

Prueba oral de tolerancia a la glucosa en gestantes sanas

M.M. DAMIANO^a, M.H.S. DE SEREDAY^a Y C.D. GONZÁLEZ^b

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Interzonal de Agudos Pedro Fiorito. ^bDepartamento de Farmacología. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina.

El concepto de diabetes gestacional (DG) se remonta a 1946, aunque existe falta de consenso acerca de cómo diagnosticarla. Dos criterios están en juicio, que difieren en la metodología, la dosis de glucosa y los puntos de corte para el diagnóstico.

El objetivo del presente trabajo es describir la distribución de los valores de la prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG) en una muestra de gestantes, atendidas en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Pedro Fiorito, y establecer a partir de ella los límites superiores de normalidad según el modelo sustentado por O'Sullivan y Mahan, e identificar las diferencias entre los valores límites hallados en la muestra y los criterios internacionales fijados por la American Diabetes Association (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Se estudió a 473 gestantes aparentemente sanas. A todas las participantes se les efectuó una prueba oral de tolerancia a la glucosa de acuerdo con las recomendaciones de la OMS.

Considerando los valores hallados en nuestro estudio correspondientes a la media + 2 desviaciones estándar (DE) en los 5 tiempos de la POGT, tanto por trimestre como de forma global, éstos mostraron diferencias significativas con los criterios actualmente en uso. En efecto, a la tercera hora, la diferencia entre el punto de corte de este estudio y el criterio de la ADA supera 2 desviaciones estándar muestrales. Con relación al criterio OMS, tanto el valor en ayunas como el de la segunda hora difieren sustancialmente del hallado en el presente estudio.

THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN HEALTHY PREGNANT WOMEN

The concept of gestational diabetes mellitus was defined in 1946, but diagnostic consensus is still lacking. There are two diagnostic criteria (ADA-WHO), which differ in methodology, glucose load, and cutoff points.

The aim of the present study was to describe the distribution of values of the oral glucose tolerance test (OGTT) in a population of non-selected pregnant women attended in the Obstetric and Gynecology Unit of the Pedro Fiorito Hospital, to establish the upper values of normality according to O'Sullivan and Mahan's model, and to identify differences between the cutoff values in our population and those of the ADA and WHO international criteria.

A group of 473 healthy pregnant women underwent OGTT according to WHO recommendations.

The values found in our study corresponding to the mean + 2 SD in the 5 determinations of the OGTT, both by trimester and overall, showed significant differences with respect to the above-mentioned criteria.

The difference between the third hour cutoff value established in this study and that of ADA criteria exceeded 2 SD. The fasting cutoff value and the second hour value in the present study differed substantially from WHO values.

Key words: Oral glucose tolerance test. Pregnancy. Gestational diabetes. Diagnostic criteria.

INTRODUCCIÓN

El concepto de diabetes gestacional (DG) se remonta a 1946, pero existe falta de consenso sobre cómo diagnosticarla. Las 2 estrategias diagnósticas habitualmente utilizadas difieren en la metodología, la dosis de glucosa y los puntos de corte para el diagnóstico. Para la American Diabetes Association (ADA), que define la DG como "cualquier grado de intolerancia a la glucosa que aparece o es reconocida durante el presente embarazo"¹, se mantiene el criterio diagnóstico de O'Sullivan² corregido por el National Diabetes Data Group³ y modificado por Carpenter y Coustan⁴; pero en las Clinical Practice Recommendations: Gestational Diabetes Mellitus Position Statement 2003⁵ establece 2 estrategias diagnósticas de uno o 2 pasos. La primera se recomienda "para pacientes o poblaciones de alto riesgo" y consiste en una prueba oral de toleran-

Correspondencia: Dra. M.M. Damiano.
Avda. Caseros, 730, 1.º piso. 1152 Capital Federal. República Argentina.
Correo electrónico: mdamiano@ciudad.com.ar

Manuscrito recibido el 20-01-2003; aceptado para su publicación el 06-10-2003.

Palabras clave: Prueba oral de tolerancia a la glucosa. Embarazo. Diabetes gestacional. Criterio diagnóstico.

cia a la glucosa (POTG) sin test de cribado previo; para ello incorpora como alternativa la carga de 75 g de glucosa con el mismo criterio diagnóstico que con 100 g, hasta la segunda hora, aunque refiere que “esta prueba no está tan bien validada como la de 100 g”. La segunda mantiene el cribado con 50 g de carga de glucosa y también con 2 opciones para el punto de corte de positividad “un valor > 140 mg/dl identifica aproximadamente el 80% de mujeres con DG, y el punto de corte en > 130 mg/dl incrementa la sensibilidad al 90%”.

