



AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/ avdiabetol



ACTUALIZACIÓN SOBRE EL USO DE INSULINA ASPART EN PACIENTES CON DIABETES. VENTAJAS ADICIONALES EN DIFERENTES CONTEXTOS CLÍNICOS

Análogos de insulina humana en el tratamiento de las pacientes diabéticas gestantes

Santiago Durán García^{a,b,c,*}, Margarita Rivas^{b,c}, M. Victoria Cozar^{b,c}, Isabel del Pino^b y Santiago Durán Sanz^b

^aUnidad de Diabetes y Embarazo, Hospital Universitario de Valme, Servicio Andaluz de Salud, Cátedra de Endocrinología Médica, Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, España

^bUnidad de Ensayos Clínicos de Endocrinología, Hospital Universitario de Valme, Servicio Andaluz de Salud, Cátedra de Endocrinología Médica, Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, España

^cUGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Valme, Servicio Andaluz de Salud, Cátedra de Endocrinología Médica, Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, España

PALABRAS CLAVE

Diabetes gestacional;
Análogos de insulina;
Insulina aspart

Resumen

En la diabetes gestacional, los análogos de insulina de absorción rápida permiten un mejor control de la glucemia posprandial: el tratamiento con insulina lispro (ILispr) permite alcanzar valores casi normales a los 60 min de la ingesta; la ILispr no atraviesa la placenta. El estudio realizado con insulina aspart (IAsp) indica que la IAsp es igualmente segura y efectiva que la insulina regular (IReg), si bien los controles posprandiales son mejores con IAsp. No hay estudios publicados con insulina glulisina ni con análogos de acción lenta. En la diabetes pregestacional, los estudios publicados se centran en pacientes con diabetes tipo 1: las pacientes tratadas con ILispr frente a IReg presentaron valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) significativamente menores en el segundo y tercer trimestres, y en el momento del parto. En las pacientes tratadas con IAsp, los valores de HbA_{1c} fueron significativamente mejores al confirmarse la gestación (el 7,0 frente al 8,6% $p < 0,05$) durante ésta y en el momento del parto (el 5,8 frente al 6,7% $p < 0,05$). Los incrementos posprandiales de glucemia (valores medios de las 2 h posdesayuno + almuerzo + cena) fueron significativamente menores con IAsp que con IReg en el primer trimestre (0,73 frente a 1,49 mM; $p < 0,003$) y en el tercer trimestre (1,10 frente a 1,50 mM; $p < 0,044$). Las pacientes que resultaron gestantes después del período de estricto control preconcepcional tratadas con IAsp tuvieron una menor incidencia y gravedad de episodios hipoglucémicos antes, durante la gestación y en el posparto inmediato, comparadas con las pacientes tratadas con IReg. La correlación observada entre los valores de anticuerpos antiinsulina maternos y los detectados en el cordón umbilical en pacientes tratadas con ambas insulinas indican la existencia de una transferencia de dichos anticuerpos a través de la barrera placentaria. No tenemos evidencias que apoyen la transferencia de IAsp a través de la placenta. En relación con los acontecimientos perinatales, la IAsp es segura y efectiva al igual que la IReg, con una fuerte tendencia a menos partos prematuros en las pacientes tratadas con IAsp.

En relación con los análogos de acción lenta comentamos el primer estudio realizado. Se trata

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sduran@duransanz.com (S. Durán García).

de un estudio aleatorizado para demostrar la no inferioridad en términos de eficacia y la seguridad de la insulina detemir (IDet) comparada con la NPH (*neutral protamine Hagedorn*) (utilizando en ambos brazos del estudio IAsp como insulina prandial). El valor estimado de HbA_{1c} en la 36 semana fue del 6,27% con IDet y del 6,33% con NPH. La IDet no fue inferior ni tampoco superior a la NPH. La incidencia de hipoglucemias fue similar en ambos grupos durante todo el embarazo. La glucemia en ayunas fue significativamente mejor con IDet frente a NPH, tanto a las 24 (96,8 frente a 113,8 mg/ dl; $p = 0,012$) como a las 36 semanas de gestación (85,7 frente a 97,4 mg/ dl; $p = 0,017$). No se detectan diferencias entre los 2 grupos en lo relativo a deterioro de la retinopatía. El incremento ponderal durante la gestación fue prácticamente idéntico: 11,5 kg en el grupo tratado con IDet y 11,0 kg en el de NPH. En relación con los acontecimientos perinatales (mortalidad y morbilidad), la IDet es segura y efectiva en un plano de igualdad con la NPH. Parece evidente, a la luz de la experiencia acumulada, que las pacientes tratadas con IDet como análogo de acción lenta no deben ser transferidas a NPH a la hora de planificar una gestación o durante ésta. No hay estudios similares al comentado que se hayan realizado con insulina glargina.

