



Vol. 10 Supl. 1
Ene.-Dic. 2023
pp s16-s22

Trasplantes pancreáticos como futuras alternativas terapéuticas para pacientes con diabetes mellitus tipo 1: revisión panorámica

Pancreatic transplants as future therapeutic alternatives for patients with type 1 diabetes mellitus: an all-around review

Delma Ximena Castro-López,* Alejandra Daniela Rivas-Vega,*
Alma Jessica Peña-Cuellar,* Mariana Ortega-Torres,*
Sandra Castro-Gamboa,‡§ Olivia Torres-Bugarín*

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune beta pancreática con aumento de glucosa en sangre descrita desde el siglo I, esto ha alentado a la biotecnología a la introducción de medidas terapéuticas alternativas a la insulina exógena para pacientes crónicos y mal controlados con DM1; ejemplo de éstas es el trasplante de páncreas, el cual cuenta con múltiples variedades de presentación, entre ellos resaltan los alotrasplantes, páncreas artificiales y computarizados. Los alotrasplantes pancreáticos son el grupo más estudiado, cuyo objetivo es potencializar el 1% de islotes rescatables de un donador en comparación del segundo grupo, que son los páncreas bioartificiales productores de un nuevo páncreas gracias a células pluripotenciales. Estos dos grupos presentan semejanzas tanto en células utilizadas como patrones de cultivo y diferencias en localización del trasplante como viabilidad del tejido. Por otra parte, los páncreas computarizados se caracterizan por uso de algoritmos para monitoreo de la glucosa; si bien son técnicas estudiadas, todavía no se ha catalizado la tecnología biomaterial como realidad médica, sin embargo, es cada vez más posible.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 1, trasplantes pancreáticos, alotrasplantes, páncreas artificiales, páncreas computarizados.

ABSTRACT

Diabetes mellitus type 1 (DM1) is a pancreatic beta autoimmune disease with increased blood glucose studied since the first century, this has encouraged biotechnology to introduce alternative therapeutic measures to exogenous insulin for chronic and poorly controlled patients with DM1; an example of these is pancreas transplantation, which has multiple varieties of presentation, among them are allotransplants, artificial and computerized pancreases. Pancreatic allotransplants are the most studied group, whose objective is to potentiate 1% of salvageable islets from a donor, compared to the second group, which are bioartificial pancreases that produce a new pancreas thanks to pluripotent cells. These two groups have similarities both in cells used and culture patterns and differences in transplant location and tissue viability. On the other hand, computerized pancreases are characterized by the use of algorithms for glucose monitoring; although these techniques have been studied, biomaterial technology has not yet been catalyzed as a medical reality, however, it is becoming.

Keywords: diabetes mellitus type 1, pancreatic transplants, pancreatic allotransplants, bioartificial pancreases, computerized pancreases.

Citar como: Castro-López DX, Rivas-Vega AD, Peña-Cuellar AJ, Ortega-Torres M, Castro-Gamboa S, Torres-Bugarín O. Trasplantes pancreáticos como futuras alternativas terapéuticas para pacientes con diabetes mellitus tipo 1: revisión panorámica. Salud Jalisco. 2023; 10 (s1): s16-s22. <https://dx.doi.org/10.35366/113696>

* Medicina Interna II, Facultad de Medicina, Unidad Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara. México.
‡ Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. México.
§ Departamento de Biociencias, Escuela de Medicina y Salud, Tecnológico de Monterrey, Campus Guadalajara. México.

