



Facultad de Farmacia

Grado en Farmacia

Teplizumab: una nueva estrategia farmacológica para retrasar la progresión de la Diabetes Mellitus Tipo 1

Memoria de Trabajo de Fin de Grado

Sant Joan D'Alacant

Junio 2024

Autor: Elías Orts Redondo

Modalidad: Revisión Bibliográfica

Tutor: Francisco Navarrete Rueda

Índice

Contenido

Índice.....	2
Resumen.....	3
Introducción.....	4
Fisiopatología de la DM1.....	5
Diagnóstico de la enfermedad	7
Complicaciones metabólicas de la Diabetes Mellitus.....	8
Complicaciones orgánicas de la Diabetes Mellitus.....	9
Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1	11
Prevención de la Diabetes Mellitus tipo 1	12
Nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento de la diabetes tipo 1.....	12
Objetivo.....	14
Métodos	15
Diseño	15
Fuente de obtención de los datos	15
Tratamiento de la información	15
Selección final de los resultados	15
Resultados	17
Eficacia.....	17
Péptido C	17
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) y dosis de insulina	24
Características metabólicas asociadas a mayor efectividad del fármaco.....	25
Marcadores inmunológicos predictores de la efectividad	26
Seguridad	28
Discusión	30
Conclusiones	33
Bibliografía	34

Resumen

Introducción: La Diabetes Mellitus Tipo 1 es una enfermedad con carácter autoinmune que hasta ahora tan solo se ha tratado con análogos de insulina. En tiempos recientes ha surgido una nueva terapia con un fármaco inmunomodulador, denominado teplizumab, que trata la enfermedad evitando que se pierda la función de las células β del páncreas.

Objetivo: Revisar la literatura científica que estudie la eficacia y la seguridad del teplizumab en el tratamiento preventivo de la Diabetes Mellitus tipo 1.

Método: Estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los estudios recuperados mediante revisión narrativa. Los datos se obtuvieron mediante una consulta directa en las bases de datos Medline y ClinicalTrials. Los términos que se consideraron adecuados para la búsqueda fueron “Teplizumab” y “Diabetes Mellitus type 1”.

Resultados: Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión para los registros obtenidos en la búsqueda, se analizaron un total de ocho documentos.

Conclusiones: Observamos que el teplizumab es un fármaco efectivo para retrasar la degeneración de la función β -pancreática, y presenta mejoría en algunos de los aspectos clínicos, como la dosis de insulina necesaria por el paciente. Presenta factores que pueden alterar la magnitud de la respuesta, y existen ciertas circunstancias que dificultan en gran medida su uso en la clínica. A pesar de todo esto, demuestra que la inmunomodulación preventiva de la Diabetes Mellitus tipo 1 es posible, abriendo este campo de investigación a nuevas opciones terapéuticas.

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad de carácter endocrino, en la que se produce una alteración del ciclo homeostático de la insulina por la falta total o parcial de la hormona de la insulina. Encontramos dos formas de DM: la tipo 1 y la tipo 2.

La **Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)** es la forma predominante de la enfermedad (90-95% de los casos) y está debida a varios factores, tanto genéticos como del entorno, como puede ser un índice de masa corporal elevado o valores de grasa visceral elevados. Aunque la presentación de esta enfermedad es bastante heterogénea, podemos observar, desde el punto de vista fisiopatológico, tres alteraciones cardinales (1):

- Resistencia a la acción de la insulina en tejidos periféricos, en particular el músculo, la grasa y el hígado (los tejidos clásicos de acción de la insulina).
- Secreción de insulina defectuosa como respuesta a un estímulo de glucosa.
- Aumento de la producción de glucosa por el hígado, provocando hiperglucemia en estado de ayuno.

La **Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1)** es una enfermedad en la que se produce el ataque y posterior destrucción por parte del sistema inmunitario a las células β de los islotes pancreáticos productores de insulina debido a una serie de factores genéticos, ambientales y autoinmunitarios (2). Esta enfermedad, como podemos observar en la figura 1, se desarrolla siguiendo unas etapas definidas. En primer lugar, los factores de riesgo mencionados previamente desarrollan la aparición de la autoinmunidad a las células β , pero debido a que todavía se conserva la mayoría de estas células, los valores de glucemia se observan normales y no se observan síntomas de la diabetes; esto es lo que se conoce como fase 1. Según va progresando la enfermedad, se van perdiendo células y se empieza a producir la disglucemia, pero siguen sin aparecer síntomas, siendo lo que se conoce comúnmente como fase 2. Por último, alcanzamos la fase 3 de la enfermedad, momento en el cual se observan síntomas de la diabetes, además de la

disglucemia y la autoinmunidad de las células β previamente mencionada (3). Generalmente, los pacientes se diagnostican cuando se alcanza esta última fase, y el porcentaje de células β ha disminuido drásticamente, hasta valores de entre el 10-20% (2).

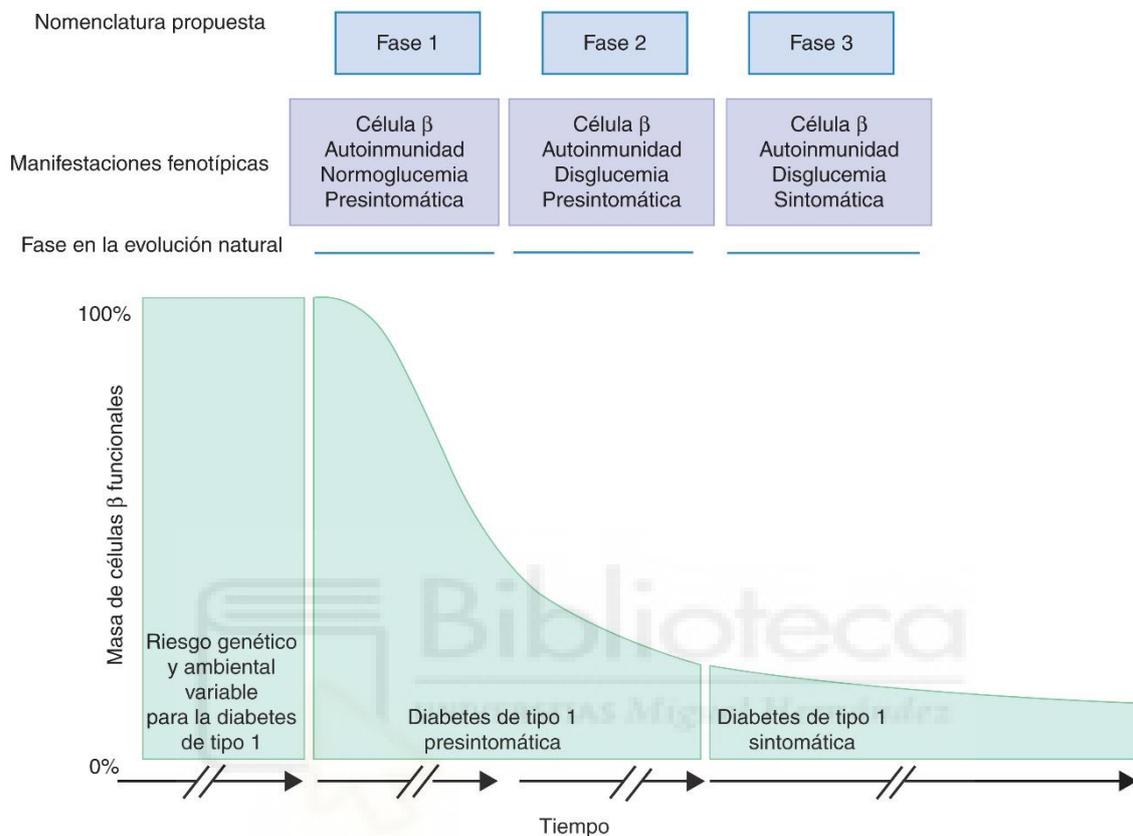


Figura 1: Resumen de la secuencia de acontecimientos que condiciona la pérdida de células β pancreáticas y la evolución clínica de la diabetes de tipo 1. Obtenido del capítulo “Diabetes Mellitus” del libro “Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna” 26ª Edición.

