

**Lilian Cristina Mendoza**

Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau-Dos de Maig, Barcelona
Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona CIBER-BBN

**Rosa Corcoy**

Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau-Dos de Maig, Barcelona
Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona CIBER-BBN

¿Cuál es el papel de la tecnología en el embarazo de mujeres que viven con diabetes?



•¿CUÁL ES LA NECESIDAD?

En España, en el año 2015 aproximadamente un 0.46% de los embarazos ocurrieron en mujeres que viven con diabetes (52% diabetes tipo 1 y 48% diabetes tipo 2), lo que supone un aumento del 60% con respecto al año 2009 (1).

El tratamiento de la diabetes durante la gestación representa un desafío tanto para las mujeres que viven con diabetes como para el equipo de salud. La optimización del control glucémico debería comenzar antes de la gestación para evitar el riesgo de malformaciones congénitas (hasta 8 veces más) y abortos. También tendría que mantenerse durante todo el embarazo, para evitar complicaciones maternas como la cesárea y fetales como la prematuridad (hasta más de un 40%) o la hipoglucemia neonatal. **El control glucémico materno** es la variable más importante en relación con el aumento de eventos adversos, por lo que los objetivos de control en gestación son más estrictos que en la población no gestante. Además, los cambios fisiológicos propios del embarazo hacen que los requerimientos insulínicos varíen a lo largo de la gestación, lo que supone una dificultad añadida a la hora de lograr un control glucémico óptimo.

Por lo tanto, toda ayuda es bienvenida y en los últimos años esta ayuda es **tecnológica**. Hablamos concretamente de la monitorización continua de glucosa (MCG), las bombas de insulina con funciones mejoradas como la parada en hipoglucemia o predictiva antes de la misma y los sistemas de asa cerrada híbrida.

¿QUÉ OFRECEN LOS SISTEMAS DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA?

Los sistemas de MCG son dispositivos de implantación subcutánea capaces de medir las concentraciones de glucosa en el líquido intersticial. Existen varias categorías de MCG: los sistemas de monitorización flash, los sistemas de monitorización retrospectiva y los sistemas de monitorización continua en tiempo real (MCG-tr). Los sistemas de MCG retrospectiva guardan la información para ser descargada a posteriori, los MCG-tr registran datos de glucosa que son transmitidos cada 1-5 minutos a un dispositivo receptor, una aplicación móvil o a un sistema de infusión de insulina, mientras que los sistemas de monitorización flash requieren que el paciente escanee el sensor para poder visualizar las lecturas de glucosa.

Fuera del embarazo, el uso de sistemas de MCG se ha asociado con disminución del número de hipoglucemias, mejoría del control glucémico y mayor satisfacción por parte de los usuarios en comparación con la automonitorización de glucemia capilar. Actualmente en España, las personas con diabetes tipo 1 y, más recientemente, las personas con diabetes tipo 2 en tratamiento intensivo con insulina, se pueden beneficiar del uso de sistemas de MCG.

En la gestación, se han realizado varios estudios para evaluar la eficacia de los sistemas de MCG. El **estudio CONCEPTT**, el mayor ensayo clínico aleatorizado realizado hasta la fecha, incluyó 325 mujeres con diabetes tipo 1 (215 gestantes y 110 planeando gestación) y comparó el uso de automonitorización de glucemia capilar más MCG-tr asociada versus uso de automonitorización capilar sola. En este estudio, el uso de MCG-tr determinó una HbA1c más baja (aproximadamente -0.2%), un mayor tiempo en rango (68% vs 61%) y menor tiempo en hiperglucemia (27% vs 32%), sin cambio significativo en el tiempo en bajo rango (3% vs 4%), lo que se tradujo en una mejoría de los resultados perinatales. Se observó una disminución de aproximadamente el 50% en el número de niños grandes para edad gestacional e ingresos en la unidad de cuidados intensivos neonatal, así como una disminución significativa de eventos de hipoglucemia neonatal (2). Sin embargo, a pesar de la clara mejoría

evidenciada, los resultados perinatales en el grupo que utilizó MCG-tr fueron subóptimos, lo que indica que aún hay aspectos que mejorar para optimizar el cuidado de las mujeres con diabetes durante el embarazo.

No hay ensayos clínicos aleatorizados que evalúen el uso de MCG flash en gestación. Un estudio observacional comparando el uso de MCG-tr vs MCG flash en gestantes con diabetes tipo 1, observó menor tiempo bajo en rango en el grupo de usuarias de MCG-tr (3). En otro estudio, se observó mejoría del control glucémico limitado al 2º trimestre de la gestación, pero también una mayor proporción de hipoglucemia neonatal, sin otras diferencias en otros resultados perinatales (4).