© 2012 Sociedad Española de Diabetes. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Gestational diabetes;
Insulin analogues;
Insulin aspart

Insulin analogues for the treatment of diabetes during pregnancy

Abstract

In gestational diabetes, rapid-acting insulin analogues improve postprandial glycemic control: treatment with insulin lispro (ILisp) achieves near-normal values 60 min after intake; ILisp does not cross the placenta. A study conducted with insulin aspart (IAsp) suggests that IAsp is as safe and effective as regular insulin (IReg), although postprandial control is better with IAsp. There are no published studies with insulin glulisine or slow-acting analogues.

Published studies on pre-gestational diabetes are focused on patients with type 1 diabetes: patients treated with ILisp vs IReg had significantly lower HbA_{1c} values in the second and third quarters and at the time of delivery. In patients treated with IAsp, HbA_{1c} values were significantly better when pregnancy was confirmed (7.0% vs. 8.6% $p < 0.05$), during pregnancy and at the time of delivery (5.8% vs. 6.7% $p < 0.05$). Postprandial glucose increases (mean values 2h after breakfast + lunch + dinner) were significantly lower with IAsp than with IReg in the first quarter (0.73 vs 1.49 mM, $p < 0.003$) and in the third quarter (1.10 vs 1.50 mM, $p < 0.044$).

Patients treated with IAsp who become pregnant after a strict pre-conception control period had a lower incidence and severity of hypoglycemic episodes before and during pregnancy and in the immediate postpartum than did patients treated with IReg. The correlation observed between levels of maternal anti-insulin antibodies and those detected in the umbilical cord in patients treated with both types of insulin suggests that these antibodies can transfer through the placental barrier. We have no evidence supporting the transfer of IAsp through the placenta. In terms of perinatal events, IAsp is as safe and effective as IReg, with a strong tendency to fewer preterm births in patients treated with IAsp.

The first study conducted in slow-acting analogues was a randomized trial to prove the non-inferiority of insulin detemir (IDet) in terms of efficacy and safety compared with NPH insulin (used in both arms of the study, with IAsp as prandial insulin). The estimated value of HbA_{1c} at week 36 was 6.27% with IDet and 6.33% with NPH. IDet was neither inferior nor superior to NPH. The incidence of hypoglycemia was similar in both arms throughout pregnancy. Fasting blood glucose was significantly better with IDet vs NPH both at 24 weeks (96.8 mg/ dl vs. 113.8 mg/ dl, $p = 0.012$) and 36 weeks of gestation (85.7 mg/ dl vs. 97.4 mg/ dl, $p = 0.017$). No differences between the two groups in retinopathy worsening were detected.

The weight increase during pregnancy was virtually identical: 11.5 kg in the group treated with IDet and 11.0 kg in that treated with NPH. In terms of perinatal events (mortality and morbidity) IDet is as safe and effective as NPH. In view of the experience gained, patients treated with IDet, a slow-acting analogue, should clearly not be transferred to NPH when planning a pregnancy or during pregnancy. There are no studies conducted with insulin glargine similar to that discussed in the present article.

© 2012 Sociedad Española de Diabetes. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Consideraciones previas

Cabe preguntarse si realmente debe realizarse un tratamiento protocolizado de las pacientes con diabetes mellitus (DM)

gestacional que, cuantitativamente, representan el grupo mayor de gestantes. Crowther et al en 2005 publicaron un estudio que sigue siendo referencia obligada en este tema. Es un estudio aleatorizado dirigido a analizar cómo repercute el

tipo de tratamiento aplicado a estas pacientes en la reducción de riesgo de presentar complicaciones perinatales severas¹. En este estudio establecieron 2 grupos de tratamiento: a) un grupo de intervención, en el cual las pacientes recibían consejo y formación en relación con su alimentación y actividad física, monitorización de la glucemia basal y posprandial, y se establecía tratamiento insulínico cuando sobrepasaban los valores establecidos de glucemia en ayunas (< 95 mg/dl, $5,2$ mmol/l) o posprandial (2 h: < 120 mg/dl, $6,6$ mmol/l), y b) un grupo que los autores llaman “*routine care*”, que entendemos hace referencia a un seguimiento similar al que realizan en gestantes que no presentan DM gestacional.

