



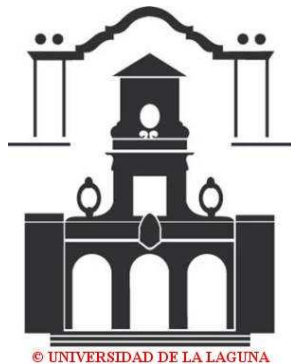
**Universidad de La Laguna**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**Tesis Doctoral**

***EMBARAZO GEMELAR***  
***EN MUJERES CON DIABETES***  
***PREGESTACIONAL***  
***TIPO 1 Y TIPO 2***

**M<sup>a</sup> Mercedes Hernández Suárez**

**2014**



Facultad de Medicina  
Universidad de La Laguna  
Departamento de Obstetricia y Ginecología

**EMBARAZO GEMELAR EN MUJERES  
CON DIABETES PREGESTACIONAL  
TIPO 1 Y TIPO 2**

Memoria de Tesis Doctoral que presenta M<sup>a</sup> Mercedes Hernández Suárez, para acceder al grado de “Doctora en Medicina y Cirugía”, bajo la dirección de la Prof. Dra. Nieves Luisa González González, profesora titular de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de La Laguna.

## **CERTIFICADO DE APROBACIÓN**

Prof. Dra. **NIEVES LUISA GONZÁLEZ GONZÁLEZ** PROFESORA TITULAR DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA.

### **CERTIFICA:**

Que Doña **MERCEDES HERNÁNDEZ SUÁREZ**, licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a la TESIS DOCTORAL:

***“EMBARZO GEMELAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS  
PREGESTACIONAL TIPO 1 Y TIPO2”***

Revisado el presente trabajo, estimo que corresponde fielmente a los resultados obtenidos y que conforme con su presentación para ser juzgado por el tribunal que sea designado para su lectura.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado en La Laguna a 20 de Marzo del 2014.

Fdo. Prof. Dra. Nieves Luisa González González

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi directora de Tesis, la Dra. Nieves Luisa González, agradecer enormemente la confianza depositada en mí, la oportunidad de trabajar codo a codo en este bonito proyecto y por supuesto la enorme ayuda prestada, gracias porque sin ella este trabajo no hubiera sido posible.

A mi padre y a mi madre, con todo mi cariño pues ellos son las personas que hicieron todo lo posible y en ocasiones hasta lo imposible, para que yo pudiera lograr mis sueños, gracias por motivarme y darme la mano cuando me sentía perdida en el camino, a ustedes de todo corazón mi sincero y enorme agradecimiento.

A Goyo, por tu paciencia, comprensión y apoyo sin condiciones, por la ternura con que cada día me das ánimo y confianza para lograr culminar éste y cada uno de los proyectos que se me plantean. Esta tesis lleva mucho de tí, gracias por estar siempre a mi lado.

A Lalo Mendoza, mi compañero de guardia, por sus ánimos, su ayuda desinteresada y su apoyo en todas y cada una de las duras jornadas de trabajo, por hacerme más llevadero cada día. Gracias porque con buen humor y con risas los días se hacen cortos y amenos.

## INDICE

<b>BLOQUE 1: INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1-57</b>
<b>I.- DIABETES MELLITUS Y EMBARAZO GEMELAR.....</b>	<b>1</b>
<b>II.- DIABETES MELLITUS.....</b>	<b>2</b>
<b>II.I.- Clasificación de la Diabetes.....</b>	<b>2-9</b>
<b>II.II.- Epidemiología de la Diabetes.....</b>	<b>10-12</b>
<b>II.III.- Patogenia de la Diabetes.....</b>	<b>13-15</b>
<b>II.IV.- Diabetes y embarazo.....</b>	<b>16-19</b>
<b>II.V.- Repercusión de la Gestación sobre la Diabetes.....</b>	<b>20-27</b>
<b>II.V.A.- Nefropatía Diabética.....</b>	<b>22</b>
<b>II.V.B.- Retinopatía Diabética.....</b>	<b>23</b>
<b>II.V.C.- Neuropatía Diabética.....</b>	<b>24</b>
<b>II.V.D.- Enfermedad Coronaria Diabética.....</b>	<b>24</b>
<b>II.V.E.- Cetoacidosis Diabética.....</b>	<b>25</b>
<b>II.VI.- Repercusión de la Diabetes sobre la Gestación.....</b>	<b>28-47</b>
<b>II.VI. A.- Complicaciones maternas.....</b>	<b>28</b>
<b>II.VI.B.- Comp. Embrionarias, fetales y neonatales.....</b>	<b>28</b>
❖ <b>Embriopatía y Fetopatía</b>	
❖ <b>Alteraciones en el Recién Nacido</b>	

## INDICE

<b>III.- EMBARAZO GEMELAR.....</b>	<b>48-57</b>
<b>III.I.- Complicaciones del Embarazo Múltiple.....</b>	<b>49</b>
<b>III.I.A.- Complicaciones maternas.....</b>	<b>50-51</b>
❖ Anemia	
❖ Preclampsia	
❖ Hemorragia ante e intraparto	
❖ Hiperemesis gravídica	
<b>III.I.B.- Complicaciones feto-placentarias.....</b>	<b>52-57</b>
❖ Aborto	
❖ Polihidramnios	
❖ Parto prematuro y rotura prematura de membranas	
❖ Restricción del crecimiento intrauterino	
❖ Síndrome de transfusión feto-fetal	
❖ Muerte intraútero de uno de los dos fetos	
❖ Presentaciones anómalas y accidentes funiculares	
<b>BLOQUE 2. JUSTIFICACION DEL TRABAJO.....</b>	<b>58-59</b>
<b>I.- PREMISAS Y JUSTIFICACION DEL TRABAJO.....</b>	<b>59</b>
<b>BLOQUE 3.OBJETIVOS.....</b>	<b>60</b>
<b>I.- OBJETIVO DEL ESTUDIO.....</b>	<b>60</b>

## INDICE

<b>BLOQUE 4. MATERIAL Y METODO.....</b>	<b>61-73</b>
<b>I.- CARARCTERICAS DEL ESTUDIO.....</b>	<b>61</b>
<b>II.- MATERIAL.....</b>	<b>61</b>
<b>II.I.- Población de Estudio.....</b>	<b>62-68</b>
<b>II.I.A Casos y Controles.....</b>	<b>62</b>
<b>II.II.- Criterio de Inclusión y de Exclusión.....</b>	<b>62</b>
<b>II.III.- Descripción de la Población estudiada.....</b>	<b>63-68</b>
<b>II.III.A.- Características y antecedentes maternos.....</b>	<b>64</b>
<b>II.III.B.- Edad gestacional.....</b>	<b>64</b>
<b>II.III.C.- Corionicidad.....</b>	<b>65</b>
<b>II.III.D.- Control clínico y obstétrico.....</b>	<b>68</b>
<b>III.-METODO.....</b>	<b>69-73</b>
<b>III.I.- Método de recogida de datos.....</b>	<b>69</b>
<b>III.I.A.- Variables analizadas.....</b>	<b>69</b>
<b>III.II.- Estudio estadístico.....</b>	<b>72</b>
<b>BLOQUE 5. RESULTADOS.....</b>	<b>74-90</b>
<b>I.- RESULTADOS MATERNOS.....</b>	<b>74-76</b>
<b>I.II.- Reproducción asistida.....</b>	<b>77</b>
<b>I.III.- Características de la diabetes.....</b>	<b>80</b>
<b>I.IV.- Características del embarazo.....</b>	<b>83</b>

## INDICE

<b>II.- RESULTADOS PERINATALES.....</b>	<b>84-92</b>
<b>II.I.- Complicaciones hipertensivas.....</b>	<b>84</b>
<b>II.II.- Edad gestacional.....</b>	<b>84</b>
<b>II.III.- Prematuridad.....</b>	<b>84</b>
<b>II.IV.- Modalidad del parto.....</b>	<b>85</b>
<b>II.V.- Peso de los Recién Nacidos.....</b>	<b>86</b>
❖ Factores predictores del peso de los recién nacidos.	
<b>II.VI.- Ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatal.....</b>	<b>90</b>
<b>II.VII.- Hipoglucemia neonatal y malformaciones.....</b>	<b>90</b>
<b>BLOQUE 6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>94-99</b>
<b>BLOQUE 7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>100-103</b>
<b>I.- CONCLUSIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>100</b>
<b>II.- Conclusión Final.....</b>	<b>103</b>
<b>BLOQUE 8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>104-120</b>



# Introducción

## **I.- DIABETES Y EMBARAZO GEMELAR**

Tanto la Diabetes Mellitus, como el embarazo gemelar comparten múltiples e importantes factores de riesgo tales como, la obesidad y la edad materna avanzada, así como algunas de las complicaciones obstétricas y perinatales.

Sin embargo, el riesgo de presentar bajo peso al nacer en los embarazos gemelares se opone con el riesgo de macrosomía en los embarazos diabéticos.

Durante las últimas dos décadas, la tasa de embarazos múltiples se ha incrementado debido principalmente a la expansión de las terapias de estimulación de la fertilidad. La morbilidad perinatal en los embarazos gemelares es más alta que en los únicos, debido en parte a un mayor riesgo de hipertensión arterial, menor peso al nacer y a la mayor tasa de prematuridad.

La prevalencia de la diabetes previa al embarazo, tanto la tipo 1 como la tipo 2, ha aumentado significativamente en los últimos años. La pandemia de obesidad que sufren los países industrializados conlleva un aumento de los casos de DM tipo 2, lo que justifica este alarmante incremento.

Existen en la actualidad sólo unos pocos estudios que evalúen los riesgos de asociación existentes entre embarazo gemelar y DMPG, siendo los mismo de series cortas y tanto los resultados como las conclusiones que se alcanzan son controvertidas.

## II.- DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica considerada actualmente como un problema de Salud Pública. Esta enfermedad produce un impacto socioeconómico importante, que se traduce en una gran demanda de los servicios ambulatorios, hospitalización prolongada, absentismo laboral, discapacidad y mortalidad producto de las complicaciones agudas y crónicas.

Es una patología metabólica determinada por defectos a nivel de la secreción, acción de la insulina o en ambos; derivando esto, en una hiperglucemia crónica que producirá daño a largo plazo, ocasionando disfunción y fracaso de los diferentes órganos.

La diabetes mellitus (DM) es la enfermedad médica que con mayor frecuencia coincide con la gestación.

Se ha detectado un creciente aumento en las cifras de pacientes con DM previa al embarazo o pregestacional (DPG), a expensas principalmente de pacientes afectas de Diabetes tipo 2<sup>1,2</sup>, pero también secundario a un incremento en el tipo 1<sup>3,4</sup>.

Sin embargo, en la mayoría de los casos (90%) el diagnóstico de esta patología se hace por primera vez durante la gestación, catalogándose como una diabetes gestacional (DG).

En cualquier caso, el conocimiento y manejo de esta condición médica en el embarazo es sumamente importante. Dicha asociación implica un importante riesgo de complicaciones para la madre y el feto, siendo las mismas, muy graves en algunos casos. El diagnóstico precoz y preciso es por tanto necesario para optimizar los resultados materno-fetales.

Las descompensaciones glucémicas graves, las malformaciones congénitas y los abortos espontáneos son más frecuentes en mujeres con DPG. Se han descrito en la literatura importantes defectos al nacimiento hasta en un 5-10% de los casos y abortos espontáneos en el 15-20% de los embarazos en pacientes con DMPG mal controlada. La metabolopatía fetal, el excesivo crecimiento y las complicaciones derivadas, pueden producirse tanto en la DPG como en la DG.

El diagnóstico adecuado y el conocimiento de las posibilidades existentes para al control y tratamiento de las pacientes con esta patología serán fundamentales para disminuir el elevado riesgo de complicaciones que implica, siendo la finalidad lograr el estado de normo glucemia tanto materno como fetal.

La epidemia de obesidad, el bajo nivel de actividad física y posiblemente el hecho de haber presentado diabetes en la gestación<sup>5,6</sup> son los principales contribuyentes al aumento de la diabetes tipo 2 en adultos, niñez y adolescencia. Las causas del aumento de la diabetes tipo 1 están poco claras, pero podrían estar relacionadas con condiciones ambientales nocivas.

## II.I.- CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES

Se han propuesto diferentes clasificaciones de DM en el embarazo, en función del momento de aparición de la diabetes, la presencia de marcadores genéticos, las cifras de glucemia basal, la severidad de la enfermedad, el grado de compensación metabólica, las complicaciones existentes, etc.

Tradicionalmente, se llevaba a cabo de acuerdo con el trabajo pionero de Priscilla Blanco<sup>7</sup>, que predice el resultado perinatal, tal como se expone en la Tabla 1, basándose en el momento de aparición, duración y complicaciones de la misma. Una distinción importante en esta clasificación es la existencia o no de complicaciones micro o macro vasculares. Si no existen complicaciones vasculares, el crecimiento y desarrollo de la placenta generalmente no se ve obstaculizado y por lo tanto el riesgo de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) es menor.

Sin embargo, ante la presencia de las complicaciones vasculares tales como las señaladas en la mitad inferior de la Tabla 1, aumenta el riesgo de crecimiento intrauterino retardado al igual que la severidad del mismo<sup>8</sup>.

Las clasificaciones más conocidas y utilizadas son la de White, con sus diversas modificaciones, y la del Nacional Diabetes Data Group que en 1979<sup>9</sup>, unificó distintos

criterios y que por su sencillez, continúa sirviendo de base a las actuales (se resume en la tabla 2).

El Comité Internacional de Expertos auspiciado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA)<sup>10</sup> ha establecido una serie de cambios hasta llegar a la clasificación actualmente vigente, aceptada por el Grupo Español para el Estudio de la Diabetes y Embarazo (GEDE)<sup>11</sup> y por la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO)<sup>12</sup>

**Tabla 1.- Diabetes y embarazo clasificación de Priscila White.**

DESCRIPCION	CLASE	CRECIMIENTO FETAL
Diabetes gestacional no insulino dependiente.	A1	No enfermedad vascular.
Diabetes gestacional insulino dependiente.	A2	Riesgo de macrosomía.
Edad de comienzo $\geq 20$ (inicio en la madurez).	B1	
Duración < 10 años y no lesiones vasculares.	B2	
Edad de comienzo 10-19 años	C1	
Duración de 10-19 años sin lesiones vasculares.	C2	
Edad de comienzo <10 años.	D1	
Duración de $\geq 20$ años.	D2	
Inicio de retinopatía	D3	Enfermedad vascular.
Calcificación de arterias de MMII	D4	Riesgo de crecimiento intrauterino retardado.
Calcificación de arterias pélvicas.	E	
Nefropatía.	F	
Fallos múltiples.	G	
Cardiopatía.	H	
Retinopatía proliferativa.	R	
Trasplante renal	T	

*White P. Classification of obstetric diabetes. Am J Obstetric Gynecology 1978;130:228-30*



**Tabla 2.- Clasificación de la Diabetes según la Asociación Americana de la Diabetes.**

	<b>HALLAZGOS</b>	<b>FENOTIPO</b>
<b>TIPO 1</b>	Mediadores inmunitarios. Predisposición genética. Insulinodependientes Cetoacidosis.	Inicio en la niñez o adolescencia.  Delgadez.
<b>Tipo 2</b>	Disminución de sensibilidad a insulina. Disminución de producción de insulina. Coma hiperosmolar.	Sobrepeso frecuente. Síndrome metabólico.
<b>Otros tipos específicos.</b>	Daño pancreático: fibrosis quística, alcoholismo, mutaciones, etc.	Varios
<b>Gestacional</b>	Diabetes diagnosticada durante el embarazo.	Varios, normalmente sobrepeso.

*Data from American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010;33 (supply 1): S62-9*

## **Clasificación de la Diabetes pregestacional (DPG) <sup>13 15</sup>**

**Se define como Diabetes Pregestacional a toda diabetes diagnosticada antes del inicio del embarazo.**

### **1.A. DIABETES MELLITUS TIPO 1**

- Patogenia generalmente autoinmune (puede asociar otras enfermedades autoinmunes).
- Reserva pancreática insulínica ausente o muy disminuida
- Diagnóstico preferente en edad juvenil (< de 30 años)
- Hábito magro y tendencia a la cetosis
- Tratamiento insulínico imprescindible

### **1. B. DIABETES MELLITUS TIPO 2**

- Patogenia no autoinmune
- Reserva pancreática insulínica conservada
- Habitualmente sobrepeso u obesidad y no tendencia a cetosis
- Tratamiento pregestacional con dieta y ejercicio, acompañados o no de fármacos orales o insulina

### **1. C. DEFECTOS GENÉTICOS DE LA CÉLULAβ:**

- DM tipo MODY
- DM de origen mitocondrial

### **1. D. OTRAS**

## II.II.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES

En general, diabetes tipo 1 representa aproximadamente el 5% a 10% de todas las diabetes fuera del embarazo y la diabetes tipo 2, el 90% a 95%. La diabetes mellitus preexistente complica el 0.3% de los embarazos<sup>14</sup> No disponemos de cifras objetivas sobre la frecuencia de esta enfermedad en la población gestante española.

Según la Federación Internacional de Diabetes (IDF ) la prevalencia mundial de la diabetes mellitus en 2011 fue de 366 millones de casos y <sup>15</sup> las proyecciones futuras especulan que en el 2030 la prevalencia de esta enfermedad metabólica alcanzará los 552 millones de casos ( prevalencia estimada de alrededor de 7,7 %<sup>16</sup>), conforme a esta evidencia, en la población EE.UU. en los años 1999-2005, la incidencia de las embarazadas afectadas por la diabetes varió del 10 % al 21 % , lo que sugiere que en un futuro próximo, la prevalencia de las mujeres diabéticas, que se quedarán embarazadas se incrementará.<sup>17</sup>

La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM) está aumentando rápidamente en todos los grupos de edad, y el número de mujeres embarazadas que la padecen es, actualmente mayor que nunca<sup>18</sup>.

Las expectativas para el futuro son, como ya se ha expuesto, que este problema se incrementará, ya que la creciente incidencia de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 en la edad pediátrica y en la población adolescente<sup>19, 20, 21</sup> conducirán a nuevos aumentos en los embarazos diabéticos.

La DM tipo 2 a menudo se percibe como una condición menos grave, que la DM tipo 1, sin embargo, parece claro que las mujeres con DM tipo 2 tienen peores resultados en el embarazo que la población general <sup>22</sup>. Además, la tasa de resultados perinatales adversos, en estas mujeres ha aumentado significativamente en la última década<sup>23</sup>.

La prevalencia de DG oscila entre un 7% y un 14%, dependiendo de la población estudiada (factores raciales, geográficos y hábitos dietéticos, asociados directamente a la prevalencia de DMP tipo 2) y de la estrategia diagnóstica empleada.

En los países mediterráneos se han encontrado tasas de diabetes gestacional relativamente elevadas. El aumento observado de la prevalencia de DG al hacerse universal el cribado de esta patología, ha sido motivo de reflexión por los obstetras, planteándose si esta tasa refleja la situación real del proceso.

Entre los principales factores de riesgo asociados a la presentación de DG se encuentran: Edad materna (mayor de 30 años), obesidad, antecedentes familiares de diabetes y personales de DG en embarazos previos, y la pertenencia a grupos étnicos con elevada prevalencia de diabetes, como latinoamericanos, nativos americanos, asiáticos o afro-americanos.

Otros factores que pueden conllevar riesgo de aparición de DG son: La multiparidad, antecedente de hijos con peso elevado o elevado peso al nacer de la propia paciente, las pérdidas perinatales inexplicadas, hijos con malformaciones, talla baja, menarquia retrasada o la asociación de un síndrome de ovarios poliquísticos.