En el subgrupo de mujeres que superan esa cifra, indican una POTG con carga de glucosa de 100 g y fijan el criterio diagnóstico en 2 o más valores iguales o mayores que: en ayunas, 95 mg/dl; una hora, 180 mg/dl; 2 h, 155 mg/dl, y 3 h, 140 mg/dl en plasma venoso.

La Organización Mundial de la Salud (OMS)⁶, por su parte, define la DG como la alteración de la POTG en la mujer embarazada, con valores que cumplen el criterio OMS para la diabetes mellitus o la tolerancia a la glucosa alterada, y sostiene que no hay evidencia suficiente para aplicar a las gestantes un criterio diagnóstico diferente al de las no embarazadas, que es: dosis de glucosa de 75 g y valores de glucosa en plasma venoso en ayunas ≥ 126 y 2 h poscarga ≥ 140 mg/dl.

El objetivo del presente trabajo es describir la distribución de los valores de la POTG en una muestra de gestantes atendidas en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Pedro Fiorito, establecer a partir de ella los límites superiores de normalidad según el modelo sustentado por O'Sullivan y Mahan², e identificar las diferencias (en términos de fracciones de desviación estándar) entre los valores límites hallados en la muestra y los criterios internacionales fijados por la ADA⁵ y la OMS⁶.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudió a 473 gestantes aparentemente sanas de la población que concurrieron consecutivamente al Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Pedro Fiorito. Eran mujeres mayormente caucásicas, un 7% provenientes de Paraguay y Bolivia, con menos de un cuarto de mezcla indígena. El criterio de exclusión fue: DG o clínica en un embarazo previo; enfermedad infecciosa aguda o crónica; endocrinopatías, y enfermedad hepática o renal activa.

El registro de cada gestante incluyó: datos demográficos, antecedentes familiares de diabetes en familiares de primer y segundo grado; antecedentes personales de obesidad e hipertensión; antecedentes obstétricos (número de gestaciones y de nacidos vivos, abortos, partos prematuros); obesidad y morbilidad en gestaciones previas; complicaciones neonatales en los recién nacidos (macrosomía, anomalías congénitas, morbilidad y mortalidad perinatal); características de la gestación actual; fecha de la última menstruación; trimestre de la gestación, y finalmente altura y peso inicial y actual. La prueba fue practicada a 35 mujeres en el primer trimestre, 208 en el segundo y 230 en el tercero.

A todas las participantes se les efectuó una POTG de acuerdo con las recomendaciones de la OMS: carga de 75 g de glucosa en 375 ml de agua y determinación de la glucosa en plasma venoso en ayunas y 30, 60, 120 y 180 min poscarga. La glucosa en plasma venoso (glucemia) se determinó por método enzimático (glucosa oxidasa). En su modelo clásico, O'Sullivan y Mahan² primero establecieron la distribución gaussiana de las 4 muestras de la POTG en los 3 trimestres considerados en conjunto. Describieron luego la porción superior de la curva clasificando los valores en 3 niveles: nivel I: $\bar{x} + 1$ desviación estándar (DE), nivel II: $\bar{x} + 2$ DE, y nivel III: $\bar{x} + 3$ DE. Por razones económicas y para evitar muchos falsos positivos optaron por un punto de corte en el nivel II ($\bar{x} + 2$ DE) que consideraron “conservador”.

Siguiendo sus pasos se determinó la naturaleza de la distribución de los valores de las glucemias (variables cuantitativas) por el test de Shapiro-Wilks y se establecieron sus límites, correspondientes a las $\bar{x} + 2$ DE en cada trimestre y en conjunto, y para cada uno de los 5 tiempos de la POTG. Las diferencias entre datos cualitativos se analizaron con el test de χ^2 (corrección de Yates). Las diferencias entre los datos cuantitativos, correspondientes a las características generales de la muestra, se estudiaron a través del test ANOVA de una vía (Student-Newman-Keuls *post-hoc* test).

Las diferencias de los valores de las glucemias entre trimestres para cada tiempo de la POTG se analizaron a través de un ANOVA de 2 vías (con medidas repetidas en uno de los factores), empleando la prueba de Student-Newman-Keuls como test *post-hoc*.

Las distancias entre los límites de la POTG en la muestra del presente estudio y los criterios diagnósticos de la ADA y la OMS se midieron como fracciones de la DE de la muestra (diferencia en unidades de DE [DUDE]). Se utilizó el *software* CSS/Statistica, 1993.

