

**DESENLACES MATERNOS Y PERINATALES EN EMBARAZADAS CON  
DIABETES TIPO 1 TRATADAS CON INFUSIÓN CONTINUA DE INSULINA  
SUBCUTÁNEA VERSUS MÚLTIPLES INYECCIONES DIARIAS: REVISIÓN  
SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

**CLAUDIA ELIZABETH MADRID MESA**

**NATALIA RÍOS GIRALDO**

**Estudiantes**

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTAS EN EPIDEMIOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD CES**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE SALUD PÚBLICA**

**MEDELLÍN**

**2020**

## CONTENIDO

<b>1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>3</b>
1.1 Antecedentes y planteamiento del problema	3
1.2 Justificación	5
1.3 Pregunta de investigación	7
<b>2. MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL</b>	<b>7</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>17</b>
3.1 Objetivo general	17
3.2 Objetivos específicos	17
<b>4. METODOLOGÍA</b>	<b>17</b>
4.1 Enfoque metodológico	17
4.2 Tipo y diseño de estudio	18
4.3 Población	18
4.4 INTERVENCIÓN EVALUADA	18
4.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	19
4.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	19
4.7 PROCESO DE OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN	21
4.8 CONTROL DE SESGOS	22
<b>5. CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>23</b>
<b>6. RESULTADOS</b>	<b>26</b>
<b>7. DISCUSIÓN</b>	<b>38</b>
<b>8. CONCLUSIONES</b>	<b>41</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>40</b>

## 1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

### 1.1 Antecedentes y planteamiento del problema

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica, en la cual el páncreas no logra suplir adecuadamente las demandas de insulina, generando elevación de los niveles sanguíneos de glucosa, lo que lleva a complicaciones agudas y crónicas (1). Aproximadamente un 1% de todas las mujeres embarazadas presentan diabetes mellitus antes de la gestación y hasta un 12%, dependiendo de la estrategia diagnóstica empleada, presentará DM durante el embarazo (2). En Norte América, el 8.7 % de las mujeres mayores de 20 años tienen diabetes y el 0.3 % a 0.5 % de los embarazos ocurren en mujeres con DM pregestacional, de estas un 5 a 10 % de estas mujeres tienen DM1 (4).

El embarazo es un estado diabetogénico, en el que fisiológicamente se aumenta la resistencia a la insulina por la acción de hormonas placentarias, lo cual está dirigido a suplir una adecuada nutrición al feto. Los cambios metabólicos durante este periodo hacen que el control glicémico en las pacientes con DM tipo 1 sea aún más difícil, con mayores episodios de hipoglicemia en ayunas e hiperglicemia postprandial. La evidencia soporta que estos embarazos tienen mayor riesgo de desenlaces maternos y perinatales adversos, los cuales están asociados al mal control glicémico al momento de la concepción y durante el embarazo, entre otros. (1, 21)

El manejo inadecuado de la DM1 durante el embarazo puede conducir a un aumento en la tasa de morbilidad y mortalidad para el binomio madre e hijo, lo cual implica un aumento del gasto en salud.(6,19)

Si el control de la glucosa durante el embarazo es meticuloso, la probabilidad de morbilidad a corto y a largo plazo del neonato es comparable a la de los hijos de mujeres no diabéticas. Cuando la DM es de pobre control antes y durante el embarazo, resulta en serias consecuencias: maternas (aborto espontáneo, hiperglucemias, hipoglucemias severas, cetoacidosis diabética, preeclampsia, infecciones del tracto urinario, anemia crónica, hemorragia e infecciones postparto)

y fetales (anomalías congénitas, macrosomía, retraso del crecimiento, polidramnios, oligoamnios, parto prematuro, muerte fetal, trauma al nacer)(7, 20)

Las bombas de insulina son dispositivos portátiles que proporcionan infusiones subcutáneas de análogos de insulina de rápida acción en forma de suministros basales las 24 horas del día, con administraciones de dosis mayores precediendo las comidas, según los valores de glucemia tomados por el dispositivo y suministrados por el paciente. Este sistema trata de imitar al máximo la secreción fisiológica de insulina. Han sido utilizadas como alternativa a las dosis de insulina múltiples por varios años en pacientes no gestantes, logrando un mejor control glucémico en pacientes de difícil manejo. En unos pocos estudios se ha evaluado su uso en pacientes embarazadas y se ha confirmado que es una alternativa aceptable con múltiples ventajas para el control glucémico en esta población(8).

La hipoglucemia severa ocurre frecuentemente durante el embarazo de mujeres con DM1 que tienen estricto control metabólico. La glucosa en la sangre materna tiende a caer durante el periodo de ayuno debido al consumo de glucosa por el feto y el paso a la placenta. (8)

En mujeres con DM1, el embarazo se asocia con un mayor riesgo de malformaciones congénitas, complicaciones obstétricas y morbilidad y mortalidad perinatal. Como los niveles altos de glucosa en sangre son importantes en patogénesis de complicaciones durante el embarazo en pacientes con diabetes, el objetivo del tratamiento es obtener valores de glucosa en sangre tan cerca de lo normal como sea posible durante el embarazo y en el momento de la concepción. En pacientes con diabetes, la infusión continua de insulina subcutánea (por sus siglas en ingles, CSII) ha demostrado ser mejor que la múltiple inyección diaria (MDI) en la reducción de HbA1c e hipoglucemiantes episodios. Sin embargo, no está claro si esto es cierto durante el embarazo, ya que los pacientes con DM1 tratados con CSII podría estar en mayor riesgo de cetoacidosis diabética materna (DKA) e hipoglucemia neonatal. Los estudios que involucran pacientes no embarazadas indican que el uso de Insulina Glargina está asociado con menos episodios de hipoglucemia nocturna e igual o mejor control glucémico que con NPH. Por lo tanto, IG podría tener una indicación especial durante el embarazo (9)

Idealmente la transición de MIT a CSII debería ocurrir en la preconcepción, aunque la transición durante el embarazo es también aceptable. Los análogos de insulina ej. Aspart, Lispro, son preferidas a la insulina regular (cristalina) debido al comienzo más temprano y la duración más corta de acción. Existen estudios que han tratado de asociar el uso de análogos antes y durante el embarazo con una elevación de la tasa de anomalías congénitas mayores en los hijos de las diabéticas, sin embargo los hallazgos sugieren que la tasa de anomalías mayores se encuentra dentro del rango de lo reportado con el tratamiento de otros tipos de insulinas, lo que sugiere que este tipo de análogos rápidos pueden ser usados para controlar la hiperglucemia en mujeres diabéticas embarazadas.(10,22).

Un buen control de la glucemia mediante terapia intensiva con insulina puede disminuir la incidencia o progresión de complicaciones diabéticas a corto y largo plazo. La mejor estrategia actual en la terapia con insulina para acercarse lo más posible a los perfiles fisiológicos de glucosa en sangre es el llamado régimen bolo - basal. Este régimen basado en dosis subcutáneas múltiples (MDI) consiste en la administración diaria de una o más dosis de insulina de acción prolongada, con el fin de mantener la concentración basal normal o el ayuno. La glucosa en sangre y bolos preprandiales de insulina de acción rápida para controlar la hipoglucemia posprandial. Las desventajas de este tratamiento incluyen la necesidad de múltiples inyecciones subcutáneas de insulina diariamente, lo que tiene un impacto en la calidad de vida del paciente y puede aumentar la tasa de hipoglucemia. Por el contrario, los sistemas de infusión continua de insulina subcutánea (CSII) proporcionan una mayor flexibilidad en términos de insulina la dosificación y la tasa de infusión, y también eliminan las inyecciones diarias de dosis múltiples, pero son más costosas de usar y requieren capacitación específica y educación sobre la diabetes. (11)

## 1.2 Justificación

El embarazo en mujeres con DM1 se asocia con un mayor riesgo de malformaciones congénitas, complicaciones obstétricas y morbilidad neonatal.

Al realizar una revisión de las guías ADA y las guías de práctica Clínica colombiana para DM1 se puede observar que no se encuentra incluido en ninguna de ellas el manejo de pacientes embarazadas con antecedente de DM1, lo cual probablemente pueda explicarse por la poca información disponible y el tamaño de los estudios clínicos es pequeño, por lo cual la información no siempre es extrapolable.

En la sociedad colombiana son pocas las instituciones públicas y privadas que cuentan con un programa de Salud dirigido al manejo de pacientes diabéticos tipo 1 y con mayor escasez para gestantes con dicha condición. Lo anterior, puede llevar a ausencia de manejos interdisciplinarios adecuados que es lo que este grupo poblacional requiere de acuerdo a su patología.

El proyecto de investigación planteado, pretende aportar información valiosa que complementa la que se encuentra disponible acerca de los tipos de manejo para este grupo poblacional. Asimismo, los resultados del estudio podrán contribuir a generar mayores herramientas para el manejo de las gestantes con DM1, lo cual podría llevar a disminuir complicaciones materno- fetales que se presentan a diario en estas pacientes ya que, al tratarse de una condición poco frecuente, se carece de conocimiento basado en la evidencia para definir el tratamiento a seguir específicamente en el contexto latinoamericano y colombiano donde hay mayor escasez de producción de evidencia en esta área.

Esta investigación genera conocimiento que pretende aportar con los resultados, no sólo a los médicos tratantes (médicos generales, ginecobstetras, internistas, endocrinólogos) sino también las pacientes y sus hijos. Contribuirá además a cerrar brechas y vacíos en el conocimiento tanto de la diabetes Mellitus Tipo 1 como en los esquemas adecuados de insulina y el manejo con infusión continua subcutánea, sus indicaciones y contraindicaciones.