Fisiopatología de la DM1

Para comprender esta enfermedad, primero debemos entender el proceso homeostático de la glucosa. Este es un proceso de regulación en el que intervienen varios órganos, los cuales se comunican entre sí para que las células β del páncreas produzcan los niveles apropiados de insulina con una elevada precisión, promoviendo la absorción de glucosa tras las comidas y regulando la liberación de insulina desde el hígado tras las comidas (4).

En este ciclo se distinguen dos estados: el estado de ayuno y el postprandial. En el estado de ayuno se produce una ausencia de absorción de nutrientes desde el tracto GI y se aporta la glucosa a partir del hígado y los ácidos grasos del tejido adiposo. Las concentraciones plasmáticas de insulina son bajas, mientras que las concentraciones de glucagón son elevadas, contribuyendo a un aumento de la glucogenólisis y gluconeogénesis; los niveles de insulina bajos contribuyen además a la liberación de adipocitos, permitiendo la lipogénesis. Los tejidos se oxidan, principalmente el tejido adiposo, aportando glucosa para su consumo por el SNC (4).

En el estado postprandial, la absorción de nutrientes puede causar un aumento de los niveles de glucosa plasmática, lo que resulta en la liberación de incretinas y la estimulación neuronal y, en consecuencia, la secreción de insulina, que hace que el hígado, el esqueleto muscular y el tejido adiposo absorban glucosa de forma activa. Además, inhibe la producción de glucosa hepática y la lipólisis y aumenta la oxidación de glucosa en el cuerpo. El cerebro percibe las concentraciones de glucosa en plasma y aporta medidas regulatorias para mantener la homeostasis (4).

Como hemos podido observar, la insulina juega un papel muy importante en el equilibrio de este ciclo. La produce el páncreas, en lo que se conoce como islotes pancreáticos o islotes de Langerhans. Estos son unos orgánulos donde se acumulan varias células del páncreas con una función puramente endocrina, entre las que se encuentran: Células α , encargadas de la producción de glucagón; células β , cuya función es la producción de insulina; células δ , que secretan somatostatina; células que secretan polipéptidos pancreáticos y las células ϵ que secretan ghrelina (4).

En los pacientes que padecen de DM1, el daño autoinmune se produce de la siguiente forma: se liberan autoantígenos de las células β , y estos son absorbidos y presentados en la superficie de las células presentadoras de antígeno (CPA) con complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC-II). En la presencia de moléculas coestimuladoras (CD80/86 en los linfocitos T y CD28 en las CPA) se activan los linfocitos T, activando los linfocitos T autorreactivos, y liberando citoquinas como

el interferón- γ (IFN- γ) y la interleuquina 2 (IL-2), para el reclutamiento de los linfocitos T CD8+. La presencia de ambos linfocitos resulta en la liberación de IFN- γ , factor de necrosis tumoral (FNT) e interleuquina-1 (IL-1), que es lo que produce la insulinitis y la destrucción de las células- β (3).

Diagnóstico de la enfermedad

Diversas organizaciones como la Asociación Americana de la Diabetes o la Organización Mundial de la Salud han adoptado criterios para el diagnóstico de la enfermedad, basándose en la prueba de la glucosa en ayunas o la prueba de la sobrecarga de glucosa (4). Además, se utiliza la prueba de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), una prueba que se basa en la glicosilación no enzimática de la hemoglobina por la presencia de altas concentraciones de azúcar en sangre. La ventaja de esta prueba es que nos permite estimar el promedio de la concentración de azúcar en sangre. (4)

A día de hoy se usa una combinación de dos pruebas: La de la glucosa en ayunas o la prueba de sobrecarga de glucosa, aunque generalmente se suele elegir la primera gracias a su conveniencia y su reducido coste; y la de la hemoglobina glicosilada. Los criterios de diagnóstico son (4):

- Un valor de concentración de glucosa superior a 200 mg/dL (11,1mM), ya sea en una prueba de carga de glucosa o no, acompañado de síntomas de diabetes.
- Un valor de concentración de glucosa en ayunas superior a 126 mg/dL.
- Un valor de HbA_{1c} mayor a 6,5%.

Si bien es cierto que este método nos permite confirmar el diagnóstico de la enfermedad, no nos permite especificar si esta se debe a la DM1 o la DM2. En algunos casos es fácil distinguir según la edad, ya que la aparición de la DM1 es más frecuente en pacientes jóvenes y la DM2 en pacientes adultos, pero en ciertas situaciones, como puede ser un caso de obesidad, o un paciente de una raza diferente a la caucásica, el diagnóstico se vuelve más difícil. En la actualidad, el mejor criterio para separar los dos trastornos consiste en la identificación en el laboratorio de cualquiera de los autoanticuerpos de las células de los islotes,

también conocidos como autoanticuerpos asociados a DM1; es decir, autoanticuerpos antiinsulina (IAA), antiácido glutámico descarboxilasa (GADA), antiantígeno 2 asociado a insulinoma (IA2A) o antitransportador de zinc 8 (ZnT8A) (5).

Complicaciones metabólicas de la Diabetes Mellitus

El manejo de la Diabetes Mellitus es muy complicado, pudiendo generar varios problemas a nivel metabólico en caso de no controlar los niveles de glucemia correctamente. Podemos encontrar:

Hipoglucemia: Generalmente debida a causas yatrogénicas, es uno de los factores limitantes principales en el tratamiento de la diabetes. Se observan diferentes tipos de hipoglucemia (Tabla 1) (2):

	Características clínicas
Hipoglucemia grave	Episodio de trastorno neurocognitivo que obliga a otras personas a administrar el tratamiento.
Hipoglucemia sintomática demostrada	Concentración de glucosa medida ≤ 70 mg/dL que coincide con síntomas simpaticosuprarrenales o neurológicos. El episodio se lo trata el propio paciente.
Hipoglucemia asintomática	Concentración de glucosa medida ≤ 70 mg/dL, pero sin síntomas asociados. La ausencia de síntomas puede deberse a la falta de conciencia de la hipoglucemia o a un fallo del sistema nervioso autónomo en relación con la hipoglucemia.
Seudohipoglucemia	Síntomas típicos de hipoglucemia, pero glucosa medida > 70 mg/dL. Los síntomas pueden deberse a un reajuste del sistema de contrarregulación en presencia de un mal control de la glucosa.

Tabla 1: Clasificación de la hipoglucemia yatrogénica en pacientes tratados. Obtenido del capítulo “Diabetes Mellitus” del libro “Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna” 26ª Edición.

Cetoacidosis diabética (CAD): Este síndrome se produce cuando se alcanzan estados de hiperglicemia. Es un síndrome hiperglucémico progresivo, que cursa con síntomas como poliuria, polidipsia, debilidad, obnubilación, náuseas y anorexia. En algunos casos, se requiere de hospitalización del paciente porque presenta náuseas y vómitos que impiden la ingesta de líquidos orales. Observamos en el paciente rasgos físicos como deshidratación, hiperosmolaridad, acidosis, sequedad de piel y mucosas, una menor presión venosa yugular, taquicardia, hipotensión ortostática, depresión de la función mental y respiraciones rápidas y profundas (2).

Síndrome hiperosmolar hiperglucémico (SHH): En esta situación observamos hiperosmolaridad (>320mL) e hiperglucemia (>600 mg/dL) graves. Este es similar a la cetoacidosis glucémica, pero no observamos ni cetosis ni acidosis graves, posiblemente porque la capacidad de conservar insulina se mantiene de alguna forma residual. La gravedad de los síntomas depende del grado y duración del estado de hiperosmolaridad, entre los cuales encontramos deshidratación grave, alteraciones neurológicas generalmente reversibles, reflejos plantares extensores, afasia, deficiencias motoras o sensitivas en un hemicuerpo y deterioro de un síndrome mental orgánico previo (2).

Complicaciones orgánicas de la Diabetes Mellitus

Además de los problemas que surgen a nivel del metabolismo de azúcares, la diabetes mellitus suele generar problemas a varios niveles en el organismo. Encontramos:

Retinopatía diabética: Es una complicación microvascular bien caracterizada y que, a la larga, afecta prácticamente a todos los pacientes con DM. Se caracteriza por alteraciones gradualmente progresivas de la microvasculatura de la retina, que dan lugar a zonas de ausencia de perfusión retiniana, aumento de la permeabilidad vascular y proliferación intraocular patológica de los vasos de la retina. Las complicaciones asociadas a la neovascularización de la retina, denominada retinopatía diabética proliferativa, y el aumento de la permeabilidad vascular, denominado edema macular diabético, pueden dar lugar a una pérdida grave y permanente de la visión (6).

