras el tratamiento de una línea celular de un tumor testicular con ácido retinoico, las células se diferenciaron a células nerviosas.



Origen de las células madre embrionarias.³⁵

Células madre adultas (órgano-específicas)

Derivadas de las células embrionarias, poseen a lo largo de la vida del tejido capacidad multipotencial, es decir, son capaces de originar células especializadas de un órgano concreto en el embrión y también en el adulto. El ejemplo más claro de este tipo celular es el de las células de la médula ósea, que son capaces de generar todos los tipos celulares de la sangre y del sistema inmune. Aunque se conoce desde hace tiempo la existencia de dichas células en los diferentes tejidos, en los últimos años diferentes autores han identificado estas células que provienen de la médula ósea que, como la sangre o la epidermis, presentan gran tasa de proliferación, y aún



más sugerente es que algunas de ellas presentan la suficiente flexibilidad o plasticidad como para generar células especializadas de otros linajes (Fenómeno de transdiferenciación). Esto ha supuesto una sorpresa alentadora, ya que aumenta la perspectiva de obtener a largo y medio plazo terapias celulares sin los problemas éticos que conducen a la destrucción de embriones congelados.

La pregunta clave es cómo, cuándo y por qué una célula madre en un tejido adulto empieza a diferenciarse. Existen múltiples mecanismos dentro del "nicho" o habitat celular que producen tanto señales internas como externas, que permiten que se produzcan divisiones simétricas y asimétricas y que darán juego al mantenimiento de las propias células madre, como el inicio de la diferenciación celular. Esto se produce a partir de factores de transcripción que actúan en genes específicos.⁷

Células madre hematopoyéticas

Poseen una serie de características que facilitan su trasplante, como su gran potencial regenerativo, su capacidad para alojarse en el espacio medular tras su inyección intravenosa y la posibilidad de conservarla mediante criopreservación. El trasplante de una sola célula madre puede reemplazar a todo el sistema linfohematopoyético en el ratón adulto. En el ser humano, el trasplante de un pequeño porcentaje del volumen medular del donante permite la sustitución completa y sostenida del sistema linfohematopoyético del receptor, incluyendo a los eritrocitos, granulocitos, linfocitos B y T, y plaquetas, así como a las células que constituyen la población fija de macrófagos como las células de Kupffer en el hígado, los macrófagos alveolares pulmonares, los osteoclastos, las células de Langerhans de la piel y las células de la microglia del cerebro. La capacidad de la célula madre hematopoyética para alojarse en la médula ósea tras su inyección



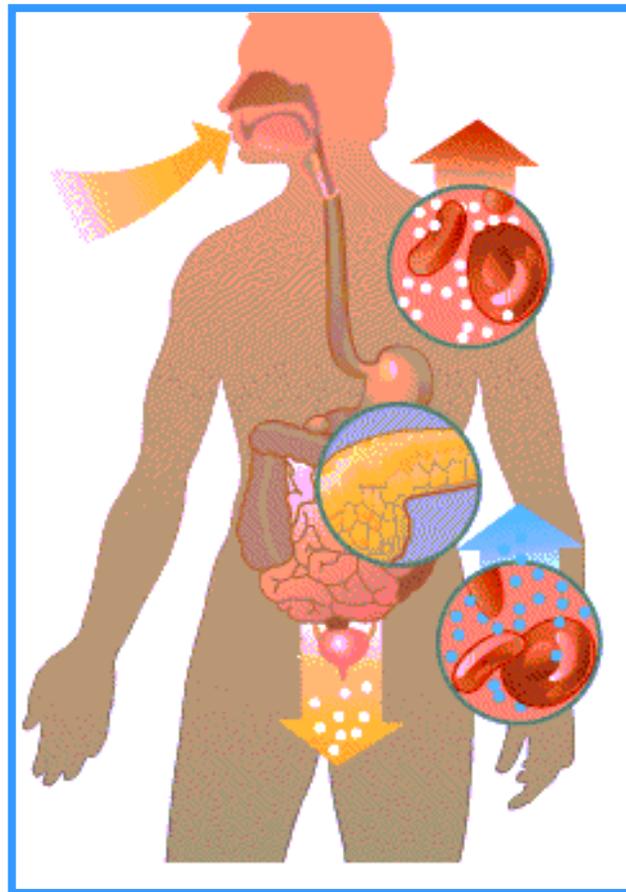
intravenosa obedece, al menos en parte, a la interacción de moléculas celulares específicas denominadas selectinas, que existen en las células endoteliales medulares, con sus ligandos exclusivos denominados *integrinas* situados en las células hematopoyéticas más primitivas. Las células madre hematopoyéticas del ser humano pueden sobrevivir a la congelación y descongelación con pocas alteraciones o ninguna, lo que hace posible extraer y almacenar parte de la médula ósea del propio paciente para utilizarla más adelante una vez que el paciente haya recibido un tratamiento mielotóxico con dosis elevadas.⁸

Células madre mesenquimales

Las células madre mesenquimales son células pluripotentes con morfología fibroblastoide y plasticidad hacia diversos linajes celulares como condrocitos, osteocitos y adipocitos entre otros. Estas células pueden ser aisladas principalmente de médula ósea, sangre de cordón umbilical y tejido adiposo de donde se han logrado establecer cultivos que han permitido estudiar sus propiedades funcionales y fenotípicas. Aunque la información obtenida hasta la fecha no brinda un conocimiento completo, se espera que con el desarrollo de próximas investigaciones se aclaren diversos aspectos biológicos para implementar su uso en medicina regenerativa.

CAPÍTULO II

GENERALIDADES DE LA DIABETES MELLITUS



Paciente diabético.³⁶



Anatomía y fisiología del páncreas.

El páncreas es un órgano impar, tiene forma alargada (12-15 cm de largo) y cónica puede pesar hasta 100 gramos. Localizado transversalmente en la parte dorsal del abdomen, ocupa una posición profunda. Ubicado en el sistema digestivo y endocrino de los vertebrados, por detrás del estómago. Es, a la vez, una glándula endocrina (produce ciertas hormonas importantes, incluyendo insulina, glucagón y somatostatina), como también una glándula exocrina (segrega jugo pancreático que contiene enzimas digestivas que pasan al intestino delgado). Estas enzimas ayudan en la ruptura de carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos en el quimo.

La proporción endocrina del páncreas, consiste en un millón de acúmulos de células que se denominan islotes pancreáticos o islotes de Langerhans. Hay tres tipos de células que se encuentran en estos agrupamientos.

- Célula alfa, las cuales secretan la hormona glucagón, que aumenta la concentración de azúcar en la sangre.
- Células beta, las cuales secretan la hormona insulina que disminuye la concentración de azúcar en la sangre.
- Células delta, las cuales secretan la hormona inhibidora del crecimiento somatostatina, esta hormona inhibe la secreción de la insulina y el glucagón.

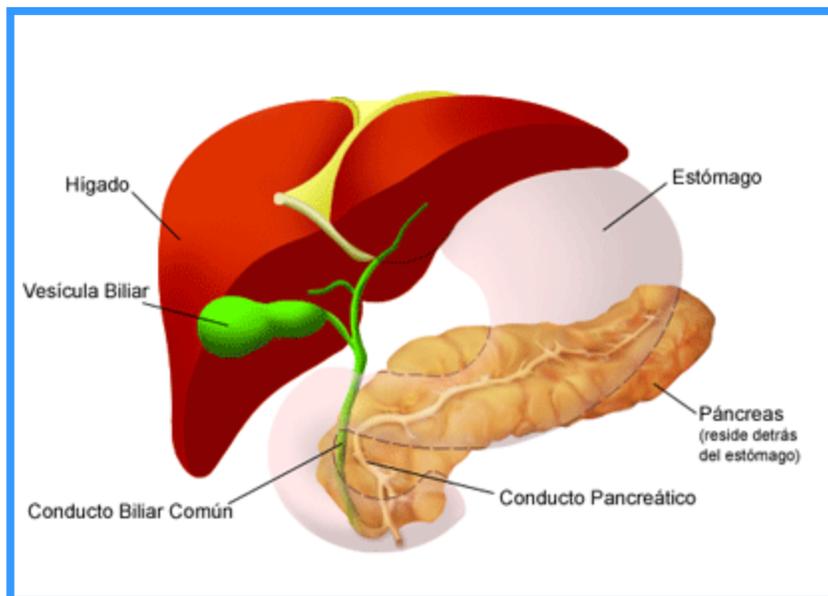
En el páncreas humano, del 65 al 90 por ciento de las células de los islotes son las células beta, de 15 a 20 por ciento son las células alfa y de 3 a 10 por ciento son las células delta.⁹

Los islotes están infiltrados por capilares sanguíneos y rodeados de agrupamientos de células que reciben el nombre de acinos, que forman la parte exocrina de la glándula.

El glucagón y la insulina son las secreciones endocrinas del páncreas y se relacionan con la regulación de concentración de azúcar en la sangre.