Este proyecto puede desarrollarse sin ninguna limitación debido a que se cuenta con el apoyo académico ofrecido por los docentes y el asesor además de múltiples recursos electrónicos, aportados por la universidad, para realizarlo, y se considera un estudio sin riesgo.

### 1.3 Pregunta de investigación

¿Existen diferencias respecto a la eficacia clínica, en términos de desenlaces materno fetales y perinatales entre las múltiples inyecciones diarias de insulina utilizada para el manejo de las mujeres gestantes con Diabetes Mellitus tipo I comparado con quienes son tratadas con infusión continua de insulina?

P: Gestantes con Diabetes mellitus tipo I

I: Inyecciones múltiples de insulina

C: Infusión continua de insulina

O: Eficacia en el control glicémico de acuerdo a medición de hemoglobina glicosilada y presentación de hiperglicemias y desenlaces clínicos materno-fetales

T: Ensayos clínicos Fase III, que evalúen ambas modalidades de tratamiento y sus desenlaces maternos (preeclampsia, cetoacidosis diabética e hipoglicemia) y fetales (hipoglicemia neonatal, macrosomía y parto prematuro) en gestantes con diabetes tipo I.

## 2. MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

La diabetes mellitus (DM) de tipo 1 (también llamada insulino dependiente) se caracteriza por una producción deficiente de insulina y requiere la administración diaria de esta hormona. Se desconoce aún la causa de la diabetes de tipo 1, al parecer, un individuo con susceptibilidad genética que se expone a una noxa ambiental (infección viral, ciertos alimentos o químicos, etc) genera una respuesta inmune en contra de las células beta de los islotes pancreáticos productores de insulina. En esta forma de diabetes, la tasa de destrucción de células  $\beta$  es bastante variable, siendo rápida en algunos individuos y lenta en otros. Algunos pacientes, particularmente niños y adolescentes, pueden presentar cetoacidosis como la primera manifestación de la enfermedad. Otros tienen hiperglucemia en ayunas modesta que puede cambiar rápidamente a hiperglucemia grave y / o cetoacidosis en presencia de infección u otro estrés.

El manejo obstétrico de las mujeres con DM tipo 1 debería iniciarse en la preconcepción y en él deben participar especialistas en medicina materno-fetal, endocrinólogos, obstetras, educadores certificados en diabetes, nutricionistas, enfermeras certificadas y un trabajador social.

La diabetes preexistente contribuye directamente en la morbilidad materna e indirectamente en la morbilidad fetal llevándolo a un parto prematuro. Si el control de la glucosa durante el embarazo es meticuloso, la probabilidad de morbilidad a corto y a largo plazo es comparable a la de los hijos de mujeres no diabéticas. Cuando la DM es de pobre control antes y durante el embarazo, resulta en serias consecuencias: maternas (aborto espontáneo, hiperglucemia, hipoglicemia severa, cetoacidosis diabética, severidad de la enfermedad orgánica final, infecciones de tracto urinario, parto por cesárea entre otras), fetales (anomalías congénitas, macrosomía, retraso del crecimiento, polihidramnios, oligohidramnios, parto prematuro, muerte fetal, trauma al nacer) y neonatales (síndrome de distrés respiratorio, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, desbalance electrolítico).

En el estudio más importante llevado a cabo en DM1; el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), se aleatorizaron a los pacientes a recibir terapia convencional vs. intensiva (múltiples dosis de insulina o bomba de insulina). El promedio de HbA1C durante el estudio de nueve años fue de 7,2 % con la terapia intensiva en comparación con el 9,1 % con el tratamiento convencional lo que repercutió en un impresionante descenso de complicaciones microvasculares. En el seguimiento del estudio (promedio 17 años) también se logró demostrar un descenso en las complicaciones macrovasculares con la terapia intensiva encontrando una disminución del 42 % en cualquier evento cardiovascular y disminución del 57 % en eventos cardiovasculares graves.

En todos los grupos de edad un número alto de glucometrías está asociado con niveles más bajos de hemoglobina glicosilada. Diferentes estudios han demostrado que la insulinoterapia intensiva encaminada a lograr metas estrictas de control glicémico disminuye las tasas de complicaciones microvasculares y macrovasculares. Dentro de las estrategias más eficaces y recomendadas para alcanzar un adecuado control metabólico está la insulinoterapia basal-bolo, administrada en esquema de múltiples dosis (MDI) o mediante infusores continuos de insulina (bombas de insulina).



Con el fin de optimizar estas estrategias, alcanzar y mantener un buen control glicémico se ha propuesto una herramienta de ajuste de la dosis de insulina prandial basada en la cantidad de carbohidratos (CHO) ingeridos. Esta estrategia llamada conteo de carbohidratos, permite la administración flexible de insulina prandial en la búsqueda de un mejor control glicémico.

## 2.1 Diagnóstico

HbA1c  $\geq 6,5$  %. Este estudio debe obtenerse en un laboratorio que utilice un método certificado y estandarizado con el método que se utilizó en el estudio en diabetes mellitus tipo DCCT.

Glucosa en ayunas  $\geq 126$  mg/dl. Se define ayuno como ausencia de ingesta calórica por al menos 8 horas previas al examen.

Glucosa 2 horas poscarga  $\geq 200$  mg/dl. La prueba se debe hacer de acuerdo a los parámetros de la OMS, administrando una carga de glucosa con el equivalente a 75 gramos de glucosa anhidrica disuelta en agua.

En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia y el desarrollo de una crisis hiperglucémica, un valor de glucosa sérica al azar  $\geq 200$  mg/dl hace el diagnóstico de diabetes y no requiere repetición de la prueba.

## 2.2 Control adecuado en el embarazo

La fisiología metabólica del embarazo se caracteriza por la hipoglucemia en ayunas debido a la absorción de glucosa independiente de la insulina por la placenta, la hiperglucemia postprandial y la intolerancia a los carbohidratos como resultado de las hormonas placentarias diabetógenas. Además, la resistencia a la insulina aumenta exponencialmente durante el segundo trimestre y se estabiliza hacia el final del tercer trimestre.

Como reflejo de esta fisiología, se recomienda la monitorización pre y postprandial de la glucosa en sangre para lograr controlar el metabolismo. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomienda los siguientes objetivos: ayuno, 90 mg / dL, preprandial, 105 mg / dL, 1 h posprandial, 130–140 mg / dL y 2 h posprandial,

120 mg / dL. Si las mujeres no pueden alcanzar estos objetivos sin una hipoglucemia significativa, la American Diabetes Association (ADA) sugiere considerar objetivos ligeramente más altos: ayuno, 105 mg / dL, 1 h posprandial, 155 mg / dL y 2 h postprandial, 130 mg / dL. Hasta que se logre la armonización de estas directrices, la ADA recomienda establecer objetivos basados en la experiencia clínica, individualizando la atención, según sea necesario.

Debido al aumento en el recambio de glóbulos rojos asociados con el embarazo, los niveles de HbA1C disminuyen durante el embarazo. Además, como la HbA1C representa un promedio, es posible que no capture completamente los parámetros glucémicos fisiológicamente relevantes en el embarazo. HbA1C debe usarse como una medida secundaria, junto al autocontrol de la glucosa en sangre. El objetivo recomendado de A1C en el embarazo es, 6% si esto se puede lograr sin hipoglucemia. Dada la alteración en la cinética de los glóbulos rojos durante el embarazo, es posible que sea necesario controlar los niveles de A1C con más frecuencia de lo habitual (por ejemplo, mensualmente)

## 2.3 Tratamiento

La insulina es una hormona cuya actividad primaria es la regulación del metabolismo de la glucosa. La insulinoterapia es un elemento fundamental del tratamiento de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 y existen en el mercado distintas insulinas con diferentes acciones farmacocinéticas. Sin embargo, como los niveles glucémicos son modificados por muchos factores como son las características del paciente, alimentación, actividad física, nivel de stress etc. no siempre se logran los resultados deseados a pesar de las nuevas insulinas así como los diferentes esquemas terapéuticos.

La fisiología del embarazo requiere la titulación frecuente de insulina para que coincida con los requisitos cambiantes. En el primer trimestre, a menudo hay una disminución en la dosis diaria total de insulina. En el segundo trimestre, el aumento rápido de la resistencia a la insulina requiere un aumento semanal o quincenal de la dosis de insulina para alcanzar los objetivos glucémicos.

En general, una pequeña proporción de la dosis diaria total debe administrarse como insulina basal y una mayor proporción como insulina prandial. Las mujeres con diabetes tipo 1 tienen un mayor riesgo de hipoglucemia en el primer trimestre. La hipoglucemia frecuente puede estar asociada con la restricción del crecimiento intrauterino. La resistencia a la insulina disminuye rápidamente con el parto de la placenta, y las mujeres se vuelven muy sensibles a la insulina, lo que requiere mucha menos insulina que en el período preparto.

La administración de insulina debe realizarse tratando de semejar la secreción de la insulina por la célula del Islote de Langerhans. El perfil fisiológico de secreción consta de un perfil basal constante mínimo acompañado por excursiones prandiales rápidas y de corta duración.

El término “insulinoterapia intensiva” describe el tratamiento que tiene como objetivo administrar insulina mediante un esquema fisiológico con cubrimiento basal y prandial (basal-bolo). El cubrimiento basal se puede realizar por medio insulinas análogas de acción prolongada (glargina, detemir, degludec) o de insulina humana de acción intermedia (NPH). Los requerimientos prandiales se administran a través de análogos de acción rápida o de insulina humana regular. En pacientes con bomba de insulina tanto los requerimientos basales como prandiales son suministrados a través de la infusión de análogos de acción rápida (lispro, aspart, glulisina).

