

REVISIÓN

Actualización en el tratamiento insulínico y la monitorización de la glucosa en gestantes con diabetes tipo 1



Judit Amigó^{a,*} y Rosa Corcoy^{b,c,d}

^a Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^c Institut de Recerca, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Instituto de Salud Carlos III, CIBER-BBN, Madrid, España

Recibido el 10 de mayo de 2021; aceptado el 15 de septiembre de 2021

Disponible en Internet el 3 de noviembre de 2021

PALABRAS CLAVE

DM1;
Gestación;
Monitorización;
Insulina;
Tecnología

Resumen La relevancia de la diabetes tipo 1 durante a la gestación deriva de su impacto en la salud de madre e hijo y de una prevalencia en aumento. El mayor riesgo se debe en gran medida al grado de control glucémico durante el embarazo. Por su parte, el tratamiento supone un reto, ya que a los objetivos de control más estrictos se le suman las modificaciones en los requerimientos de insulina debido a los cambios hormonales y de citocinas. Ante la reciente aparición de nuevos análogos de insulina ultrarrápida y basal y la constante evolución de la tecnología para el tratamiento de las personas con diabetes, revisamos estos aspectos en relación al tratamiento de las mujeres con diabetes tipo 1 bajo la perspectiva de embarazo. © 2021 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

T1DM;
Pregnancy;
Monitoring;
Insulin;
Technology

Type 1 diabetes and pregnancy: an update on glucose monitoring and insulin treatment

Abstract The relevance of type 1 diabetes during pregnancy stems from its impact on the health of mother and offspring and its increasing prevalence. Glycemic control during pregnancy is one of the main risk factors for adverse events. Besides, treatment becomes a major challenge not only due to the modifications in insulin requirements due to changes in hormones and cytokines but also to the stricter control targets. Given the recent appearance of new

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juditamigo@gmail.com (J. Amigó).

ultra-rapid and basal insulin analogues and the constant evolution of technology to treat people with diabetes, we review these aspects in relation to the treatment of women with type 1 diabetes during pregnancy.

© 2021 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La prevalencia de diabetes pregestacional ha aumentado en nuestro entorno en los últimos años¹. Específicamente, por lo que se refiere a diabetes tipo 1 (DM1), en artículos recientes la prevalencia aumentó de 0,14% hasta 0,20% entre 2006 y 2015 en población catalana¹ y de 0,18% en 2009 a 0,24% en 2015 en población española².

La diabetes favorece la presentación de complicaciones en la mujer embarazada y en el feto o recién nacido en relación con la exposición a hiperglucemia durante la gestación. Al mismo tiempo, la propia enfermedad y las complicaciones asociadas se pueden ver afectadas por los cambios fisiológicos de las diferentes etapas de la gestación³. En este contexto, los nuevos dispositivos para la monitorización de la glucosa materna así como las insulinas de nueva generación aparecen como aliados para enfrentarnos al reto que aún hoy en día supone el manejo de estas pacientes.

Control metabólico y embarazo

La mayoría de las guías clínicas e internacionales recomiendan como objetivo para el primer trimestre de embarazo una HbA_{1c} < 6,5%^{3,4}, poniendo de manifiesto la importancia del control pregestacional. Los niveles de HbA_{1c} periconcepcionales se asocian directamente con la frecuencia de malformaciones congénitas. Así una concentración de HbA_{1c} < 6,5% se asocia a un riesgo de malformaciones discretamente más alto que el observado en las gestaciones no complicadas por diabetes mientras que una HbA_{1c} > = a 10% se asocia a un riesgo de malformaciones del 20-25%³. Las más frecuentes son las cardíacas, renales y defectos del tubo neural. El mayor riesgo de aborto que presentan las mujeres con diabetes se ha atribuido al mayor riesgo de dismorfogénesis fetal en relación con la hiperglucemia, y también a insuficiencia útero-placentaria y factores inmunológicos³.

La cifra objetivo de HbA_{1c} disminuye durante la gestación teniendo en cuenta la menor frecuencia de eventos adversos fetales en pacientes con HbA_{1c} < 6% en estudios observacionales. Así, la American Diabetes Association (ADA) recomienda alcanzar en segundo y tercer trimestre una HbA_{1c} < 6% ya que tiene asociada menor prevalencia de recién nacidos grandes para la edad gestacional (GEG), parto pretérmino y preeclampsia, si se puede alcanzar de forma segura⁴. Por los riesgos asociados a hipoglucemias graves, el objetivo de HbA_{1c} se puede relajar a 6-7% en las pacientes que las presentan. Por otro lado, la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomienda mantener durante toda la gestación el mismo objetivo de HbA_{1c} < 6,5% si se puede alcanzar sin presentar hipoglucemias problemáticas (definidas como > = 2 episodios

anuales de hipoglucemia grave o un episodio acompañado de pérdida de sintomatología o de labilidad importante, gran temor o comportamiento inadaptado)⁵.

Coincidiendo con que durante el embarazo se desea un control glucémico lo más normal posible, los cambios fisiológicos que conlleva la gestación afectan el control glucémico dificultando su estabilidad: además del efecto hiperglucemiante por el aumento de hormonas diabetógenas (cortisol, gonadotropina coriónica) y citocinas (factor de necrosis tumoral, leptina)⁶, el embarazo puede incrementar la frecuencia de hipoglucemias y su percepción⁷. La traducción de estos cambios en requerimientos de insulina es un aumento de necesidades en las primeras semanas (con un máximo alrededor de la semana 9), seguido de disminución de necesidades (con un nadir alrededor de la semana 16) que se atribuye a una disminución de la progesterona y hormonas tiroideas junto a un posible aumento de los niveles de péptido C⁸⁻¹⁰. Durante la segunda mitad de la gestación los requerimientos aumentan progresivamente sobre todo entre las semanas 28 y 32 con un pico alrededor de la semana 37⁸. Como ya se ha comentado, el aumento de requerimientos es multifactorial: por cambio en concentración de hormonas, citocinas⁶, y posiblemente de otros factores como los exosomas circulantes^{6,11}. Al final del tercer trimestre pueden disminuir los requerimientos insulínicos^{3,8}. Esta disminución se ha atribuido a insuficiencia placentaria aunque no existe unanimidad en las limitadas referencias de las que disponemos.