Recibido: 23/05/2023.
Aceptado: 08/09/2023.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus ya era conocida antes de la era cristiana. Al final del siglo I, Areteo de Capadocia, debido a la poliuria, se refiere a la diabetes como una enfermedad húmeda con destrucción de carne y músculos para aumentar la orina. En 1697, Tomás Willis describe magistralmente esta patología. Hoy en día, por incremento de la población con esta comorbilidad se desarrollan nuevas técnicas tanto para diagnóstico como para su tratamiento.¹ Específicamente la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune destructora de células beta pancreáticas con aumento de glucosa en sangre, por ello se introdujo la insulina como medida terapéutica, la cual es uno de los mayores auges de la biotecnología del siglo XX aplicados a la medicina. Sin embargo, no es suficiente para cumplir todas las necesidades; debido a problemas como el mal manejo del medicamento, alta probabilidad de hipoglucemias graves, aumento de peso y dolor en el lugar de la inyección, tomó relevancia la necesidad de alternativas terapéuticas eficaces con mínimo rango de error para pacientes crónicos con DM1.² Dentro de estas futuras acciones terapéuticas, el punto clave y propósito del siguiente artículo son los trasplantes pancreáticos; sin embargo, la variedad de presentación es amplia. A lo largo de esta revisión panorámica se describen tres de las más relevantes; la primera a discutir son alotrasplantes de islotes, conociendo las células más eficaces y las controversias de cada una, las técnicas más prometedoras, alternativas de localización para el trasplante y posibilidad de encapsulación; la segunda alternativa debate la formación y uso de páncreas bioartificiales, sus células candidatas, técnicas de encapsulación y sitios de implantación; por último, la tercer alternativa hace énfasis en el uso de páncreas bioartificiales computarizados y los algoritmos empleados para su funcionamiento.²⁻⁴

I. TRASPLANTES PANCREÁTICOS

Los primeros avances son los trasplantes completos de páncreas de fallecidos. Este trasplante genera inmediata normalización de la glucosa en pacientes con DM1. Sin embargo, por el riesgo quirúrgico, la complejidad de la intervención y la poca cantidad de donantes, no es una idea totalmente redituable. Por ello, los trasplantes de páncreas tomaron un nuevo enfoque con mayor valoración del riesgo-beneficio

donde destacan los alotrasplantes de islotes pancreáticos, trasplante de páncreas bioartificial y páncreas artificial computarizado; todas alternativas que se exponen a continuación.⁵

Alotrasplante de islotes pancreáticos: en general y comparándolo con un trasplante completo de páncreas, son técnicas mínimamente invasivas, caracterizadas por el uso de la digestión enzimática y ruptura mecánica del páncreas para separar el tejido en elementos inframilimétricos y lograr extraer únicamente los islotes funcionales; se debe cuidar que la autodigestión no sea excesiva porque podría destruir el tejido. Al concluir el procedimiento, se obtiene una muestra de tejido menor a 10 ml con 30-90% de pureza; sin embargo, únicamente 1% son los islotes que pueden ser utilizados. La introducción de los islotes al organismo del receptor generalmente se realiza por laparotomía a través de la vena porta y se implanta en el hígado. Por consiguiente, muchas complicaciones se relacionan con aumento de enzimas en las pruebas de función hepática, hemorragia, hemoperitoneo y hematoma intrahepático; debido a esto, en el Reino Unido se ha llegado a utilizar esta terapia como tratamiento estándar solamente para hipoglucemias peligrosas y recurrentes.^{3,5}

Células accesorias y técnicas de cocultivo para alotrasplantes de islotes pancreáticos: en el esfuerzo de superar la escasez de donantes y potencializar el 1% de islotes utilizables, se busca aunar células accesorias capaces de incrementar la secreción de insulina con precisión en respuesta a la glucosa; existe gran cantidad de células accesorias, ejemplo de ello son las células madre, pancreáticas, hepáticas y endoteliales (*Tabla 1*). Incluso las evidencias muestran que la combinación de células endoteliales y hepáticas son las mayores productoras de neovascularización para el nuevo trasplante, lo que ayuda a evitar posibles isquemias y muerte celular; por otro lado, se observa mejor viabilidad con las células pancreáticas, pero mejor vascularización con las células endoteliales. Por otra parte, se están desarrollando diversas técnicas para aumentar el éxito de supervivencia y crecimiento del islote heterocelular implantable, como lo son la gota colgante, matrices con micropocillos, hojas de celdas en capas, cocultivo estático y cocultivo rotacional (*Tabla 2*), donde se observa que las matrices con micropocillos son las más efectivas para realizar células lo más parecidas posibles. No obstante, son sobresalientes los cultivos rotacionales para la producción masiva de células.²

