

## Teplizumab: toma de posición de la Sociedad Argentina de Diabetes

### *Teplizumab: position statement of Argentine Diabetes Society*

Lidia Caracotche<sup>1</sup>, Gloria Cerrone<sup>2</sup>, Alejandro de Dios<sup>3</sup>, Gustavo Frechtel<sup>4</sup>, Carmen Sylvia Mazza<sup>5</sup>, Marcelo J. Perone<sup>6</sup>, Guadalupe Pietropaolo<sup>7</sup>, Aldana Trabucchi<sup>8</sup>, Liliana Trifone<sup>9</sup>, Silvina N. Valdez<sup>10</sup> (coautores con igualdad de méritos por orden alfabético)

#### RESUMEN

El conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y la posibilidad de identificar en estadios tempranos individuos en riesgo de desarrollar la enfermedad (fase presintomática o prediabetes 1), han sido las bases para los estudios de prevención por más de tres décadas.

A partir de la aprobación del uso teplizumab (TPB) por la *Food and Drug Administration* (FDA) en personas con riesgo de desarrollar DM1, la Sociedad Argentina de Diabetes ha resuelto comisionar a un grupo de expertos para elaborar una toma de posición al respecto. En este sentido, se responderán las siguientes preguntas:

- ¿Cuáles son las determinaciones inmunológicas que se utilizan en la predicción de la DM1? ¿Cuál es el valor predictivo positivo, la sensibilidad y la especificidad de los autoanticuerpos?
- ¿Está indicada la predicción en DM1? ¿En qué grupo?
- ¿Qué es TPB? ¿Cuál es la eficacia farmacológica y cuáles son los efectos adversos?

En la actualidad el TPB está aprobado para retrasar el desarrollo de la DM1 en personas en estadio 2 de prediabetes. La población considerada de riesgo para estudios de predicción son los familiares de primer grado de pacientes con DM1. Si bien la predicción y prevención con TPB no constituyen una recomendación universal, su empleo puede ser considerado en casos individuales cuando los pacientes sean identificados en estadio 2 de prediabetes tipo 1.

**Palabras clave:** teplizumab; diabetes mellitus tipo 1; predicción; prevención; toma de posición.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2023; Vol. 57 (159-166)

#### ABSTRACT

*The knowledge of the etiopathogenic mechanisms of type 1 diabetes mellitus (DM1) and the possibility of identifying in early stages individuals at risk of developing the disease (presymptomatic phase or prediabetes 1) have been the bases for prevention studies for more than 3 decades.*

*Following the approval of the use of teplizumab (TPB) by the Food and Drug Administration/USA (FDA) in people at risk of developing DM1, the Argentine Diabetes Society has decided to select a group of experts to develop a position statement. In this sense, the following questions will be answered:*

- *What are the immunological determinations used to predict DM1? What is the positive predictive value, sensitivity and specificity of autoantibodies?*
- *Is prediction indicated in DM1? In what group?*
- *What is TPB? What is the pharmacological efficacy and what are the adverse effects?*

*TPB is currently approved to delay the development of DM1 in people with stage 2 prediabetes. The population considered at risk for prediction studies are first-degree relatives of patients with DM1. Although prediction and prevention with TPB do not constitute a universal recommendation, its use can be considered in individual cases when patients are identified in stage 2 of type 1 prediabetes.*

**Key words:** teplizumab; type 1 diabetes mellitus; prediction; prevention; position statement.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2023; Vol. 57 (159-166)

<sup>1</sup> Doctora de la Universidad de Buenos Aires (UBA), especialista en Nutrición Infantil, Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), Coordinadora del Comité de Pediatría, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), encargada Docente de Nutrición, Unidades Docentes Hospitalarias (UDH), Lanús, UBA, Subdirectora de la Carrera de Especialistas en Pediatría, UBA, sede Lanús, Provincia de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Doctora de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Profesora adjunta de la Cátedra de Genética, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Médico especialista en Medicina Interna, egresado de la Escuela de Graduados, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Médico de Planta de Clínica Médica, Hospital Durand, *Fellow* del Servicio de Nutrición, Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Doctor de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Profesor Titular del Departamento de Medicina, orientación en Nutrición, Facultad de Medicina, UBA, Jefe de la División Nutrición, Hospital de Clínicas, UBA, Investigador Clínico, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

