

SIMPOSIO EMBARAZO MÚLTIPLE

PREECLAMPSIA EN LA GESTACIÓN MÚLTIPLE

José Pacheco-Romero¹

¹ Profesor Principal, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

Conflictos de interés: Declaro que no existe cualquier relación personal, institucional o comercial que pueda suponer parcialización y por tanto un conflicto de interés en conexión con el presente artículo

Tema presentado en el Simposio de Gestación Múltiple realizado en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión, mayo 2015.

Correspondencia:
Dr. José Pacheco Romero

✉ jpachecoperu@yahoo.com

RESUMEN

Se presenta una reseña de lo conocido sobre la asociación de la preeclampsia y el embarazo múltiple, haciendo una somera actualización sobre la fisiopatología de la preeclampsia y su ocurrencia en el embarazo múltiple de acuerdo a la variedad y número de fetos, señalando la importancia de su detección temprana con la historia clínica, factores asociados, la flujo-metría Doppler y los marcadores bioquímicos actualmente utilizados. Se destaca el aumento del embarazo múltiple en las últimas décadas por los tratamientos de fertilización asistida, la prevención asumida por los centros de fertilidad en la transferencia de embriones y el manejo oportuno de estos casos obstétricos complejos.

Palabras clave: Embarazo múltiple, embarazo gemelar, preeclampsia.

PREECLAMPSIA IN MULTIPLE PREGNANCY

ABSTRACT

An outline of what is known on the association of preeclampsia and multiple pregnancy is presented including a short review on the pathophysiology of preeclampsia, its occurrence according to the variety and number of fetuses, its importance of early detection by either clinical associated factors, Doppler velocimetry and biochemical markers. Emphasis is done on the increase of multiple pregnancy in the last decades due to assisted reproduction techniques that has resulted in preventive measures in fertility centers on the number of embryos transferred. Timely management of this complex obstetrical problem is suggested.

Keywords: Multiple pregnancy, twin pregnancy, preeclampsia.



PREECLAMPSIA

La preeclampsia es una complicación del embarazo que afecta a la madre y al feto y recién nacido, con alta morbilidad e incremento en el mundo y en nuestro país⁽¹⁾. La incidencia es considerada entre 5 y 10%⁽²⁻⁴⁾. En el Perú ocurre hasta en 15% de las gestantes⁽¹⁾, es la segunda causa de muerte materna (32% en el 2012)⁽⁵⁾, y la primera causa de muerte materna en la costa del Perú y en EsSalud, así como en las adolescentes⁽⁶⁾. Además es origen de 24% de las muertes perinatales⁽⁷⁾ y causa principal de restricción del crecimiento intrauterino⁽⁸⁾.

La preeclampsia se encuentra en el grupo de enfermedades hipertensivas que afectan el embarazo⁽⁹⁾, y cuya definición de la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras - FIGO (1990/2000) ha sido modificada por el Grupo de Trabajo del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, que ha eliminado la dependencia del diagnóstico de la PE en la proteinuria⁽¹⁰⁾. En los casos en que no hay proteinuria, el diagnóstico se basará en la coexistencia de hipertensión arterial y de una o varias de las siguientes condiciones: plaquetopenia (<100 000/mL), función hepática alterada (aumento de la transaminasa al doble de lo normal), insuficiencia renal (creatinina >1,1 mg/dL o el doble sin enfermedad renal) y -en la preeclampsia severa- además se determinará edema pulmonar, alteraciones cerebrales o visuales, dolor severo persistente en el hipocondrio derecho o en el epigastrio sin respuesta a los analgésicos.

Aunque no se conoce con precisión la etiología de la preeclampsia, se acepta que resulta de la invasión anormal de las arteriolas espirales por el citotrofoblasto, que conduce a menor perfusión uteroplacentaria, isquemia placentaria, vasoespasmo consiguiente y activación de la coagulación. La liberación de factores placentarios antiangiogénicos o proinflamatorios ocasiona la activación y disfunción del endotelio vascular materno⁽¹¹⁾. Y, aunque la placenta parece tener rol principal, también influyen los factores genéticos, inmunológicos, metabólicos⁽¹²⁻¹⁴⁾, dietéticos, ambientales, estilo de vida, entre otros.

Con relación a la disfunción endotelial, las mujeres preeclámpicas tienen niveles aumentados de tirosinaquinasa soluble-1 parecida a fms (sFlt-1) y endoglina soluble. Este aumento se corre-

laciona con resistencia de la arteria uterina por flujometría Doppler^(15,16). La incidencia de pequeños para edad gestacional (PEG), oligohidramnios, Ápgar menos de 7 a los 5 minutos, muerte al nacer y muerte neonatal temprana es mucho mayor en mujeres con PE de inicio temprano que tardío⁽¹⁷⁾.

La mortalidad materna en la PE se debe principalmente a hemorragia intracerebral, eclampsia, disfunción de órgano terminal, todo ello relacionado con la alteración del endotelio. Y las secuelas de las madres que sobreviven son respuesta exagerada a la insulina, hipertensión secundaria persistente, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus 2, morbilidad neurológica, alteración renal, varios años después del episodio de la preeclampsia⁽¹⁸⁻²²⁾.

Entre las complicaciones perinatales -a tener en cuenta en el tema que estamos revisando sobre embarazo múltiple-, están la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), prematuridad, alteración del bienestar fetal, muerte fetal especialmente tardía, morbilidad neonatal y morbilidad en la adultez, como hipertensión arterial, dificultad para crecer, dificultades de aprendizaje, síndrome metabólico⁽²³⁻²⁵⁾, trastornos del espectro de autismo⁽²⁶⁾.

GESTACIÓN MÚLTIPLE Y PREECLAMPSIA

Hoy día nacen más gemelos que nunca. En 1980, solo 1 de 55 partos era de gemelos; ahora, 1 de cada 31 es parto de gemelos⁽²⁷⁾. La incidencia de gemelos monocigotes es de alrededor de 4 por 1 000 partos⁽²⁸⁾. El aumento es principalmente por los tratamientos de infertilidad. Aproximadamente dos tercios de los gemelos son dicigóticos, siendo su tasa de nacimientos variable de acuerdo a la raza (10 a 40/1 000 nacimientos en la raza negra, 7 a 10/1 000 en la raza blanca, 3/1 000 en asiáticos), así como aumentan en proporción a la edad materna hasta los 40 años. La tasa de nacimientos de dicigóticos también es influenciada por otros factores, como la paridad y el modo de fertilización, pues la mayoría de los gemelos concebidos artificialmente son dicigóticos, y solo 6 a 10% son monocigóticos.