Encapsulación de alotrasplantes de islotes de Langerhans:

una limitante es la evasión del sistema inmunitario por aumento de citocinas y muerte celular; existen dos posibles sistemas denominadas macrocápsulas y microcápsulas para prevenir este posible rechazo. En el caso de las macrocápsulas, las células se inmovilizan en un dispositivo relativamente grande con la geometría de una fibra hueca, lámina plana o disco. En las microcápsulas, las células quedan atrapadas dentro de un polímero a base de hidrogel típicamente esférico como el alginato (el más utilizado) para promover angiogénesis en las células endoteliales discutidas anteriormente.⁶ El uso de células de fuentes alogénicas o exogénicas puede eliminar la necesidad de tratamientos farmacológicos inmunosupresores para prevenir el rechazo de trasplantes y superar la escasez de tejidos de donantes. Por su parte, los diseños de dispositivos de encapsulación se optimizan junto con el desarrollo de células madre productoras de insulina clínicamente viables y regenerables, creando por primera vez la posibilidad del uso terapéutico generalizado.^{6,7}

Localizaciones sustitutivas en alotrasplantes de páncreas:

el motivo de la búsqueda de nuevos sitios de colocación para los alotrasplantes es la rápida destrucción de éstos, debido a que factores como la activación temprana del complemento, reclutamiento de leucocitos y las reacciones inflamatorias instantáneas mediadas por sangre conducen a la pérdida de 50% de todo el nuevo islote en menos de 24 horas. Para evitar la pérdida del islote, la perfusión necesaria del endotelio fenestrado que lo rodea debe ser de 10-20% del flujo sanguíneo, punto clave no cumplido hasta el momento, por lo que es motivo de investigación para nuevas localizaciones de alotrasplantes.⁸ El sitio más utilizado y único aprobado es vena porta, donde se lleva a cabo 90% de los trasplantes, aumentando la viabilidad utilizando el régimen inmunosupresor sin esteroides del protocolo de Edtmon (tacrolimus y rapamicina). El uso del espacio subcapsular renal es otra alternativa en estudio, con problemas para disminuir el tiempo de neovascularización y captación de nutrientes. Además, esta posible localización

Tabla 1: Células accesorias para los alotrasplantes de islotes pancreáticos.

Célula accesoria	Características	Referencias
Célula madre	Reversión de hiperglucemia sólo en ratones (fase clínica 1) Mejora factores tróficos y proangiogénicos 2-3 días después del trasplante En 1988, Sir John Gurdon reprogramó estas células, regenerando su pluripotencialidad Generan factores de transcripción PDX-1 y NKX6-1, útiles para su diferenciación en células endocrinas Aumento de secreción de insulina 28 días después del trasplante, logrando euglucemia por cuatro semanas	2,5,14
Célula pancreática	Mayor similitud de estructuras aumentan su funcionalidad (por ende, su viabilidad) El uso en conjunto con células MIN6 y GLUTag da como resultado proliferación de células beta en los cultivos	2
Célula hepática	Alta capacidad regenerativa y neovascularización Más efectivo en localización en vena porta (90% de los casos) Su estudio en conjunto puede ayudar a pacientes con DM1 y daño hepático Mayor efectividad utilizando un sistema de cocultivo	2,5
Célula endotelial	Aunado con matrices de alginato promueve angiogénesis Resultados favorables de vascularización Alcance de euglucemia a 11 días del trasplante en ratones El uso de matrices de micropocillos es favorable para estas células	2,14

DM1 = Diabetes mellitus tipo 1.

Tabla 2: Técnicas a emplear para la formación de alotrasplantes de islotes pancreáticos.

Técnica	Definición	Ventaja	Desventaja	Referencias
Gota colgante	Técnica de cultivo en 3D para la formación de esferoides Suspendiendo placas de tejidos en forma de gota con 300-1,500 células	Imita el islote Bajo costo	Fácil perturbación del esferoide	2
Matrices con micropocillos	Formación uniforme de células esferoides Uso de PNIPAAm	Uso de técnicas sencillas Económico Resultados uniformes	Intercambio frecuente de medios necesarios para la proliferación de los islotes altera la formación de esferoides	2,15
Hojas de celdas en capas	Utilización de andamios (N-isopropilacrilamida) para recubrimiento en placas de cultivo a 37 °C	Fáciles Viabiles Rentables	Genera tejido bidimensional	2
Cocultivo estático	Es un solo cultivo donde se observan distintos tipos de células en condiciones estáticas	Mejoran la viabilidad de los islotes Aumentan la secreción de insulina	Presentan formas irregulares	2
Cocultivo rotacional	Formación de esferoides heterocelulares en matraces de cultivo de tejidos comunes en un entorno dinámico a 37 °C con CO ₂ al 5%	Fácil producción Producción masiva Mayor viabilidad	Variaciones en tamaño y forma de los esferoides	2

ayuda a proteger inmunológicamente de toxinas inmunosupresoras causantes de la disminución de la función de las nuevas células beta; incluso, en caso de enfermedad renal crónica, la efectividad del alotrasplante no disminuye, obteniendo como resultado 50% menos de apoptosis de los islotes trasplantados en espacio subcapsular en comparación con la localización en vena porta.⁸ En ratones se trabajó en la cámara anterior del ojo para tratar de evitar la inmunosupresión del paciente, pero los resultados no son prometedores.⁵

