

R. Corcoy

Evidencias actuales sobre el uso de análogos de insulina en la gestación diabética

Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital de Sant Pau. Barcelona

Correspondencia:

Dra. Rosa Corcoy. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital de Sant Pau. Sant Antoni M^a Claret, 167. 08025 Barcelona.
e-mail: rcorcoy@santpau.es

RESUMEN

Los beneficios del tratamiento glucémico intensificado en la gestación fueron evidentes incluso antes de que hubiera información similar para pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 1 o tipo 2 fuera del embarazo. Por ello, son bienvenidos todos los instrumentos que puedan contribuir y los análogos de insulina se cuentan entre ellos, dado lo imperfecto de la sustitución con insulina rápida e insulina NPH. Sin embargo, antes de su utilización debemos plantearnos si estas nuevas insulinas nos ofrecen ventajas en relación al control glucémico y a la morbimortalidad perinatal derivada de la hiperglucemia y si son seguras en relación a la posibilidad de efectos secundarios sobre la madre o sobre el feto, con especial hincapié sobre la teratogenicidad. El principal problema es que el grueso de la información procede de estudios observacionales y habitualmente no controlados. En conclusión, no disponemos de datos de seguridad suficientes sobre la utilización de la insulina aspártica, glargina o detemir. La insulina lispro no ha demostrado beneficios para el feto o para la madre, pero tampoco se han confirmado las sospechas de la posible asociación a malformaciones congénitas y progresión de la retinopatía, por lo que cuando creamos conveniente indicarla, podemos apoyarnos en una base de conocimientos aceptable.

Palabras Clave: Análogos de insulina; Insulina lispro; Insulina aspártica; Insulina glargina; Insulina detemir; Gestación; Inmunogenicidad; Teratogenicidad.

ABSTRACT

The benefits of intensive glycemic control in pregnancy became evident even before similar information was available on the benefits for non-pregnant type 1 and type 2 diabetic patients. Thus, any instrument contributing to this goal is welcome and insulin analogs are among those instruments, due to the imperfections of replacement therapy with regular and NPH insulin. However, before insulin analogs will be used in pregnancy, we must assess what are the benefits in terms of glycemic control, perinatal morbidity and mortality derived from hyperglycemia, their potential detrimental effects on the mother or on the fetus, with special emphasis on teratogenicity. The main problem is that most of the data come from observational, non-controlled studies. In conclusion, we do not have enough information on the use of aspart, glargine or detemir insulin during pregnancy. Lispro insulin has not demonstrated to be beneficial for the fetus or the mother but its potential association with congenital anomalies or retinopathy progression has not been confirmed. Thus, when its use is considered convenient, we can indicate lispro insulin relying on an acceptable (but not ideal) basis.

Key Words: Insulin analogs; Insulin lispro; Insulin aspart; Insulin glargine; Insulin detemir; Pregnancy; Immunogenicity; Teratogenicity.

Recibido: 16 de Septiembre de 2005 / Aceptado: 24 de Septiembre de 2005

Acrónimos: DM, diabetes mellitus; DG, diabetes mellitus gestacional; GEG, grande para la edad gestacional; HbA_{1c}, hemoglobina glicosilada; ISCI, infusión subcutánea continua de insulina; MCM, malformaciones congénitas mayores; MCm, malformaciones congénitas menores; MDI, múltiples dosis de insulina; No ≠, no hay diferencias; RP, retinopatía.