- <sup>5</sup> Exjefa y actual consultora de la Sección Nutrición y Diabetes, Hospital de Pediatría SAMIC J. P. Garrahan, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>6</sup> Doctor de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Laboratorio de Inmuno-Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIMT) CONICET-Universidad Austral, Profesor de la Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- <sup>7</sup> Especialista jerarquizada en Pediatría, Médica de Planta, Hospital Sor María Ludovica La Plata (Sala de Endocrinología y Diabetes), Magister en Diabetes, Docente Universidad Falaloro, Secretaria del Comité de Pediatría, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>8</sup> Doctora de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Jefa de Trabajos Prácticos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Inmunología, Investigadora asistente, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Estudios de Inmunidad Humoral Prof. Ricardo A. Margni (IDEHU), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>9</sup> Doctora de la Universidad de Buenos Aires (UBA), especialista en Nutrición UBA, especializada en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), especialista en Nutrición Pediátrica, Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), asesora del Comité Pediatría (SAD), exjefa Sección Nutrición y Diabetes, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Directora de la Carrera Nutrición Pediátrica UBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>10</sup> Doctora de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Profesora Adjunta, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), Investigadora independiente del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Coordinadora del Comité de Genética, Inmunología y Prevención, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral Prof. Ricardo A. Margni (IDEHU), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Silvina N. Valdez  
E-mail: valdezsilvina@gmail.com  
Fecha de trabajo recibido: 01/11/23  
Fecha de trabajo aceptado: 03/11/23

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no existe conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune en la cual los linfocitos T, que reconocen autoantígenos de las células beta pancreáticas, son los efectores del sistema inmune que destruyen las células productoras de insulina culminando en la ausencia o disminución considerable de los niveles de insulina necesarios para mantener la homeostasis de la glucosa<sup>1</sup>. La incidencia de la enfermedad ha aumentado 3-5% por año y, a pesar de los avances en el tratamiento (nuevas insulinas, desarrollos tecnológicos para el monitoreo continuo de glucosa e infusores), la proporción de pacientes que alcanza objetivos metabólicos llega al 30%<sup>2,3</sup>, por lo cual la morbimortalidad atribuida al mal control metabólico aún es un problema.

Los estudios longitudinales prospectivos de personas en riesgo de desarrollar DM1 demostraron que la enfermedad progresa a través de distintos estadios antes de la aparición de los síntomas clínicos. En 2015, la *American Diabetes Association* (ADA), la *Juvenile Diabetes Research Foundation* (JDRF) y la *Endocrine Society*<sup>4</sup> propusieron un sistema de clasificación por estadios. Los objetivos de esta clasificación fueron: 1) proporcionar una nueva taxonomía estandarizada para la DM1; 2) acelerar el desarrollo de terapias para prevenir el debut de la enfermedad; 3) ayudar en el diseño de ensayos clínicos mediante el uso de perfiles

de riesgo, estratificación de sujetos y puntos finales de ensayos clínicos específicos por estadios; 4) promover la medicina de precisión, es decir, la optimización de terapias para cada individuo en etapas determinadas de la enfermedad; 5) proporcionar un marco para una relación riesgo-beneficio optimizada que comprenda la aprobación regulatoria y la adopción de intervenciones en las primeras etapas de la DM1 para prevenir los síntomas de la enfermedad. En este sentido, se reconocen tres estadios en el desarrollo de la DM1 hasta la aparición clínica franca (Figura).

• *Estadio 1:* autoinmunidad+/normoglucemia/DM1 presintomática. Personas que han desarrollado dos o más autoanticuerpos contra los islotes asociados con DM1, pero con normoglucemia. En este estadio el riesgo de desarrollar enfermedad sintomática a los 5 y 10 años es de aproximadamente el 44% y 70%, respectivamente, y el riesgo de por vida se acerca al 100%<sup>5</sup>. El riesgo en esta etapa es similar para los niños con predisposición genética y para familiares de personas con DM1.

• *Estadio 2:* autoinmunidad+/disglucemia/DM1 presintomática. Individuos con dos o más autoanticuerpos contra los islotes, pero cuya enfermedad ha progresado al desarrollo de disglucemia (glucemia alterada en ayunas, intolerancia a la glucosa o hemoglobina A1c entre 5,7 a 6,4%), por pérdida de masa funcional de células beta. El riesgo de desarrollar enfermedad sintomática a los 5 años

para los pacientes en esta etapa es de aproximadamente el 75% y el riesgo de por vida se aproxima al 100%<sup>6</sup>.

- **Estadio 3:** autoinmunidad+/(diabetes clínica)/DM1 sintomática. Individuos con síntomas y signos clínicos típicos de DM que pueden incluir poliuria, polidipsia, pérdida de peso, fatiga o cetoacidosis diabética (CAD), entre otros (para más detalles de la estadificación del curso natural de la DM1, ver Besser et al.<sup>7</sup>).

El conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de la DM1 y la posibilidad de identificar en estadios tempranos individuos en riesgo de desarrollar la enfermedad (fase presintomática o prediabetes 1) han sido las bases para los estudios de prevención por más de tres décadas. En la actualidad, están en curso estudios con el objetivo de prevenir la DM en individuos de alto riesgo (en general, familiares de pacientes identificados en estudios de predicción) o preservar la función de la célula beta en pacientes de reciente debut<sup>8,9</sup>.

