



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

TESIS DOCTORAL

GESTACIÓN GEMELAR MONOCORIAL. TERAPIA FETAL,
RESULTADOS PERINATALES Y VALORACIÓN DEL
NEURODESARROLLO POSTNATAL

Doctorando: Ángel Chimenea Toscano

Directores: Dr. Guillermo Antiñolo Gil

Dr. Lutgardo García Díaz

Sevilla, 2021

PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOLOGÍA MOLECULAR, BIOMEDICINA E
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA - UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Dr. D. Guillermo Antiñolo Gil, Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Sevilla y Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

CERTIFICO

Que D. ÁNGEL CHIMENEA TOSCANO, licenciado en Medicina, ha realizado bajo mi dirección y orientación en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla el presente trabajo titulado: "GESTACIÓN GEMELAR MONOCORIAL. TERAPIA FETAL, RESULTADOS PERINATALES Y VALORACIÓN DEL NEURODESARROLLO POSTNATAL", el cual reúne los méritos y la originalidad suficiente para que su autor pueda obtener el grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

Y para que así conste, expido la siguiente certificación en
Sevilla, 2021

Fdo. Dr. Guillermo Antiñolo Gil

PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOLOGÍA MOLECULAR, BIOMEDICINA E
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA - UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Dr. D. Lutgardo García Díaz, Profesor Asociado adscrito al Departamento de Cirugía de la Universidad de Sevilla y Facultativo Especialista de Área en la Unidad de Medicina Materno-Fetal, Genética y Reproducción del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

CERTIFICO

Que D. ÁNGEL CHIMENEA TOSCANO, licenciado en Medicina, ha realizado bajo mi dirección y orientación en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla el presente trabajo titulado: "GESTACIÓN GEMELAR MONOCORIAL. TERAPIA FETAL, RESULTADOS PERINATALES Y VALORACIÓN DEL NEURODESARROLLO POSTNATAL", el cual reúne los méritos y la originalidad suficiente para que su autor pueda obtener el grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

Y para que así conste, expido la siguiente certificación en
Sevilla, 2021

Fdo. Dr. Lutgardo García Díaz

*“El buen médico trata la enfermedad; el gran médico trata al paciente
que tiene la enfermedad”*

Dr. William Osler (1849-1919)

Agradecimientos

Al Dr. Guillermo Antiñolo, por depositar su confianza en mí desde el primer momento, y hacerme crecer como profesional y como persona.

Al Dr. Lutgardo García, por acogerme con tan buena disposición en la Unidad y tenderme la mano siempre que lo he necesitado.

Ambos han sido y son para mí un referente en Medicina Fetal y ejemplo diario de trato a las familias en situaciones tan duras y complejas. Desde aquí mi admiración y amistad, gracias por guiarme en tantas ocasiones.

A mis padres, por su infinita paciencia y por su ayuda diaria desde que tengo memoria. Porque han sabido transmitirme la perseverancia y el amor por la ciencia que me han llevado hasta donde estoy.

A Ana, mi mujer, que ha conseguido inspirarme para ser la mejor versión de mí mismo. Gracias por acompañarme en los momentos buenos y en los no tan buenos.

Índice

Listado de abreviaturas	I
Listado de figuras	III
Listado de tablas	VII
Resumen	XI
1. Introducción	1
1.1. Gestación múltiple. Conceptos, embriología y factores de riesgo	1
1.1.1. Concepto y epidemiología	1
1.1.2. Embriología y clasificación	1
1.1.3. Factores de riesgo. Influencia de las técnicas de reproducción asistida	2
1.2. Evaluación y seguimiento en la gestación gemelar monocorial	3
1.2.1. Diagnóstico de corionicidad y amnionicidad	3
1.2.2. Datación, seguimiento y detección precoz de complicaciones	4
1.3. Complicaciones generales y específicas en la gestación gemelar monocorial. Terapia fetal	7
1.3.1. Riesgos materno-fetales derivados de la gestación gemelar	7
1.3.2. Complicaciones específicas de la gestación gemelar monocorial	10
1.3.2.1. <i>Síndrome de transfusión feto-fetal</i>	10
1.3.2.2. <i>Crecimiento Intrauterino Restringido (CIR) selectivo</i>	22

1.3.2.3. <i>Secuencia anemia-policitemia (TAPS)</i>	26
1.3.2.4. <i>Secuencia de perfusión arterial reversa (TRAP)</i>	31
1.3.3. Complicaciones específicas de la gestación monoamniótica .	32
1.3.4. Asistencia al parto gemelar monocorial	33
1.4. Neurodesarrollo postnatal en la gestación gemelar monocorial	36
2. Hipótesis de trabajo	41
3. Objetivos	43
4. Material y Métodos	45
5. Resultados	57
5.1. Objetivos generales	57
5.1.1. Determinar las características basales, de cribado, complicaciones generales y específicas, y resultados obstétricos y perinatales de las gestaciones monocoriales sometidas o no a fetoscopia láser.....	57
5.2. Objetivos principales	85
5.2.1. Evaluar el impacto del modo de parto en los resultados obstétricos, perinatales y neurodesarrollo en gestaciones gemelares monocoriales biamnióticas	85
5.2.2. Determinar el papel de la flujometría doppler de la arteria umbilical fetal como predictor de complicaciones perinatales en gestaciones monocoriales	95
5.2.3. Establecer el grado de neurodesarrollo a corto, medio y largo plazo de los gemelos nacidos de gestaciones monocoriales no complicadas en comparación con aquellos que fueron sometidos a fetoscopia láser durante la gestación	104
5.3. Objetivos secundarios	109
5.3.1. Establecer los factores que influyen en los resultados en términos de supervivencia y complicaciones tras la realización de fetoscopia láser	109
6. Discusión	113
7. Conclusiones	145
8. Bibliografía	147

Anexo 1. Escala de Desarrollo Psicomotor de Primera Infancia (Brunet-Lezine revisado)	177
Anexo 2. Esquema de seguimiento y finalización de la gestación monocorial biamniótica en la U.G.C. Medicina Materno-Fetal, Genética y Reproducción del Hospital Virgen del Rocío	183
Anexo 3. Dictamen único del comité ético	185

Listado de abreviaturas

AA: Arterio-Arterial	DPPNI: Desprendimiento Prematuro de Placenta Normalmente Inserta
ACM: Arteria Cerebral Media	DV: Ductus Venoso
ADN: Ácido Desoxirribonucleico	EG: Edad Gestacional
APP: Amenaza de Parto Pretérmino	EN: Enterocolitis Necrosante
AREDF: Flujo telediastólico persistentemente ausente o reverso en arteria umbilical	ESHRE: European Society of Human Reproduction
AUmb: Arteria Umbilical	FC: Frecuencia Cardiaca
AUC: Área Bajo la Curva	FIGO: Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras
AUU: Arteria Umbilical Única	FISH: Hibridación Fluorescente in Situ
AV: Arterio-Venosa	FIV: Fecundación In Vitro
BC: Bicolorial	FLOC: Coagulación Láser Selectiva Fetoscópica
BHCG: Fracción Beta de la Gonadotropina Coriónica Humana	Gr: Gramo
CA: Circunferencia Abdominal	Hb: Hemoglobina
CC: Circunferencia Cefálica	HIV: Hemorragia Intraventricular
CE: Cesárea Electiva	iAREDF: flujo telediastólico ausente o reverso de forma intermitente en arteria umbilical
CIR: Crecimiento Intrauterino Restringido	IC: Intervalo de Confianza
CIRs: Crecimiento Intrauterino Restringido Selectivo	ICSI: Fecundación In Vitro con Microinyección Espermática
Cm: Centímetro	IMC: Índice de Masa Corporal
CMV: Columna Máxima Vertical	INE: Instituto Nacional de Estadística
CRL: Longitud Cefalo-Raquis	IP: Índice de Pulsatilidad
DBP: Diámetro Biparietal	IPV: Intento de Parto Vaginal
DBP*: Displasia Broncopulmonar	
DI: Decilitros	

ISUOG: The International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology

IT: Insuficiencia Tricuspidéa

KCl: Cloruro de Potasio

LA: Líquido Amniótico

LC: Longitud Cervical

MC: Monocorial

MCMA: Monocorial Monoamniótico

ml: Mililitro

mm: Milímetro

MoM: Múltiplo de la Mediana

Nd: YAG: Láser de Neodimio Itrio-Aluminio-granate

NHS: National Health Service

NICE: The National Institute for Health and Care Excellence

NNT: Número Necesario para Tratar

OCI: Orificio Cervical Interno

OR: Odds Ratio

PACAC: Programa Andaluz de Cribado de Anomalías Congénitas

PAPPA: Proteína Plasmática A Asociada al Embarazo

PFE: Peso Fetal Estimado

PP: Parto Pretérmino

RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

RCT: Ensayo Randomizado Controlado

RCTG: Registro Cardiotocográfico

RM: Resonancia Magnética

RPM: Rotura Prematura de Membranas

RPMP: Rotura Prematura de Membranas Pretérmino

RR: Riesgo Relativo

SDR: Síndrome de Distrés Respiratorio

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

SMFM: The Society for Maternal-Fetal Medicine

SNC: Sistema Nervioso Central

SOG: Sobrecarga Oral de Glucosa

RPBF: Riesgo de Pérdida del Bienestar Fetal

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

STFF: Síndrome de Transfusión Feto-Fetal

TAPS: Secuencia Anemia-Policitemia Gemelar

TD: Tasa de Detección

TFP: Tasa de Falsos Positivos

TIUE: Transfusión Intrauterina de Eritrocitos

TN: Translucencia Nucal

TRA: Técnica de Reproducción Asistida

TRAP: Perfusión Arterial Reversa Gemelar

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

μ m: Micrómetro

VPS: Velocidad Pico Sistólica

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

VV: Veno-Venosa

Listado de figuras

Figura 1. Corionicidad de la gestación según el momento de división

Figura 2. Signos lambda y T para la identificación de la corionicidad en la gestación gemelar en primer trimestre

Figura 3. Representación sistemática de la fetoscopia láser realizada para el tratamiento de STFF

Figura 4. Representación sistemática de técnica Solomon

Figura 5. Flujo telediastólico intermitente en arteria umbilical

Figura 6. Mapa de población de referencia del Área Hospitalaria Virgen del Rocío

Figura 7. Distribución de pacientes atendidas (a, cohorte 1) o tratadas (b, cohorte 2) por año. Diagrama de barras

Figura 8. Área de derivación de las pacientes para fetoscopia láser. Representación sectorial

Figura 9. Pirámide poblacional de ambas cohortes

Figura 10. Distribución de pacientes por tramos de edad en la cohorte 1 (5 años). Diagrama de barras

Figura 11. Distribución de las variables peso e IMC en las cohortes 1 y 2. Diagrama de cajas

Figura 12. Distribución de pacientes por tramos de I.M.C en la cohorte 1 (peso inferior al normal: < 18,5 kg/m²; normal: 18,5-25 kg/m²; sobrepeso: 25-30 kg/m²; obesidad: > 30 kg/m²). Diagrama de barras

Figura 13. Edad gestacional a la realización de la ecografía de screening en la cohorte 1. Naranja: edad gestacional corregida por ecografía superior a 13+6 semanas. Histograma de frecuencias

Figura 14. CRL medio del feto mayor en la cohorte 1. Histograma de frecuencias

Figura 15. Distribución de las pacientes por tramos de CRL (10 mm) en la cohorte 1. Diagrama de barras

Figura 16. Variación de la TN media de ambos gemelos en relación a la edad gestacional. Gráfico de líneas

Figura 17. Distribución de la discordancia de TN en la cohorte 1. Histograma de frecuencias

Figura 18. Variación de la media de parámetros bioquímicos en relación a la edad gestacional. Gráfico de líneas

Figura 19. Resultado del test de O'Sullivan. Representación sectorial

Figura 20. Resultado de la Sobrecarga Oral de Glucosa (S.O.G.). Representación sectorial

Figura 21. Porcentaje de complicaciones generales de la gestación monocorial acontecidas en la cohorte 1. Diagrama de barras

Figura 22. Porcentaje de complicaciones específicas de la gestación monocorial acontecidas en la cohorte 1. Diagrama de barras

Figura 23. Edad gestacional al diagnóstico de STFF. Histograma de frecuencias

Figura 24. Localización de la placenta en las pacientes sometidas a fetoscopia láser. Representación sectorial

Figura 25. Discordancia de pesos en fetos sometidos a fetoscopia láser

Figura 26. Asociación a restricción del crecimiento. Representación sectorial

Figura 27. Estadio al diagnóstico. Representación sectorial

Figura 28. Edad gestacional a la realización de la fetoscopia. Histograma de frecuencias

Figura 29. Tiempo medio desde el diagnóstico hasta la realización de la fetoscopia. Histograma de frecuencias

Figura 30. Supervivencia a 30 días de la intervención para feto donante y receptor. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier

Figura 31. Supervivencia tras fetoscopia láser en dos tramos temporales (2008-2015 y 2016-2019). Diagrama de barras

Figura 32. Distribución de la edad gestacional al parto en la cohorte 1. Histograma de frecuencias

Figura 33. Distribución de la edad gestacional al parto en la cohorte 2. Histograma de frecuencias

Figura 34. Vía del parto en la cohorte 1. Representación sectorial

Figura 35. Vía del parto en la cohorte 2. Representación sectorial

Figura 36. Flujograma informativo del intento de parto vaginal en las gestantes incluidas en la cohorte 1

Figura 37. Motivo de inducción de las gestaciones monocoriales incluidas en la cohorte 1

Figura 38. Tipo de cesárea en la cohorte 1. Representación sectorial

Figura 39. Tipo de cesárea en la cohorte 2. Representación sectorial

Figura 40. Discordancia absoluta de pesos en la cohorte 1. Histograma de frecuencias