En mujeres con DM1, los estudios iniciales de McManus¹² y Steel¹³ no observaron diferencias en resultados perinatales. En el estudio posterior de Achong et al.¹⁴: los recién nacidos de mujeres que presentaron una disminución en las necesidades de insulina al final de la gestación > = 15%, presentaron con más frecuencia un Apgar bajo a los 5 min pero tuvieron menos necesidad de ingreso en UCI neonatal. En cambio, sí se han observado diferencias en los dos estudios de Padmanabhan, retrospectivo¹⁵ y prospectivo¹⁶ respectivamente. Las gestantes con una disminución de requerimientos insulínicos > = 15% después del pico, cuadruplicaron la frecuencia del resultado combinado indicativo de disfunción placentaria¹⁶. En el estudio prospectivo, los resultados desfavorables fueron sobre todo a expensas de preeclampsia (OR 6,76) y el grupo con disminución de requerimientos mostraba una expresión alterada de los factores placentarios antiangiogénicos (pero no de hormonas o citocinas)¹⁶. Sin embargo, en estos dos estudios, dos tercios de las mujeres tenían DM2 y un subgrupo estaba tratado con metformina, por lo que sería deseable la confirmación de los resultados en mujeres con DM1 y preferiblemente en otros ámbitos geográficos.

Inmediatamente después del parto, se produce un aumento de la sensibilidad de insulina tras la expulsión de la placenta³, aunque el marcado cambio de sensibilidad no se ha podido relacionar con el cambio de peso, lípidos, adipocinas o citocinas¹⁷. Como consecuencia, los requerimientos de insulina en el posparto inmediato disminuyen hasta \simeq el 50% de las necesidades pregestación por lo que es necesario reducir las dosis de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia³.

La disminución de los requerimientos insulínicos posparto en mujeres con DM1 se presenta independientemente del tipo de insulino terapia. El retorno a la dosis de insulina pregestación se produce gradualmente entre 6-8 semanas después del parto, aunque puede tardar hasta 4 meses. La reducción de necesidades de insulina es más marcada en las mujeres con DM1 que realizan lactancia materna¹⁸.

Aunque existen barreras que dificultan la realización de lactancia materna en mujeres DM1, son conocidos los beneficios que aporta para el recién nacido y la madre¹⁹. En mujeres con DM1 ha demostrado reducir la variabilidad glucémica en comparación con las madres con diabetes que utilizan lactancia artificial²⁰. Dado que los objetivos glucémicos son los mismos que en otras personas con DM1, se deben realizar cambios en el tratamiento ante la disminución de requerimientos insulínicos, que además son hasta un 36% más bajos en comparación con mujeres que no realizan lactancia materna²¹. Un grupo de 13 mujeres usuarias de bombas Medtronic 554/754/640G, Animas y Accu-check Insight que realizaban ingesta de hidratos de carbono de 210 gramos/día y lactancia materna precisaron un descenso de 14% de tasa basal y un aumento de 10% de ratio carbohidrato/insulina respecto a antes de la gestación²². Durante los 6 primeros meses posparto estuvieron un 70,8% en el rango objetivo (72-180 mg/dl) y un 3,8% por debajo de 72 mg/dl. Los parámetros de la bomba casi no apreciaron ajustes entre los meses uno y seis después del parto²².

La cetogénesis se ve incrementada en el embarazo especialmente en el tercer trimestre como fuente de energía alternativa para el feto²³. El cerebro, riñón e hígado del feto contienen enzimas capaces de metabolizar las cetonas²³. La recomendación de evitar cetogénesis durante la gestación, se basa en la asociación entre elevación de cuerpos cetónicos maternos y disminución del cociente intelectual de la descendencia²⁴ aunque esta asociación no se ha demostrado de forma consistente. Queda, por lo tanto, la duda sobre cuál es el nivel fisiológico de cuerpos cetónicos en gestación y si su aumento progresivo puede ser dañino para el feto no solo a nivel cerebral sino también incrementando el riesgo de desaceleración de frecuencia cardíaca y oligoamnios²³. Además de otros interrogantes sobre la relevancia de los cuerpos cetónicos durante la gestación, su determinación ha cobrado más importancia recientemente por la mayor utilización de dietas bajas en hidratos de carbono y por las diferencias entre métodos que utilizan sangre y orina para su monitorización²³.

Monitorización domiciliaria del control de la diabetes

Los objetivos en automonitorización de glucemia capilar (AMGC) recomendados por la ADA⁴ y seguidos ampliamente

Tabla 1 Objetivos de control metabólico gestacional

Glucemia capilar preprandial 70-95 mg/dl
Glucemia capilar 1 h posprandial 110-140 mg/dl
Glucemia capilar 2 h posprandial 100-120 mg/dl
TIR 63-140 mg/dl > 70%
TBR < 63 mg/dl < 4%
TAR > 140 mg/dl < 25%
Ausencia de hipoglucemias significativas y cuerpos cetónicos
TIR: tiempo en rango (<i>Time In Range</i>); TBR: tiempo bajo rango (<i>Time Below Range</i>); TAR: tiempo sobre rango (<i>Time Above Range</i>).
Adaptado de la American Diabetes Association 2021 ⁴ .

son los que se indican en la [tabla 1](#). Se han incluido también los objetivos de monitorización continua de glucosa (MCG)²⁵ y cuerpos cetónicos²³.