Nefropatía diabética: Esta sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y muerte en la DM1 o la DM2. La nefropatía diabética se caracteriza en la clínica como una tríada de hipertensión, proteinuria y, en última instancia, insuficiencia renal. Se calcula que afecta entre el 25 y el 40% de los pacientes con DM1, y en los pacientes con DM2 es más frecuente. Entre un 5 y un 40% de los pacientes llegan a presentar signos de nefropatía en algún momento, un 20% de los pacientes presentan la nefropatía en el momento del diagnóstico, y otro 20-40% de los pacientes diabéticos acabarán desarrollando un cuadro de nefropatía diabética (6).

Neuropatía diabética: Las neuropatías diabéticas son un grupo de síndromes clínicos con distintas presentaciones secundarias a diferentes mecanismos patógenos subyacentes. Estos síndromes se clasifican habitualmente en dos grandes grupos: neuropatías difusas y focales. En las neuropatías diabéticas difusas, la polineuropatía distal simétrica es la más frecuente, seguida de la familia de las neuropatías autónomas, incluida la neuropatía cardíaca autónoma y la neuropatía de los sistemas digestivo, urogenital y sudomotor. Las neuropatías focales son mucho menos frecuentes que las difusas e incluyen mononeuropatías aisladas de uno a más nervios periféricos; aún más raras son las neuropatías focales de una o más raíces nerviosas, clasificadas como radiculopatía o polirradiculopatía, respectivamente (6).

Cardiopatía diabética: En los pacientes que padecen de diabetes se observa un riesgo cardiovascular mayor con respecto a la población sana. Además, la presencia de factores de riesgo concomitantes aumenta aún más la tasa de mortalidad cardiovascular. También parece ser que la diabetes actúa sinérgicamente con otros factores de riesgo aumentando el riesgo de manera más pronunciada a medida que aumenta el número de factores de riesgo totales. En un estudio realizado en pacientes que presentan un síndrome metabólico, es decir, que presentan hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia y disglucemia, se encontró que estos presentan un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, mortalidad cardiovascular, mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (6).

Pie diabético: Esta complicación se produce por dos sucesos combinados: En primer lugar, una neuropatía periférica que produce una alteración sensitiva del miembro inferior, y por otro lado una reducción de la perfusión tisular, que puede ser debida a una aterosclerosis de grandes vasos o una disfunción microvascular. Cuando se da el caso, aparecen úlceras en la zona plantar del pie, que tardan en curarse por las alteraciones del flujo sanguíneo, que pueden acabar resultando en una infección. Debido a la falta de sensibilidad protectora, la infección se prolonga, resultando en una invasión del hueso con la consiguiente osteomielitis. Cuando se llega a este punto, se requiere de la amputación del pie. Otra situación que se puede dar es la aparición de fracturas en el pie que no son detectadas por el paciente debido a la falta de sensibilidad, que al repetirse de forma constante destruye la forma del pie y acaba produciendo lo que se conoce como deformidad de Charcot del pie (2).

Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1

Esta enfermedad a día de hoy tiene exclusivamente como opción de tratamiento el uso de análogos de insulina. Existen varias insulinas, y podemos clasificarlas en función de la duración del efecto y el momento del efecto máximo: insulinas rápidas, intermedias, y lentas o prolongadas (7).

El objetivo con esta terapia es conseguir un buen control de la diabetes basándose en los siguientes criterios: a) energía, bienestar, fuerza y peso normales; b) los valores de glucemia han de ser lo más normales posible: es deseable mantener el nivel de 4-6 mmol/L en ayunas o antes de las comidas, 6-8 mmol/L 1-2 horas después de las comidas; c) evitar en lo posible episodios hipoglucémicos; d) evitar la glucosuria, y e) mantener los valores de hemoglobina glicosilada HbA_{1c} por debajo del 7%. Todas estas metas tienen como objetivo primario mejorar y prolongar la vida del paciente y obtener el mejor bienestar posible, así como evitar complicaciones macro- y microvasculares o retrasar su desarrollo (7).

El problema principal que presenta esta medicación es que se requiere de un exhaustivo control, no solo de los niveles de concentración de glucosa en sangre, sino de los hábitos del paciente en su día a día, ya que la terapia se debe de

acompañar del apropiado ejercicio físico y una dieta saludable y rica en vitaminas y sales minerales. El control del paciente es más intensivo en casos de niños y adolescentes, ya que estos están en un constante desarrollo a nivel fisiológico, cognitivo, comportamental y socioemocional, lo que dificulta la adherencia a la terapia más todavía y, en caso de abandono, puede producir complicaciones severas, como puede ser convulsiones, coma, cetoacidosis diabética, enfermedades cardiovasculares, retinopatías, nefropatías y neuropatías (8).

Prevención de la Diabetes Mellitus tipo 1

Debido al componente autoinmune de la Diabetes Mellitus tipo 1, se han realizado investigaciones dirigidas a prevenir la aparición de la enfermedad o a enlentecer la progresión de esta. Los niveles a los que se puede realizar la prevención de la Diabetes Mellitus tipo 1 sería (2):

- Prevención primaria: Tratar a los individuos que son susceptibles para que no se produzca el ataque inmune a las células β .
- Prevención secundaria: Evitar que aparezca un caso de diabetes real en pacientes que ya presentan indicios de activación inmune.
- Prevención terciaria: Retrasar la destrucción de las células β en pacientes que ya padecen de diabetes.

Nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento de la diabetes tipo 1

Gracias a unos estudios en animales, se observó que los linfocitos T reguladores presentan una función muy importante en la aparición de la tolerancia inmunitaria en la DM1, lo que produjo la investigación de nuevos fármacos inmunomoduladores, dirigidos a inactivar, mermar o modular la función de los linfocitos T. Esto surgió en algunas opciones de tratamiento, como puede ser el abatacept, el cual produce un bloqueo de coestimulación, resultando en la prevención de la activación de linfocitos T autorreactivos y un enlentecimiento de la pérdida de la función de las células β pancreáticas; o el daclizumab, un anticuerpo monoclonal enfocado a los linfocitos T CD25+ en combinación con el micofenolato de mofetilo, pero no mostró resultados beneficiosos (3).

Una de las terapias inmunomoduladoras más prometedoras son los anticuerpos monoclonales anti CD3, entre las que destacamos el teplizumab por su mayor perfil de seguridad. El mecanismo de acción de estos compuestos es la unión a las moléculas CD3 ϵ , causando la disminución de la presentación del antígeno a los linfocitos T reguladores, induciendo su actividad. De esta forma, los linfocitos T reguladores previenen la activación de los linfocitos CD4+ y CD8+ y, por otro lado, produciendo la activación de los linfocitos T CD4+Foxp3+, que lleva a la secreción de citoquinas antiinflamatorias y factor de crecimiento de los tejidos β e IL-10, restaurando de esta forma el balance entre el estímulo pro y antiinflamatorio (3).

De esta forma, el teplizumab ayudaría a la prevención de la enfermedad, retrasando su aparición en los pacientes de riesgo de padecerla y obteniendo diversos beneficios, como puede ser un menor gasto de insulina por parte del paciente y menos complicaciones relacionadas con la enfermedad (3).



Objetivo

El objetivo de este trabajo es revisar la literatura científica disponible acerca del Teplizumab y su eficacia y seguridad en la prevención de la Diabetes Mellitus de tipo 1.



Métodos

Diseño

Este estudio se realizó a través de una revisión narrativa, empleando como base una ecuación de búsqueda en la base de datos de Medline. A partir de esta se realizó un estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los estudios recuperados.

Fuente de obtención de los datos

Los datos se obtuvieron a través de una consulta directa en las bases de datos Medline (vía Pubmed) y ClinicalTrials.

Tratamiento de la información

La ecuación de búsqueda que se empleó en Medline fue:

“Teplizumab” AND “Diabetes Mellitus type 1”.

En la búsqueda realizada en ClinicalTrials, se emplearon los mismos términos, indicando en el apartado de “Conditions/Disease” el término “Diabetes Mellitus Type 1” y en el apartado de “Intervention/Treatment” el término “Teplizumab”.