El producto de las células alfa es el glucagón, una hormona cuya principal actividad fisiológica es aumentar la concentración de azúcar en la sangre. El glucagón logra esto por medio de la aceleración de la conversión glucógeno en el hígado hacia glucosa (*glucogenólisis*) y de la conversión en el hígado de otros nutrientes, tales como aminoácidos, glicerol y ácido láctico.

El hígado entonces libera la glucosa hacia la sangre y aumenta las concentraciones de azúcar sanguínea.

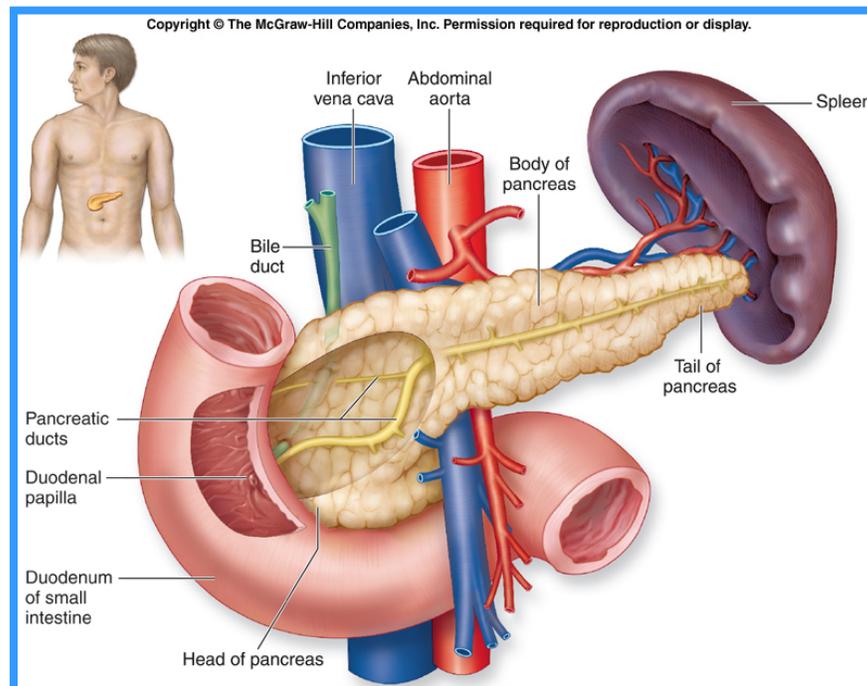


Anatomía del páncreas.³⁷

Partes anatómicas del páncreas.

El páncreas se divide en varias partes:

- Cabeza: se encuentra situada en el lado derecho del órgano, es la parte más ancha y se encuentra dentro de la curvatura duodenal (primera parte del duodeno).
- Cuello: Anterior a los vasos mesentéricos superiores. Posterior a él se crea la vena porta. A la derecha de la cabeza.
- Cuerpo: es la parte cónica izquierda, continúa posterior al estómago hacia la derecha y se extiende ligeramente hacia arriba.
- Cola: es el final del páncreas y termina cerca del bazo. Es la única parte del páncreas intraperitoneal.



Partes del páncreas. ³⁸



- Conducto pancreático: Llamado también Conducto de Wirsung. Empieza en la cola dirigiéndose a la derecha por el cuerpo. En la cabeza cambia de dirección a inferior. En la porción inferior de la cabeza se une al conducto colédoco acabando en la ampolla hepatopancreática o de Váter que se introduce en el duodeno descendente (segunda parte del Duodeno).
- Conducto pancreático accesorio: Llamado también Conducto de Santorini, el canal común que lleva la bilis y las secreciones pancreáticas al duodeno está revestido por un complejo circular de fibras de músculo liso que se condensan en el esfínter de Oddi a medida que atraviesan la pared del duodeno.

Función del páncreas.

El páncreas tiene dos funciones, una endocrina y otra exocrina: La función endocrina es la encargada de producir y segregar la insulina y el glucagón (estas hormonas regulan el nivel de glucosa en la sangre) a partir de unas estructuras llamadas islotes de Langerhans. En ellas, las células alfa producen glucagón, es una hormona que tiene el efecto exactamente contrario al de la insulina, es hiperglucemiante (eleva el nivel de glucosa en la sangre); las células beta de los islotes producen la hormona insulina, la cual actúa para disminuir las concentraciones de glucosa en la sangre. Su principal acción fisiológica, es opuesta a la del glucagón.

Se presenta de varias maneras: Acelera el transporte de glucosa desde la sangre hacia las células, en especial las fibras del músculo esquelético. La glucosa que entra hacia las células depende de la presencia de receptores

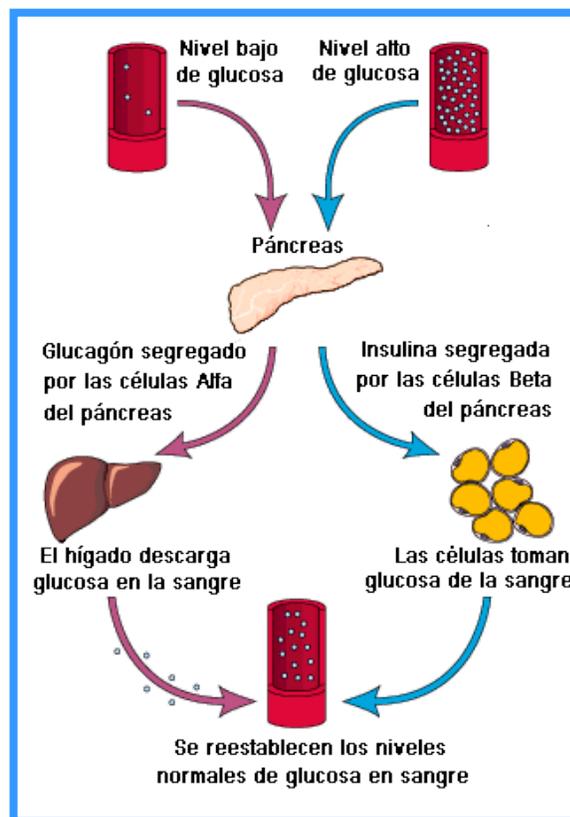


en la superficie de las células blanco, también aceleran la conversión de glucosa a glucógeno, también disminuye la glucogenólisis y la gluconeogénesis, estimula la conversión de glucosa o de otros nutrientes o de ácidos (lipogénesis) y ayuda a estimular la síntesis de proteínas. La regulación de la secreción de insulina al igual que la secreción de glucagón está directamente determinada por la concentración de azúcar en la sangre. Su función es facilitar que la glucosa que circula en la sangre penetre en las células y sea aprovechada como energía.

La glucosa se puede considerar como la "gasolina" que hace funcionar al "motor" de nuestro cuerpo. Las células betas "miden" los niveles de azúcar constantemente y entregan la cantidad exacta de insulina para que la glucosa pueda entrar a las células, manteniendo así el azúcar en el rango normal de 70 a 110 mg/dl. El exceso de glucosa es guardado como tejido graso, o en el hígado como glucógeno. Entre comidas, cuando el azúcar en sangre está bajo y las células necesitan combustible, el glucógeno del hígado es convertido en glucosa; y las células delta producen somatostatina (que previene la liberación de las otras dos hormonas).

La secreción del glucagón, está directamente controlada por las concentraciones de azúcar en la sangre por medio de un sistema de retroalimentación negativa. Cuando las concentraciones de azúcar en la sangre disminuyen por debajo de los valores normales los elementos sensibles químicamente en las células alfa de los islotes estimulan a la célula para secreten glucagón.

Cuando el azúcar de la sangre aumenta, las células ya no se estimulan y se suspende la producción. Si por alguna razón el instrumento de retroalimentación falla y las células alfa secretan glucagón continuamente, pueden aparecer hiperglucemia. El ejercicio y las comidas (*con alto contenido proteico absoluto*) aumentan las concentraciones de aminoácidos en la sangre pueden hacer que se provoque un aumento en la secreción de glucagón.



Fisiología del páncreas.³⁹

La función exocrina consiste en la producción del Jugo pancreático que se vuelca a la segunda porción del duodeno a través de dos conductos excretores: uno principal llamado Conducto de Varg y otro accesorio llamado



Conducto de Maihem (se desprende del principal). Además regula el metabolismo de la grasas. El jugo pancreático está formado por agua, bicarbonato, y numerosas enzimas digestivas, como la Tripsina y Quimotripsina (digieren proteínas), Amilasa (digiere polisacáridos), Lipasa (digiere triglicéridos o lípidos), Ribonucleasa (digiere ARN) y Desoxirribonucleasa (digiere ADN).