Existe consenso entre las diferentes sociedades en que la recomendación de AMGC en gestantes con DM1 debe incluir mediciones preprandiales (para poder incluir dosis de insulina correctora), posprandiales (para valorar y potencialmente corregir las excursiones glucémicas) y nocturnas (para valorar si las cifras están en el rango deseado)^{4,18}.

En la [tabla 2](#) se recogen las recomendaciones de diferentes guías sobre las circunstancias y momentos de realización de AMGC y determinación de cuerpos cetónicos en gestación.

Monitorización continua de glucosa

La MCG es una tecnología relativamente reciente que mide la glucosa de forma continua en el tejido intersticial y que en los últimos años ha demostrado ampliamente su beneficio para las personas con diabetes, especialmente tipo 1. Existen dos modalidades: el sistema en tiempo real (MCG-tr) que facilita información al paciente en todo momento y que puede requerir o no calibración mediante controles de glucemia capilar y el sistema flash o intermitente (MFG) que no requiere calibración y proporciona la lectura siempre que la paciente aproxime el receptor al sensor. Durante el embarazo, tanto los objetivos de control glucémico estricto como la constante modificación de los requerimientos insulínicos, demandan un aumento de información de glucosa y hacen que la MCG sea una herramienta muy útil^{5,18}.

Fiabilidad de los sistemas de MCG en gestación

El primer dispositivo de MCG-tr comercializado fue Guardian REAL Time en 2006, que ha derivado en la aparición de Guardian Sensor 3 con resultados de precisión mucho mejores. La *Mean Absolute Relative Difference* (MARD) de Guardian Sensor 3 es 10,5% en abdomen calibrando dos veces al día y 9,5% calibrando 3-4 veces al día mientras que en brazo las cifras son 9,1% y 8,7% respectivamente. No hay datos específicos en gestación por lo que se asumen los mismos parámetros²⁶. En 2020 se publicó el estudio de fiabilidad en gestación del sistema MCG-tr Dexcom G6[®] y la correspondiente aprobación para su utilización durante el embarazo. Se estudiaron 32 gestantes con DM1, diabetes tipo 2 (DM2) o

Tabla 2 Recomendaciones sobre frecuencia de monitorización de glucemia capilar y cuerpos cetónicos en gestantes con DM1 en diferentes guías de práctica clínica

Monitorización	Diabetes Canada (2018) ¹⁸	NICE (2020) ⁵	GEDE (2020) ³	ADA (2021) ⁴
AMGC	Preprandial + posprandial	Basal + preprandial + 1h posprandial + nocturna diarias	3 preprandiales + 3 posprandiales diarias +- nocturna	Basal + preprandiales + posprandial
Cuerpos cetónicos	No se mencionan	Cetonemia si hiperglucemia o malestar	Cetonuria basal y si glucemia capilar >200 mg/dl	Disponer de tiras reactivas

ADA: American Diabetes Association; AMGC: automonitorización glucemia capilar; GEDE: Grupo Español de Diabetes y Embarazo; NICE: National Institute for Health and Care Excellence.

diabetes gestacional en segundo o tercer trimestre de embarazo. En comparación con el método de referencia 92,5% de los valores MCG estaban \pm 20%/20 mg/dl. La MARD global fue 10,3% y según la localización utilizada 11,5% en abdomen, 11,2% en la parte superior de la nalga y 8,7% en la parte superior del brazo²⁷.

En cuanto al sistema de MFG Freestyle Libre® (Abbott), su fiabilidad en la medición de glucosa es razonable para uso en gestantes con DM1, DM2 y diabetes gestacional independientemente del tratamiento recibido y otros parámetros como la edad o el índice de masa corporal²⁸. El estudio de Scott supuso también la aprobación de su uso para gestación. En este estudio publicado en 2018 la MARD global fue de 11,8%. Para valores < 5,6 mmol/l (100 mg/dl) la *Mean Absolute Difference* fue 0,53 mmol/l (9,6 mg/dl) mientras que para valores de > 5,6 mmol/l (100 mg/dl) la MARD fue de 11,7%²⁸. No hubo ningún efecto adverso derivado del uso del dispositivo²⁸. Es preciso comentar que actualmente la versión 2 del dispositivo FSL dispone de alarmas para hipoglucemia e hiperglucemia compartiendo esta característica con la MCG-tr pero no dispone de alarmas predictivas de eventos de hipo- e hiperglucemia como esta última.

FreeStyle Libre® y Dexcom G6® comparten la posibilidad de uso no adyuvante (sin necesidad de calibración) mientras el sistema Medtronic sí la requiere. Sin embargo, no hay datos de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre el efecto del uso de estos dos sistemas en comparación con AMGC® sobre el control glucémico y los resultados perinatales. La MCG-tr GlucoMen Day® de Menarini y el sistema implantable Eversense® de Sensionics no disponen de datos de fiabilidad ni indicación para gestación. En la [tabla 3](#) se resumen los principales sensores y terapias asociadas comercializados en España y su indicación en relación con gestación.

Los estudios cara a cara de diferentes sistemas son escasos, y más en gestación. Es por tanto de destacar la reciente publicación de un artículo²⁹ que compara MFG Freestyle Libre® con MCG-tr de Medtronic (Envision® Pro) durante 7 días en el primer trimestre de gestación. La glucosa media medida con los dos dispositivos era similar, pero las lecturas de MFG Freestyle Libre® eran más altas en el período de 24 h y más bajas durante el período nocturno (TBR 6,5% vs. 0%), con lo que los ajustes para prevención de hipoglucemias pueden variar claramente según el método utilizado.

