

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Inmunoterapia oral con insulina para prevenir la diabetes tipo 1: la eterna promesa

Pérez Solís D¹, Fraile Astorga G²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón. España.

²Pediatra. CS Cuéllar. Segovia. España.

Correspondencia: David Pérez Solís: david@perezsolis.es

Palabras clave en español: desensibilización inmunológica; diabetes *mellitus* tipo 1; insulinas; niño.

Palabras clave en inglés: immunologic desensitization; diabetes mellitus type 1; insulins; child.

Fecha de recepción: 7 de septiembre de 2026 • **Fecha de aceptación:** 14 de septiembre de 2026
Fecha de publicación del artículo: 23 de septiembre de 2026

Evid Pediatr. 2026;22:30.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Pérez Solís D, Fraile Astorga G. Inmunoterapia oral con insulina para prevenir la diabetes tipo 1: la eterna promesa. Evid Pediatr. 2026;22:30.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en
<http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2026;22:30>.
©2005-26 • ISSN: 1885-7388

Este es un artículo Open Access bajo la licencia
CC BY-NC-ND (Reconocimiento-No comercial-Sin obras derivadas): <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>

Inmunoterapia oral con insulina para prevenir la diabetes tipo 1: la eterna promesa

Pérez Solís D¹, Fraile Astorga G²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón. España.

²Pediatría. CS Cuéllar. Segovia. España.

Correspondencia: David Pérez Solís: david@perezsolis.es

Artículo original: Ziegler AG, Achenbach P, Weiß A, Berner R, Casteels K, Elding Larsson H, *et al*; GPPAD-POInT Study Group. Efficacy of once-daily, high-dose, oral insulin immunotherapy in children genetically at risk for type 1 diabetes (POInT): a European, randomised, placebo-controlled, primary prevention trial. *Lancet*. 2025;406:2564-76.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: no hubo evidencia de que la insulina oral diaria en dosis altas prevenga el desarrollo de autoanticuerpos frente a antígenos de células beta. Se necesitan más estudios para evaluar el beneficio de la terapia primaria con insulina oral para prevenir la diabetes en lactantes seleccionados por riesgo genético.

Comentario de los revisores: actualmente no se puede recomendar la insulina oral como tratamiento para retardar la aparición de diabetes tipo I en población de riesgo. La irrupción de otros tratamientos prometedores como el teplizumab es probable que influya en el desarrollo de nuevos ensayos clínicos. Si se identificara algún subgrupo de pacientes en los que se mostrara eficaz, habría que valorar las diferencias de costes y perfil de seguridad entre ellos.

Palabras clave: desensibilización inmunológica; diabetes *mellitus* tipo I; insulinas; niño.

Oral insulin immunotherapy to prevent type I diabetes: the eternal promise

Authors' conclusions: there was no evidence that high-dose, daily oral insulin prevents the development of islet autoantibodies. Further studies are needed to assess the benefit of primary oral insulin therapy for preventing diabetes in genotype-selected infants.

Reviewers' commentary: currently, oral insulin cannot be recommended as a treatment to delay the onset of type I diabetes in at-risk populations. The emergence of other promising therapies, such as teplizumab, is likely to influence the development of new clinical trials. If a subgroup of patients in whom it proves effective were identified, differences in cost and safety profile among these options would need to be assessed.

Key words: immunologic desensitization; diabetes mellitus type I; insulins; child.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar si la administración diaria de insulina oral desde la infancia es segura y capaz de reducir la aparición de autoanticuerpos contra islotes y el desarrollo de diabetes tipo I (DMI) en niños con riesgo genético elevado.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, orientado a la prevención primaria.

Emplazamiento: multicéntrico y multinacional en 7 centros clínicos de Alemania, Polonia, Suiza, Bélgica y Reino Unido.

Población de estudio: 1050 lactantes de 4 a 7 meses con riesgo genético mayor del 10% de desarrollar autoanticuerpos, determinado mediante una puntuación basada en 46 polimorfismos de nucleótido único, genotipo HLA y/o antecedentes familiares.

Intervención: la población de estudio se aleatorizó de forma enmascarada 1:1 a recibir insulina recombinante humana oral diaria (grupo intervención [GI] con 528 lactantes) o placebo oral diario (grupo control [GC] con 522). La dosis de insulina se incrementó progresivamente: 7,5 mg durante los dos primeros meses, 22,5 mg los dos siguientes y 67,5 mg hasta los 36 meses. Se hizo seguimiento como máximo hasta 6,35 años tras la aleatorización con controles a los 2, 4 y 8 meses tras el inicio del tratamiento, 18 meses de vida y posteriormente cada 6 meses. En cada visita se obtuvo muestra sanguínea para determinación de autoanticuerpos (contra insulina, descarboxilasa del ácido glutámico, antígeno asociado a insulinoma-2 o transportador de zinc-8). Si en dos visitas consecutivas eran positivos se hacía cribado de DMI.

Medición del resultado: la variable de resultado primaria fue el desarrollo de dos o más autoanticuerpos (estadio I) en dos muestras consecutivas o el diagnóstico de DMI a lo largo del seguimiento.

Como variables secundarias se registraron el desarrollo de estadio 2 (disglucemia) o 3 (DMI clínica) de diabetes durante el seguimiento y la detección de uno o más autoanticuerpos (midiendo el tiempo desde la asignación aleatoria al tratamiento hasta la aparición del evento). Además, se registró el tiempo de progresión desde el resultado primario a DMI clínica, así como los efectos adversos en todos los participantes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio (como datos para el perfil de seguridad).

Resultados principales: la *hazard ratio* (HR) del GI respecto al GC para la variable principal fue de 1,12 (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 0,76 a 1,67), sin diferencias entre grupos. Para los resultados secundarios relacionados con la aparición de autoanticuerpos o disglucemia tampoco se encontraron diferencias significativas.

