

Uso de insulina glargina en el período preconcepcional

S. AZRIEL^a, A. GARCÍA^b, C. RODRÍGUEZ^a, C. PÉREZ^b Y F. HAWKINS^a

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ^bServicio de Obstetricia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

USE OF GLARGINE BEFORE PREGNANCY

We present the case of a 34-year-old woman diagnosed with type 1 diabetes mellitus who had been on intensive therapy since the age of 15 years. The patient was enrolled in a clinical trial using insulin glargine and, despite recommendations, became pregnant. Due to the lack of safety data on insulin glargine during pregnancy, we recommended that she change her evening glargine to insulin NPH distributed into three doses and continue with the premeal lispro analogue. Because the patient had experienced a lower frequency of nocturnal hypoglycemia and her quality of life had improved during the clinical trial, she decided to continue with the long-acting insulin at bedtime. The course of the pregnancy and postpartum were normal. To date the experience published on glargine in pregnancy is limited. In our case, treatment with insulin glargine in the periconceptual period achieved optimal metabolic control with no maternal or fetal complications.

Key words: Pregnancy. Insulin glargine. periconceptual period.

Presentamos el caso de una mujer de 34 años diagnosticada de diabetes mellitus tipo 1 en terapia intensiva desde los 15 años. La paciente fue incluida en un ensayo clínico con insulina glargina. A pesar de las recomendaciones, la paciente se quedó embarazada. Debido a la falta de seguridad de la insulina glargina en la gestación, se recomendó un cambio de pauta terapéutica manteniendo el análogo lispro preingestas y NPH en 3 dosis. La paciente decidió continuar con la insulina glargina por presentar un menor número de hipoglucemias nocturnas y una clara mejoría de su calidad de vida. Tanto el embarazo como el posparto cursaron con normalidad. Hasta ahora, la experiencia con insulina glargina durante la gestación es limitada. En nuestro caso, el tratamiento con insulina glargina en el período periconceptual consiguió la optimización del control metabólico sin complicaciones maternas ni fetales.

Palabras clave: Embarazo. Insulina glargina. Período preconcepcional.

INTRODUCCIÓN

El objetivo principal del tratamiento de la diabetes mellitus (DM) es la optimización del control glucémico para prevenir las complicaciones crónicas, como la nefropatía, la retinopatía, la neuropatía y las enfermedades cardiovasculares. En mujeres en edad fértil, otro objetivo importante es normalizar las glucemias durante el período de preconcepción y durante el primer trimestre, y de malformaciones congénitas que presentan. Para ello, durante el control preconcepcional de las pacientes diabéticas, los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) deben mantenerse en el rango más próximo a la normalidad, para evitar cualquier anomalía durante la embriogénesis¹. Con el fin de mejorar el control glucémico y simular el patrón insulínico fisiológico, en los últimos años se han desarrollado los análogos de insulina (de acción rápida como la lispro y

Correspondencia: Dr. S. Azriel.
Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario 12 de Octubre.
Ctra. de Andalucía, km 5,4. Madrid. España.
Correo electrónico: sharonazriel@airtel.net

Manuscrito recibido el 28-6-2004; aceptado para su publicación el 2-9-2004.

la aspartato, y de larga acción como la glargina)². Las pacientes diabéticas pueden quedarse embarazadas con estas nuevas terapias y, a su vez, beneficiarse durante la gestación de las ventajas que ofrecen. Su uso durante el embarazo no ha sido aprobado. La insulina lispro pertenece a la categoría B de fármacos autorizados en el embarazo y la glargina, a la categoría C. La evidencia disponible hasta ahora apunta a que el empleo de la insulina lispro no se asocia a un riesgo mayor de malformaciones fetales y proporciona unos resultados similares o incluso mejores durante la gestación^{3,4}. Actualmente, se carece de una evidencia similar para el resto de análogos insulínicos, y es necesaria una mayor experiencia de su uso en gestantes para confirmar la ausencia de complicaciones³.

CASO CLÍNICO

Paciente de 34 años de edad, diagnosticada de DM tipo 1 desde los 14 meses, sin complicaciones microangiopáticas ni macrovasculares conocidas y en terapia intensiva desde los 15 años. La paciente trabajaba como enfermera en turno de noche y presentaba episodios frecuentes hipoglucémicos nocturnos de intensidad grave, con pérdida de conocimiento en alguna ocasión. Su pauta habitual de tratamiento era insulina lispro preingestas y 2 dosis de NPH antes del desayuno y de acostarse. Como antecedentes obstétricos presentaba un aborto espontáneo en el primer trimestre en 1996 y un parto por cesárea por sospecha de colestasis intrahepática en la semana 36 de gestación en 1999. El recién nacido varón pesó 2.610 g y no presentó ninguna complicación característica de hijo de madre diabética ni secundaria a la colestasis obstétrica. En noviembre de 2002, la paciente fue incluida en un ensayo clínico con insulina Lantus®, y pese a las recomendaciones estrictas de emplear medidas profilácticas en mujeres en edad fértil, la paciente se quedó embarazada y fue excluida inmediatamente del ensayo clínico. La fecha de su última menstruación fue el 27 de diciembre de 2002. En la sexta semana de gestación, acudió a la consulta para el control de su embarazo. Su pauta insulínica incluía lispro preingestas y glargina antes de acostarse. Sus valores de HbA_{1c} previos al ensayo oscilaban en torno al 6,8-7,3%, y la última HbA_{1c} preconcepcional fue del 6,3%.