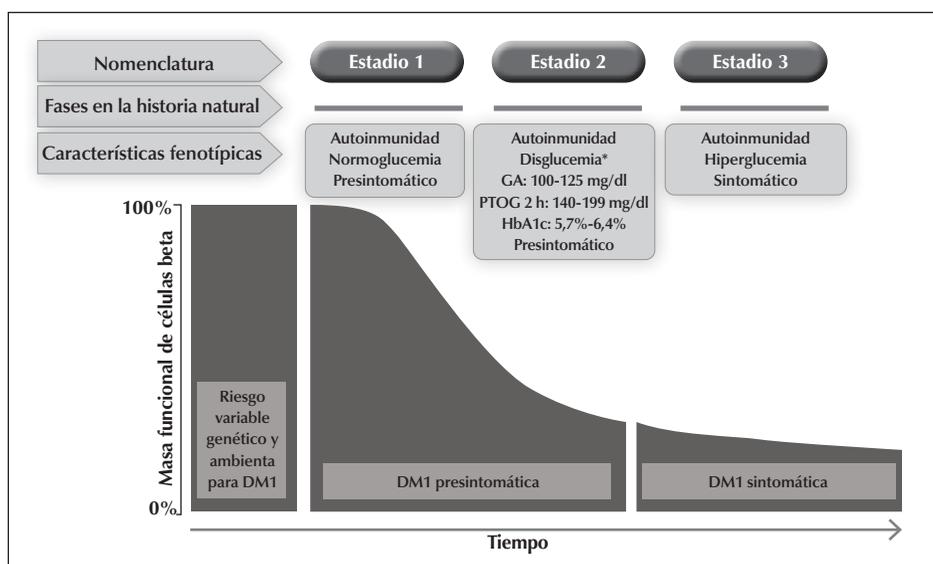
La preservación de la función celular con mantenimiento de la producción del péptido C demostró importantes beneficios en el seguimiento clínico de pacientes con DM1 asociado a mejores niveles de HbA1c, menor frecuencia de hipoglucemias y mejor pronóstico de complicaciones a largo plazo, por lo que esta es un área de interés clínico<sup>10</sup>.

Los primeros intentos de intervención incluyeron la inmunosupresión generalizada con drogas como la ciclosporina, azatioprina y metotrexato, y hasta el uso de corticoides, en casos de reciente

debut. Sin embargo, con estas drogas si bien se lograba alguna mejoría inicial, el efecto no era duradero y además presentaban efectos adversos, por lo cual los beneficios no justificaron su uso. En las décadas de 1980 y 1990, estudios multicéntricos en Estados Unidos probaron el uso de insulina inyectable u oral como inmunomodulador en el *Diabetes Prevention Trial* (DPT1)<sup>11</sup> y en Europa la nicotinamida en el *European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial* (ENDIT)<sup>12</sup> sin cambios significativos en la prevención de la DM1. La insulina aún es investigada como posible inductora de tolerancia inmunológica. En los últimos 10 años se han realizado no menos de 70 estudios en fase 1-3 dirigidos a modular la respuesta inmune. La población incluida fueron las personas con anticuerpos positivos, de alto riesgo.

A partir de la aprobación del uso de teplizumab (TPB) por la *Food and Drug Administration* (FDA) en personas con riesgo de desarrollar DM1, la Sociedad Argentina de Diabetes ha resuelto comisionar a un grupo de expertos para elaborar una toma de posición al respecto. En este sentido, se responderán las siguientes preguntas:

- ¿Cuáles son las determinaciones inmunológicas que se utilizan en la predicción de la DM1? ¿Cuál es el valor predictivo positivo (VPP), la sensibilidad y la especificidad de los autoanticuerpos?
- ¿Está indicada la predicción en DM1? ¿En qué grupo?
- ¿Qué es TPB? ¿Cuál es la eficacia farmacológica y cuáles son los efectos adversos?



GA: glucemia en ayunas; PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa; DM1: diabetes mellitus tipo 1.

**Figura 1:** Estadios de la diabetes mellitus tipo 1. Adaptado de referencia 13.

## **¿Cuáles son las determinaciones inmunológicas que se utilizan en la predicción de la DM1? ¿Cuál es el VPP, la sensibilidad y la especificidad de los autoanticuerpos?**

La caracterización de biomarcadores serológicos que evalúen la autoinmunidad y la disfunción o muerte de las células beta representa una forma eficaz para analizar la progresión de la enfermedad. La positividad de los autoanticuerpos contra las células beta y la combinación de los mismos se consideran las principales estrategias para predecir la progresión a DM1. Existen cinco tipos principales de autoanticuerpos (marcadores de autoinmunidad) contra los islotes: anticuerpos anti-células de los islotes (ICA), autoanticuerpos contra la insulina y su precursor la proinsulina (IAA/PAA), autoanticuerpos contra la isoforma de 65kDa de la glutamato decarboxilasa (GADA), autoanticuerpos contra el antígeno 2 asociado al insulinoma (IA-2A) y autoanticuerpos contra el transportador de zinc 8 (ZnT8A)<sup>14</sup>.