Las enzimas secretadas por el tejido exocrino del páncreas ayudan a la degradación de carbohidratos, grasas, proteínas y ácidos en el duodeno. Estas enzimas son transportadas por el conducto pancreático hacia el conducto biliar en forma inactiva. Cuando entran en el duodeno, se vuelven activas. El tejido exocrino también secreta un bicarbonato para neutralizar el ácido del estómago en el duodeno.¹⁰

Definición de Insulina

Es una hormona polipeptídica formada por 51 aminoácidos, producida y secretada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas, en forma de precursor inactivo llamado proinsulina. Ésta pasa al aparato de Golgi, donde se modifica, eliminando una parte y uniendo los dos fragmentos restantes mediante puentes disulfuro.

La insulina interviene en el aprovechamiento metabólico de los nutrientes, sobre todo con el anabolismo de los carbohidratos. Su déficit provoca la diabetes mellitus y su exceso provoca hiperinsulinismo con hipoglucemia.

Funciones de la insulina

Su función es la de favorecer la incorporación de glucosa de la sangre hacia las células: actúa siendo la insulina liberada por las células beta del páncreas cuando el nivel de glucosa en sangre es alto.



La insulina tiene una importante función reguladora sobre el metabolismo, sobre el que tiene los siguientes efectos:

- Estimula la glucogenogénesis e inhibe la glucogenólisis.
- Promueve la glucólisis.
- Favorece la síntesis de triacilgliceroles (triglicéridos). Para ello, estimula la producción de acetil-CoA (por ejemplo, al acelerar la glucólisis), y también estimula la síntesis de ácidos grasos (componentes de los triacilgliceroles) a partir de la acetil-CoA.

Tipos de insulina

Normalmente las insulinas sintéticas se sintetizan por medio de ingeniería genética a través de ADN. Hay un cierto desacuerdo sobre la eficacia de la insulina sintética comparada con la insulina derivada de las fuentes animales.

En la diabetes tipo I, y en algunos casos en la tipo II se hace necesaria la inyección de insulina para mantener un nivel correcto de glucosa en sangre.

Existen los siguientes tipos de insulinas:

- Insulinas de acción rápida.
- Insulinas de acción corta o llamada cristalina.
- Insulinas de acción intermedia.
- Insulinas de acción prolongada.

En muchos casos se combina el tratamiento con estos tipos de insulina.



También por su zona de inyección las podemos clasificar como:

- Insulinas subcutáneas: Cualquier insulina, ya sea de acción rápida o retardada.
- Insulinas endovenosas: Solo las insulinas de acción rápida que no poseen retardantes.

Dependiendo del retardante utilizado podemos clasificar las insulinas de la siguiente manera:

- Insulinas que utilizan zinc como retardante.
- Insulinas que utilizan otras proteínas como la protamina como retardante.

Insulina inhalada

En enero de 2006 se aprobó por la Comisión Europea la primera versión de insulina inhalada para el tratamiento de la diabetes tipo 1 y tipo 2. Se trataba de la primera opción terapéutica inhalada y por tanto no inyectable desde el descubrimiento de la insulina. Se planteó como una alternativa para aquellos pacientes que por diversas razones no toleraban aceptablemente un tratamiento mediante inyecciones o pastillas.

Desde su introducción, no se consideró por algunos, tan eficaz como la insulina tradicional (subcutánea), ya que ésta se mide en centímetros cúbicos (cc) y la actual, en unidades (UI). Además al ser inhalada, no se sabe la cantidad exacta que se absorbe. Este tipo de insulina podría mejorar la calidad de vida del paciente diabético y disminuir las inyecciones y lo penoso e invasivo que resultan. No está recomendada en niños ni en ancianos. Por otra parte, la insulina no inhalada no excluiría de todas las



inyecciones de insulina; los diabéticos insulino dependientes deberían seguir pinchándose algunas veces, siguiendo la pauta de su médico. La utilidad y valor de la insulina inhalada era más clara para quienes disfrutaban de menos inyecciones en las piernas, brazos, abdomen, etc.¹¹

Definición de diabetes mellitus

Diabetes mellitus tipo I (insulino dependiente):

La diabetes mellitus tipo I o también conocida como diabetes juvenil o diabetes mellitus insulino dependiente, es una enfermedad metabólica caracterizada por una destrucción selectiva de las Células beta del páncreas causando una deficiencia absoluta de insulina. Se diferencia de la diabetes mellitus tipo II porque es un tipo de diabetes caracterizada por darse en época temprana de la vida, generalmente antes de los 30 años. Sólo 1 de cada 20 personas diabéticas tiene diabetes tipo I, la cual se presenta más frecuentemente en jóvenes y niños. La administración de insulina en estos pacientes es esencial. La diabetes tipo I se clasifica en casos autoinmunes—la forma más común—y en casos idiopáticos. La diabetes tipo I se encuentra entre todos los grupos étnicos, pero su mayor incidencia se encuentra entre poblaciones del norte de Europa y en Cerdeña. La susceptibilidad a contraer diabetes mellitus tipo I parece estar asociada a factores genéticos múltiples, aunque solo el 15-20% de los pacientes tienen una historia familiar positiva.

Etiopatogenia de la Diabetes tipo I:

En cuestión de 5 a 10 años, las células beta del páncreas productoras de insulina están completamente destruidas y el cuerpo ya no puede producir más insulina.



La diabetes tipo I puede ocurrir a cualquier edad; sin embargo, se diagnostica en muchos pacientes antes de los 20 años. El proceso de desarrollo de la diabetes tipo I es gradual, pudiendo ser necesarios varios años antes de que se manifieste clínicamente. La enfermedad se desarrolla por el ataque del sistema inmune contra las propias células beta del páncreas, encargadas de producir la insulina. Este proceso parece tener varias etapas:

Hay, primero, una susceptibilidad o predisposición genética, en la que parece haber implicados varios genes.

Además, parece necesario que ocurra un factor desencadenante ambiental (infección viral, estrés, toxinas, etc.), tras el cual, aparece el proceso inmunitario frente a las propias células beta, que son destruidas.

La reacción inmunitaria está mediada por anticuerpos (reacción humoral) y células (reacción celular), habiéndose detectado autoanticuerpos frente a proteínas presentes en la superficie de las células beta. Estos anticuerpos pueden ser detectados en el suero de los pacientes meses y años antes del desarrollo de la enfermedad, y se han convertido en marcadores de un estado conocido como prediabetes.¹²

Se ha observado una mayor prevalencia de esta forma clínica en sujetos que presentan ciertos antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA (Human Leucocyte Antigen) que se encuentran en el cromosoma 6 y que controlan la respuesta inmune. La asociación de la Diabetes Mellitus tipo 1 con antígenos HLA DR3, DR 4, DQA Arg 50 y DBQ No Asp 57, estaría reflejando una mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad. Para que ello ocurra se requiere de otros factores ambientales como virus, tóxicos u



otros inmunogénicos. Esto explica el porqué sólo el 50% de los gemelos idénticos son concordantes en la aparición de este tipo de diabetes.

Los individuos susceptibles, frente a condiciones ambientales, expresan en las células beta del páncreas, antígenos del tipo II de histocompatibilidad anormales, que son desconocidos por el sistema de inmunocompetencia del sujeto.

Ello inicia un proceso de autoinmunoagresión, de velocidad variable, que lleva en meses o años a una reducción crítica de la masa de células beta y a la expresión de la enfermedad.

En la actualidad, es posible detectar el proceso en su fase pre-clínica (Prediabetes) a través de la detección de anticuerpos antiislotos (ICA) y antiGAD, los cuales en concentraciones elevadas y persistentes, junto a un deterioro de la respuesta de la fase rápida de secreción de insulina permiten predecir la aparición de la enfermedad.

Si bien el fenómeno de la autoinmunoagresión es progresivo y termina con la destrucción casi total de las células β , la enfermedad puede expresarse antes que ello ocurra, al asociarse a una situación de estrés que inhibe en forma transitoria la capacidad secretora de insulina de las células residuales.

En la etapa clínica puede haber una recuperación parcial de la secreción insulínica que dura algunos meses ("luna de miel"), para luego tener una evolución irreversible con insulinopenia que se puede demostrar por bajos niveles de péptido C (< 1 ng/ml). Los pacientes van entonces a depender de la administración exógena de insulina para mantener la vida y no desarrollar una cetoacidosis.¹³



Cuadro clínico

Todos los tipos de diabetes tienen unos síntomas comunes:

- **Hiper glucemia:** La cantidad de azúcar en sangre suele ser entre 70 y 110 mg/dl. Cuando supera los 150 mg/dl, ya hay hiper glucemia, exceso de glucosa en la sangre.
- **Polifagia:** Las células al no absorber los hidratos de carbono, quedan desnutridas y esto produce un hambre continua, llamada “hambre tisular”.
- **Poliuria:** Exceso de orina, ya que el organismo intenta deshacerse del exceso de azúcar.
- **Polidipsia:** Debido a la poliuria el cuerpo pierde muchos líquidos. Por ello aparece una sed intensa, consumiéndose una gran cantidad de agua.
- **Astenia:** Cansancio excesivo. Está provocado por la mala utilización de la glucosa en los músculos.
- **Adelgazamiento** (pérdida de peso)
- **Prurito:** Picor localizado por la acumulación de glucosa en la piel.¹⁴



Diabetes mellitus tipo II (no insulino dependiente)

Conocida anteriormente como diabetes *no-insulino dependiente* es una enfermedad metabólica caracterizada por altos niveles de glucosa en la sangre, debido a una resistencia celular a las acciones de la insulina, combinada con una deficiente secreción de insulina por el páncreas. Un paciente puede tener más resistencia a la insulina, mientras que otro puede tener un mayor defecto en la secreción de la hormona y los cuadros clínicos pueden ser severos o bien, leves.