II. PÁNCREAS BIOARTIFICIAL

Otro de los avances biotecnológicos que se ha planteado recientemente es la creación de un páncreas mediante bioimpresión en tercera dimensión que simule las funciones de regulación de glucosa, que

generalmente haría el páncreas. Para la realización de éste se han planteado diferentes retos y cuestionamientos a resolver, tales como el tipo de células que se podrían utilizar, de dónde se podrían obtener estas mismas y qué estrategias se deberían seguir para permitir y conservar al nuevo órgano con vida por el mayor tiempo posible.⁹

Células candidatas para la constitución del páncreas bioartificial: se han planteado como opciones el uso de diversas células, como son las endoteliales, mesenquimatosas y de líquido amniótico, para la conformación de la microarquitectura del posible páncreas; esto con el fin de establecer cuáles de ellas podrían otorgar mejor funcionamiento y vida media más larga (*Tabla 3*).

Técnicas de encapsulamiento: se han considerado diversas estrategias como la macro y microencapsulación, así como la nanoencapsulación, las

que podrían ser efectivas para el encapsulamiento y prolongación de la vida del órgano bioartificial (Figura 1).

Irrigación al injerto: para el mantenimiento de tejidos vivos, es necesario contar con irrigación efectiva que permita a las células realizar sus funciones adecuadamente. Se ha planteado la posibilidad de establecer un circuito que dirija y conecte la circulación general con la del páncreas bioartificial; ésta

debería de ser capaz de permitir el intercambio gaseoso, así como el de nutrientes y sustancias. Hasta el momento no se ha planteado una alternativa concreta; sin embargo, una buena opción podrían ser los pericitos, ya que éstos podrían prevenir la destrucción de las células funcionales y participar en el mantenimiento de la integridad y funcionalidad de los vasos sanguíneos, lo que podría regular y garantizar la buena irrigación hacia el injerto.⁹

Tabla 3: Ventajas y desventajas de los tipos de células candidatas para desarrollo de páncreas bioartificiales.^{3,9}

Células candidatas para páncreas bioartificial	Ventajas	Desventajas
Endoteliales	Suplementa de nutrientes a otras células Modula la función del trasplante	No se ha descrito ninguna hasta el momento
Mesenquimatosas	Mejoras a la integridad del órgano Realizan una función	Desencadenan respuestas inflamatorias en el receptor
De líquido amniótico	Modular la respuesta inmune del receptor	No se ha descrito ninguna hasta el momento

