

# EVALUACIÓN DEL CONTROL METABÓLICO, RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES EN MUJERES CON DIABETES PREGESTACIONAL

**AUTORAS:** Arribas Arribas, Clara – García Martín, Sandra

**TUTOR:** Díaz Soto, Gonzalo

Servicio de Endocrinología y Nutrición HCUV



**GRADO EN MEDICINA**  
**TRABAJO DE FIN DE GRADO**  
**CURSO ACADÉMICO: 2018-2019**



## ÍNDICE

RESUMEN .....	2
ABSTRACT .....	4
INTRODUCCIÓN .....	6
MATERIAL Y MÉTODOS .....	7
RESULTADOS .....	8
DISCUSIÓN.....	13
CONCLUSIONES .....	16
BIBLIOGRAFÍA.....	17
PÓSTER EN MINIATURA.....	20

## **RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN:** la diabetes es la complicación metabólica más frecuente durante el embarazo y con mayor impacto sobre la gestación y los resultados perinatales. La evolución de la diabetes tipo 1 durante el embarazo se asocia a importantes cambios de requerimientos de insulina y un control inadecuado se relaciona con el incremento de complicaciones materno-fetales.

**OBJETIVO:** describir el control glucémico y las complicaciones metabólicas, obstétricas y fetales asociadas a la diabetes tipo 1 pregestacional (DM1) en una cohorte de DM1 en seguimiento en la consulta pregestacional en tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI) o sistemas de infusión subcutánea de insulina (ISCI) y las modificaciones de los requerimientos de insulina durante el embarazo.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** estudio retrospectivo en todas las mujeres gestantes con DM1 atendidas durante el periodo 2010-2018 en consulta pregestacional en tratamiento con ISCI o MDI. Se recogieron datos del control glucémico, modificaciones de requerimientos de insulina y perinatales en la consulta pregestacional y de manera semanal a lo largo de la gestación. Se recogieron datos de los resultados perinatales al inicio, trimestralmente y tras el parto.

**RESULTADOS:** entre 2010-2018 fueron atendidas 39 gestantes con DM1. La HbA1c media previa al embarazo fue de 7,30% [DS 1,29], disminuyendo hasta HbA1c 6,30% [DS 0,65] previo al parto; ( $p < 0,001$ ). Ninguna paciente precisó ingreso por descompensaciones agudas glucémicas. Se evidenció polihidramnios en un 2,6 %, preeclampsia en el 20,5 % y el 29,2 % presentaron infecciones genitourinarias. En la descendencia un 33,3 % presentaron macrosomía, 10,3 % retraso del crecimiento intrauterino (CIR), 42,4 % hipoglucemia, y el 6,1 % hipocalcemia,

Al comparar aquellas mujeres en tratamiento con MDI e ISCI se observó un mayor porcentaje de CIR (25% vs 0%,  $p < 0,05$ ) y preeclampsia (37,5 % vs 9,5%,  $p = 0,05$ ) en aquellas tratadas con ISCI. También se observó una tendencia a presentar un menor nivel de HbA1c en el subgrupo en tratamiento con ISCI al inicio (7,0 DS 1,3 vs 7,5 DS 1,3;  $p = 0,11$ ) y durante el primer trimestre de gestación (6,6 DS 0,9 vs 7,2 DS 1,2;  $p = 0,09$ ), y una posterior equiparación durante el segundo y tercer trimestre.

De las 18 gestantes con DM1 en tratamiento con ISCI, el número de autocontroles capilares medio/día y el uso de bolus de rescate (bolus ayuda) fue de 7,1 [DS 1,3] y 5,2 [DS 0,9]/día durante la gestación frente a 4,1 [DS 1,1] y 3,5 [DS 1,1] durante el periodo pregestacional, respectivamente ( $p < 0,05$ ).

En el análisis de los requerimientos durante el embarazo por periodos se observó un incremento de los requerimientos de insulina totales y por kilo de peso de la 1ª a 10ª semana (S) de gestación, posterior descenso de la semana 11ª a la 18ª, y un posterior incremento a partir de la semana 18ª hasta el parto ( $p < 0,001$ )

Al comparar los requerimientos de insulina durante las 37 semanas de gestación y pregestacional, aquellas mujeres con recién nacidos macrosómicos mostraban una tendencia a presentar mayores requerimientos de insulina totales y por kilo de peso durante toda la gestación de manera paralela, sin encontrarse diferencias en la glucemia media, desviación estándar, ni en porcentaje de glucemias por encima o por debajo del objetivo (70-140 mg/dl) o en la programación ISCI.

### CONCLUSIONES:

La tasa de complicaciones materno-fetales sigue siendo elevada en la población evaluada a pesar de un buen control metabólico global; si bien los resultados son semejantes a otras series publicadas.

Existe una correlación entre el control metabólico y la disminución de eventos perinatales, por lo que es preciso una intervención multidisciplinar en el manejo de la Diabetes mellitus tipo 1.

En la comparación del tratamiento de ISCI frente a MDI, en las gestantes tratadas con ISCI a pesar de una HbA1c mejor al inicio del embarazo, estas diferencias se van atenuando hasta igualarse a lo largo del segundo y tercer trimestre del embarazo.

Los requerimientos de insulina durante la gestación en DM1 en tratamiento con ISCI se modifican de manera dinámica y paralela en tres periodos diferenciados, de manera independiente a los resultados neonatales posteriores.

### PALABRAS CLAVE:

Diabetes pregestacional tipo 1, ISCI, MDI, HBA1c.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** The most frequent metabolic complication during pregnancy which causes the greatest impact on gestation and perinatal outcomes is diabetes. The evolution of type 1 diabetes during pregnancy is associated with important changes in insulin requirements, moreover poor glycaemic control is related to the development of adverse maternal-fetal outcomes.

**AIMS:** the aim of this study is to describe glycaemic control and metabolic, obstetric and fetal complications associated with pregestational type 1 diabetes (DM1) in a follow-up DM1 cohort in pre-gestational consultation treated either with multiple doses of insulin (MDI) or subcutaneous infusion systems of insulin (ISCI) and describe the modifications of insulin requirements during pregnancy.