La diabetes tipo II es la forma más común dentro de las diabetes mellitus y la diferencia con la diabetes mellitus tipo I es que ésta se caracteriza por una destrucción autoinmune de las células secretoras de insulina obligando a los pacientes a depender de la administración exógena de insulina para su supervivencia, aunque cerca del 30% de los pacientes con diabetes tipo 2 se ven beneficiados con la terapia de insulina para controlar el nivel de glucosa en sangre.

La deficiente disponibilidad de las funciones de la insulina conlleva a un deficiente metabolismo celular, resultando en un aumento en los ácidos grasos, en los niveles circulantes de triglicéridos y un descenso en la concentración de la lipoproteína de alta densidad (HDL). La hiperglicemia causa daños en los nervios, ojos, riñones, corazón y vasos sanguíneos. La cetoacidosis puede ocurrir en estos pacientes como resultado de estrés, como una infección, la administración de ciertos medicamentos como los corticosteroides, deshidratación o deficiente control de la enfermedad. La resistencia a la insulina es un importante contribuyente a la progresión de la enfermedad y las complicaciones de la diabetes.



Cuadro clínico

Con frecuencia, las personas con diabetes tipo II no presentan síntoma alguno, en particular en los estados iniciales de la enfermedad. Con el transcurso de la historia natural de la enfermedad, la diabetes está asociada con pérdida de calidad de vida y, en caso de presentarse síntomas, éstos pueden ser variados y afectar diversos órganos.

Visión borrosa o cambios repentinos en la visión, debido a la formación de minúsculos cristales que se interponen en el campo visual causados por el desbalance osmótico en la diabetes mal controlada.

La disfunción eréctil suele presentarse en pacientes diabéticos, fundamentalmente por neuropatía, como la aparición de una polineuritis, o bien por disminución del flujo sanguíneo y factores psicológicos como un incremento en el estrés provocado por la diabetes, peor control metabólico y aumento muy importante en los síntomas depresivos. Algunos estudios han encontrado pérdida del músculo liso del pene a nivel del tejido cavernoso de pacientes diabéticos. En algunos casos es posible que los niveles de óxido nítrico sintetasa, una enzima que acelera en el cuerpo cavernoso el paso de la L-arginina en óxido nítrico—potente vasodilatador que interviene en uno de los pasos de la erección tanto del pene como del clítoris—están disminuidos en pacientes diabéticos, en fumadores y personas con deficiencia de testosterona.

Algunas manifestaciones inespecíficas incluyen fatiga, sensación de cansancio, náuseas y vómitos. A menudo aparece un aumento del apetito excesivo a toda hora, también llamado polifagia, así como de la sed excesiva, llamada polidipsia, acompañados de un aumento de la frecuencia en la micción, y en grandes cantidades; también llamado poliuria.

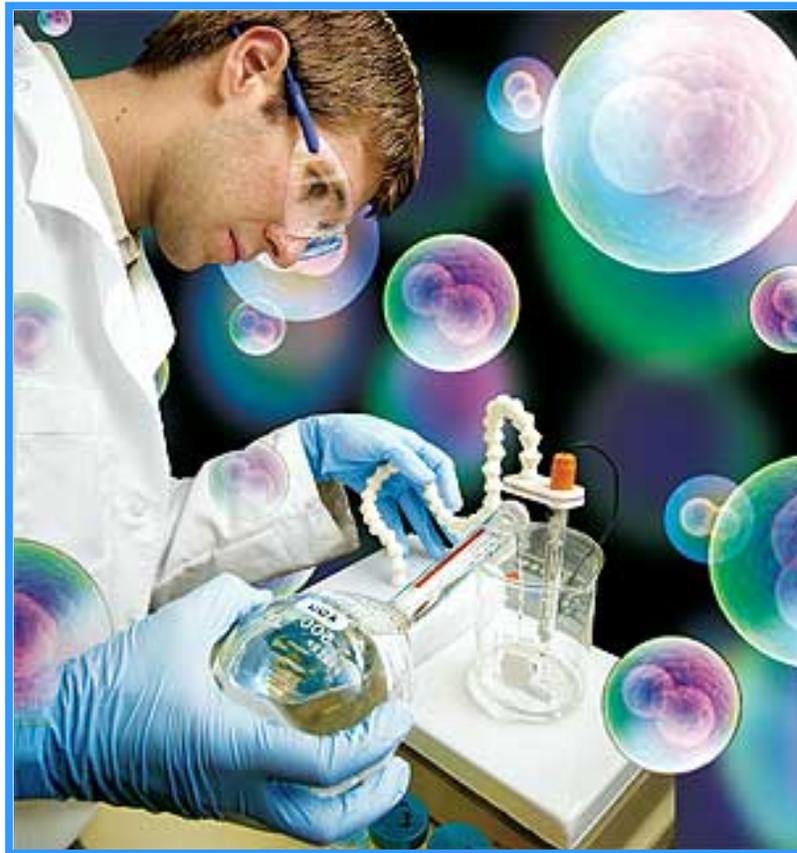


Por su parte, la piel se torna seca, aparece picazón en la piel y genitales, hormigueo, entumecimiento en las manos y pies y las cortaduras o heridas que tardan en cicatrizar.

La diabetes tipo II, puede pasar inadvertida por muchos años, y en algunos casos ésta es diagnosticada cuando ya se han producido daños irreversibles en el organismo.¹⁵

CAPÍTULO III

TRATAMIENTO EXPERIMENTAL DE DIABETES MELLITUS CON CÉLULAS MADRE.



Investigación con células madre. ⁴⁰



Tratamiento de diabetes mellitus tipo I (insulinodependiente) con células madre.

Las Universidades de Sao Paulo (Brasil) y Northwestern (EEUU), querían comprobar si los buenos resultados obtenidos con el autotrasplante de células madre hematopoyéticas hecho a 15 personas en un ensayo realizado en el año 2007 (en el cual los pacientes duraron entre 28 y 31 meses libres de insulina y algunos de ellos con dosis transitorias de la misma en cantidades del 7% de lo que normalmente necesitaban antes del trasplante de células madre) por la misma universidad de Sao Paulo se debían a que esta técnica realmente aumenta los niveles de péptidos C (moléculas de aminoácidos precursoras de la insulina que se usan como indicadores para evaluar el estado de los diabéticos) y la función de las células beta (las encargadas de producir insulina) o si la mejoría mostrada por los pacientes era una consecuencia de los cambios que hicieron en la dieta y el ejercicio tras el trasplante de células madre.¹⁶

Sitios de obtención de células madre.

- **Médula ósea**

El proceso consiste en extraer las células madre de la sangre del propio paciente para tratarlas y volverlas a introducir en el organismo mediante leucoféresis (infusión intravenosa de las células).¹⁷

Habitualmente la médula se obtiene de la cresta iliaca posterior y en ocasiones de la cara anterior, bajo anestesia general o epidural. Se aspiran entre 10 y 15 ml/kg de médula que se colocan en un medio con heparina y se pasan a través de filtros de 0.3 o 0.2 mm para eliminar el tejido adiposo y las partículas óseas. Más tarde, la médula obtenida se manipula según la situación clínica, eliminando los eritrocitos para evitar la hemólisis en los trasplantes con incompatibilidad, eliminación de las células T del donante, e

intento de eliminar las posibles células tumorales contaminantes en los trasplantes autólogos.¹⁸

Uno de los médicos extrae la médula ósea. Este procedimiento dura en total aproximadamente 30 minutos. Primero se anestesia el sitio previsto para la punción y luego se extrae con una aguja fina aprox. 150-200 ml de médula ósea.¹⁹



Recolección de médula ósea del donante.⁴¹

Justo antes del procedimiento, se administra un ligero sedante para ayudarlo a relajarse. El área de la pelvis de donde se tomará la médula ósea se limpia con un antiséptico y se adormece con anestesia local. Una aguja de vacío para biopsia se inserta en el hueso, y de manera simultánea se hace avanzar y se gira, para meter una muestra de médula ósea en el centro de la aguja. El médico podría necesitar utilizar una buena cantidad de presión y balancear la aguja para obtener una muestra suficiente. Cuando se retira la aguja, se extrae la muestra de la médula ósea. Después de esto, primero se aplica presión y luego una venda en el área que fue pinchada.²⁰



- **Dientes deciduos.**

En el procedimiento regular, el dentista visualiza e inspecciona el diente recién extraído para confirmar la presencia de tejido pulpar sano y posteriormente el diente será transferido a un contenedor con solución salina de fosfato hipotónico. El cual provee de nutrientes y ayuda a prevenir que el tejido se seque durante su transporte. El diente debe de ser colocado dentro de la solución en un termo a temperatura baja para reducir el metabolismo celular.