Figura 41. Tiempo entre el nacimiento del primer y segundo gemelo en la cohorte 1. Histograma de frecuencias

Figura 42. Diagrama de flujo acerca del modo y vía del parto para las diferentes cohortes y subgrupos

Figura 43. Diagrama de flujo acerca de la inclusión de los casos en el estudio y el patrón doppler

Figura 44. Edad gestacional al último control. Histograma de frecuencias

Figura 45. Rendimiento diagnóstico del IP de AUmb. Curva ROC

Figura 46. Valor predictivo negativo y especificidad para los diferentes puntos de corte. Representación gráfica

Figura 47. Diagrama de flujo acerca de la inclusión de los casos en el estudio

Figura 48. Representación gráfica del neurodesarrollo en ambos grupos

Figura 49. Rango de edad gestacional de las pacientes incluidas en los diferentes estudios que analizan selectivamente gestaciones gemelares monocoriales en cuanto al intento de parto vaginal

Figura 50. Estudios que analizan el neurodesarrollo a 2 años en niños sometidos a fetoscopia láser durante la gestación

Listado de tablas

Tabla 1. Resultado perinatal en las gestaciones únicas y gemelares en función de la corionicidad

Tabla 2. Sistema de estadificación de Quintero

Tabla 3. Fetoscopia láser vs amniorreducciones seriadas en STFF

Tabla 4. Seguimiento y finalización de la gestación monocorial con CIRs

Tabla 5. Criterios prenatales y postnatales de TAPS

Tabla 6. Clasificación prenatal y postnatal de TAPS

Tabla 7. Criterios para la realización de fetoscopia láser en nuestra Unidad

Tabla 8. Distribución de pacientes atendidas o tratadas por año

Tabla 9. Área de derivación de las pacientes para fetoscopia láser

Tabla 10. Características maternas de las pacientes incluidas en las cohortes 1 y 2

Tabla 11. TN media de los fetos 1 y 2 en la cohorte 1

Tabla 12. Riesgo final para las diferentes trisomías en la cohorte 1

Tabla 13. Complicaciones obstétricas generales acontecidas en la cohorte 1

Tabla 14. Complicaciones obstétricas específicas acontecidas en la cohorte 1

Tabla 15. Estadio al diagnóstico

Tabla 16. Supervivencia tras la realización de fetoscopia láser

Tabla 17. Supervivencia tras fetoscopia láser en dos tramos temporales (2008-2015 y 2016-2019)

Tabla 18. Complicaciones tras la realización de fetoscopia láser

Tabla 19. Resultados obstétricos y perinatales de las pacientes incluidas en las cohortes 1 y 2

Tabla 20. Indicación de la cesárea en la cohorte 1

Tabla 21. Indicación de cesárea en relación a la tipología en la cohorte 1

Tabla 22. Criterios de inclusión y exclusión del estudio

Tabla 23. Características demográficas y obstétricas de las pacientes incluidas en el estudio

Tabla 24. Resultados perinatales y alteración del neurodesarrollo en gestaciones monocoriales biamnióticas

Tabla 25. Estratificación en relación al modo de parto del segundo gemelo en la cohorte IPV

Tabla 26. Estratificación en relación al modo de inicio del parto en la cohorte IPV

Tabla 27. Criterios de inclusión y exclusión del estudio

Tabla 28. Edad gestacional al último control, parto y patrón doppler de la arteria umbilical

Tabla 29. Resultados perinatales y alteración del neurodesarrollo en relación al patrón doppler de la arteria umbilical

Tabla 30. Resultados perinatales y alteración del neurodesarrollo estratificados por IP de arteria umbilical

Tabla 31. Valor predictivo negativo y especificidad para los diferentes puntos de corte

Tabla 32. Criterios de inclusión y exclusión del estudio

Tabla 33. Grado de neurodesarrollo en nacidos de gestaciones monocoriales no complicadas y sometidos a fetoscopia láser

Tabla 34. Grado de neurodesarrollo estratificado por el orden al nacimiento en ambos grupos

Tabla 35. Criterios de inclusión y exclusión del estudio

Tabla 36. Factores con potencial influencia en la supervivencia y complicaciones post-láser

Tabla 37. Supervivencia tras fetoscopia láser

Tabla 38. Estudios que analizan selectivamente la morbilidad compuesta en gestaciones gemelares monocoriales biamnióticas en relación al modo de inicio de parto (IPV vs CE)

Tabla 39. Estudios que analizan selectivamente la morbilidad compuesta en gestaciones gemelares monocoriales biamnióticas en relación al doppler de la arteria umbilical

Tabla 40. Estudios que analizan el neurodesarrollo a 2 años en niños sometidos a fetoscopia láser durante la gestación

Resumen

Además de las complicaciones propias derivadas de la gemelaridad (prematuridad, rotura prematura de membranas), los gemelos monocoriales están expuestos a complicaciones propias de este tipo de gestación que pueden amenazar la vida y la salud de ambos fetos. La presencia de anastomosis vasculares intraplacentarias imprime una mayor carga de enfermedad, elevando la morbilidad y mortalidad perinatal general, con un posible efecto sobre el neurodesarrollo a largo plazo. Además, esta conexión hemodinámica hace que lo sucedido a un feto pueda tener impacto en el co-gemelo.

La situación afecta incluso a las gestaciones gemelares no complicadas, lo cual nos obliga a buscar parámetros que permitan predecir la aparición de eventos adversos perinatales y una posible alteración del neurodesarrollo.

Por otra parte, la impronta del tipo de parto en estas gestaciones se encuentra en debate, con un amplio abanico de aproximaciones que abarcan desde la cesárea electiva al intento de parto vaginal, incluso con el segundo gemelo en presentación pelviana.

La complicación específica más prevalente en la gestación monocorial es el síndrome de transfusión feto-fetal (STFF), que ocurre ante la presencia de un intercambio de volumen asimétrico a través de las anastomosis interfetales. La evolución natural en ausencia de tratamiento del STFF es la pérdida de ambos fetos en torno al 90% de los casos, asociando una morbilidad neurológica > 50% en los fetos supervivientes, siendo especialmente notable en los estadios III y IV. La coagulación láser fetoscópica es actualmente el tratamiento de elección, consiguiendo una supervivencia de al menos un feto en aproximadamente el 80% de los casos. No obstante, su impacto en el desarrollo ha sido estudiado en pocas ocasiones, sobre todo en comparación con la gestación monocorial no complicada.

Con el presente trabajo se pretende:

- Determinar las características basales, de cribado, complicaciones generales y específicas, y resultados obstétricos y perinatales de las gestaciones monocoriales sometidas o no a fetoscopia láser.

- Determinar el papel de la flujometría doppler de la arteria umbilical fetal como predictor de complicaciones perinatales en gestaciones monocoriales
- Evaluar el impacto del modo de parto en los resultados obstétricos, perinatales y neurodesarrollo en gestaciones gemelares monocoriales biamnióticas
- Establecer los factores que influyen en los resultados en términos de supervivencia y complicaciones tras la realización de fetoscopia láser
- Establecer el grado de neurodesarrollo a corto, medio y largo plazo de los gemelos nacidos de gestaciones monocoriales en comparación con aquellos que fueron sometidos a fetoscopia láser durante la gestación

Para ello se ha desarrollado un estudio observacional retrospectivo sobre las gestaciones atendidas en la Unidad de Gestión Clínica de Medicina Materno-Fetal, Genética y Reproducción del Hospital Universitario Virgen del Rocío, estableciendo una cohorte de gestaciones gemelares monocoriales no complicadas (n=100, 2012-2018) y complicadas por STFF y tratadas mediante fetoscopia láser (n=50, 2008-2019). Para cada objetivo se realizó un diseño *ad hoc*, adaptado a la hipótesis a contrastar.

En relación a la evaluación del papel de la flujometría doppler de la arteria umbilical, encontramos una morbilidad compuesta superior en el grupo de fetos que presentaban una flujometría doppler anormal (16,7% vs 9,4%, OR 1,91; IC 95% 0,21-17,56), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. No hubo diferencias en cuanto a la edad gestacional al parto, pero sí en relación al peso al nacimiento ($p=0,025$). Como objetivo secundario, se testó la capacidad del índice de pulsatilidad (IP) de la arteria umbilical de detectar morbilidad neonatal, mostrando un poder discriminativo nulo. No obstante, la determinación del IP de la arteria umbilical demostró un valor predictivo negativo (VPN) elevado, siendo $IP < p85$ el que ofrece mejor rentabilidad (VPN 96,48%).

Los resultados muestran además que la cesárea electiva no redujo la morbimortalidad neonatal ni tuvo impacto en el neurodesarrollo a medio y largo plazo en comparación con el intento de parto vaginal en gestaciones de 30⁺⁰ a 37⁺⁶ semanas, independientemente del modo de inicio. La inducción del parto, por tanto, constituye una técnica segura con una alta tasa de éxito. No encontramos peores resultados del segundo gemelo en comparación con el primero, ni tampoco un riesgo superior en relación a la gran extracción del segundo gemelo con respecto al nacimiento en cefálica.

La supervivencia post-láser de nuestra población fue superponible a la publicada por la mayoría de grupos (supervivencia de al menos un feto: 80%, supervivencia de los dos gemelos: 46%), siendo los principales factores pronósticos el estadio al diagnóstico y la paridad. El 90,48% de los fetos presentaron a los dos años de vida un desarrollo neurológico normal. Estos resultados avalan la seguridad de la fetoscopia láser, sin encontrar diferencias significativas en los dos primeros años de vida con aquellas gestaciones no complicadas (alteración del neurodesarrollo: 12/156 (7,69%) vs. 4/42 (9,52%), $p=0,75$).

1. Introducción

1.1. Gestación gemelar. Conceptos, embriología y factores de riesgo

1.1.1. Concepto y epidemiología

La incidencia global de las gestaciones gemelares ha sufrido un notable aumento, de forma paralela al retraso de la edad para ser madre en la sociedad moderna y al incremento del empleo de técnicas de reproducción asistida (TRA) para la concepción (NICE 2011). Actualmente, el 3% de los nacidos vivos corresponden a gestaciones múltiples, lo cual supone un aumento del 75% en las últimas tres décadas (NICE 2011, Ananth et al. 2012).

Tomando como ejemplo los datos ofrecidos por el *National Health Service* (NHS) de Reino Unido, 1 de cada 32 recién nacidos fueron gestados en embarazos gemelares (NHS 2013) demostrando un notable incremento respecto a hace 30 años (1 de cada 522 recién nacidos). De forma paralela encontramos una mayor tasa de complicaciones ligadas a este tipo de embarazos (Spellacy et al. 1990).

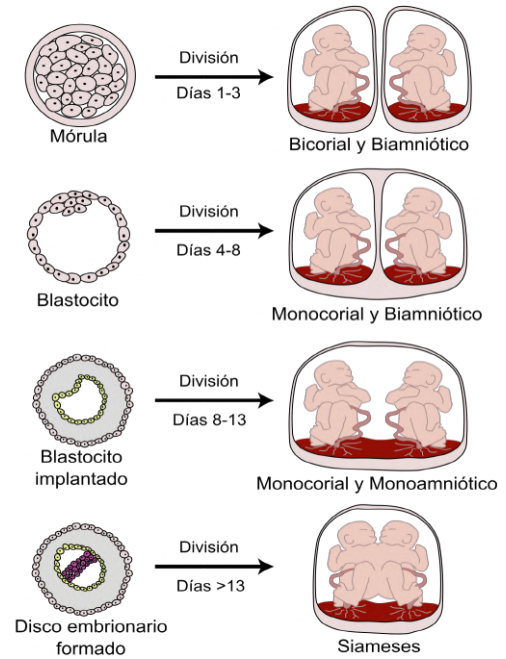
1.1.2. Embriología y clasificación

Las gestaciones bicigóticas (fertilización de dos ovocitos, 2/3 del total) son siempre bicoriales, con dos placas coriónicas histológicamente bien diferenciadas. En su aparición influyen diferentes factores como la etnia, la historia familiar materna o el empleo de técnicas de reproducción asistida (Shur 2009, Weber y Sebire 2010).

En una gestación monocigota (fertilización de un ovocito, 1/3 del total) la corionidad depende del momento en el que se produjo la división celular (*figura 1*) (Wigglesworth et al. 1995, Bajoria et al. 1997, Hall 2003, Blickstein et al. 2006):

- 1/3
- **Gemelar bicorial biamniótico (18-36%):** Una división temprana del cigoto (<60-72 horas tras la concepción) resultará en una gestación bicorial con dos sacos amnióticos diferenciados (biamniótica).
- 2/3
- **Gemelar monocorial biamniótico (60-70%):** Cuando la división ocurre entre el 4° y el 8° día de la concepción, la gestación seguirá siendo biamniótica, pero en este caso ya será monocorial.
 - **Gemelar monocorial monoamniótico (1%):** Una división tardía (8° - 13° día) dará lugar a una gestación monocorial en la que los fetos comparten cavidad amniótica.
 - **Gemelos siameses (<1%):** Una división mucho más tardía (> 13° día tras la concepción) dará lugar a gemelos siameses (compartiendo partes fetales) (1/200 monocigotos, 1/40.000 gestaciones).

Figura 1. Corionidad de la gestación según el momento de división (*Dufendach 2008*)



Por tanto, podemos asumir que todos los gemelos monocoriales son monocigotos, pero los gemelos bicoriales pueden ser tanto monocigotos como bicigotos. En general, 1/5 parte de los gemelos son monocoriales, y 4/5 partes bicoriales (independientemente de la cigosidad) (Dias et al. 2010a).