Dada la ausencia de datos de seguridad de la insulina glargina en la gestación, se recomendó a la paciente cambiarla por insulina NPH repartida en 3 dosis, manteniendo el análogo lispro preingestas (predesayuno, precomida, premerienda y precena). La paciente decidió continuar con la insulina glargina, debido al menor número de hipoglucemias nocturnas que presentaba y a que había mejorado su calidad de vida en el trabajo. Firmó un consentimiento informado y se puso en conocimiento del comité ético del hospital su mantenimiento durante el embarazo.

Entre las semanas 9 y 12 de gestación, se disminuyeron las dosis de insulina glargina, debido a una mayor frecuencia de hipoglucemias nocturnas y basales. Tanto la frecuencia como la gravedad de las hipoglucemias disminuyeron notablemente hasta el final del embarazo. Las dosis se estabilizaron hasta el tercer trimestre, cuando se fueron incrementando de manera progresiva y alcanzaron requerimientos de 0,9 U/kg/día preparto.

Durante toda la gestación, la paciente presentó los siguientes datos analíticos: valores de HbA_{1c} menores del 5,5%, aclaramiento de creatinina entre 120 y 140 ml/min, microalbuminurias y hormonas tiroideas normales. El resto de parámetros bioquímicos y serológicos se mantuvieron dentro de los límites de la normalidad. Se llevaron a cabo 2 estudios del fondo de ojo dilatados en el primer y el tercer trimestres, y no se objetivaron signos de retinopatía. El electrocardiograma (ECG) al inicio fue normal. Se descartaron, mediante las pruebas pertinentes, datos de neuropatía autonómica. La paciente mantuvo valores de presión arterial normales en todas las revisiones. Se practicó un ECG fetal en el primer trimestre, que no mostró ninguna anomalía cardíaca. Los controles ecográficos sistemáticos (las medidas fetales, el líquido amniótico y el Doppler de la arteria uterina) transcurrieron con normalidad durante todo el embarazo.

En la semana 35, la paciente presentó un cuadro de prurito generalizado, sin cambios en los valores de transaminasas. Ante la sospecha de una colestasis intrahepática, como en su primer embarazo, se le practicó una cesárea programada en la semana 36. La monitorización fetal no mostró ninguna anomalía. Tras el parto, los síntomas de la paciente remitieron completamente. Dio a luz a una niña que pesó 2.540 g, cuya única complicación fue una hipoglucemia transitoria.

Las dosis de insulina posparto, tanto de lispro como de glargina, se ajustaron en función de los controles glucémicos, con requerimientos menores insulínicos. Se realizó un estudio del fondo de ojo al mes del parto, en el que no se objetivaron cambios respecto a los previos: la HbA_{1c} fue del 5% y la microalbuminuria persistía negativa con aclaramiento de creatinina de 100 ml/min y concentración de creatinina de 0,8 mg/dl.

DISCUSIÓN

Hasta ahora, la experiencia publicada de insulina glargina en el embarazo es muy limitada: en un caso se empleó a partir del segundo trimestre⁵ y en otro, desde el primero⁶. Nuestro caso demuestra que el tratamiento con insulina glargina en período preconcepcional podría suponer una alternativa sin riesgos al tratamiento habitual con NPH, aunque se necesita más experiencia al respecto para poder demostrar su eficacia y su seguridad durante la gestación. La insulina glargina no ha demostrado efectos nocivos sobre la reproducción ni el desarrollo embriofetal y posnatal en animales de experimentación⁷. El control estricto glucémico necesario durante la gestación causa un incremento en la tasa de hipoglucemias, que a su vez limita de una manera significativa la calidad de vida de las pacientes. El menor número de hipoglucemias nocturnas y graves, junto con las cifras de glucemia basales más bajas que se obtienen con la pauta de insulina basal glargina frente a la insulina NPH, supondrían ventajas importantes en el control metabólico de las mujeres diabéticas durante la gestación^{8,9}.

En la actualidad, no disponemos de suficiente experiencia con la glargina para evaluar los riesgos y los beneficios que puede suponer su empleo en la gestación, y es necesaria la elaboración de futuros ensayos para garantizar su inocuidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Preconception care of women with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care*. 2003;26:S91-S3.
2. Younis N, Soran H, Bowen-Jones D. Insulin glargine: a new basal insulin analogue. *Q J Med*. 2002;95:757-61.
3. Simmons D. The utility and efficacy of the new insulins in the management of diabetes and pregnancy. *Curr Diab Rep*. 2002;2:331-6.
4. Buchbinder A, Miodovnik M, Khoury J, Sibai M. Is the use of insulin lispro safe in pregnancy? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002;11:232-7.
5. Devlin JT, Hothersall L, Wilkis JL. Use of insulin glargine during pregnancy in a type 1 diabetic woman. *Diabetes Care*. 2002;25:1095-6.
6. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Use of insulin glargine during embryogenesis in a pregnant woman with type 1 diabetes. *Diab Med*. 2003;20:779-80.
7. Hofmann T, Horstmann G, Stammberger I. Evaluation of the reproductive toxicity and embryotoxicity of insulin glargine (LANTUS) in rats and rabbits. *Int J Toxicol*. 2002;21:181-9.
8. Bradley C, Speight J. Patient perceptions of diabetes and diabetes therapy: assessing quality of life. *Diab Metab Res Rev*. 2002;18:S64-S9.
9. Home PD, Ashwell SG. An overview of insulin glargine. *Diab Metab Res Rev*. 2002;18:S57-S63.