

ORIGINAL

Diabetes mellitus gestacional: control glucémico durante el embarazo y su relación con los resultados neonatales en embarazos gemelares y de feto único



María Augusta Guillén-Sacoto^{a,*}, Beatriz Barquiel^a, Natalia Hillman^a,
María Ángeles Burgos^b y Lucrecia Herranz^a

^a Unidad de Diabetes, Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Departamento de Obstetricia and Ginecología, Hospital Universitario La Paz Madrid, España

Recibido el 29 de mayo de 2017; aceptado el 27 de enero de 2018

Disponible en Internet el 21 de abril de 2018

PALABRAS CLAVE

Embarazos
gemelares;
Diabetes mellitus
gestacional;
Pequeño para la edad
gestacional

Resumen

Objetivo: Evaluar el impacto del control glucémico de la diabetes mellitus gestacional (DMG) en el peso y las complicaciones de origen metabólico neonatales de embarazos gemelares y de feto único.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo que incluyó gestantes con DMG: 120 embarazos gemelares y 240 embarazos de feto único como controles. Registramos los parámetros de control glucémico durante el embarazo (resultados de la sobrecarga oral de glucosa diagnóstica, tratamiento, insulinización, HbA1c media del tercer trimestre), las complicaciones neonatales y el peso neonatal.

Resultados: Los neonatos de embarazos únicos tuvieron mayor índice ponderal fetal (IPF $1,02 \pm 0,12$ vs. $0,88 \pm 0,12$, $p < 0,001$) y menor incidencia de pequeños para la edad gestacional grave (2,5% vs. 8,3%, $p = 0,012$). La tasa de neonatos grandes para edad gestacional, macrosómicos y pequeños para la edad gestacional fue similar en ambos grupos. Los recién nacidos de embarazos gemelares tuvieron un mayor riesgo de hipoglucemia: OR ajustada 4,71 (1,38-16,07, $p = 0,013$) y poliglobulia: OR ajustada 10,05 (1,82-55,42, $p = 0,008$). El IPF se correlacionó con la glucosa basal en la sobrecarga oral de glucosa al diagnóstico ($r = 0,223$, $p = 0,001$) y la HbA1c media del tercer trimestre ($r = 0,199$, $p = 0,003$) en los embarazos únicos, pero no en los gemelares ($r = 0,003$, $p = 0,748$; $r = 0,049$, $p = 0,610$; respectivamente).

Conclusiones: El riesgo de pequeño para la edad gestacional grave, hipoglucemia y poliglobulia fue mayor en los embarazos gemelares con DMG. Los resultados de peso neonatal y las complicaciones de origen metabólico no se relacionan con el control metabólico materno en los embarazos gemelares.

© 2018 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maugusta.guillen@salud.madrid.org (M.A. Guillén-Sacoto).

KEYWORDS

Twin pregnancies;
Gestational diabetes mellitus;
Small for gestational age

Gestational diabetes mellitus: glycemic control during pregnancy and neonatal outcomes of twin and singleton pregnancies

Abstract

Objective: To assess the impact of glycemic control in gestational on neonatal weight and metabolic complications of twin and singleton pregnancies.

Methods: An observational, retrospective study to monitor 120 twin and 240 singleton pregnancies in women with GDM. Maternal glycemic parameters during pregnancy (oral glucose tolerance test results, treatment, insulinization rate, mean HbA1c in the third trimester), and neonatal complications and weight were recorded.

Results: A higher infant birth weight ratio (IBWR 1.02 ± 0.12 vs. 0.88 ± 0.12 , $P < .001$) and a lower rate of newborns small for gestational age (severe SGA 2.5% vs. 8.3%, $P = .012$) were seen after singleton pregnancies as compared to twin pregnancies. The rates of newborns large for gestational age (LGA 12.6% vs. 12.5%, $P = .989$); macrosomic (6.7% vs. 7.5%, $P = .777$); or small for gestational age (SGA 6.7% vs. 10.8%, $P = .175$) were similar in both groups. Neonates from twin pregnancies had a higher risk of hypoglycemia (adjusted OR 4.71; 1.38-16.07, $P = .013$) and polycythemia (adjusted OR 10.05; 1.82-55.42, $P = 0.008$). A linear relationship was seen between third trimester HbA1c levels and IBWR in singleton ($r = .199$, $P = .003$), but not in twin pregnancies ($r = 0.049$, $P = 0.610$).

Conclusions: Risk of severe SGA, hypoglycemia, and polycythemia was significantly higher in twin pregnancies of women with GDM. Neonatal weight outcomes and metabolic complications in twin pregnancies of women with GDM were not related to glycemic control. Moreover, in our study population, fasting glucose at diagnosis and mean HbA1c in the third trimester showed a linear relationship with higher birth weights in singleton, but not in twin pregnancies.

© 2018 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En España el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional (DMG) se realiza en el 8,8% de los embarazos. Dependiendo de los criterios diagnósticos aplicados la prevalencia puede ser incluso mayor en otras áreas geográficas^{1,2}.

Los partos múltiples representan aproximadamente el 2% de todos los nacimientos en España^{3,4}, con una tendencia creciente en las últimas décadas debido al aumento de la edad materna y al uso creciente de tratamientos de fertilidad. La incidencia de nacimientos de gemelos se incrementó un 76% entre 1980 y 2009 en los países desarrollados⁵. Los neonatos de embarazos múltiples conseguidos mediante técnicas de reproducción asistida suponen entre el 14,7% y el 29,0% de todos los recién nacidos de embarazos múltiples dependiendo el país⁶. La DMG y los embarazos múltiples logrados mediante tratamientos de fertilidad comparten algunos factores de riesgo (mayor edad materna, sobrepeso y obesidad), multiplicando la probabilidad de que estas 2 condiciones coexistan. Además, los embarazos gemelares tienen mayor riesgo de presentar complicaciones neonatales⁷, así como de hipertensión gestacional en comparación con embarazos de feto único⁸.