1.1.3. Factores de riesgo. Influencia de las técnicas de reproducción asistida

Debido al empleo de técnicas de reproducción humana asistida, la tasa de gemelaridad ha aumentado un 75% en las últimas tres décadas, constituyendo los gemelos ya el 2-4% de los nacimientos (NICE 2011, Ananth et al. 2012). Así, más del 24% de los embarazos concebidos mediante Fecundación In Vitro (FIV) corresponden a gestaciones múltiples (NICE 2011).

Para disminuir la tasa de gemelaridad, la *European Society of Human Reproduction* (ESHRE) recomienda transferir el número mínimo de embriones, consiguiendo un descenso en la tasa de gemelaridad de un 15 a un 10% en la última década (Luke et al. 2014).

El porcentaje de embarazos gemelares monocoriales obtenido tras concepción natural vs. TRA es del 0,4-1.6%, vs. 2,1-2,2% (Luke 1994, Schachter et al. 2001, Tarlatzis et al. 2002, Pinborg et al. 2004, Vitthala et al. 2009).

Existen trabajos que tratan de determinar los factores etiológicos relacionados. Los últimos estudios dotan de una mayor importancia a la duración del cultivo y la genética (Sobek et al. 2015), incrementándose el riesgo un 50% con transferencias en día +5 vs. día +3 (Miki et al. 2003, Knoppmann et al. 2014, Nakasuji et al. 2014, Mateizel et al. 2016, Kilby y Bricker 2016).

1.2. Evaluación y seguimiento en la gestación gemelar monocorial

1.2.1. Diagnóstico de corionicidad y amnionicidad

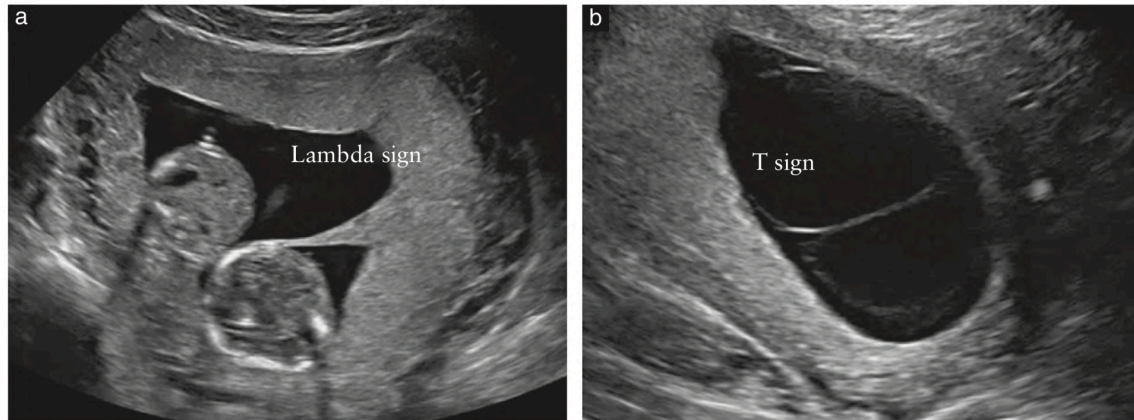
Diagnóstico ecográfico

A pesar de la importancia de la cigosidad (Tong et al. 2004), el riesgo fetal en una gestación gemelar lo imprime corionicidad y amnionicidad, siendo la mortalidad 5 veces superior en gestaciones monocoriales (Sebire et al. 1997, Bhide et al. 2009, NICE 2011).

La corionicidad y la amnionicidad pueden ser determinadas precozmente, evaluando el número de masas placentarias y la inserción de la membrana (Stenhouse et al. 2002). Esta apreciación no es posible realizarla antes de la semana 8, ya que previo a la misma el amnios se encuentra íntimamente adherido al embrión.

Entre las semanas 11⁺⁰ – 13⁺⁶ podremos determinar marcadores de alta precisión (> 99%) para establecer la corionicidad (*figura 2*) (Bessis et al. 1981, Finberg et al. 1992, Sepulveda et al. 1996, Overton et al. 1999, Dias et al. 2011, NICE 2011, SMFM 2013, Khalil et al. 2016a). Estos se basan en la proyección triangular de tejido que se extiende desde la base de la membrana intergemelar, denominado **signo lambda** (presente en gestaciones bicoriales en relación a una gruesa capa de membranas coriónicas fusionadas), o la ausencia del mismo, denominado **signo T** (presente en gestaciones monocoriales). El signo lambda se va perdiendo debido a un adelgazamiento fisiológico de las capas, mostrándose sólo en el 85% de los casos pasada la semana 20.

Figura 2. Signos lambda y T para la identificación de la corionicidad en la gestación gemelar en primer trimestre (Khalil – ISUOG – 2016a)



La discordancia de sexos fetales a partir de la semana 14 también puede considerarse un signo fiable para el diagnóstico de la corionicidad.

Existen marcadores de fiabilidad cuestionable, como el contaje de número de masas placentarias (Khalil et al. 2016a) o el mayor grosor de la membrana en las gestaciones bicoriales (2,0 mm vs. 1,5 mm) (Shen et al. 2006, Bora et al. 2008, Corbett y Shmorgun 2012, Emery et al. 2015).

La posibilidad de error de una determinación tardía llega al 10% de los casos (Carroll et al. 2002, Lee et al. 2006, Simpson 2013). En caso de resultar imposible establecer la corionicidad, la gestación ha de tratarse como un embarazo monocorial (NICE 2011, Khalil et al. 2016a).

1.2.2. Datación, seguimiento y detección precoz de complicaciones

Datación de la gestación monocorial

La datación se realizará entre las 11⁺⁰ y 13⁺⁶ semanas de gestación, y diferirá dependiendo del modo de concepción (Antolin et al, 2019).

A partir de esta primera ecografía cada feto ha de ser nombrado individualmente (A-B), teniendo en cuenta características propias que permitan hacerlo diferenciable del otro (AUU, inserción del cordón, TN, etc). Una vez nombrados, no ha de cambiarse el etiquetado durante los diferentes controles para evitar errores (NICE 2011, NHS 2013, Antolin et al. 2019).

Seguimiento de la gestación monocorial

Debido a las potenciales complicaciones ligadas a los embarazos monocoriales, existe una mayor preocupación y tendencia a la ansiedad por parte de los padres. Por ello, una información precisa y delicada es fundamental para disipar temores innecesarios, recalcando además la importancia de una vigilancia adecuada (Visintin et al. 2011).

Debido a su complejidad, algunas gestantes han de ser referidas a un centro de tercer nivel (monoamnióticas, gestaciones triples o monocoriales complicadas).

Tras la ecografía de primer trimestre, en las gestaciones monocoriales se realizarán ecografías quincenales desde la semana 16, ya que se ha demostrado que una detección precoz de síndrome de transfusión feto-fetal (STFF) y secuencia anemia-policitemia gemelar (TAPS) mejora el pronóstico perinatal (Sueters et al. 2006, Thorson et al. 2011, de Villiers et al. 2013, SMFM 2013, Khalil et al. 2016a). En cada ecografía ha de documentarse para cada feto: biometría fetal, tamaño de las vejigas urinarias, volumen de líquido amniótico (máxima columna vertical en ambas bolsas amnióticas), y flujometría doppler (AUmb a partir de la semana 16, y ACM a partir de la semana 20), además de la discordancia de pesos intergemelar desde la semana 20 de gestación. Se debe realizar cervicometría en semana 20 para establecer qué gestantes presentan un mayor riesgo de prematuridad (Khalil et al. 2016a), siendo opcional su realización en semana 28 y 32 (Antolin et al. 2019).

Algunos autores consideran que la flujometría doppler debería iniciarse en semana 20 y no en semana 16, actitud similar a la establecida por la SEGO (Antolin et al. 2019).

A pesar de una vigilancia fetal estrecha, los embarazos gemelares monocoriales biamnióticos no complicados pueden presentar una tasa de muerte fetal intrauterina (MFIU) del 4,6% de los embarazos y 3,3% de los fetos (Barigye et al. 2005).

Cribado de cromosomopatías

El método de cribado más extendido es el cribado combinado de primer trimestre, empleando el riesgo *a priori* por edad materna, modificado por la translucencia nucal (TN) de ambos fetos y marcadores bioquímicos (β -hCG y PAPP-A, con MoMs

ajustados a la corionicidad) (Madsen et al. 2011). En caso de existir un gemelo evanescente aún visible (CRL > 4 mm), al igual que en gestaciones de orden superior a dos, deberían emplearse para la estimación de riesgo únicamente TN y edad materna (Sankaran et al. 2011, Khalil et al. 2016a).

El riesgo se puede calcular usando la media de las TN de ambos gemelos/TN del mayor (Vandecruys et al. 2005) o el riesgo individual de cada gemelo con su TN y su CRL, y el riesgo final del embarazo será la media de ambos.

Estudios recientes reportan una performance similar para gestaciones monocoriales con respecto a gestaciones únicas (Prats et al. 2014), con una tasa de detección (TD) del 85-90% para una tasa de falsos positivos (TFP) del 5% (Madsen et al. 2011). La TFP puede verse incrementada debido a una mayor TN ligada a fenómenos hemodinámicos como el STFF [por ello tampoco es recomendable el empleo de ductus venoso (DV) e insuficiencia tricuspídea como marcadores secundarios] (Maíz et al. 2009, Antolin et al. 2019).

Aun siendo monocigotas, excepcionalmente podemos encontrar casos de fetos heterocariotípicos o sesquicigotos (Gabbett et al. 2019). Sospecharemos esta situación en caso de malformación discordante, discordancia de TN > 20%, o TN > p95 en uno de los gemelos (Vandecruys et al. 2005, Antolin et al. 2019). En estas situaciones deberíamos ofrecer amniocentesis con punción de ambos sacos amnióticos. Sin embargo, una discordancia biométrica > 10% no justifica estudio genético pero sí una evaluación anatómica precoz (Antolin et al. 2019).

El cribado bioquímico de segundo trimestre presenta un rendimiento menor, recomendándose el doble frente al cuádruple, con una TD del 63% para una TFP del 11% (Garchet-Beaudron et al. 2008, Bender y Dugoff 2018).

La TD de trisomía 21 en caso de test de ADN fetal libre en sangre materna es inferior que en gestaciones únicas para una TFP del 0,05% (98,2% vs 99%). Aún no se puede valorar con precisión su rendimiento para trisomías 13-18 (Gil et al. 2019).

Pruebas invasivas

Las indicaciones son prácticamente superponibles a las que encontramos en gestaciones únicas. Salvo sospecha de heterocariotipo, en el resto de situaciones es

recomendable la punción únicamente de un saco, evitando la punción transmembrana (Antolin et al. 2019).

El riesgo de pérdida fetal antes de la semana 24 ligado a las pruebas invasivas es del 2,88% para biopsia corial y del 2,54% para amniocentesis (Agarwal y Alfirevic 2012).

Conducta ante una malformación discordante

Las malformaciones estructurales son 3-6 veces más frecuentes que en las gestaciones únicas y bicoriales siendo en más de un 80% de los casos discordantes a pesar de ser fetos genéticamente idénticos (Lewi et al. 2008a). Ante la presencia de una malformación discordante, puede plantearse una actitud expectante o una interrupción fetal selectiva, dependiendo de factores como la edad gestacional al diagnóstico, riesgo de complicaciones, severidad de la patología y deseo de los padres (Rustico et al. 2018, Antolin et al. 2019).

En caso de optar por una actitud expectante, los padres han de estar informados de que, en caso de anomalía genética asociada, en más del 99% de los casos el otro gemelo estaría afecto. Además, en caso de muerte espontánea, el riesgo de lesión neurológica del co-gemelo está en torno al 40%.

La interrupción fetal selectiva (realizada mediante coagulación bipolar del cordón, láser intersticial, o ablación por radiofrecuencia) supone la opción más segura para el feto sano, asegurando un 80-90% de supervivencia con < 10% de lesión neurológica, a pesar de una tasa de RPM del 30% (Rossi y D'Addario 2009a, Gaerty et al. 2015)

1.3. Complicaciones generales y específicas de la gestación gemelar monocorial. Terapia fetal intrauterina

1.3.1. Riesgos materno-fetales derivados de la gestación gemelar

La gemelaridad incrementa el riesgo de complicaciones como la prematuridad, anemia, estados hipertensivos del embarazo, muerte fetal intrauterina, hemorragia, instrumentación del parto, cesárea y riesgo de patología perinatal (Powers et al.

1994, NICE 2011). En una gestación gemelar existe un riesgo 2,5 veces superior de mortalidad materna respecto a la gestación única (Victoria et al. 2001, NICE 2011), con una mortalidad perinatal 5 veces superior (Hatkar et al. 1999, Denbow et al. 2000, Gaziano et al. 2000, Sherer et al. 2001) (*tabla 1*).

Tabla 1. Resultado perinatal en las gestaciones únicas y gemelares en función de la corio-
nicidad (Gratacós y Goncè, 2018)

	Gestación única (%)	Gestación bicorial (%)	Gestación monocorial (%)
Malformación mayor	1	1	3
Muerte perinatal	0,5	1-2	3-4
CIR (<p3)	3	10	15
PP < 32 semanas	1	5	10
Lesión neurológica	1	3	15

El riesgo de complicaciones es superior en gestaciones monocoriales, con una mortalidad perinatal global del 11% (Hack et al. 2008a, Lewi et al. 2008a, Gibson et al. 2008). Un estudio prospectivo de 378 embarazos bicoriales y 125 monocoriales concluyó que los gemelos monocoriales presentan un mayor riesgo de parto prematuro (PP) entre las 30-34 semanas de gestación, así como una mayor tasa de bajo peso al nacimiento y necesidad de ingreso en UCI (Leduc et al. 2005).