**MATERIAL AND METHODS:** retrospective study of all the pregnant women with DM1 who were attended during 2010-2018 in pregestational consultation in treatment with CSII or MDI. Glycaemic control data, changes in insulin and perinatal requirements were collected in the pre-pregnancy clinic and weekly during pregnancy. Perinatal outcomes data were collected at the beginning, quarterly and after delivery.

**RESULTS:** 39 pregnant women with DM1 were attended between 2010 and 2018. Mean HbA1c before pregnancy was 7.30% [SD 1.29], decreasing to 6.30% [SD 0.65] before delivery; ( $p < 0.001$ ). No patient required admission for acute glycaemic decompensation. Polyhydramnios was evidenced in 2.6%, preeclampsia in 20.5% and 29.2% presented genitourinary infections. The outcomes in offspring were 33.3% large for gestational age (LGA), 10.3% intrauterine growth restriction (IUGR), 42.4% hypoglycaemia, and 6.1% hypocalcemia,

Comparing women under treatment with MDI against the ones treated with CSII, the last ones presented a higher incidence of IUGR (25% vs 0%,  $p < 0.05$ ) and preeclampsia (37.5% vs 9.5%,  $p = 0.05$ ). In addition, a tendency to have lower levels of HbA1c was observed in the group treated with CSII in the beginning of pregnancy (7.0 SD 1.3 vs 7.5 SD 1.3,  $p = 0.11$ ) and during the first trimester of gestation (6.6 SD 0.9 vs 7.2 SD 1.2,  $p = 0.09$ ) These differences in glycaemic control decrease during the second and third trimesters until reaching similar levels between both treatments.

About the 18 pregnant women with DM1 under treatment with CSII, the number of capillary self-control per day and the use of rescue bolus (bolus help) increase to 7.1 [SD 1.3] and 5.2 [DS 0.9] per day during pregnancy compare to 4.1 [SD 1.1] capillary self-control per day and 3.5 [SD 1.1] rescue bolus done during the pre-pregnancy period, respectively ( $p < 0.05$ ).

In the analysis of the requirements per periods during pregnancy was observed an increase in total insulin requirements and per kilo of weight of the 1st to 10th week (S) of pregnancy, followed by a decrease of the 11th week to the 18th week, and a new increase from 18th week until delivery ( $p < 0.001$ )

The analysis of the data of insuline requirements during 37 weeks of pregnancy comparing then to insuline requirements during pregestational period showed that mothers with LGA newborns had higher total insuline requirements and per kilogram of weight during the whole pregnancy. No differences were found in blood glucose level, standard deviation, neither in the propotion of glycaemic level above or below the target (70-140 mg/dl) or in CSII programme.

### CONCLUSIONS:

The rate of adverse maternal-fetal outcomes remains high in the population evaluated, despite good global metabolic control. Although, the results are similar to the ones found in other published studies.

There is a correlation between metabolic control and the reduction of perinatal adverse outcomes. Due to this results a multidisciplinary intervention is required in the management of type 1 diabetes mellitus.

In the comparison of the treatment of CSII against MDI, pregnant women treated with CSII, despite better HbA1c levels at the beginning of pregnancy, these differences are attenuated until they become equal throughout the second and third trimesters of pregnancy.

Insulin requirements during pregnancy in DM1 treated with CSII are modified dynamically and in parallel in three different periods, independently of subsequent neonatal outcomes.

### KEYWORDS:

Pregestational diabetes type 1, CSII, MDI, HBA1c.

## INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es la alteración metabólica más frecuente durante el embarazo, concretamente la diabetes tipo 1 pregestacional constituye un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones maternofetales, relacionado con el control glucémico de la gestante tanto previo como durante embarazo(1). La relación entre el control de la glucemia insuficiente y la aparición de malformaciones congénitas(2), abortos, mortalidad perinatal, pre-eclampsia, macrosomía(3), hipoglucemia neonatal y distress respiratorio del recién nacido está bien establecido(4)

De hecho, el control óptimo de la glucemia durante el primer trimestre se relaciona con mejores resultados obstétricos, menor tasa de malformaciones congénitas y una reducción de la mortalidad perinatal(5)(6). Sin embargo, el mantenimiento del control glucémico estricto es un verdadero reto dada la dificultad del manejo de la DM y las necesidades de insulina cambiantes a lo largo de la gestación(4). Estos cambios en los requerimientos de insulina son específicos para cada paciente e incluyen cambios en la sensibilidad a la insulina y un aumento de la variabilidad diaria de su absorción durante el último trimestre de embarazo.(7)(8)

Los esfuerzos en alcanzar niveles de glucemia cercanos a la normalidad también se centran en evitar hipoglucemias de repetición y graves en la gestante, que pueden acarrear consecuencias importantes maternofetales. La tasa de hipoglucemias graves, especialmente durante el primer trimestre de embarazo, es cinco veces mayor que en diabéticas no gestantes.(9)

El control glucémico de la diabetes pregestacional puede realizarse bien mediante múltiples dosis de insulina subcutánea (MDI) o mediante sistemas de infusión subcutánea de insulina –también conocidas como bombas de insulina- (ISCI). La mejoría de los resultados perinatales durante la gestación entre ambas terapias es controvertida. Además, las mujeres en tratamiento pregestacional con ISCI suelen asociar mayor variabilidad y peor control metabólico previo, lo que habría justificado por sí mismo el inicio de la terapia con ISCI.(10) Por último, recientemente, el control mediante monitorización continua de glucosa (MCG) ha demostrado ser una herramienta eficaz en la mejoría de los resultados pediátricos y obstétricos al permitir la valoración ininterrumpida de los valores de glucemia, direccionalidad de los cambios y facilitar las medicaciones de las necesidades de insulina en la embarazada en tiempo real.(11).

El Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) cuenta desde 2010 con un protocolo específico en el seguimiento de la mujer embarazada con diabetes pregestacional para asegurar los mejores resultados obstétricos y perinatales. Las consultas pregestacionales pretenden lograr el mejor control posible previo a la gestación y la valoración del riesgo gestacional en función de las complicaciones maternas secundarias a la diabetes. Sin embargo, en nuestro medio, un porcentaje importante de mujeres con diabetes tipo 1 pregestacional no realiza consejo previo al embarazo.(12)

El objetivo del presente trabajo pretende describir el grado de control metabólico, los resultados obstétricos y perinatales en la cohorte de todas las mujeres embarazadas en seguimiento por DM1 pregestacional en el HCUV desde la puesta en marcha del protocolo en 2010 (periodo 2010-2018), así como evaluar las diferencias en los resultados de control metabólico y materno-fetales en función del tratamiento con MDI o ISCI. Por último, describir los resultados obtenidos en el subgrupo de ISCI así como la modificación dinámica de los requerimientos de insulina a lo largo de las semanas de gestación y su relación con los resultados obstétricos y perinatales.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

El objetivo del trabajo es conocer el grado de control metabólico y las complicaciones materno-fetales en mujeres con diabetes tipo 1 en tratamiento con múltiples dosis de insulina o infusor subcutáneo de insulina (ISCI), desde la puesta en marcha en 2010 de la consulta de diabetes pregestacional, durante el periodo 2010-2018.

Se trata de un estudio retrospectivo en todas las mujeres gestantes con DM1 atendidas durante el periodo 2010-2018 en consulta pregestacional en tratamiento con ISCI y con MDI. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Área de Salud de Valladolid.

La recogida de datos se realizó a partir de las siguientes fuentes: el programa informático "Informes Clínicos", el registro de pacientes en seguimiento por diabetes tipo 1 y gestación de nuestro hospital y el programa de descarga de ISCI: CareLink Pro- Medtronic Diabetes ®-

Se recogieron datos del control glucémico, modificaciones de requerimientos de insulina y perinatales en la consulta pregestacional y de manera semanal a lo largo de la gestación, complicaciones y resultados perinatales al inicio, trimestralmente y tras el parto.



## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresan como media y desviación estándar –Media (DS)–. La distribución normal de las variables se analizó con el test de Kolmogorov Smirnov. Las variables cuantitativas con distribución normal se analizaron con una prueba t de Student bilateral. Las variables no paramétricas se evaluaron mediante la prueba de Friedmann y Wilcoxon. Las variables cualitativas se evaluaron mediante el test Chi al cuadrado y, cuando fue necesario, el test exacto de Fisher. Para evaluar la asociación de variables cuantitativas, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para las variables distribuidas de forma normal; y el coeficiente de correlación de Spearman en caso contrario.

Para evaluar los cambios de requerimientos de insulina a lo largo de la gestación se utilizó un ANOVA de medidas repetidas durante el periodo pregestacional y de manera semanal durante la gestación.

Un p-valor menor de 0,05 fue considerado estadísticamente significativo. El análisis estadístico de los datos se realizó empleando el programa SPSS 19.0.

## RESULTADOS

Entre 2010-2018 fueron atendidas 39 gestantes con DM1, de las cuales el 46,1% recibieron tratamiento con infusor subcutáneo de insulina (ISCI). La edad media de las pacientes era de 32,43 [DS 5,26] años y presentaban una evolución media de la diabetes de 14,21 [DS 8,09] años. La HbA1c media previa al embarazo fue de 7,30% [DS1,29], disminuyendo hasta una HbA1c 6,30% [DS 0,65] previo al parto; ( $p < 0,001$ ). La edad gestacional media fue de 36,93 [DS 2,08] semanas.

Ninguna paciente precisó ingreso por descompensaciones agudas glucémicas (cetoacidosis diabética o hipoglucemia grave).

En las tablas 1- 5 se recogen los resultados maternos y perinatales obtenidos durante 2010-2018. Un 33,3 % de los recién nacidos fueron grandes para la edad gestacional y un 42,4% presentaron hipoglucemias en el postparto (Tabla 2).

COMPLICACIONES MATERNAS	
<b>Polihidramnios</b>	2,6%
<b>Preeclampsia</b>	20,5%
<b>Infecciones genitourinarias</b>	28,2%
<b>Complicaciones microvasculares</b>	28,2%
<b>Cesárea</b>	61,5%

Tabla 1. Complicaciones maternas en DM1 pregestacional

COMPLICACIONES RECIÉN NACIDO	
<b>Pretérminos</b>	30,85%
<b>Macrosomía</b>	33,3%
<b>Retraso del crecimiento intrauterino (CIR)</b>	10,3%
<b>Hipoglucemia</b>	42,4%
<b>Hipocalcemia</b>	6,1%
<b>Poliglobulia</b>	15,2%
<b>Ictericia</b>	36,4%
<b>Distress respiratorio</b>	33,3%

Tabla 2. Complicaciones del recién nacido en DM1 pregestacional

Al evaluar la HbA1c y el peso al nacimiento, se obtuvo una **correlación lineal positiva** entre la **HbA1c al tercer trimestre y el peso al nacimiento**  $r=0.350$  ( $p<0,05$ ).

	Neonatología	UCI neonatal
<b>Ingreso</b>	43,6%	12,8%
<b>Estancia media (días)</b>	10,5 [DS 9,5]	5 [DS 5]

Tabla 3. Requerimientos de ingreso al nacimiento de los recién nacidos en DM1 pregestacional

El 56,41% de los recién nacidos requirieron ingreso al nacimiento (43,6% Neonatología, 12,8% UCI neonatal), con una estancia media de 10,5 [DS 9,5] y 5 [DS 5] días respectivamente (Tabla 3) Además, hubo una muerte perinatal por isquemia mesentérica masiva secundaria a panenterocolitis en gran prematuridad.

MALFORMACIONES RECIEN NACIDO	
<b>Foramen oval permeable</b>	15,2%
<b>Hipertrofia septal</b>	12,1%

*Tabla 4. Malformaciones del recién nacido en DM1 pregestacional*

Al compararse los resultados materno fetales obtenidos entre la modalidad de tratamiento recibido (MDI e ISCI) se observó una mayor tasa de recién nacidos pequeños para edad gestacional y preeclampsia relacionada con el tratamiento con ISCI. Además, se observó una tendencia no significativa a presentar niveles de HbA1c menores en el tratamiento con ISCI en comparación con MDI (Tabla 5).