La DMG en embarazos únicos se asocia a un mayor riesgo de macrosomía, recién nacidos grandes para edad gestacional (GEG) y de complicaciones de origen metabólico neonatales, incluyendo hipocalcemia, hipoglucemia, poliglobulia e hiperbilirrubinemia. Sin embargo, en embarazos múltiples existe controversia acerca del impacto de la DMG. Algunos estudios han encontrado un mayor riesgo de neonatos GEG⁹,

macrosomía^{4,10} y de crecimiento fetal asimétrico¹¹, mientras que otros no han encontrado ninguna diferencia^{12,13}. Por otro lado, parecen consistentes los datos que sugieren que la DMG ejercería un «efecto protector», reduciendo el riesgo de recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) y la restricción severa del crecimiento fetal^{4,11,14,15}.

Varios autores han propuesto un impacto diferencial de la DMG en embarazos gemelares en comparación con embarazos de feto único. Estudios de base poblacional encontraron un menor incremento del riesgo de parto prematuro y macrosomía, y una disminución del riesgo de presentar baja puntuación de test de Apgar a los 5 minutos y de muerte neonatal en embarazos gemelares, lo que sugiere un impacto más leve de la DMG^{9,10}. Incluso se ha descrito que el control glucémico durante el embarazo no influye en el peso neonatal en los embarazos gemelares con DMG¹², contrario a lo que se ha demostrado extensamente en embarazos de feto único con DMG¹⁶.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la influencia que podría tener el control glucémico durante el embarazo, que explique las diferencias entre embarazos de gemelos y de feto único con respecto al peso neonatal (índice ponderal fetal [IPF], GEG, macrosomía, PEG y PEG grave) y las complicaciones de origen metabólico neonatales en embarazos complicados con DMG.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado en la Unidad de Diabetes y Embarazo del Hospital

Universitario La Paz desde enero de 1999 hasta diciembre de 2012. Se incluyeron 360 mujeres: 120 embarazos gemelares y 240 embarazos de feto único que fueron atendidas durante el embarazo y fueron asistidas en el parto en nuestro centro.

Los controles fueron apareados por edad materna y año del parto entre 1.436 embarazos únicos complicados con DMG, en una proporción 2:1. Los recién nacidos de peso <0,5 kg y de edad gestacional <24 semanas fueron excluidos. También fueron excluidas las pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 pregestacional. El estudio fue aprobado por el comité ético institucional.

El diagnóstico de DMG se realizó con una estrategia en 2 pasos: cribado universal en la semana 24-28 de gestación o en el primer trimestre en mujeres con factores de riesgo (edad materna >35 años, obesidad pregestacional, antecedente personal de diabetes mellitus gestacional o hijo macrosómico, familiar de primer grado con diabetes mellitus). En los casos positivos (glucosa plasmática a la 1.ª hora ≥ 140 mg/dl en sobrecarga oral de glucosa [SOG] con 50 g) se realizó una SOG con 100 g. El diagnóstico de DMG se hizo según los criterios de *National Diabetes Data Group*¹⁷. Además, se registró la edad gestacional al diagnóstico de DMG.

La edad gestacional se determinó en embarazos espontáneos a partir de la fecha de la última menstruación corregida por ecografía de primer trimestre. En embarazos conseguidos por técnicas de reproducción asistida se utilizó la fecha de recuperación de ovocitos corregida por ecografía de primer trimestre.

Las mujeres fueron clasificadas según su IMC pregestacional: bajo peso (IMC inferior a 18,5), peso normal (IMC 18,5-24,9), sobrepeso (IMC 25-29,9) y obesidad (IMC 30 o mayor)¹⁸. Se calculó la tasa de ganancia de peso materno como: aumento ponderal materno-peso neonatal/total semanas de gestación¹⁹.

Todas las mujeres recibieron consejo dietético impartido por enfermeras cualificadas basado en el índice de masa corporal (IMC) pregestacional y la actividad física habitual (25-40 kcal/kg/día).

Las determinaciones de glucosa capilar fueron evaluadas cada 2-3 semanas en visitas médicas. Se agregó insulina al tratamiento dietético si la glucosa en ayunas era ≥ 95 mg/dl o ≥ 120 mg/dl 2 horas posprandial. En nuestro centro no se utiliza ningún fármaco oral para el control de la glucemia. Se determinó la HbA1c mensualmente tras el diagnóstico de DMG y se definió como mal control metabólico a los valores promedio de HbA1c del tercer trimestre por encima del tercer cuartil ([mediana 5,1%, 32 mmol/mol] [rango intercuartilico 4,9-5,4%, 30-36 mmol/mol]).

La glucosa sérica se midió por el método de la glucosa oxidasa (Hitachi 717, Boehringer, Mannheim, Alemania). La HbA1c se determinó por cromatografía líquida de alto rendimiento en autoanalizadores Diamat y Variant (BioRad, Richmond, CA), con resultados intercambiables calibrados para el rango de normalidad de acuerdo al *Diabetes Control and Complications Trial*²⁰⁻²². Todas las mediciones fueron realizadas después de ayuno nocturno.

Se utilizaron las tablas de peso neonatales españolas para embarazos de feto único y gemelares²³ para determinar el índice ponderal fetal (IPF: peso real al nacer/P50 de peso

para la edad gestacional)²⁴, recién nacidos GEG (peso neonatal >P90 o al menos un gemelo con peso >P90), recién nacidos PEG (peso neonatal <P10 o al menos un gemelo con peso <P10), recién nacidos PEG grave (peso neonatal <P5 o al menos un gemelo con peso <P5) y macrosomía (peso neonatal >P95 o al menos un gemelo con peso >P95)^{4,25,26}.