Muerte fetal intrauterina

La tasa de pérdidas gestacionales del segundo trimestre y muerte fetal intrauterina se incrementa considerablemente según aumenta el número de fetos (única: 5/1.000; gemelar 12,3/1.000, triple o superior: 31,1/1000 (NICE 2011), siendo más elevada en gestaciones gemelares monocoriales monoamnióticas, sobre todo antes de la semana 24 (Ezra et al. 2005, NHS 2013).

Tras la muerte de un gemelo, la mortalidad perinatal y la morbilidad del gemelo superviviente es mayor en los gemelos monocoriales que en los bicoriales, conllevando una mortalidad intrauterina del co-gemelo del 15-41% (Ong et al. 2006, Mackie et al. 2019), un riesgo de alteración neurológica del 24,0-28,5% debido a una exanguinación aguda y un riesgo incrementado de daño renal o intestinal

(Pharoah et al. 2000, Hillman et al. 2011, Blickstein y Perlman 2013, van Klink et al. 2015, Griffiths et al. 2015, Mackie et al. 2019).

En estos casos debemos modificar el seguimiento y la actitud de cara al embarazo, realizando una medición de velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media fetal (VPS-ACM) para descartar anemia al diagnóstico, realizando prueba de neuroimagen a las 4-6 semanas del evento y en semana 30-32 de gestación. El seguimiento neurológico debe prolongarse hasta los dos años de vida (Antolin et al. 2019).

Parto pretérmino

El riesgo de PP es elevado en gestaciones gemelares (hasta el 50%) (NICE 2011), asociando un aumento del riesgo de síndrome de distress respiratorio, parálisis cerebral, hemorragia intracraneal, ceguera y mortalidad perinatal. En gestaciones monocoriales, técnicas como la fetoscopia láser pueden incrementar aún más la prematuridad (Robyr et al. 2005b).

Las estrategias de prevención de parto pretérmino en las gestaciones gemelares han fallado, y no existe evidencia de que las cervicometrías seriadas sirvan realmente para reducir la prematuridad. No obstante, la detección de un cérvix < 25 mm en segundo trimestre en una gestante asintomática multiplica por 9 el riesgo de parto antes de la semana 32 de gestación (To et al. 2006, Roman et al. 2018).

Existen estudios con resultados prometedores en relación al empleo de cerclaje secundario (Li et al. 2019), al empleo de progesterona (Romero et al. 2017) y a la colocación de pesario vaginal (Merced et al. 2019).

Anomalías congénitas mayores

Las anomalías congénitas mayores son más frecuentes en los embarazos gemelares monocoriales (en torno al 6%) (Sperling et al, 2007), siendo consideradas gestaciones de alto riesgo para el desarrollo de defectos cardiacos congénitos, sobre todo en presencia de STFF (Lopriore et al. 2007c, Lewi et al, 2013, Petit et al. 2013, Emery et al. 2015). Se cree que los desequilibrios en el balance neto de transfusión intergemelar durante la etapa embrionaria pueden explicar al menos una parte de

este incremento de anomalías cardíacas y cerebrales observadas en este tipo de gestaciones.

Complicaciones maternas

En las gestaciones gemelares se ve incrementada la morbimortalidad materna, debido a la confluencia de diversos factores:

- Mayor descarga hormonal: mayor masa placentaria e incremento en la unidad feto-placentaria.
- Cambios cardiovasculares: aumento de frecuencia cardíaca y volumen sistólico (Wong et al. 2002).
- Estados hipertensivos del embarazo: mayor riesgo de hipertensión gestacional y preeclampsia, con una mayor incidencia de edema pulmonar por el aumento de volumen plasmático y la mayor tendencia al vasoespasmo (Campbell y MacGillivray 1999).
- Cambios hematológicos: incremento del volumen plasmático (hemodilución).
- Cambios gastrointestinales: mayor riesgo de emesis gravídica y colestasis intrahepática del embarazo.
- Cambios en el tracto urinario: mayor riesgo de infección del tracto urinario.
- Hemorragia: mayor riesgo de hemorragia postparto e incremento en el porcentaje de inserción velamentosa de cordón (x6-9) y vasa previa.

1.3.2. Complicaciones específicas de la gestación gemelar monocorial

Los embarazos gemelares monocoriales se encuentran expuestos a complicaciones específicas derivadas de las anastomosis vasculares intergemelares: STFF, crecimiento intrauterino restringido selectivo (CIRs), TAPS, y perfusión arterial reversa gemelar (TRAP) (Kilby y Bricker, 2016).

1.3.2.1. Síndrome de Transfusión Feto-Fetal (STFF)

Concepto y epidemiología

En una gestación gemelar monocorial normal existen vasos comunicantes (anastomosis) que discurren a través del lecho placentario común (Denbow et al. 2000,

Couck y Lewi 2016), conectando la circulación de ambos fetos. Esta comunicación puede llevarse a cabo a través de anastomosis arterio-venosas (AV) (profundas, funcionalmente se comportan como un cotiledón compartido entre ambos gemelos) (Bajoria et al. 1995), arterio-arteriales (AA) y veno-venosas (VV) (superficiales) (Robertson et al. 1983, Machin et al. 1996a). En las anastomosis AV el flujo de sangre es unidireccional, y viaja de la arteria a la vena, recibiendo sangre arterial de un gemelo y suministrando drenaje venoso bien oxigenado al otro. Las anastomosis AA y VV presentan un flujo bidireccional dependiente del gradiente de presión vascular intergemelar. La mayoría de las gestaciones gemelares monocoriales poseen únicamente una anastomosis AA; las anastomosis VV son menos usuales, encontrándose en aproximadamente un 25% de las placentas monocoriales.

Dependiendo del número y del tipo de anastomosis existentes, este intercambio de sangre entre ambos fetos puede ser balanceado o desbalanceado. Habitualmente, el intercambio de sangre mediante anastomosis AV entre ambos fetos se encuentra balanceado gracias a la existencia de anastomosis AA y VV (Umur et al. 2002); en especial las anastomosis AA parecen tener un especial papel protector (Taylor et al. 2000a).

El STFF ocurre por tanto cuando este intercambio de sangre es asimétrico, resultando en un feto donante y en otro receptor de volumen. En este caso, la transfusión a través de anastomosis AV profundas no es adecuadamente compensada por las anastomosis AA y VV superficiales (Wee et al. 2007, Hack et al. 2008c, Inklaar et al. 2014). Descrita ya en 1900 (Schatz 1900), esta complicación aparece en un 9-10% de las gestaciones monocoriales, con una mortalidad superior al 80% (73-100%) en ausencia de tratamiento (Duncan et al. 1997, Berghella et al. 2001, Lewi et al. 2008a, Sarais et al. 2016).

Actualmente no se conoce ninguna variable fetal o materna que identifique a los pacientes con riesgo de progresión, siendo infructuosas las investigaciones que se iniciaron en relación al número de anastomosis AA (Hack et al. 2009a).

Clínica, diagnóstico y estadificación

Clínica

Esta entidad supone un problema de discordancia de volúmenes y no un problema de discordancia de hemoglobina. Se produce una transfusión neta de sangre hacia el gemelo receptor, ocasionando en el donante una hipovolemia progresiva, exponiendo al feto a hipoperfusión renal que conlleva oliguria y oligohidramnios (Lutfi et al. 2004, Lopriore et al. 2005a).

El feto donante responde aumentando la producción y liberación de renina, y por tanto de angiotensina II, incrementando el oligohidramnios por vasoconstricción renal (Mathieu-Caputo et al. 2000, Galea et al. 2008).

En el receptor, la sobrecarga de volumen da lugar a una distensión atrial, estímulo para la liberación de péptido natriurético atrial, que disminuye la reabsorción tubular y empeora el polihidramnios de este feto; intervienen además otros factores vasoactivos como la endotelina 1 (Bajoria et al. 1999, Galea et al. 2008). La renina producida por el donante es transferida en parte a través de las anastomosis AV al receptor, resultando en una hipertensión arterial (Mathieu-Caputo et al. 2000, Kilby et al. 2001, Mathieu-Caputo et al. 2005). Esta hipertensión mantenida ocasiona una hipertrofia miocárdica (Karatza et al. 2002, Bajoria et al. 2005), más marcada en el ventrículo derecho apareciendo insuficiencia tricuspídea progresiva (Barrera et al. 2005, Rychik et al. 2007). La disfunción ventricular sistólica se considera un signo tardío de hipertensión fetal (Raboisson et al. 2004, Rychik et al. 2007, Van Mieghem et al. 2010a, Moon-Grady et al. 2011). Esta situación aumenta el riesgo de efectos cardiovasculares a largo plazo en el feto receptor (Van Mieghem et al. 2010a, Martins et al. 2012).

Diagnóstico

El desbalance en el intercambio sanguíneo entre los fetos presenta expresividad ecográfica, con una clara relación con la secuencia etiopatogénica de la enfermedad (Taylor et al. 2002a, Antolin et al. 2019):

- Feto donante: oligohidramnios más o menos marcado [columna máxima vertical (CMV) ≤ 2 cm], asociado a una progresiva ausencia de visualización de la vejiga relacionada con la oliguria.
- Feto receptor: polihidramnios (CMV ≥ 8 cm antes de la semana 20, ≥ 10 cm a partir de la semana 20, o bien 8 cm independientemente de la edad gestacional) (Senat et al. 2004), con vejiga urinaria visible. Puede desarrollarse finalmente ascitis e hidrops fetal.

La flujometría doppler refleja además estas alteraciones hemodinámicas (Antolin et al. 2019):

- Feto donante: flujo telediastólico ausente o reverso en AUmb (hipovolemia).
- Feto receptor: flujo reverso en DV, vena umbilical pulsátil (hipervolemia).

Podemos complementar el estudio mediante la imagen doppler tisular o el estudio de la imagen de vector de velocidad (Ho et al. 2006, Zhang et al. 2008, Willruth et al. 2011, Mor-Avi et al. 2011, Rychik et al. 2012, Zhao et al. 2012, Taylor-Clarke et al. 2013). Aunque es el ventrículo derecho el que sufre un deterioro más temprano (Lachapelle et al. 1997, Fesslova et al. 1998, Karatza et al. 2002, Rychik 2004), desde estadios iniciales podemos observar cambios en el grosor de la pared del ventrículo izquierdo del feto receptor, así como un aumento del índice de rendimiento miocárdico (*Myocardial Performance Index* en inglés) (Michelfelder et al. 2007, Van Mieghem et al. 2010b, Taylor-Clarke et al. 2013).

Actualmente no existe ningún factor en primer trimestre con capacidad de predecir el STFF, pero parece tener cierta relación con la discordancia de CRL, DV con onda a reversa o la presencia de una TN $> p95$ (Antsaklis et al. 2013, Mackie et al. 2018), aunque los estudios realizados al respecto no arrojan resultados significativos (Kagan et al. 2007, Memmo et al. 2012).

Estadificación

La estadificación se basa en la escala propuesta por Quintero en 1999 (*tabla 2*) (Quintero et al. 1999). Sin embargo, esta escala no refleja la progresión de la enfermedad ya que hasta en un 50% de los casos puede debutar como un estadio III, y en un 5% de los casos como un estadio IV. Además, el estadio III incluye dos

entidades diferentes, el III-D (insuficiencia placentaria en feto donante con alteraciones en AUmb) y III-R (sobrecarga en feto receptor con alteraciones en DV y vena umbilical). Su valor pronóstico es limitado.

Tabla 2. Sistema de estadificación de Quintero

Estadio de Quintero	Hallazgos ecográficos
I	Polihidramnios (CMV \geq 8 cm) en bolsa amniótica del feto receptor
	Oligohidramnios (CMV \leq 2 cm) en bolsa amniótica del feto donante, con vejiga visible
II	Estadio I + vejiga no visible
III	Estadio II + alteración doppler asociada: flujo telediastólico ausente o reverso en arteria umbilical, flujo pulsátil en vena umbilical, flujo reverso en ductus venoso
IV	Hidrops fetal
V	Muerte de uno o los dos fetos

Posteriormente en 2008, Murakoshi subclasifica el estadio III de Quintero en función de la visibilidad o no de la vejiga (Murakoshi et al. 2008). Cuando el estadio III se acompaña de una vejiga visible existe una incidencia significativamente mayor de anastomosis AA y muerte fetal intrauterina que la forma clásica.

Para una clasificación específica de la gravedad cardiovascular, Rychik et al. proponen el sistema de gradación CHOP (Rychik et al. 2007, Shah et al. 2008). Este sistema ha recibido críticas en relación al valor pronóstico, y a la dificultad de empleo en un entorno clínico al uso (Stirnemann et al. 2010).

Intervención fetal y tratamiento

Necesidad de tratamiento y alternativas terapéuticas

La evolución natural en ausencia de tratamiento del STFF es hacia la pérdida de ambos fetos en torno al 90% de los casos, asociando una morbilidad neurológica $>$ 50% en los fetos supervivientes (Berghella et al. 2001, Lewi et al. 2008a). Esta evolución es especialmente notable en los estadios III y IV, ya que en estadio I se han documentado tasas de regresión espontánea de hasta el 75% (Hecher et al. 2000, SMFM Clinical Guide 2013).

En los últimos 30 años han surgido diferentes alternativas, proponiéndose la realización de feticidio selectivo, septostomía y amniorreducción (asociada o no a indometacina) (Saade et al. 1998, Taylor et al. 2002b, Senat et al. 2004, Roberts et al. 2008, Lewi et al. 2012).