No se objetivaron otras diferencias significativas metabólicas, obstétricas o en complicaciones materno-fetales en función del tratamiento (índice de cesárea, macrosomía, hipoglucemia postparto entre otras).

		MDI	ISCI	p-Valor
<b>CIR</b>		0%	25%	p<0,05
<b>Preeclampsia</b>		9,5%	37,5%	p=0,05
<b>Nivel</b>	Al inicio	7,5 [DS 1,3]	7,0 [DS 1,3]	p=0,11
<b>HbA1c</b>	1º trimestre	7,2 [DS 1,2]	6,6 [DS 0,9]	p=0,09
	2º trimestre	6,5 [DS 0,6]	6,2 [DS 0,4]	Ns
	3º trimestre	6,4 [DS 0,7]	6,2 [DS 0,7]	Ns

*Tabla 5. Tabla comparativa entre las diferentes modalidades de tratamiento en DM1 pregestacional*

Al evaluar las 18 gestantes con DM1 en tratamiento con ISCI en consulta pregestacional. La edad media de las pacientes fue de 31,23 [DS 4,31] años, con un IMC de 24 [DS 2,31] kg/m<sup>2</sup>. y presentaban una evolución media de la diabetes 16,65 [DS 8,36] años. La HbA1c media previa al embarazo fue de 7,06% [DS 1,30], disminuyendo hasta HbA1c 6,22% [DS 0,67] previo al parto; (p<0,001). La edad gestacional media fue de 36,71 [DS 1,61] semanas. Un 44% de los recién nacidos de DM1 en tratamiento con ISCI presentaron macrosomía y un 33,3% de las gestantes presentaron complicaciones microvasculares (retinopatía).

Al evaluar el manejo del sistema de ISCI –bomba de insulina- durante el primer trimestre de gestación y en el periodo pregestacional inmediato previo se observó un aumento significativo de los autocontroles de glucemia capilar y del uso de bolus de insulina rápida correctores (Tabla 6).

	Gestación	Periodo pregestacional
<b>Autocontroles capilares (medio/día)</b>	7,1 [DS 1,3]	4,1 [DS 1,1]
<b>Uso bolus ayuda</b>	5,2 [DS 0,9]	3,5 [DS 1,1]
<b>p- Valor</b>	p<0,05	p<0,05

*Tabla 6. Manejo del sistema de ISCI en la embarazada con DM1 pregestacional*

Al valorarse los requerimientos de insulina durante el embarazo por periodos se observó un incremento de los requerimientos de insulina total y por kilo de peso de la 1ª a 10ª semana (S) de gestación, posterior descenso de S11 a S18, y aumento final de S18 al parto (p<0,001). (Tabla 7).

	Incremento requerimiento absoluto (media/DS)	Porcentaje incremento requerimiento (media/DS) %
<b>Requerimiento insulina total (UI)</b>		
Pregestación (<10S)	1,73 [3,81]	5,53 [10,32]
S11-S18	-0,68 [3,12]	-0,39 [7,71]
S19-parto	16,25 [6,2]	31,3 [8,9]
<b>Requerimiento insulina total/kg peso (UI/kg)</b>		
Pregestación (<10S)	0,0238 [0,055]	5,46 [10,31]
S11-S18	-0,0063 [0,042]	-2,08 [8,13]
S19-parto	0,2031 [0,08]	29,22 [9,1]

*Tabla 7. Requerimientos de insulina durante el embarazo en DM1 pregestacional.*

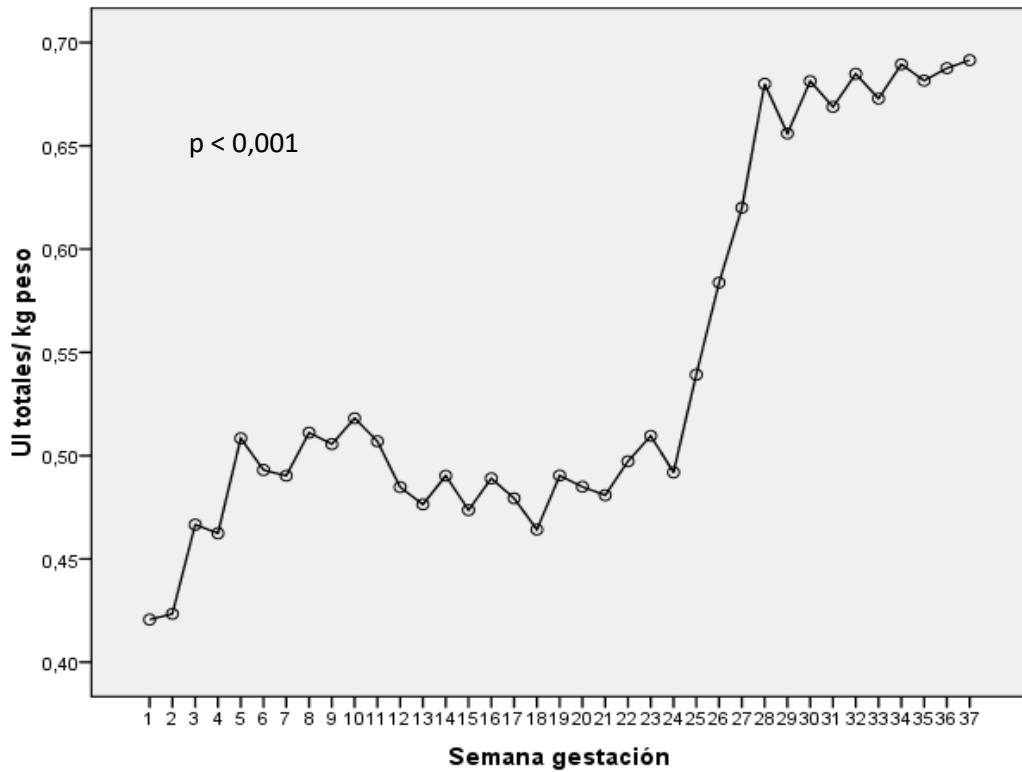


Figura 1: Requerimientos de insulina total por kilogramo de peso en cada semana de gestación. ( $p < 0,001$ )

Al comparar los requerimientos de insulina durante las 37 semanas de gestación y pregestacional, aquellas mujeres con RN macrosómicos mostraban una tendencia a presentar mayores requerimientos de insulina totales y por kilo de peso durante toda la gestación de manera paralela ( $p < 0.05$ ), sin encontrarse diferencias en glucemia media, desviación estándar, ni en porcentaje de glucemias por encima o debajo de objetivo (70-140 mg/dl) o en la programación ISCI.

