

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

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

Artículos Valorados Críticamente

La insulina recombinante enteral podría acelerar la tolerancia oral completa en niños prematuros

Molina Arias M¹, Aparicio Rodrigo M²

¹Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

²Pediatra. CS Entrevías. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

Palabras clave en español: enterocolitis necrotizante; insulina; leche materna; nutrición enteral; recién nacido prematuro.

Palabras clave en inglés: enterocolitis necrotizing; insulin; milk human; enteral nutrition; premature infant.

Fecha de recepción: 2 de noviembre de 2022 • **Fecha de aceptación:** 14 de noviembre de 2022

Fecha de publicación del artículo: 21 de diciembre de 2022

Evid Pediatr. 2022;18:39.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Molina Arias M, Aparicio Rodrigo M. La insulina recombinante enteral podría acelerar la tolerancia oral completa en niños prematuros. Evid Pediatr. 2022;18:39.

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=2022;18:39>.

©2005-22 • ISSN: 1885-7388

La insulina recombinante enteral podría acelerar la tolerancia oral completa en niños prematuros

Molina Arias M¹, Aparicio Rodrigo M²

¹Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

²Pediatra. CS Entrevías. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

Artículo original: Mank E, Sáenz de Pipaón M, Lapillonne A, Carnielli VP, Senterre T, Shamir R, et al. Efficacy and safety of enteral recombinant human insulin in preterm infants: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2022;176:452-60.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la administración de insulina recombinante humana por vía enteral podría favorecer la adquisición de alimentación enteral completa en recién nacidos prematuros. Son necesarios estudios adicionales para determinar la dosis óptima y su eficacia en los grupos de neonatos más inmaduros.

Comentario de los revisores: la administración enteral de 2 dosis diferentes de insulina recombinante fue segura y, comparada con el placebo, redujo de forma significativa el tiempo hasta la alimentación enteral completa en recién nacidos prematuros con una edad gestacional entre 26 y 32 semanas.

Palabras clave: enterocolitis necrotizante; insulina; leche materna; nutrición enteral; recién nacido prematuro.

English: enteral recombinant insulin could accelerate complete oral tolerance in preterm infants

Authors' conclusions: enteral administration of recombinant human insulin could favor the acquisition of full enteral feeding in preterm infants. Additional studies are necessary to determine the optimal dose and its efficacy in the most immature groups of neonates.

Reviewers' commentary: enteral administration of 2 different recombinant human insulin dosages was safe and compared with placebo, significantly reduced time to full enteral feeding in preterm infants with a gestational age of 26 to 32 weeks.

Key words: enterocolitis necrotizing; insulin; milk human; enteral nutrition; premature infant.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: analizar la eficacia y seguridad de la administración enteral de dos pautas de insulina recombinante humana (IR) como suplemento a la lactancia materna o artificial en recién nacidos prematuros (RNP).

Diseño: ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego, multicéntrico.

Emplazamiento: 46 unidades de cuidados intensivos neonatales en Europa, Israel y Estados Unidos.

Población de estudio: 303 RNP de entre 26 + 0 y 32 + 0 semanas de edad gestacional (EG) con un peso al nacer

igual o superior a 500 g, estables clínicamente, capaces de tolerar alimentación enteral y con la perspectiva de alimentación enteral completa (AEC) (ingesta de 150 ml/kg/día o más durante 3 días consecutivos) antes del alta. Criterios de exclusión: malformaciones congénitas graves, sospecha analítica de infección, fracción inspirada de oxígeno superior a 0,6, retraso de crecimiento intrauterino, enterocolitis necrotizante confirmada, AEC antes de la aleatorización, edad postnatal superior a 5 días, hiperinsulinemia con necesidades de glucosa superiores a 12 mg/kg/min, tratamiento con insulina, madre con diabetes insulino dependiente, no haber recibido alimento por boca y reanimación neonatal con uso de fármacos. El estudio finalizó antes de lo esperado por indicación del comité independiente de seguri-

dad, por aparente falta de efecto del tratamiento, aunque los centros siguieron incluyendo pacientes mientras se realizaba el análisis intermedio.

Intervención: asignación aleatoria dentro de los 5 días de vida (mediante ordenador, por bloques y estratificada por centro según EG [grupo A: 26 + 0 a 28 + 6; grupo B: 29 + 0 a 32 + 0] y centro) del tratamiento con dosis baja de IR (bIR) (400 μ IU/ml de leche) (110 RNP), dosis alta de IR (aIR) (2000 μ IU/ml de leche) (95 RNP) o placebo durante 28 días (PB) (98 RNP). El tratamiento se mantuvo 28 días o menos si el paciente requería traslado dentro o fuera del hospital.

Medición del resultado: como variable principal se determinó el tiempo en alcanzar la AEC durante al menos 3 días consecutivos. Como variables secundarias se midieron: número de RNP con AEC a los 6, 8 y 10 días del inicio de la intervención, días con nutrición parenteral, ganancia de peso, talla y perímetro cefálico, peso en el día 28 de la intervención, anticuerpos antiinsulina y efectos adversos. Las variables cuantitativas se analizaron por el test de Van Elitren (extensión de la prueba de Mann-Whitney para datos estratificados) y las categóricas, por la prueba de la ji-cuadrado.