Distintos estudios realizados en familiares de primer grado de pacientes con DM1 y de la población general con o sin riesgo genético de DM1, revelaron que más del 90% de los niños con DM1 tiene al menos un marcador específico en el momento del diagnóstico, y estos pueden aparecer años antes del diagnóstico clínico de la enfermedad<sup>15</sup>. El primer autoanticuerpo que aparece es IAA/PAA, con un pico de incidencia alrededor de los 12 meses de edad<sup>16,17</sup>. El 90% del total de los niños con un solo autoanticuerpo específico de islote no progresa a DM1. Sin embargo, la seroconversión a la presencia de dos o más autoanticuerpos (que ocurre en un tiempo promedio de 2,1 años) presenta un riesgo del 84% de DM1 clínica a los 18 años de edad<sup>5</sup>.

Aunque estos marcadores serológicos de autoinmunidad pueden aparecer a cualquier edad, rara vez lo hacen antes de los 6 meses de vida<sup>16</sup>. La incidencia máxima de aparición del primer autoanticuerpo contra los islotes es antes de los 3 años de edad. Después de esta edad, el riesgo de desarrollar autoinmunidad hacia los islotes disminuye. Tanto la edad temprana de seroconversión como la positividad para múltiples autoanticuerpos se consideran los principales factores de riesgo para el desarrollo de DM1<sup>18,19</sup>. En este sentido, se ha demostrado que la progresión a DM1 clínica es más rápida en los niños con positividad de autoanticuerpos contra las células beta antes de los 3 años de edad. Además, Ziegler et al. describieron que la progresión a DM1 a los 10 años de seguimiento, en

niños con un solo autoanticuerpo contra los islotes, fue de aproximadamente el 14,5%, mientras que en niños con múltiples autoanticuerpos contra los islotes fue del 69,7%; por su parte, en niños sin marcadores de autoinmunidad contra los islotes, el riesgo de desarrollar DM1 fue de aproximadamente el 0,4%<sup>5</sup>. Asimismo, los títulos de autoanticuerpos también influyen en el riesgo de progresión; los títulos altos de IAA e IA-2A se asocian con un alto riesgo de progresión en los 5 años posteriores a la aparición del primer autoanticuerpo<sup>15</sup>.

En la actualidad, los marcadores serológicos de autoinmunidad (IAA/PAA, GADA, IA-2A y ZnT8A) son los que más relevancia tienen para la estratificación del riesgo. La interrelación entre los factores de riesgo (como ser factores genéticos y ambientales, edad, infecciones y los marcadores serológicos) combinada con la definición de factores nuevos y aún desconocidos, ayudará a predecir el desarrollo de la enfermedad.

## **¿Está indicada la predicción en DM1? ¿En qué grupo?**

La pesquisa y estadificación de la DM1 en estadios presintomáticos tiene por objetivos la intervención en protocolos de prevención, como así también la implementación de medidas de cuidado precoces con propósitos clínicos.

El riesgo de desarrollar DM1 es del 0,4% en la población general, mientras que en familiares de primer grado de pacientes con DM1 el riesgo es 15 veces mayor (4-8% según el parentesco padres o hermanos, 25% cuando hay múltiples afectados en la familia y 50-70% en el caso de un gemelo idéntico). Este riesgo en familiares de primer grado determina que esta población sea considerada población de alto riesgo, candidata a estudios de predicción en la que se focalizan los programas de prevención.

El período de mayor sensibilidad, con el más alto VPP para la detección de múltiples autoanticuerpos, es de 3 a 6 años<sup>20</sup>. De acuerdo con las últimas recomendaciones de la ADA (Apéndice, junio de 2023), en los pacientes con anticuerpos positivos se debe evaluar la disglucemia para pronosticar el tiempo de progresión hacia el desarrollo de la DM clínica y referir al paciente a centros especializados para considerar su inclusión en ensayos clínicos de prevención o intervenciones aprobadas para retardar el desarrollo de la DM1<sup>21</sup>.

En relación a los estudios de pesquisa en la población general, los trabajos muestran que tomadas ambas poblaciones (familiares de primer grado

versus población general) la tasa de positividad en la población general es variable, pero más baja que en los familiares de primer grado. Sin embargo, la presencia de autoanticuerpos positivos anti-isletos en ambas poblaciones puede identificar efectivamente a aquellos que desarrollarán DM1. En tres cohortes evaluadas (Finlandia, Alemania y Estados Unidos), la tasa de progresión desde la seroconversión con más de dos autoanticuerpos positivos fue cerca del 44% a 5 años, del 70% a 10 años y del 84% a los 15 años. Esta progresión fue similar en la población de familiares de primer grado considerados de alto riesgo (cohorte alemana) como en las otras dos cohortes de la población general. Lo determinante es el número de autoanticuerpos positivos que marcan el mayor VPP para la progresión a DM1 (cuando se suman dos o más marcadores serológicos de autoinmunidad). Analizadas las tres cohortes, los predictores independientes de progresión fueron la menor edad de seroconversión (menor a 3 años), la presencia del genotipo de riesgo (DR3/DR4-DQ8), el sexo femenino y la positividad para más de tres autoanticuerpos.

