

Premios SED 2010

● Premio «José Luis Rodríguez Miñón» de Investigación Clínica Senior

Por su investigación desarrollada en embarazo y diabetes mellitus

For her research done in diabetes and pregnancy

Dra. Rosa Corcoy Pla

Servei d'Endocrinologia i Nutrició.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona



Currículum vitae

- Licenciatura en Medicina y Cirugía por la Universitat Autònoma de Barcelona en 1982. Grado de licenciatura con la calificación de Premio Extraordinario. Tercer Premio Nacional de Finalización de Estudios por el Instituto Nacional de Asistencia y Promoción del Estudiante.
- MIR y posterior actividad profesional en el Servei d'Endocrinologia i Nutrició del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Actualmente es directora de la Unitat de Diabetis de dicho hospital.
- Máster de Diseño y Estadística en Ciencias de la Salud por la Universitat Autònoma de Barcelona.
- Profesora asociada de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.
- Miembro del Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina del Instituto de Salud Carlos III (CIBER-BBN).
- Investigadora principal o colaboradora en 9 proyectos nacionales y 3 internacionales, otorgados en régimen competitivo. En la actualidad, investigadora principal en Barcelona del proyecto DALI (Diabetes and lifestyle intervention for the prevention of gestational diabetes mellitus), financiado por la Unión Europea dentro del Séptimo Programa Marco.
- Autora o coautora de 59 artículos científicos en revistas nacionales y 78 internacionales, la mayoría de estos últimos en revistas con revisión por pares.
- Autora o coautora de 37 capítulos de libro nacionales y 18 internacionales.
- Editora asociada del *Manual para el residente de endocrinología y nutrición de la SEEN*.
- Autora o coautora de más de 110 comunicaciones en congresos nacionales y 150 internacionales.
- Revisora de 4 revistas científicas nacionales y 17 internacionales.

- Miembro del comité editorial de la revista *Endocrinología y Nutrición* (1999-2006).
- Ponente de 43 conferencias/simposios nacionales y 32 internacionales.
- Representante de la EASD en el IADPSG Consensus Meeting (Pasadena, California, 2008) para elaborar los nuevos criterios diagnósticos de diabetes gestacional.
- Conferenciante invitada en el almuerzo de trabajo «Diabetes and obesity in pregnancy» celebrado en el Parlamento Europeo y organizado por la miembro del Parlamento Europeo Irena Belohorska y el Diabetic Pregnancy Study Group en septiembre de 2008.
- Miembro del comité organizador/científico de 10 cursos/congresos nacionales y 18 internacionales.
- Miembro de 3 jurados evaluadores de proyectos o premios nacionales y 2 internacionales.
- Vocal de la junta directiva de la SED en el periodo 1994-1998. Secretaria de la Societat Catalana d'Endocrinologia i Nutrició en el periodo 1999-2002. Miembro del *Board* del DPSG de la EASD en el periodo 2005-2008, y presidenta en el periodo 2007-2008.

Investigación en diabetes y embarazo

Comencé mi residencia en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en 1983, dos años después de que los profesores Alberto de Leiva y Lluís Cabero iniciaran formalmente la Clínica Monográfica de Diabetes y Embarazo. La rotación en la clínica formaba parte del programa de formación; me impliqué en ella, y fui su corresponsable ya durante el periodo de residencia. Coincidieron además varios factores, siendo los principales el impulso de los fundadores y el entusiasmo de Mercedes Codina, mi «residente mayor», excelente clínica y embarcada en la misma aventura. De ella recibí, entre otros, el suplemento de la 2nd International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus, el artículo de Judith Steel en que describía la clínica pregestacional en mujeres con diabetes previa al embarazo, y el artículo en que Lois Jovanovic afirmaba que, en gestantes con diabetes insulino dependiente, era «factible» mantener perfiles glucémicos normales. La actividad clínica iba por los mismos de-

Correspondencia:

R. Corcoy Pla. Servei d'Endocrinologia i Nutrició.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona.
Correo electrónico: rcorcoy@santpau.cat

rróteros. En 1986, se inició en el hospital la clínica pregestacional y el cribado sistemático de la diabetes mellitus gestacional (DG), al tiempo que nos esforzábamos denodadamente en hacer factible que las gestantes con diabetes insulínica dependiente tuvieran perfiles glucémicos normales. La investigación realizada es consecuencia, en primer lugar, del análisis de los resultados perinatales con un espíritu de mejora de la calidad, previo a la Declaración de Saint Vincent; y en segundo lugar, del abordaje de factores de interés potencial en la práctica clínica, como la prevalencia y relevancia de la autoinmunidad contra la célula beta en las mujeres con DG, o la utilidad de fructosamina como cribado.