Estudios más relevantes y guías de práctica clínica

La literatura sobre este tema es limitada y relativamente reciente. Existen dos grandes ensayos clínicos que comparan uso de MCG-tr con AMGC en gestación que se ven reflejados en la [tabla 4](#) y un metanálisis realizado con los datos de los mismos.

Secher et al. publicaron en 2013 un estudio en que la población diana eran mujeres con diabetes pregestacional y embarazo único de menos de 14 semanas. Se aleatorizaron a AMGC con o sin MCG-tr intermitente (Guardian RT®)³⁰. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a control glucémico ni en resultados maternos ni neonatales³⁰.

Feig et al. publicaron en 2017 un estudio titulado Continuous Glucose Monitoring in Women with Type 1 Diabetes in Pregnancy (CONCEPTT)³¹ compuesto de dos ensayos clínicos aleatorizados. Se incluyeron únicamente mujeres con DM1 (215 embarazadas y 110 planificando embarazo) aleatorizadas a AMGC control glucémico capilar con o sin MCG-tr asociada. Este estudio demostró en el ECA realizado en gestantes una leve mejoría en HbA_{1c} (-0,19%), mejoría de las métricas a las 34-35 semanas (aumento del TIR [68 vs. 61%] y disminución del TAR [27 vs. 32%]), número de hipoglucemias graves similar y mejoría de resultados neonatales: menos neonatos GEG 53 vs. 69%, OR 0,51 (IC 95% 0,28-0,90), menos ingresos en intensivos neonatales, menos hipoglucemias neonatales con necesidad de tratamiento con glucosa endovenosa y reducción de la estancia en el hospital del neonato³¹. No se observaron diferencias en el ECA dirigido a pacientes con seguimiento pregestacional. Este estudio multicéntrico concluye recomendando el uso de MCG para todas las gestantes con DM1³¹. A finales de 2020 la NICE redactó un documento de evidencias incluyendo un metanálisis de los resultados de los dos ECA comentados anteriormente³². Este metanálisis destaca que, aunque la evidencia es pequeña y varía en grado de calidad, es significativamente favorable para MCG-tr en comparación a AMGC en términos de TIR (diferencia de medias 7% [IC 95% 2,57-11,43]); HbA_{1c} (diferencia de medias -0,18% [-0,36 - 0,00]); HbA_{1c} < 6,5% (RR 1,27 [1-1,62]), parto por cesárea (RR 0,82 [0,69-0,99]), hipoglucemia neonatal (RR 0,54 [0,31-0,94]) e ingreso en intensivos neonatales >24 h (RR 0,63 [0,42-0,93])³².

Tabla 3 Principales sistemas de MCG y BICI comercializados en España y su indicación en gestación

MCG	Indicación en gestación	Insulinoterapia
FreeStyle Libre 2 [®]	Sí	MDI BICI (no integrado)
Enlite Connect 3 [®]	Sí	MDI BICI (preferiblemente como sistema integrado Medtronic Minimed 640G [®])*
Dexcom G6 [®]	Sí	MDI BICI (preferiblemente con Tandem-t:slim x2 [®] como sistema integrado Basal-IQ)*
GlucoMen Day [®] Eversense [®]	No Se puede considerar su uso fuera de indicación en caso de alergia a FreeStyle Libre [®] , Enlite Connect [®] y Dexcom [®]	MDI BICI (no integrado)

BICI: bomba de infusión continua de insulina; MCG: monitorización continua de glucosa; MDI: múltiples dosis de insulina.

* Los sistemas de asa cerrada híbridos Medtronic Minimed 670G[®] y 780G[®] y el sistema Control-IQ que utiliza Dexcom G6[®] y Tandem-t:slim x2[®] no tienen indicación para gestación.

Tabla 4 Beneficios observados en ensayos clínicos de MCG-tr en gestantes con diabetes tipo 1

	Secher 2013 ³⁰	Feig 2017 ³¹
Tipo de estudio	ECA	ECA
Grupo control	AMGC	AMGC
Grupo intervención	MCG-rt intermitente (Guardian RT [®])	MCG-tr (Guardian RT [®])
Resultados maternos	NS	TIR (%): diferencia de medias 7 (2,57-11,43)* HbA _{1c} (%): diferencia de medias -0,18 (-0,36 - 0,00)* HbA _{1c} < 6,5% (n): RR 1,27 (1-1,62)*
Resultados fetales	NS	Hipoglucemia neonatal: RR 0,54 (0,31-0,94)* UCI neonatal >24h: RR 0,63 (0,42-0,93)* GEG: RR 0,77 (0,61-0,96)*

En el texto se describe el metanálisis de los resultados.

AMGC: automonitorización glucemia capilar; ECA: ensayo clínico aleatorizado; GEG: recién nacido grande para edad gestacional; MCG-rt: monitorización continua de glucosa en tiempo real; MFG: monitorización flash de glucosa; NS: no significativo; TIR: tiempo en rango; UCI: unidad de cuidados intensivos.

* IC 95%.

Por lo que se refiere a las guías de práctica clínica, van actualizando su posicionamiento en cuanto se genera evidencia al respecto del tema.

Diabetes Canada comenta que la MCG puede ayudar a identificar periodos de hipo- e hiperglucemia y objetivar variabilidad glucémica especialmente en mujeres con DM1¹⁸. Esta guía expone los estudios más relevantes realizados sobre MCG en gestación. Hace referencia al estudio de Murphy³³ en que la MCG intermitente y ciega demostró, en mujeres gestantes con DM1 y DM2, mejoría de control glucémico con disminución de HbA_{1c} (5,8% ± 0,6 vs. 6,4% ± 0,7 a las 32-36 semanas) así como reducción de la frecuencia de recién nacidos con peso al nacer superior al percentil 90; odds ratio (OR) 0,36 (IC 95% desde 0,13 hasta 0,98)³³.