Registramos la aparición de complicaciones neonatales de origen metabólico²⁷: hipocalcemia (calcio sérico menor de 7 mg/dl o calcio iónico menor de 4 mg/dl), hipoglucemia (menor de 40 mg/dl en las primeras 24 horas de vida), poliglobulia (hematocrito venoso mayor 65%) e hiperbilirrubinemia (según edad gestacional y el tiempo de vida extrauterina)²⁸.

También documentamos otras variables materno-fetales, incluyendo método de concepción, paridad materna, trastornos hipertensivos del embarazo, edad gestacional al parto, parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación) y parto pretérmino temprano (antes de las 34 semanas de gestación), vía del parto, síndrome de distrés respiratorio (definido como disnea progresiva en las primeras 24 horas de vida que precisa de oxígeno suplementario), traumatismo obstétrico (distocia de hombro, parálisis braquial y/o desproporción céfalo pélvica), sepsis neonatal (cultivo positivo acompañado de cuadro clínico compatible), malformaciones congénitas graves (aquellas que causaran muerte neonatal, discapacidad significativa o que requirieran cirugía mayor para su corrección) y muerte neonatal.

Se definió como hipertensión inducida por el embarazo la presencia de presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg después de las 20 semanas de gestación y preeclampsia si se acompañara de proteinuria ≥ 30 mg/mmol creatinina²⁹.

En los embarazos gemelares la corionicidad (mono/bicorial) fue evaluada por ecografía y confirmada tras el alumbramiento por obstetras y por informes de patología, en los casos disponibles.

El objetivo primario fue comparar el efecto del control glucémico DMG en el peso neonatal (IPF, GEG, macrosomía PEG y PEG grave) y las complicaciones de origen metabólico fetales entre embarazos gemelares y de feto único.

Para el análisis estadístico se consideró un embarazo gemelar complicado como una unidad con uno o ambos gemelos afectados. Las comparaciones entre los grupos de estudio se realizaron usando la «t» de Student para variables cuantitativas y la Chi cuadrado o test exacto de Fisher para las variables categóricas. Se utilizó una regresión logística múltiple ajustada para evaluar la influencia de posibles factores de confusión en la asociación entre gestación múltiple y peso al nacimiento (ajustada por IMC materno antes del embarazo, tasa de ganancia ponderal materna, parto prematuro, malformaciones fetales severas, corionicidad, hipertensión o preeclampsia, hábito de fumar y paridad), y entre gestación múltiple y las complicaciones neonatales (edad materna, IMC materno antes del embarazo, tasa de ganancia ponderal materna, edad gestacional al parto, malformaciones fetales severas, corionicidad, hipertensión o preeclampsia, hábito de fumar, vía del parto y paridad).

Para analizar la influencia del control glucémico durante el embarazo se determinó el coeficiente de correlación de Pearson para medir la relación entre IPF con la glucosa en ayunas en la SOG al diagnóstico, y con la HbA1c media del

tercer trimestre. También se realizó un subanálisis de la incidencia de complicaciones de origen metabólico fetales en las pacientes con mal control metabólico (HbA1c del tercer trimestre por encima del tercer cuartil [$>5,4\%$, 36 mmol/mol]). Además, se analizaron las variables de peso neonatal en el subgrupo de pacientes que precisaron insulina. Se utilizó SPSS versión 20 (Chicago, IL, EE. UU.) para el análisis de datos. La significación estadística se fijó en valores de $p < 0,050$.

Resultados

Resultados maternos

Las características de las gestantes con diabetes gestacional se presentan en la [tabla 1](#). Encontramos una mayor tasa de embarazos conseguidos por técnicas de reproducción asistida en el grupo de embarazos gemelares. El $87,9\%$ de los embarazos gemelares fueron bicoriales. La tasa de ganancia ponderal materna fue significativamente mayor en el grupo de embarazos gemelares $0,26 \pm 0,14$ vs. $0,16 \pm 0,12 \text{ kg/semana}$, $p < 0,001$. La hipertensión gestacional fue mayor en los embarazos gemelares ($14,4$ vs. $5,4\%$, $p = 0,007$), pero no la tasa de preeclampsia ($5,9$ vs. $2,5\%$, $p = 0,134$).

Resultados neonatales

El peso medio al nacer fue mayor en los recién nacidos de embarazos de feto único con DMG ($3.206,4 \text{ g} \pm 381,6 \text{ g}$ vs. $2.382,3 \text{ g} \pm 408,9 \text{ g}$, $p < 0,001$). El índice ponderal fetal también fue mayor en los embarazos de feto único $1,02 \pm 0,12$ vs. $0,88 \pm 0,12$ en los recién nacidos de embarazos gemelares, $p < 0,001$ ([fig. 1](#)). La incidencia de neonatos PEG graves fue significativamente menor en el grupo de embarazos únicos ($2,5\%$ vs. $8,3\%$, $p = 0,012$). No hubo diferencias en la incidencia de recién nacidos GEG, macrosomía o PEG en el grupo de embarazos de fetos únicos en comparación con grupo de gestación gemelar ([tabla 2](#)).

Al comparar la tasa de complicaciones neonatales, en los embarazos de feto único observamos una menor tasa de síndrome de distrés respiratorio ($3,3\%$ vs. $20,8\%$, $p < 0,001$), y una menor incidencia de hipoglucemia ($3,3\%$ vs. $16,8\%$, $p < 0,001$), poliglobulia ($1,2\%$ vs. $14,3\%$, $p < 0,001$) e hiperbilirrubinemia ($5,4\%$ vs. $24,2\%$, $p < 0,001$). No hubo ninguna muerte neonatal en nuestra población de estudio.

