

**Ramon Gomis**

Endocrinólogo Investigador emérito, IDIBAPS  
Profesor emérito, Universidad de Barcelona



# Nuevas perspectivas para retrasar la aparición de la diabetes tipo 1: Los tiempos cambian

**A** finales del año pasado, la agencia americana (FDA), la que autoriza la prescripción de nuevos medicamentos, consideró que había suficientes evidencias para que Teplizumab pudiera ser recetado para retrasar la evolución de la diabetes desde el estadio 2 al estadio 3, al considerar que este

fármaco detiene la progresión de la enfermedad y retrasa, por un período de unos dos años, la administración de insulina. Por supuesto, esta noticia significa un hito importante en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1. Sin embargo, antes de echar las campanas al vuelo, estaría bien hacer algunas consideraciones

En 1922 la insulina cambió, de una forma radical, el tratamiento de la diabetes. Sin embargo, su aplicación tuvo también sus más y sus menos, tanto por sus efectos secundarios debidos a impurezas en el proceso de extracción de la insulina del páncreas de animales como en las dificultades habidas para lograr una dosificación precisa. De las primeras insulinas a las actuales hay un salto enorme. Es posible que con Teplizumab suceda lo mismo, que sea sólo un primer paso en el tratamiento causal de la diabetes tipo 1. Con matices. No podemos olvidar que la insulina evitó la muerte precoz de las personas que padecían esta forma de diabetes y que, en la actualidad, un adecuado tratamiento con insulina de la diabetes tipo 1 minimiza las complicaciones específicas de la enfermedad y logra una esperanza de vida muy similar a la de las poblaciones que no la padecen. Este no es el caso del Teplizumab. Se trata de un enfoque radicalmente distinto.

Desde el descubrimiento de la insulina siempre ha existido un sueño: curar la diabetes tipo 1, evitar su cronicidad. Porque si bien, con el tratamiento con insulina se alcanza una tasa de supervivencia similar a la de la población general, la enfermedad sigue ahí, crónica. Un logro muy importante, pero no suficiente. El reto sigue ahí.

Han pasado 100 años, y no han sido en balde. Muchos nuevos conocimientos han demostrado que la enfermedad no sólo es metabólica sino también autoinmune. Sabemos que, en su génesis, suceden una serie de acontecimientos iniciales que nos llevan a la enfermedad, tal como la entendemos y la diagnosticamos, por la clínica y un valor de glucosa en sangre elevado. En estos acontecimientos, juega un papel relevante un proceso de autoinmunidad, generando el propio organismo anticuerpos y linfocitos T contra las propias células productoras de insulina. Si bien, aún no hemos llegado a saber quiénes son los desencadenantes de la enfermedad, cual es la primera causa, sabemos que la lesión, fuera cual fuera la causa, esta mediada por este proceso de autoinmunidad. De ahí el interés en descubrir substancias que detengan la agresión sin provocar efectos secundarios. Y, en base a ello, llega el Teplizumab.

Ya sabemos que la diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad que evoluciona a través de unos meses e incluso años. Lo hemos

señalado antes. Es decir, la clínica, los síntomas –por regla general– no llegan de un día a otro. Admitimos que la historia natural de la diabetes mellitus tipo 1 presenta diversos estadios. Uno inicial caracterizado porque las personas en riesgo van a presentar un determinado patrón genético, acompañado de la presencia de anticuerpos específicos contra la célula beta o alguno de sus productos. Un segundo estadio que, a las anteriores características, añade alteraciones en el perfil de la glucemia en el rango todavía no diabético y sin clínica. Y un tercer estadio, ya con la presentación de síntomas clínicos (sed intensa, grandes cantidades de orina, cansancio y pérdida de peso). Por último, el estadio 4 de la diabetes o diabetes plenamente establecida. Pues bien, la presente indicación de Teplizumab, el nuevo fármaco para el tratamiento de la diabetes, es en el estadio 2, aquella en la que no hay síntomas, sólo anticuerpos y alguna cifra alterada –esporádica– de glucosa en sangre.

*¿Si Teplizumab sólo es efectivo en este estadio, que en algunas ocasiones nos hemos atrevido a nombrar como prediabetes, va a ser un tratamiento útil?*

*¿Es que deberíamos diagnosticar la diabetes más precozmente, en este estadio 2?*

No olvidemos que, en la práctica clínica, a una persona se la diagnostica de diabetes tipo 1 cuando se manifiestan los síntomas antes descritos a la vez que se detectan concentraciones elevadas de glucosa en sangre en rango de diabetes con cuerpos cetónicos en sangre. Sería un cambio radical.

*¿Y que hace Teplizumab?*

Teplizumab retrasa la aparición del estadio 3 de la diabetes y la exigencia de administrar insulina, al menos por un período de dos a tres años. En concreto, su administración modifica la aparición de diabetes, retrasa la clínica de la enfermedad, pero no cura.