Cribado y diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional

Tras el inicio del cribado sistemático de la DG en nuestro centro, publicamos datos sobre su prevalencia¹, el coste del programa² y la no utilidad de fructosamina³. En la primera de estas publicaciones, y utilizando tres periodos de cribado, comunicábamos una prevalencia del 15%. Esta cifra francamente alta está sin duda influida por la importante proporción de gestantes de riesgo elevado en nuestro centro. Sin embargo, la publicación hace unos años de un 8,8% a nivel estatal⁴ con un protocolo que no incluía el tercer periodo de cribado confirma que la población española es de alto riesgo para DG. También sobre el cribado de la DG describimos que, en muestras recogidas en tubos con fluoruro sódico, un 17% de los test positivos cuando se analizan inmediatamente después de la extracción se «negativizan» tras una demora media de 60 minutos, que es lo que tarda el proceso habitual de laboratorio⁵. En 1997, la 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus cambiaba la recomendación de cribado universal a selectivo y los criterios diagnósticos del National Diabetes Data Group a los de Carpenter y Coustan. Sin dejar de reconocer la importancia de estas recomendaciones, nos planteamos si era procedente aplicarlas sin más, o se debía valorar su impacto teniendo en cuenta la idiosincrasia de nuestra población. Respecto a la población objeto de cribado, la revisión retrospectiva de la base de datos de nuestro centro nos indicó que un cribado selectivo implicaría su aplicación al 93% de las gestantes, que era el porcentaje de la población obstétrica que cumplía uno o más criterios⁶. Teniendo en cuenta que el principal factor de riesgo era la edad, y que ésta era similar a la edad materna que proporcionaba el Instituto Nacional de Estadística para toda España, extrapolamos que una estrategia de cribado selectivo sería impropia a nivel general. Por lo que respecta al cambio de los criterios diagnósticos, el tamaño de la población necesario para el estudio de su impacto potencial obligaba a un estudio multicéntrico, que se diseñó con el concurso de la ACD y el Grupo Español de Diabetes y Embarazo. Este estudio nos ha proporcionado información importante: una alta prevalencia de DG no atribuible únicamente a la edad materna y que se incrementaría un 32% con los nuevos criterios; una morbilidad discreta en las mujeres que serían diagnosticadas de DG «sólo según Carpenter y Coustan» y que, a nuestro entender, no justificaba el cambio⁴, y una fracción de morbilidad poblacional atribuible a la obesidad y el sobrepeso superior a la atribuible a la propia DG⁷.

Tratamiento de la diabetes mellitus gestacional y resultados perinatales

La primera publicación sobre resultados perinatales evalúa las primeras 100 pacientes con DG en las que, con un programa de tratamiento intensificado, observábamos una evolución perinatal altamente satisfactoria⁸, y sigue con la observación de que, en estas mujeres, los resultados perinatales son peores en los recién nacidos de bajo peso⁹. Esta observación contradice el axioma que asocia macrosomía con morbilidad perinatal, y nuestra interpretación fue que la normalización del control glucémico equiparaba estas mujeres a la población general, donde los problemas perinatales se presentan preferentemente en los recién nacidos de bajo peso. Es de destacar que en el proceso de revisión uno de los revisores nos hacía notar que la dosis diaria de insulina era baja en relación con las cifras descritas en artículos procedentes de Estados Unidos, y nos preguntaba sobre un posible error. No se trataba de un error, sino de una de las características de las pacientes con DG en nuestro medio, en el que la prevalencia es elevada pero no así el componente de resistencia a la insulina. En el mismo capítulo de resultados perinatales, hace unos años describimos que tanto el índice de masa corporal materno antes de la gestación como la gravedad de la DG eran predictores de la existencia de malformaciones congénitas, siendo mayor el riesgo asociado al primero¹⁰.

Con referencia al tratamiento, tras observar a una paciente que desarrolló alergia primaria a la insulina humana¹¹, nos planteamos cuántas pacientes con DG tratadas con insulina desarrollaban anticuerpos contra ésta. Obtuvimos la respuesta en un estudio observacional prospectivo. Tras un tratamiento con insulina de 9 semanas como media, el 44% de las pacientes desarrollaron anticuerpos durante la gestación, aumentando el porcentaje al 48% después del parto, para disminuir progresivamente después¹². Otras observaciones relacionadas con el tratamiento son los problemas de fiabilidad de las glucemias registradas en el libro de autocontrol¹³ y los requerimientos de insulina intraparto, independientes del tratamiento con insulina durante la gestación¹⁴. La demostración del efecto del ejercicio ligero sobre la excursión de la glucemia capilar posprandial¹⁵ y la constatación de resultados perinatales similares en dos periodos en que la asistencia a mujeres con DG dependía preferentemente del endocrinólogo o del equipo de enfermería¹⁶ tienen un indudable interés práctico.