El Grupo Español para el Estudio de la Diabetes en el Embarazo realizó un estudio prospectivo que incluyó 9000 gestantes españolas en las que se observó una tasa de DG en torno al 8%<sup>24</sup>.

**II.III.- PATOGENIA DE LA DIABETES**

En cuanto a la genética en la diabetes mellitus tipo 1, en los últimos años, se ha puesto cada vez más de manifiesto que la autoinmunidad juega un papel importante<sup>25</sup> Actualmente se sabe que la Diabetes mellitus tipo 1 es un proceso lento en el que las células secretoras de insulina son destruidas gradualmente, llevando a un fallo de los islotes pancreáticos y a una hiperglucemia secundaria.

El mecanismo exacto de la herencia de la Diabetes tipo 1 es aún desconocido. Anteriormente se había sugerido que el riesgo de herencia en la descendencia con un progenitor afecto era de 1 a 6%<sup>26</sup> Pero actualmente se sabe que la Diabetes tipo 1 es menos frecuentemente transmitida a la descendencia de madres diabéticas (1%) que a la de padres diabéticos (6%)<sup>27</sup> Esta preferencia por la herencia paterna puede estar relacionada con una mayor transferencia de alelos DR4 a la descendencia en padres portadores de DR4 que en madres portadoras de DR4<sup>28</sup>

Estudios familiares presentes en la literatura han mostrado que el riesgo estimado de diabetes tipo 1 en la descendencia en familias con un hermano afecto pero padres no afectados, es del 5-6%<sup>29</sup>.

La diabetes tipo 2 tiene una etiopatogenia totalmente diferente a la tipo 1. Aparece cuando la demanda de insulina de ciertos individuos predispuestos genéticamente supera la capacidad secretora de insulina de su páncreas. Son diversas las causas que llevarán a un aumento de los requerimientos, a una predisposición genética y a disminuir la capacidad para segregar insulina y no todas actuarán con igual intensidad en todos los pacientes. En cualquier caso no tiene una etiopatogenia autoinmune.

Los requerimientos de insulina aumentan por una dificultad para la captación de la glucosa mediada por insulina, la llamada resistencia insulínica, que puede originarse por mecanismos genéticos, adquiridos o mixtos y obliga a una mayor síntesis y/o liberación compensadora de la insulina.

La resistencia a la insulina puede ocurrir a cualquier nivel de la acción biológica de la insulina, en su unión a los receptores de la superficie de las células diana o en los pasos post-receptor. La obesidad es la causa más frecuente de estos defectos, habiéndose descubierto una inadecuada actividad cinasa del receptor de insulina, que se normaliza con la reducción de peso, en la que se ha implicado al factor de necrosis tumoral alfa. (FNT $\alpha$ ).

El factor hereditario en la DM tipo 2 es incuestionable, por cuanto casi el 100% de los hermanos gemelos univitelinos de pacientes diabéticos tipo 2 acabarán por ser también diabéticos, así como más del 40% de los hermanos y gemelos no idénticos.

Existen además ciertas poblaciones que padecen una gran incidencia de este tipo de diabetes en relación con sus orígenes étnicos.

Podemos hablar de herencia poligénica, en casos familiares raros con patrones hereditarios concretos, se han descubierto algunas mutaciones que todavía explican pocos casos. La actuación de factores ambientales es incuestionable, entre ellos como ya se ha dicho la obesidad y sus desencadenantes (sedentarismo, ingesta calórica, etc.)



## II.IV- DIABETES Y EMBARAZO

El embarazo se caracteriza por un aumento fisiológico de resistencia a la insulina y sensibilidad reducida a la acción de misma, debido esto a los efectos de las hormonas de la placenta, como el lactógeno placentario, la progesterona, la prolactina, la hormona del crecimiento placentario y el cortisol; véase en la Tabla 3. Este cambio en el metabolismo maternal está dirigido, al abastecimiento y nutrición adecuada del feto<sup>30</sup>.

**Tabla 3. Mediadores moleculares de la resistencia a la insulina**

ENZIMA	ACCIÓN MOLECULAR
Progesterona	↓Captación periférica de glucosa
Estrógeno	↓Captación periférica de glucosa
Cortisol	↑Gluconeogénesis ↓Sensibilidad a la insulina
Prolactina	↑Glucosa ↑Tejido glandular mamario. ↓Respuesta de GnRH
Lactógeno humano placentario.	↑Lipólisis ↑FFA ↑Tejido glandular mamario. ↓Sensibilidad a la insulina
Insulinasa	Degradación de la insulina
NFα	↓actividad del receptor de insulina

*FFA, ácidos grasos libres. Data from Gabbe SG, et al.<sup>31</sup>*

La función de los islotes pancreáticos es diferente en la diabetes tipo 1 y en la tipo 2. Hay una diferencia en la secreción de insulina en las dos diferentes formas. Tabla 4.

El péptido C, que es la conexión entre las dos cadenas de insulina, se ha encontrado más elevado en las mujeres gestantes con diabetes tipo 2 que en sujetos controles normales. Sin embargo, en la diabetes tipo 1, los niveles de péptido C se han encontrado muy bajos, casi indetectables, lo que indica que no hay función de las células B<sup>32</sup>. También se ha mostrado que en los pacientes con Diabetes tipo 1, el incremento en los requerimientos de insulina es casi del 40%, mientras que en los pacientes con diabetes tipo 2 es mucho más alto, llegando casi al 100%, se resume en las tablas 4A y 4B).

Tabla 4.A.- Diferencias entre DM tipos 1 y 2<sup>33</sup>

		<b>TIPO1</b>	<b>TIPO2</b>
<b>EPIDEMIOLOGIA</b>	Prevalencia	Infrecuente	Frecuente
	Estación	Invierno	Cualquiera
	Herencia en univitelinos	< 50%	>95%
<b>CLINICA</b>	Historia familiar	Infrecuente	Frecuente
	Obesidad	Infrecuente	Frecuente
	Edad	Generalmente < 30	Generalmente >30
	Inicio	Rápido	Lento
	Cetoacidosis	Frecuente	Ausente
	Tratamiento insulínico	Imprescindible	No al inicio
	Tratamiento con antidiabéticos orales	Ineficaz	Eficaz
	Complicaciones micro vasculares	Tras 5 años	A veces desde el inicio.

Tabla 4.B.- Diferencias entre DM tipo 1 y tipo 2<sup>32</sup>

		<b>TIPO 1</b>	<b>TIPO 2</b>
<b>ANATOMÍA PATOLÓGICA</b>	Nº células beta.	Disminuido	Variable
<b>ETIOPATOGENIA</b>	Insulinitis	Frecuente	Ausente
	Secreción endógena de insulina	Deficiente	Variable
	Asociación HLA	Frecuente	Infrecuente
	Auto anticuerpos (ICA y otros)	Frecuente	Ausente
	Ac. Órgano específicos	Frecuente	Infrecuente
	Asociación patologías autoinmunes	Frecuente	Infrecuente

**II.V.-REPERCUSIONES DE LA GESTACIÓN SOBRE LA DIABETES.**

La gestación tiene un efecto diabetógeno secundario al incremento de la síntesis de hormonas contra insulares y a los cambios metabólicos que tiene lugar durante el embarazo. Puede, por lo tanto actuar como factor desencadenante de intolerancia glucídica, en el caso de la diabetes gestacional o como factor agravante temporal de la situación metabólica, en la diabetes pregestacional.

Asimismo, en la DMPG el embarazo puede favorecer la progresión de determinadas complicaciones micro vasculares específicas de la diabetes, especialmente la retinopatía proliferativa y la nefropatía diabética preexistente o inducir la cetoacidosis.

Las gestantes con diabetes pregestacional con difícil control de sus perfiles glucémicos tienen un riesgo incrementado de sufrir coma hipoglucémico y/o cetoacidosis diabética.

**II.V.A.- NEFROPATÍA DIABÉTICA**

La nefropatía diabética complica aproximadamente el 5% de los embarazos en mujeres con diabetes preexistente. La mayoría de los embarazos con retinopatía se encuentran en mujeres con diabetes tipo 1, no obstante la nefropatía diabética puede ocurrir en pacientes con diabetes tipo 2, progresando generalmente en estos casos más lentamente.

La progresión de la enfermedad se caracteriza por desarrollo de hipertensión y por el deterioro del filtrado glomerular. Con el estricto tratamiento de la hipertensión e intensivo control de la glucemia<sup>34</sup> se puede atenuar la progresión de la nefropatía diabética.

Algunas mujeres con nefropatía diabética presentan el aumento esperado en el filtrado glomerular como ocurre en el embarazo normal, mientras que otras no experimentan un aumento significativo. Las mujeres ya afectas de nefropatía diabética presentarán una proteinuria mayor en el embarazo.

Cuanto mayor es la proteinuria al inicio del embarazo, mayor será su aumento durante el embarazo. La excreción de proteínas se puede duplicar o triplicar en el tercer

trimestre, en comparación con el primero, pudiéndose confundir el diagnóstico con el de una preclampsia.

En términos generales, con una evaluación y manejo adecuados los resultados del embarazo en mujeres con nefropatía diabética son buenos, pero evidentemente no están totalmente exentas de riesgos.

Aproximadamente el 50% de estas mujeres presentarán parto prematuro iatrogénico por causa materna o indicaciones fetales, el 15 % tendrán fetos con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y presentarán preclampsia en el 50% de los casos aproximadamente. Las mujeres que presentan una creatinina de más de 1,5 mg/dl, previo al embarazo tendrán una tasa más alta de complicaciones perinatales.<sup>35, 36</sup>

Se ha demostrado que la terapia con antihipertensivos producirá un retraso en la progresión de la nefropatía diabética. Tanto los inhibidores de la enzima convertidor de angiotensina como los bloqueantes del receptor de angiotensina han demostrado claramente ser superiores en retrasar la progresión de la microalbuminuria en mujeres con diabetes con o sin hipertensión sobreañadida.<sup>37, 38</sup> Desafortunadamente, estos medicamentos son teratogénicos durante el embarazo y no se puede utilizar.<sup>39</sup>

**II.V.B.- RETINOPATÍA DIABÉTICA**

La retinopatía diabética, sigue siendo una de las principales causas de ceguera y discapacidad visual en el mundo, se asocia más frecuentemente con una larga evolución de la diabetes tipo 1. La evidencia actual muestra que la retinopatía diabética empeora con el embarazo<sup>40, 41</sup> por lo menos temporalmente y a corto plazo produciéndose regresión de la misma en un alto porcentaje de los casos.

Sin embargo, el embarazo no parece tener consecuencias a largo plazo sobre la retinopatía diabética<sup>42</sup>. Los factores asociados con la progresión de esta entidad en el embarazo son el tiempo de evolución de la diabetes tipo 1, la presencia de hipertensión crónica o preeclampsia, el grado de hiperglucemia, el mal control glucémico en el momento de la concepción y el estadio de la retinopatía al inicio del embarazo<sup>43</sup>.

Se cree que la retención de líquidos, la vasodilatación y el incremento del flujo sanguíneo en el embarazo aceleran la pérdida de la función autoreguladora del lecho capilar retiniano<sup>44, 45</sup>. La retinopatía diabética puede clasificarse como: preproliferativa o retinopatía de fondo de ojo o en proliferativa en función del grado de progresión. La progresión de no proliferativa a proliferativa oscila del 6% al 30% dependiendo de la severidad<sup>46</sup>. El tratamiento de la retinopatía diabética mediante fotocoagulación láser es tan eficaz en el embarazo como fuera de él y no debe retrasarse.



**II.V.C.- NEUROPATÍA DIABÉTICA**

La neuropatía diabética durante el embarazo no ha sido bien estudiada. Se ha visto que el embarazo puede asociarse con un aumento a corto plazo en la polineuropatía distal simétrica, pero al menos, en algunos de los estudios publicados el incremento parece ser transitorio<sup>47</sup>. Las mujeres diabéticas afectas de gastroparesia pueden experimentar náuseas y vómitos de forma más prolongada en el tiempo durante el embarazo. Esta complicación debe ser considerada y tratada.

**II.V.D.- ENFERMEDAD CORONARIA DIABÉTICA**

La enfermedad coronaria arterial no es frecuente en estas pacientes. La información relacionada con la incidencia de la enfermedad coronaria en embarazadas diabéticas es escasa. La información existente es únicamente la de los casos publicados en la literatura, siendo estos datos insuficientes para extrapolar recomendaciones. Sin embargo en general debe desaconsejarse el embarazo en aquellas mujeres con historia de angina de pecho o infarto de miocardio, en particular si presentan una disminución de la función cardíaca.

**II.V.E.- CETOACIDOSIS DIABÉTICA**

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación rara en mujeres con diabetes tipo 1 que cumplen adecuadamente el tratamiento, a pesar del aumento del riesgo de esta complicación asociada con la cetogénesis del embarazo normal, sin embargo es una complicación común en mujeres con diabetes no diagnosticada<sup>48</sup>.

A toda mujer embarazada con vómitos o deshidratación y glucemia superior a 200 mg/dl, debe realizársele una analítica con electrolitos, bicarbonato plasmático y niveles séricos de cuerpos cetónicos para confirmar el diagnóstico CAD. Se debe realizar una gasometría arterial, si el bicarbonato en plasma es bajo y hay presencia de cuerpos cetónicos. Existen varios algoritmos para su manejo<sup>49, 50</sup> se expone uno de ellos a continuación en la tabla 5.

**Tabla 5.- Principales características en el manejo de la cetoacidosis diabética en el embarazo.**

<p><b>1. REPOSICION DE LÍQUIDOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 1-2 litros de suero salino isotónico en la primera hora.</li> <li>✓ 300-500 ml/hora de solución salina al 0.9% o 0.45% a partir de entonces.</li> <li>✓ Añadir 5% de dextrosa cuando la glucosa sérica alcance 12mmol/l.</li> </ul>
<p><b>2. TRATAMIENTO CON INSULINA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dosis de carga 0.4 U / kg de insulina regular.</li> <li>✓ Infusión continua a 6-10 U / hora.</li> <li>✓ Doble tasa de infusión si no hay respuesta en 1 hora.</li> <li>✓ Disminuir la infusión a 1-2 U / hora si glucosa sérica cae a 12 mmol / l.</li> <li>✓ Infusión continua 12-24 horas tras la resolución efectiva de la cetosis.</li> </ul>
<p><b>3. REPOSICIÓN DE HIDROELECTROLITOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Reposición de potasio.</li> <li>✓ Evaluación del fósforo y el magnesio.</li> </ul>
<p><b>4. BUSCAR Y TRATAR FACTOR PRECIPITANTE.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Por ejemplo una infección.</li> </ul>
<p><b>5. OTROS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ingreso de la paciente en unidad de cuidados intensivos.</li> <li>✓ Suplemento con oxigenoterapia.</li> <li>✓ Posición en decúbito lateral para evitar la compresión aorto-cava.</li> <li>✓ Monitorización de la frecuencia cardiaca fetal.</li> <li>✓ Monitorización de la diuresis.</li> </ul>

*Chauhan SP, Perry KG Jr. Management of diabetic ketoacidosis in the obstetric patient. Obstetric Gynecol Clin North Am 1995;22:143–55*

El elemento detonante de la CAD es con frecuencia la presencia de una infección, que debe ser diagnosticada y tratada con celeridad. La resolución de la CAD puede ser más lenta por la propia condición de la gestación.

La cetoacidosis diabética se asocia a menudo con un trazado anormal de la frecuencia cardíaca fetal, que en la mayoría de los casos se resuelve una vez que mejora la acidosis metabólica. Sin embargo, a pesar de su mejor manejo actual, ésta sigue siendo una causa importante de pérdida fetal en pacientes diabéticas embarazadas<sup>51</sup>.

**II.VI.-REPERCUSIONES DE LA DIABETES SOBRE LA GESTACIÓN****II.VI.A- COMPLICACIONES MATERNAS**

Las complicaciones médicas de la diabetes y el embarazo serán las relacionadas específicamente con la diabetes y las asociadas al mayor riesgo de desarrollar preeclampsia.

Las complicaciones obstétricas de la diabetes: hipertensión arterial, polihidramnios, infecciones (en especial las del tracto genito – urinario), se relacionan con los niveles de glucemia. Aunque no se conocen con exactitud los mecanismos fisiopatológicos, se sabe que un mal control metabólico las facilita y que se reducen cuando se consigue un control glucémico satisfactorio.

**II.VI.B- EMBRIONARIAS, FETALES Y NEONATALES**

Las Malformaciones fetales congénitas (MCF) asociadas a la diabetes materna constituyen un síndrome conocido como “teratogénesis diabética” o “embriopatía diabética”. La embriopatía diabética, se produce aproximadamente en el 6-10% de los embarazos (aborto y malformaciones congénitas) y es característica de la diabetes pregestacional, tanto tipo 1 como tipo 2.

## ❖ EMBRIOPATIA Y FETOPATIA

La inducción de las MFC se produce durante el período embrionario, principalmente en las primeras siete semanas después de la concepción. Está directamente relacionado con los niveles de HA1c durante la organogénesis<sup>52, 53</sup> que se completa esencialmente sobre las 7-8 semanas de gestación, ocurriendo esto con cierta frecuencia antes de que la mujer sepa que está embarazada. El proceso teratogénico y los factores que lo predisponen aún están en estudio.

Aunque no parecen existir malformaciones exclusivas, las más frecuentes son el síndrome de regresión caudal (incluye: malformaciones vertebrales, ausencia de sacro, ano imperforado, alteración en genitales), las del Sistema Nervioso Central (como defectos de cierre del tubo neural, hidrocefalia, y microcefalia) y las del Sistema Cardiovascular (transposición de grandes vasos y defectos septales).

Además pueden presentarse malformaciones en otros sistemas como el gastrointestinal y genitourinario<sup>54</sup>. Se resumen en la Tabla 6 las posibles malformaciones asociadas.

**Tabla 6.- Malformaciones asociadas a hijos de madres diabéticas. Modificado de Delgado A.**

LOCALIZACIÓN	MALFORMACIONES
<b>Sistema nervioso central</b>	Defectos abiertos del tubo neural, holoprosencefalia, ausencia del cuerpo calloso, anomalía de Arnold-chiari, esquizencefalia, microcefalia, macrocefalia, agenesia de tractos olfatorios, hidrocefalia, alteraciones del crecimiento del cerebro.
<b>Cardiovascular</b>	Transposición de grandes vasos, defecto septal ventricular, defecto septal auricular, tetralogía de Fallot, coartación de aorta, arteria umbilical única, hipoplasia de corazón izquierdo, cardiomegalia.
<b>Gastrointestinal</b>	Estenosis pilórica, atresia duodenal, microcolon, atresia anorectal, fistula/quiste onfaloentérico, hernias.
<b>Urogenital</b>	Agenesia renal, quistes renales, hidronefrosis, duplicación de uréter, ureterocele, agenesia uterina, vagina hipoplásica, micropene, hipospadias criptorquidia, testículos hipoplásicos, genitales ambiguos.
<b>Musculo esquelético</b>	Deficiencia/disgenesia caudal, creneo - sinostosis, anomalías costovertebrales, reducción de extremidades, fisura palatina, contracturas, anomalías de pies y polisindactilia.
<b>Otras</b>	Situs inversus, microftalmia, coloboma de iris o coriorretiniano, disgenesia cámara anterior, hernia diafragmática, anomalías de arcos branquiales, atresia de coanas, aplasia cutis, displasia vascular cutánea.