*Y ¿qué es Teplizumab?*

Es un anticuerpo monoclonal, que interfiere en el mecanismo de agresión de las células que destruyen la célula beta en el proceso que hemos definido de autoagresión, de autoinmunidad. Y su eficacia es específica, limitada al proceso de agresión, sin o con escasos efectos secundarios. Esta sería su ven- ➤

**TEPLIZUMAB  
ES UN ANTICUERPO  
MONOCLONAL,  
QUE INTERFIERE  
EN EL MECANISMO  
DE AGRESIÓN  
DE LAS CÉLULAS  
QUE DESTRUYEN  
LA CÉLULA BETA  
EN EL PROCESO  
DE AUTOINMUNIDAD.  
SU EFICACIA  
ES ESPECÍFICA,  
LIMITADA AL PROCESO  
DE AGRESIÓN,  
SIN O CON  
ESCASOS EFECTOS  
SECUNDARIOS**



**CON TODAS LAS LIMITACIONES QUE SE PUEDAN CONSIDERAR, SIN SER SUFICIENTE LO QUE SABEMOS HASTA LA FECHA, CON LA EXIGENCIA DE AMPLIAR LOS ESTUDIOS, TEPLIZUMAB, MEJOR DICHO, EL TRATAMIENTO INMUNE DE LA DIABETES TIPO 1 ACABA DE DAR UN PASO IMPORTANTE EN EL CAMINO DE LA CURACIÓN**

» taja. Otros inmunosupresores propuestos eran de acción muy general, y suponían más riesgo que beneficio. Además, no exige tratamiento continuado, sólo dos semanas de tratamiento, y luego sus efectos persisten, al menos durante dos años.

#### *Y ¿a quienes se prescribió Teplizumab?*

Se prescribió a personas con presencia en plasma de anticuerpos de la diabetes, y con alguna glicemia elevada, en fase –como ya hemos señalado– preclínica. Esto supone que su aplicación exige identificar personas con riesgo genético y anticuerpos propios de la enfermedad sean o no familiares próximos de personas que sufren diabetes tipo 1, tarea compleja y no exenta de dificultades de todo tipo, económicas, sociales y sanitarias. Tampoco con este tratamiento vamos a evitar la enfermedad sino retrasar su clínica, posponer el tratamiento con insulina.

#### *¿Es esto suficiente?*

Sus costes parecen desorbitados para unas ventajas relativas.

#### *¿Vale la pena?*

Sólo se ha demostrado su eficacia en un número limitado de casos y si bien ha sido efectivo (72% de los tratados respecto a 43% de los no tratados), hay un 28 por ciento de casos con respuesta limitada o nula.

#### *¿No debería investigarse en otras poblaciones, mayor número de casos y en fases más avanzadas de la enfermedad?*

#### *Intento responder estas preguntas.*

De acuerdo, sólo retrasamos la clínica. No podemos hablar de curación. Pero, aun así, este paso es importante. Es posible, como sucede con otras enfermedades, que el diagnóstico precoz de la enfermedad sea exigible si, en un futuro, queremos lograr la curación. Todos sabemos que el uso de marcadores de cáncer es útil para curarlo. La prevención es el gran reto de la medicina y es posible que la prevención global (evitar el riesgo) y la más específica con marcadores (genéticos e inmunes, por anticuerpos) lo sea también en la atención sanitaria en diabetes. Por tanto, no deberíamos ponernos las manos en la cabeza sobre la extensión de realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad. Cierto, tiene un coste, no hay duda, pero si retrasamos o »





» evitamos la enfermedad en un grupo importante de personas quizás valga la pena.

Hay más. En la actualidad el tratamiento con Teplizumab es caro, prohibitivo para algunos sistemas públicos de salud. Se diagnostica diabetes tipo 1 cuando se manifiestan los síntomas antes descritos junto a una glicemia elevada y cuerpos cetónicos en sangre. Y este diagnóstico no resulta caro. En cambio, si lo es el diagnóstico precoz. Estamos en lo de siempre. Algunos problemas sanitarios no dejan de ser sociales, económicos, fruto de desigualdades. No todas las poblaciones, por ejemplo, tienen un acceso general a las insulinas.

### *¿Vamos a hablarles de diagnóstico precoz?*

La salud debería ser un bien universal y cuando se prescribe un nuevo fármaco siempre surge este debate. Pero no es menos cierto que con el tiempo los costes se reducen, aparecen nuevas variantes, y aquel tratamiento pasa a ser mucho más accesible a grandes poblaciones.

Los resultados con Teplizumab son iniciales. Que quede claro.

Pero hay nuevos estudios en marcha. Con modificaciones del protocolo para hacerlo más efectivo. Ensayos como el PROTECT en los que se investiga la eficacia de ciclos repetidos de Teplizumab (dos fases de tratamiento de 12 días) en personas ya diagnosticadas con corta evolución clínica –no más de 6 semanas–. También se ensayan tratamientos en poblaciones diversas, y no solo con Teplizumab sino con otros anticuerpos. Además, se ha establecido un registro para identificar efectos adversos a largo plazo.

Con todas las limitaciones que se puedan considerar, sin ser suficiente lo que sabemos hasta la fecha, con la exigencia de ampliar los estudios, Teplizumab, mejor dicho, el tratamiento inmune de la diabetes tipo 1 acaba de dar un paso importante en el camino de la curación. Y esto es destacado, hasta el punto que una agencia, tan exigente como la FDA americana, ha autorizado su uso clínico para aquellas personas en las que pueda estar indicado, en el estadio 2 de la diabetes o fase preclínica de la enfermedad.

Como dije en el título, los tiempos cambian. *¿Por qué no había de cambiar el abordaje del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1?* **D**

## REFERENCIA

■ O Kordonouri, F Reschke, T Danne. Teplizumab approval for type 1 diabetes in the USA Lancet Diabetes Endocrinol January 6, 2023