Los embarazos triples ocurren naturalmente en 1 de cada 7 000 a 10 000 nacimientos, y los cuádruples en 1/600 000 nacimientos⁽²⁸⁾. Sin embargo, la prevalencia de embarazos múltiples



(mayor de dos) parece haberse detenido desde 2004, probablemente por la reducción en el número de embriones transferidos en un ciclo de bebe probeta.

En un estudio en 310 795 gestantes en Perú sobre repercusión de la preeclampsia/eclampsia en la mujer peruana y su perinato⁽²⁹⁾, 295 075 gestantes no sufrieron de preeclampsia y 15 620 se complicaron con preeclampsia; ocurrieron 2 874 embarazos múltiples en las madres sin preeclampsia (1%), 420 en las mujeres con preeclampsia (2,7 %) y 23 en las mujeres con eclampsia (3,1%), con $p=0,0000$ para preeclampsia y eclampsia.

GEMELO EVANESCENTE

En los embarazos múltiples existe mayor morbilidad de los productos desde el inicio de la gestación. Por ello, el cuadro de gemelo evanescente en particular. Un estudio de 642 sobrevivientes de gemelar evanescente (<8 semanas, 8 a 22 semanas, >22 semanas), en 5 237 fetos únicos y 3 678 gemelares de FIV hubo más pequeños para la edad gestacional en los sobrevivientes de gemelar evanescente que en los embarazos únicos (OR: 1,50) y correlación inversa con la edad gestacional del evanescente ($P < 0,02$). A término, el riesgo de peso <2 500 g en los sobrevivientes de gemelar evanescente fue mayor que en los embarazos únicos (OR: 1,71). En regresión múltiple y ajustando por edad materna, paridad, sexo del recién nacido y preeclampsia, el feto evanescente (OR: 1,56) por se y la edad gestacional al evanescer (OR: 2,08) predijeron que el feto sobreviviente sería pequeño para edad gestacional⁽³⁰⁾.

RIESGOS MATERNOPERINATALES EN EL EMBARAZO MÚLTIPLE Y PREECLAMPSIA

Se conoce que los riesgos maternos del embarazo gemelar son la preeclampsia, hospitalización por parto pretérmino o sangrado anormal, deficiencias nutricionales, el parto por cesárea y la hemorragia posparto⁽³¹⁾.

Por otro lado, se sabe que las gestantes con riesgo de complicarse con preeclampsia (PE) son el primer embarazo (excluyendo los abortos), la hipertensión arterial, enfermedad renal, lupus, diabetes, la diabetes gestacional, el embarazo múltiple, historia familiar de preeclampsia en la

hermana o mamá, historia previa de preeclampsia, edad menor de 20 años y posiblemente la edad mayor de 35 a 40 años, y la obesidad⁽³²⁾.

Es importante conocer que existe variación de la presión arterial durante el embarazo, que ha sido estudiada en 11 789 mujeres de Bristol, Reino Unido. La sistólica (PAS) y la diastólica (PAD) disminuyen lentamente hasta las 18 semanas de gestación y luego aumentan, más a las 30 semanas y otra vez a las 36 semanas. En las mujeres obesas, la PA es más alta a las 8 semanas, aumenta lentamente entre las 18 y 30 semanas y más rápido entre las 30 y 36 semanas que en las gestantes con peso normal. Las nulíparas tienen PA más alta que las multíparas a las 8 semanas, aumentan rápido la PAD desde las 30 semanas y la PAS desde las 36 semanas. Las fumadoras tienen PA más baja a las 8 semanas y durante el embarazo; las que dejan de fumar en el primer trimestre pronto asumen el patrón de las no fumadoras. En gemelares, la PA aumenta más rápido desde las 30 semanas y, en la preeclampsia, la PA es más alta desde temprano en el embarazo y aumenta más rápido posteriormente, lo que significa un continuum del riesgo⁽³³⁾.

En los embarazos únicos, la preeclampsia empieza a partir de la semana 20 del embarazo. En el embarazo con gemelos, la PE puede ocurrir desde antes de ese periodo e incluso puede ser más grave. Como es de esperar, las madres pueden tener compromiso en los riñones, hígado, derrame cerebral. En los gemelos existen problemas de desarrollo y en la placenta⁽²⁷⁾.

Con relación al riesgo de PE en gemelares, en un estudio de 513 embarazos gemelares, 76 (14,8%) desarrollaron preeclampsia. Los factores de riesgo fueron la ovodonación (aOR 2,409), raza no blanca, nuliparidad, obesidad pregestación (aOR 2,367) y diabetes gestacional⁽³⁴⁾. En otro estudio proveniente de Japón, 22% (165/742) de las madres de gemelares desarrollaron hipertensión gestacional o PE, más de la mitad en el intraparto o posparto. Los factores de riesgo fueron la primiparidad, el índice de masa corporal pregestacional, la historia familiar de hipertensión arterial, historia de hipertensión en el embarazo previo. Por su posible presentación en el puerperio, se sugiere monitorizar la PA luego de un parto de gemelar⁽³⁵⁾. En un estudio de PE en embarazo múltiple (EM) proveniente de China, de 561 madres con embarazos múltiples, la PE ocurrió en



9,3% (13 PE leve y 39 severa), mientras que en 1,8% en embarazos simples. Comparadas con 52 embarazos múltiples sin PE, en las primíparas con EM la PE ocurrió en 12,2% y 6,2% ($p < 0,05$) en las múltiparas; hubo más cesáreas en el EM, más trabajo de parto prolongado y distrés fetal; en la PE severa, se presentaron más casos de peso bajo al nacer (PBN), RCIU y distrés respiratorio neonatal. Como era de esperar, en los casos hubo sendas complicaciones maternas⁽³⁶⁾.

Se ha evaluado la PE severa pretérmino en los embarazos gemelares. En un estudio de 86 765 partos de los años 2000 a 2009, se incluyó 3 244 gemelos; la PE severa pretérmino fue más común en gemelares (2,4% vs. 0,4%, $P < 0,001$, RR 5,70 (IC95% 4,47 a 7,26)), incluyendo partos de 24 a 31+6 (0,8% vs. 0,2%, $P < 0,001$) y 32 a 36+6 semanas (1,7% vs. 0,3%, $P < 0,001$). Los criterios diagnósticos y las manifestaciones que incluyeron síndrome Hellp, desprendimiento prematuro de placenta (DPP) y RCIU fueron similares⁽³⁷⁾.

En el estudio en Perú sobre la repercusión de la preeclampsia/eclampsia en la mujer peruana y su perinato, el riesgo relativo de DPP fue 4,73 en la preeclampsia y 9,7 en la eclampsia, aumentando los casos de cesárea de 25% en la población general a 61% en la preeclampsia y 86% en la eclampsia⁽²⁹⁾.