A pesar de estos resultados, y del énfasis en la prevención, el costo de los estudios de pesquisa y la falta de programas de predicción en nuestro medio requieren priorizar los esfuerzos en la población de mayor riesgo: familiares de primer grado de pacientes con DM1 que, por otra parte, es la población al alcance del sistema de salud que atiende a las personas con DM.

El otro campo de estudio es la identificación temprana como parte del cuidado clínico. Se ha establecido que el monitoreo de la disglucemia y el seguimiento de individuos de alto riesgo pueden reducir las tasas de CAD en el momento del debut en el estadio 3. Varios estudios muestran la reducción de episodios desde un 25% a un 4-6% en la población con diagnóstico en estadio de prediabetes<sup>10</sup>. Además de la prevención de la CAD al debut y el menor número de días de internación, se comprobó la asociación del efecto del control glucémico temprano con potencial impacto a largo plazo para reducir la HbA1c, la preservación del péptido C por un período de tiempo más prolongado, un menor número de hipoglucemias y un menor riesgo de complicaciones<sup>22</sup>. El *Type 1 Diabetes Trial Net Study Group* postula que, dado que el número de familiares de DM1 comparado con la población general es pequeño, puede proponerse la pesquisa en este grupo ya que el agregado del costo al sistema de salud no sería excesivo<sup>23</sup>. De este modo, proponen

agregar la pesquisa en familiares de primer grado como parte de los estándares de cuidado clínico, incluyendo un test de riesgo genético elaborado con varios componentes: historia familiar, genotipificación, factores clínicos y determinación de anticuerpos que mejora la sensibilidad diagnóstica.

### **¿Qué es TPB? ¿Cuál es la eficacia farmacológica y cuáles son los efectos adversos?**

TPB es un anticuerpo monoclonal que reconoce específicamente al correceptor CD3 de los linfocitos T y su unión bloquea la función de estas células reduciendo el daño autoinmune. El tratamiento con TPB es una terapia que modifica el curso natural de la DM1 y retrasa la aparición de sus síntomas clínicos.

El desarrollo de TPB tiene como origen el anticuerpo monoclonal murino OKT3, el cual se une específicamente al correceptor CD3 que se expresa en la superficie celular de todas las subpoblaciones de linfocitos T maduros humanos<sup>24</sup>. En la década de 1980 surgió la idea de que el uso de anticuerpos anti-CD3 podría mejorar situaciones como el rechazo de aloinjertos donde los linfocitos T juegan un rol central. Así, el empleo terapéutico del anticuerpo OKT3 resultó efectivo para el tratamiento del rechazo agudo del aloinjerto renal proveniente de donantes cadavéricos<sup>25</sup>. De esta manera, OKT3 fue el primer anticuerpo autorizado para uso terapéutico en humanos.

Asimismo, durante la mitad de la década de 1990, se comprobó exitosamente la hipótesis de que la administración de OKT3 prevenía o inducía la remisión de la DM1 en modelos murinos experimentales de la enfermedad por agotamiento de los linfocitos T autorreactivos. En el primer reporte sobre la reversión de la DM1 en un modelo de DM autoinmune (ratón NOD), se observó que OKT3 era más efectivo cuando se lo administraba en el momento de la aparición de la hiperglucemia y no en estadios prediabéticos, sugiriendo que el anticuerpo anti-CD3 actúa sobre las células efectoras presentes durante la aparición de la enfermedad<sup>26</sup>.

El empleo clínico de OKT3 (anticuerpo monoclonal de la clase IgG2a) fue posteriormente limitado por la aparición de efectos secundarios similares a los de un síndrome gripal, el cual se debía a la interacción cruzada entre OKT3 y el complejo TCR/CD3 en la superficie celular causando que el linfocito T libere citoquinas (p. ej., TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , etc.). Empleando técnicas de biología molecular, surgió TPB, la versión humanizada de OKT3, que mantie-

ne la especificidad por el CD3, pero con cambios de aminoácidos (Ala en las posiciones 234 y 235)<sup>27</sup>.

Algunos estudios clínicos iniciales con TPB fueron prometedores. La administración de una única dosis elevada de TPB (*Immune Tolerance Network ITN007A1 study group*) mostró una alta frecuencia de efectos adversos que interrumpieron el reclutamiento de un mayor número de individuos con reciente diagnóstico de DM1. No obstante, los únicos seis pacientes tratados de este estudio fueron estudiados durante 5 años posteriores a la inyección de TPB, concluyendo que el tratamiento atenuaba la pérdida de la producción de insulina por 2 años y se preservaba la secreción de insulina hasta 5 años postratamiento<sup>28</sup>.

El estudio *An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes*, sobre el que se basó la FDA para la aprobación del TPB<sup>29</sup>, consiste en un ensayo de fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se evaluó la seguridad y eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD3 -TPB- con el objetivo de determinar el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el diagnóstico clínico de la DM1 en personas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad. Los criterios de inclusión fueron: familiares de primer grado no diabéticos de pacientes con DM1, edad  $\geq 8$  años y alto riesgo de desarrollar DM clínica (dos o más autoanticuerpos y evidencia de disglucemia durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa, PTOG).