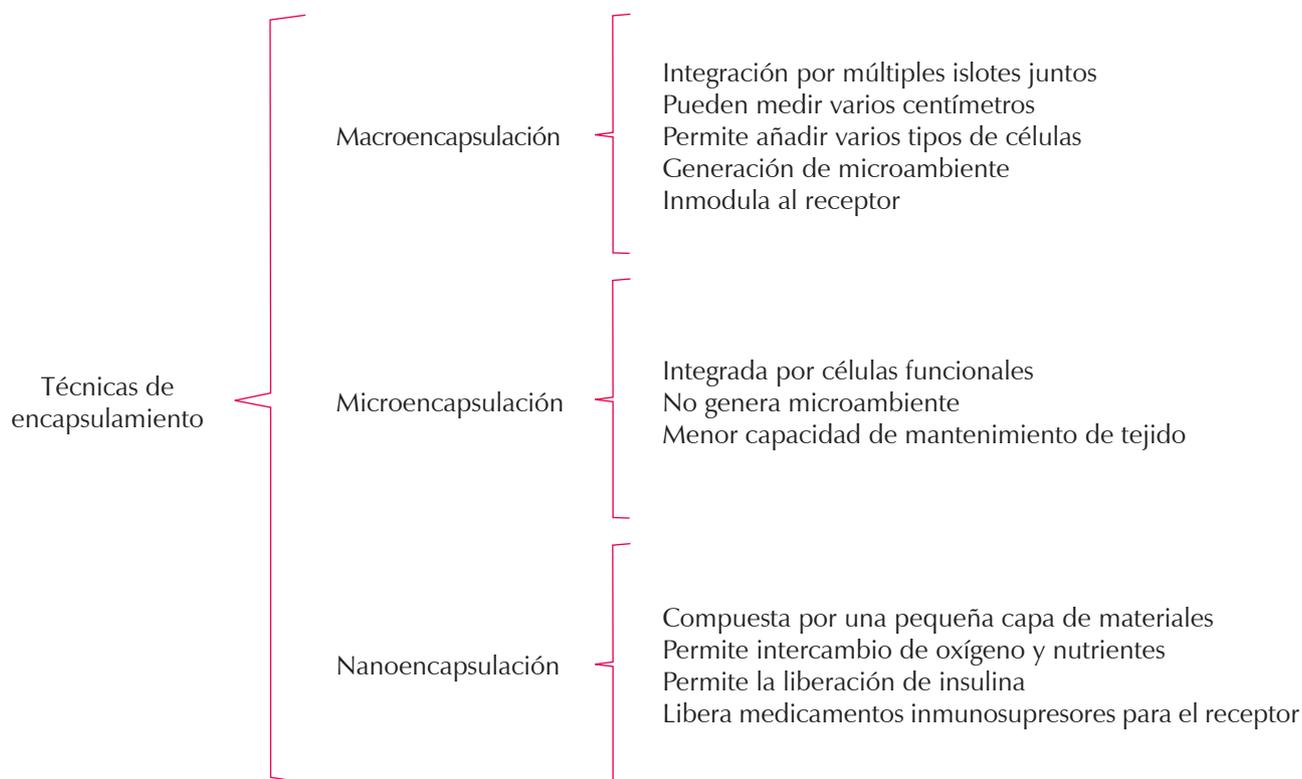


Figura 1: Técnicas de encapsulación de páncreas bioartificiales. El diagrama muestra las características de las técnicas de encapsulamiento y sus características propias para función del desarrollo de trasplantes pancreáticos.³

Sitio de implantación: a diferencia del trasplante de islotes, en el caso del páncreas bioartificial se debe hacer gran consideración de su tamaño; es por eso que se buscan alternativas de sitios que no involucren la circulación hepática. Asimismo, el sitio debe ser capaz de brindar el buen acceso y vascularización del injerto. Hasta la actualidad se ha propuesto el trasplante dentro de la cavidad peritoneal o en el tejido subcutáneo. Este último es el más relevante por su fácil acceso; sin embargo, tiene la desventaja de la baja vascularización.^{3,10}

III. PÁNCREAS ARTIFICIAL COMPUTARIZADO

Gracias a los avances biotecnológicos se pueden realizar alotrasplantes de islotes pancreáticos y los trasplantes de modelos 3D de páncreas; no obstante, se debe considerar el monitoreo de estos mismos, con la finalidad de tener mejor calidad de vida. Tras mencionar esto, el avance que la biotecnología ha brindado es el diseño de páncreas artificial, el cual está compuesto por un algoritmo computarizado adaptativo en tiempo real para el monitoreo de glucosa en el cuerpo, esto con el fin de minimizar la hiperglucemia o hipoglucemia postprandial.⁴ Las series de Volterra son modelos de comportamiento que grafican los picos de glucosa para poder llevar registro de la glucemia postprandial; esto permite crear un algoritmo que se adapte a diferentes escenarios que presente el paciente. El páncreas artificial propicia que disminuya la posibilidad de presentar hipoglucemias e hiperglucemias mediante la aplicación subcutánea de insulina de acción lenta para la reducción de los picos de acción.^{4,11} También se utiliza el algoritmo de control por modelo interno que reduce también el riesgo de eventos hipoglucémicos para pacientes que necesitan constante monitoreo; este algoritmo se dedica a identificar la comida del paciente y así llevar un control específico del índice glucémico que se presenta en los alimentos del paciente y, al estar fusionado con las series Volterra, va creando esta memoria, por lo que aumenta la efectividad del páncreas artificial como tratamiento a pacientes diabéticos.⁴

DISCUSIÓN

Dentro de los principales avances relacionados con cultivos celulares está la búsqueda de nuevas alternati-

vas viables y seguras para tratamiento o hasta curación de enfermedades que actualmente son comunes, como la DM1, cuyos pacientes presentan ausencia total de insulina, y requieren de otras opciones para mejorar la calidad de vida. Para resolver esta problemática, dentro del artículo se manejan tres estrategias enfocadas en páncreas artificiales, ya sean biológicos o computarizados; cada una de estas estrategias presentan ventajas, así como puntos de mejora.