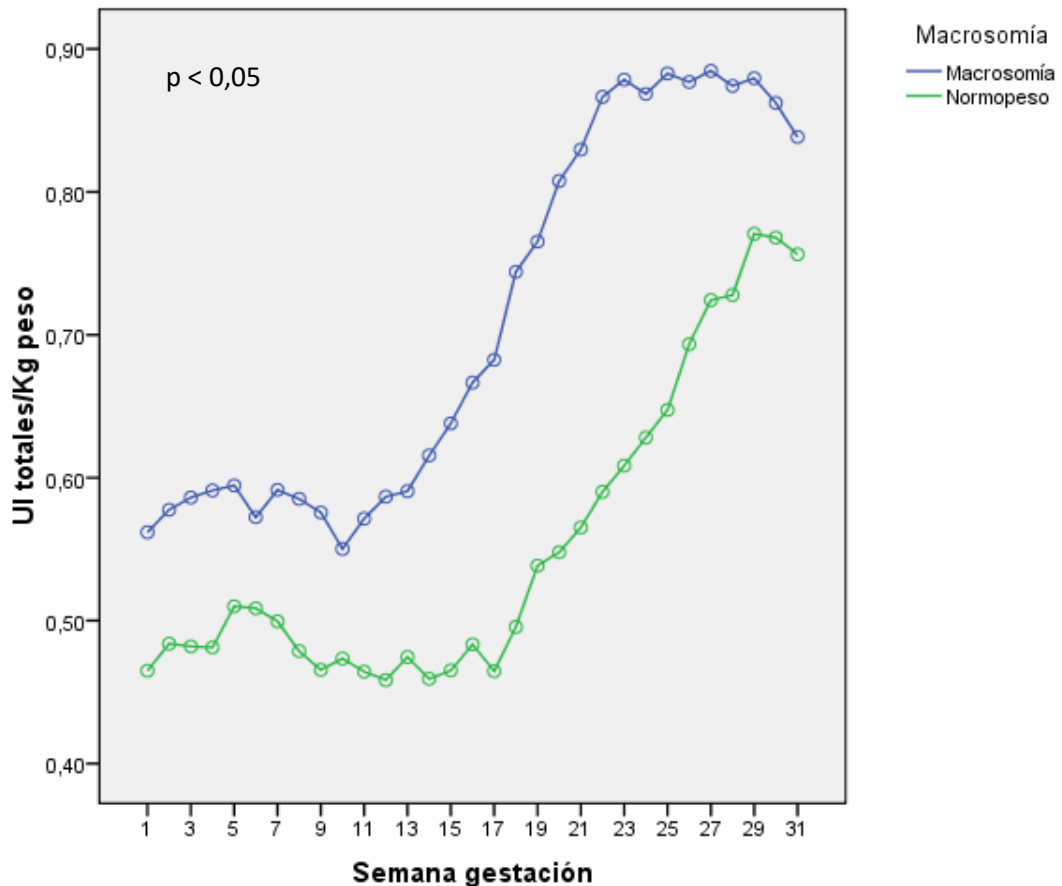


Figura 2: Requerimientos de insulina total por kilogramo de peso en madres con recién nacidos con macrosomía y normopeso. ( $p < 0,05$ )

## DISCUSIÓN

La diabetes es la complicación metabólica más frecuente durante el embarazo y que mayor impacto tiene sobre la gestación y los resultados maternos y perinatales. La DM1 durante el embarazo presenta una evolución caracterizada por grandes cambios en los requerimientos de insulina lo que supone una dificultad añadida para alcanzar un control adecuado, y el consiguiente incremento del riesgo de desarrollo de complicaciones materno-fetales.

Para hacer frente a esta variabilidad glucémica, el tratamiento con ISCI permite una mayor flexibilidad a los cambios bruscos de necesidades de insulina. Múltiples publicaciones apoyan el uso de la terapia con ISCI para alcanzar un mejor control glucémico durante el primer trimestre del embarazo frente al tratamiento con MDI; si bien, esta diferencia se va atenuando a lo largo del embarazo por múltiples causas. Además, la terapia ISCI se asocia a menores requerimientos de insulina y a mayores incrementos del peso durante la gestación(10).

La elección por uno de los dos tratamientos (ISCI o MDI) debe basarse en las preferencias del paciente, la experiencia clínica y el uso frecuente de esta técnica en el centro hospitalario. En nuestra cohorte, el 46,1% recibían tratamiento con ISCI durante la gestación, lo que supone un porcentaje muy elevado tanto para la población general en nuestro entorno como en series específicas de DM1 pregestacional. Sin embargo, la indicación de la terapia con ISCI en ocasiones refleja una mayor dificultad en el control diabetológico, lo que mermaría los teóricos beneficios de este tratamiento.