En otro estudio australiano en madres de gemelares comparadas con madres de embarazos simples, de 239 995 nacimientos en 119 214 mujeres, entre 1980 y 2001, al comparar las madres de un segundo embarazo simple ($n = 117 647$) con mujeres con parto simple seguido de gemelares ($n = 1 567$), las mujeres con gemelares tenían más edad y eran más altas, pero tuvieron complicaciones médicas similares en el primer embarazo. Sin embargo, en el segundo embarazo en el grupo con gemelares existió aumento significativo de HTA esencial, preeclampsia, amenaza de aborto, rotura prematura de membranas (RPM) y hemorragia anteparto con DPP. En el segundo parto, los gemelos tenían 3 veces más de probabilidad de nacer muertos, 17 veces de PBN y 4 veces de ser pretérmino⁽³⁸⁾.

PREECLAMPSIA EN GEMELOS DICORIÓNICOS (GDC) Y MONOCORIÓNICOS (GMC)

En 695 embarazos gemelares estudiados entre 2002 y 2007, una mayor proporción significati-

va de mujeres con GDC (104/492, 21,1% versus 22/203, 10,8%; $p = 0,001$) desarrollaron preeclampsia, específicamente la leve (68/492, 13,8% versus 10/203, 4,9%; $p = 0,001$), comparadas con las de GMC. Los mecanismos de desarrollo de preeclampsia podrían diferir de acuerdo a la corionicidad de los gemelares⁽³⁹⁾.

PREECLAMPSIA EN MONOCIGÓTICOS Y DICIGÓTICOS

De 768 partos de gemelares, entre 1994 y 1999, se estudió 464 de ellos, 154 monocigóticos (MCi) y 310 dicigóticos (DCi). En nulíparas, la PE ocurrió en 15% (25/170) de los gemelos DCi y en 20% (15/75) de MCi ($P = ,3$). En las múltiparas, la PE se presentó en 8% (11/140) de DCi y en 5% (4/79) de MCi ($P = ,4$). Los OR 1,4 para PE en nulíparas y OR 1,2 en múltiparas, no tuvieron significancia estadística⁽⁴⁰⁾.

PREECLAMPSIA EN GEMELOS DICORIÓNICOS (GDCo) Y DICIGÓTICOS (GMCo)

En 208 gestantes de gemelos, la PE se presentó en 13,2% en GDCo y 4,9% en GMCo; 16,4% en dicigóticos y 4,9% en monocigóticos. Aunque sin significancia estadística, la incidencia clínica de PE fue mayor en gemelares dicoriónicos y dicigóticos⁽⁴¹⁾.

PE Y RCIU EN GEMELES

Se ha comunicado que la monocorionicidad, monocigocidad y preeclampsia son factores de mucho riesgo para RCIU en gemelares (23%). En un estudio, el daño cerebral del neonato fue más prevalente en el grupo con RCIU⁽⁴²⁾.

Se conoce cómo la PE y la RCIU se correlacionan en los embarazos simples, pero no en los embarazos múltiples. En una cohorte de 578 madres con gemelos, entre 2005 y 2013, se definió RCIU de un gemelo cuando el peso al nacer estuvo por debajo del 5 percentil para la edad gestacional (EG); se estudió también el gemelar con < 10 percentil. La incidencia de PE fue 14,9%, el peso al nacer (PAN) $< 10\%$ fue 50%, y de $< 5\%$ 27,5%. Al comparar las mujeres con y sin PE, la tasa de PAN < 5 percentil no varió (27,9% vs. 27,4%, $P = ,929$) ni la tasa de PAN < 10 percentil (48,8% vs. 50,2%, $P = ,815$). Es decir, en la gestación gemelar no hubo correlación entre la PE y el RCIU, considerándose en este trabajo que la fisiopatología pudiera ser diferente⁽⁴³⁾.



IMPACTO DE SEXO FETAL EN LA PREECLAMPSIA

En un estudio de gemelares de 125 centros perinatales en Japón, entre 2001 y 2005, en los embarazos simples, la gestante con fetos femeninos tuvo una mayor incidencia de HIE y PE. En los monocoriónicos diamnióticos (MD), los fetos femenino-femenino aumentaron la incidencia de HIE y preeclampsia, especialmente en las primíparas. En los fetos dicoriónicos diamnióticos (DD), la HIE y la preeclampsia aumentaron en las madres con fetos femenino-femenino; cuando la combinación de fetos era masculino-femenino, los valores fueron intermedios. Se concluyó que el sexo fetal femenino fue factor de riesgo para HIE y PE⁽⁴⁴⁾.

En 16 045 embarazos gemelares con 32 090 gemelos, el embarazo gemelar con un feto mujer aumentó el riesgo de PE. Los gemelos varón-varón tuvieron mayor morbilidad respiratoria y mortalidad neonatal que las gemelas mujer-mujer. En los gemelares de ambos sexos, los varones parecieron estar protegidos por la gemela mujer⁽⁴⁵⁾.

ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) PREGESTACIONAL Y PE Y DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG)

En 2 046 embarazos gemelares y 6 138 embarazos únicos, el IMC pregravidéz se asoció con preeclampsia y DMG ($p < 0,001$). El cambio en IMC gestacional fue menor en los embarazos con DMG ($p < 0,001$), y no se asoció con preeclampsia ($p = 0,07$). Un menor cambio en el IMC en embarazos únicos se asoció con DMG ($p < 0,001$), y un mayor cambio en IMC, con presentar preeclampsia ($p = 0,004$). Por tanto, el IMC pregravidéz se asocia con la preeclampsia y la DMG en los embarazos gemelares y únicos⁽⁴⁶⁾.

AUMENTO DE PESO EN EL EMBARAZO GEMELAR

En 831 mujeres obesas y sus 1 662 RN, un aumento en el peso gestacional >19 kg se ha asociado con bebés más grandes y con aumento del riesgo de preeclampsia y cesárea en gestaciones gemelares^(47,48).

FUNCIÓN CARDIACA MATERNA EN GEMELARES SIN Y CON PREECLAMPSIA

En 20 gestantes con gemelares, la función cardiaca materna tuvo más modificaciones que en

las gestantes con gestación simple. Se encuentra output cardiaco más elevado y menores valores de resistencia vascular total en cada etapa del embarazo, a partir del segundo trimestre⁽⁴⁹⁾.

La función cardiaca materna en 28 gemelares complicados con preeclampsia o neonatos PEG aparentemente no tuvo cambios profundos con relación a embarazos gemelares sin complicaciones⁽⁵⁰⁾.