Patogenia de la diabetes mellitus gestacional: autoinmunidad y sensibilidad y secreción insulínicas

Otro aspecto que hemos abordado es la caracterización de las pacientes con DG para mejorar la predicción de su evolución posterior. Así, hemos estudiado la prevalencia de diabetes mitocondrial (0%)¹⁷ y de manera particular la autoinmunidad contra las células de los islotes. En las primeras publicaciones describíamos la prevalencia de anticuerpos anticélulas de los islotes y la peor tolerancia a la glucosa en el posparto de las mujeres con autoinmunidad positiva¹⁸. Sin embargo, con un seguimiento de la tolerancia de la glucosa a medio plazo observamos que la autoinmunidad perdía poder pronóstico frente a otras variables como el índice de masa corporal pregestacional o la gravedad de la alteración glucémica al diagnóstico¹⁹. Este

mismo estudio nos informó de que la evolución a tolerancia a la glucosa anormal era inferior a la descrita en otras poblaciones.

Analizando la secreción y la sensibilidad insulínicas al seguimiento, observamos que la sensibilidad insulínica no difería significativamente del grupo control, mientras que la secreción sí era inferior²⁰. No es de extrañar, por tanto, que, aunque las mujeres con DG previa presentaran componentes de síndrome metabólico, la prevalencia de síndrome metabólico «completo» no fuera significativamente superior a la del grupo control²⁰.

Diabetes mellitus pregestacional

En nuestro hospital, como en la mayoría de unidades de diabetes y gestación, la asistencia a mujeres con diabetes previa supone una parte muy importante de la asistencia debido a la mayor complejidad de la patología. Sin embargo, por su prevalencia claramente inferior a la de la DG, ha sido objeto de menos publicaciones científicas por nuestra parte. En 1997 revisamos los resultados de la clínica pregestacional. Las mujeres que habían asistido a dicha clínica presentaban un mejor control glucémico al inicio del embarazo, pero la prevalencia de malformaciones congénitas, si bien tendía a ser inferior, no lo era de forma significativa²¹. El lógico desencanto que experimentamos se remedió cuando en 2001 se publicó un metaanálisis sobre el tema²² que, si bien demostraba que la asistencia a una clínica pregestacional reducía a un tercio las malformaciones congénitas en mujeres con diabetes previa, también revelaba que la mayoría de los estudios individuales, entre los que se incluía el nuestro, no presentaban la potencia suficiente para demostrarlo.

La comunidad médica sabe de la importancia del control glucémico intragestación, y todos los clínicos implicados en el tratamiento de gestantes con diabetes mellitus tipo 1 saben lo difícil que es conseguirlo. En un trabajo que acaba de ser publicado²³ describimos las modificaciones en las necesidades insulínicas de estas mujeres, que presentan como mínimo tres cambios de dirección. Esta publicación no supone más que la descripción académica de lo que es la práctica clínica diaria, pero esperamos que el conocimiento de los cambios esperados en los requerimientos insulínicos pueda ayudar a hacer «factible» un control glucémico casi normal en estas pacientes.

Y continuando con la diabetes pregestacional, recordemos que en la última década se han publicado numerosos artículos sobre el curso de la gestación en mujeres con diabetes tipo 2 (DM2), y que algunos de ellos comunicaban una evolución perinatal peor que la de las mujeres con diabetes tipo 1 (DM1). Dado que en los diferentes artículos no había unanimidad sobre este último punto, decidimos llevar a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis de los artículos que proporcionaran información de la evolución de gestaciones en mujeres con DM1 y DM2. La conclusión²⁴ ha sido que los resultados son similares, y, concretamente para la mortalidad perinatal, peores en mujeres con DM2, lo que supone otra vuelta de tuerca a nuestros conocimientos sobre la gestación diabética. ■