La realización de amniorreducciones seriadas supuso el gold estándar en la década de los 80 (Elliott et al. 1991, Saunders et al. 1992). No obstante, las amniorreducciones en serie se asocian con tasas de mortalidad de hasta el 60%, una mediana de edad gestacional en el momento del parto alrededor de las 28 semanas y hasta el 50% de deterioro grave del desarrollo neurológico en los supervivientes (Roberts et al. 2008). El riesgo de RPM tras el parto por procedimiento es del 15%, con una supervivencia de al menos un feto del 55-65%. A día de hoy se considera un tratamiento sintomático y no etiológico de la enfermedad. (Antolin et al. 2019).

Fetoscopia láser

Orígenes

La coagulación láser selectiva fetoscópica (FLOC) surge de manos de De Lia (1990). La técnica original suponía una aproximación laparotómica, siendo el abordaje mínimamente invasivo ecoguiado aportado por Ville et al. (Ville et al. 1995, Ville et al. 1998). La técnica tuvo una gran aceptación siendo validada por dos ensayos clínicos randomizados, los cuales tuvieron que terminar antes de lo previsto debido a que los datos preliminares mostraban una supervivencia significativamente superior en los fetos sometidos a fetoscopia láser respecto a la realización de amniorreducciones seriadas (Ville et al. 1995, De Lia et al. 1995). Estudios posteriores confirmaron los beneficios de la técnica (De Lia et al. 1999, Rossi et al. 2008) (*tabla 3*), siendo el ensayo clínico aleatorizado realizado por el grupo Euro-fetus el que la establece como primera línea de tratamiento (Senat et al. 2004).

Tabla 3. Fetoscopia láser vs amniorreducciones seriadas en STFF (Rossi et al. 2008)

Resultado	Láser (%)	Amniorreducción (%)
Supervivencia global	57-77	38-81
Supervivencia de al menos uno de los gemelos	75-87	9-49
Muerte neonatal	4-12	14-39
Daño cerebral	2-33	18-83

Técnica

El procedimiento se basa en la introducción ecoguiada de un fetoscopio de 2, 3, ó 3,5 mm en la cavidad amniótica del receptor a través de un trócar generalmente de 3,3 mm, bajo anestesia general o local. Permite, por tanto, visualizar y coagular los vasos que cruzan el ecuador vascular placentario mediante láser pulsado (30-50 W), separando dos regiones funcionalmente diferentes de la placenta (*figura 3*) (Senat et al. 2004, Roberts et al. 2014).

También se emplean fetoscopios de 1,3 mm para gestaciones menores a 20 semanas. Habitualmente se emplean fetoscopios rectos rígidos cuando la placenta es posterior, y fetoscopio curvo semirrígido cuando la placenta es anterior. Se introduce posteriormente una fibra láser de 600 μ m a través del canal, empleándose láser de neodimio itrio-aluminio-granate (Nd:YAG) o láser de diodo (semiconductor) (Sago et al. 2018). El procedimiento culmina con un amniodrenaje (De Lia 1996, Hechet et al. 1999).

Existen 55 pasos individualizables en la técnica, aspecto a tener en cuenta a la hora de desarrollar sistemas de entrenamiento (Peeters et al. 2015a, Wataganara et al. 2018).

Recientemente se ha recomendado la realización una dicorionización láser tras la coagulación selectiva de las anastomosis (técnica Solomon) a fin de mejorar el

Figura 3. Representación sistemática de la fetoscopia láser realizada para el tratamiento de STFF (Sago et al. 2018)

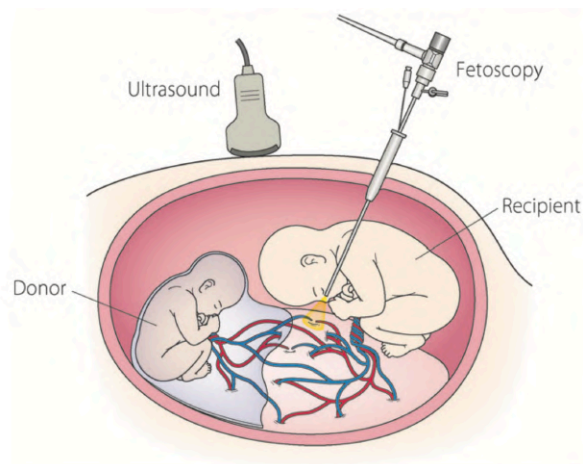
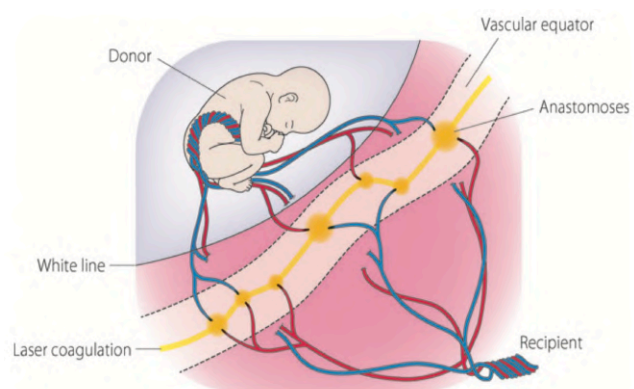


Figura 4. Representación sistemática de técnica Solomon I (Sago et al. 2018)



pronóstico al disminuir la tasa de TAPS post-láser (ver apartado TAPS) (Baschat et al. 2013, Ruano et al. 2013, Slaghekke et al. 2014, Dhillon et al. 2015) (*figura 4*).

En los últimos años se ha intentado automatizar la técnica, y emplear instrumental mecatrónico comanipulado con control remoto asociando un brazo robótico, aportando un plus de destreza y estabilidad (Dwyer et al. 2017, Vasconcelos et al. 2018).

Edad gestacional

La fetoscopia láser se realiza habitualmente entre las 16 y 26 semanas (Senat et al. 2004, Rossi et al. 2008, Sago et al. 2010, Sago et al. 2018). La mayoría de los centros limitan por tanto la realización de la técnica a las 26 semanas de gestación ligado a la viabilidad fetal, al calibre de los vasos y a la turbidez del líquido (Gratacós et al. 2000, Lewi et al. 2007, Sago et al. 2010, Sago et al. 2018).

Aunque algunos investigadores han informado de la realización de fetoscopia láser para STFF después de las 26 semanas de gestación con buenos resultados (Middeldorp et al. 2007, Valsky et al. 2012, Baud et al. 2013, Nakata et al. 2016), todavía hay poca evidencia para respaldar la viabilidad y eficacia de la técnica por encima de esta edad gestacional.

Seguimiento y finalización de la gestación

Se recomienda un seguimiento semanal durante las dos primeras semanas tras la intervención, valorando doppler, líquido amniótico y vejigas urinarias. Posteriormente, el seguimiento se realizará de forma quincenal. A día de hoy no hay evidencia que sustente la realización RM fetal en todos los casos en semana 30 de gestación. La finalización la gestación se realizará en semana 36 en caso de supervivencia de ambos fetos (Antolin et al. 2019).

Resultados

La tasa de anastomosis residual reportada varía del 4% al 33 (Zhao et al. 2014), las cuales pueden conducir a transfusiones crónicas (TAPS), sobre todo las de menor calibre ubicadas a 2 cm del borde placentario (Baschat et al. 2013).

En 2010 el grupo de Ahmed publica un metaanálisis en el que se establece un 80% de probabilidad de obtener al menos un recién nacido vivo tras la realización de la fetoscopia láser, con una morbilidad neurológica inferior al 5% (Ahmed et al. 2010). No obstante, teniendo en cuenta las complicaciones relacionadas con la prematuridad asociada a estos neonatos, la supervivencia neonatal ajustada se encontraría en torno al 50-70% (Simpson 2013).

El estudio Eurofetus estima una supervivencia del 56% a los 6 meses de vida (Senat et al. 2004) comparable a los datos referidos por otros grupos (Kweon et al. 2019). Un metaanálisis reciente que combina datos procedentes de 34 estudios, con un total de 3.868 gestaciones monocoriales que recibieron tratamiento con fetoscopia láser, establece una supervivencia perinatal media de ambos gemelos del 52% y al menos de un gemelo del 81% (Akkermans et al, 2015).

Esta supervivencia ha ido paulatinamente en aumento debido a la mayor experiencia de los grupos, estableciéndose la competencia en 20-60 procedimientos, de ahí la relevancia de la centralización de casos y el entrenamiento en simulación (Morris et al. 2010, Papanna et al. 2011, Peeters et al. 2015a, Peeters et al. 2015b, Akkermans et al. 2015, Diehl et al. 2017).

A pesar de toda la evidencia existe aún controversia en cuanto a la realización de fetoscopia láser en estadio I de Quintero, debido a la posibilidad de regresión espontánea o no progresión de la enfermedad ya descrita (Khalil et al. 2016b). Algunos grupos abogan por un manejo conservador, ya que existen revisiones que ofrecen resultados similares al manejo activo (86% supervivencia en manejo expectante, 77% tras amniorreducción y 85% tras fetoscopia láser) (Rossi y D'Addario 2013). Una revisión sistemática reciente acerca de los resultados de fetos con STFF estadio I mostró que la tasa de supervivencia para ambos gemelos y al menos un gemelo fue del 70% y 87% para el manejo expectante, 67% y 86% para amniorreducción, y 54% y 82% para fetoscopia láser (Khalil et al. 2016b). No obstante, con los avances en la técnica, a día de hoy la supervivencia para ambos gemelos y al menos uno sería en torno al 70% y 90% para la fetoscopia láser (Sago et al. 2018). Además, aunque los resultados respecto al manejo expectante sean superponibles, la fetoscopia láser ofrece un tratamiento etiológico de la enfermedad, y con el manejo expectante gran parte de los fetos evolucionarán a un estadio II, con peor pronóstico asociado, según datos ofrecidos por el *North American Fetal*

Therapy Network (Emery et al. 2016). Por eso es razonable recomendar el empleo de fetoscopia láser en fetos afectados de STFF estadio I a menos que futuras investigaciones demuestren una desventaja frente al manejo expectante. Algunos autores proponen, no obstante, tratarlos con láser solo en casos con polihidramnios sintomático, longitud cervical (LC) acortada o signos ecocardiográficos de cardiomiopatía en el feto receptor (Antolin et al. 2019).

El tratamiento mediante fetoscopia láser también es controvertido en los casos en los que el STFF se asocia a una restricción severa del crecimiento del gemelo donante, siendo discutible su eficacia frente a la oclusión de cordón. En un reciente estudio realizado sobre 371 gestaciones monocoriales afectas de STFF con CIRs severo del donante se encontró una supervivencia global del 60% para el feto donante, siendo superior cuando la discordancia es menor del 35%. Por tanto, la fetoscopia láser parece una alternativa con mejores resultados frente a la oclusión de cordón (Gabby et al. 2020).

Prevención de prematuridad

En torno al 41% de los fetos tratados mediante fetoscopia láser nacerán antes de la semana 32 de gestación (Skentou et al. 2001). La cervicometría previa a la fetoscopia láser resulta un factor independiente de riesgo de prematuridad (Yamamoto et al. 2005); aun así, la tasa de prematuridad en mujeres con cérvix largos sigue siendo elevada (Robyr et al. 2005b, Crombeholme et al. 2007). El polihidramnios puede resultar en un aumento de la presión intrauterina y por tanto constituirse como un factor contributivo a tal acortamiento (Engineer et al. 2008).

Salomon y colaboradores proponen inicialmente la realización de cerclaje emergente en casos de LC inferior a 15 mm tras la realización de fetoscopia láser (Salomon et al. 2008), beneficio que ha sido posteriormente cuestionado (Papanna et al. 2012). Además, hay estudios que concluyen que la edad gestacional al parto no se ve afectada por la LC post-láser (Finneran et al. 2016).

La colocación del pesario cervical podría constituir una opción para reducir la prematuridad. Mediante el ensayo PECEP LASER, Rodó y colaboradores pretenden dar luz a esta disyuntiva; actualmente se encuentra en fase de reclutamiento (Rodó et al. 2017).

La RPM es una complicación común tras la fetoscopia láser, con una incidencia a los 7 y 28 días post-láser entre 3,9–6,0% y 7,7–9,0% respectivamente (Senat et al. 2004, Sago et al. 2010, Chalouhi et al. 2011). Algunos autores sitúan la tasa global de RPM tras fetoscopia láser en el 39%, a una edad gestacional media de 27⁺² semanas (Snowise et al. 2017). En un estudio prospectivo realizado sobre 203 gestantes sometidas a fetoscopia láser se encontró una tasa global del 39% de RPMP, de las cuales en el 48% de los casos ocurrió de forma espontánea (no electiva o inducida), relacionándose con la longitud cervical previa al procedimiento (Malshe et al. 2017). El periodo de latencia tras la fetoscopia suele ser de dos semanas (Snowise et al. 2017). La separación de la membrana corioamniótica post-láser (20%) se asocia a RPM antes de la semana 28 (Papanna et al. 2010, Egawa et al. 2013).

Seguridad

Aparte de la RPM y la prematuridad, se incluyen otras posibles complicaciones:

- Exitus precoz del receptor por sobrecarga cardiaca o del donante por insuficiencia placentaria.
- Hipertrofia miocárdica del receptor y/o obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho.
- No resolución del STFF (8-10%), STFF reverso o aparición de TAPS.
- Lesión neurológica.
- Isquemia de extremidades.
- Insuficiencia renal en el donante.
- Síndrome de Mirror (Brandão et al. 2016).
- Anomalías intestinales (Tan et al. 2018).

Sago et al. reportan una incidencia de complicaciones del 10,7% sobre 150 procedimientos realizados, encontrando un 6,0% de complicaciones mayores (DPPNI, embolismo de líquido amniótico y síndrome de Mirror) y un 4,8% de complicaciones menores (fuga de líquido amniótico intraperitoneal y sangrado de pared uterina) (Sago et al. 2018).