Hasta el momento, los alotrasplantes de islotes con el uso en conjunto del protocolo de Edmonton son una gran alternativa al tratamiento de pacientes con DM1, ya que han demostrado disminuir niveles de hemoglobina glucosilada, consecuencias intraquirúrgicas y rechazo del trasplante durante los siguientes dos años posteriores a la cirugía; sin embargo, se desconoce la efectividad del trasplante posterior a este tiempo, por lo que se recomienda continuar con la investigación.² La parte innovadora de los alotrasplantes es anexas células accesorias que potencialicen el 1% del islote funcional para resolver problemáticas vasculares y de supervivencia del nuevo islote; no obstante, la búsqueda de técnicas de cocultivo para los alotrasplantes es compleja y depende tanto de las células accesorias utilizadas como del propósito del cocultivo. Por otra parte, la localización del alotrasplante pronostica su supervivencia; actualmente, 90% se lleva a cabo en vena cava. Sin embargo, las nuevas localizaciones, tanto el espacio subcapsular renal y la cámara anterior del ojo, se encuentran en investigación y posible uso, pero no presentan suficiente evidencia.^{2,3,5,8,11}

La información actual acerca de alotrasplantes de islotes es mayor que en los páncreas bioartificiales, dato que genera confiabilidad; sin embargo, los páncreas bioartificiales son una estrategia que, en comparación del alotrasplante de islotes, no potencializan el islote existente si no que hacen un nuevo páncreas a expensas de nuevas células; la búsqueda de células viables es la principal problemática.^{2,8,9,12} Se ha demostrado que el éxito de la implantación de un páncreas bioartificial depende de la oxigenación, manteniendo el objetivo de presiones parciales de O₂ (pO₂) de 40 mmHg (5%) en el trasplante; sin embargo, los sitios de implantación utilizados no han proporcionado la oxigenación e irrigación necesaria para mantener a las células con vida a largo plazo y no se menciona la vena cava como un posible sitio de implantación en comparación con los alotrasplantes de islotes.^{7,13} Por último, los páncreas bioartificiales

dependen de un sistema de encapsulamiento obligatorio para la supervivencia a largo plazo de los islotes, aunado al uso de terapia inmunosupresora de por vida para evitar infiltrados inflamatorios que ocasionen un daño; sin embargo, debido a la encapsulación, la liberación de insulina no es precisa, los islotes pierden su vasculatura y la membrana de inmunoaislamiento impide la revascularización; por ello, es necesario innovar en técnicas que permitan una mejor comunicación entre el interior y exterior de las células trasplantadas como el uso de modelos teóricos para predecir la distribución de O₂ y las regiones hipóxicas, según la geometría del dispositivo, la densidad de los islotes y la difusión de O₂.^{2,6}

La finalidad es mejorar la calidad de vida del paciente. El monitoreo del trasplante para detectar posibles errores o rechazos es el punto clave, incógnita que solamente el páncreas artificial computarizado toma en cuenta con el uso de algoritmos adaptativos en tiempo real, como la serie de Volterra, para el monitoreo de glucosa en el cuerpo.^{4,11}

CONCLUSIONES

La DM1 es una patología con gran relevancia por la cantidad de personas a las que afecta y por su etiología autoinmune, lo que hace importante la sustitución de las funciones del páncreas exógenamente para un control de los niveles de glucosa en sangre. Tras el desarrollo de técnicas fiables para el aislamiento de islotes del páncreas humano, han surgido como opción terapéutica el trasplante de islotes y la creación de páncreas artificiales sólo para pacientes seleccionados debido a la ausencia de donantes y producción de islotes. Este enfoque incluye la introducción de sistemas híbridos en los que la inmunoprotección de los islotes individuales se combina con microcápsulas recuperables. Los avances adicionales en la ciencia de los biomateriales, la biología celular y las tecnologías de microfabricación, junto con el progreso en las vías regulatorias, pueden catalizar la traducción de la tecnología a la realidad médica. Asimismo, la generación de órganos artificiales a partir de la producción controlada de células es cada vez más una realidad posible.