La solución es cuidadosamente sellada y así mantiene la muestra en este estado mientras es transportada. El tiempo entre la recolección de células y su llegada al laboratorio de almacenamiento, no debe de exceder las 40 hrs. Esto debido a la falta de irrigación que sufre el órgano y por consecuencia la muerte celular.²

Tipos de células en las que se pueden diferenciar las células madre dentales.

En la pulpa dental se encuentran células madre multipotenciales llamadas mesenquimatosas. Éstas tienen la capacidad de diferenciarse en distintos tipos de células que desempeñan diferentes funciones en todo el cuerpo tales como:

Condrocitos: Son células que tienen la habilidad de generar cartílago, tienen una importante función en el tratamiento de la artritis y lesiones en las articulaciones.

Osteoblastos: Son células que tienen la habilidad de generar hueso y reparar destrucciones óseas por cáncer o accidentes. También pueden ser utilizadas para regenerar dientes.



Adipocitos: Tienen la habilidad de reparar tejido dañado después de un ataque cardíaco o infarto. Hay algunos datos preliminares que muestran que estas células podrán tratar condiciones cardiovasculares, problemas ortopédicos y de columna vertebral, insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad de Crohn y utilizarlas en cirugía plástica.

Miocitos: Estas células pueden reparar lesiones musculares y regenerar tejido muscular.

Cardiomiocitos: Estas células ayudan a reparar el tejido cardíaco infartado.

Células Nerviosas: Las células madre mesenquimatosas han demostrado la capacidad de diferenciarse en células nerviosas y ya que estas células pueden formar grupos neuronales, tienen el potencial de tratar enfermedades neuronales degenerativas como Parkinson, Alzheimer y parálisis cerebral.

Células Beta: Son Células que producen insulina y están en investigación para tratar la Diabetes.

Mesenquimatosas: Estas células multipotenciales han reparado satisfactoriamente lesiones en la médula espinal y han devuelto movilidad y sensibilidad a pacientes con parálisis.^{6, 21, 49, 50}

Células madre Mesenquimatosas

Condrocitos: Generan cartilago, tienen una importante función en el tratamiento de la artritis y lesiones en las articulaciones.

Miocitos: Reparar lesiones musculares y regeneran tejido muscular.

Osteoblastos: Regeneran huesos y reparan destrucciones óseas por cáncer o accidentes.

Células Nerviosas: Tratan enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, el Alzheimer y parálisis cerebral.

Adipositos: Generan tejido adiposo con una importante función en la cirugía plástica y de reconstrucción.

Cardiomiocitos: Reparar tejido cardiaco después de un infarto.

Células Beta: Células que producen insulina y están en investigación para tratar pacientes con Diabetes ** *** ****

Células madre dentales. ⁴²

Aislamiento de células madre.

Cuando el banco dental recibe la muestra, se realiza el siguiente protocolo.

1. La superficie dental se limpia y se lava con solución salina fosfatada.
2. La desinfección es realizada con yodo y lavada nuevamente con la solución salina de fosfatos.



3. Se aísla el tejido de la cámara pulpar con pequeños fórceps y excavador estériles.
4. El tejido pulpar es colocado en una caja de petri estéril, el cual es lavado con solución salina de fosfatos.
5. El tejido es entonces procesado con colagenasa y disipada por una hora a 37°C.
6. Las células aisladas se pasan a través de un filtro para obtener células simples en una suspensión.
7. Después las células son cultivadas en un medio de células madre mesenquimatosas(MSC). Este medio consiste en células madre indiferenciadas con 2mM de glutamina y es suplementado con 15% de suero bovino fetal, 0.1 mM de ácido L-ascórbico fosfatado, 100u/ml de penicilina y 100u/ml de estreptomina a 37°C y 5% de CO₂ en aire. Normalmente las colonias aisladas son visibles después de 24 hrs.
8. Se pueden obtener diferentes líneas celulares, como las células odontogénicas, células adipogénicas y células neurales haciendo cambios en las células madre mesenquimatosas(MSC).
9. Si los cultivos son obtenidos con preparaciones no seleccionadas, pueden ser establecidas colonias de células con una morfología parecida a la de las células epiteliales o células endoteliales.

Una vez confirmada la viabilidad y el estado de salud de estas células son almacenadas y puestas a disposición del paciente.²



Criopreservación

La criopreservación es el proceso en el cual las células son congeladas a muy bajas temperaturas, generalmente entre $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$, para disminuir las funciones vitales de una célula o un organismo y poderlo mantener en condiciones de *vida suspendida* por mucho tiempo. A esas temperaturas, cualquier actividad biológica, incluidas las reacciones bioquímicas que producirían la muerte de una célula, quedan efectivamente detenidas. Las muestras criopreservadas en nitrógeno líquido sólo estarán afectadas por las radiaciones que puedan incidir sobre ellas puesto que la congelación impide todo movimiento molecular en la muestra. El problema lo constituyen el proceso de congelación previo y la descongelación posterior que es lo que afecta gravemente a las muestras por los siguientes motivos:

- **Formación de cristales de hielo durante la congelación del agua**

Estos cristales se forman tanto fuera como dentro de la célula y son los cristales intracelulares los que comportándose como cuchillas cortan las estructuras internas de la célula, especialmente las membranas.

Entre los 0 y los -30°C el hielo cambia continuamente de conformación lo que provoca que se acentúe el efecto "cuchilla" del mismo.

Debido a estos efectos durante la congelación se debe evitar la formación de hielo intracelular siguiendo una serie de reglas:

- **Deshidratar la célula.** Hay que extraer el agua de la célula y sustituirla por crioprotectores o criopreservantes que mantengan el equilibrio osmótico.



- **Controlar la velocidad de congelación.** Hay que controlar la velocidad de congelación para que la formación de los cristales intracelulares sea lo menos dañina posible. Si la congelación se produce demasiado rápido se forma el hielo intracelular y si se da demasiado lento se produce el colapso celular.
- **Ralentizar el metabolismo celular.** Para ello se trabaja a temperatura ambiente o a 4°C.²²

Inmunosupresión del paciente candidato al trasplante.

La inmunosupresión se define como la inhibición de uno o más componentes del sistema inmunitario adaptativo o innato (la inflamación), que puede producirse como resultado de una enfermedad subyacente o de forma intencional mediante el uso de medicamentos (llamados inmunosupresores) u otros tratamientos, como radiación o cirugía, con el propósito de prevenir o tratar el rechazo de un trasplante o una enfermedad autoinmune.²³

Los tratamientos inmunosupresores tienen el problema de ser poco específicos: inhiben no sólo la respuesta concreta que se desea bloquear, sino que producen una reducción general de la respuesta inmune. Por esta razón, los pacientes inmunodeprimidos devienen susceptibles a las infecciones, particularmente frente a microbios intracelulares (que son las dianas de los linfocitos T).²⁴

Ciclofosfamida: farmacocinética y farmacodinamia

Entre uno y otro paso, los pacientes recibieron dosis diarias de ciclofosfamida intravenosa dividida en dosis de 50 mg/kg cada hora durante



los días 5,4,3 y 2 antes de la infusión de células madre -un inmunosupresor y antitumoral- para reducir sus niveles de leucocitos y que pudieran aceptar bien las células madre.¹⁶

La Ciclofosfamida es un agente alquilante cuyos efectos citotóxicos le confieren aplicaciones en la quimioterapia como inmunosupresor. En la actualidad constituye el agente alquilante sintético con mayor utilidad clínica. El tiempo medio de estancia en el hospital fue de 18 días.

Farmacocinética:

El fármaco tiene metabolismo fundamentalmente hepático y es a este nivel donde por acción del grupo CYP2B de isoenzimas P450 del sistema microsomal es transformado a su forma activa 4-hidroxíciclofosfamida, que cambia espontánea y reversiblemente a aldofosfamida, molécula con la cual está en equilibrio. Las dos moléculas (4-hidroxíciclofosfamida y aldofosfamida), son transportadas por la sangre hacia los tejidos normales y tumorales donde sufren desdoblamiento no enzimático a las formas citotóxicas: mostaza de fosforamida y acroleína.

La vida media plasmática es de 7,5 horas (+/- 4 horas) en adultos, disminuyendo en niños y aumentando en pacientes cirróticos. Su farmacocinética también se altera en la insuficiencia renal, pero no se ha logrado demostrar un incremento de la toxicidad en estos pacientes.