*Recién nacido de madre diabética. En: Pombo M, Audí L, Bergadá C, Bueno M, Calzada R, Diéguez C, Ed. Tratado de endocrinología pediátrica. 3ª Ed. Madrid: McGraw Hill – Interamericana; 2002.p.1200-9.*

Las malformaciones congénitas son anormalidades estructurales o funcionales presentes en el momento del nacimiento que pueden ser clínicamente evidentes o no y producir discapacidad o muerte a corto o largo plazo. Afectan entre un 3 y un 5% de los recién nacidos vivos. Aunque muchas son compatibles con la vida, algunas requieren de importantes intervenciones médicas antes o después del nacimiento<sup>55</sup>.

Numerosos estudios clínicos y experimentales coinciden en que la diabetes mellitus es un factor de riesgo importante para las MFC, siendo los defectos del tubo neural (DTN) diez veces más frecuentes, las cardiopatías (defectos del tracto de salida del corazón) y defectos esqueléticos cinco veces más frecuentes en los hijos de las madres diabéticas con respecto a los hijos de madres sanas<sup>56,57</sup>.

A partir de 1922 con el descubrimiento de la insulina por Bantig y Best y su posterior aplicación clínica, el pronóstico de los embarazos en mujeres diabéticas mejoró considerablemente y disminuyó la mortalidad materno-infantil<sup>58</sup>. Sin embargo la incidencia de MFC en la descendencia de madres diabéticas es aún alta.

Las estadísticas de algunos países del primer mundo permiten reconocer que nacen entre dos y cuatro veces más niños malformados en mujeres que padecen diabetes mellitus preconcepcional (DMP) en comparación con embarazadas que no la padecen.



El riesgo de presentar malformaciones congénitas en fetos de madres diabéticas con niveles de HA1c normales es sólo ligeramente superior a la de la población general, los recién nacidos de mujeres con HA1c superiores al 10% tienen una probabilidad del 22% aproximadamente de presentar malformaciones congénitas.

Un informe del California Diabetes and Pregnancy Project demostró una frecuencia de defectos al nacimiento superior en madres con DMtipo 2, en comparación con la descendencia de madres con DMtipo 1, probablemente por la falta de planificación preconcepcional<sup>59</sup>. Asimismo, varios investigadores han documentado la disminución del riesgo de malformaciones congénitas en las mujeres con consulta y atención preconcepcional<sup>60, 61</sup>.

La fetopatía diabética (alteraciones del crecimiento y metabolismo, retraso de la maduración, especialmente pulmonar, pérdida del bienestar fetal y mortalidad fetal) puede presentarse tanto en las gestantes con diabetes pregestacional como gestacional. Todas estas complicaciones dependerán del grado de trastorno metabólico existente.

Parece existir una interacción entre factores teratogénicos ambientales relacionados con la diabetes materna y factores genéticos que predisponen a los embriones a padecer estas alteraciones. Estudios experimentales *in vivo* e *in vitro*

sugieren que el principal teratógeno es la hiperglucemia y que otros factores presentes en el suero materno pudieran actuar como teratógenos secundarios, como los cuerpos cetónicos, altas concentraciones de triacilglicerolos y aminoácidos de cadena ramificada.

El estudio de la patogénesis de las MFC ha revelado alteraciones en una serie de vías metabólicas que están interrelacionadas y que conducen a una sobreproducción de especies reactivas del oxígeno (ERO), cuyo exceso en poblaciones celulares sensibles, como las embrionarias, pueden ser una de las causa de la embriopatía diabética.

Diferentes estudios sugieren que una exposición a elevadas concentraciones de glucosa sanguínea puede generar un incremento de ERO que normalmente reaccionan con los sistemas antioxidantes primarios del organismo, como la vitamina E y el glutatión reducido y provocan la disminución de sus concentraciones<sup>62</sup>.

Se ha propuesto que las ERO generadas ante tal estímulo son capaces de inducir la síntesis de otras barreras defensivas como las enzimas antioxidantes, pero cuando la exposición a altas concentraciones de glucosa es mantenida, como en los pacientes diabéticos, se produce un estado de estrés oxidativo (EOx) crónico capaz de dañar múltiples moléculas de importancia biológica.

Estas moléculas, son blanco de reacciones oxidativas y se producen concentraciones elevadas de lípidos peroxidados, grupos carbonilo y bases nitrogenadas dañadas que provoca alteraciones en la activación sincrónica de genes importantes en el

control de la morfogénesis temprana y se producen mutaciones al ADN, y un incremento en la frecuencia de MFC<sup>63</sup>

Aún no está totalmente esclarecida la participación del EOx en las altas tasas de MFC que se producen en la gestación diabética, pero la sensibilidad del ADN a la oxidación está fuera de dudas y el EOx crónico conduce además a inestabilidad cromosómica.

En la circulación de individuos que padecen enfermedades que se caracterizan por estados pro-inflamatorios, han sido identificadas sustancias con actividad clastogénica (causan daño estructural al ADN).

La diabetes es un síndrome en el que coexisten los estados pro-oxidante y pro-inflamatorio crónicos, y las sustancias que derivan de tales circunstancias podrían provocar cambios en eventos de señalización cruciales durante el desarrollo, afectar la expresión de genes relacionados con la morfogénesis y producir daño estructural del material genético, mecanismos que se han sugerido como implicados en la embriopatía diabética.

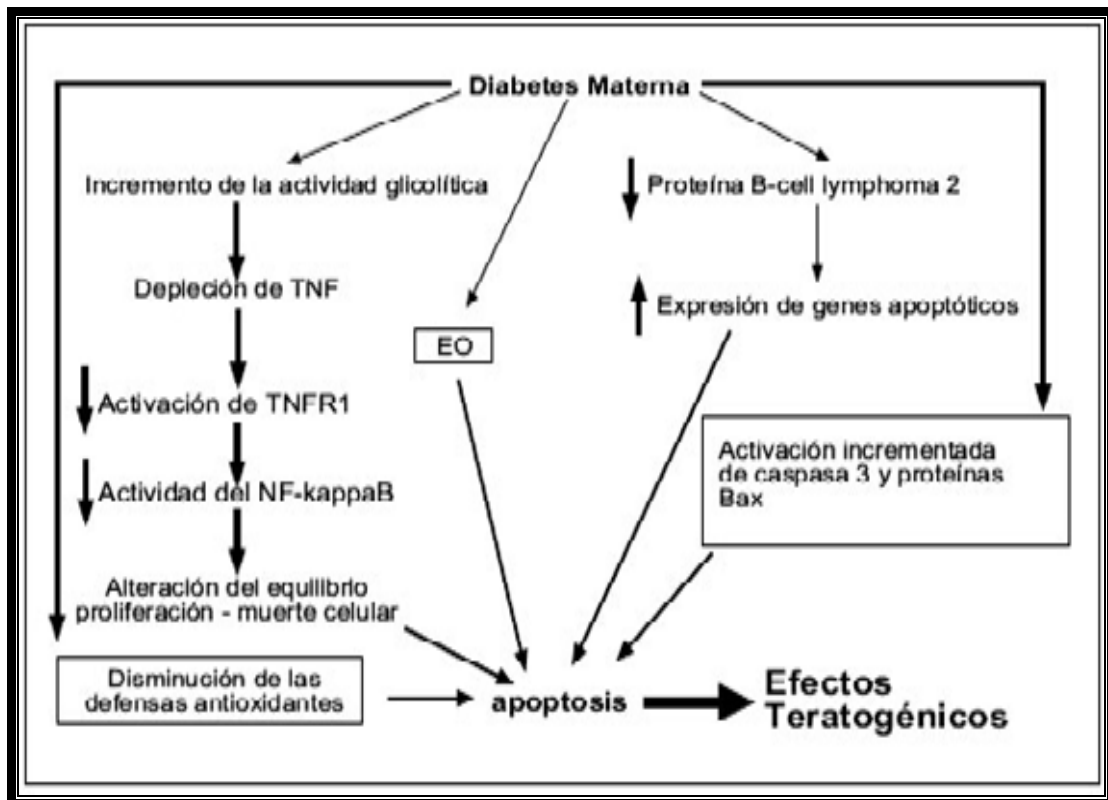
En la DMP el defeco en la producción de insulina hace que el "ambiente diabético" comience a actuar desde el período embrionario, aumentando el riesgo de MFC en la descendencia.

Los genes responsables de la predisposición a la diabetes no participan en la inducción del desarrollo anómalo, ya que la incidencia de MFC en hijos de padres diabéticos no se modifica con respecto a la de la población normal, por lo que se plantea que el ambiente hiperglucémico que rodea al feto es el principal responsable de la embriopatía diabética<sup>64</sup>.

El estado grávido en condiciones de salud se ha asociado con reducción en la disponibilidad de antioxidantes y elevación de productos derivados de reacciones de peroxidación lipídica, activación de leucocitos e incremento en la concentración de ERO en el tercer trimestre de la gestación; coincidiendo con el período en que la hipertrigliceridemia se hace más evidente.

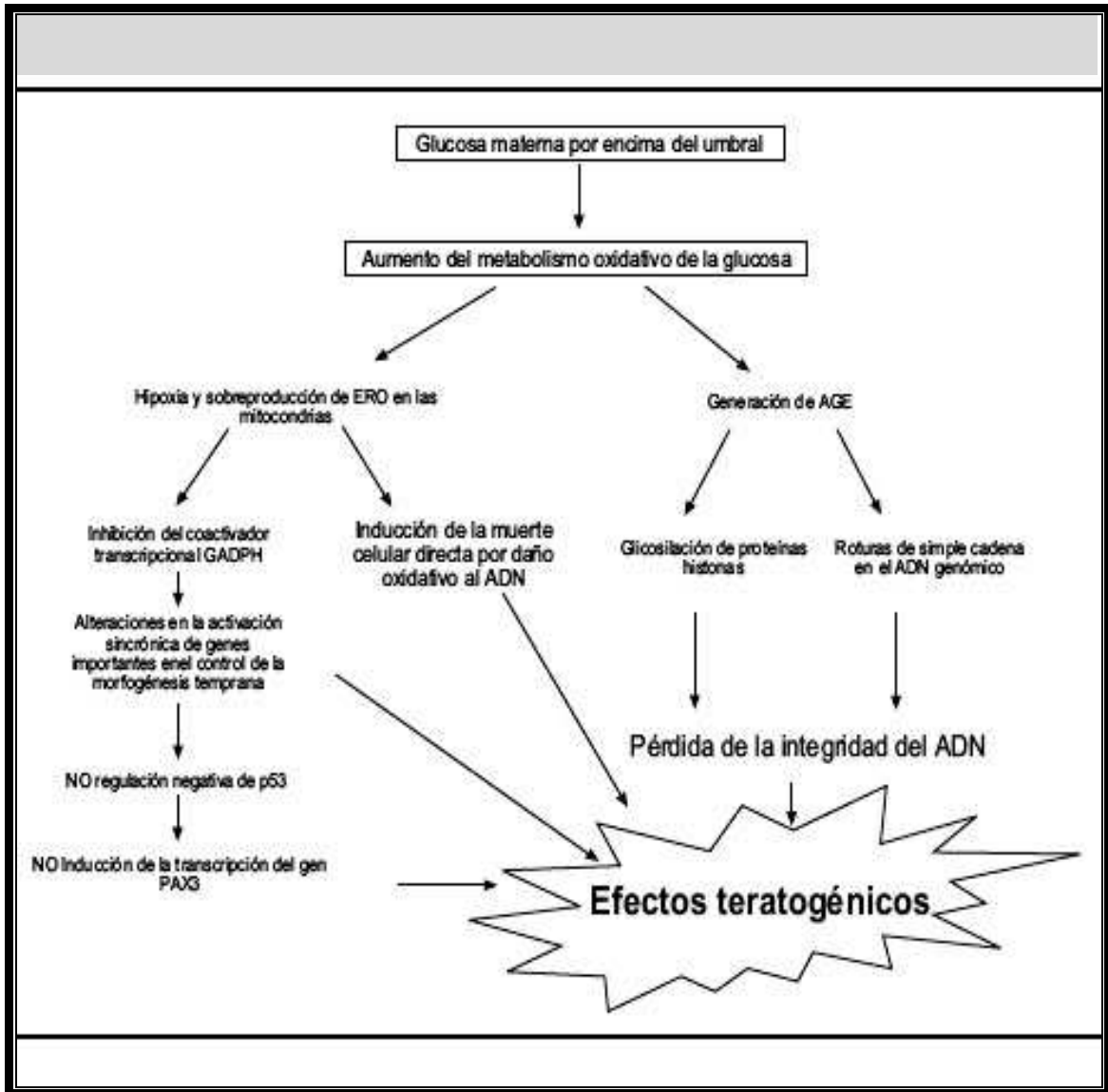
La situación anterior está exacerbada en el embarazo diabético, por la contribución de varias vías de adaptación metabólica en la producción de ERO; lo que conduce a daños y mutaciones del ADN que impiden la expresión de genes críticos para la embriogénesis normal.<sup>65, 66, 67</sup>. Véase en las Figuras 1 y 2.

Figura 1.- Efectos teratogénicos de la diabetes mellitus<sup>73</sup>.



*La DM materna causa apoptosis y efectos teratogénicos en el embrión. EO: estrés oxidativo. NF. Kappa B: factor nuclear Kappa B. TNFR1: receptor de superficie celular del factor de necrosis tumoral 1. TNF: factor de necrosis tumoral.*

Figura 2.- Efectos teratogénicos de la hiperglucemia.



*La oxidación de glucosa en exceso afecta la integridad del ADN y la expresión de genes como el PAX3. ERO: especies reactivas de oxígeno. AGE: productos avanzados de la glicosilación. GAPDH: gliceraldehído fosfato deshidrogenasa.<sup>68</sup>*

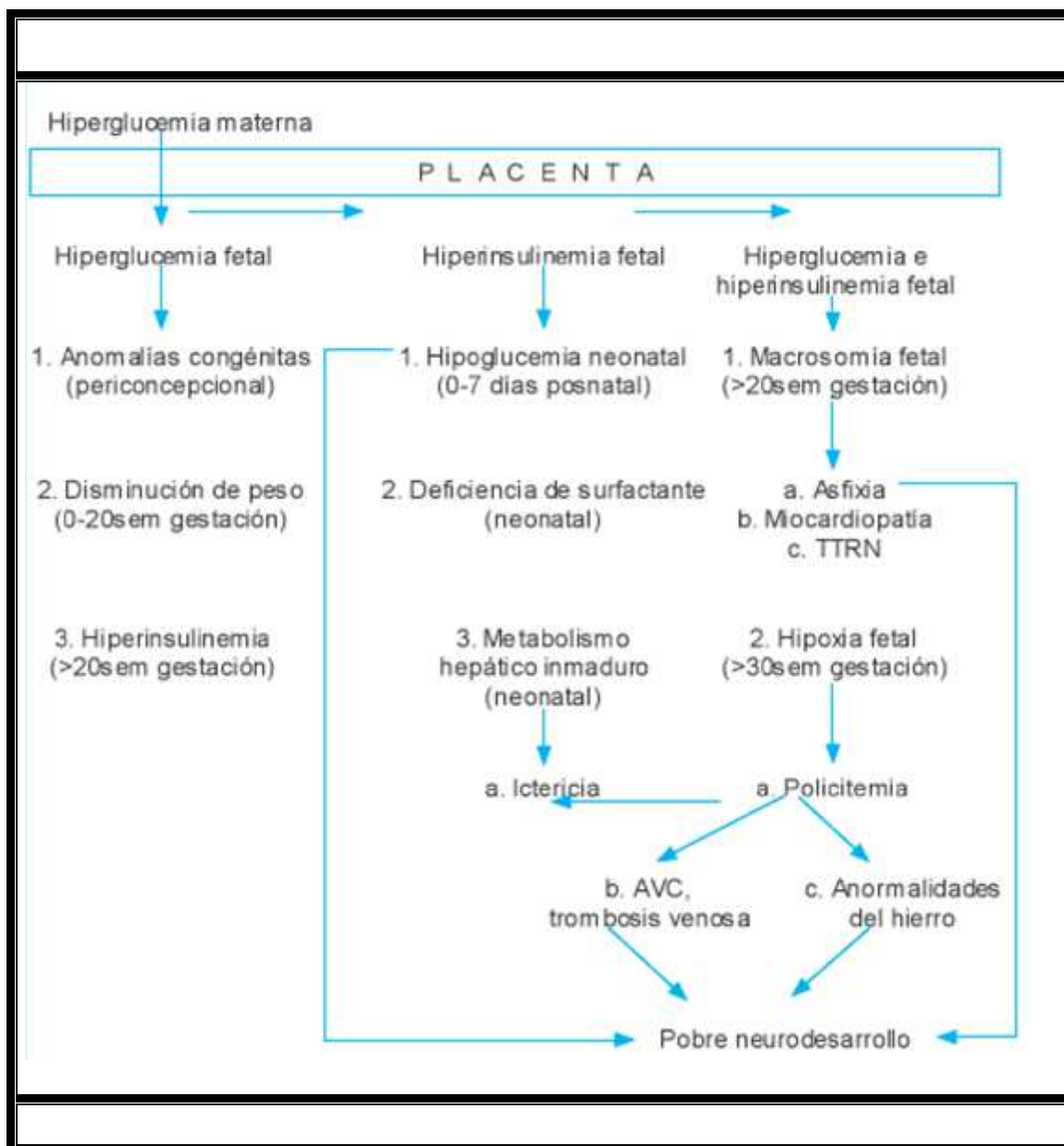
En ocasiones se pueden presentar en las gestantes diabéticas, casos de restricción del crecimiento fetal intrauterino, más frecuentes si coexisten alteraciones vasculares, pero lo más característico de estos fetos es la macrosomía, que se caracteriza por la disposición preferentemente troncular de la grasa subcutánea y la asociación de visceromegalia.

Este especial fenotipo del hijo de madre diabética conlleva un riesgo asociado de traumatismo obstétrico, sobre todo distocias de hombros, con la consiguiente morbilidad fetal y materna. Existe además un riesgo elevado de presentar prematuridad que puede estar asociada o no a polihidramnios y/o a otras complicaciones.

El incremento plasmático materno de nutrientes (glucosa, aminoácidos, colesterol, triglicéridos, ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos) que atravesarán la placenta y estimularán el páncreas fetal, contribuyendo al desarrollo de un hiperinsulinismo y al aumento de diversos factores de crecimiento fetales, que son responsables de la visceromegalia, de las hipoglucemias al nacimiento y de la hipomagnesemia y consecuentemente hipocalcemia (teoría de Pedersen modificada por Freinkel).

Asimismo, existe un incremento de la eritropoyesis extramedular de la que se deriva la policitemia y consiguientemente hiperbilirrubinemia, tal como se expone en la Figura 3.

Figura 3.- Complicaciones frecuentes en el hijo de madre diabética.



Modificado de Nold JL, Georgieff MK. *Infants of diabetic mothers. Pediatric Clin N Am* 2004;51:619-37



La tasa de muerte fetal en mujeres con diabetes ha disminuido recientemente a cerca de 5,8 de cada 1.000 nacimientos<sup>69</sup>. Aproximadamente la mitad muertes fetales se relacionan con la hiperglucemia, y el resto están causadas por infección o anomalías congénitas<sup>70</sup>. Los estudios realizados con muestras de sangre fetal confirman que la hiperglucemia se ha asociado con hipoxia y acidosis fetal<sup>71</sup>.

Además estos niños pueden presentar alteraciones a largo plazo, tanto durante la infancia como durante la vida adulta, como consecuencia del entorno metabólico alterado en el que se han desarrollado<sup>72</sup>, como se puede observar en la Tabla 8.