RESULTADOS

Según la edad de gestación, las 473 curvas se distribuyeron de la siguiente forma: 35 (7,4%) en el primer trimestre; 208 (44%) en el segundo, y 230 (48,6%) en el tercero. El escaso número correspondiente al primer trimestre se debe a que, por las características socioculturales de nuestra población hospitalaria, las mujeres gestantes consultan tardíamente. En esto la distribución por trimestre es similar a la de O'Sullivan y Mahan en su trabajo original².

El rango de edad fue de 14 a 45 años con una mediana de 25 años para el total de las gestantes. El rango del índice de masa corporal (IMC, kg/m²) fue de 18 a 30 en el primer trimestre, de 17 a 45 en el segundo y de 19 a 53 en el tercero. El rango para todo el grupo fue de 17 a 53. El rango de paridad fue de 1 a 9 hijos (tabla 1).

El antecedente de diabetes mellitus (DM) en familiares de primer grado estuvo presente en el 11,4% de las gestantes estudiadas en el primer trimestre; el 12,9% de las estudiadas en el segundo, y el 8,9% de las estudiadas en el tercero. El 18,6% refirió obesidad en gestaciones anteriores. Los antecedentes obstétricos del grupo mostraron un 1,1% de malformaciones, un 12,1% de macrosomía y un 3,4% de mortalidad fe-

TABLA 1. Características generales de las gestantes

Características	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	p
n (%)	35 (7,4)	208 (44)	230 (48,6)	–
Edad (años)	24,20 ± 4,80	25,43 ± 5,39	25,29 ± 4,83	0,415
IMC	25,29 ± 6,21	25,97 ± 4,35	27,34 ± 4,08	< 0,001
Paridad	1,60 ± 1,81	1,98 ± 1,63	2,10 ± 1,94	0,295
DM en familiares de primer grado (%)	11,4	12,9	8,3	0,272

IMC: índice de masa corporal; DM: diabetes mellitus.

TABLA 2. Prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG) según trimestre

POTG	Primer trimestre		Segundo trimestre		Tercer trimestre		p
n	35		208		230		
	$\bar{x} \pm DE$	$\bar{x} \pm 2 DE$	$\bar{x} \pm DE$	$\bar{x} + 2 DE$	$\bar{x} \pm DE$	$\bar{x} + 2 DE$	
Ayunas (mg/dl)	73,4 \pm 11,6	96,6	71,1 \pm 11,9	94,9	73,0 \pm 12,6	98,3	0,998
30 min (mg/dl)	107,1 \pm 12,9	132,9	108,5 \pm 26,8	162,1	113,2 \pm 26,3	165,8	0,097
60 min (mg/dl)	96,4 \pm 16,6	129,5	98,9 \pm 28,7	155,3	111,2 \pm 26,8	164,7	0,001
120 min (mg/dl)	84,2 \pm 14,1	112,3	87,3 \pm 21,9	131,1	90,1 \pm 25,8	141,6	0,254
180 min (mg/dl)	76,0 \pm 12,8	101,5	75,8 \pm 13,9	103,6	77,6 \pm 14,9	107,3	0,998

DE: desviación estándar.

TABLA 3. Comparación de los puntos de corte que resultan del presente estudio con los criterios internacionales

POTG	Estudio actual		ADA			OMS		
	(datos de los 3 trimestres), mg/dl		Criterio (mg/dl)	Diferencia en mg/dl	DUDE	Criterio (mg/dl)	Diferencia en mg/dl	DUDE
	$\bar{x} \pm 2 DE$	DE						
Ayunas	96,6	12,3	95	1,6	0,13	≥ 126	29,4	–2,4
30 min	160,2	26,6	–	–	–	–	–	–
60 min	159,4	27,8	180	–20,6	–0,74	–	–	–
120 min	130,2	23,9	155	–24,8	–1,04	≥ 140	9,8	–0,4
180 min	105,2	14,4	140	–34,8	–2,42	–	–	–

DUDE: diferencia en unidades de desviación estándar; DE: desviación estándar; ADA: American Diabetes Association; OMS: Organización Mundial de la Salud; POTG: prueba oral de tolerancia a la glucosa.

tal temprana. No hubo antecedentes de mortalidad perinatal, polihidramnios ni eclampsia.

Cuando se analizan los valores de la POTG ($\bar{x} + 2 DE$) de acuerdo con los distintos trimestres (tabla 2) el progreso del embarazo muestra un deterioro de la tolerancia a la glucosa, sólo significativo para los 60 min poscarga ($p < 0,001$).