FACTORES ANGIOGÉNICOS Y ANTIANGIOGÉNICOS EN EL EMBARAZO GEMELAR

En el embarazo gemelar, los niveles de tirosina quinasa 1 parecida a fms soluble (sFlt1) y ratio sFlt1/PIGF (factor de crecimiento placentario) fueron el doble que en los embarazos simples. Esto no estuvo acompañado de cambios en los niveles de sFlt1 mRNA y proteína HIF-1 α en las placentas de los gemelos, pero se correlacionó con el aumento del peso placentario. Ello sugiere que el aumento del riesgo de PE en el embarazo gemelar se debería a mayor masa placentaria, que incrementa el sFlt1⁽⁵¹⁾.

Siempre en el estudio de la placentación en gemelares, el sFlt1 y el PIGF en la PE de embarazo múltiple, en 101 gestantes con riesgo de preeclampsia entre las 22 y 36 semanas de gestación, la tirosina quinasa 1 parecida a fms soluble fue mayor en el embarazo múltiple (EM) ($n = 20$) que en los embarazos únicos ($n = 81$). El factor de crecimiento placentario (PIGF) fue mayor en el EM que en los embarazos únicos antes de las 31 semanas, mientras que el ratio sFlt1/PIGF fue mayor en el embarazo múltiple que en los simples después de las 27 semanas⁽⁵²⁾.

Por lo anterior, se considera que los biomarcadores séricos PIGF, sFlt-1 e inhibina A serían útiles en la predicción de PE y PEG en los embarazos únicos y múltiples. La evaluación a las 12 a 18 (primera visita) y 24 a 26 (segunda visita) semanas de gestación, la gestación múltiple (74/772) tuvo impacto significativo en todos los biomarcadores. El PIGF fue el mejor predictor de PE y PEG. Con 10% de falsos positivos, el PIGF en la primera visita tuvo 21% de sensibilidad para predecir PE en embarazos únicos versus 60% en gestaciones múltiples, y 31% para predecir PEG en embarazos únicos y 27% en los embarazos múltiples⁽⁵³⁾.



En otro estudio de PE en gemelos, se evaluó 79 mujeres con sospecha de PE, en el tercer trimestre. Se estimó sFlt-1 y PIGF y los resultados perinatales. En 52 mujeres (65,8%) con resultados adversos versus 27 mujeres sin ellos (34,2%), el sFlt-1 estuvo aumentado (11 461,5 pg/mL vs. 7 495 pg/mL; $P=0,0004$), el PIGF disminuido (162,5 pg/mL vs. 224 pg/mL; $P=0,005$), y el ratio sFlt-1/PIGF aumentado (74,2 vs. 36,2; $P=0,0005$). Cuando la PE se presentó antes de las 34 semanas ($n=40$), la diferencia en ratio sFlt-1/PIGF fue mayor (97,7 versus 31,7; $P=0,001$). De acuerdo a los autores, al añadir el ratio sFlt-1/PIGF a la presión sistólica, la predicción de PE aumentó, y más al sumar la proteinuria⁽⁵⁴⁾.

El análisis ROC (31 madres de gemelares sin PE y 18 con PE) determinó 53 como punto de corte óptimo del ratio sFlt-1/PIGF para diagnosticar PE en gemelares, con sensibilidad de 94,4% y especificidad de 74,2%. Los puntos de corte para embarazos únicos de 33 y 85, llevó a sensibilidades de 100% y 83,3%, y especificidad de 67,7% y 80,6%, al usarlo para detectar PE en embarazos gemelares⁽⁵⁵⁾.

Los componentes del líquido amniótico (LA) reflejan las características fisiopatológicas del feto. El sFLT1, la endoglina (sENG) y la adiponectina en LA señalan el estrés oxidativo y estado proinflamatorio asociados con la preeclampsia y la RCIU desde temprano en el embarazo. Los niveles de sENG y sFLT1 en LA están aumentados en gemelares en relación a embarazos únicos⁽⁵⁶⁾.

Otros autores dicen que los mayores niveles de proteínas antiangiogénicas en gemelares que en embarazos únicos no parecen deberse a mayor masa placentaria, y puede ser una explicación para el mayor riesgo de preeclampsia en gestantes con embarazo múltiple⁽⁵⁷⁾. Estos autores consideran que se debe determinar si la mujer con historia de embarazo múltiple tiene riesgo de enfermedad cardiovascular y cáncer de mama, como aquella con historia de preeclampsia.

EMBARAZOS FIV SIMPLES VERSUS GEMELARES Y PREECLAMPSIA

Se ha estudiado los gemelares -que son resultados de técnicas de fertilización in vitro (FIV) con transferencia de 2 embriones ($n = 1 982$)- y sus madres ($n = 991$), así como todas las madres ($n = 921$) que dieron a luz 2 bebés FIV de embarazos

únicos ($n = 1 842$). En las primeras hubo aumento de parto pretérmino (PP), muy pretérmino, PBN, peso muy bajo al nacer y PEG en los gemelos FIV comparados con 2 FIV con bebé único en la misma madre, con ODs desde 4 a 16, con aumento significativo de preeclampsia, RPM pretérmino y cesáreas en el FIV con gemelares⁽⁵⁸⁾.

En 528 embarazos múltiples de Colorado, entre 1994 y 2000, 330 espontáneos y 198 asistidos, 69 EM resultaron de técnicas de reproducción asistida (TRA), más con el empleo de citrato de clomifeno que con hMG, sin significancia estadística. La PE ocurrió 2,1 veces más con TRA que si el EM fue espontáneo⁽⁵⁹⁾.

En el primer trimestre, los embarazos gemelares concebidos por TRA muestran un estado antiangiogénico elevado (sFlt-1), que podría explicar el mayor riesgo de PE⁽⁶⁰⁾.

GESTANTES >43 AÑOS, EMBARAZO GEMELAR Y PREECLAMPSIA

De acuerdo a un estudio, la mayoría de mujeres de 43 años o más con embarazo único espontáneo no tienen mayores complicaciones comparada con mujeres de 25 a 35 años, salvo en que hay más cesáreas y parto pretérmino. En las mujeres sometidas a FIV y que gestaron embarazo gemelar, existió aumento de HTA gestacional y preeclampsia en las mujeres de >43 años comparado con el grupo control (11,1% vs. 3,6% y 8,3% vs. 3,1%, respectivamente, $P<0,05$), pero sin significación estadística en el análisis multivariado⁽⁶¹⁾.

Las mujeres mayores de 43 años y embarazos FIV con ovodonación se han asociado con mayores tasas de preeclampsia y embarazo gemelar que aquellas que gestaron sin FIV o con FIV y ovocitos propios⁽⁶²⁾.

