

## La diabetes en la mujer embarazada: una situación poliédrica

Sharona Azriel Mira

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Infanta Sofía. Madrid*

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es una de las complicaciones más comunes del embarazo, siendo su prevalencia altamente variable según los factores de riesgo de la población estudiada. Ha sido definida durante muchos años como la alteración de la tolerancia a la glucosa de gravedad variable, que se reconoce por primera vez durante la gestación<sup>1</sup>, sin tener en cuenta que la alteración persistiera tras el embarazo y sin excluir la posibilidad de una intolerancia glucémica previa no reconocida o de aparición simultánea con el embarazo. Esta definición facilitaba una estrategia uniforme para la detección y clasificación de la DMG, pero han sido reconocidas múltiples limitaciones al respecto en la última década.

El diagnóstico de DMG es importante por el impacto en la salud maternofetal durante y después del embarazo. En algunas pacientes, el defecto es transitorio o estable, y en la mayoría es progresivo, confiriendo un elevado riesgo de desarrollar DM tipo 2 (DM2) al menos una década después del embarazo índice. A pesar de la morbimortalidad asociada a la DMG, su cribado y diagnóstico siguen siendo temas controvertidos<sup>2</sup>. Incluso la US Preventive Task Force, en el año 2003<sup>3</sup>, ponía en duda los beneficios que podían aportar el despistaje y el diagnóstico de la DMG, debido a la falta de estudios controlados y al incremento injustificado de la tasa de cesáreas una vez diagnosticada la entidad<sup>4</sup>. El estudio Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) demostró los beneficios del diagnóstico y el tratamiento específicos de la DMG frente a un seguimiento obstétrico habitual<sup>5</sup>. Las guías publicadas por diferentes sociedades científicas internacionales difieren considerablemente en las estrategias diagnósticas. Por el contrario, ha habido una aceptación generalizada de los nuevos criterios diagnósticos de la DM en población no gestante, adaptándose a los cambios que han ido aconteciendo en los últimos años y que han sido adecuadamente documentados<sup>6-10</sup>. Los criterios diagnósticos de DM y pre-DM que se están aplicando han aumentado la prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado respecto a los utilizados previamente, pero se han aceptado unánimemente.

Todas las sociedades científicas nacionales e internacionales recomiendan un test de despistaje de la DMG, pero no existe un consenso sobre cómo hacer el cribado y especialmente sobre los criterios diagnósticos. La crítica principal a los test diagnósticos que se utilizan o se han utilizado es que no son específicos para la gestación (Organización Mundial de la Salud) o fueron derivados de criterios de normalidad estadística y se validaron por la evolución materna a DM (O'Sullivan y transformaciones posteriores)<sup>11,12</sup>. En España se siguen empleando los criterios diagnósticos admitidos por el National Diabetes Data Group (NDDG) (1979)<sup>11</sup> y basados en la adaptación a plasma venoso de los criterios de O'Sullivan. Cuando el 4<sup>th</sup> Internacional Workshop-Conferences on Gestational Diabetes Project recomendó la aplicación de los criterios diagnósticos de Carpenter y Coustan (CC)<sup>12</sup>, más estrictos en los cuatro puntos de la sobrecarga oral de glucosa (SOG) de 100 g que los del NDDG, el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) concluyó, después de la realización de un estudio multicéntrico, que no era necesario adoptar los nuevos umbrales<sup>13</sup>. Ello incrementaría notablemente la prevalencia de DMG (hasta un 32 %), pero sin condicionar una mayor morbilidad maternofetal en aquellas gestantes que solo cumplían los criterios de CC<sup>14</sup>. Ni los criterios del NDDG ni de CC habían sido validados para resultados perinatales, por lo que adoptar puntos de corte más estrictos no aportaba beneficios adicionales.

A pesar de que el primer punto de la SOG de 100 g para el diagnóstico de DMG según el NDDG es de 105 mg/dl, dentro de los objetivos de control glucémicos recomendados por el GEDE, la glucemia capilar basal debe ser inferior a 95 mg/dl. Y en caso de presentar hiperglucemias en ayunas mantenidas, se recomienda insulinoterapia<sup>15</sup>. Aquellas gestantes cuyos valores basales en la SOG de 100 g sean superiores a 105 mg/dl, difícilmente mantendrán valores menores de 95 mg/dl en ayunas en sus perfiles solo con las modificaciones en los hábitos higiénico-dietéticos, debido a su insulín-resistencia. La hiperglucemia basal se correlaciona con resul-

tados perinatales adversos. Otro de los inconvenientes de la estrategia diagnóstica avalada por el GEDE es la repetición de la SOG 100 g cuando hay un solo punto patológico, lo que conlleva, en múltiples ocasiones, a repeticiones innecesarias de una prueba altamente incómoda y mal tolerada por las gestantes si se aplicasen criterios más estrictos.