INTRODUCCIÓN

Aunque no se dispusiera de ensayos clínicos controlados, los beneficios del tratamiento glucémico intensificado en la gestación fueron evidentes^{1,2} bastante antes de que hubiera una información similar para pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 1³ o tipo 2⁴ fuera del embarazo. Por lo tanto, todos los instrumentos que faciliten este control glucémico son bienvenidos siempre que no ocasionen otros efectos indeseables. Teniendo en cuenta que el tratamiento con múltiples dosis de insulina regular e insulina NPH queda bastante lejos de la secreción fisiológica y que el tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina es caro, implica la adquisición de nuevas habilidades y no está exento de problemas, es lógico que la utilización de análogos de insulina, tanto rápidos como lentos, despierte interés entre los profesionales involucrados en el tratamiento de gestantes con diabetes. Las cuestiones que nos debemos plantear antes de su utilización son: 1) ventajas en relación al control glucémico y a la morbilidad derivada de la hiperglucemia durante el embarazo, 2) posibilidad de efectos secundarios sobre el feto con especial hincapié sobre la teratogenicidad, y 3) posibilidad de efectos secundarios sobre la madre. Para esta revisión narrativa se han utilizado exclusivamente artículos publicados en forma completa.

CONTROL GLUCÉMICO Y MORBIMORTALIDAD DERIVADA DE LA HIPERGLUCEMIA DURANTE EL EMBARAZO

Ensayos clínicos (Tabla I)

Insulina lispro

En un meta-análisis publicado recientemente, que incluye únicamente ensayos clínicos aleatorizados y controlados, se concluye que el beneficio del tratamiento con análogos de acción rápida en pacientes con DM tipo 1 no gestantes se resume en una reducción de 0,1% en la concentración de HbA_{1c} y de 0,05 episodios de hipoglucemia por paciente y por mes⁵. Respecto a la calidad de vida, los efectos sólo se evidenciaron en estudios abiertos. En este mismo artículo, se concluye que no hay diferencias en mujeres gestantes tratadas con insulina regular o lispro, a partir de dos estudios en mujeres con diabetes gestacional^{6,7} y otro en gestantes con diabetes tipo 1⁸.

No disponemos de estudios controlados de calidad sobre el uso de insulina aspártica, glargina o detemir durante la gestación, aunque está en marcha un ensayo clínico con insulina aspártica⁹.

Estudios observacionales (Tabla II)

Con todas las reticencias que podamos tener respecto a los estudios observacionales, recurrimos a ellos cuando los estudios de mayor calidad escasean.

TABLA I. Ensayos clínicos aleatorizados y controlados que comparan la utilización de insulina regular y lispro en gestantes

Referencia	Pacientes/Pauta	Período de estudio	Resultados
Jovanovic ⁶	42 gestantes con diabetes gestacional (Carpenter y Coustan) y criterios de tratamiento insulínico - 19 lispro preprandial + NPH desayuno y cena - 22 regular preprandial + NPH desayuno y cena	26 sem → parto	- Menos hipoglucemias basales en tratamiento con lispro (0,93 vs 0,65%) - Menos glucemias >120 mg/dl postprandiales en tratamiento con lispro (5,5 vs 4,0%) - Mayor disminución de HbA _{1c} en tratamiento con lispro (-0,35% vs 0,07%) - No ≠ en resultados perinatales
Mecacci ⁷	50 gestantes control 49 gestantes con diabetes gestacional (Carpenter y Coustan) y criterios de tratamiento insulínico - 25 lispro preprandial, no NPH - 24 regular 15 min preprandial, no NPH	29 sem → parto a término	- Mayor normalización glucémica posprandial en tratamiento con lispro - No ≠ en HbA _{1c} - No ≠ en resultados perinatales
Persson ⁸	33 gestantes con DM tipo 1: - 16 lispro preprandial + NPH acostarse (y desayuno si necesario) - 17 regular 30 min preprandial + NPH al acostarse (y desayuno si necesario)	15 sem → parto	- Glucemia post-desayuno más baja en tratamiento con lispro - No ≠ en HbA _{1c} - Más hipoglucemias bioquímicas en tratamiento con lispro (5,5 vs 3,9%) - No ≠ en hipos graves - No ≠ en resultados perinatales

TABLA II. Resultados maternos y perinatales en gestantes tratadas con análogos de insulina (estudios observacionales)