Actualmente el tratamiento intensivo de insulina es el estándar de manejo de los pacientes con DM1. Sin embargo, este tratamiento puede administrarse mediante múltiples dosis subcutáneas de insulina (MDI) o a través de una bomba que infunde insulina al tejido subcutáneo sistema conocido como infusión continua de insulina subcutánea (en inglés CSII continuous subcutaneous insulin infusion). Estas bombas permiten: Disminuir el número de pinchazos asociados a la insulinoterapia intensiva, modificar el patrón basal de insulina dentro de un mismo día, generar ayudas en conteo de carbohidratos y corrección para el cálculo de la dosis de insulina prandial, modificar el patrón de infusión del bolo de insulina rápida dependiendo de las características de la comida o la presencia de gastroparesia, etc. Las bombas de insulina pueden además estar integradas a un sistema de monitoreo continuo de glucosa (MCG) en tiempo real que le permitiría al paciente tomar acciones en caso hiperglucemias o hipoglucemias no detectadas por las mediciones glucométricas

rutinarias. Algunas bombas ofrecen la posibilidad de apagado automático en hipoglucemia como un mecanismo de protección ante hipoglucemias asintomáticas.

El uso de múltiples inyecciones diarias requiere que una de ellas, usualmente aplicada al finalizar el día, corresponda a una insulina de larga acción o basal, y las demás sean de insulina de corta acción o prandial, justo después de la ingesta de comidas. Por su parte, la bomba monitorea constantemente el nivel de glucosa en sangre, administrando únicamente insulina de corta acción en el momento y cantidad que el cuerpo lo requiera; estudios realizados en población colombiana concluyen que es la opción más efectiva y segura.

Los regímenes de CSII y MIT son usados en el embarazo. En el régimen de CSII, los cálculos de los requerimientos diarios de insulina se obtienen de la dosis basal total (TBD) que corresponde a 0.3 a 0.5 unidades de insulina/ kg de peso lo cual cubrirá el período de riesgo para hipoglucemia, debe mantener la normoglucemia preprandial y evitar la hipoglucemia al final de la tarde. Debe utilizarse el conteo de carbohidratos y mantener la relación insulina/carbohidratos (C-I), adicionar una unidad del análogo por cada 15 gramos de carbohidratos y ajustar la glucemia postprandial a 30 a 50 mg/dl sobre el nivel preprandial pero siempre menor de 140 mg/dl.

## 2.4 Principales complicaciones maternas

### 2.4.1 Hipoglucemia

La hipoglucemia severa ocurre en hasta el 50% de los embarazos en mujeres con DM1, y la mayoría ocurre en el primer trimestre y en la noche. Es más común en mujeres con hipoglucemia inconsciente.

La hipoglucemia puede ocurrir en pacientes que administran bolo reactivo con insulina correctora por una glucemia elevada posprandial de 1 h (acumulación de bolo) en lugar de ajustar la insulina en bolo a la hora de las comidas. La hipoglucemia no aumenta el riesgo de defectos congénitos o muerte fetal, y no afecta el destino cardíaco fetal, la respiración, el movimiento corporal, las formas de onda Doppler de la arteria umbilical o la inteligencia neonatal.

Sin embargo, un evento hipoglucémico severo podría resultar en un evento catastrófico, que podría tener efectos perjudiciales para la madre y el feto. Las mujeres

embarazadas con DM1 deben evaluar los niveles de glucosa antes y después de las comidas, antes y después de la actividad física, y ocasionalmente en el medio de la noche y antes de conducir para controlar la hipoglucemia. Los MCG tienen alarmas de glucosa baja que pueden alertar a los pacientes de hipoglucemia antes del inicio de los síntomas, especialmente en aquellos individuos con hipoglucemia inconsciente.

#### 2.4.2 Cetoacidosis Diabética

La CAD se produce a niveles más bajos de glucosa porque el embarazo es un estado propenso a la cetosis. Los factores que pueden predisponer a la CAD incluyen infección, omisión de insulina, problemas de infusión de la bomba y uso de medicamentos como terbutalina (para evitar el parto prematuro) o glucocorticoides (para inducir la madurez pulmonar fetal). La mayoría son evitables si se presta mucha atención al control de la glucosa y las reglas de los días de enfermedad. La hiperglucemia debe tratarse de inmediato con una inyección de insulina con una jeringa y cambiando el conjunto de infusión y, si es necesario, la presentación al triaje para hidratación e insulina intravenosa y corrección de anomalías electrolíticas. Para la hiperglucemia anticipada cuando se administra betametasona para la maduración pulmonar fetal, Mathiesen et al. describe un algoritmo útil para el ajuste de insulina. La macrosomía neonatal, la hipoglucemia y la dificultad respiratoria pueden disminuir cuando los niveles promedio de glucosa anteparto son  $<110$  mg / dl. Los niveles de glucosa intraparto afectan el riesgo de hipoglucemia neonatal más que los niveles de glucosa anteparto; Los riesgos de hipoglucemia neonatal son más bajos cuando los niveles de glucosa intraparto son  $<100$  mg / dl. Las tasas de mortinatalidad aumentadas ocurren en DM1 mal controlada.

#### 2.4.3 Preeclampsia

Para las pacientes que tienen hipertensión crónica con antihipertensivos, la presión arterial objetivo es la presión arterial sistólica de 110–129 mmHg y la presión arterial diastólica de 65–79 mmHg. Los objetivos de la terapia para mujeres embarazadas con DM1 se derivan de datos sobre mujeres no embarazadas con diabetes y mujeres embarazadas sin diabetes.

Lo ideal es que el tratamiento comience antes de la concepción, pero para las mujeres que acuden para recibir atención ya embarazadas, los medicamentos antihipertensivos que son seguros durante el embarazo (descritos en la atención previa a la concepción) deben reemplazar aquellos que están asociados con efectos secundarios adversos. Un ECA de mujeres embarazadas hipertensas que comparó el control de la presión arterial apretada (BP objetivo <140/90 mmHg) versus muy apretada (BP objetivo <130/80 mmHg) mostró hipertensión menos grave, menos hospitalizaciones, sin una diferencia en el parto prematuro o diferencia en el peso al nacer en el grupo de control muy estricto. Es importante evitar enfocarse en la presión arterial significativamente por debajo de la media debido a un posible mayor riesgo de restricción del crecimiento fetal y mortalidad. Los antihipertensivos deben iniciarse para tratar la hipertensión crónica, pero no la preeclampsia o la hipertensión gestacional. Un estudio Cochrane que revisó los ECA de la terapia antihipertensiva en el embarazo y un ECA reciente demostraron una reducción a la mitad del riesgo de desarrollar hipertensión severa con el tratamiento antihipertensivo, pero ninguna mejora en otros resultados.

## 2.5 Principales complicaciones fetales

### 2.5.1 Hipoglicemia Neonatal

La hiperglicemia materna resulta en hiperglicemia fetal, y al nacer con la interrupción de la glucosa se produce un aumento de secreción de insulina en el páncreas fetal, llevando a hipoglicemia neonatal. Niveles maternos de glicemia > 125 mg/dl durante el parto, incrementan el riesgo de hipoglicemia en el recién nacido, la cual puede prolongarse hasta después de las 48 horas de vida. El hiperinsulinismo fetal suprime los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres y/o disminuye la producción de glucosa hepática. Otro de los factores relacionados con hipoglicemia neonatal es el defecto en los mecanismos contrarregulatorios dados por las catecolaminas y el glucagón. El hijo de madre diabética con retardo del crecimiento intrauterino presenta hipoglicemia por disminución del glucógeno hepático más que por hiperinsulinismo. Muchos recién nacidos hijos de madre diabética presentan

hipoglicemia neonatal asintomática debido a que todavía tienen reservas cerebrales de glucógeno.

El control estricto de la glicemia durante el embarazo y durante el parto minimiza el riesgo de hipoglicemia neonatal. Según la evolución clínica se inicia manejo endovenoso con dextrosa. La meta debe ser la prevención de la hipoglicemia neonatal, manteniendo adecuado control glicémico durante la gestación, con el fin de prevenir la hiperplasia de las células del islote pancreático.

### 2.5.2 Macrosomía

El peso al nacer es el resultado de la interacción entre madre, placenta y feto durante la vida intrauterina. La macrosomía y la visceromegalia selectiva son las características más frecuentes en la diabetes gestacional. La macrosomía se caracteriza por aumento del tejido graso, incremento de la masa muscular y organomegalia, sin incremento del tamaño de la masa cerebral. Uno de los marcadores séricos de macrosomía es la leptina, los niveles de leptina en sangre del cordón se encuentran aumentados en recién

nacidos con peso grande para la edad gestacional, hijos de madre con diabetes gestacional e índice de masa corporal aumentado. No todos los hijos de madre diabética tienen peso grande para la edad gestacional, alrededor del 5% de los hijos de madre diabética presenta bajo peso para la edad gestacional, aún se desconoce la causa pero se están realizando estudios con el fin de encontrar otros factores asociados.

Las madres diabéticas suelen tener complicaciones durante el parto, como distocia de hombros, 3-4 veces más que los hijos con peso mayor de 4000 gramos de madres no diabéticas. Prever la distocia de hombros, no es fácil por ultrasonografía, se debe tener en cuenta la medición del perímetro abdominal, especialmente en el tercer trimestre del embarazo, lo cual ayuda a detectar el feto con macrosomía.