Sin embargo, recoge que un efecto beneficioso similar no se objetivó con el uso de MCG-tr intermitente en gestantes con DM1 y DM2 en el estudio de Secher et al.³⁰, diferencia que en parte puede explicarse porque el control glucémico y los resultados perinatales en el grupo control eran mejores que en el estudio anterior. Acaba haciendo referencia al estudio CONCEPTT³¹ antes mencionado. Enumera detalladamente los resultados favorables obtenidos para MCG destacando TIR y resultados neonatales¹⁸.

La guía del Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) coincide en indicar que se ofrecerá MCG-tr o MFG a las mujeres con DM1 y recomendar los objetivos antes indicados³.

En 2015, la guía NICE no recomendaba utilizar MCG de forma sistemática³⁴. Únicamente consideraba potenciales

beneficiarias a las pacientes con hipoglucemias graves y/o con mucha variabilidad glucémica³⁴. En el año 2019, la NICE anunció la revisión de las guías para incluir MCG en gestación teniendo en cuenta el estudio observacional con MCG-tr y MFG³⁵ y el beneficio clínico en madre y recién nacido descrito en los dos ECA con MCG-tr llevados a cabo con el sistema Medtronic^{®30,31}. En la actualización de 2020 se aboga por la MCG-tr de forma universal en gestantes con DM1⁵. En las recomendaciones, se detalla que la MCG-tr se ofrecerá cuando la gestante presente alergia a dispositivos flash, sea usuaria previa de MCG-tr o requiera alarmas predictivas que no ofrece su MFG⁵. También si la gestante elige MCG-tr y es factible presupuestariamente.

Sobre el efecto de MCG en control glucémico, la ADA menciona muy brevemente el estudio CONCEPTT en el que se ha observado reducción de HbA_{1c} sin aumento de tasa de hipoglucemias y mejoría en resultados neonatales⁴. Lo evalúa como evidencia B y remarca que el beneficio se ha objetivado cuando la MCG se ha utilizado asociada a AMGC.

No se dispone de ECA específicos para el período de lactancia, aunque los datos observacionales son satisfactorios. Así p.e. en el estudio de Ringholm donde se utiliza MFG durante los seis meses posparto, el porcentaje de tiempo en hipoglucemia durante la noche era bajo en mujeres que realizaban lactancia materna con ingesta suficiente de hidratos de carbono y reducción adecuada de dosis de insulina³⁶.

Terapia insulínica

Fármaco

En cuanto al tipo de insulina a utilizar se recomienda el uso de insulina humana/análogos de insulina con preferencia por los segundos.

Por lo que se refiere a los análogos rápidos, disponemos de datos de ECA con insulina aspart³⁷ y datos de utilización en práctica clínica o comunicados de seguridad para lispro y glulisina (de esta última en un número limitado de mujeres)³⁸. En el ECA de aspart vs. regular, el control glucémico según HbA_{1c} fue similar, con una menor excursión posprandial en el desayuno y una tendencia a menos hipoglucemias graves y nocturnas con aspart³⁷. La utilización de lispro se ha asociado en estudios observacionales a menor frecuencia de ictericia y mayor frecuencia de recién nacidos GEG en comparación con insulina regular, sin diferencias en control glucémico^{38,39}. En la ficha técnica del fármaco se comenta que los datos sobre la exposición en un amplio número de embarazos no indican ningún efecto adverso de lispro durante el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido⁴⁰.

Se acepta el uso de fast-aspart y lispro U-200 en gestación al tratarse de la misma molécula que aspart y lispro respectivamente. Actualmente se está realizando un ECA (NCT03770767) que compara *fast-aspart* vs. aspart en 220 mujeres con DM1 y DM2 para evaluar su efectividad y seguridad en gestación y lactancia (a destacar que el objetivo primario no es control glucémico materno sino un resultado neonatal, el valor de desviación estándar del peso al nacer).

En cuanto a insulinas basales, en el ECA de detemir vs. NPH, el control glucémico según HbA_{1c} fue similar en ambos grupos y la glucemia basal más baja con detemir⁴¹. Aunque no existen ensayos clínicos realizados con insulina glargina durante la gestación, los resultados de varios metanálisis apoyan su seguridad¹⁸. Asimismo se acepta la utilización de glargina U-300 por tratarse de la misma molécula. En el caso de degludec, se ha publicado un estudio observacional comparando con glargina en un número limitado de pacientes y en el que se han observado algunas diferencias (p.e. HbA_{1c} inicial más alta y duración de gestación más larga en el grupo tratado con degludec, que podrían ser atribuibles al diseño del estudio)⁴². Acaba de finalizar y está pendiente de publicación un ECA en 225 mujeres con DM1 en que se compara la efectividad y seguridad de degludec vs. detemir, en ambos casos en combinación con aspart (NCT03377699).

Globalmente, los datos apuntan a la seguridad de los análogos, con la limitación de que para algunos de ellos los datos solo son observacionales y/o en un número reducido de gestaciones. En cuanto a beneficios, los análogos rápidos requieren menos tiempo de espera antes de la ingesta y tanto rápidos como lentos reducen o tienden a reducir el número de hipoglucemias maternas (datos de ECA/observacionales)^{38,41}.

En las diferentes guías de práctica clínica^{18,34} se recomienda el uso de análogos de insulina rápida (apart/lispro) frente a insulina regular durante la gestación. La ADA no hace mención especial del tipo de insulina. La insulina está presente en la leche materna⁴³ donde es transportada activamente⁴⁴ y se considera que tiene un papel fisiológico en la maduración intestinal del lactante⁴⁵. En consecuencia, la insulina exógena y los análogos también se excretan en leche materna pero su utilización no se considera una contraindicación para la lactancia.