**Tabla 7.- Complicaciones más frecuentes en los hijos de madres diabéticas desde el periodo embrionario a la vida adulta.**

<b>COMPLICACIONES FRECUENTES EN LOS HIJOS DE MADRES DIABÉTICAS</b>		
<b>ETAPA EMBRIO-FETAL</b>	<b>NEONATO</b>	<b>INFANCIA Y VIDA ADULTA</b>
MALFORMACIONES	HIPOGLUCEMIA	ALTERACIONES DEL DESARROLLO NEUROLOGICO
PREMATURIDAD	POLIGLOBULIA	DEFICIENCIAS EN LA CAPACIDAD DE APRENDIZAJE
RETRASO MADURATIVO PULMONAR	HIPOCALCEMIA	OBESIDAD
RETRASO DEL CRECIMIENTO	HIPOMAGNESEMIA	DIABETES
MORTALIDAD PERINATAL	INMADUREZ FUNCIONAL (HIPERBILIRUBINEMIA, DISTRES RESPIRATORIO,...)	SINDROME METABÓLICO

*Maresh M. Screening for gestational diabetes mellitus. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 2005;10:317-23*

El Grupo Español para el estudio de la Diabetes en el Embarazo (GEDE)<sup>73</sup> realizó un estudio comparativo de los resultados perinatales registrados en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 cinco hospitales universitarios españoles. La frecuencia de resultados adversos fue similar en ambos grupos y muy superior a los obtenidos en la población general española<sup>74</sup>.

Se observó que la proporción de recién nacidos macrosómicos (peso > 4000g) y de niños grandes para la edad gestacional, fue muy alta en los hijos de madre diabética (HMD). La macrosomía, es una complicación importante, tanto por el riesgo de distocia que implica y porque representa una importante alteración en el crecimiento y desarrollo fetal. Supone también mayores requerimientos de principios inmediatos y oxígeno para mantener el metabolismo fetal y por tanto un mayor riesgo de deficiencias relativas de oxígeno y posibles situaciones de hipoxia crónica.

Se observó una tasa de prematuridad entre las pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 del 24.2% vs 18.6% respectivamente, superior a la registrada en la población general española (8.08%). La frecuencia de malformaciones mayores más de tres veces superior a la de la nacional (2%)<sup>75</sup>, tanto en el grupo de gestantes con DM tipo 1 (6.2%) como entre las pacientes con DM tipo 2 (6.8%)

Los resultados del estudio coinciden con los de otros países que han publicado una incidencia de malformaciones congénitas en los hijos de estas pacientes de 2 a 8 veces más alta que la de la población general<sup>76, 77, 78</sup> y tasas entre un 5 y un 10%<sup>79, 80</sup>.

La detección en múltiples estudios, de una relación positiva entre hemoglobina glicosilada en el primer trimestre y malformaciones mayores, como ya se ha expuesto con anterioridad<sup>81, 82, 83, 84</sup>, nos orienta a insistir en considerar a las hiperglucemias como el principal factor teratógeno en hijos de madres diabéticas.

En estudios como el previo, se observa correlación entre los niveles de hemoglobina glicosilada en primer trimestre y aparición de malformaciones congénitas mayores únicamente en el grupo de gestantes con DM tipo 2, existiendo asimismo, diferentes estudios que demuestran un efecto dosis respuesta entre unos deficientes controles peri-concepcionales de glucemia y riesgo de malformaciones.

En publicaciones recientes se ha visto que los niveles de hemoglobina glicosilada no estaban significativamente elevados durante la organogénesis en gestantes con diabetes tipo 1 que tuvieron hijos con malformaciones<sup>85</sup>. Es posible que este parámetro no refleje con precisión la variabilidad a corto plazo de los niveles de

glucemia, como se ha podido observar cuando se utilizan sistemas de monitorización continuos de la glucosa<sup>86</sup>.

Se han llevado a cabo múltiples investigaciones acerca de las diferentes alteraciones metabólicas que a su vez dependen de la hiperglucemia con el fin de buscar un factor causal último, como pudiera ser el déficit de sustancias como: ácido araquidónico, mioinositol o metales o por contra la acumulación de otros como: sorbitol, cuerpos cetónicos, fundamentalmente del beta-hidroxibutirato o radicales libres de oxígeno, o finalmente por la alteración de los inhibidores de factores de crecimiento “insulin-like” o de la somatomedina.

Sin embargo ninguno de estos estudios ha permitido determinar con exactitud cuáles son los factores directamente implicados<sup>87, 88, 89, 90</sup>. No se ha demostrado que exista un tipo de malformación específicamente asociado a la diabetes, puesto que éstas dependerán principalmente del momento del desarrollo en el que se encuentra el embrión cuando actúa la noxa causal<sup>91</sup>.

Se ha observado que el exitus fetal intraútero, se produce con más frecuencia en el tercer trimestre y mayoritariamente, en pacientes con mal control metabólico y fetopatía, pudiendo ocurrir de manera más precoz en aquellas pacientes afectos de vasculopatía y/o preeclampsia asociada.

No existen signos premonitorios del exitus fetal, pudiendo ocurrir, incluso en fetos con pruebas de bienestar normales en los días previos<sup>92</sup>. Aunque la causa última de la muerte es desconocida, se presupone que se debe a alteraciones intensas de la glucemia en el feto, siendo las mismas tanto por defecto como por exceso y también a la hipoxia asociada.

#### ❖ ALTERACIONES EN EL RECIEN NACIDO

La complicación metabólica más frecuente y mejor documentada en los hijos de madres diabéticas, durante el periodo neonatal es la hipoglucemia, siendo ésta, consecuencia de los altos niveles de insulina producidos por el feto y del déficit de producción de glucosa endógena. Esto se debe a que estos niños tienen grandes reservas de glucógeno tanto a nivel hepático como a nivel cardiaco<sup>93</sup>, pero son incapaces de utilizarlo porque tanto la glucogenolisis como la neoglucogénesis están disminuidas.

La hipoglucemia con frecuencia puede cursar de manera asintomática y persistente, por lo que si no es adecuadamente diagnosticada y corregida puede dejar secuelas irreversibles en órganos como el cerebro, que carece de reservas de glucosa para mantener la función celular.

Los grandes macrosómicos, son los que con mayor frecuencia presentan complicaciones asociadas, sin embargo la hipoglucemia neonatal está en relación no sólo con el exceso de peso fetal, sino especialmente con el control metabólico previo de la madre y muy concretamente con el control durante el parto.

Niveles de glucemia materna intraparto mayores de 120 mg/dl incrementan el riesgo de hipoglucemia neonatal<sup>94</sup>. De ahí, la importancia de mantener un control estricto de la glucemia durante este proceso, mediante la administración continua de glucosa por vía intravenosa, determinación de glucemias capilares horarias y administración de insulina en perfusión continua para mantener a la madre en situación euglucemia<sup>95</sup>

El síndrome de distrés respiratorio es una de las principales y más graves complicaciones de los hijos de madre diabética, habiéndose demostrado in vitro el efecto de la insulina sobre la maduración pulmonar. Se puede producir la interferencia a diversos niveles; bien actuando directamente sobre el neumocito, sobre el glucógeno utilizado como sustrato o inhibiendo el efecto estimulador de los glucocorticoides.

Se ha demostrado que cuando se mejora el grado de control metabólico de las gestantes diabéticas este problema se corrige o atenúa, por lo que se ha logrado que esta entidad deje de ser la principal causa de morbimortalidad en estos niños.

Pueden presentarse además en estos recién nacidos, otras múltiples alteraciones bioquímicas y hormonales. Los factores implicados en el crecimiento y desarrollo, las adipocitoquinas (leptina, grelina, adiponectina, etc.) han despertado gran interés en los últimos tiempos por sus implicaciones en el desarrollo de la macrosomía fetal y la posible influencia sobre el desarrollo de obesidad de estos niños en la adolescencia o vida adulta y el riesgo asociado de desarrollar una diabetes y un síndrome metabólico

96 97 98 99 100.  
, , , ,



## II. EMBARAZO GEMELAR

Se define como embarazo múltiple al desarrollo simultáneo de dos o más embriones dentro de una misma gestación<sup>101</sup> Tanto el embarazo gemelar como el múltiple (EM) son considerados de alto riesgo por el aumento de la morbilidad materna y la morbimortalidad perinatal que determinan.

La incidencia de embarazo múltiple espontáneo se puede estimar por la ley de Hellin: gemelos = 1 x 80 embarazos; triples = 1 x 6.400 embarazos; cuádruple = 1 x 512.000 embarazos; quintuples = 1 x 40.960.000 embarazos<sup>102, 103</sup>.

La incidencia en la población general es del 1 por 80 partos, y en los últimos años se ha presentado un incremento progresivo en la incidencia de embarazos múltiples a nivel mundial debido al uso de inductores de la ovulación y a programas de fertilización asistida<sup>104</sup>; no obstante, en los embarazos espontáneos es del 1,6%, donde la mayoría corresponde a embarazos gemelares, puesto que la incidencia de embarazos de más de dos fetos espontáneos es anecdótica<sup>105</sup>.

Algunos autores han llegado a calificar incluso de epidemia al aumento de gestaciones múltiples en nuestro medio debido al auge de las técnicas de Reproducción Asistida (RA). De hecho, en España en 1980 había 75 partos gemelares y 1 triple de cada 10.000 nacimientos, mientras que en 2002 la cifra era de 168 embarazos gemelares y ocho triples<sup>106</sup>.

## II.I- COMPLICACIONES DEL EMBARAZO MULTIPLE

Cuando el útero grávido aloja dos o más fetos rebasan la capacidad continente, aumenta la posibilidad de expulsión de su contenido, y por lo tanto, incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad feto-neonatal y materna<sup>107</sup>.

Las complicaciones feto-neonatales pueden presentarse durante el embarazo o el parto; además, existen complicaciones propias del embarazo múltiple como: crecimiento discordante, muerte *in útero* de alguno de los fetos, síndrome de transfusión feto-fetal, gemelos mono amnióticos y perfusión arterial reversa en uno de los gemelos<sup>108</sup>.

El riesgo de complicaciones maternas y fetales está aumentado, la tasa de mortalidad materna en las gestaciones múltiples es 3 a 7 veces mayor comparada con gestaciones únicas; la mortalidad perinatal es del 10 al 15%, cifra 5 a 6 veces mayor que en las gestaciones únicas, siendo la prematuridad la primera causa de morbimortalidad.

## **II.I. A. COMPLICACIONES MATERNAS**

### **1. Anemia:**

La frecuencia de anemia aumenta entre un 30 a 40% en el embarazo múltiple; conviene administrar suplementación de hierro y ácido fólico si se tienen en cuenta los mayores requerimientos de la madre y los fetos, así como la posibilidad de mayor pérdida sanguínea en el parto <sup>109</sup>.

### **2. Preeclampsia:**

Es una de las complicaciones más frecuentes en el embarazo múltiple, 3 a 5 veces mayor que en el embarazo de un solo producto. Se advierten aumentos de la tensión arterial más tempranamente y con mayor tendencia a la eclampsia <sup>110</sup>.

### **3. Hemorragias ante e intraparto:**

La placenta previa es dos a tres veces más frecuente en el embarazo múltiple, debido a una mayor superficie placentaria. El abrupcio de placenta se presenta con mayor frecuencia, así como la hemorragia posparto asociada a la sobredistensión uterina y a la atonía <sup>111, 112</sup>.

#### **4. Hiperémesis gravídica:**

Al inicio del embarazo se intensifican las desregulaciones neurovegetativas y el ptialismo. Al final de él, se manifiestan con mayor frecuencia las várices, los edemas y la dificultad respiratoria (asociada al mayor tamaño uterino<sup>113</sup>. Otras complicaciones maternas son: la diabetes gestacional, la pielonefritis y la colestasis intrahepática del embarazo<sup>114</sup>.

## II.I.B. COMPLICACIONES FETO-PLACENTARIAS

### 1. Aborto:

La frecuencia de aborto es 2 ó 3 veces más frecuente en el embarazo múltiple que en los embarazos con feto único. El otro fenómeno relativamente frecuente (< 20%) es la desaparición espontánea de uno de los fetos antes de la semana 14 de gestación, cuando el diagnóstico se ha realizado por ecografía (feto evanescente) <sup>115</sup>.

### 2. Polihidramnios:

Aproximadamente el 12% de los embarazos múltiples cursa con polihidramnios; con relativa frecuencia esto ocurre antes de que los fetos adquieran viabilidad, lo que ensombrece de alguna forma el pronóstico fetal. Pueden darse las siguientes situaciones: hidramnios crónico asociado a malformaciones fetales, hidramnios en uno de los sacos y en el otro oligohidramnios asociado a fetos discordantes y a transfusión feto-fetal, y finalmente, ligero aumento en el volumen de líquido amniótico sin significado clínico. <sup>116</sup>

### 3. Parto pre término y ruptura prematura de membranas:

La principal causa de morbimortalidad en el embarazo múltiple es la prematuridad, el 50% de los embarazos gemelares y el 88% de las

gestaciones triples se resuelven antes de la semana 37 de la gestación; su incidencia es 12 veces mayor que en el embarazo único; en la mayoría de los casos el parto acaece espontáneamente o es precedido de una ruptura prematura de membranas (asociada a la presencia de infecciones cervico - vaginales).

Se ha considerado que una de las principales causas es la sobredistensión uterina y la frecuente asociación con polihidramnios. Los ensayos clínicos controlados han mostrado un efecto protector del reposo en aquellos embarazos que lo practicaron a partir de la semana 28 de gestación <sup>117</sup>.

4. **Restricción del crecimiento intrauterino:** afecta del 12 al 34% de los embarazos múltiples y se acentúa a medida que se acerca a su término; debe intentarse una investigación meticulosa de retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) a partir de la semana 22 en los embarazos monocoriales y de la 26 en los bicoriales <sup>118</sup>. Hay que prestar especial cuidado a la posible diferencia entre los dos fetos.

Puede sospecharse una discordancia ponderal cuando el diámetro biparietal (DBP) intergemelar tenga una diferencia mayor de 5 mm, la diferencia del área abdominal sea superior a 3 cm<sup>2</sup> y la diferencia de los perímetros cefálicos sea mayor del 5% <sup>119</sup>.

Es importante tratar de identificar si la discordancia entre ambos fetos se debe a RCIU en uno de ellos o se trata de una transfusión feto-fetal; en el primero de los casos su aparición es tardía, después del sexto mes, con un feto normal y otro pequeño y con sexos que suelen ser diferentes; en el segundo caso la aparición de discordancia suele ser temprana, el feto mayor suele ser hidrópico, frecuentemente con polihidramnios, de sexo idéntico y placenta monocorial <sup>120</sup>.

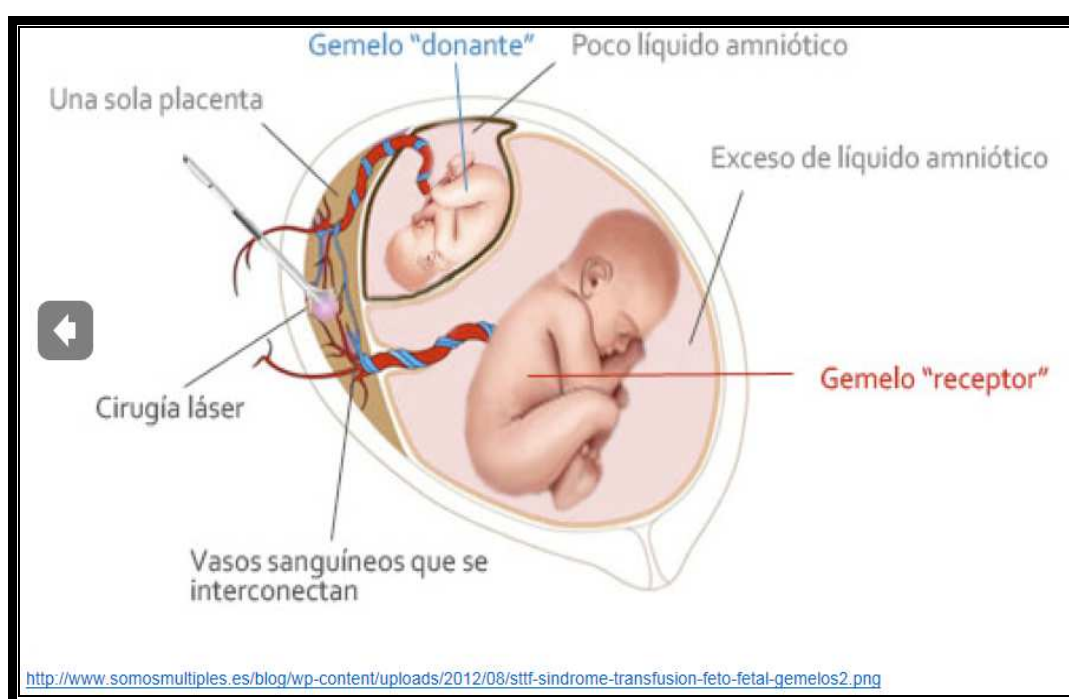
#### 5. Síndrome de transfusión feto-fetal (STFF):

Se produce por descompensación hemodinámica, secundaria a las comunicaciones vasculares placentarias entre ambos fetos<sup>121</sup>.

- ✓ Crecimiento discordante (diferencia  $\geq$  20% entre ambos fetos).
- ✓ Placenta única.
- ✓ Gemelos del mismo sexo.
- ✓ Polihidramnios alrededor del feto más grande (receptor).
- ✓ Oligohidramnios en el feto pequeño (donante).
- ✓ Diferencia en el volumen de líquido amniótico de ambos sacos.
- ✓ Hidrops en uno de los gemelos.
- ✓ Diferencia en el tamaño de los cordones.
- ✓ Características del feto donante: RCIU, anemia, hipovolemia y oligohidramnios.

- ✓ Características del feto receptor: hidrops, hipovolemia y frecuentemente insuficiencia cardiaca secundaria y polihidramnios <sup>122</sup>.

Figura 4.- Síndrome de transfusión feto-fetal.



El manejo del STFF se orienta a realizar amniocentesis seriadas del saco con polihidramnios, cirugía intrauterina endoscópica con coagulación intravascular de las anastomosis vasculares superficiales, o ligadura endoscópica del cordón del gemelo donante <sup>123</sup>.



**Tabla 9.- Etapas del Síndrome de transfusión feto-fetal.**<sup>123</sup>

Estadio	Parámetro ecográfico	Criterio diagnóstico
I	MVP de líquido amniótico	MVP < 2cm en el saco del donante y MVP > 8 cm en el saco del receptor
II	Vejiga fetal	No visualización de la vejiga fetal tras 60 minutos de observación
III	Forma de la onda Doppler de la arteria umbilical, el ductus venoso y la vena umbilical	Flujo diastólico en la arteria umbilical ausente o revertido
IV	Hidrops fetal	Hidrops en uno o ambos gemelos
V	Ausencia de actividad fetal cardiaca	Muerte fetal de uno o de los dos gemelos

*Erskine R, Ritchie R, Murnaghan G. Antenatal diagnosis of placental anastomosis in a twin pregnancy using Doppler ultrasound. Br J Obstetric Gynaecol 1986; 93: 955-957.*

#### 6. Muerte intrauterina de uno de los fetos:

La muerte de uno de los fetos se presenta en el 3-4% de los embarazos gemelares, favoreciendo el paso de material tromboplástico al sobreviviente, lo que puede generar lesiones importantes en miembros, riñón y cerebro (encefalomalacia multiquística); es necesario realizar semanalmente pruebas de coagulación, TP, TPT, fibrinógeno, plaquetas y productos de degradación<sup>124</sup>.