Se destaca el aumento de posibilidades de gemelares y preeclampsia en las mujeres que gestaron por TRA, especialmente en gestantes de 43 años o más y con ovodonación.

DOPPLER, PREECLAMPSIA, RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

La impedancia al flujo Doppler en la arteria uterina en el primer trimestre de gestación está reducida en los embarazos gemelares, sin diferen-



cias relacionadas a la corionicidad. Pero, existe aumento relativo del índice de pulsatilidad - IP en los embarazos gemelares que desarrollan PE y PEG de ambos gemelos, lo que sugiere la importancia de la evaluación de la arteria uterina en el primer trimestre^(63,64).

En la tabla 1 se presenta los factores asociados más notorios de la preeclampsia en el embarazo múltiple.

PARTO EN GEMELOS

En los embarazos de gemelares, estos son más pequeños que los bebés únicos, hay más parto pretérmino (más de la mitad), síndrome de transfusión feto-fetal, defectos congénitos (el doble), más cesáreas, más depresión posparto y problemas en la lactancia⁽²⁷⁾.

El aumento de la tasa de cesáreas también ha sido encontrado en Perú, como ya se ha señalado⁽²⁹⁾. En un estudio con el SIP 2000 de 570 997 gestantes y sus bebés de 43 establecimientos de salud peruanos, durante 10 años, 558 901 mujeres tuvieron 563 668 RN con peso >500 g. Las cesáreas aumentaron de 25,5% en 2000 a 29,9% en 2010 ($P < 0,01$). La tasa de fetos muertos fue menor en las cesáreas ($P < 0,01$), mientras las tasas de prematuros, gemelares y preeclampsia

fueron mayores en las mujeres con cesárea que cuando dieron a luz por vía vaginal ($P < 0,01$). La tasa de mortalidad materna fue 5,5 veces mayor en los casos con cesárea⁽⁶⁵⁾, lo que indica lo serio de las razones y complicaciones de esta intervención en nuestro país.

MANEJO DEL EMBARAZO MÚLTIPLE COMPLICADO CON PREECLAMPSIA

Recordemos que las gestaciones múltiples, que pueden ser de mellizos, triples o más, son embarazos con mucho riesgo, y en los que aumentan el parto pretérmino, RPM, preeclampsia, diabetes gestacional, anemia, tromboembolismo. Hay más probabilidades de que el parto sea por cesárea -con todas sus consecuencias maternas y neonatales-, y que exista hemorragia posparto. El nacimiento pretérmino en la gestación múltiple condiciona al mayor riesgo de los bebés a resultados neurológicos adversos, tales como parálisis cerebral. También estos bebés tienen mayor riesgo de anomalías cromosómicas y estructurales (tabla 2).

Por ello, la atención de los embarazos múltiples debe ser especializada, en instituciones que cuenten con recursos humanos y materiales para un buen cuidado prenatal, con unidad de ecografía y medicina fetal y perinatal a cargo de especialistas, salas de partos apropiadas, unidad de cuidados intensivos maternos y neonatales con incubadoras y tecnología de laboratorio, asesoría genética. El equipo obstétrico-neonatal incluirá perinatólogos, obstetras, enfermeras, nutricionistas, trabajadoras sociales.

Aparte de una anamnesis y examen clínico dirigidos por el ginecoobstetra especializado, la ecografía determinará el número y condición de los fetos, el tipo de placentación y saco corioamniótico. Se aconseja visitas prenatales y ecografías más frecuentes, determinando el crecimiento de los fetos, la posibilidad de restricción de crecimiento, estado de los fetos, cantidad de líquido amniótico, perfil biofísico, velocimetría Doppler cuando estén indicados. Y si hay complicaciones, se coordinará y referirá a los neonatos a los neonatólogos, y cardiólogos pediatras, cirujanos, neurocirujanos, urólogos. Antes del parto, se coordinará con los anestesiólogos y otros médicos especialistas, de acuerdo a cada caso⁽⁶⁶⁾.

TABLA 1. FACTORES ASOCIADOS A LA PREECLAMPSIA EN EL EMBARAZO MÚLTIPLE.

- Genético
- Inmunológico
- Nuliparidad
- Edad materna avanzada
- Raza no blanca
- Antecedente de preeclampsia en una gestación previa
- Obesidad pregestacional (índice de masa corporal mayor de 30)
- Ganancia ponderal durante la gestación mayor a 19 kg
- Diabetes gestacional
- Gestación producto de técnicas de reproducción asistida
- Ovodonación
- Índice de pulsatilidad mayor de 95 de las arterias uterinas en el primer trimestre
- Dicorionocidad
- Dicigocidad
- Sexo femenino de ambos gemelos
- Mayor masa placentaria



TABLA 2. COMPLICACIONES MATERNOFETALES EN EL EMBARAZO MÚLTIPLE Y PREECLAMPSIA.

Maternas
<ul style="list-style-type: none"> • Parto pretérmino • Rotura prematura de membranas • Diabetes gestacional • Anemia • Tromboembolismo • Parto por cesárea • Hemorragia posparto • Muerte materna por hemorragia intracerebral, eclampsia, disfunción de órgano terminal • Depresión posparto • Problemas en la lactancia • Poca satisfacción parental en el cuidado de los bebés • Abuso con los niños • Más adelante en la vida: respuesta exagerada a la insulina, diabetes mellitus 2, hipertensión secundaria persistente, enfermedad cardiovascular, morbilidad neurológica, alteración renal
Fetoneonatales
<ul style="list-style-type: none"> • Feto evanescente • Prematuridad • Pequeño para edad gestacional • Restricción del crecimiento intrauterino • Síndrome de transfusión feto-fetal • Anormalidades cromosómicas • Defectos congénitos • Muerte fetal • Muerte neonatal • Parálisis cerebral • Problemas de comportamiento • Dificultad para crecer • Dificultades de aprendizaje • Trastornos del espectro de autismo • Morbilidad en la adultez: hipertensión arterial, síndrome metabólico, obesidad, diabetes mellitus

La historia de preeclampsia/hipertensión debe ser determinada en la gestante con embarazo múltiple y en la familia. La presión arterial varía en el embarazo múltiple en comparación con el embarazo único. Si bien el mayor riesgo en general existe en las gestaciones monocoriónicas/monoamnióticas, por otro lado hemos visto cómo la gemelaridad aumenta el riesgo de preeclampsia desde antes de las 20 semanas de gestación. La PE complica más a los gemelos dico-

riónicos y dicigóticos, y la monocorionicidad, la monocigocidad y la PE están asociadas a la RCIU. Asimismo la combinación de sexo femenino-femenino en gemelares es factor de riesgo de PE. Averiguar si la gestación múltiple se obtuvo con técnicas de fertilización asistida, en especial si hubo ovodonación. En ellas hay mayor posibilidad de que la gestante se complique con preeclampsia.