Múltiples dosis vs. bomba de insulina

En cuanto a los principales sistemas de terapia insulínica de los que disponemos, múltiples dosis de insulina (MDI) o bomba subcutánea de insulina (BICI), las publicaciones sobre el tema no demuestran beneficio de BICI durante la gestación, pero es importante destacar que los ECA incluidos son de hace décadas y tanto las bombas como las insulinas utilizadas son poco relevantes para el tratamiento actual⁴⁶. En la revisión sistemática realizada en 2016 por Farrar se analizaron 5 ensayos clínicos unicéntricos italianos (154 gestaciones) publicados en el período comprendido entre 1984-2005 sin objetivar diferencias en cuanto a resultados primarios (cesárea, GEG y mortalidad perinatal) ni tampoco en secundarios aparte de un mayor peso al nacer en los hijos de madres tratadas con BICI. Extrapolar conclusiones es difícil considerando el número limitado de estudios, el tamaño de la muestra y las características de la población incluida⁴⁶. Sin embargo, son varios los estudios de práctica clínica habitual, que documentan una evolución satisfactoria de las gestantes tratadas con BICI vs. MDI, teniendo en cuenta que la evolución de la diabetes es más larga en las primeras. El estudio de Chico et al. incluyó mujeres que habían estado gestantes entre 1984 y 2006 tratadas con MDI o BICI⁴⁷. Las mujeres tratadas con BICI, presentaban mayor duración de la diabetes y diferencias en otros antecedentes

como malformación grave. Los resultados perinatales no difirieron en el análisis bivariante. En el análisis multivariante el uso de BICI se asoció a glucosa media superior en tercer trimestre y los recién nacidos eran con más frecuencia GEG (OR 2,22 [1,066- 0,619])⁴⁷. En el estudio retrospectivo de Kallas-Koeman las mujeres con BICI presentaban una HbA_{1c} inferior durante toda la gestación siendo la diferencia entre estas y las usuarias de MDI de 0,3-0,7%⁴⁸. Las usuarias de bomba presentaban una duración mayor de la diabetes así como mayor tasa de retinopatía y seguimiento pregestacional. No hubo diferencias en la tasa de resultados adversos maternos ni neonatales a excepción de más GEG en pacientes con BICI, diferencia que no se confirmó en el análisis multivariante⁴⁸.

Las nuevas indicaciones de BICI en el seguimiento pregestacional serán, en la línea de lo que dicen las guías NICE⁵, las mujeres en tratamiento con MDI y que no pueden conseguir un control glucémico satisfactorio sin hipoglucemias significativas.

Sistemas integrados

La implementación de la monitorización continua junto con BICI, llamada en inglés *sensor augmented pump therapy* (SAPT), se considera una herramienta útil para el control glucémico en mujeres embarazadas, especialmente aquellas con alto riesgo de hipoglucemia. En 2017 se publicó un estudio observacional prospectivo de mujeres tratadas con SAPT durante el embarazo (Paradigm 722[®] o Paradigm VEO[®] con suspensión por glucosa baja)⁴⁹. Se incluyeron 34 mujeres, 18 iniciaron terapia durante la gestación y 16 ya eran usuarias previas presentando en ambos casos una mejoría de la HbA_{1c} a largo del embarazo y un 66% alcanzó una HbA_{1c} < 6,5% en el tercer trimestre⁴⁹. No hubo diferencias en control glucémico en relación con la suspensión de insulina. En aquellas pacientes con historia previa de hipoglucemia grave o desapercibida, demostró ser una alternativa segura al no presentarse ningún caso de hipoglucemia grave. No hubo diferencia en preeclampsia, prematuridad, hipoglucemia o ingreso en UCI neonatal⁴⁹.

No hay datos específicos para el período posparto.

Sistemas de asa cerrada

Los avances tecnológicos recientes como el sistema híbrido de asa cerrada o *hybrid closed-loop* han demostrado beneficio en adultos y niños con DM1. En 2016 el grupo de Cambridge evaluó el funcionamiento de un algoritmo para infusión automática de insulina durante la noche con objetivo glucémico de 104-131 mg/dl⁵⁰. Trece pacientes en primer y segundo trimestre de embarazo participaron en un estudio cruzado comparando *closed-loop* con SAPT en período nocturno. Los dispositivos usados fueron DANA Diabecare R Insulin Pump (SOOIL)[®] y FreeStyle Navigator II[®] (Abbott). El % de TIR durante la noche aumentó +15,2% (74,7% vs. 59,5%) y disminuyó la media de la glucosa nocturna (119 vs. 133 mg/dl)⁵⁰. Tres años más tarde el mismo grupo publicó datos sobre seguridad y eficacia de *closed-loop* utilizado durante todo el día en un estudio cruzado con SAPT⁵¹. Se observó un TIR similar con ambos sistemas, pero menor tiempo en hipoglucemia con *closed-loop* (1,6 vs.

2,7%) así como menos episodios de hipoglucemia (8 vs. 12,5 de mediana en un período de 28 días)⁵¹.