**7. Presentaciones anómalas y accidentes funiculares:**

En el embarazo múltiple hay mayor incidencia de presentaciones y posiciones anómalas en comparación con la gestación única; de igual forma, el prolapso del cordón umbilical es más frecuente. Todo ello debido a la multiplicidad de partes fetales, a la asociación con polihidramnios y la rotura prematura de las membranas.

La mortalidad perinatal en gemelos es 5 a 6 veces mayor que en las gestaciones únicas, siendo mayor la morbimortalidad en los embarazos monocigóticos. Otros factores que contribuyen son la prematurez, el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, las presentaciones anómalas y el parto quirúrgico.

**Justificación**

**del**

**Trabajo**

## PREMISAS Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

**Nuestro estudio está sustentado en las siguientes premisas:**

- **La tasa de embarazos gemelares, se incrementó de 50 a 76 %** entre los años 1980 y 2009, debido, principalmente a la expansión de las técnicas de reproducción asistida (TRA) <sup>125</sup>. Actualmente el embarazo gemelar representa el 3 % de todos los embarazos en los Estados Unidos <sup>126</sup> y el 2 % en España <sup>127</sup>.
- **La prevalencia de la diabetes mellitus pregestacional (DMP)** también ha aumentado significativamente en los últimos años, pasando de 3,1 por 1.000 nacimientos en 1998 a 4,7 por 1.000 en 2004, principalmente debido a un aumento en el tipo de la obesidad asociada a la DM 2 <sup>128</sup>.
- En un estudio de cohortes retrospectivo, realizado por el Grupo Español para el Estudio de la Diabetes en el Embarazo (GEDE) se confirmó que **la presencia de diabetes gestacional en el embarazo gemelar se asoció a un mayor riesgo de complicaciones** hipertensivas, prematuridad y macrosomía objetivándose por otra parte que se reducía significativamente el riesgo de recién nacidos pequeños para la edad gestacional <sup>129</sup>.

- **Tanto la diabetes mellitus pregestacional** es una patología mucho más grave que la diabetes gestacional. Tanto la diabetes pregestacional como el embarazo gemelar son factores de riesgo sobradamente conocidos de complicaciones obstétricas y perinatales. Sin embargo, el efecto de ambas condiciones actuando de manera conjunta sobre en una misma paciente y los resultados obstétricos y perinatales resultantes, aún no han sido bien establecidos<sup>130</sup>, probablemente por la rareza de esta asociación.

# Objetivos

## OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo principal del presente estudio **determinar el efecto de la gestación gemelar versus embarazo único sobre los resultados obstétricos y perinatales en las gestantes con diabetes pregestacional**, analizando separadamente los casos de mujeres con diabetes tipo 1 de los de aquellas afectas por una diabetes tipo 2.

**Material**

**y**

**Método**



## **I.-CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO**

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo, con la participación, de nueve hospitales universitarios españoles de nivel terciario, pertenecientes todos ellos al Grupo Español para el Estudio de la Diabetes en el Embarazo (GEDE).

## **II.- MATERIAL**

### **III.- POBLACIÓN DEL ESTUDIO**

La población analizada se extrajo a partir del total de partos acontecidos en estos hospitales en el período comprendido entre Enero de 2005 y Diciembre de 2010.

#### **III.A.- Casos y controles**

Se recogieron todos los casos de embarazos gemelares, en los que coexistía una Diabetes Mellitus Pregestacional materna (DMPG), tanto tipo 1 como tipo 2, según la clasificación de la Asociación Americana de Diabetes<sup>131</sup>.

El grupo control, constituido por gestantes con DMPG y gestación única, se estableció seleccionando la siguiente gestación de estas características registrada tras el caso problema.

## **II.II.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

### **Criterios de inclusión**

Se consideraron para ambos grupos:

- ✓ Gestación de  $\geq 22$  semanas y/o peso del recién nacido  $\geq 500$  gr
- ✓ Ausencia de otra patología distinta de la DMPG y sus complicaciones
- ✓ Hábitos tóxicos (drogas, tabaquismo  $> 5$  cigarrillos/día)

### **Criterios de exclusión**

- ✓ La falta de constancia de alguna de las variables analizadas en la base de datos correspondiente a los casos seleccionados para este estudio.

### II.III.- DESCRIPCIÓN DE LA POBLACION ESTUDIADA

Durante el periodo de estudio se registró un total de **269.565** partos de los cuales **8626** (3.2 %) fueron gestaciones gemelares. En 68 de estos embarazos gemelares coexistía además una diabetes pregestacional en la madre, lo que supone una tasa de diabetes pregestacional en pacientes con embarazo gemelar del 0.79% y un 0.025% del total de partos.

Se excluyeron, por insuficiencia de datos en los registros, 5 casos de embarazo gemelar y DMPG: 3 con DM tipo 1 y 2 con DM tipo 2.

Finalmente el grupo de estudio quedó constituido por 63 pacientes con embarazo gemelar y DMPG: 39 tipo 1 y 24 tipo 2. El grupo control se elaboró con este mismo número de pacientes y proporción según el tipo de diabetes.

*Tabla 10. Grupos de estudio*

TIPO DE GESTACIÓN	NÚMERO DE GESTANTES (n)
GEMELAR + DMPG TIPO 1	39
GEMELAR + DMPG TIPO 2	24
SIMPLE + DMPG TIPO 1	39
SIMPLE + DMPG TIPO 2	24

Cada uno de los centros participantes aportó un número similar de casos de gestaciones únicas y gemelares. Los protocolos asistenciales para el control del embarazo y de la diabetes utilizados por los hospitales participantes, siguieron las recomendaciones del GEDE<sup>132</sup>.

#### **II.III.A.- Características y antecedentes maternos:**

En este estudio se consideraron otros aspectos como edad, paridad, características demográficas maternas, los antecedentes de hipertensión arterial crónica y la necesidad o no de utilizar técnicas de reproducción asistida (TRA) para conseguir la gestación, diferenciando entre las siguientes técnicas: Inseminación artificial, Fertilización in vitro (FIV), Inyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI) y Donación de ovocitos (DO).

#### **II.III.B.- Edad gestacional**

La edad gestacional (EG) se definió considerando semanas completas, calculándose según los datos obtenidos en la ecografía del primer trimestre o bien basándose en la fecha de la inseminación o la transferencia del embrión en los casos de gestación obtenida mediante técnicas de reproducción asistida.

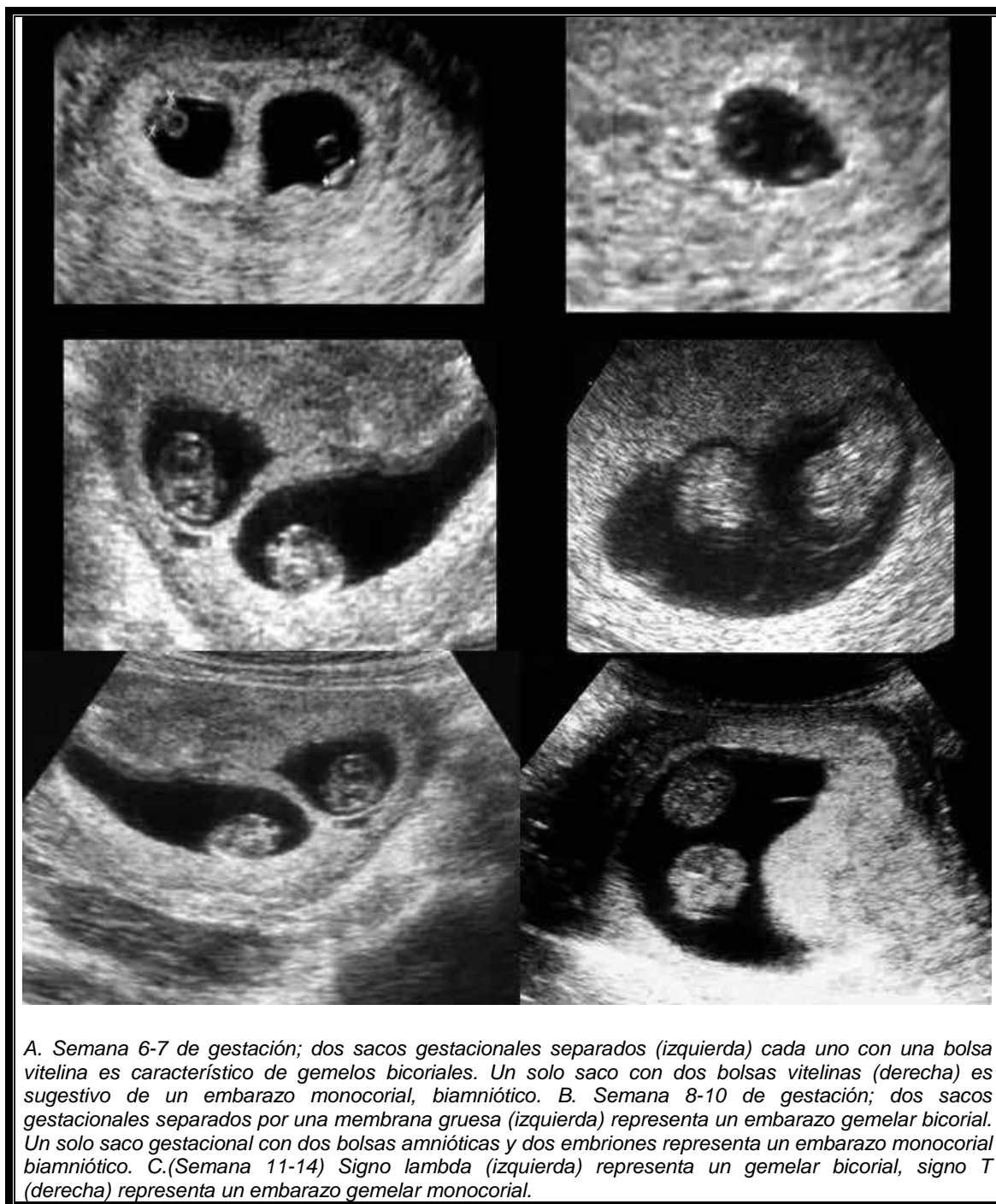
### II.III.C.- Corionicidad

La corionicidad se valoró mediante ultrasonografía y se caracterizó durante el primer trimestre que es el momento idóneo para ello.<sup>133, 134</sup>

El indicador más fiable de que se trata de una gestación BC, es la identificación de dos placentas (sensibilidad de >97% y especificidad del 100%). Si la ecografía se realiza entre las semanas 6-9 de embarazo, la gestación BC se puede distinguir fácilmente por la presencia de un septum grueso entre los dos sacos, el cual se hace más delgado progresivamente, pero es fácil de identificar en la base de la membrana, que aparece como una proyección triangular o **signo “lambda”**.

Por el contrario, la gestación **monocorial biamniótica** se identifica por la presencia del **signo “T”**, el cual se refiere a la apariencia de una delgada membrana interamniótica como si emanase de la placenta en un ángulo de 90°. El diagnóstico de gestación monocorial-biamniótica se basa en que ambos fetos sean del mismo sexo y la visualización de la membrana.

El diagnóstico de la gestación **monocorial monoamniótica**, con una incidencia de 1 en 10000, se basa en que ambos fetos sean del mismo sexo y la no visualización de la membrana<sup>135, 136</sup>, aunque la no visualización de la membrana tiene un valor predictivo positivo de sólo 9-25% para el diagnóstico de gestación monoamniótica.<sup>137</sup>

**Figura 5.- Diagnóstico ultrasonográfico de corionicidad.**

*Perinatol Reprod Hum 2010; 24 (4): 248-256)*

**II.III.D.- Control clínico y Obstétrico:**

Se evaluaron múltiples variables relacionadas con las características y la evolución de la diabetes de cada paciente, como la duración de la enfermedad, las complicaciones asociadas (retinopatía, nefropatía, neuropatía, miocardiopatía, etc.) y el tratamiento seguido.

Las complicaciones hipertensivas del embarazo y su gravedad se definieron y fueron diagnosticadas según los criterios establecidos por la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el embarazo<sup>138</sup>.

**Tabla 11.- Clasificación de la Hipertensión en la Gestación**

GRUPO A	A1	Hipertensión gestacional
	A2	Proteinuria gestacional
	A3	Hipertensión con proteinuria gestacional o preeclampsia
GRUPO B	B1	Hipertensión crónica
	B2	Enfermedad renal crónica
	B3	Hipertensión crónica con preeclampsia sobre impuesta
GRUPO C	C	Hipertensión y/o proteinuria inclasificables
GRUPO D	D1	Emergencia hipertensiva
	D2	Eclampsia

*Sociedad Internacional para el estudio de la Hipertensión en el embarazo (ISSHP<sup>139</sup>).*

Los niveles de hemoglobina glicosilada (Hb1Ac) se valoraron en cada trimestre y se expresaron como desviaciones estándar (DS) de la media de los valores de cada laboratorio de referencia.



### **III.- METODO**

#### **III.I.- MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS**

Los datos adquiridos de las bases de datos de los diferentes hospitales participantes fueron recogidos y codificados en una base de datos Exel (Versión 2011).

##### **III.I.A.- VARIABLES ANALIZADAS**

Las variables analizadas fueron las siguientes:

- ✓ **Edad, peso, talla y paridad de la gestante**
- ✓ **Gestación espontánea o conseguida mediante TRA.** En caso afirmativo tipo de técnica utilizada.
- ✓ **Presencia o no de complicaciones de la diabetes y progresión de las mismas**
  - **Retinopatía.**
  - **Nefropatía.**
  - **HTA.**
  - **Neuropatía.**
  - **Otras como miocardiopatía, etc.**

- ✓ **Uso de insulina subcutánea o bomba de insulina. Tipo de insulina.**
- ✓ **Edad gestacional en el momento del parto**, definidas como semanas completas.
- ✓ **Prematuridad**, definida como parto con más de 34 y menos de 37 semanas de EG.
- ✓ **Modo del parto** (vaginal o cesárea)
- ✓ **Peso al nacer** fue convertido a percentil de peso al nacimiento ajustando el peso a la edad gestacional y al sexo del recién nacido, utilizando para ello las curvas de normalidad para niños españoles de embarazos simples y gemelares.<sup>140</sup>
- ✓ **Test de Apgar** puntuación del test para la evaluación del recién nacido a los 1 y a los 5 minutos de vida.
- ✓ **pH en arteria de cordón umbilical**
- ✓ **Hipoglucemia neonatal**, definida como glucemia <40 mg/dl detectada en las primeras 24 horas de vida.
- ✓ **Necesidad o no de ingreso en UCI neonatal y motivo de dicho ingreso.**
- ✓ **Presencia de Malformaciones mayores**, se definieron como aquellas malformaciones que fueron causantes de muerte, discapacidad grave o bien que precisaron de realización de cirugía mayor para su corrección.

- ✓ **Mortalidad perinatal.** incluye la muerte fetal y la mortalidad perinatal precoz. Se definen como nacidos muertos a aquellos casos en los que un feto o ambos ( $\geq 500$  grs. o  $EG \geq 22$  semanas) fueron exitus intraútero. Y a la mortalidad neonatal precoz como aquellos casos, en los que un recién nacido vivo falleció antes del séptimo día de vida.

**III.II.- ESTUDIO ESTADISTICO**

Los datos fueron recogidos en la base de datos Excel 2011 y el análisis estadístico de los resultados se realizó con el programa informático SPSS versión 19.0 para Microsoft Windows.

La distribución de las variables se analizó mediante la utilización de histogramas y el test de Kolmogorov-Smirnov. La t de Student se utilizó para estudiar las diferencias entre los grupos. Las variables cuantitativas se compararon mediante el test de Chi cuadrado, utilizando el test exacto de Fisher cuando algún valor esperado fue menor de 5. Se utilizó un análisis de regresión logística para valorar la influencia de la gemelaridad, las características maternas (edad, índice de masa corporal –IMC- y paridad) y la gravedad de la diabetes, en los resultados perinatales. La gravedad de la diabetes se estableció en función de la presencia de retinopatía, hipertensión crónica, nefropatía o neuropatía periférica.

Además se evaluó la relación entre la prematuridad y la tasa de ingresos de los recién nacidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Se utilizó un análisis de regresión lineal múltiple por pasos para calcular un modelo de predicción del peso al nacer y del percentil de peso utilizando como co-variables: el índice de masa corporal, la edad de la madre y la edad gestacional y como factores predictores el género, la presencia de embarazo gemelar, la nuliparidad y la gravedad de la diabetes.

Finalmente, se consideró en el modelo, el efecto de la interacción con el tipo de diabetes y con el tipo de diabetes y la gemelaridad.

Se estableció un nivel de significación estadístico del 95% ( $p < 0.05$ ). Los análisis se realizaron utilizando el SPSS 19.0 (SPSS Inc Corp, Chicago, IL, USA).

Para la presentación del texto se empleó el procesador de texto Microsoft® Word 2010 y para la realización de las gráficas se emplearon los programas SPSS versión 19 y Microsoft® Word 2010.

# Resultados

## I.- RESULTADOS MATERNOS

### I.I.- CARACTERÍSTICAS MATERNAS

Al comparar el grupo de gestantes que presentaban diabetes pregestacional y gestación gemelar con el de pacientes diabéticas con gestación única, encontramos que la edad media éstas últimas fue menor, si bien la diferencia no resultó estadísticamente significativa ( $33.6 \pm 4.8$  vs.  $31.9 \pm 5.2$  años,  $p = 0.06$ ).

El IMC al comienzo del embarazo y la frecuencia de obesidad fue similar en ambos grupos. La proporción de gestantes nulíparas tampoco difirió de forma significativa cuando se compararon las gestantes con diabetes previa al embarazo y gestación gemelar, con las pacientes con esta misma patología y gestación única.

Cuando comparamos los **subgrupos** de gestantes, considerando según presenten una diabetes tipo 1 o tipo 2, encontramos que la edad de las pacientes con **Diabetes tipo 1** fue significativamente menor en el subgrupo de gestantes con embarazo único que el subgrupo con gestación gemelar ( $p = 0.01$ ). Las diferencias detectadas entre las gestantes con diabetes tipo 1 y gestación múltiple, versus gestación única, al comparar su IMC al comienzo del embarazo, la frecuencia de obesidad y la paridad, no resultaron

Estadísticamente significativas ( $p = 0.07$ ,  $p = 0.08$  y  $p = 0.8$ , respectivamente). Los resultados correspondientes a cada subgrupo se recogen en la Tabla 12.

No observamos ninguna diferencia significativa en cuanto a la edad ( $p = 0.6$ ), IMC al inicio de la gestación ( $p = 0.5$ ), frecuencia de obesidad ( $p = 0.7$ ) o paridad ( $p = 0.7$ ), cuando comparamos los subgrupos de gestantes con **Diabetes tipo 2** con gestación gemelar versus el subgrupo de gestantes con similar patología y embarazo único. Véase la Tabla 12.



Tabla 12. Características demográficas y antropométricas de las mujeres con diabetes mellitus pregestacional: embarazos gemelares frente a gestaciones simples.