Se randomizaron 76 personas en relación 1:1 (44 en la rama TPB y 32 en la rama placebo). Se realizó la infusión de TPB a dosis creciente o placebo durante 14 días en un único ciclo de infusión, y posteriormente se efectuaron las evaluaciones glucémicas cada 3 meses y 6 meses.

En cuanto a la eficacia: 1) 19 (43%) de los 44 participantes que recibieron TPB y 23 (72%) de los 32 que recibieron placebo desarrollaron DM1; 2) la mediana de tiempo hasta el diagnóstico fue de 48,4 meses en el grupo TPB y de 24,4 meses en el grupo de placebo (índice de riesgo, 0,41; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,22 a 0,78;  $p$  bilateral=0,006); 3) el mayor efecto del tratamiento con TPB se encontró en el primer año.

Dentro de los efectos adversos, se destacó la linfopenia (con un nadir en el día 5 y una resolución en el día 45 posinfusión). Sin embargo, las tasas de infecciones fueron similares en ambas ramas. Otro efecto adverso significativo fue la reacción en el sitio de inyección, y no significativo, fiebre, dolor de cabeza, *rash* cutáneo, mialgias y aumento de transaminasas hepáticas.

Al analizar la eficacia por subgrupos, se identificó que: 1) la presencia de HLA-DR4 y la ausencia de HLA-DR3 se asociaron con respuestas más sólidas al TPB; 2) la respuesta a TPB en comparación con el placebo fue mayor entre los participantes ZnT8A negativos; 3) la respuesta a TPB también fue mayor entre los participantes cuyos niveles de péptido C en la PTOG estaban por debajo de la mediana al inicio.

Los autores del estudio reconocen una serie de limitaciones, entre las que se destacan:

- La cohorte fue relativamente pequeña y el poder estimado limitado.
- Los participantes eran familiares de pacientes con DM1, y se sabe que estos hallazgos serán aplicables mayormente a personas que no tienen familiares de primer grado con DM1 y que parecen estar en riesgo de DM1.
- Aunque reflejó la incidencia conocida de la enfermedad, la población del estudio se compuso en su mayoría de participantes blancos no hispanos.
- El fármaco se administró en un solo curso y, aunque la dosificación repetida puede proporcionar beneficios adicionales y atraer a más personas con la enfermedad activa o prolongar el efecto terapéutico, esta estrategia no se probó en este ensayo.
- No se evaluó el desarrollo potencial de anticuerpos contra el TPB.

### Significancia del estudio

Numerosos estudios en desarrollo en la población de riesgo (familiares de primer grado) muestran resultados prometedores con intervención (TPB) en el estadio 2 de la DM1. La reciente actualización de la ADA recomienda que el uso de TPB podría ser "considerado en individuos seleccionados" de  $\geq 8$  años en estadio 2 de DM1. El manejo y la intervención deben estar a cargo de personal entrenado en esta medicación, así como también de instituciones apropiadas<sup>1</sup>.

La aprobación por parte de la FDA del empleo de TPB dio lugar a la primera intervención terapéutica que retarda la aparición de los signos clínicos de un desorden autoinmune, la DM1 en este caso. De esta manera, es probable también que los avances en su administración faciliten el desarrollo de tratamientos para inhibir, retardar o prevenir otras condiciones autoinmunes similares a la DM1 en sus mecanismos de acción, como la artritis reumatoidea y la esclerosis múltiple, entre otras.

Cuando las inmunoterapias capaces de detener la progresión de la enfermedad sean aprobadas por las autoridades regulatorias y los costos económicos de los programas de *screening* sean optimizados, se

espera que en un futuro el *screening* en la población general se implemente en muchas regiones<sup>20</sup>.

Por otra parte, otra acción farmacológica del TPB en investigación es la efectividad como protector de la célula beta en pacientes con DM1 de reciente debut. Últimamente se publicó el análisis integrado de los resultados obtenidos de cinco ensayos clínicos que incluyeron 609 pacientes en estadio 3 (375 pacientes que recibieron TPB y 234 pacientes controles)<sup>30</sup>. El resultado primario del análisis integrado reflejó una mejora significativa en los niveles de péptido C, y postestimulación después de uno o dos ciclos de TPB en el año 1 (aumento promedio 0,08 nmol/L;  $p < 0,0001$ ) y en el año 2 (aumento promedio 0,12 nmol/L;  $p < 0,0001$ ). Asimismo, el resultado del uso de insulina exógena mostró reducciones generales de 0,08 ( $p = 0,0001$ ) y 0,10 unidades/kg/día ( $p < 0,0001$ ) en los años 1 y 2, respectivamente. Este análisis