Tras ajustar los resultados por posibles factores de confusión, el riesgo de hipoglucemia y poliglobulia se mantuvo más elevado en los recién nacidos de embarazo gemelar. Con respecto a las asociaciones entre gestación gemelar y el peso neonatal, el riesgo de recién nacidos PEG grave fue $4,59$ veces mayor en el grupo de embarazo gemelar en comparación con los embarazos de feto único (IC: $1,3-16,23$, $p = 0,018$) ([tabla 2](#)).

Control glucémico

Hemos analizado un posible efecto del control glucémico y el tipo de tratamiento recibido durante la gestación sobre el peso del recién nacido. En nuestra población de estudio

la media de la HbA1c del tercer trimestre fue $5,2 \pm 0,4$ ($33 \text{ mmol/mol} \pm 4,2$), y la mediana fue $5,1\%$ (32 mmol/mol), (rango intercuartílico $4,9-5,4\%$, $30-36 \text{ mmol/mol}$). No hubo diferencias en los valores de HbA1c entre los grupos de estudio ([tabla 3](#)).

La tasa de insulinización fue mayor en los embarazos de feto único en comparación con las gestaciones gemelares ($52,5\%$ vs. $26,1\%$, $p < 0,001$). La dosis media de insulina para alcanzar un adecuado control glucémico fue $0,29 \pm 0,14 \text{ UI/kg}$ en embarazos de feto único vs. $0,34 \pm 0,16$, $p = 0,028$ en los embarazos gemelares.

El IPF se correlacionó con la glucosa en ayunas en la SOG al diagnóstico ($r = 0,223$, $p = 0,001$) y con la HbA1c media del tercer trimestre ($r = 0,199$, $p = 0,003$) en los embarazos únicos, pero no en los embarazos gemelares ($r = 0,030$, $p = 0,748$; $r = 0,049$, $p = 0,610$, respectivamente) ([figs. 2 y 3](#)).

Las complicaciones de origen metabólico neonatales (hipocalcemia, hipoglucemia, poliglobulia e hiperbilirrubinemia) fueron más altas en las mujeres que tuvieron valores de HbA1c del tercer trimestre mayores de $5,4\%$: $14,5\%$ vs. $5,6\%$, $p = 0,050$ en embarazos de feto único, pero no en los embarazos gemelares ($22,6\%$ vs. $21,4\%$, $p = 1,000$) ([figs. 4 y 5](#)).

Con respecto a los embarazos que precisaron insulina el IPF medio fue significativamente menor en los recién nacidos de gestaciones gemelares en este subgrupo también ($1,03 \pm 0,13$ vs. $0,90 \pm 0,15$, $p < 0,001$). No se encontró ninguna diferencia entre embarazos de feto único y gemelar en la incidencia de neonatos GEG ($17,5\%$ vs. $19,4\%$, $p = 0,805$), macrosomía ($10,3\%$ vs. $6,5\%$, $p = 0,737$); la incidencia de recién nacidos PEG ($5,6\%$ vs. $9,7\%$, $p = 0,415$), PEG grave ($1,6\%$ vs. $6,5\%$, $p = 0,099$) fue mayor en el grupo de recién nacidos de embarazos gemelares, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Discusión

Nuestro estudio apoya un efecto divergente de la diabetes mellitus gestacional sobre el peso neonatal en los embarazos de feto único y gemelares. De hecho, el índice ponderal fetal tuvo una distribución diferente en los grupos de comparación. En los embarazos de feto único tuvo una distribución normal alrededor del percentil 50, pero se encontró desviado hacia el percentil 25-50 en los embarazos gemelares. Este cambio en la distribución del peso neonatal se traduce en un incremento en la incidencia de recién nacidos pequeños para la edad gestacional por debajo del percentil 5 en los embarazos gemelares ($8,3\%$ vs. $2,5\%$). Además, la glucosa en ayunas al diagnóstico y la HbA1c mostraron una relación lineal con el IPF solo en los embarazos de feto único, pero no en los gemelos.

En los embarazos gemelares, la elevada prevalencia de factores de riesgo para la restricción del crecimiento y el bajo peso al nacer (mayor incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo y parto prematuro^{7,8}), probablemente contrarresten el impacto de la diabetes mellitus gestacional en el crecimiento fetal excesivo.

En un estudio previo Tward et al. describieron un crecimiento asimétrico excesivo en embarazos gemelares con DMG determinado por el cociente de la circunferencia abdominal/circunferencia de la cabeza en la última ecografía

Tabla 1 Características de las mujeres con DMG con embarazos de feto único y gemelares

	DMG feto único(n= 240)	DMG gemelar(n= 120)	Valor p
Edad materna (años)	35,1 ± 4,3	35,3 ± 4,7	0,495
Paridad	0,63 ± 0,9	0,50 ± 0,7	0,096
Primiparas (%)	53,3	61,7	0,133
Técnicas de reproducción asistida (%)	5,0	54,7	< 0,001
Hábito de fumar (%)	18,7	13,0	0,182
IMC pregestacional (kg/m ²)	25,1 ± 4,9	24,0 ± 4,0	0,519
Bajo peso (%)	1,7	3,3	0,449
Normopeso(%)	56,1	67,5	0,088
Sobrepeso (%)	27,6	20,8	0,198
Obesidad (%)	14,6	8,3	0,094
Tasa de ganancia ponderal materna (kg/semana)	0,16 ± 0,12	0,26 ± 0,14	< 0,001
Edad gestacional al diagnóstico (semanas)	25,8 ± 4,6	26,5 ± 2,7	0,138
Hipertensión arterial pregestacional (%)	3	1,7	0,723
Hipertensión gestacional (%)	5,4	14,4	0,007
Preeclamsia (%)	2,5	5,9	0,134
Edad gestacional al parto (semanas)	38,7 ± 1,2	36,5 ± 2,1	< 0,001
Parto pretérmino (%)	4,6	41,7	< 0,001
Parto pretérmino temprano (%)	0,4	10,0	< 0,001
Cesárea	29	65	< 0,001

Datos presentados como media ± desviación estándar (DE) o como porcentaje; parto pretérmino < 37 semanas; parto pretérmino temprano < 34 semanas. La significación estadística se fijó en valores de p < 0,050.