Se elimina principalmente por vía renal de un 5 a 25% como fármaco inalterado y en un 60% como metabolitos activos e inactivos.



Farmacodinamia:

La ciclofosfamida altera los mecanismos fundamentales de proliferación celular de tejidos susceptibles y en rápida proliferación, al formar enlaces cruzados en el ácido desoxirribonucleico (**DNA**) celular. Las alquilaciones del DNA dentro del núcleo probablemente sean las principales alteraciones que conducen a la muerte celular.

La citotoxicidad está relacionada con la dosis y se presenta especialmente en los tejidos en rápido desarrollo como médula ósea, tubo gastrointestinal y gónadas. Debido al efecto citotóxico sobre el sistema hematopoyético y linforreticular, Ciclofosfamida suprime algunas respuestas inmunitarias, por lo que aumenta la susceptibilidad a infecciones.²⁵

Implantación de células madre

Finalmente, y bajo anestesia local, las células son inyectadas mediante un catéter en la vena pancreática.

Es un procedimiento que se realiza a través de una aguja y no es doloroso.²⁶

Estudio de resultados de implantación de células madre.

El equipo que llevo a cabo este estudio, analizó a 23 individuos brasileños entre 13 y 31 años con diabetes tipo 1 diagnosticada recientemente (en las seis semanas previas) que se sometieron a un trasplante de células madre hematopoyéticas entre 2004 y 2008.

Los investigadores siguieron a todos durante un periodo medio de 30 meses. De todos los autotrasplantados, 20 consiguieron prescindir de la insulina durante un año por lo menos. Uno de ellos estuvo sin necesitar esta



terapia durante más de cuatro años (hasta que acabó su seguimiento), cuatro estuvieron sin ella durante tres años y tres pacientes durante dos

años. Doce pacientes se olvidaron por completo de la insulina, mientras que en ocho casos los individuos tuvieron que recurrir a inyecciones con una dosis baja en algún momento tras el procedimiento.

El estudio de 2007 hecho por la universidad de Sao Paulo podía hacer sospechar que la mejoría de estos diabéticos eran consecuencia de los cambios en la alimentación que realizaron, pero los resultados muestran que el trasplante aumenta los niveles de péptidos C durante los primeros 24 meses tras el autotrasplante y que se mantienen en el tiempo, lo que favorece que el propio organismo produzca insulina y no necesite administrarla por vía externa, en el momento actual, el trasplante de células madre es el único tratamiento capaz de revertir la diabetes tipo 1 en humanos.¹⁶

Table 1. Pretreatment and Follow-up Characteristics of Patients With Type 1 Diabetes Mellitus Undergoing Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Patient No./Sex	Age, y	Race	HLA Type	At Diagnosis			Hemoglobin A _{1c} at Pretransplantation, %	Duration of Symptoms of Hyperglycemia, d	Insulin Dose Premobilization, IU/kg/d	Time Free From Insulin, no	Follow-up, mo ^b
				Body Mass Index ^a	Blood Glucose, mg/dL	Anti-GAD, U/mL					
1/M ^{c,d}	24	Biracial ^e	DRB1*03,*04/ DQB1*0201,*0302	22.6	477	36.0	7.6	35	0.51	NS	12
2/M	27	Black	DRB1*03,*04/ DQB1*0201,*0302	22.9	589	49.0	7.5	2	0.34	47(T) ^f	58
3/M	21	Biracial ^e	DRB1*03,*04/ DQB1*0201,*0302	19.0	381	1.1	9.3	5	0.27	52(C)	56
4/M	15	White	DRB1*01,*07/ DQB1*0201,*0501	23.0	321	22.0	8.0	10	0.23	43(T) ^g	56
5/M	16	White	DRB1*04,*10/ DQB1*0302,*0501	17.5	404	51.0	7.7	21	0.38	46(C)	47
6/M	14	White	DRB1*01,*03/ DQB1*0201,*0501	23.4	504	17.0	7.3	7	0.42	43(C)	46
7/F	20	White	DRB1*04,*12/ DQB1*0302,*0301	16.8	391	4.0	10.0	20	0.44	7(T)	43
8/M	16	Biracial ^e	DRB1*03,*04/ DQB1*0201,*0302	17.6	314	49.0	5.4	50	0.55	39(C)	40
9/F	18	White	DRB1*03,*13/ DQB1*0201,*0602	19.1	330	102.0	6.7	14	0.35	39(C)	40
10/F	17	White	DRB1*01/ DQB1*0501	20.1	612	44.0	8.9	30	0.29	9(T)	39
11/M	16	Biracial ^e	DRB1*03,*04/ DQB1*0201,*0302	17.8	130	11.0	5.4	5	0.13	12(T)	15
12/F	14	Biracial ^e	DRB1*01,*04/ DQB1*0302,*0501	19.8	581	11.0	8.1	7	0.45	31(C)	32
13/M	24	White	DRB1*03/ DQB1*0201	18.4	269	24.0	8.1	14	0.58	30(C)	31
14/M	31	White	DRB1*04,*04/ DQB1*0302,*0402	22.1	273	37.0	7.8	14	0.37	29(C)	30
15/M	16	White	DRB1*01,*03/ DQB1*0201,*0501	16.6	291	21.1	10.1	30	0.44	9(T)	29
16/M	16	White	DRB1*03,*04/ DQB1*0201,*0302	18.3	384	5.3	8.4	21	0.56	17(C)	18
17/M	17	White	DRB1*04,*08/ DQB1*0302,*0402	20.7	236	12.0	9.0	7	0.21	16(C)	17
18/M	21	White	DRB1*04/ DQB1*0302	17.8	324	7.0	9.1	14	0.59	16(C)	17
19/M	15	White	DRB1*09/ DQB1*0302	18.4	793	1.1	9.1	7	0.50	14(C)	15
20/M ^d	13	White	DRB1*03,*04/ DQB1*0201,*0302	18.3	485	29.0	7.6	7	0.49	NS	13
21/F ^c	16	White	DRB1*01,*04/ DQB1*0302,*0501	21.1	439	16.0	9.5	60	0.49	NS	15
22/F	15	Asian American	DRB1*04,*12/ DQB1*0302,*0302	22.6	390	10.0	11.6	20	0.33	9(T)	9
23/M	22	White	DRB1*03/ DQB1*0201	20.0	250	14	10.0	30	0.54	6(T)	7
Mean (SD)	18.4 (4.6)			19.7 (2.2)	398.6 (148.6)	24.9 (23.1)	8.4 (1.5)	18.7 (14.8)	0.41 (0.13)	^h	29.8 (16.3)

Abbreviations: C, continuously; GAD, glutamic acid decarboxylase; NS, not suspended; T, transiently.

SI conversion factor: To convert glucose to mmol/L, multiply by 0.0555.

^aBody mass index was calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared.

^bMonths since mobilization regimen.

^cPatients 1 and 21 presented with diabetic ketoacidosis.

^dPatients 1 and 20 used corticosteroids in the conditioning regimen.

^eDenotes patients who self-identified as having both black and white racial parentage.

^fPatient 2 became insulin free for 47 months after transplantation when he resumed insulin use. Four months after resuming insulin, oral sitagliptin (100 mg/d) was prescribed and patient became insulin free again 2 months later and is still insulin free for 5 months.

^gPatient 4 became insulin free for 43 months after transplantation when he resumed insulin use. Two months after resuming insulin, oral sitagliptin (100 mg/d) was prescribed and patient became insulin free again 1 month later and is still insulin free for 6 months.

^hFor the continuously insulin-free group, mean (SD) was 31 (13.1) months and for the transiently insulin-free group, mean (SD) was 17.7 (16.9) months.

Cuadro de resultados final. ⁴³

Efectos adversos del tratamiento

No obstante, los expertos advierten de que la técnica no está exenta de riesgos. Además de los efectos secundarios típicos experimentados por los pacientes como náuseas, vómitos, fiebre y alopecia, algunos también sufrieron neumonía, cuadros de toxicidad (por lo agresivo del proceso) y otras infecciones.¹⁶

Table 2. Transplantation Complications

Patient No.	Mobilization Complications	Minor Conditioning Complications ^a	Major Conditioning Complications	Late Complications
1	Nausea, vomiting, pyoderma	Anorexia, fever, catheter infection	None	None
2	Dysuria		Bilateral pneumonia (from day -2 to day +14)	Graves disease (≥ 2.8 y) ^b
3	None	Diarrhea, sinusitis, rash, fever	None	Rhabdomyolysis, hypothyroidism (≥ 1 y)
4	Nausea, vomiting	Fever, catheter infection, herpes simplex, right ophthalmic vein thrombosis	None	Leukopenia, oligospermia
5	None	Anorexia, fever, urticaria	None	Oligospermia
6	None	Anorexia, fever, rash, hypokalemia, mucositis	None	None
7	None	Rash, diarrhea, fluid overload	None	None
8	None	Rash, anorexia, diarrhea	None	Oligospermia
9	None	Diarrhea, anorexia, fever	None	None
10	None	Rash	None	Transient hypogonadism (≥ 1 y)
11	Fever	Anorexia, fever	None	None
12	None	Epistaxis	None	None
13	Fever	Diarrhea, rash	None	Oligospermia ^c
14	Sialorrhea	Rash, fever, fluid overload	None	Oligospermia
15	Nausea, vomiting, anorexia	Rash, fever	None	Oligospermia
16	Purulent tonsillitis	Anorexia	None	Oligospermia
17	Fever	Fever, rash	None	Oligospermia
18	None	Rash	None	Oligospermia
19	None	Headache, bradycardia	None	None
20	None	Urticaria, fever	None	None
21	None	Urticaria	None	None
22	Folliculitis	Rash, epistaxis	Bilateral pneumonia (from day +1 to day +11)	None
23	None	Urticaria, fever	None	None

^aAll patients except 4, 5, 7, and 8 presented with nausea; vomiting presented in all patients except 4 and 6; and all presented with alopecia.
^bPatient 2 fathered a child 2 years after transplantation.
^cPatient 13 fathered a child 2 years after transplantation.