	DM tipo I			DM tipo II.		
	Grupo 1	Grupo 3	P valor	Grupo 2	Grupo 4	P valor
	Gestacion gemelar (n= 39)	Gestación única (n=39)		Gestación gemelar (n=24)	Gestación única (n=24)	
Edad (años)*	33.3 ± 5.0	30.1 ± 5.2	0.01	34.3 ± 4.8	35.0 ± 3.7	0.6
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )*	25.0 ± 4.0	27.1 ± 5.5	0.07	29.9 ± 7.7	31.2 ± 7.4	0.5
Obesidad_n (%)	4 (11.8)	11 (30.6)	0.08	10 (45.5)	13 (54.2)	0.7
Nuliparas n (%)	26 ( 66.7)	28 (71.8)	0.8	12 (50)	13 (54.2)	0.7
HTA crónica	6 (15.4)	-	-	1 (4.2)	3 (12.5)	-

\*Los resultados de exponen como la media y la desviacion estandar. IMC. Obesidad, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>

**I.II.- REPRODUCCION ASISTIDA**

En el grupo de gestantes con diabetes pregestacional y embarazo único el 90% de los embarazos fueron espontáneos y 5 gestantes, es decir el 10% de los casos se requirieron técnicas de reproducción asistida. En el grupo de pacientes con esta misma patología y gestación gemelar 28 casos, es decir el 48.7 % de los embarazos fueron producto de técnicas de reproducción asistida. Esta diferencia resulta estadísticamente muy significativa ( $p < 0.0001$ ).

En el subgrupo de gestantes con **Diabetes tipo 1** encontramos 11 casos de embarazo gemelar obtenidos mediante FIV o ICSI, 3 casos en los que se recurrió a la donación de ovocitos y 5 casos en los que el embarazo múltiple fue resultado de una inseminación artificial. Sin embargo, sólo el 2 de las gestaciones únicas fueron obtenidas mediante FIV o ICSI y únicamente 5 resultaron de una inseminación artificial. Ninguna de las gestaciones únicas correspondientes a gestantes con diabetes tipo 1 fue producto de una donación de ovocitos.

Si consideramos los subgrupos con **Diabetes tipo 2** encontramos que 6 gestaciones gemelares se obtuvieron mediante FIV o ICSI y 3 tras inseminación

artificial, mientras que sólo 2 de las 24 gestaciones únicas correspondientes a pacientes con esta patología fueron producto de técnicas de reproducción asistida.

En la Tabla 13 se muestran la distribución por grupos (gestación gemelar versus única) y tipo de diabetes (tipo 1 versus tipo 2) en función del tipo de embarazo (espontáneo o producto de reproducción asistida).

Tabla 13. Reproducción asistida en mujeres con Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2: gestaciones gemelares frente a simples.

	Tipo 1 Diabetes			Tipo 2 Diabetes		
	Grupo 1	Grupo 3	P valor	Grupo 2	Grupo 4	P valor
	Embarazo gemelar (n= 39)	Embarazo simple (n=39)		Embarazo gemelar (n=24)	Embarazo simple (n=24)	
Si__ n (%)	19 (48.7)	5 (12.8)	0.001	9 (37.5)	2 (8.4)	0.05
Inseminación artificial_n(%)	5 (12.8)	3 (7.7)	0.07	3 (12.5)	1 (4.2)	0.6
FIV, ICSI_ n (%)	11 (28.2)	2 (5.1)	0.01	6 (25)	1 (4.2)	0.1
Donación de ovocitos n (%)	3 (7.7)	-	0.24	-	-	-

FIV, fecundación in vitro, ICSI, inyección de esperma intracitoplasmática.

### I.III.- CARACTERÍSTICAS DE LA DIABETES

En el grupo de gestantes con embarazo gemelar la duración de la Diabetes previa a la gestación fue de  $12.2 \pm 7.7$  y en el grupo de pacientes con embarazo único de  $10.5 \pm 7.4$  años. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.2$ )

Todas las gestantes incluidas en el estudio fueron tratadas con insulina humana (NPH) y/o insulina de acción rápida, excepto 9 (7.1%) pacientes con Diabetes tipo 1 que recibieron tratamiento con Glargina, 6 de ellas pertenecientes al grupo con embarazo gemelar y 3 al grupo de gestaciones únicas.

La proporción de gestantes que fueron tratadas con bomba de infusión subcutánea continua de insulina fue similar en el grupo de gestantes con embarazo gemelar, 12 casos (19%) y en el grupo de gestantes con embarazo único 11 casos (17.5%).

Los niveles plasmáticos  $HbA_{1c}$ , a lo largo de la gestación, expresados como desviaciones estándar de la media, fueron similares en el grupo de gestantes con embarazo gemelar y en el grupo de gestantes con embarazo único:

- Primer trimestre:  $1.4 \pm 1$  versus  $1.6 \pm 0.9$ , ( $p = 0,2$ )
- Segundo trimestre:  $0.9 \pm 0.9$  versus  $1.2 \pm 0.9$ , ( $p = 0,5$ )
- Tercer trimestre:  $1.1 \pm 0.8$  versus  $1.1 \pm 0.8$ , ( $p = 0,6$ )

Seis gestantes con Diabetes tipo 1 y gestación gemelar presentaban una retinopatía previa a la gestación y en tres de ellas (50%) se observó una progresión de la misma durante el embarazo. No se registró ningún caso de empeoramiento de este tipo de vasculopatía previa entre las gestantes con diabetes tipo 2 ni en las gestantes con diabetes tipo 1 y gestación única.

La codificación de las variables incluidas en la base de datos a partir de la cual se ha realizado este estudio no permite valorar la progresión, o la presentación de nuevos casos, de nefropatía diabética a lo largo de la gestación en las pacientes.

Cuando consideramos los subgrupos de gestantes con **Diabetes tipo 1** y embarazo gemelar o único no encontramos diferencias significativas en la duración de la enfermedad ni en la frecuencia de complicaciones asociadas (retinopatía, nefropatía o neuropatía). Así mismo resultan similares los valores medios de hemoglobina glicosilada alcanzados a lo largo de la gestación (primer trimestre, segundo trimestre y tercer trimestre).

De forma similar, cuando consideramos a los subgrupos de gestantes con **Diabetes tipo 2** y gestación gemelar versus gestantes con gestación única, no encontramos diferencias con significado matemático al considerar las características de la enfermedad y el grado de control metabólico alcanzado a lo largo de la gestación. En la Tabla 14 se muestran los correspondientes resultados.

Tabla 14. Características de la Diabetes en mujeres con DM tipo 1 y tipo 2: embarazos gemelares frente a único.

	Type 1 Diabetes			Type 2 Diabetes		
	Grupo 1	Grupo 3	<i>P</i> valor	Grupo 2	Grupo 4	<i>P</i> valor.
	Embarazo gemelar (n= 39)	Embarazo único. (n=39)		Embarazo gemelar (n=24)	Embarazo simple (n=24)	
Duración diabetes (años)	15.3± 7.3	12.2 ± 7.4	0.06	7.1 ± 5.6	7.7± 6.7	0.7
Retinopatía — n° (%)	6 (15.4)	4 (10.3)	0.7	3 (12.5)	1 (4.2)	0.6
Nefropatía — n° (%)	4 (10.3)	2 (5.1)	0.6	-	1 (4.2)	-
Neuropatía— n° (%)	3 (7.7)	2 (5.1)	0.6	1 (4.2)	-	-
CSII durante el embarazo n° (%)	12 (30.8)	10 (45.5)	0.5	-	1 (4.2)	-
<b>Hemoglobina Glicosilada*</b>						
- Primer trimestre	1.62 ± 0.96	1.35 ± 0.99	0.2	1.54 ± 1.07	1.44 ± 1.07	0.7
- Segundo trimestre	1.26 ± 0.86	1.13± 0.75	0.5	1.11 ± 1.02	0.65 ± 1.12	0.1
- Tercer trimestre	1.15 ± 0.72	1.23± 0.67	0.6	0.92 ± 1.07	0.79± 1.07	0.6

\*Resultados expuestos como media y desviación estandar. Los niveles de hemoglobina glicosilada se expresan como desviación estandar en función de la media de cada laboratorio de referencia. Infusión continua de insulina subcutánea. (CSII).

## **I.VI.- CARACTERÍSTICAS DEL EMBARAZO**

Todos los embarazos gemelares fueron bicoriónicos, con excepción de dos casos, dos gestaciones monocoriónicas y biamnióticas en el subgrupo de gestante con Diabetes tipo 1 (5.1%) y otros dos en el subgrupo de gestantes con Diabetes tipo 2 (8.3%).

Hubo un caso de síndrome de transfusión feto-fetal, en una de las gestantes con DM tipo 1, que fue tratado con éxito con coagulación de la fístula mediante terapia laser.



## **II.- RESULTADOS OBSTETRICOS Y PERINATALES**

### **II.I.- COMPLICACIONES HIPERTENSIVAS.**

La frecuencia de complicaciones hipertensivas en las gestantes con Diabetes pregestacional fue más alta en el grupo con gestación gemelar, 8 casos (12.5%), que en el grupo en el que la gestación era única, 2 casos (3.2%), aunque esta diferencia no resultó estadísticamente significativa.  $p = 0.06$ .

### **II.II.- EDAD GESTACIONAL**

La edad gestacional en el momento del parto fue significativamente más baja en el grupo de pacientes con embarazo gemelar que en el grupo de gestantes con Diabetes y gestación única:

$34.8 \pm 3.3$  versus  $37.8 \pm 1.5$  semanas, ( $p=0.0001$ )

### **II.III.- PREMATURIDAD**

La tasa de partos pre término fue significativamente más alta en el grupo de gestantes con Diabetes pregestacional y embarazo gemelar que el grupo de gestantes

con embarazos únicos, tanto si consideramos los partos ocurridos antes de las 37 semanas, como los que se produjeron antes de las 34 semanas.

La gemelaridad fue un factor predictivo independiente de parto pre término en las mujeres con Diabetes previa a la gestación

OR=9.8 CI 95% (4.0-24.0);  $p < 0.001$ , fuese cual fuese el tipo de Diabetes.

Para el subgrupo de gestantes con **Diabetes tipo 1**:

OR=10.1 CI 95% (3.1-31.8);  $p < 0.001$

Para el subgrupo de gestantes con **Diabetes tipo 2**:

OR=10.5 CI 95% (2.1-51.3);  $p < 0.004$ .

#### **II.IV.- MODALIDAD DEL PARTO**

La tasa de cesáreas fu más alta en el grupo de gestantes con Diabetes pregestacional y embarazo gemelar que el grupo de pacientes con gestaciones únicas: 69% versus 41%,  $p = 0.07$ .

En el subgrupo de gestantes con **Diabetes tipo 1** no se demostraron diferencias significativas en la frecuencia de cesáreas al comparar el subgrupo de gestaciones gemelares con el subgrupo de gestaciones únicas:

26 (66.7%) cesáreas, versus 19 (48.7%) cesáreas; ( $p = 0.1$ ).

Tampoco se demostraron diferencias significativas en la tasa de cesáreas al considerar los subgrupos de gestantes con **Diabetes tipo 2** y gestación gemelar o única:

14 (58.3%) cesáreas, versus 11 (45.8%) cesáreas; ( $p = 0.3$ )

#### **II.V.- PESO DE LOS RECIEN NACIDOS**

El peso al nacer fue significativamente más bajo en el grupo de recién nacidos producto de un embarazo gemelar que el grupo de niños producto de gestaciones únicas:

$2337 \pm 709$  gramos, versus  $3407 \text{ g} \pm 609$  gramos;  $p < 0.0001$

El percentil de peso al nacer resultó igualmente menor en el grupo de niños gemelos que en el de recién nacidos únicos:

$63 \pm 27$  percentil versus  $83 \pm 24$  percentil;  $p < 0.001$

En los subgrupos de gestantes con **Diabetes tipo 1 y tipo 2** estas diferencias resultaron igualmente significativas siendo menor el peso y el percentil de peso de los recién nacidos gemelos, en comparación con el de los recién nacidos producto de gestaciones únicas:

$2362 \pm 640$  gramos, versus  $3482 \pm 604$  gramos;  $p = 0.001$ , y

$2296 \pm 814$  gramos, versus  $3285 \pm 611$  gramos;  $p = 0.001$ .

En cuanto a los correspondientes percentiles los resultados obtenidos fueron:

Para el subgrupo de recién nacidos hijos de madres con **Diabetes tipo 1**:

$66 \pm 27$  percentil para los gemelos, versus  $83.1 \pm 25$  percentil para los recién nacidos únicos;  $p = 0.001$ .

Al comparar los subgrupos de recién nacidos hijos de madres con **Diabetes tipo 2**:

$56.3 \pm 31$  percentil para los gemelos, versus  $62.4 \pm 35$  percentil para los recién nacidos únicos;  $p = 0.4$ .

**FACTORES PREDICTORES DEL PESO DE LOS RECIÉN NACIDOS:**

- En el subgrupo de gestantes con **Diabetes tipo 1**, tanto la gemelaridad como la edad gestacional fueron factores predictivos independientes del peso de los recién nacidos,

$$R^2=0.733.$$

Peso estimado del recién nacido =  $-3532.136 + 186.715 * \text{Edad Gestacional} - 601.660 * (\text{Gemelaridad} = \text{Sí})$ .

- En el subgrupo de gestantes con **Diabetes tipo 2**, la gemelaridad, tanto la edad gestacional como el IMC materno resultaron factores predictivos independientes del peso de los recién nacidos,

$$R^2= 0.780.$$

Peso estimado del recién nacido =  $-3492.170 + 33.187 * \text{IMC} - 511.521 * (\text{Gemelaridad} = \text{Sí}) + 150.900 * \text{Edad Gestacional}$ .

- Cuando consideramos el **tipo de Diabetes** como una variable única, la presencia de Diabetes tipo 1, gestación gemelar y el IMC de la madre resultaron factores predictores independientes del peso del recién nacido:

$$R^2=0.743.$$

Peso Estimado del recién nacido =  $-3861.401 - 547.881 * (\text{Gemelaridad} = \text{Sí}) + 26.981 * \text{IMC} + 167.088 + 305.998 * (\text{Diabetes tipo 1} = \text{Sí})$ .

El efecto de la interacción entre gestación gemelar y Diabetes pregestacional en el peso de los recién nacidos no fue estadísticamente significativa.

La proporción de recién nacidos GEG fue significativamente más baja entre los gemelos que en el grupo de recién nacidos producto de un embarazo único, 25.4% versus 52.4%; respectivamente,  $p < 0.0001$ .

En las mujeres con diabetes pregestacional, la gemelaridad resultó un factor predictivo negativo independiente de riesgo del riesgo de un crecimiento intrauterino excesivo:

OR=0.2, IC 95% (0.06-0.6);  $p = 0.004$ .

- Este efecto se observó así mismo en el subgrupo de gestantes con **Diabetes tipo 1**, pero no en el subgrupo con Diabetes pregestacional tipo 2:

OR=2.2, CI 95% (0.5-9.7);  $p = 0.2$ .

- En el subgrupo de gestantes con **Diabetes tipo 2**, sin embargo, la nuliparidad tuvo un efecto protector sobre el riesgo de obtener un recién nacido GEG:

OR=0.23, CI 95% (0.07-0.75);  $p = 0.01$ .

## II.VI.- INGRESOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATAL.

La tasa de ingresos en la UCIN de los recién nacidos producto de embarazos gemelares fue del 46.3% versus 21.2% para los obtenidos de una gestación única,  $p < 0.001$ .

- La prematuridad fue un factor de riesgo independiente del ingreso en UCIN en el subgrupo de mujeres con **Diabetes tipo 1**:  
OR=6.4, CI 95% (2.4-17.1);  $p = 0.001$ ,
- La severidad de la diabetes en el subgrupo de gestantes con **Diabetes tipo 2**:  
OR=4.9, CI 95% (1.2-18.8);  $p = 0.02$ .

## IV.V.G.- HIPOGLUCEMIA NEONATAL Y MALFORMACIONES

La tasa de hipoglucemias neonatales y la frecuencia de malformaciones mayores fue similar en el grupo de gestantes con Diabetes previa a la gestación y embarazo gemelar y en el grupo con gestaciones únicas:

5/126 (3.9%) versus 3/63 (4.7%); y

7/126 (5.5%) vs. 3/63 (4.7%), respectivamente.

Se registraron 6 muertes perinatales, todas en gemelos, 6/126 (4.7%). Cuatro fueron muertes ante parto (los dos gemelos de una mujer con Diabetes tipo una y los dos fetos de una gestante con diabetes tipo 2).

Los dos casos de muerte neonatal corresponden a una misma gestante con Diabetes tipo 1, rotura prematura de membranas y parto a las 26 semanas de gestación.

En la Tabla 15 se recogen los resultados perinatales obtenidos en cada uno de los subgrupos diferenciados, incluyendo los correspondientes a los valores del test de Apgar y de pH en arteria umbilical.



Tabla 15. Resultados perinatales en mujeres con embarazo gemelar por tipo de diabetes que padece.

	Diabetes Mellitus tipo 1			Diabetes Mellitus tipo 2		
	Grupo 1	Grupo 3	<i>P</i> valor	Grupo 2	Grupo 4	<i>P</i> valor
	Embarazo gemelar (n= 39 y 78 RN)	Embarazo único (n=39 y 39 RN)		Embarazo gemelar (n=24 y 48 RN)	Embarazo único (n=24 y 24 RN)	
<b>Complicaciones hipertensivas</b>	5 (12.9)	1 (2.6)	0.02	3 (12.5)	1 (4.3)	0.5
- Hipertensión gestacional —n° (%)	1 (2.6)	-		-	-	
- HTA crónica +Preclampsia—n° (%)	1 (2.6)			1 (4.2)	-	
- Preclampsia + Eclampsia— n° (%)	3 (7.7)	1 (2.6)		2 (8.3)	1 (4.3)	
<b>Edad gestacional (sem)*</b>	34.7 ± 2.9	37.7 ± 1.4	0.001	35.0 ± 3.8	38.0 ± 1.7	0.001
- Prematuridad < 37 — n (%)	27 (69.2)	6 (15.4)	0.001	14 (58.3)	4 (16.7)	0.01
- Prematuridad < 34 — n (%)	10 (25.6)	-	0.002	6 (25.0)	-	0.02
Cesárea — n (%)	26 (66.7)	19 (48.7)	0.1	14 (58.3)	11 (45.8)	0.3

**Peso de los recién nacidos**

- Gramos (media $\pm$ DS)	2362 $\pm$ 640	3482 $\pm$ 604	0.001	2296 $\pm$ 814	3285 $\pm$ 611	0.001
- Percentil(media $\pm$ DS)	66 $\pm$ 27	83.1 $\pm$ 25	0.001	56.3 $\pm$ 31	62.4 $\pm$ 35	0.4
Grandes para la EG — n (%)	19 (24.4)	25 (64.1)	0.001	3 (27.1)	8 (33)	0.6
Pequeños para la EG — n (%)	3 (3.8)	1 (2.6)	1.0	1 (2.2)	3 (12.5)	0.1
Sexo femenino n (%)	35 (45)	18 (46)	0.9	32 (67)	15 (62)	0.7
Puntuacion del test de Apgar.						
- Al 1° min < 7— n (%)	12 (15.4)	3 (7.7)	0.4	6 (12.5)	1 (4.2)	0.4
- Al 5° min < 7— n (%)	4 ( 5.1)	-	0.3	2 (4.2)	-	0.5
pH arteria umbilical(mean $\pm$ SD)	7.26 $\pm$ 0.06	7.26 $\pm$ 0.07	0.9	7.26 $\pm$ 0.08	7.25 $\pm$ 0.06	0.7
Ingreso en UCIN __ n (%)	39 (51.3)	8 (21.6)	0.005	18 (38.3)	5 (20.8)	0.2

Recién nacido, RN; unidad de cuidados intensivos neonatal UCIN.

# Discusión

## I.- DISCUSIÓN

La prevalencia de la asociación entre diabetes pregestacional y gestación gemelar que hemos demostrado es extremadamente baja: 2.5 gestaciones por cada 10000 partos. Este hecho puede justificar la falta de información existente en la literatura en cuanto a al riesgo de obtener un resultado perinatal adversos en estos casos.