Los objetivos primarios del estudio consistieron en analizar la incidencia de complicaciones severas que definen como muerte fetal o neonatal, distocia de hombros, fracturas óseas y parálisis nerviosas, admisión del recién nacido (RN) en la unidad de cuidados intensivos neonatales, ictericia que requiera fototerapia, inducción del parto, terminación quirúrgica del embarazo y aparición de situaciones de ansiedad y/o depresión en las madres, así como su estado global de salud.

La incidencia de complicaciones perinatales severas fue significativamente menor en los RN de las 490 pacientes que se incluyeron en el grupo 1 frente a las observadas en los RN de 510 pacientes incluidas en el grupo 2 (el 1 frente al 4% riesgo relativo [RR] ajustado en función de la edad materna, raza, grupo étnico y paridad: $0,33$; intervalo de confianza [IC] del 95% $0,14-0,75$; $p < 0,01$). Los RN del grupo de intervención ingresaban más en cuidados intensivos neonatales. Las pacientes de este grupo fueron sometidas a inducción del parto en mayor cuantía, si bien no se apreciaban diferencias significativas en la frecuencia de cesáreas. A los 3 meses del parto, los datos recogidos en 537 mujeres revelaron menores niveles de depresión y puntuaciones más altas en los cuestionarios de calidad de vida en las que formaron parte del grupo de intervención. Estos autores concluyen que el tratamiento protocolizado de las pacientes con DM gestacional reduce la morbilidad perinatal y mejora la percepción del estado de salud-calidad de vida de las madres.

Análogos de insulina humana

Los análogos de insulina de acción rápida cuyo perfil farmacocinético implica una absorción más rápida desde el lugar de inyección, un pico de máxima acción precoz (30-60 min) y una atenuación también precoz del efecto hipoglucemiante (120-240 min) se han convertido en herramientas de extraordinaria utilidad en el control de la hiperglucemia posprandial^{2,3}. Los análogos de insulina de acción lenta representan, asimismo, una herramienta que permite conseguir un mejor control de la glucemia basal y de los períodos interprandiales netamente superior al alcanzado mediante el uso de la insulina NPH (*neutral protamine Hagedorn*). La incidencia de hipoglucemias severas diurnas o nocturnas se ha reducido notablemente en los últimos años mediante el uso de estos análogos de insulina. Las hipoglucemias sintomáticas siguen existiendo en la práctica clínica diaria, pero en menor cuantía que cuando utilizábamos insulina humana regular y/o NPH de forma aislada, premezclada por el paciente o en forma de mezclas comerciales⁴.

Análogos de absorción rápida en la diabetes gestacional

El primer estudio publicado fue un estudio abierto, de grupos paralelos, en el que se comparaba insulina regular (IReg) e insulina lispro (ILisp) respecto a sus efectos metabólicos e inmunológicos en 42 pacientes con DM gestacional⁵. Los autores no detectaron diferencias significativas en la glucemia media diaria, la glucemia posprandial (2 h) ni en los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) entre los 2 grupos de tratamiento. El grupo tratado con ILisp tuvo menos episodios de hipoglucemia ($p < 0,019$). No detectaron anomalías fetales o neonatales en ningún RN. La presencia de anticuerpos antiinsulina fue similar en ambas ramas de tratamiento. En las pacientes en las que se utilizó perfusión de ILisp durante el parto no se detectaron valores del análogo en el cordón umbilical de los RN. Los autores concluyen que la ILisp no atraviesa la placenta y puede considerarse una opción terapéutica válida para las pacientes con DM gestacional.

Mecacci et al, en 2003⁶, publican un estudio aleatorizado de grupos paralelos, en el que se comparó ILisp ($n = 32$) e IReg ($n = 33$) en mujeres con DM gestacional. Las concentraciones posprandiales de glucosa a los 60 min de la ingesta fueron significativamente menores en las pacientes tratadas con ILisp. No observaron diferencias significativas en las glucemias posprandiales a los 120 min. Tampoco observaron diferencias significativas al valorar la edad gestacional en el momento del parto, el índice de Apgar a los 5 min y el peso de los RN. La incidencia de neonatos con un cociente circunferencia craneal/perímetro torácico por debajo del percentil 25 fue mayor en las pacientes tratadas con IReg. Los autores concluyen que el tratamiento con ILisp permite alcanzar valores de glucemia posprandial casi normales a los 60 min de la ingesta, con menor desproporción en el desarrollo somático de los RN.