Referencia	Pacientes / Pauta	Período de estudio	Resultados (análogo o comparativo vs insulina regular)
Insulina lispro			
Calle-Pascual, 1999 ¹⁰	- 1 paciente con DM tipo 1 en tratamiento con lispro	- Lispro iniciada pregestación y mantenida durante	- No morbilidad perinatal
Bhattacharyya, 2001 ¹¹	- Retrospectivo - 89 mujeres con diabetes gestacional en tratamiento con insulina regular, 68 con lispro - 63 mujeres con DM, mayoría DM tipo 1, (42 regular, 21 lispro)	- Lispro iniciada pregestación salvo en una paciente	- En mujeres con diabetes gestacional . HbA _{1c} parto más baja con lispro . Tendencia a menos hipoglucemia neonatal con lispro - En mujeres con DM pregestacional . Tendencia a menos abortos con lispro . No ≠ en HbA _{1c} parto - No ≠ en resultados perinatales
Idama, 2001 ¹²	- Caso clínico - 7 pacientes con DM tipo 1	- Lispro iniciada desde antes (2) o durante la gestación (5)	- 3/7 recién nacidos prematuros - 1/7 recién nacidos > 4 kg
Evers, 2002 ¹³	- Cohorte prospectiva, observacional - 289 mujeres con DM tipo 1, gestación única, recién nacido no malformado	- Lispro iniciada probablemente pregestación y mantenida durante	- Predictores de recién nacido con peso >P90: . HbA _{1c} 3 ^{er} trim. . To. con lispro . No hipos graves en 3 ^{er} trim. . Incremento ponderal . Ausencia de hábito tabáquico
Garg, 2003 ¹⁴	- Retrospectivo, no controlado - 62 mujeres con DM tipo 1 en tratamiento con lispro (MDI o ISCD) - HA _{1c} inicial 7,2%	- Lispro iniciada pregestación y mantenida durante	- Hipos graves en 23% - 31% prematuridad - 52% cesáreas - 24% macrosomía
Masson, 2003 ¹⁵	- Retrospectivo, no controlado, multicéntrico - 76 mujeres con DM tipo 1	- Lispro iniciada antes o durante la gestación	- Hipos graves en 22% mujeres con lispro inicial - 9% abortos - 27% prematuridad - 62,4% cesáreas - 35% recién nacido GEG - 10% macrosomía - 0% mortalidad perinatal
Loukovaara, 2003 ¹⁶	- Prospectivo, controlado, no aleatorizado - 69 mujeres con DM tipo 1 (36 lispro, 33 regular como insulina prandial)	- Lispro iniciada antes o durante la gestación	- Mejor HbA _{1c} en grupo tratado con lispro a partir del primer trimestre - No ≠ en hipoglucemias
Cypryk, 2004 ¹⁷	- Retrospectivo - 71 mujeres con DM tipo 1 (25 con lispro, 46 con regular como insulina prandial)	- Lispro y regular iniciadas pregestación y mantenidas durante	- No ≠ en HbA _{1c} - No ≠ en abortos - No ≠ en prematuridad - No ≠ en cesáreas - No ≠ en GEG - No ≠ en hipoglucemia recién nacido
Evers, 2004 ¹⁸	- Cohorte prospectiva, observacional - 323 mujeres con DM tipo 1 (288 regular, 35 lispro como insulina prandial)	- Lispro iniciada probablemente pregestación y mantenida durante	- No ≠ en HbA _{1c} - No ≠ en hipos maternas graves
Insulina aspártica	No hay datos		
Insulina glargina			
Devlin, 2002 ¹⁹	- Caso clínico - 1 paciente	- Glargina iniciada durante la gestación	- ↓ hipoglucemias tras cambio NPH → Glargina
Holstein, 2003 ²⁰	- Caso clínico - 1 paciente	- Glargina iniciada pregestación y mantenida durante	- No morbilidad perinatal
Di Cianni, 2005 ²¹	- Caso clínico - 5 pacientes	- Glargina iniciada pregestación - Fin . 6 sem (3 pac) . 8 sem (1 pac) . 12 sem (1 pac)	- 1 recién nacido >4 kg - 2/5, 40% prematuridad - No mortalidad perinatal
Insulina detemir	No hay datos		