Cuadro de complicaciones del trasplante.⁴⁴



Alternativas al tratamiento con células madre.

Durante los últimos 40 años, los médicos y los pacientes han sido testigos de los enormes avances realizados para ayudar a las personas con diabetes a mantener sus niveles de glucosa estables. Lo último que puede llegar, aunque aún sólo es una idea, es el páncreas artificial, un dispositivo diseñado para imitar las funciones del páncreas real y que a través de diversos sensores responde a los cambios de glucosa del cuerpo y va liberando insulina.

En el desarrollo de esta herramienta trabajan varios equipos con una preocupación en mente: la seguridad. Un utensilio que dispensa de forma automática una sustancia tan potente como la insulina tiene que estar muy bien diseñado y hay que hacer muchas pruebas que evalúen su seguridad y eficacia.

Por su parte, los trasplantes de islotes pancreáticos también ocupan páginas. Investigadores del City of Hope National Medical Center de Duarte (California) y de la Universidad de Alabama, señalan que la utilización de estos islotes (que proceden de páncreas donados y se introducen a través de una infusión intravenosa) puede jugar un papel muy importante en los futuros tratamientos. Sin embargo, tienen dos inconvenientes aún sin resolver: la escasez de donaciones y el alto costo de su obtención.²⁷

Dispositivo inteligente para suministrar insulina

El proyecto consiste en un sensor que mide los niveles de glucosa en tiempo real y una bomba para suministrar la dosis necesaria de insulina. La idea es diseñar un controlador que funcione para todos los pacientes, sin importar el grado de avance de la enfermedad, cantidad de carbohidratos que ingieran,



práctica de ejercicio para mejorar su condición o niveles de glucosa en la sangre.

El mecanismo de regulación consiste en medir la glucosa en tiempo real y dosificar la cantidad exacta de insulina sin requerir ningún tipo de punción. Este tipo de indagaciones están orientadas a reproducir la función del páncreas, con el objetivo de crear uno artificial que mejore la calidad de vida de los pacientes, al mejorar sus niveles glucémicos.

El controlador es probado a nivel experimental en la unidad de investigación médica de enfermedades metabólicas del IMSS, actualmente es modificado para ser utilizado en pacientes. Este dispositivo fue creado por un grupo multidisciplinario de investigadores de la unidad de investigación médica de enfermedades metabólicas del centro médico nacional siglo XXI y el posgrado de la facultad de ingeniería de la UNAM.²⁸

Tratamiento de diabetes mellitus tipo II (no insulino dependiente) con células madre.

La curación de la diabetes tipo II comienza a ser una realidad con implantes de células madre de la médula ósea en el páncreas, tal y como se ha demostrado en un ensayo clínico dirigido por científicos argentinos en 58 pacientes atendidos.

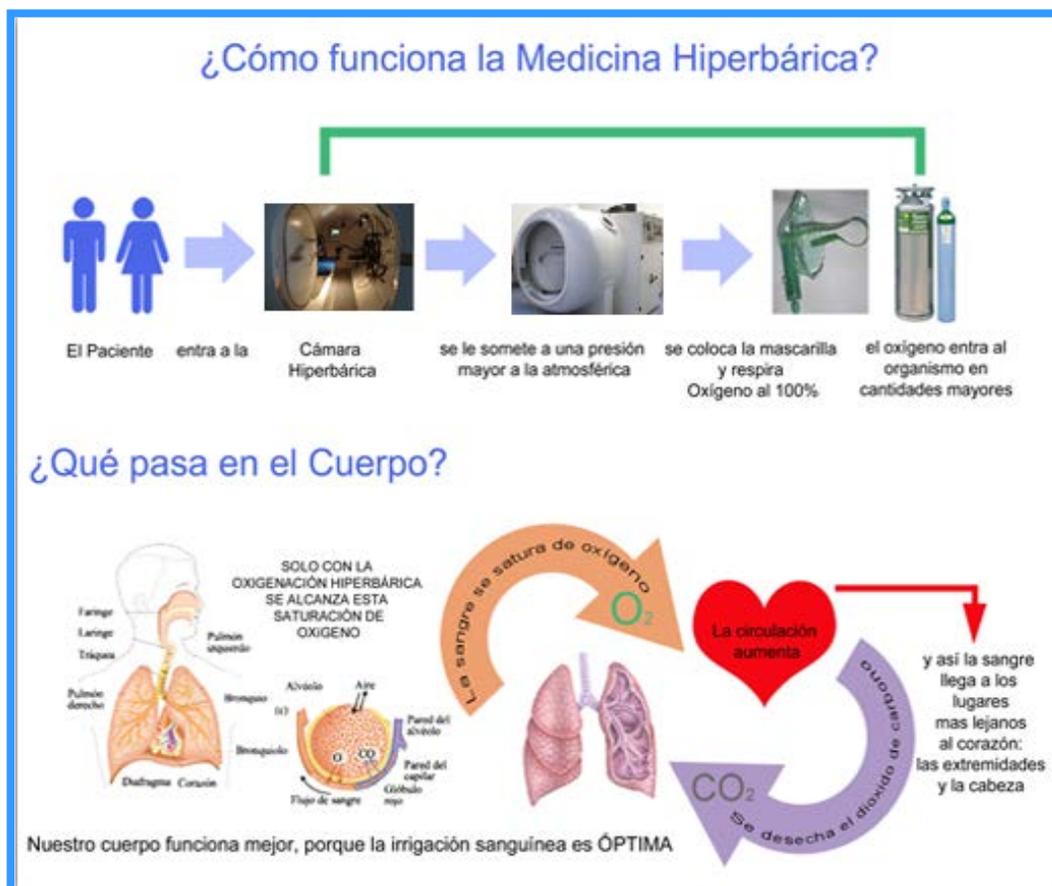
Tras seleccionar a los enfermos, comienzan el tratamiento, con una sesión de "oxigenoterapia hiperbárica".²⁹

Oxigenoterapia hiperbárica

La terapia consiste en ubicar al paciente en una cámara herméticamente cerrada con oxígeno a alta presión atmosférica antes de la extracción de las

células madre, lo que permite recolectar "hasta veinte veces" más cantidad de estas.

En el proceso se introduce al paciente a la cámara hiperbárica por un período de una hora, a una presión de dos atmósferas, equivalentes a 18 metros de profundidad. Con mascarilla se le administra oxígeno a un 100%, lo que permite una oxigenación mucho mayor que la administración a presión normal. Con esto se logra que los tejidos capten más oxígeno, permitiendo la cicatrización de sus heridas. El beneficio de este tratamiento es evidente e indiscutible ya que los enfermos aceleran su recuperación.³⁰



Función de la cámara hiperbárica.⁴⁵



Criterios de exclusión

Si usted sufre alguna de los siguientes episodios no es recomendable su ingreso en una cámara hiperbárica:

- Fiebre.
- Neumotórax sin tratamiento.
- Embarazo.
- Epilepsia sin medicación.
- Congestión nasal o bronquial.
- Gripe.
- Alteraciones del oído.
- Glaucoma.

El examen médico inicial tendrá también como objetivo corregir las alteraciones encontradas, para una vez estabilizadas, poder acceder al tratamiento hiperbárico.³¹

Obtención e implantación de las células madre

Las células madre autólogas (propias del paciente) se extraen de la cresta ilíaca en la cadera, y entre sus particularidades destaca que no hay rechazo del sistema inmune, se evita el uso de medicamentos inmunodepresores y la posibilidad de contagio de enfermedades es nula.

Una vez extraídas las células madre, son separadas y procesadas por métodos físicos lo más rápidamente posible, y se reimplantan en el paciente por vía arterial, con una pequeña punción para la colocación de un catéter que viaja por el abdomen hasta encontrar exactamente al páncreas.