Selección final de los resultados

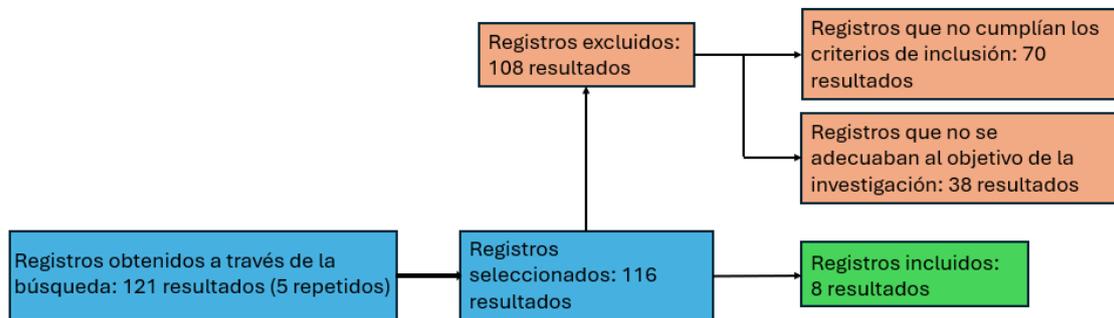
La selección de los artículos de interés se realizó según los siguientes criterios de inclusión:

- **Formato:** El artículo debe de estar publicado por una revista revisada por pares.
- **Objetivo:** El artículo debe de hablar acerca del Teplizumab y su efectividad y seguridad en el tratamiento de la prevención de la DM1.

A los artículos que cumplían ambos criterios de inclusión se le aplicaron los siguientes criterios de exclusión:

- **Idioma:** El artículo debe de estar en inglés o en español. Si se encontraba en otro idioma, era descartado.
- **Acceso al texto completo:** Si el artículo no presenta el texto completo de libre acceso, se excluye el artículo.

Al final, se incluyeron un total de 8 artículos para este trabajo. La selección de artículos se puede explicar con el siguiente diagrama de flujo:



Resultados

Los registros obtenidos tras la selección final son en su totalidad publicaciones de ensayos clínicos. En este apartado, se encuentra la información obtenida de estos ensayos clínicos, la cual está repartida en dos grandes bloques: Eficacia y Seguridad. Además, en la tabla 2 se resumen las características generales de todos los estudios.

Eficacia

En las publicaciones consultadas, observamos que la efectividad del Teplizumab se ha medido teniendo en cuenta diversos aspectos. A continuación, los revisaremos de uno en uno:

Péptido C

Para estudiar la secreción de la insulina *in vivo*, no podemos medir sus niveles de forma directa, debido a la inaccesibilidad de la circulación porta. Es por eso por lo que, para medir la respuesta pancreática, tenemos que emplear otros marcadores, como el péptido C, el más empleado en este tipo de pruebas, gracias a las siguientes propiedades: en primer lugar, es cosecretado con la insulina, en cantidades equimolares, como consecuencia de la escisión de la proinsulina; no es extraído por el hígado y presenta un aclaramiento constante en cada individuo. (9). Para la medición de los niveles de péptido C de los pacientes, se somete a estos a una prueba de tolerancia a comida mixta, realizando la medición de los niveles de péptido C a las cuatro horas de haber comenzado la prueba.

Las conclusiones a las que se llegaron en los estudios coinciden entre ellas: La administración de Teplizumab mediante ciclos de infusiones intravenosas diarias durante 14 días ayuda al mantenimiento de la función β del páncreas. En la mayoría de los registros empleados en esta revisión, el seguimiento de los pacientes se realiza en periodos cortos, de un máximo de dos años, aunque existen evidencias que sugieren que esta efectividad perdure más en el tiempo, como un estudio que se realizó en pacientes que recibieron el tratamiento hace siete años, y todavía siguen mostrando efectividad. A continuación, podemos observar esta información más detallada (Tabla 2):

Autor, año, país	Diseño	Población	Objetivo del estudio	Criterios de inclusión /Exclusión	Resultados
Herold et al (10) 2005 EE. UU	Ensayo clínico de fase I/II, aleatorizado y controlado, de etiqueta abierta.	42 pacientes. 21 pacientes en el grupo intervención, de los cuales 9 recibieron Teplizumab durante 12 días y 12 pacientes recibieron durante 14 días 21 pacientes en el grupo placebo.	Evaluar la eficacia y seguridad del Teplizumab en el tratamiento de la pérdida de insulina endógena en pacientes con DM1.	- Entre 7,5 y 30 años. - DM1 diagnosticada en las 6 semanas previas a la aleatorización del estudio. - Presencia de autoanticuerpos anti-GAD65, anti-ICA512 o autoanticuerpos de la insulina .	<u>Efectividad:</u> - ↑ niveles y AUC péptido C. - ↑ AUC péptido C a los 12, 18 y 24 meses. - ↓ HbA1c y dosis de insulina requerida. - Posible ↓ anticuerpos a la insulina. - ↑ n° relativo de linfocitos T CD8+ en pacientes que responden al tratamiento. <u>Seguridad:</u> - EA frecuentes en la 1º dosis: Fiebre, mialgia, dolor de cabeza, artralgia. - Picores a la 5º dosis. - ↓ recuento linfocitos, transitorio.
Sherry et al (11) 2011 América del Norte, Europa, Israel e India.	Ensayo clínico de fase III, aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo. De carácter multicéntrico e internacional.	506 pacientes: 207 pacientes recibieron la dosis completa de Teplizumab de 14 días. 102 pacientes recibieron una dosis reducida de Teplizumab durante 14 días 106 pacientes recibieron la dosis completa de Teplizumab	Evaluar la eficacia y seguridad del Teplizumab.	- Edad entre 8 y 35 años - Peso > 36 kg - DM1 diagnosticada hace 12 semanas o menos, de acuerdo con criterios ADA. - Si presenta alguna alteración médica que pueda alterar o causar confusión se excluye del ensayo.	<u>Efectividad:</u> - ↑AUC péptido C. - ↓ HbA1c y dosis de insulina requerida. <u>Seguridad:</u> - 99% de los pacientes sufrieron EA; 10% fueron graves. - 5% (22 pacientes) presentaban IgM o IgG anti EBV. Solo hubo un caso de aumento de carga viral EBV. - EA + frecuente (99% de los pacientes): Picor, leve a moderado, transitorio. - Hubo casos de síndrome de liberación de citoquinas. - Hubo abandonos debidos a linfopenia y aumentos de alanina o aspartato aminotransferasas. <u>Características clínicas asociadas a respuesta efectiva:</u> - Mayor promedio AUC péptido C en estos tres perfiles: estadounidenses, niños (8-11 años) y pacientes con

		durante 6 días 98 pacientes recibieron placebo.			diagnóstico temprano (tiempo desde diagnóstico < 6 semanas al comienzo del estudio).
Hagopian et al (12) 2013 NA, EU, Israel e India	Continuación del estudio Protegé (Sherry et al, 2011 (11))	La población era la misma que en el estudio anterior.	Evaluar la eficacia y seguridad del Teplizumab a los dos años de comenzar la terapia.	Los mismos que en el ensayo anterior.	<p>Efectividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ AUC péptido C; ↓HbA1c y dosis de insulina necesaria. - Algunos pacientes no necesitaron inyección insulina. <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se detectaron diferencias significativas tras dos años. - Posible relación con infecciones como EBV o CMV. - Se observaron casos de infección respiratoria superior. <p>Características clínicas asociadas a respuesta clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efectividad asociada a pacientes de edades jóvenes (8-17 años) y/o con características asociadas a menor desarrollo enfermedad.
Herold et al (13) 2013 EE. UU	Ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta.	83 pacientes en total 27 pacientes en el grupo placebo, de los cuales se analizaron 25 56 pacientes en el grupo intervención, de los cuales se analizaron 52.	Observar una respuesta con respecto al declive de los niveles de péptido C. Identificar características de pacientes que respondan al tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> - Edad: 8-30 años. - Diagnóstico de DM1 8 semanas previas al alistamiento en el caso clínico. - Presencia de autoanticuerpos anti-GAD65, anti-ICA512 o ICA. 	<p>Efectividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↓ Pérdida de péptido C. - ↓ Insulina requerida. <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se observaron reacciones adversas similares a lo observado en otros ensayos. - Se observó síndrome de liberación de citoquinas en cinco pacientes. <p>Identificación de pacientes que responden al tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se observaron diferencias significativas entre pacientes que responden al tratamiento y pacientes que no. - Diferencias entre respondedores y no respondedores: <ul style="list-style-type: none"> • ↓ HbA1c y dosis insulina en pacientes respondedores al tratamiento. • ↓ frecuencia linfocitos T CD4+CCR4+ naive y de la memoria, linfocitos T CD4+ CCR6+ naive, linfocitos T CD8+ CCR4+ y linfocitos T productores de interferón-γ. • ↑Linfocitos T CD8+ efectores y de la memoria.