Insulina lispro

En la abigarrada tabla II hay estudios con y sin grupo control, siendo más numerosos los estudios que hacen referencia a la insulina lispro. La casuística de la mayoría no es elevada y los resultados, tanto si se comparan con el propio grupo control cuando lo hay o con los datos de la literatura, no apoyan o desalientan claramente el uso del análogo. Así, mientras que Loukovaara et al¹⁶, describe un control glucémico significativamente mejor a partir del primer trimestre en las gestantes tratadas con insulina lispro, para Evers et al¹³ el análogo es un predictor positivo de recién nacido (RN) grande para edad gestacional (GEG) en un modelo multivariante de regresión logística. Si bien se puede proponer que el mejor control glucémico descrito por el primero es consecuencia de la utilización del fármaco y que la asociación de recién nacidos grandes para la edad gestacional y lispro se puede deber a que probablemente reciben el análogo las mujeres con un control glucémico más difícil. Únicamente un ensayo clínico controlado y con potencia suficiente podría resolver la cuestión.

Insulina aspártica

No disponemos de datos clínicos.

Insulina glargina

La información clínica sobre gestantes expuestas inadvertida o deliberadamente a insulina glargina se limita a 7 pacientes¹⁹⁻²¹ que tuvieron unos resultados perinatales bastante satisfactorios, por lo que estos resultados no pueden considerarse definitivos en el momento actual.

Insulina detemir

No disponemos de datos clínicos.

EFFECTOS SECUNDARIOS SOBRE EL FETO.

TERATOGENICIDAD (Tabla III)

Insulina lispro

Los estudios son concordantes en que la insulina lispro no tiene paso transplacentario en el tercer trimestre^{6,22,23} pero no existen datos equivalentes en el primero, por lo que no queda descartada la posibilidad de que el embrión esté expuesto al fármaco y potencialmente resulte afectado. La información clínica de gestantes expuestas a insulina lispro se inicia en 1997 con la publicación en forma de carta al editor de dos pacientes que recibieron insulina lispro durante el período de embriogénesis, que presentaban un control metabólico no óptimo y que tuvieron fetos con más

de una malformación congénita mayor (MCM)²³. Los estudios posteriores^{10-12,15,17,18,25-28}, han referido una prevalencia de MCM similar a la de la insulina regular, aunque son pocos los estudios que aportan un grupo control propio^{11,17,26,27}. Los estudios no controlados^{10,12,15,18,25,28}, necesariamente hacen referencia a la prevalencia descrita en la literatura, sirviendo como ejemplo el estudio que aporta mayor casuística²⁸ y esponsorizado por el propio laboratorio farmacéutico. En el sumario realizado en la tabla, la prevalencia es de 5,2% para la insulina lispro y de 5,5% para la insulina regular. Actualmente, la ficha técnica del fármaco recoge que “los datos sobre la exposición en un gran número de embarazos no indican ningún efecto adverso de insulina lispro durante el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido”.

Insulina aspártica

A la espera de los resultados del ensayo clínico en gestantes antes mencionado⁹ no disponemos de datos clínicos sobre su utilización. La ficha técnica indica que “los estudios de reproducción en animales no han revelado diferencias con la insulina humana en cuanto a embriotoxicidad y teratogenicidad”.

Insulina glargina

La experiencia sobre la utilización de insulina glargina en el período de embriogénesis se limita a 6 casos clínicos²⁰⁻²¹. Ninguno de los recién nacidos presentó malformaciones congénitas, lo cual es tranquilizador pero si nos fijamos en el límite superior del intervalo de confianza, está claro que la experiencia es todavía insuficiente para que se pueda recomendar. La ficha técnica especifica “No se dispone de datos clínicos sobre la exposición de la insulina glargina durante el embarazo”.

La experiencia preclínica en animales ha sido publicada²⁹, no observándose efectos indeseables materno-fetales que no estuvieran relacionados con hipoglucemias por dosis altas de insulina.