### 2.5.3 Parto Pretérmino

Ray y col. en el estudio DEPOSIT demostró un mayor riesgo de parto prematuro en mujeres embarazadas con diabetes preexistente. Sin embargo, se creía que la razón de este resultado era la adiposidad de las madres y no el hecho de que padecían diabetes. El estudio DEPOSIT mostró una fuerte correlación entre la adiposidad, o aumento de peso durante el embarazo, y el riesgo de parto prematuro. El IMC parece ser relevante con respecto al riesgo de parto prematuro. También el estudio de Sibai et al. mostró una mayor incidencia de nacimientos prematuros espontáneos e inducidos en pacientes con DM dependiente de insulina.



### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo general**

Evaluar los desenlaces maternos y perinatales en embarazadas con diabetes tipo 1 tratadas con infusión continua de insulina subcutánea frente a múltiples dosis de insulina diaria.

#### **3.2 Objetivos específicos**

1. Comparar la evidencia disponible acerca de la eficacia de ambas modalidades de tratamiento con respecto a los desenlaces maternos y perinatales evaluados en los valores de Hemoglobina glicosilada y la presencia de hiperglicemias en diferentes momentos del embarazo.
2. Evaluar a partir de investigaciones realizadas, la asociación entre el tipo de tratamiento recibido y la presentación de complicaciones más frecuentes en el embarazo: Pre-eclampsia y cetacidosis diabética e hipoglicemia y la presentación de complicaciones fetales: Macrosomía fetal, parto pretérmino e hipoglicemia neonatal

### **4. METODOLOGÍA**

#### **4.1 Enfoque metodológico**

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en mujeres gestantes con diabetes Mellitus tipo 1 tratadas con múltiples inyecciones de insulina y se compararon con mujeres gestantes con diabetes mellitus tipo 1 tratadas con infusión continua de

insulina. Los tipos de estudios correspondieron a estudios epidemiológicos que incluían: estudios transversales, estudios de casos y controles, estudios de Cohorte y principalmente ensayos clínicos.

El enfoque metodológico de esta investigación es un enfoque empírico analítico de tipo cuantitativo; debido a que utilizará recolección, procesamiento y análisis de datos para probar una hipótesis, cuenta también con un enfoque cualitativo ya que pretende sintetizar la información a manera de tablas de resumen.

#### 4.2 Tipo y diseño de estudio

El estudio que se realizará es de tipo observacional dado que no se realizará ninguna intervención. Con alcance analítico debido a que se pretende analizar la relación de causalidad entre el uso de tratamientos comparativos para la diabetes mellitus tipo 1 y los desenlaces materno fetales.

#### 4.3 Población

Se realizará una revisión de estudios: estudios epidemiológicos que incluían: estudios transversales, estudios de casos y controles y estudios de Cohorte y ensayos clínicos que evaluaron los desenlaces materno-fetales y perinatales en mujeres embarazadas con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en terapia con infusión subcutánea continua de insulina (bomba de insulina) vs dosis múltiples de insulina subcutánea.

#### 4.4 INTERVENCIÓN EVALUADA

Pacientes maternas con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en terapia con infusión subcutánea continua de insulina (bomba de insulina)

Comparador

Pacientes maternas con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en terapia con múltiples dosis diarias de insulina.

Desenlaces evaluados

Desenlaces de seguridad

Hemoglobina glicosilada en durante el embarazo y al momento del parto

Medición de hiperglicemias durante el embarazo

Se consideraron desenlaces materno-fetales.

Maternos: Pre-eclampsia y cetacidosis diabética e hipoglicemia

Fetales y perinatales: Macrosomía fetal, parto pretérmino e hipoglicemia neonatal

#### 4.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

##### 4.5.1 Criterios de Inclusión

- Diseño de estudios: Ensayos clínicos que evalúen desenlaces materno-fetales y/o perinatales.
- Estudios que incluyan pacientes que presentaran diabetes mellitus tipo 1 a quienes se les haya instalado terapia con bomba de insulina y monitoreo continuo de glucosa antes o durante la gestación o que tuvieran tratamiento con insulina en múltiples dosis subcutáneas.
- Formato de Publicación: Estudios disponibles con publicación completa.
- Publicados desde el año 2010 en adelante.
- Idiomas de Publicación: Inglés y Español

##### 4.5.2 Criterios de Exclusión

- Estudios que incluyan pacientes a quienes se les hubiera instalado la terapia con infusión de insulina en el último trimestre de embarazo.
- Los estudios publicados únicamente con formato resumen no fueron considerados.

#### 4.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

##### 4.6.1 Fuentes de información

El presente estudio utilizó una fuente de información secundaria, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando bases de datos electrónicas como PubMed, LILIACS, EMBASE y la base de datos de Cochrane (The Cochrane Central Register of Controlled Trials- CENTRAL)

#### 4.6.2 Instrumento de recolección de la información

Para realizar una adecuada recolección de la información se diseñó un formato en Excel en el cual por medio de una tabla se realizó la extracción de las variables más importantes para el análisis de cada estudio, dentro de dichas variables se tomaron título, año, nombre de los autores, país de desarrollo del estudio, muestra, fechas en las cuales se llevaron a cabo y el diseño o intervención que se realizó. Adicionalmente se da espacio a un resumen donde se presentan los resultados más relevantes de cada uno.

#### 4.7 PROCESO DE OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN

A partir de las palabras identificadas durante el proceso de estructuración de preguntas en el formato PICO se definieron los términos clave para una búsqueda adecuada de la literatura. Se incluyeron las siguientes bases de datos:

- Cochrane Library
- PubMed
- Bireme (LILACS, Scielo) .

Se buscaron tanto los términos de materia médica (MeSH en el caso del Índex Medicus on line — Medline— y bases de datos relacionadas, como Cochrane Central), como los “preferred terms” (equivalentes a MeSH en la Excerpta Medica on line — EMBASE—), correspondientes a estas palabras. Se emplearon también búsquedas de texto de sinónimos en todos los campos textuales relevantes. Se incorporaron los filtros validados para identificar revisiones de estudios primarios, de acuerdo con los tipos de diseño pertinentes para responder a las preguntas formuladas, generados y validados por SIGN y actualizados para funcionar con la versión más reciente de EMBASE. En el caso de Medline, se utilizó el motor de búsqueda de la Biblioteca

Nacional de Medicina de los Estados Unidos, llamado PUBMED, y se utilizaron los filtros diseñados para medicina basada en evidencia generados incorporados en PUBMED.

Se utilizaron términos MeSH y Decs, para la búsqueda de artículos Los cuales fueron: Diabetes mellitus Type 1, neonatal hypoglycemia, premature labor, premature obstetric labor, insulins, fetal macrosomía, insulin infusion systems.

#### 4.8 CONTROL DE SESGOS

El control de posibles sesgos de los estudios se realizó de la siguiente manera:

Se evaluó la calidad de los estudios, esto es, verificando que en su metodología siguieran las recomendaciones de las guías PRISMA y Cochrane para las revisiones sistemáticas. Los ensayos clínicos se evaluaron de acuerdo a la guía CONSORT y escala JADAD, por otro lado los estudios observacionales se evaluaron bajo los lineamientos de la Declaración de la iniciativa STROBE, del mismo modo se estandarizó para la selección de artículos un instrumento de recolección controlando de esta manera el sesgo de selección.

Se realizó una revisión los criterios de inclusión y exclusión de cada estudio, definidos desde el principio por parte de los investigadores y se incluyó los artículos que cumplieran con los criterios de Inclusión sin embargo debido al bajo nivel de la evidencia se decidió incluir algunos estudios observacionales que se consideró podrían aportar a la resolución de la pregunta de investigación.

Evaluando si los criterios de inclusión y exclusión de manera sistemática, es decir, que se hizo esta evaluación por 2 observadores, en los casos en que se encontró con multiplicación de información se incluyó el artículo más reciente, con mayor peso y evidencia científica para ser incluido, así se controló el sesgo de multiplicación de información

Se evaluaron claramente la población con intervención, comparación y desenlaces de acuerdo con la pregunta PICOT. Se revisa y analiza la heterogeneidad de los estudios escogidos, para determinar su validez externa y posible análisis de las recomendaciones.

La evaluación de la posibilidad de riesgo de sesgo se estableció para cada uno de los estudios incluidos con la ayuda de la lista de chequeo de la colaboración Cochrane incluida en Review Manager 5.3 mediante 6 riesgos de sesgos: generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección), ocultamiento de la asignación (sesgo de selección), cegamiento de participantes y personal (sesgo de desempeño), cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección), datos de resultado incompletos (sesgo de deserción) y sesgo de informes; mediante la puntuación asignada : riesgo bajo, riesgo incierto y riesgo alto.