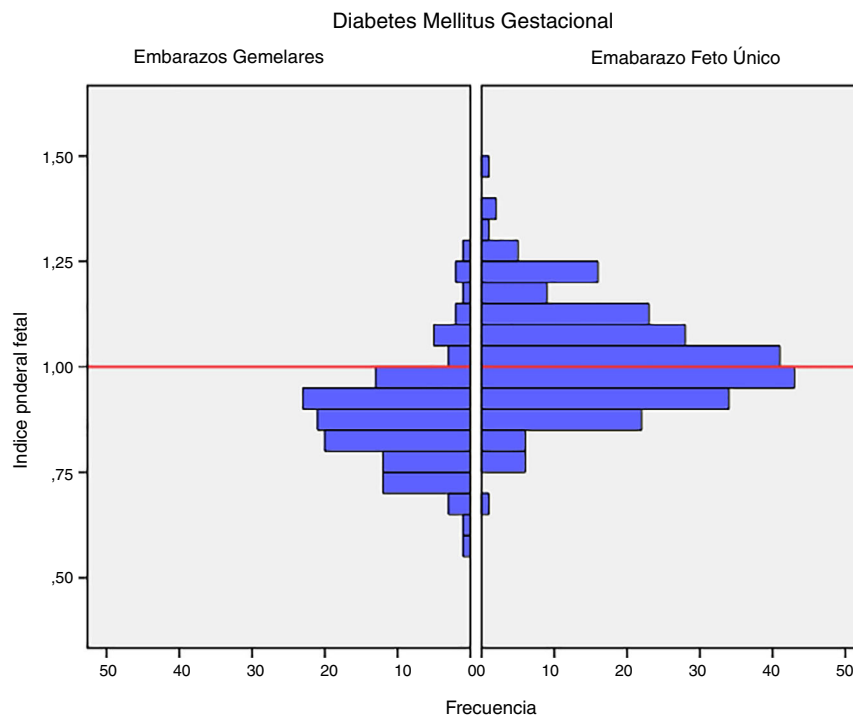


Figura 1 Distribución del índice ponderal fetal de embarazos con diabetes mellitus gestacional gemelares y de feto único. La línea roja representa el percentil 50 del índice ponderal fetal para embarazos gemelares y de feto único.

antes del parto, y este hallazgo se correlacionó con la glucemia al diagnóstico de DMG. También encontraron una mayor proporción de recién nacidos en el grupo de percentil de peso más alto al nacimiento y una menor proporción de fetos en el percentil de peso más bajo¹¹. De hecho, este efecto promotor del crecimiento fetal ha sido puesto de manifiesto

en varias publicaciones, en las que se ha documentado que la DMG en embarazos gemelares produce una reducción en la incidencia de recién nacidos PEG^{4,11,14,15}.

Dada la baja probabilidad de eventos desfavorables tales como macrosomía, distocia de hombros y parto traumático en los embarazos gemelares, la disminución en la incidencia

Tabla 2 Complicaciones neonatales en embarazos complicados con DMG de feto único y gemelares

	DMG feto único(%)	DMG gemelar(%)	Valor p	OR	IC 95%	Valor p	OR ajustado	IC 95%	Valor p
GEG	12,6	12,5	0,989	0,97	0,40-2,38	0,962	0,97*	0,40-2,38	0,962
Macrosomía	6,7	7,5	0,777	0,80	0,25-2,61	0,713	0,80*	0,25-2,61	0,713
PEG	6,7	10,8	0,175	2,31	0,87-6,13	0,093	2,31*	0,87-6,13	0,093
PEG grave	2,5	8,3	0,012	4,59	1,30-16,23	0,018	4,59*	1,30-16,23	0,018
Distrés respiratorio	3,3	20,8	<0,001	7,63	3,32-17,52	<0,001	2,02	0,54-7,59	0,301
Hipocalcemia	0,8	2,5	0,337	3,08	0,51-18,67	0,222	0,43	0,23-7,72	0,563
Hipoglucemia	3,3	16,8	<0,001	5,86	2,50-13,75	<0,001	4,71	1,38-16,07	0,013
Poliglobulia	1,2	14,3	<0,001	13,17	3,78-45,92	<0,001	10,05	1,82-55,42	0,008
Hiperbilirrubinemia	5,4	24,2	<0,001	5,57	2,77-11,18	<0,001	1,44	0,46-4,51	0,530

OR ajustada por edad materna, IMC pregestacional materno, tasa de ganancia ponderal materna, edad gestacional al parto, malformaciones congénitas graves, corionicidad, hipertensión arterial, preeclamsia, hábito tabáquico, vía del parto y paridad.

GEG: grande para edad gestacional; PEG: pequeño para edad gestacional.

* OR ajustada por IMC pregestacional materno, tasa de ganancia ponderal materna, hipertensión arterial, preeclamsia, hábito tabáquico, corionicidad, malformaciones congénitas graves, parto pretérmino, parto pretérmino temprano y paridad.