Hecho el diagnóstico de preeclampsia, la gestante requerirá una mayor observación de ella y sus bebés, incluyendo la hospitalización cuando haya complicaciones. La restricción de crecimiento en uno de los fetos y el oligohidramnios, así como la plaquetopenia materna sin causa aparente, deben hacernos sospechar que existe preeclampsia, aún si no hay al momento hipertensión o complicaciones maternas aparentes.

En el manejo del embarazo múltiple con preeclampsia se tendrá presente una mejor nutrición en calorías, proteína y otros nutrientes incluyendo hierro, visitas prenatales más frecuentes, la referencia a especialistas en medicina materno-fetal para pruebas especiales y ecografía, entre otros, mayor reposo, posibles hospitalizaciones, cerclaje cervical, tocolíticos en amenaza de parto pretérmino no complicado, corticoesteroides para madurez fetal.

El parto del embarazo múltiple depende de muchos factores, entre ellos, la posición de los fetos, edad gestacional, la salud de la madre y los fetos. En gemelares, es posible el parto vaginal si ambos fetos están en cefálica y no hay otras complicaciones. Si el primer feto está en cefálica, pero no el segundo, el primer feto puede ser atendido por vía vaginal y el segundo puede ser rotado a cefálica o atendido de nalgas, con el riesgo de prolapso de cordón. Se puede requerir cesárea de emergencia para el segundo feto. Si el primer feto no está en cefálica, es frecuente que ambos fetos sean atendidos por cesárea. La mayoría de triples y más fetos nace por cesárea⁽⁶⁷⁾.

El neonatólogo estará presente en sala de partos/operaciones –mejor un neonatólogo por cada feto– con personal y equipo especializado para atención de fetos muy pequeños, con restricción de crecimiento y asfixia fetal, entre otros.



Se ha estudiado el impacto de los neonatos de embarazos multifetales en la familia, hallándose mayor incidencia de depresión materna, poca satisfacción parental en el cuidado de los bebés, abuso con los niños, así como problemas de comportamiento de los niños⁽²⁸⁾.

CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS

La tasa de gemelaridad ha aumentado en el mundo, principalmente por razones de la mayor utilización de las técnicas de reproducción asistida. La gemelaridad aumenta el riesgo de preeclampsia desde antes de las 20 semanas de gestación. La PE ocurre más en nulíparas que en multíparas, sin significancia estadística. La PE complica más a los gemelos dicoriónicos que a los monocoriónicos, quedando por corroborar la significancia. La PE aparece más en gemelos dicigóticos que en los monocigóticos, sin significancia estadística. La monocorionicidad, la monogocidad y la PE están asociadas a la RCIU. El sexo femenino-femenino en gemelares es factor de riesgo de PE.

El output materno es más elevado y existe menos resistencia vascular desde el segundo trimestre del embarazo en los casos de gemelaridad. La presión arterial en la gestante con embarazo múltiple aumenta más rápido desde las 30 semanas y, en la preeclampsia, la PA es más alta desde temprano en el embarazo y aumenta más rápido posteriormente.

La impedancia incrementada del flujo de la arteria uterina por Doppler se asocia a mayor riesgo de PE en gemelares. El ratio sFlt1/PIGF aumenta en la PE, más que en el embarazo gemelar sin PE y que en el embarazo único. La FIV y la ovodonación incrementan el riesgo de PE hasta 2 veces.

Serían sugerencias a implementar, con relación al tema, el evitar el embarazo múltiple en las técnicas de reproducción asistida –de acuerdo a las sugerencias de las instituciones involucradas en las técnicas de reproducción asistida⁽⁶⁸⁾, incluyendo las de la Red LARA⁽⁶⁹⁾-, determinar la existencia de gemelaridad desde temprano en el embarazo, y la observación constante de la gestante con embarazo múltiple, durante el embarazo, el parto y el puerperio. El recién nacido deberá ser monitorizado clínicamente durante su infancia, adolescencia y adultez.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pacheco J. Preeclampsia/eclampsia: Reto para el ginecoobstetra. *Acta Med Per.* 2006;23(2):100-11.
2. Confidential Enquiries into Maternal Deaths. Why mothers die 1997-1999. The fifth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press, 2001.
3. Confidential Enquiry into Stillbirths and Deaths in Infancy. 8th annual report. London: Maternal and Child Health Research Consortium, 2001.
4. World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am J Obst Gynecol* 1988;158: 80-3.
5. del Carpio Ancaya L. Situación de la mortalidad materna en el Perú. 200-2012. *Rev peru med exp salud publica.* 2013;30(3):461-4.
6. Calle MC. Análisis de la situación de salud de los y las adolescentes en el Perú. Disponible en: <http://www.codajic.org/sites/www.codajic.org/files/ANALISIS%20de%20SITUACION%20Salud%20de%20los%20y%20las%20Adolescentes%20y%20la%20Respuesta%20del%20MINSA.pdf>.
7. Ngoc NT1, Merialdi M, Abdel-Aleem H, Carroli G, Purwar M, Zavaleta N, Campódonico L, Ali MM, Hofmeyr GJ, Mathai M, Lincetto O, Villar J. Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries. *Bull World Health Organ.* 2006 Sep;84(9):699-705.
8. Suhag A, Berghella V. Intrauterine growth restriction (IUGR): etiology and diagnosis. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2013;2:102-11.
9. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* Jul 2000;183(1):S1-S22.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in Pregnancy. Practice Guideline. WQ 244. Disponible en: <http://www.acog.org/Resources%20And%20Publications/Task%20Force%20and%20Work%20Group%20Reports/Hypertension%20in%20Pregnancy.aspx>.
11. Fujita K, Tatsumi K, Kondoh E, Chigusa Y, Mogami H, Fujita M, Konishi I. Endothelial function progressively deteriorates during normal pregnancy. *Hyperten Pregnancy.* 2013;32(2):129-38.