Pettit et al⁷ publican en 2007 los resultados obtenidos en un estudio aleatorizado, de grupos paralelos, abierto y con 2 ramas de tratamiento: 27 mujeres con $HbA_{1c} < 7\%$ en el momento del diagnóstico de DM gestacional fueron asignadas aleatoriamente para recibir insulina aspart (IAsp) 5 min antes de las comidas o bien IReg 30 min antes. Como insulina “basal” utilizaron NPH en ambos grupos. El período de estudio se extendió desde el momento en que se estableció el diagnóstico (18-28 semanas de gestación) hasta 6 semanas después del parto. No observaron diferencias significativas en los valores de HbA_{1c} , el peso de los RN, ni en otras posibles complicaciones perinatales. No detectaron hipoglucemias severas. Al terminar la gestación, tampoco observaron diferencias significativas en la capacidad de fijación de insulina los anticuerpos. Concluyen el estudio indicando que la IAsp es igualmente segura y efectiva que la IReg, si bien los controles postprandiales son mejores con IAsp. Indican que la administración inmediata a las comidas facilita la adherencia al tratamiento.

Análogos de absorción rápida en la diabetes pregestacional

En relación con el tratamiento mediante análogos de insulina en pacientes con diabetes pregestacional tipos 1 o 2 cabe señalar, en primer lugar, la escasez de estudios aleatorizados publicados. La revisión Cochrane sobre la utilización de

estos fármacos destaca específicamente la falta de datos relativos a su empleo en embarazadas en series amplias de pacientes⁸.

El estudio de Persson et al⁹ se realizó con un diseño abierto, aleatorizado y multicéntrico, comparando ILisp frente a IFeg en régimen bolo-basal utilizando NPH en 33 pacientes con DM tipo 1. En este estudio se observaron reducciones similares de la HbA_{1c} en ambos grupos. No se detectaron diferencias en la glucemia basal, ni en las posprandiales (2 h) del almuerzo y cena. Las pacientes tratadas con ILisp tenían un menor incremento de la glucemia posdesayuno ($p < 0,01$). No detectaron diferencias significativas en lo relativo a complicaciones maternas (1 paciente del grupo de IFeg desarrolló retinopatía proliferativa durante el embarazo). Se produjo hipoglucemia severa en 2 pacientes del grupo tratado con IFeg y en ninguna en el grupo tratado con ILisp. La hipoglucemia bioquímica (asintomática) fue más frecuente en el grupo de ILisp (el 5,5 frente al 3,9%; $p < 0,05$). Los autores concluyen que es posible alcanzar un control similar utilizando ambos tipos de insulina.

En 2003, Loukovaara et al (9/21) publicaron los resultados de un estudio prospectivo, abierto y aleatorizado en el que se comparaba ILisp ($n = 36$) con IFeg ($n = 33$) en pacientes con DM tipo 1. Los valores de HbA_{1c} fueron similares en la primera visita y durante el primer trimestre. Las pacientes tratadas con ILisp presentaron valores significativamente menores en el segundo y tercer trimestres, y en el momento del parto. No se observaron diferencias en los episodios de hipoglucemia. Por otra parte hubo una menor progresión de la retinopatía no proliferativa en el grupo tratado con ILis. La evolución a retinopatía proliferativa fue similar en ambos grupos. Los autores concluyen que la ILisp consigue un mejor control glucémico durante el embarazo, sin efectos adversos sobre la progresión de la retinopatía diabética.

Kinsley et al, en 2005¹⁰, compararon los resultados obtenidos en 20 pacientes con DM tipo 1, 10 aleatorizadas a IAsp frente a 10 con IFeg. Tratamiento bolo-basal con NPH. El tratamiento se inició previamente a la gestación. En las pacientes tratadas con IAsp los valores de HbA_{1c} fueron significativamente mejores al confirmarse la gestación (el 7,0 frente al 8,6%; $p < 0,05$), durante ésta y en el momento del parto (el 5,8 frente al 6,7%; $p < 0,05$). La glucemia posprandial (2 h) no fue significativamente diferente, si bien las glucemias basal y la previa al almuerzo eran más bajas en las pacientes tratadas con IAsp. El peso de los RN fue ligera pero no significativamente menor en las tratadas con IAsp (3.400 frente a 3.890 g; $p = 0,13$). Los autores concluyen que el control alcanzado fue mejor con IAsp.