REFERENCIAS

1. Sánchez Rivero G. Historia de la diabetes. *Gac Med Bol.* 2007;30(2):74-78.

2. Akolpoglu MB, Inceoglu Y, Bozuyuk U, Sousa AR, Oliveira MB, Mano JF, et al. Recent advances in the design of implantable insulin secreting heterocellular islet organoids. *Biomaterials.* 2021;269:120627. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.120627.
3. Berney T, Wassmer CH, Lebreton F, Bellofatto K, Fonseca LM, Bignard J, et al. From islet of Langerhans transplantation to the bioartificial pancreas. *Presse Med.* 2022;51(4):104139. doi: 10.1016/j.lpm.2022.104139.
4. Bhattacharjee A, Easwaran A, Leow MK, Cho N. Design of an online-tuned model based compound controller for a fully automated artificial pancreas. *Med Biol Eng Comput.* 2019;57(7):1437-1449. doi: 10.1007/s11517-019-01972-5.
5. Krentz NAJ, Shea LD, Huising MO, Shaw JAM. Restoring normal islet mass and function in type 1 diabetes through regenerative medicine and tissue engineering. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(10):708-724. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00170-4.
6. Orive G, Emerich D, Khademhosseini A, Matsumoto S, Hernández RM, Pedraz JL et al. Engineering a clinically translatable bioartificial pancreas to treat type I diabetes. *Trends Biotechnol.* 2018;36(4):445-456. doi: 10.1016/j.tibtech.2018.01.007.
7. Citro A, Moser PT, Dugnani E, Rajab TK, Ren X, Evangelista-Leite D, et al. Biofabrication of a vascularized islet organ for type 1 diabetes. *Biomaterials.* 2019;199:40-51. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.01.035.
8. Smood B, Bottino R, Hara H, Cooper DKC. Is the renal subcapsular space the preferred site for clinical porcine islet xenotransplantation? Review article. *Int J Surg.* 2019;69:100-107. doi: 10.1016/j.ijsu.2019.07.032.
9. Soetedjo AAP, Lee JM, Lau HH, Goh GL, An J, Koh Y, et al. Tissue engineering and 3D printing of bioartificial pancreas for regenerative medicine in diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2021;32(8):609-622. doi: 10.1016/j.tem.2021.05.007.
10. Photiadis SJ, Gologorsky RC, Sarode D. The current status of bioartificial pancreas devices. *ASAIO J.* 2021;67(4):370-381. doi: 10.1097/MAT.0000000000001252.
11. Crisóstomo J, Araújo F, Granja P, Barrias C, Sarmiento B, Seica R. Increasing levels of insulin secretion in bioartificial pancreas technology: co-encapsulation of beta cells and nanoparticles containing GLP-1 in alginate hydrogels. *Health Technol.* 2020;10:885-890. doi: 10.1007/s12553-020-00427-4.
12. Opara A, Canning P, Alwan A, Opara EC. Challenges and perspectives for future considerations in the bioengineering of a bioartificial pancreas. *Ann Biomed Eng.* 2023. doi: 10.1007/s10439-023-03180-7.
13. Mouré A, Bekir S, Bacou E, Pruvost Q, Haurogné K, Allard M, De Beaurepaire L, et al. Optimization of an O₂-balanced bioartificial pancreas for type 1 diabetes using statistical design of experiment. *Sci Rep.* 2022;12(1):4681. doi: 10.1038/s41598-022-07887-w.
14. Takahashi Y, Sekine K, Kin T, Takebe T, Taniguchi H. Self-condensation culture enables vascularization of tissue fragments for efficient therapeutic transplantation. *Cell Rep.* 2018;23(6):1620-1629. doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.123.
15. Skrzypiek K, Barrera YB, Groth T, Stamatialis D. Endothelial and beta cell composite aggregates for improved function of a bioartificial pancreas encapsulation device. *Int J Artif Organs.* 2018;41(3):152-159. doi: 10.1177/0391398817752295.

Correspondencia:

Olivia Torres-Bugarín

E-mail: oliviatorres@hotmail.com