12. Winkler K, Wetzka B, Kinner M, Hoffmann MM, Friedrich I, Baumstark MW, Wieland H, März W, Zahradnik HP. Remnant disease like dyslipoproteinemia in preeclampsia. 1Abtl. Klinische Chemie, 2Universitätsfrauenklinik II, 3Sportmedizin, Freiburg. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25(5):455-62.
13. Innes KE, Wimsatt JH, McDuffie R. Relative glucose tolerance and subsequent development of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2001;97(6):905-10.
14. Yasuhi I, Hogan JW, Canick J, Sosa MB, Carpenter MW. Midpregnancy serum C-peptide concentration and subsequent pregnancy-induced hypertension. *Diabetes Care.* 2001;24(4):743-7.
15. Tobinaga CM, Torloni MR, Gueuvoghlian-Silva BY, Pende-loski KP, Akita PA, Sass N, Daher S. Angiogenic factors and uterine Doppler velocimetry in early- and late-onset preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014 May;93(5):469-76. doi: 10.1111/aogs.12366.
16. Lacunza R, Pacheco J. Preeclampsia de inicio temprano y tardío: una antigua enfermedad, nuevas ideas. *Rev peru ginecol obstet.* 2014;60(4):147-57.
17. Madazli R, Yuksel MA, Imamoglu M, Tuten A, Oncul M, Aydin B, Demirayak G. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 Jul;290(1):53-7. doi: 10.1007/s00404-014-3176-x.
18. Sikkema JM, Bruinse HW, Visser GH, Franx A. [Pregnancy complications as a risk factor for metabolic and cardiovascular disease in later life]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2006 Apr 22;150(16):898-902.
19. Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sergienko R, Sheiner E. Long-term maternal atherosclerotic morbidity in women with pre-eclampsia. *Heart.* 2015 Mar;101(6):442-6. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306571.
20. McDonald SD, Yusuf S, Walsh MW, Lonn E, Teo K, Anand SS, Pogue J, Islam S, Devereaux PJ, Gerstein HC. Increased cardiovascular risk after pre-eclampsia in women with dysglycaemia. *Diabet Med.* 2013 Jan;30(1):e1-7. doi: 10.1111/dme.12033.
21. Valdés G, Quezada F, Marchant E, von Schultendorff A, Morán S, Padilla O, Martínez A. Association of remote hypertension in pregnancy with coronary artery disease. A case-control study. *Hypertension.* 2009 Apr;53(4):733-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127068.
22. Shamma AG, Maayah JF. Hypertension and its relation to renal function 10 years after pregnancy complicated by pre-eclampsia and pregnancy induced hypertension. *Saudi Med J* 2000 Feb;21(2):190-2.
23. Preece MA, Green A. Pregnancy and inherited metabolic disorders: maternal and fetal complications. *Ann Clin Biochem* 2002 Sep;39(Pt 5):444-55.
24. van Spronsen FJ1, Molendijk H, Erwich JJ, Smit GP. [Inherited metabolic diseases and pregnancy: consequences for mother and child]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2003 Feb 8;147(6):235-40.
25. Tenhola S, Rahiala E, Martikainen A, Halonen P, Voutilainen R. Blood pressure, serum lipids, fasting insulin, and adrenal hormones in 12-year-old children born with maternal preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Mar;88(3):1217-22.
26. Walker CK, Krakowiak P, Baker A, Hansen RL, Ozonoff S, Hertz-Picciotto I. Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay. *JAMA Pediatr.* 2015 Feb;169(2):154-62. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.2645.
27. American College of Obstetricians and Gynecologists. El embarazo en gemelos. Disponible en: <http://www.acog.org/Patients/Search-Patient-Education-Pamphlets-Spanish/Files/El-embarazo-de-gemelos>.
28. Fletcher GE, Rosenkrantz T. Multiple births. Medscape. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/977234-overview>.
29. Pacheco-Romero J, Villacorta A, Del Carpio L, Velásquez E, Acosta O. Repercusión de la preeclampsia/eclampsia en la mujer peruana y su perinato, 2000-2006. *Rev peru ginecol obstet.* 2014;60(4):211-21.
30. Pinborg A, Lidgaard O, Freiesleben NI, Andersen AN. Vanishing twins: a predictor of small-for-gestational age in IVF singletons. *Hum Reprod.* 2007 Oct;22(10):2707-14.
31. Young BC, Wylie BJ. Effects of twin gestation on maternal morbidity. *Semin Perinatol.* 2012 Jun;36(3):162-8. doi: 10.1053/j.semperi.2012.02.007.
32. Barss VA, Repke JT. Preeclampsia. UpToDate. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-beyond-the-basics>.
33. Macdonald-Wallis C(1), Tilling K, Fraser A, Nelson SM, Lawlor DA. Established preeclampsia risk factors are related to patterns of blood pressure change in normal term pregnancy: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and