Insulina detemir

No se dispone de datos clínicos y la ficha técnica del fármaco así lo indica: “No existe experiencia clínica con insulina detemir durante el embarazo”.

EFFECTOS SECUNDARIOS SOBRE LA MADRE

Inmunogenicidad

Aunque menos que la insulina bovina o porcina, la insulina humana también es inmunógena y en estudios de corta

TABLA III. Malformaciones congénitas en pacientes tratados con análogos de insulina en el período de organogénesis

Referencia	Tipo de estudio/Pacientes	Malformaciones congénitas	
		Análogo	IR
Insulina lispro			
Diamond, 1997 ²⁴	- Caso clínico - Dos pacientes con DM tipo 1 - Lispro iniciada antes de la gestación y en semana 3 respectivamente	- HbA _{1c} inicial = < 7,0% - MCM múltiples en los dos pacientes - MCM 2/2, 100%	
Anderson, 1997 ²⁵	- Retrospectivo - 19 recién nacido de madres tratadas con lispro y gestación inesperada	- MCM 1/19, 5,3%	
Calle Pascual, 1999 ¹⁰	- Caso clínico - Una paciente con DM tipo 1 - Lispro desde antes de la gestación	- HbA _{1c} inicio gestación 5,2% - MCM 0/1, 0%	
Idama, 2001 ¹²	- Caso clínico - 7 pacientes con DM tipo 1 - Lispro iniciada desde antes (2) o durante la gestación (5)	- MCM 0/2, 0%	
Bhattacharyya, 2001 ¹¹	- Retrospectivo - 83 recién nacidos de mujeres con DM, mayoría DM tipo 1, 57 con regular, 26 con lispro - Lispro iniciada pregestación salvo en una paciente	- MCM 0/26, 0% - MCm 1/26, 3,8%	- MCM 4/57, 7,0% - MCm 5/57, 8,8%
Scherbaum, 2002 ²⁶	- Retrospectivo - 60 mujeres diabéticas (33 Lispro, 27 regular)	- MCM 2/32, 6,25%	- MCM 1/27, 3,7%
Masson, 2003 ¹⁵	- Retrospectivo, no controlado, multicéntrico - 76 mujeres con DM tipo 1, 71 recién nacidos vivos - Lispro iniciada antes o durante la gestación	- MCM 4/71, 5,6% - MCM en mujeres expuestas a lispro en las primeras 10 semanas, 2/54, 4,2%	
Ahlbach, 2003 ²⁷	- Caso clínico - Paciente con DM tipo 1 - 3 gestaciones, tratamiento con lispro (2) o regular (1)	- MCM 0/2, 0%	- MCM 1/1, 100%
Cypryk 2004 ¹⁷	- Retrospectivo - 71 mujeres con DM tipo 1 (25 con lispro, 46 con regular) - Lispro y regular iniciadas antes de la gestación	- HbA _{1c} inicial 7,8% - MCM 0/23, 0%	- HbA _{1c} inicial 7,5% - MCM 1/43, 2,3%
Evers, 2004 ¹⁸	- Cohorte prospectiva, observacional - 323 mujeres con DM tipo 1 - 35 lispro, 288 IR	- Lispro iniciada (probablemente) antes de la gestación - No ≠ en MC	
Wyatt, 2005 ²⁸	- Retrospectivo, no controlado - Mujeres con DM, 97% DM tipo 1 - 542 fetos expuestos a lispro desde ≥1 m antes y ≥ 1 ^{er} trimestre	- HbA _{1c} inicial 8,9% - 27/496, 5,4% MCM - 2/496, 0,2% MCm	
Sumario lispro		- MCM 34/657, 5,2%, IC 95% 3,6-7,2	- MCM 7/128, 5,5%, IC 95% 2,2-10,9
Insulina aspártica			
No disponibles			
Insulina glargina			
Holstein, 2003 ²⁰	- Caso clínico - 1 paciente	- 0/1, 0%	
Di Cianni, 2005 ²¹	- Caso clínico - 5 pacientes	- 0/5, 0%	
Sumario GL		- 0/6, 0%, IC 95% (0-45,9%)	
Insulina detemir			
No disponibles			