Tabla 3 HbA1c del tercer trimestre en embarazos complicados con DMG de feto único y gemelares

HbA1c tercer trimestre	DMG feto único (n = 240)	DMG gemelar (n = 120)	Valor p
%, mmol/mol	5,2 ± 0,4 33 ± 4,3	5,1 ± 0,4 32 ± 4,0	0,407
%, mmol/mol	5,2 (RIC: 4,9-5,4)33 (RIC: 30-36)	5,1 (RIC: 4,9-5,3)32 (RIC: 30-34)	0,880
Tratamiento con insulina	DMG feto único (n = 126)	DMG gemelar (n = 31)	
%, mmol/mol	5,1 (RIC: 4,8-5,3) 32 (RIC: 9-34)	5,0 (RIC: 4,9-5,3)31 (RIC: 30-34)	0,357

Datos presentados como media ± desviación estándar, o como mediana y rango intercuartílico (RIC). La significación estadística se fijó en valores de $p < 0,050$.

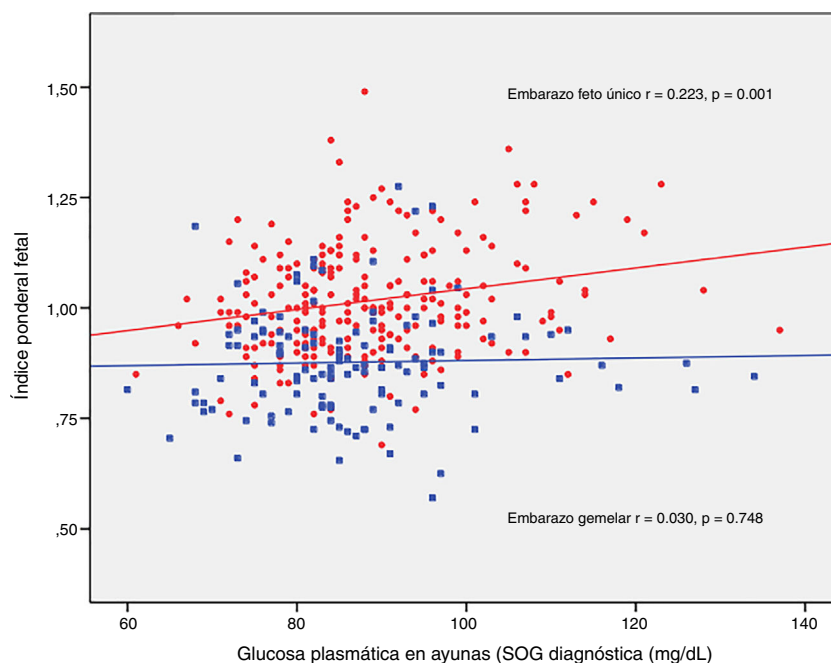


Figura 2 Correlación lineal entre la glucosa en ayunas al diagnóstico y el índice ponderal fetal de embarazos con diabetes mellitus gestacional gemelares y de feto único.

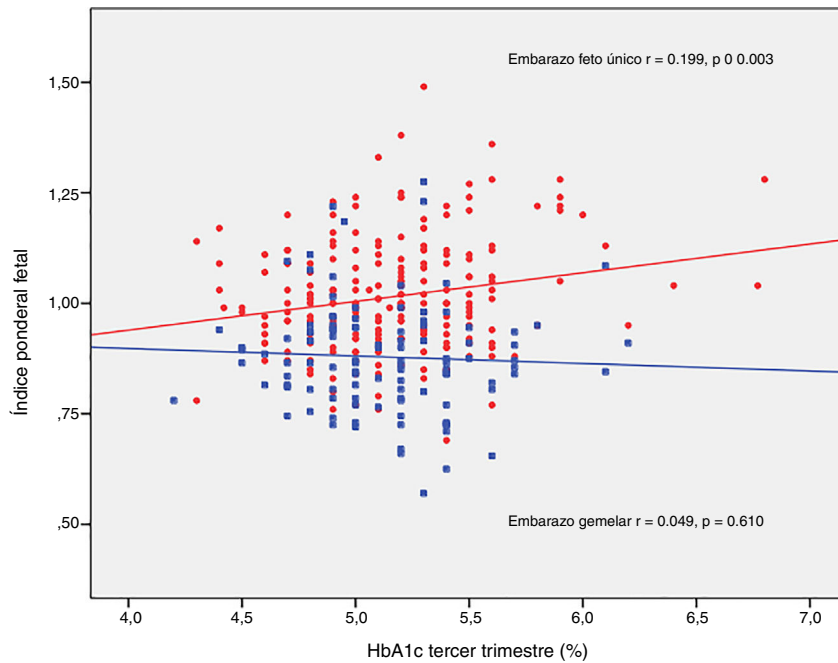


Figura 3 Correlación lineal entre la HbA1c del tercer trimestre y el índice ponderal fetal de embarazos con diabetes mellitus gestacional gemelares y de feto único.

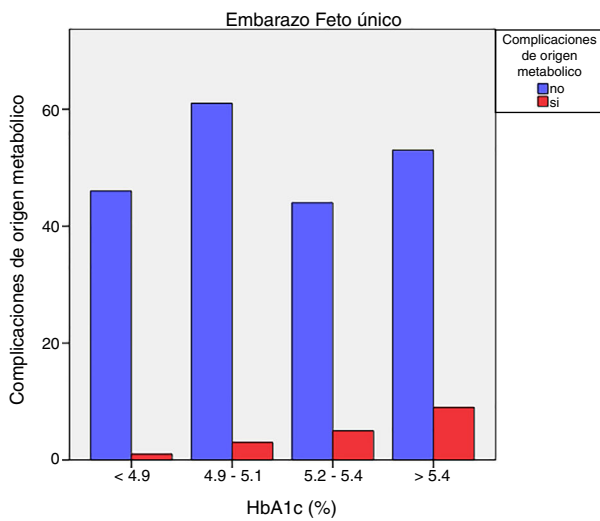


Figura 4 Complicaciones de origen metabólico según HbA1c en embarazos con diabetes mellitus gestacional de feto único.