comprobó que los eventos adversos más comunes fueron linfopenia, erupción cutánea y dolor de cabeza, la mayoría de los cuales ocurrió durante y después de las primeras semanas de la administración de TPB y generalmente se resolvieron sin intervención. Por su parte, el estudio de fase 3 *PROTECT*, realizado en pacientes de 8 a 17 años randomizados para recibir TPB o placebo dentro de las 6 semanas posteriores al debut, demostró que la infusión con TPB durante 12 días en dos cursos fue efectiva en la preservación de célula beta evaluada por el dosaje de péptido C bajo estímulo a las 78 semanas<sup>31</sup>. Sin embargo, variables secundarias de impacto clínico (como las dosis de insulina requeridas por los pacientes, el nivel de HbA1c, el tiempo en rango de glucosa y los eventos de hipoglucemia) no mostraron cambios significativos entre la rama con placebo versus TPB. Esta línea se mantiene en el campo de la investigación.

## CONCLUSIONES DE LA TOMA DE POSICIÓN

- Es posible la predicción de la DM1 con un alto VPP en aquellos pacientes con dos o más autoanticuerpos positivos.
- La población de riesgo la constituyen los familiares de primer grado de pacientes con DM1, aunque representan el 10% de quienes debutarán con la enfermedad; el 90% restante proviene de la población general.
- No hay estudios sobre los costos de predicción de la DM1, considerando que la positividad será del 2 o 3% en familiares de primer grado.
- TPB, un anticuerpo monoclonal anti-CD3, es la primera droga aprobada por la FDA para lograr

un retraso en la aparición de la DM1 clínica desde la prediabetes tipo 1. Esta aprobación se basó en un solo estudio clínico de fase 2.

- No hay estudios de costo-efectividad sobre la utilización de TPB en pacientes identificados en fase 2.
- La predicción en familiares de primer grado o en la población general como política de salud pública, no constituyen en la actualidad una recomendación universal. Sin embargo, la población considerada de riesgo para estudios de predicción son los familiares de primer grado de pacientes con DM1.
- Sí puede recomendarse la utilización del TPB en casos individuales, cuando estos pacientes sean identificados en estadio 2 de prediabetes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Gaglia JL, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, et al; American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Care in Diabetes 2023. *Diabetes Care* 2023; 46 (Supp-1):S19-S40. doi: 10.2337/dc23-S002.
2. Malik FS, Sauder KA, Scott I, et al. Trends in glycemic control among youth and youth adults with diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2022;45:285-294. doi: 10.2337/dc21-0507.
3. Miller KM, Hermann J, Foster N, et al. T1D Exchange and DPV Registries. Longitudinal changes in continuous glucose monitoring use among individuals with type 1 diabetes: international comparison in the German and Austrian DPV and U.S. T1DExchange Registries. *Diabetes Care* 2022; 43:e1-e 2. doi: 10.2337/dc19-1214.
4. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Herold KC, Krischer JP, Lernmark Å, Ratner RE, Rewers MJ, Schatz DA, Skyler JS, Sosenko JM, Ziegler AG. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015 Oct;38(10):1964-74. doi: 10.2337/dc15-1419.
5. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309:2473-9. doi: 10.1001/jama.2013.6285.
6. Krischer JP; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. The use of intermediate endpoints in the design of type 1 diabetes prevention trials. *Diabetologia* 2013;56:1919-1924. doi: 10.1007/s00125-013-2960-7.
7. Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, Ziegler AG, Wherrett DK, Knip M, Speake C, Casteels K, Driscoll KA, Jacobsen L, Craig ME, Haller MJ. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022 Dec;23(8):1175-1187. doi: 10.1111/pedi.13410.
8. Dayan CM, Besser REJ, Oram RA, Hagopian W, Vatish M, Bender-Samuel O, Snape MD, Todd JA. Preventing type 1 diabetes in childhood. *Science* 2021 Jul 30;373(6554):506-510. doi: 10.1126/science.abi4742.
9. Greenbaum CJ. A key to T1D prevention: screening and monitoring relatives as part of clinical care. *Diabetes* 2021 May;70(5):1029-1037. doi: 10.2337/db20-1112.