Resultados principales: la mediana para alcanzar la AEC fue menor en bIR (10; rango intercuartil [RIQ]: 7,0-21,8 días; $p = 0,03$) y aIR (10 [6,0-15,0] días; $p = 0,001$) frente a PB (14 [8,0-28,0] días). La diferencia de medianas (intervalo de confianza de 95%) comparado con PB fue de 4,0 días (1,0-8,0) en el grupo bIR y de 4,0 días (1,0-7,0) en el grupo aIR. También se encontraron estas diferencias entre los grupos de tratamiento y el control a los 6, 8 y 10 días. En el análisis de subgrupos por EG (26 + 0 a 28 + 6; 29 + 0 a 32 + 0) solo se encontraron diferencias entre el grupo aIR y placebo y se detectaron en ambos subgrupos. El número de días con nutrición parenteral fue menor en los RNP aIR frente al grupo control. No se encontraron diferencias en el resto de los parámetros. Los efectos adversos fueron similares en los tres grupos.

Conclusión: la administración enteral de 2 dosis diferentes de IR fue segura y redujo el tiempo para alcanzar AEC en RNP de entre 26 a 32 semanas de EG alimentados con lactancia materna o lactancia artificial.

Conflicto de intereses: seis de los siete autores firmantes declaran relación comercial con Nutrinia Ltd. (ponencias, viajes, becas, labor de consultoría médica durante el estudio). El Dr. Senterre declara el inicio de relación laboral con Baxter Healthcare Corporation tras la finalización del estudio. Nutrinia Ltd. es una empresa de biotecnología israelita. La empresa se dedica a desarrollar y fabricar suplementos lácteos con proteínas para la alimentación infantil.

Fuente de financiación: Nutrinia Ltd., que participó en el diseño, el seguimiento del estudio y la lectura del manuscrito. No participó en la obtención de datos, el manejo del paciente, el análisis de datos y la interpretación de estos, ni en la aprobación del manuscrito y la decisión de mandarlo para su publicación.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: en RNP es muy frecuente la intolerancia alimentaria que condiciona el mantenimiento de la alimentación parenteral, con los riesgos que conlleva. Los RNP alimentados con lactancia materna tienen una maduración intestinal y tolerancia alimentaria más rápida que los que reciben alimentación artificial¹. La leche materna contiene insulina, entre otros componentes, cuya concentración disminuye progresivamente hasta desaparecer y podría tener un efecto sobre la maduración intestinal. Las fórmulas artificiales no contienen insulina. La insulina enteral parece tener un papel en la maduración intestinal². Este estudio analiza el efecto de 2 dosis diferentes de IR sobre la maduración intestinal en RNP.

Validez o rigor científico: el protocolo del estudio es de una calidad metodológica aceptable. Se definen con claridad la población de estudio, la intervención y el resultado de interés. La aleatorización se realiza de forma adecuada. El enmascaramiento se realiza de forma correcta, desconociendo tanto los participantes como los investigadores el grupo de asignación. Sin embargo, la puesta en práctica del ensayo tiene defectos metodológicos reseñables, ya que se planea como un ensayo secuencial con un análisis intermedio y una regla de finalización por criterios de futilidad, que no se respeta, tal como se comenta más adelante, finalizando el ensayo e incluyendo solo resultados a los 30 días de seguimiento.

El seguimiento de la muestra final se realizó de forma completa y similar en las tres ramas del ensayo. Las pérdidas no fueron demasiado elevadas (16%) y se realizó análisis de sensibilidad mediante imputación de datos faltantes. Se tuvieron en cuenta los posibles elementos que podían actuar como factores de confusión, realizándose aleatorización estratificada mediante los mismos. Se realizó un análisis por intención de tratar.

El análisis estadístico parece correcto, con cálculo previo del tamaño muestral y corrección para comparaciones múltiples. Se realizó un estudio intermedio para calcular la potencia condicionada del estudio (probabilidad de detectar una diferencia significativa de seguir hasta su conclusión) y, al resultar inferior al umbral preespecificado del 35%, se indicó la interrupción del estudio. Sin embargo, por razones que no quedan del todo aclaradas, se siguió incluyendo participantes mientras se realizaba el análisis intermedio de los datos.

Importancia clínica: los pacientes tratados con insulina consiguieron AEC 4 días antes que los que recibieron placebo (bIR: mediana 10 días, RIQ de 1 a 8 días; aIR: mediana 10 días, RIQ de 1 a 7 días). Esta diferencia parece relevante desde el punto de vista clínico y no se asoció con eventos adversos relacionados con la intervención.

Los resultados son concordantes con un estudio previo de fase II realizado con un número menor de pacientes², lo que respaldaría el papel de la insulina como favorecedor de la maduración intestinal observada en estudios con animales. Sin embargo, existen contradicciones entre los resultados del análisis intermedio del citado trabajo (interrumpido por futilidad) y los resultados finalmente publicados.

Al analizar por subgrupos según EG, solo se mantuvo el efecto de aIR, lo que podría indicar que esta sería la pauta más eficaz, especialmente en los pacientes más inmaduros, aunque serían necesarios estudios con prematuros de menor EG para extraer conclusiones al respecto.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los resultados son aplicables a nuestro entorno. La administración de insulina recombinante humana por vía enteral podría favorecer la adquisición de AEC en recién nacidos prematuros. Son necesarios estudios adicionales que confirmen estos resultados para determinar la dosis óptima y su eficacia en los grupos de neonatos más inmaduros.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Corpeleijn WE, Kouwenhoven SM, Paap MC, van Vliet I, Scheerder I, Muizer Y, et al. Intake of own mother's milk during the first days of life is associated with decreased morbidity and mortality in very low birth weight infants during the first 60 days of life. *Neonatology*. 2012;102:276-81.
2. Shehadeh N, Simmonds A, Zangen S, Riskin A, Shamir R. Efficacy and safety of enteral recombinant human insulin for reduction of time-to-full enteral feeding in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Isr Med Assoc J*. 2021;23:563-8.