Figura 1. Gráfico de riesgo de sesgos de los estudios incluidos en la revisión sistemática

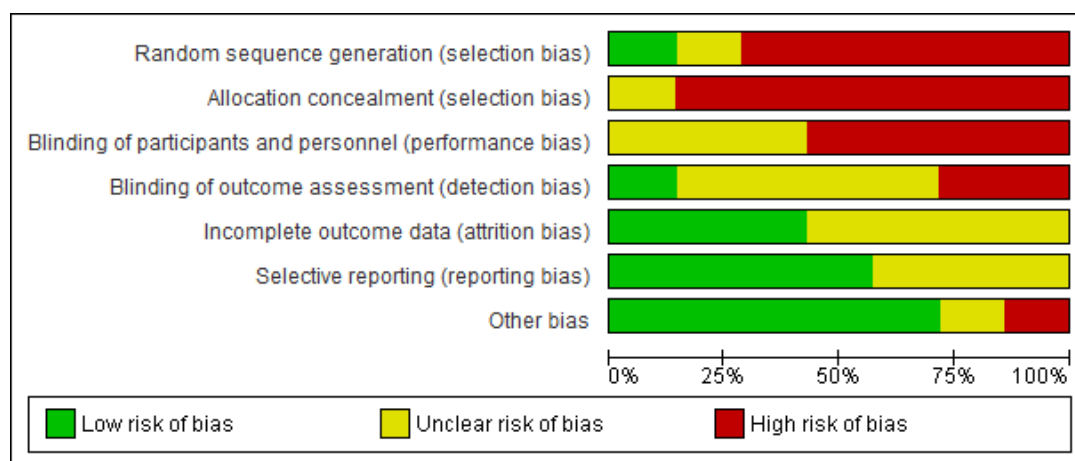


Figura 2. Gráfico de resumen de riesgo de sesgos de los estudios incluidos en la revisión sistemática

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abell, 2017	-	-	-	?	?	?	?
Bruttomesso, 2011	-	-	-	-	?	?	+
Feig, 2018	+	-	-	+	+	+	+
Hauße, 2019	-	-	?	?	?	+	+
Kekäläinen, 2016	-	-	?	?	?	+	+
Petrovski, 2011	?	?	-	?	+	?	+
Restrepo-Moreno, 2018	-	-	?	-	+	+	-

## **5. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

La presente investigación cumple con los aspectos éticos generales que en nuestro medio se rigen por la resolución 8430 de 1993, del Ministerio de Salud de Colombia, por la cual se reglamentan las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, según la cual, se define como un proyecto de investigación sin riesgo, ya que se no se realizará ninguna intervención. Simultáneamente a lo estipulado en el Código de Nüremberg, se respetará la privacidad y la confidencialidad de la información personal, la cual ya se ha manejado con estos estándares en los estudios seleccionados. Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura disponible acerca del tratamiento de la diabetes tipo I en gestantes, teniendo en cuenta ensayos clínicos con aprobaciones éticas propias y estudios observacionales sin riesgo a su vez aprobados por comités de Ética. No se requirió financiamiento de ninguna entidad para llevar a cabo este proyecto.

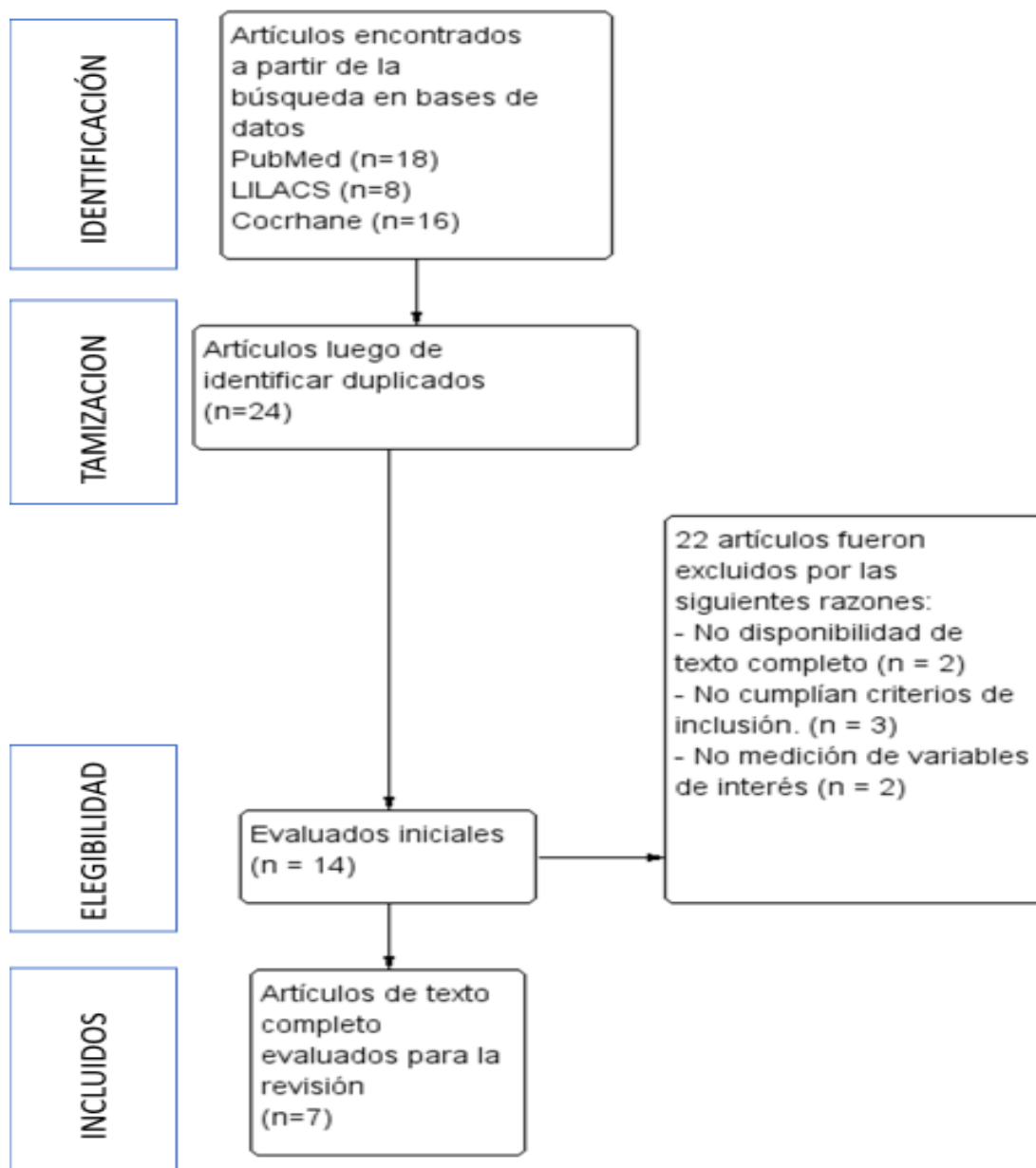


## 6. RESULTADOS

Por medio de la búsqueda en las diferentes bases de datos planteadas, se hallaron un total de 42 artículos; de los cuales se excluyeron 18 artículos por obtenerlos con duplicado; de los 24 artículos restantes, se excluyeron 10 por título o resumen no relevante; de los 14 artículos restantes, se excluyeron 2 por no disponibilidad de texto completo, 2 más por no evaluar todas las variables de interés de esta revisión y 2 más por no cumplir con todos los criterios de inclusión a pesar de sus resultados relevantes; siendo así, 1 por no considerar población en gestación y uno más, por incluir hombres y niños dentro de su población.

Luego de ello, quedaron en lista de elegibles 7 artículos, que fueron evaluados en texto completo, y que finalmente, fueron los considerados en esta revisión. Teniendo en cuenta que inicialmente la búsqueda arrojó de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión sólo 3 ensayos clínicos, se decidió incluir 4 estudios observacionales retrospectivos que evaluaron las variables de interés y de esta manera explorar posibilidades de respuesta a lo cuestionado, tratando de unir argumentos que permitan proponer como realizar un estudio(s) que efectivamente permitan alcanzar una aproximación a responder de una mejor manera el cuestionamiento que lleva a hacer la revisión sistemática de la literatura.

FIGURA 3. Flujograma de Selección de Artículos



Se analizaron en esta revisión, un total de 7 artículos, dentro de los cuales se incluyeron 3 ensayos clínicos aleatorizados abiertos, en los cuales participaron diferentes países, todos ellos realizados en Europa y en años comprendidos entre

2011 y 2018. Dos de ellos fueron multicéntricos, uno de ellos controlado y otro de grupos paralelos. (Ver Tabla 1).

Dado lo anterior, se incluyeron entonces 2 estudios de cohorte y 2 estudios retrospectivos de años comprendidos entre 2011 y 2019, realizados en países como Alemania, Finlandia, Colombia y Australia, de los cuales se consideraron resultados relevantes que aportaron a esta revisión.

De acuerdo a la edad de las pacientes incluidas en los diferentes estudios, para el estudio 1 el promedio de edad para el grupo intervención fue 29.6 (DE 3.1 ) años y para el grupo control fue 30.1 (DE 3.1) años; en el estudio 2 la edad estuvo en promedio de para el grupo de intervención fue 31.4 (DE 4.5) años y 31.5 (DE 4.9) años para el grupo control ; en el estudio 3, se encontró promedio de edad para el grupo de intervención de 31.3 (DE 4.2) y el grupo de control, el promedio de edad fue los 26.4 (5.0) ; En el estudio 4, la edad estuvo en promedio en 32 años para ambos grupos; en el estudio 5, estuvo el promedio fue 33 años; en el estudio 6, el promedio de edad para el grupo de intervención fue 31 años (RIQ 28-34) y para el grupo control el promedio fue 29 años (RIQ 26–33) y por último, en el estudio 7, la edad materna estuvo en promedio en 32 años (DE 4.4 )en el grupo de intervención y en el grupo control 31.4 años fue el promedio (DE 5.2).