10. Winkler C, Schober E, Ziegler AG, Holl RW. Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes* 2012 Jun;13(4):308-13. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00829.x.
11. Schatz DA, Bingley PJ. Update on major trials for the prevention of type 1 diabetes mellitus: the American Diabetes Prevention Trial (DPT1) and the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14 Suppl 1:619-22.
12. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T; European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 2004 Mar 20;363(9413):925-31. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15786-3.
13. Regnell SE, Lernmark A. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia* 2017;60:1370-1381. doi:10.1007/s00125-017-4308-1
14. Couper JJ, Haller MJ, Ziegler AG, Knip M, Ludvigsson J, Craig ME, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014. Phases of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15:18-25. doi: 10.1111/pedi.12188.
15. Steck AK, Vehik K, Bonifacio E, Lernmark A, Ziegler AG, Hagopian WA, et al. Predictors of progression from the appearance of islet autoantibodies to early childhood diabetes: the environmental determinants of diabetes in the young (TEDDY). *Diabetes Care* 2015;38:808-13. doi: 10.2337/dc14-2426.
16. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, Ilonen J, Lernmark Å, Hagopian WA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia* 2015;58:980-7. doi: 10.1007/s00125-015-3514-y.
17. Winkler C, Jolink M, Knopff A, Kwarteng NA, Achenbach P, Bonifacio E, Ziegler AG. Age, HLA, and sex define a marked risk of organ-specific autoimmunity in first-degree relatives of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2019;42(9):1684-1691. doi: 10.2337/dc19-0315.
18. Ziegler AG, Bonifacio E, BABYDIAB-BABYDIET Study Group. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2012; 55:1937-43. doi: 10.1007/s00125-012-2472-x.
19. Parikka V, Nääntö-Salonen K, Saarinen M, Simell T, Ilonen J, Hyöty H, et al. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. *Diabetologia* 2012;55:1926-36. doi: 10.1007/s00125-012-2523-3.
20. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022. Disponible en: <https://www.ispad.org/page/ISPADGuidelines2022>.
21. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, et al; American Diabetes Association. 3. Prevention or delay of diabetes and associated comorbidities: Standards of Care in Diabetes 2023. *Diabetes Care* 2023;46 (Supp 1):S41-S48. doi: 10.2337/dc23-S003.
22. Mazarello-Paes V, Barrett JK, Taylor-Robinson DC, Chesters H, Charalampopoulos D, Dunger DB, Viner RM, Stephenson TJ. Effect of early glycemic control on HbA1c tracking and development of vascular complications after 5 years of childhood onset type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes* 2019 Aug;20(5):494-509. doi: 10.1111/pedi.12850.
23. Sims EK, Geyer S, Johnson SB, et al. Type 1 Diabetes Trial Net Study Group. Who is enrolling? The path to monitoring Type 1 Diabetes Trial Nets Oathway Prevention. *Diabetes Care* 2019;42:2228-2236. doi: 10.2337/dc19-0593.
24. Kung P, Goldstein G, Reinherz EL, Schlossman SF. Monoclonal antibodies defining distinctive human T cell surface antigens. *Science* 1979 Oct 19;206(4416):347-9. doi: 10.1126/science.314668.
25. Ortho Multicenter Transplant Study Group. A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. *N Engl J Med* 1985 Aug 8;313(6):337-42. doi: 10.1056/NEJM198508083130601.
26. Chatenoud L, Thervet E, Primo J, Bach JF. Anti-CD3 antibody induces long-term remission of overt autoimmunity in nonobese diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:123-127. doi: 10.1073/pnas.91.1.123.
27. Herold KC, Bluestone JA, Montag AG, Parihar A, Wiegner A, Gress RE, Hirsch R. Prevention of autoimmune diabetes with nonactivating anti-CD3 monoclonal antibody. *Diabetes* 1992 Mar;41(3):385-91. doi: 10.2337/diab.41.3.385.
28. Herold KC, Gitelman S, Greenbaum C, Puck J, Hagopian W, Gottlieb P, Sayre P, Bianchine P, Wong E, Seyfert-Margolis V, Bourcier K, Bluestone JA; Immune Tolerance Network IT-N007AI Study Group. Treatment of patients with new onset type 1 diabetes with a single course of anti-CD3 mAb teplizumab preserves insulin production for up to 5 years. *Clin Immunol* 2009 Aug;132(2):166-73. doi: 10.1016/j.clim.2009.04.007.
29. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, Krischer JP, Linsley PS, Marks JB, Moore W, Moran A, Rodríguez H, Russell WE, Schatz D, Skyler JS, Tsalkian E, Wherrett DK, Ziegler AG, Greenbaum CJ; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2019 Aug 15; 381(7):603-613. doi: 10.1056/NEJMoa1902226. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):586.
30. Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, Knecht LA, et al. Teplizumab: a disease-modifying therapy for type 1 diabetes that preserves b-cell function. *Diabetes Care* 2023;46(10):1-9. doi: 10.2337/dc23-0675.
31. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szypowska A, Gitelman SE, Knecht LA, Niemoeller E, Tian W, Herold KC; PROTECT Study Investigators. Teplizumab and β-cell function in newly diagnosed type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2023 Oct 18. doi: 10.1056/NEJMoa2308743.

## Fe de erratas

En el Vol. 57, N° 2, págs. 75-83, en el trabajo: *Relación entre el Finnish Diabetes Risk Score, glucemia en ayunas y hemoglobina A1c*, involuntariamente se omitió mencionar como autor al Dr. Carlos Javier Buso, Coordinador del Grupo de Trabajo en Nutrición y Diabetes, Hospital Municipal de Oncología Marie Curie, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

En el Vol. 57, N° 2, págs. 84-94, en el trabajo: *Validación de clasificaciones de pie diabético en Argentina* por un error de imprenta no se publicaron los porcentajes de las referencias del Gráfico 1. Los faltantes son: Desconocido (18%); Corte de uñas, cuerpo extraño en el calzado, caminar descalzo (30%).