Herold et al (14) 2013 EE. UU	Ensayo clínico multicéntrico, de doble ciego, controlado con placebo.	63 pacientes aleatorizados. 34 pacientes en el grupo intervención, de los cuales se analizaron 31 y 29 en el grupo placebo, de los cuales se analizaron 27.	Averiguar si la administración tardía de Teplizumab afecta al declive del péptido C en individuos con DM1.	- Edad entre 8-30 años. - Diagnóstico de DM1 entre 4 y 12 meses antes de alistamiento al ensayo. - Presencia de uno de los autoanticuerpos de la diabetes ICA, anti GAD65 o antiICA512.	<u>Efectividad:</u> - ↑ niveles péptido C en grupo intervención. - Respuesta vinculada a baja Hba1c y pacientes jóvenes <u>Seguridad:</u> - EA frecuentes: Picores, náuseas y linfopenia, transitorio. - Casos sueltos de neutropenia, EBV y sínd. Liberación citoquinas. <u>Características asociadas a la respuesta clínica:</u> - Mayor respuesta en pacientes con HbA1c baja. - ↑ linfocitos T de la memoria CD8+ a los 2 meses de tratamiento.
Perdigoto et al (15) 2019 EE. UU	Ensayo clínico multicéntrico, no intervencional.	43 pacientes 31 pacientes tratados con fármaco y 12 con placebo.	Evaluar efectos a largo plazo de Teplizumab en la respuesta al péptido C, variables clínicas, perfiles inmunológicos y seguridad tras el fin del ensayo clínico AbATE (Herold et al, 2013 (13)).	- Haber participado en el estudio AbATE (Herold et al, 2013 (13)), y haber presentado niveles detectables de péptido C tras la prueba de tolerancia a la comida mixta a los dos años de haber empezado dicho ensayo.	<u>Efectividad:</u> - ↑ niveles péptido C, ↓ declive niveles péptido C. - Sin diferencias significativas en HbA1c y dosis insulina. - Análisis por subgrupos demuestra efectividad en casos de pacientes asociados a estadios tempranos de la enfermedad. <u>Seguridad:</u> - Efectos adversos similares a estudios previos. <u>Marcadores predictivos inmunológicos de respuesta clínica a largo plazo:</u> - ↑ presencia PD-1+ en varios tipos de linfocitos T CD8+ y CD4+. Se sugiere que estos afecten al desarrollo de la enfermedad.
Herold et al (16) 2019 EE. UU, Canadá, Australia, Alemania.	Ensayo clínico de fase II, aleatorizado, controlado con placebo, de doble ciego.	76 pacientes. 44 en el grupo intervención y 32 en el grupo placebo.	Evaluar la eficacia y seguridad en la administración de Teplizumab para la prevención de la enfermedad en pacientes en riesgo de desarrollarla.	- Edad > 8 años. - Familiar de diabéticos. - Presencia de dos o más autoanticuerpos relacionados con la diabetes. - Presencia de disglucemia en una prueba de tolerancia a la glucosa oral en los 52 días previos	<u>Eficacia:</u> - Aparición diagnóstico DM1 más tardía. <u>Seguridad:</u> - EA frecuentes: Linfopenia y picores. - Se observó reactivación EBV y CMV en algunos casos. <u>Cambios inmunológicos</u> - ↑ KLRG1+TTGIT+CD8+. <u>Características asociadas a la respuesta clínica:</u> - Presencia de MHC HLA-DR4.

				<p>al alistamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> - No podía padecer condiciones médicas importantes o presentar valores anómalos en bioquímica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de MHC HLA-DR3. - Ausencia de autoanticuerpos al transportador de Zn 8.
<p>Ramos et al (17) 2023 EE. UU, Canadá, Europa</p>	<p>Ensayo clínico de fase 2, aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo.</p>	<p>328 pacientes. 217 en el grupo intervención. 111 en el grupo placebo.</p>	<p>Objetivo primario: Observar un enlentecimiento en la pérdida de la función β tras 18 meses de estudio.</p> <p>Objetivo secundario: Evaluar mejoras en los parámetros clínicos clave del manejo de la diabetes. Determinar la seguridad y tolerabilidad del Teplizumab.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Entre 8 y 17 años. - DM1 diagnosticada en las seis semanas previas a la aleatorización del estudio. - Presencia autoanticuerpos asociados a la enfermedad. - Niveles de péptido C detectables (>0.2 pmol/mL). - Si padece una enfermedad sistémica grave, presenta infección o tiene un historial de infección crónica se excluye al paciente de este caso. 	<p>Efectividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - \uparrow Niveles péptido C. - \downarrow Dosis insulina. <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EA frecuentes: Dolor de cabeza, síntomas gastrointestinales, linfopenia y síndrome de liberación de citoquinas moderado. - Se observaron casos de reactivación EBV.

Tabla 2: Recopilación de las características de interés de los registros empleados en la revisión.

En el año 2005, Herold et al (10) realizó un ensayo clínico de fase I/II, aleatorizado, controlado y de etiqueta abierta, en la que un total de 42 pacientes se repartieron en dos grupos en proporción 1:1. En total, se le administró a un total de 21 pacientes un ciclo de Teplizumab durante 12 (n=9) o 14 días (n=12), y se realizó la prueba de seguimiento cada 6 meses después de terminar el tratamiento. Los efectos del fármaco se empezaron a observar a los 6 meses, observándose una respuesta promedio mayor a la obtenida en el inicio del fármaco ($106 \pm 8.6\%$), y a los 12 meses se observaban niveles similares a los del inicio del ensayo en el grupo Teplizumab ($97,1 \pm 9,6\%$), mientras que para este periodo de tiempo se había perdido respuesta en el grupo control, mostrando niveles más bajos ($53,1 \pm 7,6\%$). Este efecto se observó hasta los 24 meses de comenzar el estudio.

Más tarde, Sherry et al (11) realizaron un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo, de carácter multicéntrico e internacional, en el que se administraron a un total de 516 pacientes una de las siguientes opciones: Un ciclo de teplizumab de 14 días con la dosis completa (n=207), un ciclo de Teplizumab de 14 días con dosis reducida (n=102), un ciclo de Teplizumab a dosis completa durante 6 días (n=106) o placebo (n=98).

Se observó que los pacientes con el ciclo de 14 días de fármaco a dosis completa presentaban mejores respuestas a los niveles de péptido C con respecto al resto de pacientes. Al año de comenzar el tratamiento, un 40% de los pacientes de este grupo había conservado o aumentado la respuesta del péptido C con respecto al inicio del tratamiento, mientras que solo un 28% del grupo placebo presentó este resultado. Además, los pacientes que perdieron parte de la respuesta en el grupo fármaco fue en menor medida en comparación con los pacientes del grupo placebo. Sobre este mismo estudio, se realizó un seguimiento a los dos años (Hagopian et al (12), 2013) y se observó este efecto a los dos años después de iniciar el tratamiento.

En el 2013, Herold et al (13) realizaron un ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta, en el que se administraron dos ciclos de Teplizumab de 14 días separados al inicio y a los 6 meses de comenzar el estudio. Se observó una diferencia significativa entre el grupo Teplizumab (n=52) y el placebo (n=25) donde, 2 años

después, los niveles eran un 75% más altos en comparación con el placebo, había una diferencia en la pérdida de péptido C (El grupo intervención alcanzó, a los 21,9 meses de iniciar el tratamiento, los valores que el grupo placebo alcanzó a los 6 meses) y la proporción de pacientes con niveles de péptido C detectables era mucho mayor en el grupo teplizumab que en el grupo control.