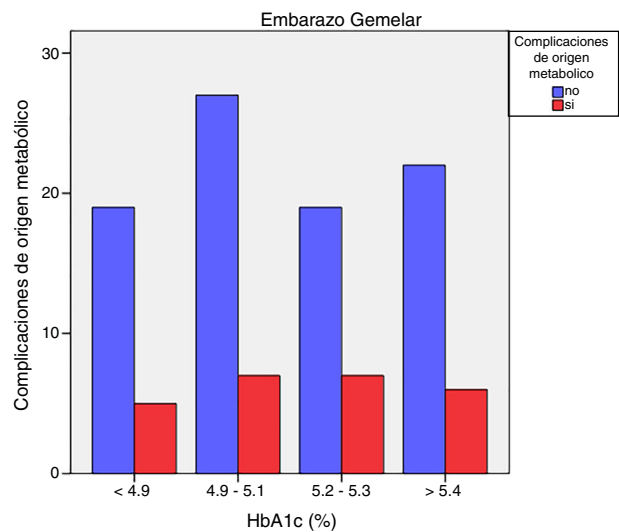


Figura 5 Complicaciones de origen metabólico según HbA1c en embarazos con diabetes mellitus gestacional gemelares.

de recién nacidos de bajo peso al nacer podría contribuir a disminuir la morbilidad perinatal en general^{9,10}.

En nuestra población de estudio el peso neonatal en embarazos gemelares con DMG no se relacionó con la glucemia en ayunas al diagnóstico o el control glucémico durante el embarazo, en consonancia con lo reportado previamente por nuestro grupo al comparar embarazos gemelares con y sin DMG¹². No hubo diferencias en los valores de HbA1c media del tercer trimestre, a pesar de que las mujeres con embarazos gemelares tuvieron una mayor tasa de ganancia ponderal y una menor tasa de insulinización (52,5% vs. 26,1%).

Con respecto a las complicaciones neonatales de origen metabólico, observamos un incremento del riesgo de hipoglucemia y poliglobulia en los embarazos gemelares en comparación con los embarazos de feto único. El principal factor de riesgo para el incremento en la incidencia en las complicaciones neonatales es la prematuridad y el bajo peso al nacimiento inherente a esta condición³⁰. Se ha descrito que los recién nacidos prematuros de embarazos múltiples tienen un incremento adicional de mortalidad en comparación con los recién nacidos de embarazos únicos de igual edad gestacional³¹.

Tanto la diabetes mellitus gestacional, como la prematuridad y los embarazos múltiples incrementan el riesgo de

complicaciones de origen metabólico en el periodo perinatal inmediato, ya que condicionan una peor adaptación a la vida extrauterina. En nuestra cohorte la edad gestacional al parto y el peso al nacimiento fueron significativamente menores en el grupo de embarazo múltiple, multiplicando de esta manera la probabilidad de aparición de dichas complicaciones.

Una limitación a tener en cuenta en nuestro estudio es que se trata de un análisis retrospectivo, y no podemos descartar en nuestra población la influencia de otros factores como la insuficiencia placentaria, la hipoxia aguda perinatal, el retraso en el camplaje del cordón umbilical y el síndrome de transfusión feto-fetal en el incremento de la frecuencia de la policitemia neonatal.

Así mismo, las complicaciones de origen metabólico neonatales fueron más frecuentes en las mujeres con niveles de HbA1c del tercer trimestre más elevados solo en embarazos de feto único, como ha sido documentado previamente en la literatura^{12,16}.

En nuestra cohorte, los embarazos gemelares requirieron una dosis mayor de insulina que los embarazos de feto único $0,34 \pm 0,16$ vs. $0,29 \pm 0,14$ UI/kg para lograr el mismo control de la glucemia. Esta diferencia puede ser debida a un sesgo de selección causado por un enfoque de tratamiento conservador, en ausencia de crecimiento fetal excesivo, intensificando el tratamiento solo en aquellos embarazos gemelares con hiperglucemia evidente.

Estudios de base poblacional han propuesto previamente un impacto diferencial de la DMG en embarazos de feto único y gemelares. Una limitación importante de estos estudios es que los datos relativos a otros modificadores conocidos del crecimiento fetal, como la corionicidad, el IMC materno antes del embarazo, los protocolos de manejo y el control de la glucemia no se encontraban disponibles^{9,10}. Este es el primer estudio que compara el control de la glucemia durante el embarazo en gestaciones complicadas con DMG en embarazos de feto único y gemelares. No hubo ninguna relación entre las variables de peso o las complicaciones neonatales y el control de la glucemia materna o el tipo de tratamiento recibido (solo dieta o dieta e insulina) en los embarazos gemelares en nuestra población de estudio.

El presente reporte apoya la hipótesis de que existen otros factores, como la incidencia de parto prematuro, tanto espontáneo como médicamente indicado, que tienen una mayor contribución sobre el peso neonatal y el aumento de la morbilidad perinatal que el control glucémico de la DMG en los embarazos gemelares.

Una limitación de nuestro estudio es el pequeño tamaño muestral, que podría enmascarar diferencias pequeñas. También es importante considerar que, en nuestra cohorte, todas las pacientes recibieron tratamiento siguiendo un protocolo de manejo estricto de la glucemia, y dicha intervención puede minimizar el impacto observado sobre el crecimiento fetal excesivo. Sin embargo, llama la atención el incremento del riesgo de recién nacidos pequeños para la edad gestacional grave en embarazos gemelares en los que no se puede descartar la influencia de sobretratamiento durante la gestación.