La consulta pregestacional para la programación de la gestación y mejoría del control metabólico son una parte fundamental a la hora de lograr los mejores objetivos materno-fetales. A pesar de un control glucémico estricto previo y durante la gestación, la prevalencia de malformaciones congénitas es mayor que en el resto de la población. De hecho, incluso HbA1c < 7% (53 mmol/mol) al inicio del embarazo se han relacionado con un riesgo dos veces superior de malformaciones congénitas que en población general(13). En nuestra cohorte a pesar de una HbA1c media de partida pregestacional adecuada (7,30% [DS 1,29]) y su mejoría durante la gestación (6,30% [DS 0,65]), los resultados obstétricos y perinatales siguen siendo mejorables -y semejantes a otras series en países de nuestro entorno-; incluso sin episodios de descompensaciones agudas glucémicas grave, como cetoacidosis o hipoglucemias graves

Resulta especialmente llamativo el alto porcentaje de cesáreas (61,5%) en comparación con los estándares actuales en la población general (14)(15). Es indudable que la macrosomía (33,3% en nuestra cohorte), complicación más frecuente de la DM1 en el embarazo, juega un papel esencial en estos resultados, si bien se han encontrado otras justificaciones relacionadas con la contractibilidad uterina (16). De hecho, incluso en las condiciones más favorables y con un control glucémico estricto, las gestantes con diabetes tipo 1 tienen un riesgo alto de parto pretérmino, macrosomía y cesárea. (17)

Por otro lado, y a pesar de la reducción significativa de las complicaciones perinatales más graves, la macrosomía y sus complicaciones asociadas (hipoglucemia neonatal, distocia de hombro, ingreso en neonatología, etc.) siguen incrementándose en todas las series. Si bien la hiperglucemia materna juega el papel principal en el desarrollo de macrosomía fetal a través de la hiperinsulinemia fetal (18)(19), no es el único factor relacionado (obesidad, variabilidad glucémica, talla materna, etc.)(20). En nuestra cohorte, la correlación positiva entre la HbA1c y el peso al nacimiento, apoya la relación lineal clásica entre hiperglucemia materna - hiperinsulinemia fetal y

macrosomía(21). Por ello, pequeñas modificaciones en los niveles de glucemia, además de la exposición crónica a la hiperglucemia, podrían contribuir al desarrollo de hiperinsulinemia fetal y acelerar el crecimiento fetal, lo que justificaría las recomendaciones internacionales para alcanzar HbA1c cercanas a la de las mujeres no diabéticas previa y durante la gestación.(22) (23)

En nuestra cohorte las pacientes en tratamiento con ISCI presentaron mayor tasa de recién nacidos pequeños para edad gestacional y preeclampsia, a pesar de una tendencia no significativa a presentar niveles menores de HbA1c (24)(25)(26)(27)(28)(29), Este resultado, a priori contradictorio en una terapia que permitiría un mejor control glucémico, ha sido descrito previamente. De hecho, las mujeres en tratamiento con ISCI presentan diabetes de más difícil control que justificó el inicio de esta terapia previa a la gestación (30). Además, en diversos estudios se ha descrito un mayor tiempo de evolución y complicaciones crónicas derivadas de la diabetes en los subgrupos de tratamiento con ISCI.

Es muy significativo como a pesar de la elevada sensibilización de las mujeres DM1 en tratamiento con ISCI en seguimiento en la consulta pregestacional y un control metabólico previo al embarazo adecuado (7,06% [DS 1,30]), las pacientes en tratamiento con ISCI incrementan de manera muy significativa el uso de bolus de insulina rápida correctores y glucemias capilares inmediatamente tras conocer el estado de gestación. Además, estudios previos han demostrado un incremento de los requisitos de insulina desde la preconcepción hasta las 36 semanas de gestación, siendo responsables de este incremento la mayor demanda de bolos de insulina durante las comidas y de corrección (31).

Al valorarse los requerimientos de insulina durante el embarazo por periodos se observó un incremento de los requerimientos de insulina total y por kilo de peso de la 1ª a 10ª semana (S) de gestación, un posterior descenso de S11 a S18, y un aumento final de la S18 al parto ( $p < 0,001$ ). Este incrementos y descensos sucesivos han sido descritos previamente, pero nunca en una cohorte exclusiva de pacientes en tratamiento con ISCI lo que permite una mayor exactitud y fiabilidad de los datos obtenidos (4). Estas variaciones bruscas de los requerimientos, especialmente durante las semanas 19 y 24 de gestación, llegan a alcanzar variaciones incluso del 40% de los requerimientos de insulina inmediatamente anteriores y son un buen reflejo de los cambios dinámicos y de la necesidad de un control estricto para adecuar los requerimientos de insulina a los niveles de glucemia plasmática que persigan el mejor control metabólico posible.



Al analizar los requerimientos de insulina durante el embarazo en madres con recién nacidos con macrosomía frente a madres de recién nacidos con normopeso, se observó que estos requerimientos eran superiores durante toda la gestación en el primer grupo y que se modificaban de manera paralela. Son muchas las justificaciones que podrían explicar el mayor requerimiento de insulina en madres con descendencia con macrosomía: obesidad/resistencia de insulina de la madre incluso previa a la gestación, control glucémico más complicado y necesidades de bolos correctores más frecuentes, entre otros. En cualquier caso, los mayores requerimientos de insulina perseguirían normalizar los niveles de glucemia materna para intentar evitar un hiperinsulinismo fetal que favoreciese el crecimiento fetal y la consiguiente macrosomía. Sin embargo, los mayores requerimientos de insulina favorecerían el aumento de peso materno durante la gestación cerrando el círculo vicioso que se autoperpetuaría (25).

## **CONCLUSIONES**

La tasa de complicaciones materno-fetales sigue siendo elevada en la población evaluada a pesar de un buen control metabólico global; si bien los resultados son semejantes a otras series publicadas.

Existe una correlación entre el control metabólico y la disminución de eventos perinatales, por lo que es preciso una intervención multidisciplinar en el manejo de la Diabetes mellitus tipo 1.

En la comparación del tratamiento de ISCI frente a MDI, en las gestantes tratadas con ISCI a pesar de una HbA1c mejor al inicio del embarazo, estas diferencias se van atenuando hasta igualarse a lo largo del segundo y tercer trimestre del embarazo.

Los requerimientos de insulina durante la gestación en DM1 en tratamiento con ISCI se modifican de manera dinámica y paralela en tres periodos diferenciados, de manera independiente a los resultados neonatales posteriores.