TABLA IV. Progresión de retinopatía en pacientes tratadas con insulina lispro vs insulina regular

Referencia	Pacientes / Pauta	Período de estudio	Resultados
Kitzmiller, 1999 ³⁴	- Caso clínico - 14 pacientes con DM pregestacional tratadas con lispro	- Inicio antes o durante la gestación	- 3 pacientes sin RP previa (2 con DM tipo 2), lispro iniciada a 7-10 semanas de gestación progresaron a RP proliferativa en 3 ^{er} trimestre - Todas tenían otros factores de riesgo de progresión de la retinopatía
Bhattacharyya, 1999 ³⁸	- Retrospectivo - 30 gestantes con DM (3 DM tipo 2) - 16 lispro, 21 regular, 3 porcina	- Lispro iniciada antes y mantenida durante	- Prevalencia y progresión de la RP similar en pacientes con regular y lispro
Buchbinder, 2000 ³⁹	- Retrospectivo - 54 pacientes con DM tipo 1 - 12 lispro, 42 regular	- 8 pacientes iniciaron lispro pregestación	- Empeoramiento de RP en 0/12 pacientes con lispro y 6/42 pacientes con regular
Persson, 2002 ⁸	- Prospectivo - 33 gestantes con DM tipo 1 - 16 lispro, 17 regular	- 15 sem → parto	- No ≠ en progresión RP, 3/16 lispro vs 6/17 regular
Garg, 2003 ¹⁴	- Retrospectivo - 62 mujeres con DM tipo 1 en tto. con lispro (MDI o ISCI) - HbA _{1c} inicial 7,2%	- Lispro iniciada antes y mantenida durante	- No cambios significativos en la gravedad de la RP
Masson, 2003 ¹⁵	- Retrospectivo, no controlado, multicéntrico - 76 mujeres con DM tipo 1 - Lispro	- Lispro iniciada antes o durante la gestación	- No se documentaron RP <i>de novo</i>
Loukovaara, 2003 ¹⁶	- Prospectivo, no aleatorizado - 69 mujeres con DM tipo 1, 36 lispro, 33 regular	- Lispro iniciada antes y mantenida durante	- En un análisis de regresión logística multivariante, el tipo de insulina no influyó en la progresión de la RP

duración la insulina lispro lo es en grado similar tanto en pacientes gestantes⁶ como no gestantes³⁰. En estudios a largo plazo en pacientes no gestantes se ha descrito un pequeño aumento en el título de anticuerpos con reactividad cruzada tanto en pacientes no gestantes tratados con insulina lispro³¹ como aspártica³² sin repercusión clínica. Por lo que se refiere a los análogos de acción retardada glargina y detemir únicamente nos consta que la insulina glargina es menos inmunógena en pacientes con diabetes tipo 2³³ y no disponemos de información respecto a la gestación. Globalmente, la inmunogenicidad de los análogos de insulina no parece justificar un mayor o menor uso de los mismos durante la gestación.

Retinopatía diabética (Tabla IV)

Al igual que con las malformaciones congénitas, el tema de la posible asociación entre la utilización de insulina lispro y progresión de la retinopatía durante la gestación surgió a partir de unos casos clínicos, publicados por Kitzmiller³⁴ en 1999. De 14 pacientes con DM pregestacional tra-

tadas con insulina lispro, iniciada antes o al principio de la gestación, 3 pacientes sin retinopatía previa progresaron a retinopatía proliferativa en el tercer trimestre. Aunque en estas tres mujeres, coexistían otros factores de riesgo para la progresión de la retinopatía³⁵, se sospechó que el fármaco podía haber influido, basándose en primer lugar en lo infrecuente del curso clínico. Además, se había descrito una mayor afinidad de este análogo por el receptor de la IGF-1³⁶, y éste es un factor importante en la patogénesis de la retinopatía proliferativa³⁷. Sin embargo, de manera similar a las malformaciones congénitas, pero con casuística inferior, los estudios observacionales posteriores^{38,39} no parecen confirmar esta primera impresión.