En todos los estudios, las maternas debían como requisito, tener al menos 1 año de diagnóstico y evolución de su diabetes y tenían en cuenta los valores de hemoglobina glicosilada antes de ser enroladas en el estudio, luego evaluaron las mediciones de hemoglobina glicosilada durante los diferentes trimestres de la gestación y durante el primer mes del postparto. Sin embargo, al evaluar el tiempo de evolución de Diabetes, se encuentra que para el estudio 1, el tiempo de diagnóstico de diabetes fue en promedio 9.4 (DE 1.2) años para el grupo de monitoreo intermitente de glucosa y 11.2 (DE 1.7) años en el grupo monitoreo constante respectivamente. En el estudio 2, la duración de diabetes en años fue en promedio de 16 años en el grupo de bomba de infusión de insulina y 17 años en el grupo de inyecciones múltiples diarias. En el estudio 3, el tiempo promedio evolución fue de 20.2 (DE 7.5) años para el grupo de bombas de infusión y 14 (DE 7.4) años para el grupo de inyecciones múltiples diarias. En el estudio 4, la evolución de la enfermedad tuvo un promedio fue de 11 años en el grupo de MDI y 16 años en el grupo de CSII; para el estudio 5, el tiempo de evolución

medio, fue de 12 años (RIQ 10.8); en el estudio 6, el tiempo fue de 20 (RIQ 7–22) años en el grupo CSII y 12 (8–20) años en el grupo MDI ; para el estudio 7, finalmente, el tiempo de evolución en años de diabetes fue de 16.5 (DE 7.3) años en el grupo CSII y 13.5 (7.9) años para el grupo de MDI con glargina.

En el estudio 1, se hicieron mediciones de estos dos valores en el inicio de la gestación y durante cada trimestre y para ambos grupos. Los valores de HbA1c en el grupo de monitoreo constante de glucosa fueron: Inicial:  $6.78\% \pm 1.3$  , en el primer trimestre:  $6.52\% \pm 1.3$ ; segundo trimestre:  $6.42 \pm 1.1$  y tercer trimestre:  $6.14 \pm 0.9$ ; En el grupo de monitoreo intermitente de glucosa fueron: Inicial:  $6.92\% \pm 0.9$  ; en el primer trimestre:  $6.82 \pm 0.7$  Segundo trimestre:  $6.34 \pm 0.6$  y tercer trimestre:  $6.23 \pm 0.6$ .

En el estudio 2, también se hizo la medición por grupos y por trimestre, adicionalmente si se encontraban en rangos objetivo (target), dando resultados de la siguiente manera: En el grupo bombas de insulina, encontraron pacientes con HbA1c en niveles objetivo a la aleatorización en  $6.84 \pm 0.71$ , luego en el primer trimestre los reportaron en 38/109 y (34.9%), para el segundo trimestre: 65/103 (63.1%), para el tercer trimestre 53/102 (52.0%). Para el grupo de Inyecciones múltiples diarias, reportan los siguientes valores: a la aleatorización  $6.95\% \pm 0.58$ , en el primer trimestre: 31/117 (26.5%) en el segundo trimestre: 80/111 (72.1%) y en el tercer trimestre: 71/109 (65.1%).

Estudio 3 Para el grupo de infusión continua de insulina lo midieron en pregestación y cada trimestre de la siguiente manera: Pregestación:  $7.20\% \pm 0.86$ ; primer trimestre  $6.88\% \pm 0.68$ ; segundo trimestre  $6.47 \pm 0.52$ ; tercer trimestre  $6.55 \pm 0.46$ . En el grupo de Inyecciones múltiples diarias los valores reportados fueron en Pregestación:  $7.88 \pm 1.60$ ; primer trimestre:  $7.32 \pm 1.29$ ; segundo trimestre:  $6.64 \pm 1.10$  y tercer trimestre:  $6.67 \pm 0.93$ . En todos los casos reportaron valores de p no significativos.

En el estudio 4, reportan de forma cualitativa el control glicémico, expresado a través de valores de HbA1c, en los cuales comentan que no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de comparación y que notaron que, con respecto al inicio, estos valores mejoraron a medida de avanzaba la gestación y este mejor control, lo lograron principalmente en el segundo trimestre.

En el estudio 5, reportan los siguientes valores: Primer trimestre:  $7.42\% \pm 1.12$ , Segundo trimestre:  $6.74\% \pm 0.93$  and Tercer trimestre:  $6.40\% \pm 0.55$ .

En el estudio 6 reportaron de la siguiente manera: Las mujeres tratadas con CSII tuvieron un control glucémico similar al MDI en cada trimestre y durante todo el embarazo (mediana de HbA1c  $7.2\%$  [ $55 \text{ mmol} / \text{mol}$ ] vs.  $6.9\%$  [ $52 \text{ mmol} / \text{mol}$ ],  $p = 0.51$ ).

Y finalmente, en el estudio 7, reportan niveles de Hemoglobina glicosilada en ambos grupos por trimestre y al final de la gestación así:

En el grupo de CSII en el primer trimestre  $6.6\% \pm 0.7$ ; en el segundo trimestre:  $6.1\% \pm 0.6$ ; final de la gestación:  $6.2\% \pm 0.7$ . En el grupo de MDI con glargina para el primer trimestre:  $7.2\% \pm 1.3$ ; para el segundo trimestre:  $6.7\% \pm 1.1$  y para el final de la gestación:  $6.5 \pm 0.8$ .

Igualmente, para el grupo de MDI con Glargina en el primer trimestre  $7.2\% \pm 1.3$ , segundo trimestre  $6.7\% \pm 1.1$  y final de la gestación:  $6.5\% \pm 0.8$ .

Ellos analizan que ambos grupos en características basales fueron similares en valores de hemoglobina glicosilada al inicio y que a medida que avanzaron las gestaciones, los niveles de ésta, fueron mejorando, pero al final del primer trimestre, éstos fueron más bajos en el grupo de CSII.

Respecto de los niveles de glucosa solamente el estudio 1 lo reportó, con valores muy similares entre ambos grupos. (12). El resto de los estudios, midieron este aspecto, principalmente a través de requerimientos de insulina.

### **Desenlaces Maternos**

Con respecto a la evaluación de desenlaces maternos, se encontró lo siguiente (ver tabla 2)

TABLA 2. Desenlaces fetales

DATOS	PREECLAMPSIA (%)		HIPOGLICEMIA (%)		CETOACIDOSIS (%)	
	Intervención	Control	Intervención	Control	Intervención	Control
Petrovski, et al	0	0	1 (8,3)	2(16,7)	0	1 (7,7)
Feig, et al	16(14.4)	12 (10.3)	—	---	---	---
Kekäläinen	7 (18.9)	18 (25.0)	12 (11)	---	0	1 (1,49)
Hauffe, et al	20(10,1)	12 (8,6)	---	---	---	---
Restrepo-Moreno, et al	1(7,1)	---	6 (42.8)	---	---	1 (7,1)
Abell et al	3 (7.5)	8(6.3)	---	---	---	-
Bruttomesso et al	9 (9.7)	1 (2.3)	2 (4.65)	3 (3.2)	1()1,1	2 (4.7)

Con respecto a preeclampsia, en el estudio 1 no reportaron ningún caso en ambos grupos; en el estudio 2, se presentó en el grupo de monitoreo constante de glucosa, en un total de 16 maternas, 14.4% y en el grupo de monitoreo intermitente de glucosa en un total de 12 maternas, 10.3%. En el estudio 3, se presentó en 7 maternas de su grupo CSII, (18.9%) y en un total de 18 maternas en el grupo MDI (25.0%). Para el Estudio 4 este desenlace se presentó en 20 maternas del grupo CSII (10,1%) y 12 maternas del grupo MDI (8,6%). En el estudio 5, se reportó en 1 materna, que equivale al 7.14% de sus participantes. En el estudio 6, este desenlace se presentó en los siguientes valores 3 (7.5%) y 8 (6.3%) en sus grupos de CSII y MDI respectivamente y finalmente, en el estudio 7, Bruttomesso reportó este desenlace con valores de 9 (9.7%) y 1 (2.3%) en sus grupos de CSII y MDI-glargina respectivamente.

Para el desenlace materno de hipoglicemia severa en el estudio 1 reportaron un total de 3 eventos, distribuidos de la siguiente manera: 1 en el grupo de monitoreo constante de glucosa, equivalente al 8,3% y 2 en el grupo de monitoreo intermitente, que equivalió al 16,7%; en el estudio 2 no aportaron este dato, al igual que tampoco aportaron el dato para la variable cetoacidosis. Esto mismo ocurrió en los estudios 4 y 6, donde tampoco reportan valores para estas dos mismas variables de Hipoglicemia materna y cetoacidosis. En el estudio 5 reportaron la presencia de hipoglicemia en 6 pacientes de un total de 14, que equivalió al 42.8%. Y finalmente en el estudio 7, reportaron 5 episodios de hipoglicemia severa entre sus dos grupos, de los cuales, 3 se presentaron en el grupo de CSII, equivalente a un 3.2% y 2 más, se presentaron en el grupo de MDI-Glargina, representando un 4.65%.

Con respecto al desenlace materno de cetoacidosis, no se reportaron datos, en los estudios 2, 4 y 6 de los autores Feig, Hauffe y Abell, respectivamente.



En los estudios restantes reportaron así: en el estudio 1, de Petrovski solamente haberlo presentado en el grupo 2, de monitoreo intermitente en 1 materna, equivalente al 7.7%; en el estudio 5, una materna, equivalente al 7.1% y finalmente en el estudio 7, se presentó en 1 materna del grupo de CSII equivalente al 1.1% y en 2 maternas en total del grupo de MDI-glargina, equivalente al 4.7%.

### **Desenlaces Fetales:**

En el aspecto de los Desenlaces Fetales se encontró lo siguiente: (ver tabla 3).