En el estudio realizado por Ramos et al (17) se realizó un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo, en el que se administraron dos ciclos completos de 12 días de Teplizumab o placebo, administrados directamente por perfusión IV, con el objetivo de observar un enlentecimiento en la pérdida de la función β tras 18 meses; evaluar mejoras en los parámetros clínicos de la diabetes y determinar la seguridad y tolerabilidad del Teplizumab. Para este estudio, participaron un total de 328 pacientes, donde 217 entraron en el grupo intervención, y 111 en el grupo placebo. Los resultados con respecto a los niveles de péptido C indican que el grupo intervención presenta unos valores de péptido C un 59,3% superiores que el grupo placebo.

En general, todos estos estudios compartían una similaridad: La administración del fármaco se había realizado en pacientes que habían tenido un diagnóstico próximo al momento del inicio del ensayo. Para averiguar si el fármaco resultaba efectivo en pacientes a los que se les administraba de forma tardía, se realizó un ensayo con pacientes diagnosticados entre 4 y 12 meses antes del inicio del tratamiento. Este ensayo clínico, de carácter multicéntrico, de doble ciego y controlado con placebo, realizado por Herold et al (14) mostró que los pacientes que estaban con Teplizumab presentaban mayores respuestas de péptido C en comparación con los que estaban en tratamiento con placebo, y no se observó diferencia entre los pacientes de diagnóstico temprano (4-7 meses) y los de diagnóstico tardío (8-12 meses).

Además de estos ensayos, que se han realizado para evaluar la eficacia a corto plazo, se ha realizado un estudio para evaluar la eficacia a largo plazo (Perdigoto et al (15)). Este estudio se realizó con pacientes del estudio AbATE (Herold et al, 2013 (13)), a los cuales se les realizó de nuevo la prueba de tolerancia a comida mixta a los 7,02 y 7,35 años del inicio del tratamiento.

En el ensayo clínico original se administraron un total de dos ciclos de Teplizumab a los pacientes del grupo intervención. En el momento en el que se volvieron a analizar a estos pacientes se observó, además de una mayor proporción de pacientes con niveles de péptido C clínicamente significativos (40% en los pacientes que respondieron frente a 16.7% y 14.3% en los pacientes que no respondieron y los pacientes del grupo placebo respectivamente) una diferencia en los niveles de péptido C entre los pacientes que habían respondido al tratamiento, que era significativamente superior en comparación con aquellos en los que no había respondido el tratamiento y los participantes del grupo placebo.

A parte de todos estos estudios realizados dirigidos a la prevención terciaria, se realizó un estudio para ver si se podía utilizar el fármaco para estadios de prevención más tempranos. En este estudio, realizado por Herold et al (16) aleatorizado, controlado con placebo y de doble ciego, se administró a pacientes teplizumab para averiguar si la administración de fármacos a familiares cercanos de pacientes con DM1 podía ayudar a retrasar la aparición de la enfermedad. Se observó una menor incidencia en el grupo con Teplizumab: 19 de los 44 miembros del grupo Teplizumab (43%) tuvieron un diagnóstico de DM1, mientras que este se produjo en 23 de 32 participantes del grupo placebo (72%). Además, la tasa de diagnóstico por año era menor: 14,9% para el grupo teplizumab y 35,9% para el grupo placebo. El tiempo hasta el diagnóstico se veía ampliado en pacientes con teplizumab: 48,4 meses frente a 24,4 en el grupo placebo.

Hemoglobina glicosilada (HbA1c) y dosis de insulina

Estos dos parámetros clínicos se midieron en la práctica totalidad de los ensayos clínicos que se han tratado en esta revisión, con el objetivo de comprobar si la administración de Teplizumab ayudaba al manejo de la diabetes además de a conservar la función β pancreática.

En el caso de la hemoglobina glicosilada, los resultados son un poco ambiguos: En algunos estudios se indica que la HbA1c era más baja en los pacientes bajo tratamiento con Teplizumab, como puede ser el estudio realizado por Hagopian et al (12), pero había otros que no indicaban diferencias significativas, como puede ser el estudio realizado por Ramos et al (17).

Con respecto a la dosis de insulina administrada, sí que observamos un mayor consenso: En los pacientes que estaban bajo tratamiento con Teplizumab y habían respondido a este, la dosis promedio requerida de insulina era menor que en los pacientes que estaban bajo terapia con placebo.

Características metabólicas asociadas a mayor efectividad del fármaco

Además de las mediciones de los parámetros metabólicos para comprobar la eficacia del Teplizumab, se han estudiado cuáles son las características de los pacientes que mejor responden al tratamiento.

En el estudio Protegé (Sherry et al (11)) se observó en los resultados obtenidos un año después del comienzo del ensayo clínico, que la disminución de la AUC del péptido C fue menor tras un año de la administración en tres grupos: los pacientes que vivían en la región estadounidense, la población joven del ensayo (8-11 años) y todos aquellos cuyo diagnóstico de la enfermedad había sido más cercano al momento del comienzo del estudio (< 6 semanas).

Más tarde, a los dos años de este estudio (Hagopian et al (12)), tras realizar un análisis por subgrupos de los resultados se llegó a la conclusión de que ciertas características asociadas con un menor desarrollo de la enfermedad estaban asociadas con una mayor efectividad del tratamiento, como puede ser: Un diagnóstico temprano de la enfermedad, en el caso de este estudio en las seis semanas previas al comienzo del ensayo clínico; un valor de HbA1c < 7,5%, un uso de insulina inferior a las 0,4 U/Kg/día o un valor de péptido C entre rangos superiores a 0,65 nmol/L o en su defecto a 0,2 nmol/L, que es el valor de péptido C equiparable a la capacidad de producir la insulina mínima para observar beneficios a nivel clínico. Además, la efectividad del tratamiento se observaba en las poblaciones más jóvenes del estudio (8-17 años) mientras que no se observó una diferencia significativa entre placebo y el grupo intervención en pacientes de entre 18-35 años.

En el mismo año, en el estudio publicado por Herold et al (13) las características metabólicas que observó asociadas a una mayor efectividad del tratamiento eran una HbA1c baja al iniciar el ensayo clínico (7.05% (IC 95% 6.689-7.411%) vs 7.78%

(IC 95% 7.360-8.203)) y una menor dosis de insulina requerida por día (0.28 U/Kg/día (IC 95% 0.204-0.357 U/Kg/día) vs 0.49 U/Kg/día (IC 95% 0.376-0.606 U/Kg/día)). Otras características, como puede ser la edad, sexo, IMC, duración de la enfermedad, o niveles de autoanticuerpos no se observaron como predictores de la respuesta al Teplizumab.

Otro estudio publicado por Herold et al (14) vuelve a mostrar estos resultados previos: los pacientes que presentan una HbA1c < 6,5% al inicio del ensayo clínico presentaban mayor eficacia en el tratamiento que los pacientes cuya HbA1c era mayor a 6,5%. Al igual que en el estudio anterior, otros parámetros como puede ser la edad no mostraron ser relevantes a la hora del desarrollo de la enfermedad.

Marcadores inmunológicos predictores de la efectividad

Además de los parámetros metabólicos, se realizó un estudio con los parámetros inmunológicos que puedan tener alguna relación con la efectividad del tratamiento.

En el estudio realizado por Herold et al (10) se observó lo siguiente: los pacientes que respondían al tratamiento presentaban, tras un periodo de 1-3 meses de comenzar el tratamiento, un aumento considerable de linfocitos T CD8+ ($294 \times 10^9/l$) mientras que los pacientes que no respondieron al tratamiento presentaban valores similares a los del inicio del tratamiento ($17 \times 10^9/l$).

Este aumento de los linfocitos T CD8+ se volvió a observar en otros estudios, como en el realizado por Hagopian et al (12), con un aumento de los linfocitos T CD8+ forkhead box P3+ (foxP3+); o en el estudio realizado por Herold et al (14) en el que se observó el aumento de los linfocitos T CD8+ a los 2 meses de tratamiento.

Herold et al (13) realizó un estudio con el objetivo de encontrar parámetros que pudiesen asociarse a respuesta al tratamiento. Respecto al aspecto inmunológico, se observó lo siguiente: Una reducción de los linfocitos T CD4+ y CD4+CCR6+ nave, linfocitos T CD8+CCR4+ y linfocitos TCD8+ productores de interferón- γ ; y un aumento de los linfocitos T CD8+, tanto efectores como de la memoria.