La fetoscopia láser puede tener un efecto protector en la función renal de los fetos afectados de STFF. En un estudio realizado en 2017 sobre 312 gestaciones monocoriales se encontró una menor tasa de disfunción renal a corto plazo en fetos

sometidos a fetoscopia láser en relación a los manejados de forma conservadora (Verbeek et al. 2017).

Complicaciones vasculares a largo plazo

En diferentes estudios se ha encontrado una mayor rigidez vascular en la arteria braquial en fetos donantes, siendo un factor independiente de riesgo de hipertensión arterial (Cheung et al. 2000, Gardiner et al. 2003, Vlachopoulos et al. 2010).

Oclusión de cordón

Existen una serie de circunstancias donde plantearemos la oclusión del cordón (Antolin et al. 2019):

- Afectación del SNC mediante técnica de imagen en uno de los fetos o estadio preterminal.
- Defecto congénito discordante asociado.
- Dificultad técnica para la práctica de un láser.

La oclusión de cordón puede realizarse mediante coagulación bipolar o ablación por radiofrecuencia, con resultados ligeramente superiores de la primera (Roman et al. 2010, Bebbington et al. 2010).

La supervivencia del co-gemelo se sitúa entre el 85 y el 90%. Hay que tener en cuenta además complicaciones como la RPM (21-38%) o el PP (33-36 sem) (Robyr et al. 2005c, Lewi et al. 2006, Johnson et al. datos no publicados).

En un estudio de cohortes realizado entre 2000 y 2014 en el hospital de Leiden (Países Bajos) en un 51,1% de los casos se realizó oclusión de cordón debido a la dificultad para realizar fetoscopia láser, en un 38,3% debido a complicaciones fetales, y en un 10,6% debido a la preferencia de la familia de su realización frente a la fetoscopia láser (Spruijt et al 2018).

1.3.2.2. Crecimiento Intrauterino Restringido (CIR) selectivo

Concepto, epidemiología y etiología

La restricción del crecimiento intrauterino (CIR) implica un crecimiento fetal menor a su potencial de crecimiento (crecimiento esperado). Este es un concepto difícilmente aplicable a la práctica habitual, ya que el potencial de crecimiento individual de cada feto, incluso en gestaciones únicas, es desconocido. Por ello, desde hace dos décadas, los fetos CIR son definidos en relación a su situación respecto a la normalidad estadística para una edad gestacional dada. En este caso, son considerados fetos CIR aquellos que presentan un percentil de peso inferior al 10 para su edad gestacional (Hadlock et al. 1991). Esto supone un 3-10% de las gestaciones únicas (Lin et al. 1998), un 9,1% de las gestaciones gemelares en general, y un 9,9% de las gestaciones monocoriales en particular (Ananth et al. 1998), aunque algunos estudios elevaron la cifra hasta el 25%, quizá por la ausencia de distinción entre CIRs y STFF (Björö et al. 1985, Gaziano et al. 2000, Quintero et al. 2001).

La restricción del crecimiento en una gestación monocorial afecta habitualmente sólo a uno de los fetos, y este fenómeno es conocido como crecimiento intrauterino restringido selectivo (CIRs). Los gemelos monocoriales presentan el doble de riesgo de desarrollar una discordancia significativa de pesos y CIRs con respecto a las gestaciones bicoriales (Hanley et al. 2002, González-Quintero et al. 2003).

La prevalencia de CIRs (con el criterio prenatal establecido de un PFE < p10 para uno de los gemelos) se sitúa entre el 10 y 15% de las gestaciones monocoriales (Lewi et al. 2003, Acosta-Rojas et al. 2007, Ortibus et al. 2009); sin embargo, la prevalencia de gemelos monocoriales con una discordancia de peso al nacer de más del 25% se sitúa entre el 11,3-19% (Ortibus et al. 2009, Valsky et al. 2010).

Esta alteración se debe a un reparto asimétrico de la placenta (Hecher et al. 1999, Lewi et al. 2008b). Para explicar este fenómeno Quintero y colaboradores introducen el concepto de territorio placentario individual, definido como la masa placentaria individual dividida por la masa placentaria total (Quintero et al. 2005).

La asignación no equitativa de blastómeros y la inserción del cordón puede también tener un rol en el desarrollo del proceso (Machin 1996b, Machin 1997, Victoria et al. 2001, Matijevik et al. 2002, González-Quintero et al. 2003, Yonetani et al. 2015).

Aquellos casos con una asimetría placentaria mayor y con pocas comunicaciones vasculares serán los más severos, debido al menor aporte de sangre oxigenada al feto CIR (Valsky et al. 2010, Bennasar et al. 2018). Pero estas anastomosis conectan sistemas con diferente volumen y presión, aumentando por tanto la mortalidad intrauterina y el riesgo de lesiones hipóxico-isquémicas en ambos fetos (Inkelaar et al. 2014, Khalil et al. 2019).

Diagnóstico y clasificación

Se han empleado muchos parámetros para definir la existencia de CIRs, como la diferencia intergemelar en relación a diámetro biparietal (Leveno et al. 1979), circunferencia cefálica, circunferencia abdominal (CA) (Barnea et al. 1985, Vanderheyden et al. 2005), longitud femoral (Storlazzi et al. 1987), longitud de húmero, y la diferencia en la relación sístole/diástole en la flujometría doppler de la arteria umbilical.

Otros autores estudiaron la diferencia de pesos al nacimiento (O'Brien et al. 1986). Sin embargo, la diferencia de pesos detectada intraútero por sí misma no permite realizar el diagnóstico de CIRs.

La distinción entre CIRs y STFF en algunos casos puede ser compleja, llegando a coexistir ambas entidades hasta en un 50% de los casos de STFF (Russell et al. 2007). Cuando se realiza el diagnóstico de STFF, la restricción del crecimiento sobreañadida aparece en el 85% de los casos en el feto donante, 7% de los casos en el feto receptor, y en un 14% de los casos en ambos fetos (Russell et al. 2007). Hemos de tener en cuenta que siempre que una gestación monocorial cumpla criterios de STFF y CIR, el diagnóstico que prevalecerá será el de STFF.

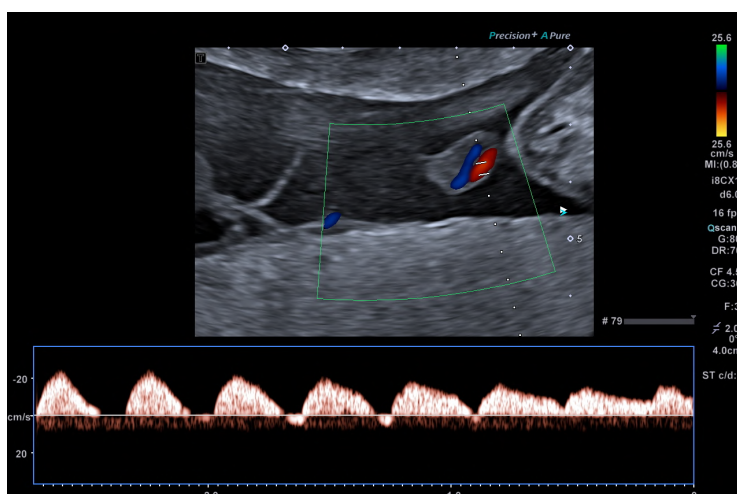
Podemos definir un feto con CIRs como aquel que presenta (Khalil et al. 2019b, Antolin et al. 2019):

- PFE por ecografía de uno de los fetos < p3 como criterio único.
- En los casos con PFE > p3, se deberán cumplir dos de los siguientes 3 criterios:
 - PFE del feto CIR < p10 o circunferencia abdominal (CA) < p10.
 - Diferencia del PFE o CA $\geq 25\%$ [calculada en base a la fórmula (PFE o CA mayor - PFE o CA menor) $\times 100$ / PFE o CA mayor].
 - IP AUmb del CIR > p95.

Las diferentes conexiones vasculares determinan varios patrones en la flujometría doppler de la arteria umbilical, estableciendo tres tipologías de CIRs en relación a la morfología de la onda:

1. Tipo I: flujo telediastólico presente en la arteria umbilical. Habitualmente, con presencia de anastomosis AV normales, y anastomosis AA posibles, de pequeño tamaño.
2. Tipo II (AREDF): flujo telediastólico persistentemente ausente o reverso en la arteria umbilical. Presencia de anastomosis AV escasas y pequeñas, con rara presencia de anastomosis AA.
3. Tipo III (iAREDF): flujo telediastólico ausente o reverso de forma intermitente en la arteria umbilical (*figura 5*). Presencia de al menos una anastomosis AA de gran tamaño (> 2 mm).

Figura 5. Flujo telediastólico intermitente en arteria umbilical (imagen propia)



En los casos en los que la inserción de los cordones se encuentra próxima, puede identificarse un flujo telediastólico reverso intermitente en arteria umbilical pero sin presencia de restricción del crecimiento ni otro signo de patología monocorial. No obstante, es reflejo de un balance hemodinámico inestable entre ambos fetos, y es casi constante la presencia de una anastomosis AA de gran calibre. El pronóstico en estos casos se ve empobrecido (Eschbach et al. 2020).

Pronóstico y tratamiento

El CIRs es una complicación grave, con un riesgo elevado de muerte intrauterina tanto para el feto afecto como para el co-gemelo (Lewi et al. 2008b). Además, en

los fetos supervivientes existe un riesgo elevado de alteración en el neurodesarrollo, sobre todo en los casos en los que encontramos AREDF e iAREDF en la flujometría doppler (Gratacós et al. 2004a, Walker et al. 2008, Baschat 2011).

La tasa de supervivencia del feto CIR tras fetoscopia láser es del 45,5% (5/11), 25% (4/16) y 30,4% (7/23) respectivamente en los estudios más relevantes, mientras que la supervivencia del gemelo no CIR es del 63,6% (7/11), 93,7% (15/16) y 73,9% (17/23) respectivamente (Quintero et al. 2001, Gratacos et al. 2008, Chalouhi et al. 2013). No obstante, la tasa de supervivencia sin tratamiento es superponible a la esperada tras fetoscopia láser, de ahí que su utilidad sea cuestionable en estos casos (Ishii et al. 2011).

El protocolo de la SEGO incluye las opciones de manejo, seguimiento y finalización para cada subtipo (*tabla 4*) (Antolin et al. 2019).

Tabla 4. Seguimiento y finalización de la gestación monocorial con CIRs

	CIRs I	CIRs II (conducta expectante)	CIRs III (conducta expectante)
Biometrías	Cada 2 semanas	Cada 2 semanas	Cada 2 semanas
Flujometría doppler (AUmb, ACM y DV)	IP AUmb normal: cada 2 semanas hasta la semana 26, posteriormente semanal. IP AUmb > p95: semanal desde el diagnóstico.	Semanal. Descartar signos de deterioro fetal inminente: AUmb con flujo reverso DV onda a ausente o reversa	Semanal
Neurosonografía	Semana 30-32 (opcional)	Semana 30-32	Semana 30-32
Ecocardiografía	Semana 32 (opcional)	Semana 32. Valorar disfunción y sobrecarga cardíaca (cardiomegalia, IT)	Semana 32. Valorar disfunción y sobrecarga cardíaca (cardiomegalia, IT)
Finalización	Semana 34-36. Posibilidad de parto vaginal, siempre descartando TAPS y con RCTG continuo	Cesárea electiva. Signos doppler de deterioro y muerte fetal inminente y/o alteración RCTG: semana 28-30 Flujo reverso en AUmb y/o IP DV > p95: semana 30-32 Flujo ausente en AUmb e IP DV < p95, sin signos de disfunción cardíaca: semana 32-34	Cesárea electiva. Discordancia de crecimiento > 35-40%, grandes oscilaciones del flujo en arteria umbilical, AUmb con flujo predominantemente reverso, disfunción cardíaca severa y/o IP DV > p95: semana 30-32 Menor discordancia de pesos, AUmb con flujo predominantemente ausente-presente e IP DV < p95, sin disfunción cardíaca: semana 32-34

Terapia fetal (CIRs II o III): conducta habitual en los casos más severos. Opciones:

- Oclusión de cordón del feto CIR: supervivencia de $\geq 90\%$ del feto con peso adecuado para la EG, sin supervivencia para el feto CIR.
Seguimiento: control a la semana, posteriormente cada dos semanas, neurosonografía o RM a las 4-6 semanas y en semana 32, y finalización electiva a término, siendo posible el parto vaginal.
- Láser de las comunicaciones placentarias: éxito del 85%, con supervivencia del 70-80% del feto con peso adecuado, y 30-40% del feto CIR.
Seguimiento: similar a gestación bicorial, sumando neurosonografía o RM en semana 30-32. Finalización por cesárea en semana 30-34.

En CIRs tipo III existen criterios de riesgo de mal resultado perinatal (Parra-Cordero et al. 2016):

1. Diagnóstico temprano (< 20-22 semanas).
2. Discordancia de peso > 35-40%.
3. Flujo en AUmb del feto CIR predominantemente reverso.
4. Grandes oscilaciones en el flujo telediastólico de la AU.
5. Flujo ausente o reverso en el DV.
6. Signos de disfunción cardíaca moderada-severa en el feto con peso adecuado para la EG.
7. Presencia de hidrops de cualquiera de los dos fetos.

1.3.2.3. Secuencia anemia-policitemia (TAPS)

Concepto, clínica y epidemiología

En algunas ocasiones, en las gestaciones gemelares monocoriales se encuentran anastomosis AV de pequeño tamaño y en escasa cantidad, dando como resultado una transfusión crónica, con una importante diferencia de hemoglobina intergemelar. Ocasiona, por tanto, una situación de anemia en el feto donante y una policitemia en el feto receptor, sin discordancia de líquidos, denominándose Secuencia Anemia-Policitemia gemelar [en inglés *Twin Anemia Polycythemia Sequence (TAPS)*]. La enfermedad fue descrita por primera vez en 2005 (Robyr et al. 2006), pero no fue hasta 2007 cuando adquiere el nombre definitivo (Lopriore et al. 2007a).