TABLA 3. Desenlaces fetales

DATOS	PRETÉRMINO (%)		MACROSOMÍA (%)		HIPOGLICEMIA (%)	
	Intervención	Control	Intervención	Control	Intervención	Control
Petrovski, et al	1 (7,9)	1(9,3)	1(8,6)	1 (9,8)	0	0
Feig, et al	48(43)	42(36,2)	30(27,3)	29(25,2)	35(31,8)	22(19,1)
Kekäläinen	11(29,7)	21(29,2)	---	---	32(86,5)	54(75,0)
Hauffe, et al	40(20,1)	37(26,4)	0	0	76(38,6)	51(37.2)
Restrepo-Moreno, et al	---	---	---	3(21.4)	---	5(35.7)
Abell et al	---	---	---	---	13(32.5)	29(22.8)
Bruttomesso et al	30(32.3)	14(34.2)	13(13.98)	6(14.6)	21(22.8)	8(19.5)

Para la valoración de Pretérmino en los estudios 5 y 6 no se reportaron estos datos.

En el estudio 1 reportan 1 parto pretérmino en el grupo de monitoreo continuo de glucosa, equivalente al 7,9% y en el grupo de monitoreo intermitente de glucosa 1 parto pretérmino, equivalente a un 9,3%.

En el estudio 2 reportan un total de 48 para el grupo de CSII (43.2%) y 42 en el grupo de MDI (36.2%).

En el estudio 3 reportan 11 pacientes con este desenlace (29.7%) y 21 pacientes más (29.2%) en los grupos de CSII y MDI respectivamente.

En el estudio 4, reportan 40 en el grupo CSII (20,1%) y 37 en el grupo MDI (26,4%).

Finalmente en el estudio 7, reportan este desenlace en 30 pacientes del grupo CSII, equivalentes a un 32.3% y 14 pacientes en el grupo de MDI-Glargina, equivalentes a un 34.2%.

En cuanto al desenlace de macrosomía, en los estudios 3, 4 y 6 correspondientes a los autores Kekäläinen, Hauffe no hallaron recién nacidos con peso igual o mayor a los 4000 gr y en el estudio de Abell, no se especifica este hallazgo.

En los estudios restantes se reporta macrosomía de la siguiente manera: Estudio 1: Grupo 1: 1 recién nacido, equivalente a un 8,6%; en el Grupo2: 1 recién nacido también, equivalente a un 9,8%.

En el estudio 2: se presentó macrosomía en 30 de los recién nacidos del grupo de CSII (27.3%) y en 29 recién nacidos del grupo del MDI 25.2%. En el estudio 5, Colombiano de Restrepo Moreno, reportaron macrosomía en 3 de los 14 recién nacidos, lo cual equivale a un 21.4%. Y en el estudio 7, se reportaron 13 recién nacidos con macrosomía en el grupo CSII (13.98%) 6 recién nacidos con macrosomía en el grupo MDI-Glargina (14.63%).

Para la última variable evaluada en esta revisión, Hipoglicemia neonatal, se encontraron los siguientes hallazgos:

Estudio 1, de Pretrovski, en ninguno de los recién nacidos de sus dos grupos de intervención y comparación; en el estudio 2, reportan 22 recién nacidos con hipoglicemia en el grupo de CSII, equivalente a un 19.1%; mientras que en el grupo de MDI, se reportó este desenlace en 35 recién nacidos, equivalentes al 31.8%. En el estudio 3, presentaron este desenlace 32 recién nacidos del grupo de CSII (86.5%) y 54 recién nacidos en el grupo MDI (75.0%). Por otra parte, en el estudio 4, lo presentaron 76 recién nacidos del grupo CSII (38,6%) y 51 recién nacidos del grupo MDI (37,2%). En el estudio 5, se reportaron 5 recién nacidos con este desenlace, lo cual equivale a 35.7%. En el estudio 6 se presentó este desenlace en 13 recién nacidos del grupo de intervención CSII (32.5%) y en 29 recién nacidos del grupo de comparación MDI (22.8%).

Finalmente, en el estudio 7, se presentó este evento en 21 de los recién nacidos del grupo CSII (22.8%) y en 8 de los recién nacidos del grupo comparativo con MDI-Glargina (19.5%).

## 7. DISCUSIÓN

La presente revisión, aporta información actualizada acerca de la efectividad y seguridad del uso de dispositivos de infusión continua de insulina subcutánea comparada con inyecciones múltiples diarias de insulina, para el tratamiento de maternas con diabetes tipo 1.

Solamente se encontraron 3 ensayos clínicos que cumplieron con los criterios para ser objeto de esta revisión, todos ellos, aunque abiertos, con resultados similares y comparables en cuanto a efectividad y seguridad (12,13,18). Fue necesario incluir otros tipos de estudio en esta revisión, tal como observacionales, del tipo retrospectivo y de cohortes, dado que se consideraron relevantes sus resultados y similares a los hallados en los ensayos clínicos (14,15,16,17). Aunque las mediciones de desenlaces se hicieron en su gran mayoría de la misma manera, en 3 de los estudios, se hicieron mediciones teniendo en cuenta el número de gestaciones y no de maternas, lo cual en un inicio pudo inducir sesgo a la hora del análisis de la información (14,15,17).

En cuanto a los desenlaces de efectividad, todos tuvieron en cuenta los valores de Hemoglobina glicada que fueron muy similares en todos los estudios, estando más a favor de lograr un mejor control de estos niveles con la intervención de Infusión continua de insulina subcutánea, comparado con las inyecciones múltiples diarias de insulina. Si bien, en uno solo de los estudios, se sugirió mejor control de la Hemoglobina glucosilada en el grupo de inyecciones múltiples diarias de insulina (17), en el análisis de los diferentes desenlaces materno-fetales, no encontraron diferencias significativas y esto solamente lo notaron en la medición preconcepcional y en el primer trimestre, luego en el segundo y tercer trimestre las mediciones cambiaron a favor del uso de CSII, lo cual es concordante con los hallazgos de los demás estudios, por lo que no pudieron concluir que existiese alguna ventaja en esta modalidad de tratamiento.

Llama la atención que la gran mayoría de estos estudios se realizaron en países europeos (12,13,14,15,18) y en uno de ellos, existió participación de

dos centros en Norteamérica (13), solamente 1 se llevó a cabo en Suramérica (16) y uno más, en Oceanía (17). Esto puede deberse a un conocimiento limitado de estas recientes tecnologías para el control de la glicemia en regiones en desarrollo, a la escasez de recursos y a tal vez, falta de interés en el tema, dado que es posible que la población materna con diabetes tipo 1 no constituya una gran masa ni un problema grande de salud pública, que obligue a mirarlo más de cerca. Si bien, en los estudios, las poblaciones fueron muy similares en sus características demográficas, es posible, que los resultados de esta revisión, no puedan ser abiertamente extrapolados a nuestra población por este motivo; aunque uno de los estudios fue realizado en población colombiana y mostró ser similar en este aspecto (16). Teniendo en cuenta que los costos de la bomba de insulina pueden ser altos y provenir de una variedad de fuentes: personal, hospitalaria o comunitaria, el financiamiento influye en la disponibilidad de bombas CSII para muchas mujeres (15). Sin embargo, ninguno de los ensayos evaluó las implicaciones económicas del uso de CSII versus MDI, por lo tanto, esta es un área que requiere investigación en el futuro.

Durante la evaluación de la seguridad de estas terapias, se encontró que no es una variable de interés el uso o preferencia de algunas insulinas, que podría ser un dato útil para sugerir el uso de algunas sobre otras y esto motiva a que se haga una exploración en este aspecto, que podría ser útil en países como el nuestro. En teoría, el CSII debería dar como resultado una menor fluctuación en el nivel de glucosa, por lo cual a algunas mujeres se les puede iniciar bombas CSII como alternativa al MDI, particularmente si su diabetes es difícil de controlar (8). Como la mayoría de los estudios fueron monocéntricos, la generalización de los resultados a otras poblaciones puede no ser adecuada, por lo tanto, los ensayos multicéntricos o ensayos en centros con poblaciones multiétnicas serían útiles para obtener evidencia de buena calidad que compare ambas intervenciones.

## **8. CONCLUSIONES**

Los resultados de esta síntesis cualitativa de la literatura, sugieren que, el uso de la modalidad CSII conlleva a mejores desenlaces, particularmente el control glucémico de las embarazadas, al compararse con la modalidad de inyecciones múltiples de insulina.

De ello, se desprende que, en la totalidad de los estudios, los desenlaces materno-fetales fueron mejores en los grupos que se intervinieron con la modalidad de infusión subcutánea continua de insulinas.

Hacen falta más estudios que ayuden a conocer los perfiles de seguridad de las diferentes insulinas que se puedan utilizar en estas modalidades de tratamiento, dado que la mayoría de los estudios hallados, no especifican qué insulinas se utilizan.