A pesar del tratamiento con ISCI y seguimiento en consulta pregestacional la tasa de macrosomía es elevada siendo necesaria nuevos abordajes de tratamiento.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Denice S Feig, Lois E Donovan, Rosa Corcoy, Kellie E Murphy, Stephanie A Arniel, Katherine F Hunt, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017 Nov 25;390:2347–59.
2. Guerin A, Nisenbaum, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30(7):1920–5.
3. Morrens A, Verhaeghe J, Vanhole C, Devlieger R, Mathieu C, Berhalima K. Risk factors for large-for-gestational age infants in pregnant women with type 1 diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 Jul 15;16(1):162.
4. A. García-Patterson, I. Gich, S. B. Amini, P. M. Catalano, A. de Leiva, R. Corcoy. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia*. 2010 Mar;53(3):446–51.
5. Wahabi HA, Alzeidan RA, Esmaeil SA. Pre-pregnancy care for women with pre-gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2012 Sep 17;12:792.
6. Murphy HR, Roland JM, Skinner TC, Simmons D, Gurnell E, Morrish NJ, et al. Effectiveness of a regional prepregnancy care program in women with type 1 and type 2 diabetes: benefits beyond glycemic control. *Diabetes Care*. 2010 Dec;33(12):2514–20.
7. Goudie RJ, Luna D, Hovorka R, Murphy HR. Pharmacokinetics of insulin aspart in pregnant women with type 1 diabetes: every day is different. *Diabetes Care*. 2014 Jun;37(6):e121–2.
8. Murphy HR, Elleri D, Allen JM, Harris J, Simmons D, Rayman G, et al. Pathophysiology of postprandial hyperglycaemia in women with type 1 diabetes during pregnancy. *Diabetologia*. 2012;55(2):282–93.
9. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Damm P, Mathiensen ER. Hypoglycaemia during pregnancy in women with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2012 May;29(5):558–66.
10. Przemyslaw M Rys, Agnieszka H Ludwig-Slom. 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. *European J Endocrinol*. 2018 May;178(5):545–63.
11. Murphy HR, Rayman G, Dunffield K, Lewis KS, Kelly S, Johal B, et al. Changes in the glycemic profiles of women with type 1 and type 2 diabetes during pregnancy. *Diabetes Care*. 2007;30(11):2785–91.
12. Earle S, Tariq A, Komaromy C, Lloyd CE, Karamat MA, Webb J, et al. Preconception care of women with type 1 or type 2 diabetes mellitus: a mixed-methods study exploring uptake of preconception care. *Health Technol Assess*. 2017 Mar;21(14):1–130.

13. Nina Bonne Eriksen, Peter Damm, Elisabeth R Mathiesen, Lene Ringholm. The prevalence of congenital malformations is still higher in pregnant women with pregestational diabetes despite near-normal HbA1c: a literature review. *J Matern – Fetal Neonatal Med.* 2019 Apr;32(8):1225–9.
14. Ehrenberg HM, Durnwald CP, Catalano P, Mercer BM. The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Sep;191(3):969–74.
15. Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M, et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care.* 2004 Dec;27(12):2819–23.
16. Al-Qahtani S, Heath A, Quenby S, Dawood F, Floyd R, Burdyga T et al. Diabetes is associated with impairment of uterine contractility and high Caesarean section rate. *Diabetologia.* 2012 Feb;55(2):489–98.
17. Isir Gülizar, Üzun Çilingir. Pregnancy Outcomes in Women with Strictly Controlled Type 1 Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018 Dec;22(6):798–800.
18. Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Endocrinol Copenh.* 1954;16(4):330–42.
19. D. Vejrazkova, P. Lukasova, M. Vankova, O. Bradnova, G. Vacinova, J. Vcelak, et al. Gestational diabetes - metabolic risks of adult women with respect to birth weight. *Physiol Res.* 2015;64(Suppl 2):135–45.
20. McGrath RT, Glastras SJ, Hocking SL, Fulcher GR. Large-for-Gestational-Age Neonates in Type 1 Diabetes and Pregnancy: Contribution of Factors Beyond Hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2018 Aug;41(8):1821–8.
21. Cyganek K, Skupien J, Katra B, Hebda-Szydło A, Janas I, Trznadel-Morawska I, et al. Risk of macrosomia remains glucose-dependent in a cohort of women with pregestational type 1 diabetes and good glycemic control. *Endocrine.* 2017 Feb;55(2):447–55.
22. Nielsen LR, Ekblom P, Damm P, Glümer C, Frandsen MM, Jørgensen DM, et al. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care.* 2004 May;27(5):1200–1.
23. Damm P, Mersebach H, Råstam J, Kaaja R, Hod M, McCance DR, et al. Poor pregnancy outcome in women with type 1 diabetes is predicted by elevated HbA1c and spikes of high glucose values in the third trimester. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Jan;27(2):149–54.
24. Päivi Kekäläinen, Mari Juuti, Tiina Walle, Tiina Laatikainen. 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.* 2016 Mar;18(3):144–50.
25. Urszula Mantaj, Paweł Gutaj, Katarzyna Ozegowska, Agnieszka Zawiejska, Katarzyna Wroblewska-Seniuk, Danuta Olejniczak, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion reduces neonatal risk in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Ginekol Pol.* 2019;90(3):154–60.

26. 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.* 2011 Nov;37(5):426–31.
27. 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 Technol Ther.* 2017 May;19(5):280–7.
28. Mello G, Biagioni S, Ottanelli S, Nardini C, Tredici Z, Serena C, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple daily injections (MDI) of rapid-acting insulin analogues and detemir in type 1 diabetic (T1D) pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Feb;28(3):276–80.
29. K. J. Neff, R. Forde, C. Gavin, M. M. Byrne, R. G. R. Firth, S. Daly, 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.* 2014 Sep;183(3):397–403.
30. M. Giménez, I. Conget, J. Nicolau, A. Pericot, I. Levy. Outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes intensively treated with continuous subcutaneous insulin infusion or conventional therapy. A case-control study. *Acta Diabetol.* 2007 Mar;44(1):34–7.
31. Roeder HA, Moore TR, Ramos GA. Insulin pump dosing across gestation in women with well-controlled type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Oct;207(4):324 e1–5.