Los resultados del uso de MCG en gestantes con diabetes tipo 2 son menos claros, ya que de momento no hay datos estudios aleatorizados que evalúen su eficacia específicamente en esta población. Un estudio realizado por Murphy et al, mostró que el uso de MCG retrospectiva intermitente lograba una reducción de la HbA1c del 0.6% y disminuía el riesgo de macrosomía en un grupo de gestantes con diabetes previa al embarazo (dos tercios con diabetes tipo 1, un tercio con diabetes tipo 2) en tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI) (5). Sin embargo, el estudio GlucoMOMS, un ensayo clínico aleatorizado con MCG retrospectiva intermitente, que proporcionaba información específica en mujeres con diabetes tipo 2, no mostró beneficios en el porcentaje de recién nacidos grandes para la edad gestacional (6). Tampoco el estudio del Rigshospitalet de Copenhague que utilizó MCG-tr de manera intermitente. Actualmente existen ensayos clínicos en marcha, específicamente diseñados para evaluar los efectos de la MCG-tr en gestantes con diabetes tipo 2, como por ejemplo los estudios AT GOAL liderado por la universidad de Wisconsin (estudio de viabilidad, previsión de incluir 40 mujeres) y otro estudio liderado por la universidad de Pekín (previsión de incluir 240 mujeres), que podrán ayudarnos a aclarar si estos sistemas de monitorización de glucosa aportan beneficios adicionales en comparación la automonitorización de glucemia capilar.

En la actualidad el uso de MCG está ampliamente extendido en personas con diabetes tipo 1 y, habiendo mostrado beneficios en embarazo, debe ofrecerse a todas las mujeres gestantes o planificando gestación si

**EL CONTROL
GLUCÉMICO MATERNO
ES LA VARIABLE
MÁS IMPORTANTE
EN RELACIÓN CON EL
AUMENTO DE EVENTOS
ADVERSOS
EN MUJERES CON
DIABETES PREVIA
AL EMBARAZO,
POR LO QUE
LOS OBJETIVOS
DE CONTROL
EN GESTACIÓN
SON MÁS ERICTOS
QUE EN LA POBLACIÓN
NO GESTANTE**

EN LA ACTUALIDAD EL USO DE MCG ESTÁ AMPLIAMENTE EXTENDIDO EN PERSONAS CON DIABETES TIPO 1 Y, HABIENDO MOSTRADO BENEFICIOS EN EMBARAZO, DEBE OFRECERSE A TODAS LAS MUJERES GESTANTES O PLANIFICANDO GESTACIÓN SI PREVIAMENTE NO ERAN USUARIAS DE ESTE SISTEMA.

previamente no eran usuarias de este sistema. En mujeres con diabetes tipo 2, las recomendaciones ADA 2024 recogen que la información no es suficiente para un uso generalizado y que la indicación deberá individualizarse. La guía NICE 2020 ya contemplaba el uso de MCG algunos supuestos como mal control glucémico e hipoglucemias problemáticas.

Los sistemas de MCG Freestyle Libre 2 y 3, GlucoMen Day, Guardian 3 y 4 y Dexcom G6 y G7, disponibles en España han sido aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency*, EMA) para su uso en embarazo.

¿QUÉ OFRECEN LAS BOMBAS DE INSULINA?

En la actualidad, la terapia más utilizada en personas con diabetes tipo 1 continúan siendo las MDI asociadas al uso de MCG. Sin embargo, el uso de bombas de insulina ha sido una alternativa disponible desde hace ya décadas, y su uso se ha incrementado drásticamente en los últimos años con la aparición de los sistemas integrados bomba-sensor y más recientemente los sistemas de asa cerrada híbrida.

Las bombas de insulina son dispositivos que llevan un reservorio de insulina rápida que se conecta al cuerpo del paciente a través de un catéter que permite la infusión continua de insulina. En estudios en población no gestante, el uso de bombas de insulina ha mostrado beneficios tanto en control glucémico, como en disminución de hipoglucemias y mejoría de la calidad de vida. Se acepta que este sistema de administración de insulina es

beneficioso para personas con diabetes tipo 1 que presentan hipoglucemias frecuentes, graves o inadvertidas o mal control glucémico a pesar de una adecuada educación diabetológica.

En gestación la evidencia disponible en forma de ensayos clínicos data de estudios publicados en el siglo pasado. Los estudios más recientes, son observacionales y no se ha observado mejoría en resultados maternos como control glucémico o la frecuencia de hipoglucemias, y además, se ha descrito una mayor frecuencia de recién nacidos grandes para la edad gestacional en el grupo de usuarias de bomba de insulina, sin otras diferencias en cuanto a resultados perinatales (7). Sin embargo, es importante tener en cuenta que, al tratarse de estudios observacionales, probablemente se han iniciado en pacientes con mayor dificultad para el manejo de la diabetes, por lo que los beneficios podrían quedar enmascarados.