Estudios futuros deben determinar si las mujeres con embarazos gemelares complicados con DMG y sus hijos pertenecen a un grupo de alto riesgo metabólico y car-

diovascular a largo plazo, como ha sido documentado en embarazos de feto único.

Protocolos de manejo específicos para embarazos gemelares complicados con DMG, con objetivos de control menos estrictos, podrían ser apropiados para estas mujeres, especialmente en ausencia de crecimiento fetal excesivo o asimétrico.

Conclusiones

La incidencia de PEG grave, hipoglucemia y poliglobulia fue mayor en los embarazos gemelares con DMG que en los embarazos de feto único con DMG. En nuestra población de estudio la glucosa basal al diagnóstico y la HbA1c del tercer trimestre mostraron una relación lineal con un incremento de peso neonatal solo en embarazos únicos.

Autoría

María A. Guillén, Lucrecia Herranz, Natalia Hillman y María A. Burgos colaboraron en la recolección de datos, María A. Guillén analizó los datos y escribió el manuscrito. Lucrecia Herranz y Beatriz Barquiel revisaron y editaron el manuscrito. Todos los autores han participado en la interpretación y discusión del manuscrito remitido.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, et al. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia*. 2005;48:1135–41.
2. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al., HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358:1991–2002.
3. González-González NL, Medina V, Jiménez A, Arias JG, Ruano A, Perales A, et al. Documento SEGO. *Prog Obs Ginecol*. 2006;49:645–55.
4. 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 Neonatal Med*. 2012;25:1084–9.
5. Ananth CV, Chauhan SP. Epidemiology of twinning in developed countries. *Semin Perinatol*. 2012;36:156–61.
6. Scholten I, Chambers GM, van Loendersloot L, van Der Veen F, Repping S, Gianotten J, et al. Impact of assisted reproductive technology on the incidence of multiple-gestation infants: A population perspective. *Fertil Steril*. 2015;103:179–83.
7. Gezer A, Rashidova M, Güralp O, Oçer F. Perinatal mortality and morbidity in twin pregnancies: The relation between chorionicity and gestational age at birth. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285:353–60.
8. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations, National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:938–42.

9. Lai FY, Johnson JA, Dover D, Kaul P. Outcomes of singleton and twin pregnancies complicated by pre-existing diabetes and gestational diabetes: A population-based study in Alberta, Canada, 2005-11. *J Diabetes*. 2016;8:45-55.
10. 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;28:1068-73.
11. Tward C, Barrett J, Berger H, Kibel M, Pittini A, Halperin I, et al. Does gestational diabetes affect fetal growth and pregnancy outcome in twin pregnancies? *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:653e1-8.
12. Guillén MA, Herranz L, Barquiel B, Hillman N, Burgos MA, Pallardo LF. Influence of gestational diabetes mellitus on neonatal weight outcome in twin pregnancies. *Diabet Med*. 2014;31:1651-6.
13. Simoes T, Queiros A, Correia L, Rocha T, Dias E, Blickstein I. Gestational diabetes mellitus complicating twin pregnancies. *J Perinat Med*. 2011;39:437-40.
14. Foeller ME, Zhao S, Szabo A, Cruz MO. Neonatal outcomes in twin pregnancies complicated by gestational diabetes compared with non-diabetic twins. *J Perinatol*. 2015;35:1043-7.
15. Okby R, Weintraub AY, Sergienko R, Eyal S. Gestational diabetes mellitus in twin pregnancies is not associated with adverse perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290:649-54.
16. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med*. 2013;159:123-9.
17. National diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*. 1979;28:1039-57.
18. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic- Technical Report Series 894. 2000.
19. Herranz L, Pallardo LF, Hillman N, Martin-Vaquero P, Villarroel A, Fernandez A. Maternal third trimester hyperglycaemic excursions predict large-for-gestational-age infants in type 1 diabetic pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;75:42-6.
20. Little RR, Sacks DB. HbA1c: How do we measure it and what does it mean? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16:113-8.
21. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the National Standardization Schemes in the United States, Japan, and Sweden: A Method-Comparison Study. *Clin Chem*. 2004;50:166-74.
22. Berg AH, Sacks DB. Haemoglobin A1c analysis in the management of patients with diabetes: From chaos to harmony. *J Clin Pathol*. 2008;61:983-7.
23. Verdú L.I., Martín C, García G. Grupo de Trabajo de Segovia de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Tablas españolas de pesos neonatales según edad gestacional. Laboratorios Menarini SA, 1998. [consultado 5 Abr 2018]. Disponible en <http://www.menarini.es/component/content/article/3073-Tablas>
24. Pallardo F, Herranz L, Garcia-Ingelmo T, Grande C, Martin-Vaquero P, Jañez M, et al. Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1053-8.
25. Fox NS, Rebarber A, Klauser CK, Roman AS, Saltzman DH. Intra-uterine growth restriction in twin pregnancies: Incidence and associated risk factors. *Am J Perinatol*. 2011;28:267-72.
26. Hamilton EF, Platt RW, Morin L, Usher R, Kramer M. How small is too small in a twin pregnancy? *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:682-5.
27. Pallardo LF, González A, Herranz L, Jáñez M. Diabetes y embarazo. Madrid: EdikaMed; 2008.
28. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114:297-316.
29. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens*. 2008;2:484-94.
30. Altman M, Vanpée M, Cnattingius S, Norman M. Neonatal morbidity in moderately preterm infants: A Swedish national population-based study. *J Pediatr*. 2011;158:239-440.
31. Yeo KT, Lee QY, Quek WS, Wang YA, Bolisetty S, Lui K, et al. Trends in morbidity and mortality of extremely preterm multiple gestation newborns. *Pediatrics*. 2015;136:263-71.