El estudio clínico mejor diseñado, más amplio y con un número mayor de pacientes con DM tipo 1 se realizó entre los años 2002 y 2005. Se trata de un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto con 2 brazos paralelos. El diseño del ensayo contemplaba un período de estricto control preconcepcional de 12 meses como máximo. Durante este período la paciente iniciaba tratamiento en régimen bolo-basal en 1 de los 2 brazos: con IAsp o con IFeg. En todas las pacientes se utilizó insulina NPH. Para las pacientes que entraron en situación preconcepcional autorizamos la gestación con valores de HbA_{1c} $< 8\%$ La paciente abandonaba el ensayo si no conseguía estos valores a lo largo de 1 año o bien si no resultaba gestante en dicho período. También podían ser inclui-

das pacientes que estuviesen embarazadas de menos de 10 semanas, aunque no hubiesen realizado la fase de control preconcepcional. Debían, eso sí, tener en el momento del reclutamiento una HbA_{1c} $< 8\%$ Las previsiones eran incluir 460 pacientes, de las que podrían aleatorizarse 400 (asumiendo un 15% de fallos durante el cribado de pacientes). Cien pacientes realizarían el período de estricto control preconcepcional y 300 entrarían embarazadas con menos de 10 semanas. El objetivo era conseguir que al menos 380 pacientes continuasen el estudio y el que al menos 330 completasen el embarazo. Las cifras reales del estudio fueron 510 pacientes seleccionadas, 417 aleatorizadas, 322 efectivamente gestantes (1/3 procedente del período de estricto control preconcepcional y 2/3 que estaban embarazadas al entrar en el estudio) y 264 que completaron su embarazo. De las 322 gestantes, 157 fueron tratadas con IAsp y 165 con IFeg. Las pacientes tenían edades comprendidas entre 19 y 43 años. Todas con HbA_{1c} $< 8\%$ al confirmarse el embarazo. Se valoraron episodios de hipoglucemia severa (los que requerían ayuda de otra persona o que precisaban asistencia sanitaria), HbA_{1c} a lo largo del embarazo y en el momento del parto, perfiles glucémicos de 8 puntos y resultados perinatales¹¹. El riesgo estimado de presentar hipoglucemia severa durante la noche (hipoglucemia severa nocturna) fue un 52% menor en las pacientes que recibieron IAsp (RR: 0,48; IC del 95% 0,20-1,14; $p = 0,10$). La incidencia de hipoglucemia severa (episodios/año) fue menor con IAsp que con IFeg (1,4 frente a 2,1, respectivamente) y el riesgo estimado fue un 28% menor con IAsp (RR: 0,72; IC del 95% 0,36-1,46; $p = 0,36$). No obstante, las diferencias no alcanzaron significación estadística. Los incrementos posprandiales de glucemia (valores medios de las 2 h posdesayuno + almuerzo + cena) fueron significativamente menores con IAsp que con IFeg, en el primer trimestre (0,73 frente a 1,49 mM; $p < 0,003$) y en el tercer trimestre (1,10 frente a 1,50 mM; $p < 0,044$). No se observaron diferencias significativas en la glucemia media diaria, ni en los valores de HbA_{1c}. El 80% de las pacientes consiguió valores de HbA_{1c} $< 6,5\%$ No se detectó empeoramiento de la retinopatía diabética o su aparición a lo largo de la gestación, independientemente del grupo en que estuviesen incluidas las pacientes. Los autores concluyen que la IAsp es efectiva y segura comparada con la IFeg utilizándola en terapia bolo-basal combinada con NPH, y tiene el potencial añadido de aportar beneficios en términos de control posprandial de la glucemia y de prevención de hipoglucemias severas.

Globalmente consideradas, independientemente del tratamiento utilizado, el 23% de las pacientes presentó hipoglucemias severas durante la gestación, con un pico de incidencia mayor en las primeras 20 semanas (RR: 1,70; IC del 95% 0,91-3,18; $p < 0,097$). El RR durante la segunda mitad de la gestación fue de 1,35 (0,38-4,77; $p < 0,64$). Un subanálisis de las hipoglucemias severas experimentadas durante el estudio¹² ha permitido demostrar que las pacientes que resultaron gestantes después del período de estricto control preconcepcional tratadas con IAsp, tuvieron una menor incidencia y gravedad de episodios hipoglucémicos antes, durante la gestación y en el posparto inmediato, comparadas con las pacientes tratadas con IFeg. Antes de la gestación, 0,9 frente a 2,4; primera mitad, 0,9 frente a 2,4; segunda mitad, 0,3 frente a 1,2, y posparto inmediato, 0,2 frente a 2,2 episodios/paciente-año, respectivamente.

En relación con la formación de anticuerpos y el pasaje transplacentario de IAsp, los resultados del estudio que estamos comentando sugieren la ausencia de formación de anticuerpos a títulos significativos durante la gestación, independientemente de que utilizemos IAsp o IReg¹³, lo que confirma lo observado en otros estudios en pacientes con diabetes gestacional tratadas con IAsp, ILis o IReg^{7,14}. La correlación observada entre los valores de anticuerpos antiinsulina maternos y los detectados en el cordón umbilical indican la existencia de una transferencia de dichos anticuerpos a través de la barrera placentaria, al igual que sucede con los anticuerpos antiperoxidasa en pacientes con tiroiditis autoinmune¹⁵. No hay evidencias que apoyen la transferencia de IAsp a través de la placenta.