Perdigoto et al (15) realizó un seguimiento de los pacientes de este ensayo a largo plazo, y observó algunas características en los pacientes respondedores en el seguimiento que realizó con pacientes siete años después de la administración de fármaco: En primer lugar, se observó una mayor expresión de PD-1 en linfocitos T CD8+ de la memoria, y también se observó una relación entre los cambios de los linfocitos T PD-1+CD8+ de la memoria, linfocitos T CD4+ anérgicos y linfocitos T CD8+ exhaustos y las respuestas de péptido C obtenidas.

En el estudio realizado por Herold et al en personas en riesgo de desarrollar la enfermedad (16) se observó que los pacientes que estaban bajo tratamiento con Teplizumab presentaban niveles más altos de linfocitos T CD8+KLRG1+TIGIT+, y se observó que la presencia del MHC HLA-DR4 y la ausencia del MHC HLA-DR3 en pacientes con teplizumab se asociaban con una respuesta más fuerte al tratamiento. También se observó que la respuesta era más eficaz en pacientes sin ZnT8A.

A continuación, en la tabla 3, se observa un resumen de las características generales del Teplizumab con respecto a la eficacia del fármaco:

Parámetro de estudio	Resultados obtenidos
Péptido C	Se ha observado una disminución en el declive los niveles de péptido C, lo que se traduce en una mayor conservación de la función secretora de insulina endógena.
HbA1c	No se han observado mejoras significativas con respecto a este parámetro.
Dosis de insulina	Se observa una disminución de la dosis necesaria de fármaco en comparación con el grupo placebo.
Parámetros metabólicos	Las características metabólicas relacionadas con un desarrollo temprano de la enfermedad, como puede ser una HbA1c baja, tiempo reducido desde el diagnóstico hasta la aplicación de fármaco o la necesidad de una dosis reducida de insulina se asocian con una mayor efectividad del fármaco.
Parámetros inmunológicos	En los pacientes que presentan respuesta al fármaco se han observado ciertas características relacionadas con el recuento de linfocitos T CD8+.

Tabla 3: Resumen del apartado de resultados de la eficacia del Teplizumab.

Seguridad

En este aspecto hay bastante consenso entre los estudios. Establecen una elevada incidencia de reacciones adversas, que solían aparecer al comienzo del tratamiento, en las primeras dosis, y eran de carácter transitorio, generalmente sin necesidad de ayuda médica o retirada de tratamiento.

Los efectos frecuentes que se notificaron en el estudio realizado por Herold et al en 2005 (10) son los siguientes: fiebre, dolor de cabeza, mialgia y artralgia en las primeras dosis de fármaco; picor a partir de la quinta dosis de fármaco y linfopenia. Otros efectos adversos que se observaron en este estudio incluyen náuseas, diarrea o vómitos, escalofríos o fatiga. Se observó un caso de trombocitopenia, que obligó a terminar el ciclo antes de tiempo.

En el estudio Protegé se observó (Sherry et al, 2011 (11)) que los efectos adversos frecuentes eran bastante similares con respecto a los observados en el ensayo anteriormente mencionado, siendo el picor la reacción más frecuente. Sin embargo, se observaron algunas reacciones adversas nuevas en este ensayo:

En primer lugar, un síndrome de liberación de citoquinas, de carácter leve, en un grupo reducido de los pacientes de los grupos Teplizumab (22 de 417 pacientes (5%)) que no se observó en el grupo placebo. También se observó un aumento ligero de las aminotransferasas y una disminución ligera de la concentración de neutrófilos y leucocitos.

La proporción de pacientes que no fueron capaces de completar todos los ciclos debido a aumentos de alanina o aspartato aminotransferasas, linfopenia, neutropenia o recuentos plaquetarios reducidos fue de un 9% en el grupo Teplizumab, que fue superior a la del grupo placebo (2%).

Se investigó también en este ensayo si existía la posibilidad de que el tratamiento con Teplizumab produjese un aumento de infecciones, pero no se observaron diferencias significativas. La aparición de IgG o IgM anti-Virus Epstein Barr (EBV) fue similar entre ambos grupos, y solo hubo un paciente del grupo Teplizumab que padeció un aumento en la carga viral de este.

En el estudio publicado por Herold et al en 2013 (13) además de las reacciones adversas frecuentes, se observaron un total de 11 reacciones adversas en 10 pacientes del grupo Teplizumab, entre las que encontramos lesiones por traumatismo en la zona de inyección, cetoacidosis diabética, diarrea, síndrome de liberación de citoquinas o infecciones, las cuales se daban más frecuentemente en el tracto respiratorio superior, como infección por el virus *Influenza* o faringitis. Además, se siguió la incidencia de episodios de hipoglicemia, pero no se observaron diferencias en la incidencia de esta reacción adversa entre el grupo intervención y el grupo placebo.

Además, se volvió a realizar un seguimiento para la incidencia de infecciones víricas. Entre los pacientes que eran positivos para el EBV (n=21) y para el citomegalovirus (CMV) (n=16) se observó algunos casos de aumento de la carga viral al mes de empezar el tratamiento (9 en el caso de EBV, 2 en el caso de CMV), y hubo algunos casos después de empezar con el segundo ciclo de Teplizumab (3 casos de EBV y 1 caso de CMV). Cinco de los sujetos que padecieron el aumento de la carga viral de EBV al mes de iniciar el tratamiento padecieron también de síntomas que se podrían relacionar con una infección transitoria de este virus, y a los 2 meses del tratamiento desapareció la infección.

En el resto de estudios de esta revisión((14) (15) (16) (17)) se observaron los mismos efectos adversos frecuentes que en otros estudios previos, y la incidencia de estos fue similar.

Discusión

Los resultados que se han tratado en esta investigación demuestran que el Teplizumab resulta ser efectivo en la conservación de las células β del páncreas, gracias a la medición de los niveles de péptido C. Esta conservación es efectiva tanto para los pacientes con diagnóstico positivo de DM1 como para las personas que presentan autoanticuerpos asociados a la enfermedad y están en riesgo de padecerla, retrasando el momento de diagnóstico y la necesidad del paciente de utilizar insulina exógena. Los efectos que se han observado con la administración de Teplizumab han sido: Mayores niveles de péptido C y una disminución en la dosis de insulina necesaria, sin diferencias significativas en los niveles de HbA1c (18). Se ha observado además que el efecto es consistente entre los pacientes que responden a este, aunque hay ciertos factores que hacen que la respuesta sea más óptima, como puede ser la administración de fármaco poco después o incluso antes del diagnóstico de Diabetes; o la edad del paciente, ya que se ha observado que los pacientes jóvenes presentan una respuesta más favorable (19). Se considera que este efecto está relacionado con el hecho de que el Teplizumab produce un efecto beneficioso en los mecanismos implicados en la DM1, gracias al agotamiento de los linfocitos T CD8+ efectores, acompañado de una disminución de la secreción de citoquinas proinflamatorias (18).

El perfil de seguridad del Teplizumab resulta favorable, presentando reacciones adversas de carácter leve a moderado y generalmente transitorias. Algunas de las reacciones adversas que podemos observar son picor, leucopenia, dolor de cabeza, neutropenia, aumento de la alanina aminotransferasas, náuseas, diarrea, nasofaringitis, linfopenia y enfermedad del suero. Estas reacciones adversas se han resuelto de forma espontánea, sin necesidad de intervención médica adicional (18). Otros efectos que se podrían tener en cuenta, aunque son raros, es la reactivación de virus como puede ser el EBV o el CMV, por lo que se recomienda realizar un cribado para estos virus previo a la administración de fármaco (20). Además de todas estas reacciones adversas conocidas, existe la posibilidad de que este fármaco pueda producir la aparición de nuevas enfermedades autoinmunes: En un estudio realizado por Ozen y lafusco (21) se analizó a 159

pacientes de entre 11 y 18 años con DM1. Se estudió la relación entre una de las fases de la enfermedad, conocida como remisión clínica parcial (PCR) y la coexistencia de otras enfermedades autoinmunes. Se observó que los pacientes cuyo PCR superaba los 297 días tenían un mayor riesgo de padecer otras enfermedades de carácter autoinmune relacionadas con los Linfocitos T helper de tipo 1. Puede ser que la administración de Teplizumab, al alargar esta fase, pueda inducir otras enfermedades de carácter autoinmune, pero actualmente no existe evidencia al respecto.