## PÓSTER EN MINIATURA



# EVALUACIÓN DEL CONTROL METABÓLICO, RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES EN MUJERES CON DIABETES PREGESTACIONAL.



Arribas Arribas, Clara – García Martín, Sandra – Díaz Soto, Gonzalo

Grado en Medicina. Universidad de Valladolid, Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

**INTRODUCCIÓN:** la diabetes es la complicación metabólica más frecuente durante el embarazo y con mayor impacto sobre la gestación y los resultados perinatales. La evolución de la diabetes tipo 1 durante el embarazo se asocia a importantes cambios de requerimientos de insulina y un control inadecuado se relaciona con el incremento de complicaciones materno-fetales.

**OBJETIVO:** describir el control glucémico y las complicaciones metabólicas, obstétricas y fetales asociadas a la diabetes tipo 1 pregestacional (DM1) en una cohorte de DM1 en seguimiento en la consulta pregestacional. Evaluar los resultados obstétricos y perinatales en función del tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI) o sistemas de infusión subcutánea de insulina (ISCI). Por último, evaluar las modificaciones de los requerimientos de insulina durante el embarazo.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohortes retrospectivo en todas las mujeres gestantes con DM1 atendidas durante el periodo 2010-2018 en consulta pregestacional en tratamiento con ISCI y MDI. Se recogieron datos del control glucémico, modificaciones de requerimientos de insulina y perinatales en la consulta pregestacional y de manera semanal a lo largo de la gestación. Se recogieron datos de los resultados perinatales al inicio, trimestralmente y tras el parto

### RESULTADOS

Entre 2010-2018 fueron atendidas 39 gestantes con DM1, de las cuales el 46,1% recibieron tratamiento con infusor subcutáneo de insulina (ISCI). La edad media de las pacientes era de 32,43 [DS 5,26] años y presentaban una evolución media de la diabetes de 14,21 [DS 8,09] años.

Al evaluar las 18 gestantes con DM1 en tratamiento con ISCI en consulta pregestacional. La edad media de las pacientes era de 31,23 [DS 4,31] años y presentaban una evolución media de la diabetes 16,65 [DS 8,36] años.

COMPLICACIONES MATERNAS	
Polihidramnios	2,6%
Preeclampsia	20,5%
Infecciones genitourinarias	28,2%
Complicaciones microvasculares	28,2%
Cesárea	61,5%
COMPLICACIONES DEL RECIÉN NACIDO	
Pretérminos	30,85%
Macrosomía	33,3%
Retraso del crecimiento intrauterino (CIR)	10,3%
Hipoglucemia	42,4%
Hipocalcemia	6,1%
Poliglobulia	15,2%
Ictericia	36,4%
Distress respiratorio	33,3%

Tabla 1. Complicaciones maternas y del recién nacido en DM1 pregestacional

	MDI	ISCI	p-Valor
CIR	0%	25%	p<0,05
Preeclampsia	9,5%	37,5%	p=0,05
Nivel	Al inicio 7,5 [DS 1,3]	7,0 [DS 1,3]	p=0,11
HbA1c	1º trimestre 7,2 [DS 1,2]	6,6 [DS 0,9]	p=0,09
	2º trimestre 6,5 [DS 0,6]	6,2 [DS 0,4]	ns
	3º trimestre 6,4 [DS 0,7]	6,2 [DS 0,7]	ns

Tabla 2. Tabla comparativa entre las diferentes modalidades de tratamiento en DM1 pregestacional

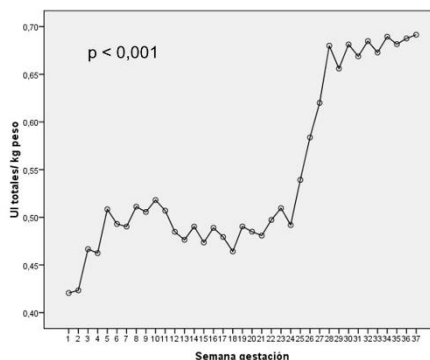


Figura 1:

Requerimientos de insulina total por kilogramo de peso en cada semana de gestación. ( $p < 0,001$ )

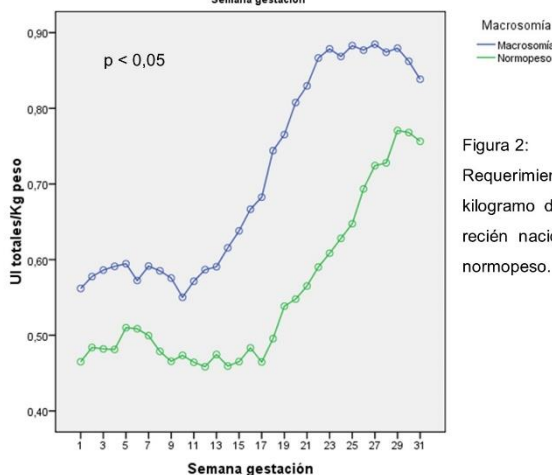


Figura 2:

Requerimientos de insulina total por kilogramo de peso en madres con recién nacidos con macrosomía y normopeso. ( $p < 0,05$ ).

### CONCLUSIONES

- La tasa de complicaciones materno-fetales sigue siendo elevada en la población evaluada a pesar de un buen control metabólico global; si bien los resultados son semejantes a otras series publicadas.
- Existe una correlación entre el control metabólico y la disminución de eventos perinatales, por lo que es preciso una intervención multidisciplinar en el manejo de la Diabetes mellitus tipo 1.
- En la comparación del tratamiento de ISCI frente a MDI, en las gestantes tratadas con ISCI a pesar de iniciar con una HbA1c mejor al inicio del embarazo, estas diferencias se van atenuando hasta igualarse a lo largo del segundo y tercer trimestre del embarazo.
- Los requerimientos de insulina durante la gestación en DM1 en tratamiento con ISCI se modifican de manera dinámica y paralela en tres periodos diferenciados, de manera independiente a los resultados neonatales posteriores.