Entre los participantes que desarrollaron el desenlace primario, la tasa de supervivencia libre de diabetes a 3 años fue del 63,2% (IC 95: 47,5 a 79,0) en el GI y del 35,5% (IC 95: 16,9 a 54,0) en el GC ($p = 0,048$).

En el análisis de subgrupos se encontró que, en participantes con genotipo no susceptible del polimorfismo rs1004446 del gen de la insulina, aumentaba el riesgo de aparición del resultado principal en el GI, con HR de 2,10 (IC 95: 1,08 a 4,09). En los pacientes con genotipo susceptible, en cambio, se redujo el riesgo de diabetes o disglucemia, HR de 0,38 (IC 95: 0,17 a 0,86).

Los efectos adversos leves y graves registrados fueron similares en ambos grupos, salvo una mayor incidencia de trastornos óticos y vestibulares en el GI frente al GC (2,8% vs. 0,6%, $p = 0,0051$).

Conclusión: no hubo evidencia de que la insulina oral diaria en dosis altas prevenga el desarrollo de autoanticuerpos frente a antígenos de células beta. Se necesitan más estudios para evaluar el beneficio de la terapia primaria con insulina oral para prevenir la diabetes en lactantes seleccionados por riesgo genético.

Conflicto de intereses: varios autores declaran haber recibido honorarios, apoyo para viajes, financiación para investigación o haber participado en consejos asesores de diversas compañías farmacéuticas. Algunos también son inventores de una patente relacionada con el estudio, mientras que otros no reportan conflictos de interés.

Fuente de financiación: Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust (fundación benéfica).

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: el cribado mediante autoanticuerpos específicos permite identificar la DMI en fase presintomática en poblaciones de riesgo genético elevado, disminuyendo la frecuencia de cetoacidosis y las hospitalizaciones en el debut¹. Además, se están ensayando estrategias que permitan evitar o retrasar la progresión de la enfermedad en estas personas².

Validez o rigor científico: la población de estudio y la intervención están claramente definidas. La aleatorización se realizó por bloques mediante una aplicación web específica. Se aplicó un enmascaramiento triple ciego, siendo las cápsulas de insulina indistinguibles de las de placebo.

La variable de resultado primaria –aparición de dos o más autoanticuerpos (estadio I)– se asocia a una alta probabilidad de desarrollar DMI en los siguientes años y facilita la detección de posibles beneficios de la intervención; pero resulta más relevante la variable secundaria de desarrollo de disglucemia o DMI clínica.

Las pérdidas de seguimiento fueron moderadas (8%), aunque llegaron al 30% en ausencia de antecedentes familiares de DMI; no se practicó análisis de sensibilidad. Se realizó análisis por intención de tratar modificado, excluyendo a los participantes asignados al GI que ya habían alcanzado el resultado principal en la primera visita. Los grupos resultaron homogéneos en cuanto a características basales. El análisis principal no incorporó ajuste por covariables no equilibradas con la aleatorización, excepto por centro.

Importancia clínica: no se detectaron diferencias significativas entre grupos para la variable principal (HR: 1,12; IC 95: 0,76 a 1,67) ni para las secundarias, a excepción de la supervivencia libre de diabetes a 3 años entre los participantes que alcanzaron el resultado principal, que se redujo casi a la mitad

en el GI. Este resultado, que podría indicar cierto efecto de la inmunoterapia en el curso natural de la enfermedad, debe tomarse con mucha cautela, máxime cuando se encuentra en el umbral de la significación estadística ($p = 0,048$) y no se aplicaron correcciones por multiplicidad de análisis.

Los resultados se encuentran en consonancia con ensayos previos que tampoco encontraron eficacia de la insulina oral para prevenir o retrasar la DMI en familiares con riesgo genético^{3,4}. En algún caso se han identificado mediante análisis *a posteriori* subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse de esta inmunoterapia⁵, diferentes del subgrupo descrito en este estudio a partir del polimorfismo rs1004446, pero son necesarios estudios convenientemente diseñados para confirmarlos.

Aplicabilidad en la práctica clínica: actualmente no se puede recomendar la insulina oral como tratamiento para retardar la aparición de DMI en población de riesgo. La irrupción de otros tratamientos prometedores como el teplizumab² es probable que influya en el desarrollo de nuevos ensayos clínicos. Si se identificara algún subgrupo de pacientes en los que se mostrara eficaz, habría que valorar las diferencias de costes y el perfil de seguridad entre ellos.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Brocca MA, Bellido V, Cardona Hernández R, Castaño L, Conget I, Fernández A, et al. Resumen ejecutivo. Cribado, estadificación y seguimiento de la diabetes tipo 1 en estadios preclínicos: consenso de las sociedades científicas SED, SEEN y SEEP. *An Pediatr*. 2025;103:503944.
2. Saleem MR, Khan MT. Teplizumab: a promising intervention for delaying type 1 diabetes progression. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1533748.
3. Krischer JP, Schatz DA, Bundy B, Skyler JS, Greenbaum CJ. Effect of oral insulin on prevention of diabetes in relatives of patients with type 1 diabetes. *JAMA*. 2017;318:1891-902.
4. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, Cowie C, Palmer JP, Greenbaum C, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial--Type 1. *Diabetes Care*. 2005;28:1068-76.
5. Zhao LP, Papadopoulos GK, Skyler JS, Parikh HM, Kwok WW, Bondinas GP, et al. Oral insulin delay of stage 3 type 1 diabetes revisited in HLA DR4-DQ8 participants in the TrialNet Oral Insulin Prevention Trial (TN07). *Diabetes Care*. 2024;47:1608-16.