No existe información sobre progresión de la retinopatía diabética con los otros análogos de insulina, pero el comportamiento de la insulina aspártica³⁶ y glargina⁴⁰, similares a la insulina regular por lo que respecta a la unión con el receptor de IGF1, la hace menos probable a priori.

En conclusión, y respondiendo a las preguntas que nos planteábamos al inicio de esta revisión, podemos decir que

para las insulinas aspárticas, glargina y detemir los datos clínicos publicados en relación al embarazo son nulos o prácticamente nulos, por lo que parece prudente evitar su administración durante el mismo. Por lo que respecta a la insulina lispro, no ha demostrado superioridad respecto a la insulina regular en control glucémico o resultados perinatales, pero en cambio no se han confirmado las sospechas iniciales que la asociaban a malformaciones congénitas y a progresión de la retinopatía diabética. Por lo tanto, cuando creamos conveniente indicarla, podemos apoyarnos en una base de conocimientos aceptable aunque no ideal.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

- La insulina lispro no ha demostrado beneficios superiores a la insulina regular para el feto o para la madre, pero tampoco se han confirmado las sospechas de la posible asociación a malformaciones congénitas y progresión de la retinopatía.
- No disponemos de datos de seguridad suficientes sobre la utilización de las insulinas aspártica, glargina y detemir en el embarazo, por lo que parece prudente evitar su administración durante el mismo.

BIBLIOGRAFÍA

- Jovanovic L, Peterson CM, Saxena BB, Dawood MY, Saudek CD. Feasibility of maintaining normal glucose profiles in insulin-dependent pregnant diabetic women. *Am J Med* 1980; 68(1): 105-112.
- Fuhrmann K, Reiher H, Semmler K, Fischer F, Fischer M, Glockner E. Prevention of congenital malformations in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Diabetes Care* 1983; 6(3): 219-223.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837-853.
- Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, Pieber TR. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165(12): 1337-1344.
- Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR, Bastyr EJ 3rd. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(9): 1422-1427.
- 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(1): 19-24.
- 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(2): 115-121.
- Hod M, Heller S, Visser G, Dunne F, Behrend C, Amiel S, Damm P, Mathiesen E, McCance D. Insulin aspart in pregnancy: protocol for a randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of insulin aspart and human insulin in the treatment of pregnant women with Type 1 diabetes mellitus. Abstract Book of the 34th Annual Meeting of the DPSG, 2002, Balatonfüred, Hungary 30A.
- Calle-Pascual AL, Barazgoitia J, Marañón JP. Successful pregnancy after insulin lispro treatment in a type 1 (insulin dependent) diabetic woman. *Av Diabetol* 1999; 15: 63-65.
- Bhattacharyya A, Brown S, Hughes S, Vice PA. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *QJM* 2001; 94(5): 255-260
- Idama OT, Lindow SW, French M, Masson EA. Preliminary experience with the use of insulin lispro in pregnant diabetic women. *J Obstet Gynaecol* 2001; 21(4): 350-351.
- Evers IM, de Valk HW, Mol BW, ter Braak EW, Visser GH. Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia* 2002; 45(11): 1484-1489.
- Garg SK, Frias JP, Anil S, Gottlieb PA, MacKenzie T, Jackson WE. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes: glycemic control and maternal and fetal outcomes. *Endocr Pract* 2003; 9(3): 187-193.
- Masson EA, Patmore JE, Brash PD, Baxter M, Caldwell G, Gallen IW et al. Pregnancy outcome in Type 1 diabetes mellitus treated with insulin lispro (Humalog). *Diabet Med* 2003; 20(1): 46-50.
- Loukovaara S, Immonen I, Teramo KA, Kaaja R. Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetic women treated with insulin lispro. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1193-1198.
- Cypryk K, Sobczak M, Pertynska-Marczewska M, Zawodniak-Szalapska M, Szymczak W, Wilczynski J et al. Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic women treated with Humalog (insulin lispro) or regular human insulin during pregnancy. *Med Sci Monit* 2004; 10(2): P129-32.
- Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2004; 328(7445): 915.
- Devlin JT, Hothersall L, Wilkis JL. Use of insulin glargine during pregnancy in a type 1 diabetic woman. *Diabetes Care* 2002; 25(6): 1095-1096.
- Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Use of insulin glargine during embryogenesis in a pregnant woman with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003; 20(9): 779-780.
- Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Chatzianagnostou K, Cucurru I, Ghio A et al. Use of insulin glargine during the first weeks of pregnancy in five type 1 diabetic women. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 982-983.
- Boskovic R, Feig DS, Derewlany L, Knie B, Portnoi G, Koren G. Transfer of insulin lispro across the human placenta: in vitro perfusion studies. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1390-1394.
- Holberg G, Tsadkin-Tamir M, Sapir O, Wiznizer A, Segal D, Polachek H, Ben Zvi Z. Transfer of insulin lispro across the human placenta. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115(1): 117-118.
- Diamond T, Kormas N. Possible adverse fetal effect of insulin lispro. *N Engl J Med* 1997; 337(14): 1009.