Dado que el principal objetivo del diagnóstico y del tratamiento de la DMG es la prevención de la morbilidad perinatal, se diseñó el estudio HAPO (Hyperglycemia and Pregnancy Outcome) para definir qué grado de intolerancia a la glucosa tenía que ser diagnóstico de DMG en función de la morbilidad perinatal<sup>16</sup>. Al mismo tiempo, en el estudio HAPO también se proponía que los criterios fueran universales, y por este motivo fue multicéntrico y multiétnico. El HAPO consiguió demostrar la existencia de una relación lineal entre los niveles glucémicos con las alteraciones perinatales del recién nacido y los problemas maternos, preeclampsia, parto prematuro, cesáreas, macrosomía, distocia de hombros, hipoglucemia neonatal, ictericia, etc. Tanto el estudio HAPO como otros dos ensayos clínicos aleatorizados que evaluaban el tratamiento de la hiperglucemia leve materna<sup>5,17</sup> han confirmado la relación entre la hiperglucemia gestacional y los resultados perinatales adversos. Se ha demostrado de una manera fehaciente que los niveles glucémicos en el embarazo se comportan como un «todo continuo» a la hora de asociarse a un mayor o menor grado de morbilidad materno-fetal, lo que dificulta que se establezca un verdadero umbral diagnóstico de DMG.

Como consecuencia de estos resultados, la International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)<sup>18</sup> ha formulado nuevas guías que incluyen la recomendación de un cribado en mujeres de alto riesgo en el primer trimestre para descartar DM pregestacional y una prueba de despistaje a todas las gestantes (salvo diagnóstico previo), entre las semanas 24-28 de gestación, mediante un test de tolerancia oral de glucosa de 75 g de dos horas. El diagnóstico de DMG se obtiene si en el primer trimestre una simple medición de glucemia plasmática basal se encuentra entre 92-126 mg/dl, o si es normal cuando en la SOG 75 g entre la 24-28 semanas de gestación haya un solo punto glucémico alterado (en ayunas > 92 mg/dl, a la hora > 180 mg/dl o a las dos horas de la curva > 153 mg/dl). Para reflejar la asociación continua entre la glucemia materna y los resultados perinatales adversos demostrados en la cohorte de HAPO, se recomienda emplear puntos de corte glucémicos para el diagnóstico que se han definido como las cifras de glucemia a partir de las cuales la morbilidad es 1,75 veces la de la media de la población en relación al peso al nacer y la adiposidad subcutánea y el péptido C de cordón superiores al percentil 90. La aceptación de estos crite-

rios por parte de las distintas sociedades científicas tampoco ha sido unánime<sup>19</sup>. Se han identificado una serie de inconvenientes asociados a los nuevos criterios HAPO, en gran medida derivados del elevado número de diagnósticos, lo que condiciona un mayor coste para los sistemas sanitarios y una medicalización y una posibilidad de yatrogenia, tanto materna como en neonato, asociadas a la intervención.

Por otro lado, el impacto de la obesidad materna sobre la macrosomía fetal o grandes para la edad gestacional es mayor que el derivado de la hiperglucemia, y la obesidad se ha comportado como mejor predictor de la tasa de cesáreas, salvo en la categoría de las glucemias más elevadas. La mayoría de las mujeres incluidas en la cohorte HAPO presentaban niveles glucémicos en categorías inferiores. Para mujeres con hiperglucemia leve, los beneficios obtenidos eran tan modestos con el tratamiento que algunos autores consideran necesario replantear los puntos de corte propuestos para optimizar la relación coste-beneficio. Asimismo, también se ha cuestionado la adecuada reproducibilidad de una simple SOG para el diagnóstico de hiperglucemia leve. De igual modo, se desconoce el riesgo futuro de DM en las gestantes diagnosticadas según esta nueva estrategia. Otra de las críticas de las conclusiones del IADPSG es que se obtuvieron en base a un consenso de un grupo de expertos que acordaron el punto de corte glucémico en relación con un *odds ratio* (OR) que se consideró como umbral de riesgo intolerable, es decir, un umbral arbitrario con el que prevenir los riesgos perinatales inherentes a unas alteraciones glucémicas, pudiendo omitir el diagnóstico de un grupo de gestantes con valores más bajos<sup>20</sup>.