Los resultados perinatales han sido publicados en detalle¹⁶. El número de RN vivos fue de 268 (137 y 131, IAsp frente a IReg), habiéndose registrado 35 abortos (14 con IAsp y 21 con IReg, unas diferencias no significativas). Tampoco hubo diferencias en la mortalidad fetal (14 y 22 por 1.000 nacimientos) ni en la aparición de malformaciones congénitas mayores (6 [4,37%] y 9 [6,87%], respectivamente). La hipoglucemia neonatal fue detectada en 98 RN (46 con IAsp y 52 con IReg). El peso medio al nacer (3.438 frente a 3.555 g) así como la edad gestacional media (37,6 frente a 37,4 semanas) fueron similares en ambos grupos. La complicación obstétrica más frecuente ha sido la intervención cesárea (el 15,9 frente al 12,7% IAsp frente a IReg) junto con el parto prematuro (> 22 y < 37 semanas), que se observó en el 20,3% y en el 30,8% de los RN vivos tratados con IAsp frente a IReg, respectivamente. Se detectó preeclampsia en el 8,3 y el 6,7% de las pacientes tratadas con IAsp e IReg, respectivamente. Trabajo prematuro de parto en un 3,8 y un 4,2% respectivamente. Concluimos que, en relación con los acontecimientos perinatales, la IAsp es segura y efectiva al igual que la IReg, con una fuerte tendencia a menos partos prematuros en las pacientes tratadas con IAsp.

Análogos de insulina de absorción lenta. Análogos basales

Hay pocos estudios aleatorizados y controlados donde se investigue el papel de los análogos basales de insulina en embarazadas¹⁷. Se han publicado algunos estudios no controlados y con un número escaso de pacientes relativos al uso de análogos basales, tanto la insulina glargina (IGlar) como la insulina detemir (IDet), pero ambos análogos están considerados en categoría C por la Food and Drug Administration con relación a su uso en embarazadas (esto es, estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios clínicos adecuados en mujeres embarazadas. Lo beneficios de utilizar el fármaco en embarazadas pueden ser aceptables a pesar de los riesgos potenciales). Muchas pacientes diabéticas en edad de concebir están recibiendo tratamiento con estos fármacos y prefieren continuar usándolos cuando se plantean una gestación o cuando resultan embarazadas. Por ello era necesario plantearse un estudio sobre seguridad y eficacia de los análogos basales de insulina en mujeres diabéticas durante la gestación.

Vamos a comentar en detalle el primer estudio aleatorizado, paralelo y multicéntrico realizado con un análogo basal en pacientes con diabetes pregestacional tipo 1¹⁸. Fue un

estudio para demostrar la no inferioridad en términos de eficacia y la seguridad de la IDet comparada con la NPH (utilizando en ambos brazos del estudio IAsp como insulina prandial). Las pacientes fueron aleatorizadas y tratadas con IDet o NPH en consulta preconcepcional hasta 12 meses antes de la gestación o entre las semanas 8-12 de gestación. El análisis primario para demostrar la no inferioridad de la IDet frente a NPH fue determinar la HbA_{1c} en la semana 36 de la gestación. Los criterios secundarios de eficacia incluyeron: valores de HbA_{1c} entre las semanas 8-12, número de pacientes que alcanzan un valor de HbA_{1c} < 6% a las 24 y a las 36 semanas, glucemia en ayunas y valores de glucemia en los perfiles de 8 puntos realizados por las pacientes entre las 8-12, a las 14, a las 24 y a las 36 semanas. Los objetivos de seguridad materna incluyeron episodios de hipoglucemia (menor y severa), deterioro de la retinopatía y acontecimientos adversos. Otros objetivos maternos incluyeron el incremento ponderal y el aumento de dosis de insulina durante la gestación. La ganancia de peso se calculó restando al peso de la 36 semana el observado entre las 8-12 semanas. Las pacientes se reclutaron entre mayo del 2007 y agosto del 2010. En total se aleatorizaron 470 pacientes y 313 resultaron embarazadas durante el tiempo del estudio. De ellas, 310 fueron tratadas: 152 con IDet y 158 con NPH. En total, 162 pacientes (52% IDet: 79; NPH: 83) se aleatorizaron al inicio de la gestación y 148 (48%) antes de la gestación, en el período de control preconcepcional.