¿QUÉ OFRECEN LOS SISTEMAS BOMBA-SENSOR CON PARADA POR HIPOGLUCEMIA?

Cuando hablamos de sistemas integrados, es decir bombas de insulina conectadas a un sensor de MCG con la posibilidad de parada en hipoglucemia o en predicción de hipoglucemia, los datos en embarazo incluyendo información perinatal están limitados a estudios observacionales, sin diferencias significativas en relación al grupo tratado con MDI (8). Los autores valoran el tratamiento como beneficioso dado que las características basales eran más desfavorables en el grupo que utilizó bomba con pa-

rada por hipoglucemia. En un estudio aleatorizado cruzado en gestantes con diabetes tipo 1, el uso de bomba de insulina con parada predictiva durante 2 semanas (vs el tratamiento con bomba sin esta función) mostró menor frecuencia de tiempo bajo rango con un tiempo en rango similar y sin aumento en la concentración de cetona en sangre, sugiriendo que este sistema puede ser útil en gestantes con historia de hipoglucemias graves o inadvertidas (9).

¿QUÉ OFRECEN LOS SISTEMAS HÍBRIDOS DE ASA CERRADA?

Los sistemas híbridos de asa cerrada son sistemas integrados por una bomba de insulina, un dispositivo de MCG y un algoritmo de control, capaz de manejar la administración de insulina en función de las concentraciones de glucosa registradas por el sensor. Estos sistemas han mostrado claros beneficios en cuanto a control glucémico, disminución de hipoglucemias y mejoría de calidad de vida en población no gestante y actualmente son considerados el estándar de oro del tratamiento de la diabetes tipo 1.

En embarazo, se han realizado pequeños estudios en los últimos 10 años para evaluar inicialmente la seguridad y posteriormente la eficacia de estos sistemas. Hasta hace poco, contábamos con ensayos clínicos en un número limitado de pacientes utilizando sistemas no comerciales y datos observacionales generalmente en personas usuarias de sistemas de asa cerrada desde antes de la gestación. El uso de estos sistemas se veía limitado por dudas con respecto al grado de control glucémico que permiten alcanzar, ya que

la mayoría de algoritmos apuntan a objetivos de glucemia media de 100-120 mg/dl que se presuponen insuficientes para conseguir los valores de glucemia recomendados durante la gestación.

En octubre de 2023 se publicó el estudio **AiDAPT**, un ensayo clínico aleatorizado que evaluó el uso de un sistema de asa cerrada que utiliza la bomba de insulina Dana Diabecare R asociada a MCG con el algoritmo CamAPS de la Universidad de Cambridge en comparación con el tratamiento convencional (MDI o bomba de insulina asociados a MCG). El algoritmo CamAPS permite adaptar los objetivos de glucemia en un rango que varía de 80 a 198 mg/dl. El límite inferior es menor a los otros sistemas de asa cerrada disponibles, lo que lo hace particularmente interesante para uso en embarazo. El estudio, realizado en 124 mujeres gestantes con diabetes tipo 1, mostró que las participantes en el grupo de asa cerrada tenían un porcentaje de glucosa en objetivo durante todo el período de estudio del 68% vs el 55% del grupo control. Asimismo, las gestantes en el grupo de asa cerrada mostraron un menor tiempo en hiperglucemia, mayor tiempo en rango durante la noche y concentra-

ciones menores de HbA1c (10). El estudio no estaba diseñado para evaluar diferencias en cuanto a resultados perinatales. Sin embargo, se observó menor incidencia de hipertensión inducida por el embarazo y mayor proporción de parto pretérmino en el grupo de intervención, sin diferencias significativas en cuanto a complicaciones perinatales, que continuaron siendo elevadas con respecto a la población general en ambos grupos de tratamiento.

El algoritmo de asa cerrada CamAPS, compatible con otras bombas de insulina como Mylife Ypsopump y varios dispositivos de MCG (Freestyle libre 3, Dexcom G6), se ha convertido en el primer sistema híbrido aprobado para su uso en gestación. Actualmente existen varios estudios en marcha, evaluando la eficacia y seguridad de otros sistemas de asa cerrada como el sistema MiniMed™ 780G (estudio CRISTAL) o el sistema Tandem t:slim X2 con control IQ (estudio CIRCUIT), cuyo objetivo principal es el control glucémico durante la gestación. La mejoría de resultados maternos y fetales sería el punto de mayor interés y de momento no contamos con estudios que evalúen estos resultados como objetivo principal. **D**

CONCLUSION:

La optimización del control glucémico durante el embarazo para evitar resultados obstétricos y perinatales adversos continúa siendo un reto para pacientes y profesionales de la salud. Todos los estudios mencionados asumen que la mejoría del control glucémico tiene que trasladarse en mejoría de los resultados clínicos. En este ámbito cada vez contamos con más evidencia que indica que las herramientas tecnológicas pueden ayudarnos a conseguir mejores resultados tanto para las mujeres que viven con diabetes como para sus recién nacidos.