Serán necesarios el desarrollo de estudios que sean llevados a cabo en poblaciones latinas y de otros países en vía de desarrollo que permitan facilitar la extrapolación de los resultados a estos países.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes Care*. enero de 2015;38 Suppl:S77-79.
2. Guía\_diabetes.pdf [Internet]. [citado 27 de noviembre de 2017]. Disponible en: [http://www.sego.es/Content/pdf/guia\\_diabetes.pdf](http://www.sego.es/Content/pdf/guia_diabetes.pdf)
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2015. *Diabetes Care*. 1 de enero de 2015;38(Supplement\_1):S1-2.
4. American Diabetes Association. STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES—2017. *Diabetes Care*. 2017;
5. Ministerio de Salud y Protección social. Guía de Práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes mayores de 15 años con Diabetes Melitus tipo 1. 2016. GPC-2015-50. marzo de 2016;1-533.
6. Sanchez Rojas MR. Consenso Latinoamericano de Diabetes y Embarazo. *Revista ALAD*. 2007;
7. Neff KJ, Forde R, Gavin C, Byrne MM, Firth RGR, Daly S, et al. Pre-pregnancy care and pregnancy outcomes in type 1 diabetes mellitus: a comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy. *Ir J Med Sci*. septiembre de 2014;183(3):397-403.
8. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, Temple RC, Rayman G, Stanley KP, et al. Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 18 de agosto de 2016;375(7):644-54.
9. Kallas-Koeman MM, Kong JM, Klinke JA, Butalia S, Lodha AK, Lim KI, et al. Insulin pump use in pregnancy is associated with lower HbA1c without increasing the rate of severe hypoglycaemia or diabetic ketoacidosis in women with type 1 diabetes. *Diabetologia*. abril de 2014;57(4):681-9.
10. Farrar D, Tuffnell DJ, West J, West HM. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 7 de junio de 2016;(6):CD005542.
11. Papargyri P, Ojeda Rodríguez S, Corrales Hernández JJ, Mories Álvarez MT, Recio Córdova JM, Delgado Gómez M, et al. An observational 7-year study of continuous subcutaneous insulin



infusion for the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr*. marzo de 2014;61(3):141-6.

12. Petrovski G, Dimitrovski C, Bogoev M, Milenkovic T, Ahmeti I, Bitovska I. Is there a difference in pregnancy and glycemic outcome in patients with type 1 diabetes on insulin pump with constant or intermittent glucose monitoring? A pilot study. *Diabetes Technol Ther*. noviembre de 2011;13(11):1109-13.
13. Feig DS, Corcoy R, Donovan LE, Murphy KE, Barrett JFR, Sanchez JJ, et al. Pumps or Multiple Daily Injections in Pregnancy Involving Type 1 Diabetes: A Prespecified Analysis of the CONCEPTT Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2471-9.
14. Kekäläinen P, Juuti M, Walle T, Laatikainen T. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion During Pregnancy in Women with Complicated Type 1 Diabetes Is Associated with Better Glycemic Control but Not with Improvement in Pregnancy Outcomes. *Diabetes Technol Ther*. marzo de 2016;18(3):144-50.
15. Hauffe F, Schaefer-Graf UM, Fauzan R, Schohe AL, Scholle D, Sedlacek L, et al. Higher rates of large-for-gestational-age newborns mediated by excess maternal weight gain in pregnancies with Type 1 diabetes and use of continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple dose insulin injection. *Diabet Med*. 2019;36(2):158-66.
16. Restrepo-Moreno M, Ramírez-Rincón A, Hincapié-García J, Palacio A, Monsalve-Arango C, Aristizabal-Henao N, et al. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion and real time continuous glucose monitoring in two specialized centers in Medellin, Colombia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. marzo de 2018;31(6):696-700.
17. Abell SK, Suen M, Pease A, Boyle JA, Soldatos G, Regan J, et al. Pregnancy Outcomes and Insulin Requirements in Women with Type 1 Diabetes Treated with Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Multiple Daily Injections: Cohort Study. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 10 de marzo de 2017;19(5):280-7.
18. Bruttomesso D, Bonomo M, Costa S, Dal Pos M, Di Cianni G, Pellicano F, et al. Type 1 diabetes control and pregnancy outcomes in women treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or with insulin glargine and multiple daily injections of rapid-acting insulin analogues (glargine-MDI). *Diabetes Metab*. noviembre de 2011;37(5):426-31.

19. Lepore G, Bonfanti R, Bozzetto L, Di Blasi V, Girelli A, Grassi G, Iafusco D, Laviola L, Rabbone I, Schiaffini R, Bruttomesso D, the Italian Study Group on the Diffusion of CSII, Metabolic control and complications in Italian people with diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion, *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* (2018), doi: 10.1016/j.numecd.2017.12.001.
20. Arizmendi J, Carmona Pertuz V, Colmenares A, Gómez Hoyos D, Palomo T. Diabetes gestacional y complicaciones neonatales. *Revista Med.* 30 de noviembre de 2012;20(2):50.
21. Cypryk K, Kosiński M, Kamińska P, Kozdraj T, Lewiński A. Diabetes control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes treated during pregnancy with continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily insulin injections. *Pol Arch Med Wewn.* junio de 2008;118(6):339-44.
22. Feldman AZ, Brown FM. Management of Type 1 Diabetes in Pregnancy. *Current Diabetes Reports* [Internet]. agosto de 2016 [citado 13 de julio de 2020];16(8). Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11892-016-0765-z>

## **ANEXO**

TABLA 1. Características generales de los estudios incluidos en la revisión sistemática

DATOS	ESTUDIO 1	ESTUDIO 2	ESTUDIO 3	ESTUDIO 4	ESTUDIO 5	ESTUDIO 6	ESTUDIO 7
AUTOR	Goran Petrovski, et al	Denice S. Feig, et al	Kekäläinen, et al	F. Hauffe, et al	Mónica Restrepo-Moreno, et al	Sally K. Abell et al	D. Bruttomesso et al
AÑO DE PUBLICACIÓN	2011	2018	2016	2019	2018	2017	2011
PAÍS	Macedonia	Reino Unido, Canadá , España, Italia, Irlanda, Estados Unidos	Finlandia	Alemania	Colombia	Australia	Italia
TIPO DE ESTUDIO	Abierto aleatorizado de grupos paralelos	Multicéntrico, abierto, aleatorizado, controlado	Observacional retrospectivo	Cohorte, observacional retrospectivo	Observacional retrospectivo	Cohorte retrospectivo	Multicéntrico retrospectivo
NÚMERO PACIENTES	25	248	72 mujeres -135 gestaciones	292 mujeres-339 gestaciones	14	139 mujeres-167 gestaciones	144
EDAD (años)	Monitoreo constante: 29.6 y Monitoreo intermitente: 30.1	bombas de insulina: 31.9 y MDI: 31.2	CSII:31,3- MDI:26,4	32 en ambos grupos	Mediana: 33	Mediana: CSI: 31- MDI 29	CSII: 32.0 ± 4.4 MDI Glargina: 31.4 ± 5.2
HISTORIA DIABETES (años)	Monitoreo constante: 11.2 +/- 1.7 y Monitoreo intermitente: 9.4 +/- 1.2	bombas de insulina: 16.0 y MDI: 16.0	CSII:20.2- MDI:14.0	CSII: 16.0 y MDI:11.0	Mediana: 12.0	CSII: 20.2 y MDI:12.0	CSII: 32.0 ± 4.4 MDI Glargina: 31.4 ± 5.2

INTERVENCIÓN (bombas)	Monitoreo constante de glucosa (CSII)	Bombas de insulina (CSII)		Infusión continua subcutánea de insulina (CSII)		Infusión continua subcutánea de insulina (CSII)		CSII con rtCGM(real time contiuous glucose monitoring) antes de la gestación	Bombas de insulina (CSII)		Bombas de insulina (CSII)	
COMPARACIÓN (MDI)	Monitoreo intermitente de glucosa (CSII)	Inyecciones múltiples diarias (MDI)		Inyecciones múltiples diarias (MDI)		Inyecciones múltiples diarias (MDI)		CSII con rt CGM durante la gestación	Inyecciones múltiples diarias (MDI)		Inyecciones múltiples diarias (MDI) con Glargina	
HbA1c %	Inicial: 6.78%+/- 1.3 Primer trimestre: 6.52% +/- 1.3 Segundo trimestre: 6.42 +/- 1.1 y Tercer trimestre: 6.14 +/- 0.9	bombas de insulina en rango objetivo (6.84 +/- 0.71) primer trimestre: (34.9%) segundo trimestre: 63.1% tercer trimestre: 52.0%	MDI en rango objetivo(6.95 +/- 0.58) Primer trimestre: 26.5% segundo trimestre: 72.1% tercer trimestre: 65.1%	CSII Preegestación: 7.20 +/- 0.86 Primer Trimestre: 6.88 +/- 0.68 Segundo Trimestre: 6.47 +/- 0.52 Terecer Trimestre: 6.55 +/- 0.46	MDI Preegestación: 7.88 +/- 1.60 Primer Trimestre: 7.32 +/- 1.29 Segundo Trimestre: 6.64 +/- 1.10 Terecer Trimestre: 6.67 +/- 0.93	CSII 7,1	MDI: 7,7	Primer trimestre:7.42%±1.12, Segundo trimestre: 6.74%±0.93 and Tercer trimestre: 6.40%±0.55	CSII Preegestación: 7.9 Primer Trimestre: 7.4 Segundo Terecer Trimestre: 6.6	MDI Preegestación: 7.8 Primer Trimestre: 7.2 Segundo Terecer Trimestre: 6.9	CSII Primer trimestre: 6.6 Segundo Trimestre: 6.1 Final de la gestación: 6.2	MDI- Glargina Primer trimestre: 7.2 Segundo Trimestre: 6.7 Final de la gestación: 6.5
Tipo Insulina	Aspart o Lispro	-		-		-		Lispro fue la más utilizada	-		Glargina	

*HbA1c: Hemoglobina glicada; CSII: Infusión continua subcutánea de insulina; MDI: Múltiples inyecciones diarias.*