El valor estimado de HbA_{1c} en la 36 semana fue del 6,27% con IDet y del 6,33% con NPH. La IDet no fue inferior, ni tampoco superior a la NPH: diferencia entre tratamientos en el análisis del conjunto completo de datos -0,06 (IC del 95% -0,21 a 0,08; p < 0,08), y en el análisis por protocolo -0,15 (IC del 95% -0,34 a 0,04; p < 0,04). El objetivo secundario referido a conseguir valores de HbA_{1c} < 6,0% en las semanas 24 y 36 se alcanzó en el 41% de las pacientes tratadas con IDet y en el 32% del grupo tratado con NPH (p = 0,280) y esta diferencia era más acusada si comparáramos las pacientes aleatorizadas antes de la gestación (IDet: 48% NPH: 34%) que en las aleatorizadas ya embarazadas. La glucemia en ayunas fue significativamente mejor con IDet frente a NPH, tanto a las 24 (96,8 frente a 113,8 mg/dl; p = 0,012) como a las 36 semanas de gestación (85,7 frente a 97,4 mg/dl; p = 0,017).

La incidencia de hipoglucemias fue similar en ambos grupos durante todo el embarazo. Se registraron episodios de hipoglucemia severa en el 16% del grupo tratado con IDet y en el 21% del tratado con NPH, diferencias que no eran estadísticamente significativas. Se ha descrito que hasta un 45% de pacientes con DM1 gestantes pueden presentar hipoglucemia severa (la mayoría tratada con NPH) (20/9 de M). Por otra parte, los episodios de hipoglucemia severa han sido menos frecuentes (40% menor) en este estudio comparados con los observados en pacientes tratadas con un protocolo similar pero utilizando insulina humana¹¹. Probablemente, esto se deba a que las pacientes han ido adquiriendo mayor experiencia en el manejo de los análogos de insulina. Fuera del embarazo está demostrado que la IDet provoca menos hipoglucemias severas durante la noche que la insulina NPH¹⁹. Sin embargo, en nuestro estudio estos episodios mayores nocturnos no fueron menos frecuentes en el grupo tratado con IDet, tal vez porque el número de pacientes que los experimentan era realmente muy pequeño (IDet: 9% NPH: 6%).

No se detectaron diferencias entre los 2 grupos en lo relativo al deterioro de la retinopatía. Una proporción similar de pacientes la experimenta a lo largo de la gestación (12 pacientes en el grupo IDet [7,9%] y 14 en el grupo NPH [8,9%]). La media del total de insulina (basal + bolos) que se inyectaron fue incrementándose a lo largo de la gestación: desde 0,73 y 0,74 U/ kg en los grupos IDet frente a NPH en la semana 14 hasta 1,17 y 1,05 U/ kg en la 36, y disminuyen durante el posparto a 0,53 y 0,57 U/ kg, respectivamente, sin diferencias significativas entre los 2 grupos de tratamiento. El incremento de dosis fue mayor para los bolos que para la insulina basal. El incremento ponderal durante la gestación fue prácticamente idéntico: 11,5 kg en el grupo tratado con IDet y 11,0 kg en el de NPH.

Los resultados perinatales observados en este estudio han sido presentados en los congresos de la American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD) y de la International Diabetes Federation (IDF) durante 2011²⁰: el número de RN vivos fue de 264 (128 y 136, IDet y NPH) habiéndose registrado 29 abortos (20 IDet y 9 NPH; diferencias no significativas). Tampoco hubo diferencias en la mortalidad fetal precoz o en la mortalidad perinatal. No se han observado muertes neonatales (7-28 días postparto) o durante el período de seguimiento. La frecuencia de malformaciones congénitas mayores fue 8 (6,2% RN con IDet y 9 (6,6% RN con NPH. Se detectó hipoglucemia neonatal en 39 RN (15 con IDet y 24 con NPH). El peso medio al nacer fue prácticamente similar (3.504 frente a 3.571 g) así como la edad gestacional media (38,2 frente a 37,8 semanas) en ambos grupos. Las complicaciones obstétricas más frecuentes fueron la intervención cesárea (el 24 frente al 17% IDet frente a NPH) y el parto prematuro (> 22 y < 37 semanas), que fue registrado en el 20,3 y en el 26,5% de los RN vivos tratados con IDet frente a NPH, respectivamente. La preeclampsia se detectó en un 10,5 frente a un 7% IDet frente a NPH. Concluimos que en relación con los acontecimientos perinatales (mortalidad y morbilidad) la IDet es segura y efectiva en un plano de igualdad con la NPH. No hay estudios similares al comentado que se hayan realizado con IGLar.