Esta complicación puede debutar de forma espontánea o tras realización de láser terapéutico frente a STFF. La aparición de TAPS pos-tláser puede considerarse como un fracaso terapéutico, ya que el objetivo de la intervención es la dicorionización completa, y por tanto la división de las circulaciones fetales (Robyr et al. 2006, Lewi et al. 2006). Paradójicamente, la incidencia de TAPS post-láser parece superior en aquellas gestaciones con menos anastomosis (Donepudi et al. 2016). La incidencia de la forma espontánea varía del 3-6% de las gestaciones monocoriales (Lopriore et al. 2007a, Lewi et al. 2008a, Gucciardo et al. 2010, Nakayama et al. 2012), siendo del 2-13% tras realización de láser (Robyr et al. 2006, Habli et al, 2009, Tollenaar et al. 2016).

Patogénesis, diagnóstico y clasificación

Patogénesis

La patogénesis se basa en esta angioarquitectura única, debido a que las anastomosis AV de pequeño calibre permiten una transfusión escasa pero continua del feto donante al feto receptor, lo que progresivamente condiciona una discordancia de hemoglobina (Lopriore et al. 2007b, Lopriore et al. 2008). El papel de la disfunción hormonal no está claro en estos casos, (Habli et al. 2009). El flujo sanguíneo a través de estas anastomosis en casos de TAPS post-láser se ha estimado en 5-15 ml/día (Lopriore et al. 2007b, Lopriore et al. 2009b).

Diagnóstico

A diferencia también del STFF, el diagnóstico del TAPS puede ser pre o postnatal (Slaghekke et al. 2009).

Criterios prenatales

La condición suele debutar por encima de las 26 semanas de gestación (Antolin et al. 2019). El diagnóstico fetal se basa en el estudio doppler de la ACM, encontrando una VPS anormal y discordante entre ambos fetos (Oepkes et al. 2006, Robyr et al. 2006, Lopriore et al. 2007a, Slaghekke et al. 2009).

Recientemente se han actualizado los criterios diagnósticos mediante el acuerdo de un panel internacional de expertos mediante proceso Delphi (*tabla 5*), donde se

establece como diagnóstico una VPS ACM > 1,5 MoMs para el feto donante y < 0,8 MoMs para el receptor, o bien una diferencia intergemelar > 1,0 MoMs. Los criterios postnatales mantienen el mismo rango. No hubo acuerdo a la hora de establecer un corte para realizar tratamiento prenatal (Khalil et al. 2019a). Para la anemia en el donante, la sensibilidad fue del 94% y la especificidad del 74% y, para la policitemia en el receptor, la sensibilidad fue del 97% y la especificidad del 96% (Slaghekke et al. 2015). En el protocolo de la SEGO el corte para el diagnóstico en el feto receptor se establece en 1.0 MoMs (Antolin et al. 2019).

También en 2019, el grupo holandés establece una diferencia delta de 0,5 MoMs para el diagnóstico de estadio 1, y 0,7 MoMs para el estadio 2, ambos sin signos de compromiso fetal (Tollenaar et al. 2019). Otros estudios recientes apuntan a que una diferencia de 0,373 MoMs ya es altamente predictiva de una diferencia de Hb intergemelar de 7,25 gr/dL al nacimiento (Tavares de Sousa et al. 2019).

Tabla 5. Criterios prenatales y postnatales de TAPS (Khalil et al. 2019a)

Criterios prenatales	Criterios postnatales
VPS-ACM > 1,5 MoM en el donante + VPS-ACM < 0,8 MoM en el receptor	Diferencia de hemoglobina interfetal > 8,0 gr/dl y al menos uno de los siguientes:
Diferencia intergemelar > 1,0 MoM	<ul style="list-style-type: none"> • Ratio de reticulocitos > 1,7 • Placenta con anastomosis AA única de pequeño tamaño (< 1 mm).

En casos de TAPS post-láser no es infrecuente encontrar cómo el feto inicialmente donante se vuelve policitémico, mientras que el feto inicialmente receptor se vuelve progresivamente anémico. De hecho, hay series de casos donde se pone de manifiesto que es ésta la situación más frecuente (77%) (Yamamoto et al. 2005, Robyr et al. 2005a, Robyr et al. 2006, Lewi et al. 2006).

Criterios postnatales

Se basan en la detección de anemia en el neonato donante y policitemia en el receptor. Los valores de corte para el diagnóstico, al igual que en vida fetal han sido puestos en entredicho. Además, el establecer puntos fijos de corte al nacimiento, aunque tiene evidentes ventajas a nivel práctico, adolece de no tener en cuenta la edad gestacional al parto y el incremento lineal de la concentración de

hemoglobina fetal durante la gestación (Nicolaidis et al. 1989, Jopling et al. 2009). Estos valores han variado desde la concentración de Hb < 11 gr/dL en el gemelo anémico y una concentración de Hb > 20 gr/dL en el gemelo policitémico (Lewi et al. 2010), Hb < p5 en el neonato donante (Lopriore et al. 2007a), hasta el actualmente más empleado considerándose una diferencia de Hb entre ambos neonatos > 8,0 gr/dL, siendo importante el recuento reticulocitario (Lopriore et al. 2005b, Lopriore et al. 2010, Antolin et al. 2019, Khalil et al. 2020).

Clasificación

El grupo de Slaghekke y Lopriore desarrolla una estaficación y clasificación prenatal similar a la previamente realizada por Quintero para el STFF, y una clasificación postnatal basada en la diferencia de Hb intergemelar en día 1 (*tabla 6*).

Tabla 6. Clasificación prenatal y postnatal de TAPS (Slaghekke et al. 2010, Tollenaar et al. 2016)

Estadio antenatal	Prenatal (flujometría doppler)	Postnatal (diferencia de Hb intergemelar)
I	VPS-ACM > 1,5 MoM en el donante + VPS-ACM < 1,0 MoM en el receptor, sin otros signos de afectación fetal.	> 8,0
II	VPS-ACM > 1,7 MoM en el donante + VPS-ACM < 0,8 MoM en el receptor	> 11,0
III	Similar a estadio I y II, pero con signos de compromiso cardíaco en el donante, con un flujo doppler crítico (AUmb con flujo telediastólico ausente o reverso, flujo pulsátil en VU, DV con IP aumentado o flujo reverso).	> 14,0
IV	Hidrops en feto donante	> 17,0
V	Muerte intrauterina de uno o los dos fetos producida por TAPS	> 20,0

Tratamiento y pronóstico. Estudio Solomon

Tratamiento y pronóstico

Los casos de TAPS, aunque con gran heterogeneidad, se presentan habitualmente en un período viable de la gestación, por lo que la mortalidad y morbilidad son mucho más bajas en comparación con el STTF. Existen múltiples opciones terapéuticas que varían entre la conducta expectante, inducción del parto, transfusión intrauterina de eritrocitos (TIUE), feticidio selectivo o fetoscopia láser (Sunagawa et al. 2008, Ishii et al. 2008, Herway et al. 2009, Weingertner et al. 2010).

La TIUE es un tratamiento sintomático no etiológico de la enfermedad, pero puede ocasionar poliglobulia en el receptor; para evitarlo, algunos autores recomiendan la transfusión intraperitoneal (Robyr et al. 2006, Herway et al. 2009).

El único tratamiento etiológico de la enfermedad es la fetoscopia láser, siendo ésta técnicamente más dificultosa, al entrar en la bolsa amniótica de un feto sin polihipidramnios (mayor dificultad para la visualización del ecuador vascular), y la necesidad de coagular anastomosis de un calibre muy inferior a las que pueden encontrarse en el STTF.

No existe evidencia de la ventaja de una conducta sobre otra. Un trabajo reciente analiza 52 TAPS tratados con láser, TIUE o manejo expectante; la supervivencia perinatal fue comparable (94%, 85% y 83%, respectivamente), si bien la morbilidad neonatal (7%, 38% y 24%) y las complicaciones hematológicas (0%, 72% y 52%) fueron menores para el grupo tratado mediante láser (Slaghekke et al. 2014, Antolin et al. 2019).

Aunque con poca evidencia, se recomienda la finalización en semana 32-34 previa maduración pulmonar fetal (Antolin et al. 2019).

Estudio Solomon

Las anastomosis post-láser pueden encontrarse hasta en un 33% de las ocasiones (Robyr et al. 2006, Lewi et al. 2006, Lopriore et al. 2009a). A fin de reducir el número de anastomosis residuales se ha ideado la técnica Solomon para la realización de láser fetal, basado en el ensayo *Solomon* (en inglés *Selective Or Laser Of the entire equator in MONochorionic twins*). El nombre fue especialmente escogido

para emular el motivo bíblico del Rey Salomón (970-931 a.C.). La técnica de Solomon se basa en la dicorionización completa separando por completo ambas circulaciones en el ecuador vascular, y ha demostrado reducir significativamente la incidencia de TAPS y STFF recurrentes, mejorando la supervivencia y el resultado neonatal sin resultados adversos adicionales ni otras complicaciones (Ruano et al. 2013, Baschat et al. 2013, Slaghekke et al., 2016).

1.3.2.4. Secuencia de perfusión arterial reversa (TRAP)

Definición e incidencia

La secuencia de perfusión arterial reversa [del inglés *Twin Reverse Arterial Perfusion* (TRAP)] supone una rara complicación de las gestaciones monocoriales. En esta existe un feto donante normoconfigurado y un feto receptor acardio (al menos sin actividad cardíaca funcional). Aparece en torno al 1-2,6% de las gestaciones monocoriales, lo que resulta en una incidencia aproximada de 1:9.500-35.000 gestaciones (Gillim y Hendricks 1953, van Gemert et al. 2015, Antolin et al. 2019).

Fisiopatología

El feto donante actúa como gemelo bomba debido a la alta demanda del receptor, con una transfusión neta de sangre a través de una anastomosis AA única en la superficie placentaria, ocasionando una insuficiencia cardíaca precoz con una tasa de mortalidad del 35 al 55% (El Kateb et al. 2008). La sangre derivada a partir de la anastomosis AA llega al feto acardio a través de una o ambas arterias umbilicales (perfusión inversa al patrón circulatorio normal del feto) (Steffensen et al. 2008, van Gemert et al. 2016). El suministro de sangre del gemelo perfundido se desoxygena y vuelve al feto bomba a través de anastomosis VV, produciendo grados variables de alteración en el desarrollo del SNC, corazón y extremidades superiores. El gemelo acardio no es viable y depende totalmente del soporte circulatorio del gemelo bomba, y por lo tanto no tiene potencial para sobrevivir ex-útero (Van Allen et al. 1983).

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante doppler color (Benson et al. 1989, Healey 1994, Zhao et al. 2014), pudiendo rastrear la superficie placentaria y demostrar la presencia de anastomosis AA (Bornstein et al. 2008).

Encontramos también una serie de signos de mal pronóstico, como una ratio de tamaño $> 0,5$ o signos de sobrecarga en el feto bomba (Mone et al. 2016).

Tratamiento y pronóstico

La opción de tratamiento más extendida es la oclusión fetoscópica del cordón del gemelo acardio, aunque pueden emplearse otros métodos como la embolización alcohólica del cordón, las bobinas de platino, bobinas trombogénicas, el empleo del láser nd:YAG para la termocoagulación del cordón o la inyección intracraneal o intratorácica de yoduro potásico en la reducción fetal (El Kateb et al. 2008, Bebbington et al. 2012, Takano et al. 2015, Li et al. 2017). La supervivencia puede mejorarse mediante la oclusión fetoscópica del cordón entre las 12 y 14 semanas; aún así la mortalidad del feto "bomba" en segundo trimestre llega al 77,4% (Chaveeva et al. 2014).

1.3.3. Complicaciones específicas de la gestación monoamniótica

La gestación gemelar monocorial monoamniótica presenta una prevalencia de 8 de cada 100.000 embarazos, constituyendo el 1% del total de las gestaciones monocigotas (Van Mieghem et al. 2014).

La principal complicación a las que se encuentran sometidas es el entrelazamiento de cordones. Este evento aparece hasta en el 70% de las gestaciones monoamnióticas, siendo la mortalidad atribuible a esta causa superior al 50% (Su 2002, Lewi et al. 2010, Dias et al. 2010b, Bhide et al. 2013). Otras complicaciones como el STFF aparecen en menor frecuencia en relación a la gestación monocorial biamniótica (Suzuki et al. 2001, Umur et al. 2003, Demaria et al. 2004, Lufti et al. 2004, Heyborne et al. 2005, Anselem et al. 2015, Madsen et al. 2019)

La supervivencia fetal se ha incrementado en las últimas décadas, pasando de una mortalidad del 30%-70% de las gestaciones en los años 60 al 10%-20% en la

actualidad (Raphael, 1961, Wensinger y Dali 1962, Timmons y Dealvarez 1963, Dickinson 2005a). Un reciente estudio realizado sobre una cohorte de gestaciones gemelares monocoriales monoamnióticas a lo largo de 13 años establece una mortalidad global del 14.7% (Glinianaia et al. 2019). La mayoría de las muertes fetales acontecen antes de la semana 24 de gestación, pero incluso superando esta semana el riesgo de mortalidad se sitúa entre el 5 y el 10% (el doble que en las gestaciones monocoriales biamnióticas) (Lewi et al. 2008a, D'Antonio et al. 2019). Se recomienda la finalización electiva mediante cesárea entre las 32-34 semanas de gestación previa maduración pulmonar con corticoides (Desai et al. 2012, Van Mieghem et al. 2014, Glinianaia et al. 2019, Van Mieghem y Shub 2019, D'Antonio et al. 2019, Glinianaia et al. 2019).