Bibliografía

1. Corcoy R, Cerqueira MJ, Codina M, Ordóñez J, De Leiva A, Cabero L. Diagnóstico de la diabetes gestacional: importancia del screening rutinario y utilidad relativa de los factores de riesgo. *Av Diabetol*. 1988;1:90-4.
2. Cerqueira MJ, Corcoy R, Ordóñez J, Bellart J, Casals E, De la Torre W, et al. Bajo coste de un programa de screening de diabetes gestacional. *Acta Ginecológica*. 1990;47:327-30.
3. Corcoy R, Cerqueira MJ, Pedreño J, Matas J, Codina M, Cabero L, et al. Serum fructosamine is not a useful screening test for gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynaecol*. 1990;38:217-20.
4. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, et al. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia*. 2005;48:1135-41.
5. Corcoy R, Gascón N, De Leiva A, Ordóñez J. Usual delay in sample processing can modify gestational diabetes mellitus screening. *Diabetes Care*. 2000;23:429.
6. Corcoy R, García-Patterson A, Pau E, Pascual E, Altirriba O, Adelantado JM, et al. Is selective screening for gestational diabetes mellitus worthwhile everywhere? *Acta Diabetol*. 2004;41:154-7.
7. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, et al. Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycemia. *Diabetologia*. 2005;48:1736-42.
8. Corcoy R, Codina M, Cerqueira MJ, Rectoret G, Cervera T, Cabero L, et al. Diagnóstico, tratamiento y evolución de cien pacientes con diabetes gestacional. *Rev Clin Esp*. 1988;183:344-8.
9. García-Patterson A, Corcoy R, Balsells M, Altirriba O, Adelantado JM, Cabero L, et al. In pregnancies with gestational diabetes mellitus and intensive therapy, perinatal outcome is worse in small-for-gestational-age newborns. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:481-5.
10. García-Patterson A, Erdozain L, Ginovart G, Adelantado JM, Cubero JM, Gallo G, et al. In gestational diabetes mellitus major congenital malformations are related to prepregnancy body mass index with a contribution of diabetes severity. *Diabetologia*. 2004;47:509-14.
11. Balsells M, Corcoy R, Leonart R, Pujol R, Mauricio D, García A, et al. Primary allergy to human insulin. *Diabetes Care*. 1991;14:423-4.
12. Balsells M, Corcoy R, Mauricio D, Morales J, García-Patterson A, Carreras G, et al. Insulin antibody response to a short course of human insulin therapy in women with gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1997;20:1172-5.
13. Corcoy R, Codina M, Pérez A, De la Torre W, Urgelés JR, Pou JM, et al. Self-monitoring of blood glucose in women attending a diabetes and pregnancy clinic: accuracy in reporting blood glucose values and fulfillment of scheduled timing. *Diab Nutr Metab*. 1991;4:23-8.
14. Balsells M, Corcoy R, Adelantado JM, García-Patterson A, Altirriba O, De Leiva A. Gestational diabetes mellitus: metabolic control during labour. *Diab Nutr Metab*. 2000;13:257-62.
15. García-Patterson A, Martín E, Úbeda J, María M, De Leiva A, Corcoy R. Evaluation of light exercise in the treatment of gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:2006-7.
16. García-Patterson A, Martín E, Úbeda J, María MA, Adelantado JM, Ginovart G, et al. Nurse-based management in patients with gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:998-1001.
17. Albareda M, Gallart L, Ortiz A, Mato E, Puig M, De Leiva A, et al. Mitochondrial gene transfer ribonucleic acid (tRNA)^{LEU}(UUR) 3243 is not a common cause of GDM in Spanish women. *Endocrine J*. 2000;47:805-6.
18. Mauricio D, Corcoy R, Codina M, Balsells M, Puig-Domingo M, Pou JM, et al. Islet cell antibodies identify a subset of gestational diabetic women with higher risk of developing diabetes mellitus short after pregnancy. *Diab Nutr Metab*. 1992;5:1-5.
19. Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, De Leiva A, et al. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:1199-205.
20. Albareda M, Caballero A, Badell G, Rodríguez-Espinosa J, Ordóñez-Llanos J, De Leiva A, et al. Metabolic syndrome at follow-up in women with and without gestational diabetes mellitus in index pregnancy. *Metabolism*. 2005;54:1115-21.
21. García-Patterson A, Corcoy R, Rigla M, Caballero A, Adelantado JM, Altirriba O, et al. Does preconceptional counselling in diabetic women influence perinatal outcome? *Ann Ist Super Sanita*. 1997;33:333-6.
22. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM*. 2001;94:435-44.
23. García-Patterson A, Gich I, Amini SB, Catalano PM, De Leiva A, Corcoy R. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia*. 2010;53:446-51.
24. Balsells M, García-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4284-91.