La rareza de la combinación de estas dos circunstancias en el embarazo ha condicionado la necesidad de realizar un estudio multicéntrico, abarcando un periodo de tiempo largo, para poder obtener un número de casos que, aun siendo pequeño, nos permitiera obtener resultados concluyentes.

En lo que respecta al efecto de la gestación gemelar **sobre la gestante con diabetes pregestacional**, como era previsible, las complicaciones hipertensivas asociadas al embarazo fueron más altas en este grupo que en el de las madres que presentaban una gestación única. Es bien sabido que esta complicación es mucho más frecuente tanto en las gestantes con diabetes previa a la gestación como en los casos de embarazo gemelar <sup>141, 142, 143, 144</sup>.

El sistema de registro de datos de los casos incluidos en este estudio no nos permite valorar la progresión o debut de complicaciones renales en las gestantes con diabetes previa a la gestación. Sin embargo hemos podido comprobar que todos los casos de retinopatía diabética que se presentaron *de novo*, o se agravaron durante el embarazo correspondían gestantes con embarazo gemelar.

Aunque la determinación de los niveles plasmáticos maternos de HbA<sub>1c</sub> no nos permite realizar una evaluación objetiva del grado de control metabólico materno al ser incapaz de reflejar la variabilidad de los niveles de glucemia a corto plazo, tenemos que señalar que los valores registrados a lo largo de los tres trimestres de gestación fue similar en el grupo de mujeres con embarazo gemelar y único.

En cuanto a los **resultados perinatales**, tanto la diabetes pregestacional, como la gemelaridad, cada una de estas complicaciones por separado, están asociadas con un elevado riesgo de resultados perinatales adversos<sup>145</sup>, pero el efecto de la combinación de estas dos condiciones, no ha sido evaluado en la literatura, al menos en nuestro conocimiento.

Hemos podido demostrar que el hecho de que la gestación sea gemelar multiplica por diez el riesgo de prematuridad, tanto si se trata de una diabetes tipo 1 como tipo 2. La tasa de partos prematuros fue casi del 70% en el grupo de mujeres con Diabetes tipo 1. Uno de cada cuatro niños nació antes de las 34 semanas. En cambio, sólo el 15% de los hijos de

madres diabéticas con gestación única nacieron prematuramente. Se comprobó que el principal factor que condicionó el ingreso de estos niños en una unidad de cuidados Intensivos neonatal fue la gemelaridad y no la diabetes materna. Sin embargo, en las mujeres con Diabetes tipo 2, la prematuridad y la gravedad de la diabetes fueron los factores predictores independientes de esta complicación. Tanto la tasa de prematuridad, como la de ingresos en UCIN alcanzaron en el grupo de gestantes diabéticas embarazo gemelar niveles alarmantes.

Por otra parte, según los resultados que hemos obtenido en este estudio, las gestantes con Diabetes previa a la gestación y embarazo gemelar tendrían un cierto beneficio en cuanto al riesgo de que sus hijos sufran un crecimiento intrauterino excesivo, ya que la gemelaridad fue un factor predictivo negativo del riesgo de tener un recién nacido GEG, esto considerando el concepto de recién nacido GEG como aquel que presenta un peso superior al percentil 90.

Los resultados perinatales obtenidos en nuestro estudio en las gestantes con embarazo gemelar y Diabetes pregestacional están condicionados por la gemelaridad, más que por el tipo de diabetes o por la interacción entre la gemelaridad y la diabetes.

Nosotros hemos demostrado previamente que en pacientes con Diabetes pregestacional y gestación única los resultados perinatales son similares en las pacientes

Con Diabetes tipo 1 y tipo 2, aunque los mecanismos mediadores de estos resultados adversos fueron diferentes.

En la última década se han publicado numerosos artículos sobre el curso de la gestación en mujeres con diabetes tipo 2 (DM2) y algunos de ellos comunicaban una evolución perinatal peor que la de las mujeres con diabetes tipo 1 (DM1). Dado que en los diferentes artículos no había unanimidad sobre este último punto, se decidió llevar a cabo una revisión sistemática y un meta análisis en el que se incluyeron los artículos que proporcionaran información de la evolución de gestaciones en mujeres con DM1 y DM2, incluyéndose en otros el nuestro. La conclusión ha sido que los resultados son similares y concretamente para la mortalidad perinatal, peores en mujeres con DM2. Confirmándose por tanto nuestras observaciones<sup>146</sup>.

La Diabetes Mellitus es un importante factor condicionante de esterilidad, tanto femenina como masculina<sup>147</sup>. En nuestro estudio la mitad de los casos de embarazo gemelar registrados en pacientes con Diabetes tipo 1 y más de un tercio de los casos de gemelos incluidos en el grupo de gestantes con Diabetes tipo 2 fueron producto de técnicas de reproducción asistida (TRA).

No hay acuerdo en la literatura en cuanto a si los resultados perinatales son peores en los casos de embarazos gemelares obtenidos mediante TRA que en las gestaciones gemelares espontáneas<sup>148, 149</sup>.

A pesar de estas evidencias, en España, según el Instituto Nacional de Estadística (INE), entre 1996 y 2009, la cifra de partos gemelares se multiplicó por más de dos, de 4.433 a 9.965 <sup>150</sup>.

Por otra parte, los datos del último registro de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), pertenecientes a 2009, ponen de manifiesto la importancia de transferir un único embrión cuando se recurre a TRA, dados los peores resultados secundarios obtenidos en los embarazos múltiples. Según los datos analizados, mientras que en los embarazos únicos el 81,9% de los partos se produjo a término, entre las semanas 37 y 41, la cifra se reducía hasta niveles inferiores al 50% (41,7%) si el parto era gemelar y a un 0% si se trataba de un parto de trillizos. Según los datos de la SEF, el 2,6% de los gemelos procedentes de reproducción asistida en 2009 nacieron antes de la semana 28 y un 8,7% antes de la 32 semanas. Es decir, el 11% de los gemelos obtenidos por TRA fueron prematuros de menos de 32 semanas de edad gestacional. En partos triples, las cifras aumentan a un 10,7% y un 39,3% respectivamente. Entre la semana 24 y la 28, la mortalidad supera 10% de los casos y, de los niños que sobreviven, en torno al 20% pueden presentar distintas patologías, desde parálisis cerebral a retrasos psicomotores, problemas auditivos y visuales.

Pese a todo lo anteriormente expuesto, en España, las transferencias únicas siguen siendo testimoniales. Según la SEF, en 2009 sólo el 7,3% de todas las FIV llevadas a cabo se transfirió un embrión único. En el año 2010, la Sociedad Española de Fertilidad comunicó un descenso en la tasa de embarazos gemelares producto de TRA,



aunque en el mismo informe comunican que en el 69% de los casos recogidos en su registro la opción escogida fue la transferencia de dos embriones<sup>150</sup>.

Es bien sabido que la tasa de embarazos obtenidos va a ser menor cuando se transfiere un embrión único *versus* la transferencia de dos embriones pasando, aproximadamente y dependiendo del centro, de un 50 a un 30% de éxitos. En la actualidad existe la posibilidad de recurrir a técnicas eficaces para conservar los embriones obtenidos y transferirlos en intentos sucesivos sin necesidad de correr los riesgos asociados a la repetición de ciclos de estimulación y recuperación de ovocitos, que sin duda estarán incrementados en las pacientes con diabetes gestacional.

Existen pruebas indicativas de que tanto los resultados maternos como los neonatales son radicalmente mejores en las mujeres que se someten a dos embarazos únicos obtenidos mediante FIV que en aquellas que como resultado de un único proceso de FIV consiguen un embarazo gemelar<sup>151</sup>.

# Conclusiones

## I.- CONCLUSIONES DEL ESTUDIO

1.- En la serie de 269565 casos considerada en este estudio, En 2.5 por cada 10.000 embarazos de los 269565 incluidos en este estudio coexistía una gestación gemelar con complicación obstétrica y una diabetes pregestacional como patología materna. En 7.9 de cada 1000 gestaciones gemelares la madre presentaba una diabetes pregestacional.

2.- El 48.5% de las gestaciones gemelares registradas en pacientes con diabetes pregestacional fueron obtenidas mediante técnicas de reproducción asistida (TRA). La frecuencia de gestaciones gemelares obtenidas por TRA fue significativamente mayor en el grupo de gestaciones múltiples.

3.- La edad de las madres con diabetes tipo 1 y gestación gemelar fue significativamente mayor que las que presentaban una gestación única. El IMC, la proporción de obesidad y la paridad fue similar entre las gestantes diabéticas con embarazo gemelar o único.

4.- Las características de la diabetes, años de evolución, tipo de tratamiento, complicaciones asociadas, y el grado de nivel metabólico alcanzado (hemoglobina glicosilada media y en cada trimestre) en las pacientes diabéticas con embarazo gemelar

fueron similares a las observadas en las gestantes con diabetes pregestacional y embarazo único.

5.- En el grupo de gestantes con diabetes tipo 1 y embarazo gemelar se observó una progresión de la retinopatía diabética. Esta complicación no se registró en ninguno de los casos en que la gestación era única ni en las gestantes con diabetes tipo 2 y embarazo gemelar.

6.- La frecuencia de complicaciones hipertensivas del embarazo fue significativamente mayor en el grupo de gestantes con diabetes tipo 1 versus el grupo de pacientes diabéticas con embarazo único.

7.- La edad gestacional en el parto resultó significativamente más baja en el grupo de gestantes con embarazo gemelar y la frecuencia de partos pre término < de 34 y < de 37 semanas fue significativamente mayor. La presencia de embarazo gemelar fue un factor predictor independiente de parto pre término en las mujeres con diabetes previa a la gestación multiplicándose. El riesgo de parto pre término cuando se asocian estas dos complicaciones se asocia por 10 con respecto al que presentarían si la gestación fuese única. Este efecto fue independiente del tipo de diabetes.

8.- La tasa de cesáreas ascendió al 64% en el grupo de gestaciones gemelares vs. 48% en las pacientes diabéticas con embarazo único. La diferencia no fue estadísticamente significativa.

9.- El peso al nacer fue significativamente inferior en el grupo de gestaciones gemelares. En las mujeres con diabetes tipo 1 tanto la gemelaridad como la edad gestacional fueron factores predictores independientes del peso del recién nacido. En las gestantes con diabetes tipo 2 los factores predictores del peso neonatal fueron la edad gestacional y el IMC materno.

10.- La proporción de recién nacidos grandes para la edad gestacional (GEG) fue significativamente más baja en el grupo de gestaciones gemelares que en las gestaciones únicas. La gemelaridad fue un factor predictor independiente negativo del riesgo de GEG en el grupo de gestantes con diabetes tipo 1, pero no en el grupo con diabetes tipo 2. En éste grupo la nuliparidad tuvo un efecto protector de este riesgo.

11.- La frecuencia de hipoglucemias neonatales y de malformaciones congénitas fue similar en las gestantes con diabetes mellitus y gestación gemelar que entre las que tuvieron una gestación única. Pero la tasa de ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) fue significativamente superior en los recién nacidos gemelos versus en los nacidos de embarazos únicos.

**I.I.- CONCLUSIÓN FINAL**

La gemelaridad en las mujeres con diabetes pregestacional conlleva un aumento dramático del riesgo de resultados perinatales adversos: La frecuencia de complicaciones hipertensivas asociadas al embarazo se eleva significativamente, la tasa de prematuridad alcanza el 70% y más del 50% de estos niños ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales versus un 15% y 21% respectivamente cuando la gestación fue única.

En caso de que una paciente con diabetes tipo 1 o tipo 2 precise recurrir a técnicas de reproducción asistida deberá considerarse especialmente la oportunidad de transferirle únicamente un embrión. La mujer y su pareja deberán ser informadas de los riesgos de resultados perinatales adversos que existen para ella como para su descendencia si le fuesen transferidos dos embriones.

# Bibliografía

---

<sup>1</sup> Narayan KM, Boyle JP, Geiss LS, et al. Impact of recent increase in incidence on future diabetes burden. *Diabetes Care* 2006;29(9):2114–6.

<sup>2</sup> Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782–7.

<sup>3</sup> The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabet Med* 2006;23:857–66.

<sup>4</sup> Dabelea D. The accelerating epidemic of childhood diabetes. *Lancet* 2009;373: 2027–33.vii Dabelea D. The accelerating epidemic of childhood diabetes. *Lancet* 2009;373:2027-33.

<sup>5</sup> Barker DJ, Hales CN, Fall CH, et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36(3):267–8.

<sup>6</sup> Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2009;300(24):2886–97.

<sup>7</sup> White P. Classification of obstetric diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130:228–30

<sup>8</sup> Haeri S, Khoury J, Kovilam O, et al. The association of intrauterine growth abnormalities in women with type 1 diabetes mellitus complicated by vasculopathy. *AmJ Obstet Gynecol* 2008;199:278 e1–5

<sup>9</sup> Nacional Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039-1057.

<sup>10</sup> ADA. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus *Diabetes Care* 2003; 26 (sup. 1): S5-S20.

<sup>11</sup> Bartha JL, Cerqueira MJ, González González NL, Jáñez M, Mozas J, Ramírez OJ, Acosta D, Ampudia FJ, Corcoy R, Cortazar A, Hernández Mijares A, Herranz L, Lobon



---

JA, Lopez J, Luna MR, Navarro MO, Oallardo LF, Sancho MA, Ginovart G. Grupo Español para el estudio de la diabetes y el embarazo(GEDE). Guía asistencial de la Diabetes Mellitus en el Embarazo. Prog Obstet Ginecol 2007; 50(4):249-64.

<sup>12</sup> Asistencia a la gestante diabética. Medicina Materno Fetal. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). 2010 [www.sego.es](http://www.sego.es)

<sup>13</sup> The 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

<sup>14</sup> Buchanan TA. Pregnancy in preexisting diabetes. In: Harris ML eds. Diabetes in America, 2<sup>nd</sup> ed. NIH Publication 95-1468. Washington DC. National Diabetes Data Group, 1995; 719:733.

<sup>15</sup> American Diabetes Association, “Diagnosis and classification of diabetes mellitus,” Diabetes Care, vol. 36, supplement 1, pp. S67–S74, 2013.

<sup>16</sup> D. W. Lam and D. LeRoith, “The worldwide diabetes epidemic,” Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity, vol. 19, no. 2, pp. 93–96, 2012.

<sup>17</sup> J. M. Lawrence, R. Contreras, W. Chen, and D. A. Sacks, “Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999–2005,” Diabetes Care, vol. 31, no. 5, pp. 899–904, 2008.

<sup>18</sup> Feig DS, Palda VA. Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. Lancet. 2002; 359: 1690\_2.

<sup>19</sup> Ethisham S, Barreto TG, Shaw NJ. Type 2 diabetes in UK children-an emerging problem. Diabetes Med. 2000; 17: 867\_71.

<sup>20</sup> Ng GYT, Burren CP. Type 2 diabetes in adolescence unearthed at the time of registration with the general practitioner (GP). *Pract Diabetes Int.* 2000; 17: 273\_4.

<sup>21</sup> Sherman PM, Buller H. Obesity recommendations. *J Pediatr Gastro Nutr.* 1999; 29: 113\_5.

<sup>22</sup> Cundy T, Gamble G, Townsend K, Henley PG, MacPherson P, Roberts AB. Perinatal mortality in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Med.* 2000; 17: 33\_9.

<sup>23</sup> P. Boulot, N. Chabbert-Buffet, C. D'Ercole et al., "French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes," *Diabetes Care*, vol. 26, no. 11, pp. 2990–2993, 2003.

<sup>24</sup> Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N et al. Spanish Group for the Study of the Impact of Carpenter and Coustan GDM thresholds. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia.* 2005;48(6):1135-41

<sup>25</sup> Kobberling I, Bruggeboes B. Prevalence of diabetes among children of insulin-dependent diabetic mothers. *Diabetología* 1980;18:459-62

<sup>26</sup> Todd IA, Bell N, McDevitt HO. A molecular basis for genetic susceptibility to type I (insulin dependent) diabetes: Analysis of the HLA-DR association. *Diabetología* 1984;24:224-30

<sup>27</sup> Warram IH, Krolewski AS; Gottlieb MS, Kahn CR. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med* 1984;311:149-52

- 
- <sup>28</sup> Vadheim CM, Rotter N, Maclaren NK, Riley WJ, Anderson CE. Preferential transmission of diabetic alleles within the HLA gene complex. *N Engl J Med* 1986;315:1314-18
- <sup>29</sup> Gamble DR. An epidemiological study of childhood diabetes affecting two or more siblings. *Diabetología* 1980;19:341-4.
- <sup>30</sup> E. A. Ryan, "Hormones and insulin resistance during pregnancy," *The Lancet*, vol. 362, no. 9398, pp. 1777–1778, 2003.
- <sup>31</sup> Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 5th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2007.
- <sup>32</sup> Lewis SB, Wallin JD, Kuzuya H, Murray WK, Coustan DR, Daane TA, et al. Circadian variation of serum glucose, C-peptide immunoreactivity and free insulin in normal and insulin treated diabetic pregnant patients. *Diabetología* 1976;12:343-50
- <sup>33</sup> American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus *Diabetes Care* 2003; 26: Suppl 1: S5-20  
Disponible en URL:
- <sup>34</sup> González González NL, Medina V, Padrón E, Doménech E, Diaz Gomez NM, Bartha JL. Fetal And neonatal habituation in infants of diabetic mothers. *J Pediatr*, 2009, 154:492-497.
- <sup>35</sup> Jovanovic R, Jovanovic L. Obstetric management when normoglycemia is maintained in diabetic pregnant women with vascular compromise. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:617–23.
- <sup>36</sup> Gordon M, Landon MB, Samuels P, et al. Perinatal outcome and long-term followup associated with modern management of diabetic nephropathy (Class F). *Obstet Gynecol* 1996;87:401–9.

- <sup>37</sup> Feig DS, Razzaq A, Sykora K, et al. Trends in deliveries, prenatal care, and obstetrical complications in women with pregestational diabetes: a populationbased study in Ontario, Canada, 1996–2001. *Diabetes Care* 2006;29:232–5.
- <sup>38</sup> Ravid M, Brosh D, Levi Z, et al. Use of Enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1998;128:982–8.
- <sup>39</sup> Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, et al. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993;118: 129–38.
- <sup>40</sup> Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354: 2443–51.
- <sup>41</sup> Rosenn B, Miodovnik M, Kranias G, et al. Progression of diabetic retinopathy in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1214–8.
- <sup>42</sup> Laatikainen L, Larinkari J, Teramo K, et al. Occurrence and prognostic significance of retinopathy in diabetic pregnancy. *Metab Pediatr Ophthalmol* 1980;4:191–5.
- <sup>43</sup> Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. for the National Institute of Child Health and Human Development—diabetes in early pregnancy study. Metabolic control and progression of retinopathy: the diabetes in early pregnancy study. *Diabetes Care* 1995;18:631–7.
- <sup>44</sup> Lovestam-Adrian M, Agardh CD, Aberg A, et al. Pre-eclampsia is a potent risk factor for deterioration of retinopathy during pregnancy in type I diabetic patients. *Diabet Med* 1997;14:1059–65.
- <sup>45</sup> Kaaja R, Loukovaara S. Progression of retinopathy in type 1 diabetic women during pregnancy. *Curr Diabetes Rev* 2007;3:85–93.