Gracias a la evidencia acumulada, que establece el Teplizumab como un fármaco eficaz y con un perfil de seguridad favorable, la FDA aprobó su uso el 17 de noviembre del 2022 para la prevención de la aparición de la DM1 en adultos y niños de 8 años o más (3). Si bien es cierto que esto es un gran paso en la inmunoterapia preventiva para la DM1, esto presenta una serie de problemas: en primer lugar, el grupo de la población al que está asociado la población es muy difícil de encontrar, debido a que fuera del escenario de los ensayos clínicos no se realizan programas de cribado para la detección de individuos en riesgo de padecer DM1 (3) y para el momento en el que se diagnostica la enfermedad, generalmente el paciente ya ha alcanzado la fase 3.

Además, en el caso de que se llegase a poder administrar este fármaco, al ser muy reciente habría que realizar un seguimiento intensivo de los pacientes, sobre todo en los niños y adolescentes. Es por esto por lo que los hospitales y centros de salud que fuesen a administrar estos fármacos tendrían que establecer un sistema para la correcta monitorización de los pacientes, teniendo en cuenta factores previos a la administración de fármaco, como asegurar que al paciente se le han aplicado todas las vacunas y hacer pruebas de la serología viral de EBV, CMB, virus de la hepatitis B/C, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y tuberculosis; y factores de riesgo que puedan suceder durante la administración, como la aparición de un síndrome de liberación de citoquinas, aparición de linfopenia temporal, infección severa o reacciones de hipersensibilidad (20).

Otro de los factores que limita bastante el uso de Teplizumab es el coste: El precio de un ciclo de Teplizumab ronda los 200.000 US\$ (3). Este hecho, sumado a lo mencionado previamente, hace que su uso en clínica sea bastante complicado y limitado.



Conclusiones

El uso de Teplizumab en pacientes que padecen de DM1 resulta efectivo para retrasar el desarrollo de la enfermedad, y evitar la aparición de la sintomatología clínica en pacientes en riesgo de desarrollarla, o bien enlentecer el deterioro una vez se ha observado esta sintomatología para que el paciente dependa en menor medida de la insulina exógena. Además, presenta un perfil de seguridad que es bastante favorable, lo que lo hace bastante apropiado para la administración en humanos. Gracias a estos hechos, el fármaco fue aprobado por la FDA para la prevención de la aparición de la DM1, pero su uso está bastante limitado porque no existen programas de diagnóstico que nos permitan una detección de los pacientes en riesgo de desarrollar la enfermedad.

A pesar de todo, el descubrimiento de este fármaco aporta un mensaje: La inmunomodulación para la prevención de la DM1 es posible, por lo que se debería dirigir la investigación a este campo, ya sea dirigido a nuevos principios activos que puedan actuar sobre estadios más tempranos de la enfermedad, o buscar métodos de detección para la enfermedad que se puedan instalar en el sistema sanitario como protocolos de cribado, con el objetivo de detectar lo antes posible la enfermedad y asegurar la eficacia óptima del fármaco.

Bibliografía

1. Ronald Kahn C, Ferris HA, O'Neill BT. Fisiopatología de la diabetes mellitus de tipo 2. En: Melmed S MB ChB, MACP, Auchus RJ MD, PhD, Goldfine AB MD, Koenig RJ MD, PhD, Rosen CJ MD, editores. Williams Tratado de endocrinología [Internet]. 2021. p. 1349-70. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9788491138518000341>
2. Crandall JP, Shamoan H. Diabetes mellitus. En: Goldman L MD, Schafer AI MD, editores. Goldman-Cecil Tratado de medicina interna [Internet]. 2021. p. 1492-513. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9788491137658002162>
3. Thakkar S, Chopra A, Nagendra L, Kalra S, Bhattacharya S. Teplizumab in Type 1 Diabetes Mellitus: An Updated Review. TouchREVIEWS Endocrinol. noviembre de 2023;19(2):22-30.
4. Powers AC, D'Alessio D. Endocrine Pancreas and Pharmacotherapy of Diabetes Mellitus and Hypoglycemia. En: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editores. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. 12º. McGraw-Hill; p. 1237-306.
5. Atkinson MA, McGill DE, Dassau E, Laffel L. Diabetes mellitus de tipo 1. En: Melmed S MB ChB, MACP, Auchus RJ MD, PhD, Goldfine AB MD, Koenig RJ MD, PhD, Rosen CJ MD, editores. Williams Tratado de endocrinología [Internet]. 2021. p. 1403-37. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9788491138518000365>
6. Brownlee M, Aiello LP, Sun JK, Cooper ME, Feldman EL, Plutzky J, et al. Complicaciones de la diabetes mellitus. En: Melmed S MB ChB, MACP, Auchus RJ MD, PhD, Goldfine AB MD, Koenig RJ MD, PhD, Rosen CJ MD, editores. Williams Tratado de endocrinología [Internet]. 2021. p. 1438-524. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9788491138518000377>
7. Flórez JC. Insulina y fármacos antidiabéticos. Glucagón. En: Flórez J, editor. Farmacología humana [Internet]. 2014. p. 846-63. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9788445823163000541>
8. Streisand R, Monaghan M. Young children with type 1 diabetes: challenges, research, and future directions. Curr Diab Rep. 2014;14(9):520.
9. Ferrannini E, Mari A. Fisiología de la secreción de insulina. En: Melmed S MB ChB, MACP, Auchus RJ MD, PhD, Goldfine AB MD, Koenig RJ MD, PhD, Rosen CJ MD, editores. Williams Tratado de endocrinología [Internet]. 2021. p. 1338-48.

Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B978849113851800033X>

10. Herold KC, Gitelman SE, Masharani U, Hagopian W, Bisikirska B, Donaldson D, et al. A single course of anti-CD3 monoclonal antibody hOKT3gamma1(Ala-Ala) results in improvement in C-peptide responses and clinical parameters for at least 2 years after onset of type 1 diabetes. *Diabetes*. junio de 2005;54(6):1763-9.
11. Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J, Jain SM, Wahlen J, Ferry RJ, et al. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 6 de agosto de 2011;378(9790):487-97.
12. Hagopian W, Ferry RJ, Sherry N, Carlin D, Bonvini E, Johnson S, et al. Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: two-year results from the randomized, placebo-controlled Protégé trial. *Diabetes*. noviembre de 2013;62(11):3901-8.
13. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Hagopian W, et al. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C-peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. *Diabetes*. noviembre de 2013;62(11):3766-74.
14. Herold KC, Gitelman SE, Willi SM, Gottlieb PA, Waldron-Lynch F, Devine L, et al. Teplizumab treatment may improve C-peptide responses in participants with type 1 diabetes after the new-onset period: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. febrero de 2013;56(2):391-400.
15. Perdigoto AL, Preston-Hurlburt P, Clark P, Long SA, Linsley PS, Harris KM, et al. Treatment of type 1 diabetes with teplizumab: clinical and immunological follow-up after 7 years from diagnosis. *Diabetologia*. abril de 2019;62(4):655-64.
16. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 15 de agosto de 2019;381(7):603-13.
17. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szypowska A, et al. Teplizumab and β -Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 7 de diciembre de 2023;389(23):2151-61.
18. Heidari E, Shafiee A, Noorian S, Rafiei MA, Abbasi M, Amini MJ, et al. Efficacy of teplizumab for treatment of type 1 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 1 de mayo de 2024;40(4):e3806.

19. Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, Knecht LA, Raymond R, Ramos EL. Teplizumab: A Disease-Modifying Therapy for Type 1 Diabetes That Preserves β -Cell Function. *Diabetes Care*. 1 de octubre de 2023;46(10):1848-56.
20. Mehta S, Ryabets-Lienhard A, Patel N, Breidbart E, Libman I, Haller MJ, et al. Pediatric Endocrine Society Statement on Considerations for Use of Teplizumab (Tzielid™) in Clinical Practice. *Horm Res Paediatr*. 30 de abril de 2024;1.
21. Ozen G, Iafusco D. Teplizumab: Is It a Milestone for Type 1 Diabetes or a Risk Factor for Other Autoimmune Diseases in the Long Term? *Clin Diabetes*. 15 de diciembre de 2023;42(2):314-5.