Comparando, en los 3 trimestres considerados en conjunto, los valores de la $\bar{x} + 2 DE$ de nuestra muestra con los establecidos por la ADA y la OMS, hallamos que (tabla 3) no hay una diferencia importante en los valores de ayunas con respecto a los de la ADA: 96,6 frente a 95 mg/dl (1,6 mg/dl/0,13 DUDE); pero sí en relación con los de la OMS: 96,6 frente a ≥ 126 mg/dl (29,4 mg/dl/–2,4 DUDE). Los valores que hemos observado a los 60, 120 y 180 min muestran una notable diferencia (en menos) con respecto a los otros 2 criterios referidos.

DISCUSIÓN

La relación entre la intolerancia a los hidratos de carbono y la morbilidad maternofoetal representa

una continuidad, y no hay un punto de corte que separe a las gestantes con alto riesgo perinatal de las que están exentas de riesgo^{7,8}.

Los resultados de la POTG realizada de forma sistemática en los 3 trimestres del embarazo en 473 embarazadas aparentemente “sanas”, es decir, sin presencia de diabetes manifiesta, enfermedad infecciosa aguda o crónica, endocrinopatías, enfermedad hepática o renal, proveen un acercamiento al comportamiento de la población general gestante ante la POTG.

Los criterios de la ADA y la OMS que se están aplicando podrían adolecer de falta de sensibilidad y/o especificidad para el diagnóstico de la DG⁹ cuando se refieren a ciertas características del producto de la gestación (macrosomía).

Considerando los valores hallados en nuestro estudio correspondientes a la $\bar{x} + 2 DE$ en los 5 tiempos de la POTG, tanto por trimestre como de forma conjunta, éstos mostraron diferencias importantes con los criterios actualmente en uso.

Cabe preguntarnos, según los datos obtenidos de este estudio, si los valores de corte utilizados en la actualidad para diagnosticar la DG no son demasiados elevados y si aplicando valores diagnósticos más bajos

podrían prevenirse muchas de las comorbilidades materno-fetales.

Es posible que la DG no sea, en sí, una enfermedad sino, como sostienen Carpenter y Coustan⁴, "se trate más bien de un concepto que relacione una alteración del metabolismo hidrocarbonado materno y sus efectos en la fisiología, el crecimiento y el desarrollo fetal". De ser así, cuanto antes se diagnostique e intervenga la enfermedad materna mayor será la posibilidad de prevenir graves consecuencias en el feto.

Según el deterioro de la POTG observado en los sucesivos trimestres, queda la duda de si el primer cribado a las 24 semanas de gestación no ofrece información tardía sobre el abordaje metabólico de estas pacientes. Si así fuera, de nuevo la intervención terapéutica temprana permitiría prevenir las comorbilidades materno-fetales, aparentemente *sine materia*, que se presentan en una franja glucémica aún no diagnóstica de DG.

Debe tenerse presente que la muestra incluida en este estudio proviene de una población hospitalaria con condiciones socioculturales particulares, que podrían limitar la validez externa de este trabajo. Aun así, las diferencias entre nuestros resultados y los criterios diagnósticos actualmente sustentados podrían atribuirse a las diferencias en los métodos aplicados a partir del trabajo original de O'Sullivan y Mahan, y las correcciones matemáticas efectuadas para adaptar los valores de sangre entera a plasma venoso y al cambio en el método bioquímico utilizado ortotoluidina a glucosa oxidasa⁴.

En conclusión, con respecto a los criterios diagnósticos actualmente sustentados por la ADA⁵, hemos observado una cierta distancia entre éstos y los límites hallados en nuestra muestra, especialmente en términos de glucemia de la primera, la segunda y la tercera horas. En efecto, a la tercera hora más de 2 DE mues-

trales separan los límites de los valores hallados respecto de los criterios de la ADA. Con relación a los criterios de la OMS, tanto el valor de ayunas como el de la segunda hora difieren sustancialmente de los nuestros y son, asimismo, más elevados que los de la ADA.

AGRADECIMIENTO

Queremos expresar nuestro agradecimiento al Dr. L. Kwiatkowski, Jefe del Servicio de Obstetricia y Ginecología, por el acceso a las gestantes y a las historias clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ADA). Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
2. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-85.
3. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;18:1039-57.
4. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768-73.
5. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2003. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):S10-1.
6. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO, 1999.
7. Hanna FWF, Peters JR. Screening for gestational diabetes; past, present and future. *Diabet Med* 2002;19:351-8.
8. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH, et al. Which test for diagnosing diabetes? *Diabetes Care* 1995;18:1042-9.
9. Sereday M, Damiano M, González C, Bennett P. Diagnostic criteria for gestational diabetes in relation to pregnancy outcome. *J Diabetes Complications* 2003;17:115-9.