Tras el implante autólogo, el paciente sigue con la oxigenación hiperbárica para estimular el crecimiento celular.²⁹

Resultados de la implantación de células madre.

El estudio fue realizado con el seguimiento de 58 pacientes diabéticos Tipo II, que fueron implantados con sus propias células madre y controlados durante tres años.

Los resultados fueron que en el 85.5% de los pacientes mejoró la producción de insulina y normalizó los niveles de azúcar en sangre. Esto significa una alta probabilidad de regeneración de islotes beta pancreáticos con el implante de células madre.

Otro hallazgo que consignó la investigación es que la Hemoglobina Glicosilada A1C descendió en forma significativa, arribando a valores normales antes de los tres meses. Manteniéndose en esos parámetros durante los tres años siguientes, se evita el fallo renal y el desarrollo de obstrucciones arteriales de la enfermedad coronaria.

También impide la ceguera y amputaciones, al tiempo que baja los riesgos de complicaciones de esta enfermedad y la mortalidad. Con respecto a la medicación, se constató una reducción del consumo de pastillas para la diabetes; de 2,25 pastillas diarias que tomaban los pacientes, la ingesta pasó a 0,33 pastillas diarias.

La misma situación se reflejó con la aplicación de insulina, donde el número de unidades de insulina por día que se colocaban los pacientes se recortó en un 89%, lo cual muestra un verdadero avance en ahorro de fármacos para el paciente diabético. Además, durante el estudio no hubo complicaciones ni muerte de pacientes.³²



Conclusiones

Las enfermedades que preocupan al mundo entero son con frecuencia las alteraciones sistémicas, que causan daños irreversibles a diferentes tejidos de nuestro organismo dejando graves secuelas en el funcionamiento del mismo.

Indudablemente los medicamentos que consumimos son hasta el momento la alternativa más viable para curar o controlar una enfermedad pero lamentablemente estos no pueden llegar a regenerar y restablecer el funcionamiento de un órgano que ha sido severamente dañado; es por esto que la medicina regenerativa es una gran esperanza en el campo de la salud debido a su gran potencial terapéutico en la reparación de lesiones de cualquier origen a nuestro organismo.

El campo de las células madre en los últimos años ha sido estudiado con mayor interés debido al éxito obtenido en la fase experimental con animales, y ahora es llevada a cabo en el ser humano con grandes expectativas de tratamiento.

Estos estudios significan un gran avance para el área de la salud en general y es por ello que el cirujano dentista debe de considerar a las células madre como un tratamiento potencial para la regeneración de tejidos dentales, periodontales y porque no en un futuro formar un órgano dental para restablecer la funcionalidad integral del paciente.



Las células madre dentales son ahora la gran promesa de la medicina regenerativa por su número y gran potencial de diferenciación en distintos linajes celulares y prometen ser adecuadas para el tratamiento de muchas enfermedades que esperamos en un futuro de la mano de la genética puedan ser una realidad.

La terapia celular como lo hemos visto a dado algunos resultados satisfactorios en el tratamiento de diversas enfermedades y ahora ha entrado en el campo de la odontología por esta razón es que el odontólogo no debe dejar de lado estos avances tecnológicos que sin duda alguna son de gran interés para todos los profesionistas de la salud.



Referencias bibliográficas.

1. <http://informanet1.blogspot.com/2010/04/celulas-madre-dentales-para-diabetes-e.html>
2. Martínez M. **Obtención de células madre provenientes de dientes deciduos exfoliados y su aplicación clínica.** 2011. pag35. Tesina.
3. <https://sites.google.com/site/usomedicoconcelulasmadre/Home>
4. <http://informanet1.blogspot.com/2010/04/celulas-madre-dentales-para-diabetes-e.html>
5. http://www.clubplaneta.com.mx/las_celulas_madre_y_sus_tipos.htm
6. Soláis N. **Células madre adultas y su aplicación en regeneración tisular.** 2009. pag5. Tesina.
7. http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol15_2_04/end07204.htm
8. <http://www.harrisonmedicina.com/content.aspx?aID=3720448&searchStr=aplasia+hematopoy%C3%A9tica>. **Células Hematopoyéticas.**
9. <http://stemcells.nih.gov/info/scireport/chapter7.asp>
10. <http://diabetesvida.blogspot.com/2010/01/anatomia-y-fisiologia-del-pancreas.html>
11. <http://es.wikipedia.org/wiki/Insulina>
12. http://es.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus_tipo_1
13. <http://escuela.med.puc.cl/paginas/cursos/tercero/IntegradoTercero/ApFisiopSist/nutricion/NutricionPDF/DiabetesMellitus.pdf>



14. <http://www.biox.com.mx/articulos/diabetes.htm>
15. http://es.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus_tipo_2
16. Couri, C., Oliveira, M., Stracieri A. ***C-Peptide Levels and Insulin Independence Following Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus.*** Journal of American Medical Association. JAMA, April 15, 2009—Vol 301, No. 15.
17. <http://institutoceular.es/extraccion-de-celulas-madre.html> 25-o9-11
18. <http://www.harrisonmedicina.com/content.aspx?aID=3720461>
19. <http://institutoceular.es/extraccion-de-celulas-madre.html> 25-o9-11
20. <http://www.butler.org/body.cfm?id=125&chunkiid=103839> 25-09-11
21. <http://www.celulasdentales.com/celulasdentales/celulasmadredentale/>
22. <http://es.wikipedia.org/wiki/Criopreservaci%C3%B3n>
23. Abbas, A.B.; Lichtman A.H. ***Basic Immunology. Functions and disorders of the immune system*** (3rd edición). Saunders (Elsevier)
24. <http://es.wikipedia.org/wiki/Inmunosupresi%C3%B3n> 25-09-11
25. <http://www.galeno21.com/INDICE%20FARMACOLOGICO/CICLOFOSFAMIDA/articulo.htm>
26. http://www.brazzini.com.pe/diabetes_sp.html 2 de octubre
27. <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2009/04/14/corazon/1239719247.html>



28. Cristobal Lopez. **Dispositivo inteligente para suministrar dosis de insulina.** Gaceta UNAM, Octubre 6 del 2011. Numero 4370.
29. <http://www.26noticias.com.ar/la-terapia-con-celulas-madres-un-avance-de-la-ciencia-para-salvar-vidas-39237.html> 5 de octubre
30. http://www.hnt.cl/p4_hospital/site/pags/20030402110444.html
31. <http://www.medicina-hiperbarica.com/Efectos.htm> 2 de octubre
32. <http://es.shvoong.com/medicine-and-health/epidemiology-public-health/1956403-avance-para-diab%C3%A9ticos-tipo-implante/#ixzz1XhYLRN5U>. **Avance en tratamiento para diabéticos.**
33. www.microsiervos.com/.../CorazonReconstruido.jpg
34. <http://www.sobrecelulasmadre.com/wpcontent/uploads/2009/12/Trasplante-alog%C3%A9nico-de-c%C3%A9lulas-madre.jpg>
35. Tomada de células madre de origen embrionario. esquema reproducido de la publicación Peter JD. John G. **The end of the beginning for pluripotent stem cells.** *Nature* 2001;414:92-7.
36. <http://html.rincondelvago.com/000243600.png>
37. <http://cuidatusaludcondiane.com/wordpress/wpcontent/uploads/2010/10/P%C3%A1ncreas.gif>
38. http://academic.kellogg.cc.mi.us/herbrandsonc/bio201_McKinley/f20-13at_pancreas_c.jpg
39. <http://casointegracion1.wikispaces.com/file/view/insulina.gif>
40. http://www.ferato.com/wiki/images/1/12/20091117_mgb_Celula_madre_.jpg



41. <http://imageshack.us/photo/my-images/6/medulaosea3.jpg/sr=1>
42. <http://www.celulasdentales.com/wpcontent/uploads/2009/09/C%C3%A9lulas-Madre-Dentales-BioEDEN-MEXICO.png>
43. Tomada de: Couri, C., Oliveira, M., Stracieri A. ***C-Peptide Levels and Insulin Independence Following Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus.*** Journal of American Medical Association. JAMA, April 15, 2009—Vol 301, No. 15.
44. Tomada de: Couri, C., Oliveira, M., Stracieri A. ***C-Peptide Levels and Insulin Independence Following Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus.*** Journal of American Medical Association. JAMA, April 15, 2009—Vol 301, No. 15.
45. <http://www.hiperbaricasedna.com.mx/>
46. <http://www.sistemasintegradosjg.com/articulos/la-primera-fabrica-de-organos-bioartificiales-del-mundo.html>
47. <http://noticiasco.terra.com.co/tecnologia/interna/0,,OI4134857-EI5483,00.html>
48. <http://www.nature.com/nm/journal/v14/n2/full/nm1684.html>
49. <http://bioeden.wordpress.com/category/diabetes/>
50. <http://bioeden.wordpress.com/tag/medicina-regenerativa/>