25. Anderson JH, Bastyr EJ III, Wishner KL. Response to Diamond and Kormas. *N Engl J Med* 1997; 337(14): 1009-1010.
26. 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(1): 6-9.
27. Ahlback S, Usadel KH, Badenhoop K. Two consecutive pregnancies in a type 1 diabetic under treatment with insulin Lispro. *Med Klin (Munich)* 2003; 98(5): 245-247.
28. Wyatt JW, Frias JL, Hoyme HE, Jovanovic L, Kaaja R, Brown F, Garg S, Lee-Parritz A, Seely EW, Kerr L, Mattoo V, Tan M; IONS study group. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabet Med* 2005; 22(6): 803-807.
29. 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(3): 181-189.
30. Fineberg NS, Fineberg SE, Anderson JH, Birkett MA, Gibson RG, Hufferd S. Immunologic effects of insulin lispro [Lys (B28), Pro (B29) human insulin] in IDDM and NIDDM patients previously treated with insulin. *Diabetes* 1996; 45(12): 1750-1754.
31. Fineberg SE, Huang J, Brunelle R, Gulliya KS, Anderson JH Jr. Effect of long-term exposure to insulin lispro on the induction of antibody response in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(1): 89-96.
32. Lindholm A, Jensen LB, Home PD, Raskin P, Boehm BO, Rastam J. Immune responses to insulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(5): 876-882.
33. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M; HOE 901/300s Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 2000; 23(8): 1130-1136.
34. Kitzmiller JL, Main E, Ward B, Theiss T, Peterson DL. Insulin lispro and the development of proliferative diabetic retinopathy during pregnancy. *Diabetes Care* 1999; 22(5): 874-876.
35. Jovanovic L. Retinopathy risk: what is responsible? Hormones, hyperglycemia, or humalog? Response to Kitzmiller et al. *Diabetes Care* 1999; 22(5): 846-848.
36. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, Trub T. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49(6): 999-1005.
37. Smith LE, Kopchick JJ, Chen W, Knapp J, Kinose F, Daley D et al. Essential role of growth hormone in ischemia-induced retinal neovascularization. *Science* 1997; 276(5319): 1706-1709.
38. Bhattacharyya A, Vice PA. Insulin lispro, pregnancy, and retinopathy. *Diabetes Care* 1999; 22(12): 2101-2104.
39. Buchbinder A, Miodovnik M, McElvy S, Rosenn B, Kranias G, Khoury J, Siddiqi TA. Is insulin lispro associated with the development or progression of diabetic retinopathy during pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(5): 1162-1165.
40. Ciaraldi TP, Carter L, Seipke G, Mudaliar S, Henry RR. Effects of the long-acting insulin analog insulin glargine on cultured human skeletal muscle cells: comparisons to insulin and IGF-I. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(12): 5838-5847.