- <sup>46</sup> Grunwald JE, DuPont J, Riva CE. Retinal haemodynamics in patients with early diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 1996;80:327–31.
- <sup>47</sup> Chang S, Fuhrmann M, Jovanovich L. The diabetes in early pregnancy study group (DIEP): pregnancy, retinopathy normoglycemia. A preliminary analysis. *Diabetes* 1985;35(Suppl):3A.
- <sup>48</sup> Hemachandra A, Ellis D, Lloyd CE, et al. The influence of pregnancy on IDDM complications. *Diabetes Care* 1995;18:950–4.
- <sup>49</sup> Montoro MN, Myers VP, Mestman JH, et al. Outcome of pregnancy in diabetic ketoacidosis. *Am J Perinatol* 1993;10:17–20.
- <sup>50</sup> Gabbe SG, Carpenter LB, Garrison EA. New strategies for glucose control in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:1014–24.
- <sup>51</sup> Carroll MA, Yeomans ER. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Crit Care Med* 2005;339:S347–53.
- <sup>52</sup> Miller E, Hare JW, Cloherty JP, et al. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981;304:1331–4.
- <sup>53</sup> Mills JL, Baker L, Goldman A. Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestational week: implications for treatment. *Diabetes* 1979; 23:292–3.
- <sup>54</sup> Dheen ST, Tay SS, Boran J, Ting LW, Kumar SD, Fu J, Ling EA. Recent studies on neural tube defects in embryos of diabetic pregnancy: an overview. *Curr Med Chem* [internet]. 2009 [citado 20 marzo 2011]; 16(18):2345-54.

- <sup>55</sup> Kiss.A, Lima.P, Sinzato Y, et al. Damasceno. Animal models for clinical and gestational diabetes: maternal and fetal outcomes. *Diabetology & Metabolic Syndrome* [internet]. 2009 [citado 20 marzo 2011]; 1:21. Disponible en: <http://www.dmsjournal.com/content/1/1/21>.
- <sup>56</sup> Polanco AC, Revilla MC, Palomino MA, Islas S. Efecto de la diabetes materna en el desarrollo fetal de humanos y ratas. *Ginecol obstet mex* [internet]. 2005 [citado 20 marzo 2011].
- <sup>57</sup> Malpica E, Pérez M, García Kalí. Diabetes Mellitus y embarazo. Revisión Bibliográfica. *Revista Médica Electrónica* [internet]. 2008 [citado 20 marzo 2011]; 30(6).
- <sup>58</sup> García C. Diabetes mellitus gestacional. *Med int mex* [internet]. 2008 [citado 20 marzo 2011]; 24(2):148-56.
- <sup>59</sup> California Diabetes in Pregnancy Project Website. <http://www.cdph.ca.gov/programs/cdapp/Pages/default.aspx>, including DPP Fact Sheet [http://www.cdph.ca.gov/data/statistics/Documents/MOCDAPP-GDM\\_FactSheet .pdf](http://www.cdph.ca.gov/data/statistics/Documents/MOCDAPP-GDM_FactSheet.pdf) (Accessed July 2010).
- <sup>60</sup> Steel JM, Johnstone FD, Hepburn DA, et al. Can prepregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? *BMJ* 1990;301:1070-4.
- <sup>61</sup> Willhoite MB, Bennert HW, Palomaki GE, et al. The impact of preconception counseling in pregnancy outcomes. The experience of the Maine Diabetes in Pregnancy Program. *Diabetes Care* 1993;16:450-5.
- <sup>62</sup> Clapés S, Armas D, Marquetty A, Lemany M, Márquez I, Díaz D, Companioni M. Disminución de la capacidad antioxidante en niños y adolescentes diabéticos. *Rev cubana invest biomed* [internet]. 2006 [citado 20 marzo 2011]; 25(2)

- <sup>63</sup> García G Damarys, García D Ricardo. Avances en la patogénesis de la embriopatía diabética. Rev. méd. Chile [Internet]. 2009 Dic [citado 20 marzo 2011]; 137(12):1627-1635.
- <sup>64</sup> Malpica E, Pérez M, García Kalí. Diabetes mellitus y embarazo. Rev Méd Electrónica [Internet]. 2008 [citado 20 Mar 2011];30(6).
- <sup>65</sup> García GD, García DR. Avances en la patogénesis de la embriopatía diabética. Rev Méd Chile [Internet]. 2009 Dic [citado 20 Mar 2011];137(12).
- <sup>66</sup> El-Bassiouni EA, Helmy MH, Abou Rawash N, El-Zoghby SM, Kamel MA, Abou Rayah AN. Embryopathy in experimental diabetic gestation: assessment of oxidative stress and antioxidant defence. *Br J Bioed Sci* 2005; 62: 71-6.
- <sup>67</sup> Sun F, Kawasaki E, Akazawa S, Hishikawa Y, Sugahara K, Kamihira S et al. Apoptosis and its pathway in early post-implantation embryos of diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67: 110-8.
- <sup>68</sup> Loenke MR. Advances in understanding the molecular causes of diabetes-induced birth defects. *J Soc Gynecol Investig* 2006; 13: 2-10.
- <sup>69</sup> Mondestin MA, Ananth CV, Sumulian JC, et al. Birth weight and fetal death in the United States: the effect of maternal diabetes during pregnancy. *Am J ObstetGynecol* 2002;187:922-6.
- <sup>70</sup> Dudley D. Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. *Obstet Gynecol Clin* 2007;34:293-307.
- <sup>71</sup> Bradley RJ, Brudenell JM, Nicolaides KH. Fetal acidosis and hyperlacticaemia diagnosed by cordocentesis in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Diabet Med* 1991;8:464-8.
- <sup>72</sup> Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51:619-37.

- <sup>73</sup> Hernández M, Caballero A, Aznar I, Jiménez A, Morcillo L, Padrón E, González González NL. Pregnancy outcome in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Mat-Fetal and Neonat Med* 2004; 16 (Supp 1):266.
- <sup>74</sup> González González NL, Medina V, Martínez-Pérez Mendaña J. Base de de Datos Perinatales Españoles del año 2002. *Prog Obstet Ginecol* 2004; 47:561-7.
- <sup>75</sup> Martínez-Frías ML, Bermejo E, Paisan L, Blanco M, Felix V, Egues J. Children with limb reductions in a population of 25,193 malformed newborns: the recognized causes. ECEMC. The Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations. *An Esp Pediatr* 1998; 48:49-53.
- <sup>76</sup> Gunton J, McElduff A, Sulway M. Outcome of pregnancies complicated by pregestational diabetes mellitus. *Aus NZ Obstet Gynaecol* 2000: 40:38-43.
- <sup>77</sup> Kitzmiller J, Buchanan T, Kjos S, Combs C, Ratner RE. Preconception care of diabetes, congenital malformations and spontaneous abortions. *Diabetes Care* 1996;19(5):514-41.
- <sup>78</sup> Casson IF, Clark C, Howard C, McKkendrick O, Pennycook S, Pharoah PO et al (1997) Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997; 315: 257-78.
- <sup>79</sup> Farrell T, Neale L, Cundy T. Congenital anomalies in the offspring of women with type 1, type 2 and gestational diabetes. *Diabet Med* 2002; 19:322-6.
- <sup>80</sup> Becerra J, Khourty Mm, Cordero J, Erickson J. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population based case control study. *Paediatric* 1990; 85:1-9.
- <sup>81</sup> Miller E, Hare JW, Cloherty JP, et al .Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infant of diabetic mothers. *N Engl J* 1981; 304:1331.



---

<sup>82</sup> Eriksson UJ, Haham Borg LA, Forsberg H, et al. Diabetic embryopathy. Studies with animal and in vitro models. *Diabetes* 1991;40:94.

<sup>83</sup> Mills JL, Knopp RH, Simpson JL. The NICHD-Diabetes in Early y Pregnancy Study. Lack of Relation of Increased Malformation Rate in infants of Diabetic Mothers to Glycemic Control during Organogenesis. *N Engl J Med* 1988;318:671-5.

<sup>84</sup> Molsted-Pedersen L. Congenital malformations in offspring of diabetic mothers. *Av Diabetol* 1992;5 ( supl 1):23

<sup>85</sup> Kerssen A, Evers IM, de Valk HW, Visser GHA. Poor glucose control in women with type 1 diabetes mellitus and 'safe' hemoglobin A1c in the first trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13:309-13.

<sup>86</sup> Kyne. Grzebalski D, Wood L, Marshall SM, Taylor R. Episodic hyperglycaemia in pregnant women with well-controlled otype 1 diabetes mellitus: a omajor potential factor underlying macrosomia. *Diabet Med* 1999;16:702-6.

<sup>87</sup> Reece EA, Homko CJ, Ying-King CDE, Wotnizer A. Mezclas energéticas metabólicas y embriopatía por diabetes. *Diabetes durante el embarazo. Clin Perinatol* 1993;3:521-42.

<sup>88</sup> Jovanovic L, Metzger BE, Knopp RH, conley MR, Park E, Lee YJ, Simpson JL, Holmes L, Aarons JH, Mills JL. The Diabetes in Early Pregnancy Study: beta-hydroxybutyrate levels in type 1 diabetic pregnancy compared with normal pregnancy. NICHD-Diabetes in Early Pregnancy Study Group (DIEP). National Institute of Child Health and Development. *Diabetes Care.* 1998; 21:1978-84.

<sup>89</sup> Suponen I, Hiilesmaa V, Teramo K, Glicaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000;43: 79-82.

- <sup>90</sup> Fuhrmann K, Reither H, Sermmler K, Fischer F, Fischer M, Glockner E. Prevention of congenital malformations in infants of insulin dependent diabetic mothers. *Diabetes Care* 1983; 6:219-223.
- <sup>91</sup> Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A, Songster G, Montoso M, Kjos SL. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:313-20.
- <sup>92</sup> Schneider MB, Umpierrez GE, Ramsey RD, et al. Pregnancy complicated by diabetic ketoacidosis, maternal and fetal outcomes. *Diabetes Care* 2003;26: 9588
- <sup>93</sup> Oh W. Neonatal outcome and care. Reace A, Coustan C *Diabetes Mellitus in Pregnancy. Principles and practice.* Churchill Livingstone. New York 1988;547-57.
- <sup>94</sup> Andersen O Hertel J, Schmolker L, Kuhl C. Influence of the maternal plasma glucose concentration at delivery on the risk of hypoglycemia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Acta Paediatr.Scand* 1985;74:268-72.
- <sup>95</sup> González González NL. El parto en la paciente diabética. *Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología Ed. . Garsi S.A., Madrid, 1995;95-136.*
- <sup>96</sup> Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effect of the intrauterine environment, The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care* 1998;21 (Suppl 2):B142-9.
- <sup>97</sup> Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic Mothers. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:619-37.
- <sup>98</sup> Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB. Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1698-704.

- <sup>99</sup> Manderson JG, Mullan B, Patterson CC, Hadden DR, Traub AI, McCance DR. Cardiovascular and metabolic abnormalities in the offspring of diabetic pregnancy. *Diabetología* 2002;45:991-6.
- <sup>100</sup> Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic Syndrome in Childhood: Association With Birth Weight, Maternal Obesity, and Gestational Diabetes Mellitus. *Pediatrics* 2005; 115:290-6.
- <sup>101</sup> Ahn MO, Phelan JP. Multiple pregnancy. *Antepartum management Clin Perinatol* 1988: 15-55.
- <sup>102</sup> Encuentro de expertos sobre gestación múltiple. *Rev Iberoamer Fert* 2005; 22: 309-310
- <sup>103</sup> ESHRE Capri Workshop Group. Multiple Gestation Pregnancy. *Hum Reprod* 2000; 15: 1856-1864.
- <sup>104</sup> Briceño Pérez C, Briceño Sanabria L. Embarazo gemelar en el hospital Chiquinquirá, de Maracaibo. 1991-2000. *Rev Venez Obstet Ginecol* 2004; 64: 3-13.
- <sup>105</sup> Martin JA , Hamilton BE, Sutton PD et al. Births: final data for 2004. Hyattsville,MD: National Center for Health Statistics, National vital statistics reports 2006; 1: 55.
- <sup>106</sup> Strauss A, Paek BW, Genzel-Boroviczeny O, Schulze A, Janssen U, Hepp H. Multifetal gestation-maternal and perinatal outcome of 112 pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17(4): 209-217.
- <sup>107</sup> Devine PC, Malone FD, Athanassiou A, Harvey-Wilkes K, D'Alton ME. Maternal and neonatal outcome of 100 consecutive triplet pregnancies. *Am J Perinatol* 2001; 18(4): 225-235.

---

<sup>108</sup> Farmakides G, Schulman H, Saldana L. Surveillance of twin pregnancy with umbilical artery velocimetry. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 789-791.

<sup>109</sup> Kovacs BW, Kirschbaum TH, Paul RH. Twin gestations. I: antenatal care and complications. *Obstet Gynecol* 1989; 74(3 Pt 1): 313-317.

<sup>110</sup> Hyperemesis Gravidum. Disponible en: <http://www.familyinternet.com/fisites/pregcom/o3080020.htm>.

<sup>111</sup> Syrop CH, Varner MW. Triplet gestation: maternal and neonatal implications. *Acta Genet Med Gemellot Roma* 1985; 34(1-2): 81-88.

<sup>112</sup> American College of Obstetrician and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics; Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Joint Editorial Committee. ACOG Practice Bulletin 56: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104(4): 869-883.

<sup>113</sup> Allen VM, Windrin R, Barrett J, Ohlsson A. Management of monoamniotic twin pregnancies: a case series of Toronto and Mount Sinai Hospital, Canada. *BJOG* 2001; 108(9): 931-936

<sup>114</sup> Santema J, Bourdrez P, Wallenburg H. Maternal and perinatal complications in triplet compared with twin pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 60(2): 143-147.

<sup>115</sup> Martin JA , Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Births: final data for 2002. *Natl Vital Stat Rep* 2003; 52(10): 1-102

<sup>116</sup> Ananth CV, Vintzileos AM, Shen-Schwarz S et al. Standards of birth weight in twin gestations strati-ed by placental chorionicity. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 917-924.

---

<sup>117</sup> Su LL. Monoamniotic twins: diagnosis and management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81(11): 995-1000.

<sup>118</sup> Erskine R, Ritchie R, Murnaghan G. Antenatal diagnosis of placental anastomosis in a twin pregnancy using Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 955-957.

<sup>119</sup> Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 3a ed. New York: Springer-Verlag; 1995. p. 719-733.

<sup>120</sup> Enbom JA . Twin pregnancy with intrauterine death of one twin. *J Obstet Gynecol* 1985; 152(4): 427-429.

<sup>121</sup> Mere J, Ramos G, Rivera F. Acciones para disminuir la morbimortalidad materno-perinatal en la gestación múltiple. *Ginecol Obstet Perú* 1998; 44: 216-224.

<sup>122</sup> Fleitas F, Uzcátequi O, Sánchez W. Embarazo gemelar. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1980; 40: 75-78.

<sup>123</sup> Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 3a ed. New York: Springer-Verlag; 1995. p. 719-733.

<sup>124</sup> Enbom JA . Twin pregnancy with intrauterine death of one twin. *J Obstet Gynecol* 1985; 152(4): 427-429.

<sup>125</sup> Ananth CV, Chauhan SP. Epidemiology of twinning in developed countries. *Semin Perinatol*. 2012;36(3):156-61.

<sup>126</sup> Santolaya J, Faro R. Twins-twice more trouble? *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55(1):296-306.

- <sup>127</sup> Datos demográficos. Base de datos del Instituto Nacional de Estadística Español (National Statistics Institute, Spain), 2010. Available on line: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do>
- <sup>128</sup> Pridjian G. Pregestational diabetes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010;37(2):143-58.
- <sup>129</sup> González González NL, Goya M, Bellart J, Lopez J, Sancho MA, Mozas J, et al. Obstetric and perinatal outcome in women with twin pregnancy and gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(7):62-5.
- <sup>130</sup> Luo ZC, Simonet F, Wei SQ, Xu H, Rey E, Fraser WD. Diabetes in pregnancy may differentially affect neonatal outcomes for twins and singletons. *Diabet Med.* 2011;28(9):1068-73.
- <sup>131</sup> Lippi G, Targher G. Glycated hemoglobin (HbA1c): old dogmas, a new perspective? *Clin Chem Lab Med* 2010;48:609 –14.
- <sup>132</sup> Bartha JL, Cerqueira MJ, González NL, Jáñez M, Mozas J, Ramírez O, et al. Diabetes y embarazo. *Guía Asistencial* 2006. *Prog Obstet Ginecol.* 2007; 50:249-64.
- <sup>133</sup> Shetty A, Smith AP. The sonographic diagnosis of chorionicity. *Prenat Diagn.* 2005; 25:735-739.
- <sup>134</sup> Lee YM, Cleary-Goldman J, Thaker HM, Simpson LL. Antenatal sonographic prediction of twin chorionicity. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195:863-867.
- <sup>135</sup> Monteagudo A, timor-Tritsch IE, Sharma S. Early and simple determination of chorionic and amniotic type in multifetal gestations in the first fourteen weeks by high-frequency transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170: 824-829.
- <sup>136</sup> Rodis JF, Vintzileos AM, Campbell WA, Deaton JL, Fumia F, Nochimson DJ. Antenatal diagnosis and management of monoamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 157: 1255-1257.

<sup>137</sup> Strohbehn K, Dattel BJ. Pitfalls in the diagnosis of nonconjoined monoamniotic twins. *J Perinatol* 1995; 15:484-493.

<sup>138</sup> Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001; 20:9-14.

<sup>139</sup> Davey DA, Mac Gillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Clin Exp Hypertens B* 1986;85:97-133.

<sup>140</sup> Figueras F, Meler E, Iraola A, Eixarch E, Coll O, Figueras J, et al. Customized birthweight standars for a Spanish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:20-4.

<sup>141</sup> Santolaya J, Faro R. Twins-twice more trouble? *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55:296-306.

<sup>142</sup> Bell R, Bailey K, Cresswell T, Hawthorne G, Critchley J, Lewis-Barned N; Northern Diabetic Pregnancy Survey Steering Group. Trends in prevalence and outcomes of pregnancy in women with pre-existing type I and type II diabetes. *BJOG*. 2008;115:445-52

<sup>143</sup> Dunne FP, Avalos G, Durkan M, Mitchell Y, Gallacher T, Keenan M et ATLANTIC DIP collaborators. ATLANTIC DIP: pregnancy outcome for women with pregestational diabetes along the Irish Atlantic seaboard. *Diabetes Care*. 2009;32:1205-6.

<sup>144</sup> Lučovnik M, Tul N, Verdenik I, Novak Z, Blickstein I. Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: a population-based matched case-control study. *J Perinat Med*. 2012;40:379-82.

<sup>145</sup> Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, Abuhamad AZ, Berghella V. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:305-15.

<sup>146</sup> Balsells M, García-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4284-91.

<sup>147</sup> Holstein A, Patzer O, Tiemann T, Vortherms J, Kovacs P. Number and sex ratio of children and impact of parental diabetes in individuals with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2012;29:1268-71.

<sup>148</sup> Yang H, Choi YS, Nam KH, Kwon JY, Park YW, Kim YH. Obstetric and perinatal outcomes of dichorionic twin pregnancies according to methods of conception: spontaneous versus in-vitro fertilization. *Twin Res Hum Genet.* 2011;14:98-103.

<sup>149</sup> Rossi AC, D'Addario V. Neonatal outcomes of assisted and naturally conceived twins: systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med.* 2011;39:489-93.

<sup>150</sup> Prados F, De los Santos MJ, Cabello Y, Buxaderas R, Segura A, Hernández J et al. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI) 2010. [www.registrosef.com](http://www.registrosef.com).

<sup>151</sup> Sazonova A, Källen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm UB, Bergh C. Neonatal and maternal outcomes comparing women undergoing two in vitro fertilization (IVF) singleton pregnancies and women undergoing one IVF twin pregnancy. *Fertil Steril* 2013;99:731-7.