Los sistemas comerciales son la gran promesa, pero hasta la fecha solo disponemos de la comunicación de casos clínicos con uso de MiniMed 670G[®]. Polsky et al. publicaron recientemente una serie de 3 casos con uso de MiniMed 670G[®] en gestantes, uno de ellos con inicio intragestación, observando mejoría de control glucémico hasta el final de la misma. En los 3 se presentó preeclampsia y recién nacido GEG⁵². En nuestro país se ha descrito recientemente de una gestante que inició terapia con MiniMed 670G[®] con buena evolución de la gestación y logrando TBR <4% al final de esta⁵³. Todos los estudios coinciden también en que se deben realizar ensayos clínicos más prolongados, multicéntricos y aleatorizados para determinar la eficacia de este sistema en gestantes con DM1 y sus efectos en resultados perinatales. En <https://clinicaltrials.gov> están registrados varios ECA para testar MiniMed 670G[®] (PICLS, NCT03774186), MiniMed 780G[®] (CRISTAL, NCT04520971), CamAPS (AiDAPT, NCT04938557) o Control-IQ (CIRCUIT, NCT04902378) y comparar su eficacia y seguridad en gestación vs. SAPT o tratamiento estándar (bomba o MDI). También está registrado un ECA para testar MiniMed 670G[®] vs. SAPT en el período de lactancia (CLIMB, NCT04420728).

Como conclusión, el tratamiento de la gestante con DM1 es complejo tanto por la alteración metabólica como por los objetivos estrictos requeridos durante el embarazo, constituyendo una situación paradigmática para aprovechar los avances tecnológicos en monitorización y administración de insulina. El uso de análogos de insulina rápida frente a insulina regular es preferido por la mayoría de las sociedades científicas al haber obtenido resultados beneficiosos en gestación. En la literatura hay evidencia de grado alto sobre el beneficio que supone la MCG-tr en resultados perinatales, pero faltan ECA sobre sistemas de suministro automático de insulina y nuevos análogos (glargina U300, degludec, fast-aspart), aunque hay algunos en marcha. En los próximos años se producirán cambios importantes en el escenario del tratamiento de la DM1 y esperemos que también en relación con el embarazo.

Conflicto de intereses

J.A. declara no tener ningún conflicto de intereses.

R.C. ha colaborado con Abbott, Ascensia, Medtronic, Menarini, Novo Nordisk, Lilly y Sanofi en forma de consultoría, conferencias u otros.

Bibliografía

- Gortazar L, Goday A, Flores-Le Roux JA, Sarsanedas E, Payà A, Mañé L, et al. Trends in prevalence of pre-existing diabetes and perinatal outcomes: a large, population-based study in Catalonia, Spain, 2006-2015. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1.).
- López-de-Andrés A, Perez-Farinos N, Hernández-Barrera V, Palomar-Gallego MA, Carabantes-Alarcón D, Zamorano-León JJ, et al. A population-based study of diabetes during pregnancy in Spain (2009-2015): Trends in incidence, obstetric interventions, and pregnancy outcomes. *J Clin Med.* 2020;9(2.).
- Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE). Diabetes mellitus y embarazo Guía de práctica clínica actualizada 2020.

- [Internet]. 2020. Disponible en: <https://d2q8uh6bd0ohj9.cloudfront.net/wp-content/uploads/2020/11/26174715/Guia-Diabetes-Mellitus-Embarazo-y-Covid19.Nov-2020.final.pdf>.
4. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 1 de enero de 2021; 44(Supplement 1):S200-10.
 5. National Institute for Health and Care Excellence. *Guideline Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period*. Draft for consultation, September 2020 [Internet]. [consultado 9 May 2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/update/ng3-update-1/documents/draft-guideline>.
 6. Kirwan JP, Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, Challier J-C, Huston-Presley L, Friedman JE, et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes*. 2002;51(7):2207-13.
 7. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Boomsma F, Rehfeld JF, Damm P, et al. Impaired hormonal counterregulation to biochemical hypoglycaemia does not explain the high incidence of severe hypoglycaemia during pregnancy in women with type 1 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013;73(1):67-74.
 8. García-Patterson A, Gich I, Amini SB, Catalano PM, de Leiva A, Corcoy R. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia*. 2010;53(3):446-51.
 9. Ilic S, Jovanovic L, Wollitzer AO. Is the paradoxical first trimester drop in insulin requirement due to an increase in C-peptide concentration in pregnant Type I diabetic women? *Diabetologia*. 2000;43(10):1329-30.
 10. Jovanovic L, Knopp RH, Brown Z, Conley MR, Park E, Mills JL et al. Declining insulin requirement in the late first trimester of diabetic pregnancy. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1130-6.
 11. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of maternal insulin resistance during pregnancy: An updated overview. *J Diabetes Res*. 2019;2019, 5320156.
 12. McManus RM, Ryan EA. Insulin requirements in insulin-dependent and insulin-requiring GDM women during final month of pregnancy. *Diabetes Care*. 1992;15(10):1323-7.
 13. Steel JM, Johnstone FD, Hume R, Mao JH. Insulin requirements during pregnancy in women with type I diabetes. *Obstet Gynecol*. 1994;83(2):253-8.
 14. Achong N, Callaway L, d'Emden M, McIntyre HD, Lust K, Barrett HL. Insulin requirements in late pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: a retrospective review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;98(3):414-21.
 15. Padmanabhan S, McLean M, Cheung NW. Falling insulin requirements are associated with adverse obstetric outcomes in women with preexisting diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2685-92.
 16. Padmanabhan S, Lee VW, Mclean M, Athayde N, Lanzarone V, Khoshnow Q, et al. The Association of Falling Insulin Requirements With Maternal Biomarkers and Placental Dysfunction: A Prospective Study of Women With Preexisting Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2017;40(10):1323-30.
 17. Waters TP, Kim SY, Sharma AJ, Schnellinger P, Bobo JK, Woodruff RT, et al. Longitudinal changes in glucose metabolism in women with gestational diabetes, from late pregnancy to the postpartum period. *Diabetologia*. 2020;63(2):385-94.
 18. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, et al. *Diabetes and Pregnancy*. *Can J Diabetes*. abril de 2018;42 Suppl 1:S255-82.
 19. Sparud-Lundin C, Wennergren M, Elfvin A, Berg M. Breastfeeding in women with type 1 diabetes: Exploration of predictive factors. *Diabetes Care*. 2011;34(2):296-301.
 20. Achong N, McIntyre HD, Callaway L, Duncan EL. Glycaemic behaviour during breastfeeding in women with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2016;33(7):947-55.
 21. Ringholm L, Stougaard EB, Nørgaard SK, Damm P, Mathiesen ER. Diabetes management during breastfeeding in women with type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2020;20(8):34.
 22. Nørgaard SK, Nørgaard K, Roskjær AB, Mathiesen ER, Ringholm L. Insulin pump settings during breastfeeding in women with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(4):314-20.
 23. Tanner HL, Dekker Nitert M, Callaway LK, Barrett HL. Ketones in pregnancy: Why is it considered necessary to avoid them and what is the evidence behind their perceived risk? *Diabetes Care*. 2021;44(1):280-9.
 24. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med*. 1991;325(13):911-6.
 25. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-603.
 26. GuardianTM Sensor (3) Performance [Internet]. [consultado 5 May 2021]. Disponible en: https://www.medtronicdiabetes.com/sites/default/files/library/download-library/user-guides/MP6026113-2AF1DOC_A.FINAL.pdf.
 27. Castorino K, Polsky S, O'Malley G, Levister C, Nelson K, Farfan C, et al. Performance of the dexcom g6 continuous glucose monitoring system in pregnant women with diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(12):943-7.
 28. Scott EM, Bilous RW, Kautzky-Willer A. Accuracy, user acceptability, and safety evaluation for the freestyle libre flash glucose monitoring system when used by pregnant women with diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(3):180-8.
 29. Nørgaard SK, Mathiesen ER, Nørgaard K, Ringholm L. Comparison of Glycemic Metrics Measured Simultaneously by Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring and Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2021.
 30. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, Damm P, Mathiesen ER. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1877-83.
 31. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10110):2347-59.
 32. NICE. *Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period*. Evidence reviews for continuous glucose monitoring (NICE guideline NG3). Draft for Consultation. 2020; Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/evidence/a-evidence-reviews-for-continuous-glucose-monitoring-pdf-8955770797>.
 33. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ*. 2008;337:a1680.
 34. NICE. National Institution for Care and Excellence (NICE) guideline. *Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period*. Draft for consultation. 2015.
 35. Kristensen K, Øgge LE, Sengpiel V, Kjølhede K, Dotevall A, Elfvin A, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies. *Diabetologia*. 2019;62(7):1143-53.
 36. Ringholm L, Roskjær AB, Engberg S, Andersen HU, Secher AL, Damm P, et al. Breastfeeding at night is rarely followed by hypoglycaemia in women with type 1 diabetes using carbohydrate counting and flexible insulin therapy. *Diabetologia*. 2019;62(3):387-98.
 37. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, Heller S, McCance D, Duran S, et al. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1

- diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care*. 2007;30(4):771–6.
38. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(4):749–56.
 39. González Blanco C, Chico Ballesteros A, Gich Saladich I, Corcoy Pla R. Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes mellitus using lispro versus regular insulin: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(9):907–11.
 40. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. [consultado 16 Abr 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humalog-epar-product-information_es.pdf.
 41. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brøndsted L, Jovanovic L et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(10):2012–7.
 42. Keller MF, Vestgaard M, Damm P, Mathiesen ER, Ringholm L. Treatment with the long-acting insulin analog degludec during pregnancy in women with type 1 diabetes: An observational study of 22 cases. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;152:58–64.
 43. Koldovský O. Hormones in milk. *Vitam Horm*. 1995;50:77–149.
 44. Whitmore TJ, Trengove NJ, Graham DF, Hartmann PE. Analysis of insulin in human breast milk in mothers with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol*. 2012;2012, 296368.
 45. Shehadeh N, Gelertner L, Blazer S, Perlman R, Solovachik L, Etzioni A. Importance of insulin content in infant diet: suggestion for a new infant formula. *Acta Paediatr*. 2001;90(1):93–5.
 46. 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 of Systematic Reviews* [Internet]. 2016 [consultado 11 Dic 2020];(6). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005542.pub3/full>.
 47. Chico A, Saigi I, García-Patterson A, Santos MD, Adelantado JM, Ginovart G, et al. Glycemic control and perinatal outcomes of pregnancies complicated by type 1 diabetes: influence of continuous subcutaneous insulin infusion and lispro insulin. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(12):937–45.
 48. Kallas-Koeman M, Khandwala F, Donovan L. Rate of preconception care in women with type 2 diabetes still lags behind that of women with type 1 diabetes. *Canadian Journal of Diabetes*. 2012;36:170–4.
 49. Gómez AM, Marín Carrillo LF, Arévalo Correa CM, Muñoz Velandia OM, Rondón Sepúlveda MA, Silva Herrera JL, et al. Maternal-fetal outcomes in 34 pregnant women with type 1 diabetes in sensor-augmented insulin pump therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(7):417–22.
 50. 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*. 2016;375(7):644–54.
 51. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, O'Neil LK, Rayman G, Scott EM, et al. Day-and-night closed-loop insulin delivery in a broad population of pregnant women with type 1 diabetes: A randomized controlled crossover trial. *Diabetes Care*. 2018;41(7):1391–9.
 52. Polsky S, Akturk HK. Case series of a hybrid closed-loop system used in pregnancies in clinical practice. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(3):e3248.
 53. Moreno-Fernández J, García-Seco JA. Commercialized hybrid closed-loop system (Minimed Medtronic 670G) Results during pregnancy. *AACE Clinical Case Reports* [Internet]. 6 de enero de 2021 [consultado 16 Abr 2021]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2376060521000080>.