Hasta no hace mucho, las U.S. Preventive Services Task Force y la Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, entre otras, no se pronunciaban sobre su coste-efectividad, al tiempo que el UK National Institute for Health and Clinical Excellence<sup>21</sup>, por su parte, se declaraba a favor de las nuevas recomendaciones. Los acuerdos estuvieron básicamente en el concepto, en la realización de la SOG entre las 24-28 semanas, en la relación lineal entre el grado de hiperglucemia y la morbilidad materno-fetal, en que los umbrales diagnósticos estuvieran relacionados con los OR del peso y la hiperinsulinemia neonatal, y en que un solo valor anormal fuera suficiente para el diagnóstico. Sin embargo, estas decisiones se tomaron sobre resultados de un estudio descriptivo observacional, y no estuvieron basadas en estudios de intervención prospectivos, teniendo en cuenta una población determinada con el riesgo de su extrapolación y con la dificultad de discriminar la mayor influencia de la obesidad sobre la morbilidad materno-fetal. Pero, aun con todo y a pesar del incremento considerable de la prevalencia de DMG y del impacto económico potencial desconocido,

la mayoría de organismos internacionales las han admitido, como la American Diabetes Association (ADA)<sup>22</sup>, o están a punto de incorporarlas en sus recomendaciones. Por el contrario, el GEDE no contempla todavía la aplicación del posicionamiento sobre criterios diagnósticos de DMG del ADA 2010 y del IADPSG hasta no confirmar en nuestro medio la reproducibilidad de los resultados del estudio HAPO<sup>19</sup>. Mientras tanto, sigue recomendando mantener los criterios del NDDG, mucho más laxos que los anteriores, y a pesar de que la evidencia demuestra que los tratamientos relativamente no invasivos de la DMG pueden ser beneficiosos en morbilidad perinatal en un número importante de gestantes.

La obesidad constituye actualmente una auténtica pandemia, también en nuestro país, y es un factor de riesgo indiscutible de DMG, por lo que, queramos o no, se va a incrementar la prevalencia de DMG paralelamente a la de

la obesidad en población gestante, con todas las implicaciones económicas para el sistema sanitario que ello conlleva. Asimismo, el número de pacientes con DM2 en edad fértil ha ido en ascenso en los últimos años y ha aumentado la frecuencia de gestantes con DM2 no diagnosticada. Por este motivo, es razonable hacer un cribado en las gestantes con factores de riesgo para DM2 en su primera visita prenatal, aplicando los criterios diagnósticos estándar.

¿Cuánto tiempo habrá que esperar para actualizarnos y globalizarnos? Esperemos no llegar demasiado tarde, como en otros ámbitos...

Por todo ello, la DMG podría ser considerada una situación poliédrica, ya que tiene distintas facetas o caras. Todo el mundo está de acuerdo con lo general, pero nadie se pone de acuerdo en lo particular.

## BIBLIOGRAFÍA

- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
- Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Asses* 2002;6:1-161.
- Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol* 2003;101:380-92.
- Coustan DR. Management of gestational diabetes mellitus: a self-fulfilling prophecy? *JAMA* 1996;275:1199-200.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
- Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, De Fronzo R, Kahn R, et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.
- American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S62-9.
- International Expert Committee: International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.
- Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010;33:562-8.
- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
- Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:763-73.
- Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, et al. Potencial impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes in Spain. *Diabetologia* 2005;48:1135-41.
- Ricart W. Diabetes gestacional y obesidad materna: enseñanzas de los estudios desarrollados por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo. *Endocrinol Nutr* 2006;52:287-9.
- Corcoy R. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la diabetes mellitus gestacional. *Endocrinol Nutr* 2006;53(Supl 2):64-7.
- The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
- Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339-48.
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.

19. Corcoy R. Nuevos criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional a partir de del estudio HAPO: ¿Son válidos en nuestro medio? *Av Diabetol* 2010;26(3):139-42.
20. Leary J, Pettitt DJ, Jovanovic L. Gestational Diabetes guidelines in a HAPO word. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010;24:673-85.
21. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 63: Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. London: NICE; 2008.
22. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11-61.