Agradecimientos

Nuestra participación en el ANA-1474, ensayo multinacional, abierto, de grupos paralelos y aleatorizado en el que se compara la seguridad y la eficacia de la insulina aspart frente a la insulina humana utilizadas en régimen de inyección múltiple, en el tratamiento de mujeres embarazadas con diabetes tipo 1, y en el NN304-1687, ensayo clínico multinacional, abierto, aleatorizado, de grupos paralelos, para comparar la eficacia y la seguridad de la insulina detemir frente a la insulina humana NPH, usadas en combinación con insulina aspart, en el tratamiento de mujeres embarazadas con diabetes tipo 1, no hubiera sido posible sin la colaboración de los componentes de la UGC de Obstetricia y Ginecología, especialmente el Dr. M. Vargas y la Dra. R. Ostos, y de Don M. Sevillano, ATS-DUE, experto universitario en educación diabetológica. Asimismo, agradecemos la colaboración de Doña Mercedes Navarro (ANA-1474) y de Doña Adelina González (NN304-1687) del personal de Novo-Nordisk Pharma S.A. Don Fernando Rico-Villademoros de la empresa Coe ha colaborado en la preparación del manuscrito.

Conflicto de intereses

Santiago Durán García, Isabel del Pino y Santiago Durán Sanz han recibido honorarios por su participación en los ensayos citados previamente. Santiago Durán García forma parte desde su creación (enero 2011) del Aspart Advisory Board promovido por Novo-Nordisk Pharma S.A.

Margarita Rivas y M. Victoria Cozar declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2005;352:2477-86.
2. Shaw K, Gale E, Allard S, Attali JR, Baumer EM, Dreyer M, et al. Clinical experience of a rapid-acting insulin analogue (insulin lispro). *Pract Diab Inter.* 1997;14 (Suppl):S1-12.
3. Tamás G, Marre M, Astorga R, Dedov I, Jacobsen J, Lindholm A; Insulin Aspart Study Group. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001;54:105-14.
4. Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabet Med.* 2008;25:442-9.
5. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutiérrez M, Bowsher RR, et al. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22:1422-7.
6. Mecacci F, Carignani L, Cioni R, Bartoli E, Parretti E, La Torre P, et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes treated with regular or lispro insulin: comparison with non-diabetic pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;111:19-24.
7. Pettitt DJ, Ospina P, Howard C, Zisser H, Jovanovic L. Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2007;24:1129-35.
8. Sebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003287.
9. Persson B, Swahn ML, Hjertberg R, Hanson U, Nord E, Nordlander E, et al. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;58:115-21.
10. Kinsley BT, Al-Agha R, Murray S, Keohane A, Coffey M, Garrey Y, et al. A comparison of soluble human insulin vs rapid acting insulin analogue in type 1 diabetes mellitus in pregnancy [resumen]. *Diabetes* 2005;54 Suppl 1:A461.
11. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, Heller S, McCance D, Duran S, et al. Maternal glycaemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care.* 2007;30:771-6.
12. Heller S, Damm P, Mersebach H, Skjøth TV, Kaaja R, Hod M, et al. Hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: role of preconception insulin aspart treatment in a randomized study. *Diabetes Care.* 2010;33:473-7.
13. McCance DR, Damm P, Mathiesen ER, Hod M, Kaaja R, Dunne F, et al. Evaluation of insulin antibodies and placental transfer of

- insulin aspart in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2008;51:2141-3.
14. Scherbaum WA, Lankisch MR, Pawlowski B, Somville T. Insulin lispro in pregnancy—retrospective analysis of 33 cases and matched controls. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2002;110:6-9.
 15. Vico I, Molina FS, Alarcón-Blanco P, Durán S, Azumendi G. Large fetal goiter due to placental passage of maternal antithyropoxidase antibodies. *Fetal Diagn Ther*. 2011;29:178-80.
 16. Hod M, Damm P, Kaaja R, Visser GH, Dunne F, Demidova I, et al. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:186.e1-7.
 17. Mathiesen ER, Damm P, Jovanovic L, McCance DR, Thyregod C, Jensen AB, et al. Basal insulin analogues in diabetic pregnancy: a literature review and baseline results of a randomised, controlled trial in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27:543-51.
 18. Mathiesen E, McCance DR, Ivanisevic M, Durán-García S, Brøndsted L, Jovanovic L, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 (submitted).
 19. Hermansen K, Fontaine P, Kukulja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47:622-9.
 20. Hod M, McCance DR, Ivanisevic M, Durán-García S, Jovanovic L, Mathiesen ER, et al. Pregnancy outcomes in a randomised trial comparing insulin detemir with NPH insulin in women with type 1 diabetes. International Diabetes Federation. 21st World Diabetes Congress. Dubai, UAE; 4-8 December 2011.