REFERENCIAS:

- López-de-Andrés A, Perez-Farinos N, Hernández-Barrera V, Palomar-Gallego MA, Carabantes-Alarcón D, Zamorano-León JJ, de Miguel-Diez J, Jimenez-García R. A Population-Based Study of Diabetes During Pregnancy in Spain (2009-2015): Trends in Incidence, Obstetric Interventions, and Pregnancy Outcomes. *J Clin Med*. 2020 Feb 21;9(2):582. doi: 10.3390/jcm9020582. PMID: 32098048; PMCID: PMC7074053.
- Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Hunt KF, Asztalos E, Barrett JFR, Sanchez JJ, de Leiva A, Hod M, Jovanovic L, Keely E, McManus R, Hutton EK, Meek CL, Stewart ZA, Wysocki T, O'Brien R, Ruedy K, Kollman C, Tomlinson G, Murphy HR; CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Nov 25;390(10110):2347-2359. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32400-5. Epub 2017 Sep 15. Erratum in: *Lancet*. 2017 Nov 25;390(10110):2346. PMID: 28923465; PMCID: PMC5713979.
- Kristensen K, Øgge LE, Sengpiel V, Kjølhed K, Dotevall A, Elfvin A, Knop FK, Wiberg N, Katsarou A, Shaat N, Kristensen L, Berntorp K. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies. *Diabetologia*. 2019 Jul;62(7):1143-1153. doi: 10.1007/s00125-019-4850-0. Epub 2019 Mar 23. PMID: 30904938; PMCID: PMC6560021.
- Perea V, Picón MJ, Megia A, Goya M, Wägner AM, Vega B, Seguí N, Montañez MD, Vinagre I. Addition of intermittently scanned continuous glucose monitoring to standard care in a cohort of pregnant women with type 1 diabetes: effect on glycaemic control and pregnancy outcomes. *Diabetologia*. 2022 Aug;65(8):1302-1314. doi: 10.1007/s00125-022-05717-2. Epub 2022 May 12. PMID: 35546211.
- Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, Fowler D, Campbell PJ, Temple RC. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ*. 2008 Sep 25;337:a1680. doi: 10.1136/bmj.a1680. PMID: 18818254; PMCID: PMC2563261.
- Voormolen DN, DeVries JH, Sanson RME, Heringa MP, de Valk HW, Kok M, van Loon AJ, Hoogenberg K, Bekeidam DJ, Brouwer TCB, Porath M, Erdtsieck RJ, NijBijvank B, Kip H, van der Heijden OWH, Elving LD, Hermsen BB, Potter van Loon BJ, Rijnders RJP, Jansen HJ, Jangenveld J, Akerboom BMC, Kiewiet RM, Naaktgeboren CA, Mol BWJ, Franx A, Evers IM. Continuous glucose monitoring during diabetic pregnancy (GlucoMOMS): A multicentre randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Aug;20(8):1894-1902. doi: 10.1111/dom.13310. Epub 2018 May 8. PMID: 29603547.
- Rys PM, Ludwig-Slomczynska AH, Cyganek K, Malecki MT. Continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily injections in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Eur J Endocrinol*. 2018 May;178(5):545-563. doi: 10.1530/EJE-17-0804. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29545258.
- Eldar O, Katzir A, Bakal L, Dori-Dayan N, Zemet R, Mazaki-Tovi S, Cukierman-Yaffe T, Cohen O, Yoeli-Ullman R. Neonatal birth weight percentile following the use of sensor-augmented pump therapy in women with pre-gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023 Dec 24;111075. doi: 10.1016/j.diabetes.2023.111075. Epub ahead of print. PMID: 38147965.
- Benhalima K, van Nes F, Laenen A, Gillard P, Mathieu C. Risk for ketonaemia in type 1 diabetes pregnancies with sensor-augmented pump therapy with predictive low glucose suspend compared with low glucose suspend: a crossover RCT. *Diabetologia*. 2021 Dec;64(12):2725-2730. doi: 10.1007/s00125-021-05589-y. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34647140.
- Lee TTM, Collett C, Bergford S, Hartnell S, Scott EM, Lindsay RS, Hunt KF, McCance DR, Barnard-Kelly K, Rankin D, Lawton J, Reynolds RM, Flanagan E, Hammond M, Shepstone L, Wilinska ME, Sibayan J, Kollman C, Beck R, Hovorka R, Murphy HR; AiDAPT Collaborative Group. Automated Insulin Delivery in Women with Pregnancy Complicated by Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2023 Oct 26;389(17):1566-1578. doi: 10.1056/NEJMoa2303911. Epub 2023 Oct 5. PMID: 37796241.