- Children. *J Hypertens*. 2011 Sep;29(9):1703-11. doi: 10.1097/HJH.0b013e328349eec6.
34. Fox NS, Roman AS, Saltzman DH, Hourizadeh T, Hastings J, Rebarber A. Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies. *Am J Perinatol*. 2014 Feb;31(2):163-6. doi: 10.1055/s-0033-1343775.
 35. Taguchi T, Ishii K, Hayashi S, Mabuchi A, Murata M, Mitsuda N. Clinical features and prenatal risk factors for hypertensive disorders in twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Jun;40(6):1584-91. doi: 10.1111/jog.12408.
 36. Kuo HH, Yang JM, Wang KG. Preeclampsia in multiple pregnancy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1995 May;55(5):392-6.
 37. Henry DE, McElrath TF, Smith NA. Preterm severe preeclampsia in singleton and twin pregnancies. *J Perinatol*. 2013 Feb;33(2):94-7. doi: 10.1038/jp.2012.74.
 38. Croft ML, Morgan V, Read AW, Jablensky AS. Recorded pregnancy histories of the mothers of singletons and the mothers of twins: a longitudinal comparison. *Twin Res Hum Genet*. 2010 Dec;13(6):595-603. doi: 10.1375/twin.13.6.595.
 39. Sparks TN, Cheng YW, Phan N, Caughey AB. Does risk of preeclampsia differ by twin chorionicity? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013 Sep;26(13):1273-7. doi: 10.3109/14767058.2013.777701.
 40. Maxwell CV, Lieberman E, Norton M, Cohen A, Seely EW, Lee-Parritz A. Relationship of twin zygosity and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Oct;185(4):819-21.
 41. Singh A, Singh A, Surapaneni T, Nirmalan PK. Pre-eclampsia (PE) and chorionicity in women with twin gestations. *J Clin Diagn Res*. 2014 Jan;8(1):100-2. doi: 10.7860/JCDR/2014/7806.3902.
 42. Gao Y, He Z, Luo Y, Sun H, Huang L, Li M, Zhou Y, Chen B, Fang Q. Selective and non-selective intrauterine growth restriction in twin pregnancies: high-risk factors and perinatal outcome. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Apr;285(4):973-8. doi: 10.1007/s00404-011-2119-z.
 43. Fox NS, Saltzman DH, Oppal S, Klauser CK, Gupta S, Rebarber A. The relationship between preeclampsia and intrauterine growth restriction in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Oct;211(4):422.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2014.05.035.
 44. Shiozaki A, Matsuda Y, Satoh S, Saito S. Impact of fetal sex in pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in Japan. *J Reprod Immunol*. 2011 May;89(2):133-9. doi: 10.1016/j.jri.2010.12.011.
 45. Steen EE, Källén K, Maršál K, Norman M, Hellström-Westas L. Impact of sex on perinatal mortality and morbidity in twins. *J Perinat Med*. 2014 Mar;42(2):225-31. doi: 10.1515/jpm-2013-0147.
 46. Lucovnik M, Blickstein I, Verdenik I, Steblovnik L, Trojner Bregar A, Tul N. Impact of pre-gravid body mass index and body mass index change on preeclampsia and gestational diabetes in singleton and twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Dec;27(18):1901-4. doi: 10.3109/14767058.2014.892069.
 47. Gavard JA, Artal R. Gestational weight gain and maternal and neonatal outcomes in term twin pregnancies in obese women. *Twin Res Hum Genet*. 2014 Apr;17(2):127-33. doi: 10.1017/thg.2013.91.
 48. Fox NS, Roman AS, Saltzman DH, Klauser CK, Rebarber A. Obesity and adverse pregnancy outcomes in twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Mar;27(4):355-9. doi: 10.3109/14767058.2013.818654.
 49. Kuleva M, Youssef A, Maroni E, Contro E, Pilu G, Rizzo N, Pelusi G, Ghi T. Maternal cardiac function in normal twin pregnancy: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Nov;38(5):575-80. doi: 10.1002/uog.8936.
 50. Ghi T, Kuleva M, Youssef A, Maroni E, Nanni M, Pilu G, Rizzo N, Pelusi G. Maternal cardiac function in complicated twin pregnancy: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Nov;38(5):581-5. doi: 10.1002/uog.8915.
 51. Bdolah Y, Lam C, Rajakumar A, Shivalingappa V, Mutter W, Sachs BP, et al. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(4):428.e1-428.e6.
 52. Maynard SE, Moore Simas TA, Solitro MJ, Rajan A, Crawford SL, Soderland P, Meyer BA. Circulating angiogenic factors in singleton vs multiple-gestation pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(2):200.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.08.042.
 53. Boucoiran I, Thissier-Levy S, Wu Y, Wei SQ, Luo ZC, Delvin E, Fraser WD, Audibert F; MIROS Study Group. Risks for preeclampsia and small for gestational age: predictive values of placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase-1, and inhibin A in singleton and multiple-gestation pregnancies. *Am J Perinatol*. 2013 Aug;30(7):607-12. doi: 10.1055/s-0032-1329691.
 54. Rana S, Hacker MR, Modest AM, Salahuddin S, Lim KH, Verloren S, Perschel FH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and risk of adverse maternal and perinatal outcomes



- in twin pregnancies with suspected preeclampsia. Hypertension. 2012 Aug;60(2):451-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA.112.195065.
55. Dröge L, Herraiz I, Zeisler H, Schlembach D, Stepan H, Küssel L, Henrich W, Galindo A, Verlohren S. Maternal serum sFlt-1/PlGF ratio in twin pregnancies with and without pre-eclampsia in comparison with singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Mar;45(3):286-93. doi: 10.1002/uog.14760.
56. Wang CN, Chen JY, Chao AS, Cheng PJ, Chang SD, Wang TH. Early anti-angiogenic proteins expression in amniotic fluid of twin fetuses. *Twin Res Hum Genet*. 2011 Oct;14(5):452-6. doi: 10.1375/twin.14.5.452.
57. Faupel-Badger JM, McElrath TF, Lauria M, Houghton LC, Lim K, Parry S, Cantonwine D, Lai G, Karumanchi SA, Hoover RN, Troisi R. Maternal circulating angiogenic factors in twin and singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Nov 27. pii: S0002-9378(14)02359-X. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.035. [Epub ahead of print].
58. 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 Mar 1;99(3):731-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.023.
59. Lynch A, McDuffie R Jr, Murphy J, Faber K, Orleans M. Preeclampsia in multiple gestation: the role of assisted reproductive technologies. *Obstet Gynecol*. 2002 Mar;99(3):445-51.
60. Sánchez O, Llubra E, Marsal G, Domínguez C, Aulesa C, Sánchez-Durán MA, Goya MM, Alijotas-Reig J, Carreras E, Cabero L. First trimester serum angiogenic/anti-angiogenic status in twin pregnancies: relationship with assisted reproduction technology. *Hum Reprod*. 2012 Feb;27(2):358-65. doi: 10.1093/humrep/der394.
61. Vincent-Rohfritsch A, Le Ray C, Anselem O, Cabrol D, Goffinet F. [Pregnancy in women aged 43 years or older: maternal and perinatal risks]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2012 Sep;41(5):468-75. doi: 10.1016/j.jgyn.2012.04.013.
62. Le Ray C, Scherier S, Anselem O, Marszalek A, Tsatsaris V, Cabrol D, Goffinet F. Association between oocyte donation and maternal and perinatal outcomes in women aged 43 years or older. *Hum Reprod*. 2012 Mar;27(3):896-901. doi: 10.1093/humrep/der469.
63. Rizzo G, Pietrolucci ME, Aiello E, Capponi A, Arduini D. Uterine artery Doppler evaluation in twin pregnancies at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Nov;44(5):557-61. doi: 10.1002/uog.13340.
64. Klein K, Mailath-Pokorny M, Elhenicky M, Schmid M, Zeisler H, Worda C. Mean, lowest, and highest pulsatility index of the uterine artery and adverse pregnancy outcome in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Dec;205(6):549.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2011.06.103.
65. Gonzales GF, Tapia VL, Fort AL, Betran AP. Pregnancy outcomes associated with cesarean deliveries in Peruvian public health facilities. *Int J Womens Health*. 2013 Oct 4;5:637-45. doi: 10.2147/IJWH.S46392.
66. Johns Hopkins Medicine. Multiple pregnancy management. Disponible en: http://www.hopkinsmedicine.org/gynecology_obstetrics/specialty_areas/maternal_fetal_medicine/services/multiple_pregnancy_management.html.
67. University of Rochester Medical Center. Care and management of multiple pregnancy. Disponible en: <http://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?ContentTypeID=85&ContentID=P08022>.
68. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Multiple gestation associated with infertility therapy; an American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion. *Fertil Steril*. 2012 Apr;97(4):825-34. Doi:10.1016/j.fertnstert.2011.11.048.
69. Red Latinoamericana de Reproducción Asistida. Estado actual de la reproducción asistida en Latinoamérica y el mundo. 2013. Disponible en: http://www.redlara.com/aa_espanhol/registro_anual.asp?categoria=Registros%20anuales&cadastroid=413.