1.3.4. Asistencia al parto gemelar monocorial

Diferentes estudios han demostrado que la mortalidad perinatal es mayor cuanto mayor es la edad gestacional en los embarazos gemelares que han alcanzado el término (Hartley et al. 2001, Suzuki 2009, Suzuki et al. 2010); por ello, algunos autores incluso abogan por un parto precoz a partir de la semana 32 de gestación, a fin de minimizar el riesgo de muerte fetal de causa inadvertida a pesar de un seguimiento óptimo (1 de cada 23 gestaciones) (Barigye et al. 2005).

Por otro lado, estudios posteriores han demostrado que un parto precoz puede desencadenar problemas derivados de la prematuridad iatrogénicamente inducidos, que ponen en tela de juicio los beneficios de finalizar precozmente el embarazo en este tipo de gestaciones (Burgess et al. 2014). Además, otros autores han cuestionado el impacto de la edad gestacional, disminuyendo la tasa de muerte fetal de causa inadvertida a partir de la semana 32 de gestación al 1.2% (Simões et al. 2006). Otros no encuentran un aumento significativo de riesgo de muerte intrauterina entre las 26 y 36 semanas (STORK 2012). En 2011 se desarrolla un estudio multicéntrico en Países Bajos sobre 930 gestaciones gemelares monocoriales estableciéndose una mortalidad de 5 de cada 1000 gestaciones por encima de las 32 semanas, y 7 de cada 1000 por encima de las 37 semanas (Hack et al. 2011).

Por ello, en ausencia de complicaciones, es recomendable la inducción del parto entre las semanas 38 y 40 de gestación para gestaciones gemelares bicoriales y

entre las semanas 36 y 38 en gestaciones monocoriales biamnióticas (Udom-Rice et al. 2000, Visintin et al. 2011, STORK 2012, Burgess et al. 2014, Wood et al. 2014, Emery et al. 2015, SMFM 2016).

El intervalo de tiempo que debe transcurrir entre el nacimiento de ambos gemelos en caso de parto vaginal continúa siendo un punto de discusión. Dos estudios de cohortes objetivan un Apgar a los 5 minutos menor tras una demora de 30 minutos hasta el parto del segundo gemelo (Stein et al. 2008, Nkrwabong et al. 2009). No obstante, actualmente el intervalo en la mayoría de centros es de media inferior a 15 minutos (Quintana et al. 2013). Existen estudios que determinan un peor pronóstico a nivel de pH al nacimiento y compromiso neurológico por encima de los 15 minutos hasta el parto del segundo gemelo (Leung et al. 2002, Hartley et al. 2005).

Modo de parto

La mayoría de los grupos y sociedades recomiendan el parto vaginal cuando ambos fetos se encuentran en presentación cefálica en fetos entre 1.500 y 4.000 gr (Barrett et al. 2013), y la realización de cesárea electiva si uno de ellos se encuentra en presentación pelviana (ACOG 1999, Barret y Bocking 2000). Sin embargo, existe un 38% de casos en los que el primer gemelo se encuentra en presentación cefálica y el segundo gemelo en presentación no cefálica, siendo aquí el manejo controvertido.

Estudios a favor de la cesárea electiva

La controversia es mayor atendiendo a los resultados de estudios que muestran un riesgo 6 veces superior de distrés respiratorio y 2 veces superior de obtener un Apgar bajo a los 5 minutos de vida en el segundo gemelo en casos de partos gemelares (Hartley et al. 2005), considerando algunos autores que es posible evitar el 75% de la morbilidad del segundo gemelo en caso de cesárea electiva (sobre todo del riesgo de anoxia intraparto) (Smith et al. 2005). Un estudio de cohortes retrospectivo realizado sobre 1.377 gestaciones gemelares encontró un riesgo de mortalidad 4 veces superior para el segundo gemelo en caso de parto vaginal (Smith et al. 2007). En un estudio realizado sobre 475 gestaciones gemelares, el parto vaginal del segundo gemelo se asoció a peores resultados perinatales,

sugiriendo que en las gestaciones monocoriales en las que, aún no habiendo diagnóstico de CIR, la discrepancia de pesos sea significativa, se considere la realización de cesárea electiva (Florjański et al. 2019). Otros autores van más allá, abogando incluso por la realización de cesárea electiva en todos los embarazos gemelares para minimizar los riesgos (Schmitz et al. 2008). Además, el parto vaginal puede incrementar el riesgo de hemorragia postparto (Easter et al. 2017).

Hartley y Hitti reportaron que el riesgo relativo de una puntuación de Apgar baja a los 5 minutos fue de 1,4 [intervalo de confianza (IC) 95% = 1,1-1,8] para parto vaginal o cesárea con intento de trabajo de parto en comparación con la cesárea electiva (Hartley y Hitti, 2017). Jhaveri y Nadkarni encontraron una OR para una puntuación de Apgar a los 5 minutos de 7 o menos de 3,4 (IC 95%: 1,21-9,47, $p=0,02$) en el grupo de parto vaginal en comparación con el grupo de cesárea (Jhaveri y Nadkarni, 2016). Ylilehto et al. determinaron que los segundos gemelos tras parto vaginal tuvieron puntuaciones de Apgar a los 5 minutos <7 ($p = 0,002$) con más frecuencia que los segundos gemelos nacidos por cesárea (Ylilehto et al. 2017).

La literatura que analiza estos aspectos en gestaciones monocoriales es escasa y suele circunscribirse a análisis de subgrupos.

Estudios a favor del intento de parto vaginal

Una revisión Cochrane estudió el beneficio de la cesárea electiva en caso de presentación no cefálica del segundo feto. En ella, al igual que en la guía del RCOG relacionada no se identificó mejoría en el resultado neonatal, siendo inapropiado recomendar una cesárea electiva de forma rutinaria (Crowther et al. 2000, RCOG 2008, Kilby y Bricker 2016). Un reciente estudio de cohortes prospectivo por el grupo francés JUMODA (*JUmeaux MOde D'Accouchement*) sobre 3873 gestaciones gemelares, destaca que el intento de parto vaginal en gestaciones monocoriales no complicadas con el primer gemelo en cefálica no se asocia a una morbi-mortalidad mayor a las gestaciones bicoriales (Schmitz et al. 2020).

Para gestaciones gemelares en general, sin diferenciar monocoriales de bicoriales, hay estudios que demuestran que la cesárea electiva no reduce la morbilidad ni el riesgo de alteración del neurodesarrollo a los 2 años de vida (Asztalos et al. 2016).

Otros autores abogan también por la realización de gran extracción en el segundo gemelo, recurriendo a la realización de cesárea en caso de que esta no fuese

posible (Wen et al. 2004, Pope et al. 2010, Fox et al. 2010). En un estudio retrospectivo realizado sobre 1.025 gestaciones gemelares (166 monocoriales) describen una tasa de grandes extracciones para el segundo gemelo del 71.6% (Quintana et al. 2013).

A pesar de que la mortalidad intrauterina no predecible en las gestaciones monocoriales es superior a la acontecida en los embarazos gemelares bicoriales, una vigilancia estrecha durante el parto permite minimizar la morbilidad perinatal, y por tanto no procede la realización de cesárea electiva en los embarazos gemelares monocoriales sin complicaciones a término y pretérmino (Hogle et al. 2003). De hecho, el parto por cesárea puede conllevar un aumento de riesgo de ingreso en UCI neonatal y un aumento global de la morbilidad con respecto al parto vaginal (Sau et al. 2006). Algunos autores establecen un NNT de 186 para prevenir una muerte fetal en trabajo de parto mediante cesárea (Hack et al. 2011).

En gestaciones monocoriales, para evitar la transfusión feto-fetal aguda intraparto se recomienda descartar signos ecográficos de secuencia TAPS previo al inicio del mismo (Antolin et al. 2019). Atendiendo al clampaje de cordón no se recomienda un clampaje tardío, ya que puede producirse una transferencia neta de sangre del feto B (no nacido) al feto A, ocasionando un shock hipovolémico y eventos adversos en el feto B (Obladen 2010).

1.4. Neurodesarrollo postnatal en la gestación gemelar monocorial

El desarrollo neurocognitivo (neurodesarrollo) se determina mediante la evaluación de diferentes funciones cerebrales, que determinan a su vez diferentes habilidades:

- Función motora: fina y grosera.
- Visión.
- Audición.
- Habla y lenguaje.
- Interacciones sociales.
- Percepción y aprendizaje.

- Atención y cognición.

La morbilidad en el neurodesarrollo corresponde al compromiso de una o varias de las anteriores, desde alteraciones leves hasta la parálisis cerebral.

Desarrollo neurológico en la gestación gemelar

Los embarazos gemelares se encuentran sometidos a una mayor probabilidad de complicaciones, incluidas las noxas neurológicas. Diversos autores nos informan de una mayor incidencia de retraso madurativo y deterioro de la función sensorio-motriz con respecto a las gestaciones únicas (Pettersen et al. 1993, Blickstein 2002), resultados superponibles a los ofrecidos por otros estudios de cohortes más amplios realizados en los últimos 60 años (Record et al. 1970, Ronalds et al. 2005). Estos hándicaps abarcan otras funciones como las interacciones sociales, la inteligencia o el razonamiento verbal (Hüén 1963, Deary et al. 2005).

No obstante, estas diferencias pueden deberse a la prematuridad intrínseca (natural o iatrogénica) de la gestación gemelar (Morley et al. 1989, Christensen et al. 2006). De hecho, estudios realizados en niños < 1.250 gr al nacimiento mostraron un desarrollo neurológico similar en niños provenientes de gestaciones gemelares y gestaciones únicas (Leonard et al. 1994), resultados confirmados posteriormente por el estudio *EPICure* (Costeloe et al. 2000).

Otros autores no obstante abogan por una teoría intermedia y multifactorial, en la que intervienen factores intrínsecos a la gemelaridad y factores ligados a la prematuridad (Adegbite et al. 2005). Aun estando el riesgo intrínsecamente ligado a la prematuridad, algunos grupos reportan una tasa de alteración del neurodesarrollo de hasta el 41% (Sierakowski et al. 2017).

Desarrollo neurológico en la gestación gemelar monocorial

La mayoría de los trabajos que estudian el deterioro neurológico en gestaciones gemelares no tienen en cuenta el efecto deletéreo puede imprimir la monocorioridad a largo plazo, analizando únicamente el efecto de la gemelaridad en comparación con gestaciones simples. Por tanto, se diluye el riesgo mayor de lesión cerebral focal debido a un desequilibrio hemodinámico en gestaciones

monocoriales. Esta hipótesis ha sido estudiada y confirmada por algunos autores (Adegbite et al. 2004, Bagchi et al. 2006), aunque otros grupos cuestionan su existencia (Hack et al. 2009b), postulando que un manejo precoz del STFF puede ofrecer resultados superponibles para estos recién nacidos con respecto a niños nacidos de gestaciones únicas (Hikino et al. 2007).

La lesión cerebral puede ser secundaria a trastornos hemodinámicos y hematológicos durante el embarazo (especialmente el STFF o la muerte gemelar intrauterina) o de una lesión postnatal asociada con la prematuridad y bajo peso al nacimiento, complicaciones comunes en embarazos gemelares. Este efecto es sustancialmente mayor cuando existe patología propia del embarazo monocorial, como el STFF, CIRs o TAPS.

Desarrollo neurológico en la gestación gemelar monocorial complicada con STFF, TAPS y muerte del co-gemelo

En el caso del STFF el riesgo de anomalía neurológica aumenta tras el fallecimiento intrauterino del co-gemelo, llegando hasta el 18% de los casos (Ong et al. 2006). Un estudio realizado sobre 78 gestaciones monocoriales en las que falleció uno de los fetos, se reporta una incidencia similar de anomalía neurológica demostrada radiológicamente en el co-gemelo (18%) (Lanna et al. 2020).

En gestaciones monocoriales complicadas con STFF tratadas con amniorreducción, la incidencia promedio de deterioro del neurodesarrollo (parálisis cerebral y retraso global del desarrollo) oscila en torno al 22-26%, encontrando en un 17% de los casos atrofia cerebral y leucomalacia periventricular (Cincotta et al. 2000, Lopriore et al. 2003).

El resultado a largo plazo en gestaciones tratadas con láser resulta más favorable, apareciendo alteraciones en el neurodesarrollo en el 6-12% de los casos (Sutcliffe et al. 2001, Banek et al. 2003, Graef et al. 2006, Rossi et al. 2011a, van Klink et al. 2011, Gray et al. 2011), del 2,6-6% de alteraciones mayores (Sago et al. 2010, van Klink et al. 2014, Sananès et al. 2016) y en torno al 7-11% de alteraciones menores (Banek et al. 2003, Graef et al. 2006).

La diferencia entre los resultados de fetoscopia láser y amnioreducción puede deberse en parte a la mayor tasa de prematuridad en los casos tratados mediante

amniorreducción, ya que análisis de subgrupos han observado que la tasa de parálisis cerebral parece circunscrubirse a los casos en los que el parto acontece por debajo de la semana 27-29 (Mari et al. 2000, Dickinson et al. 2005b, Li et al. 2011). Además, el desarrollo neurológico se encuentra ligado al número de amniorreducciones y al peso al nacimiento (Frusca et al. 2003).

Los factores relacionados con la alteración en el desarrollo neurológico en estos casos son la prematuridad, la edad gestacional avanzada en el momento de la intervención, el estadio de Quintero superior, bajo peso al nacimiento, lesión cerebral y bajo nivel educativo de los padres (van Klink et al 2016b). La intervención temprana en consultas específicas de neurodesarrollo para los nacidos tras fetoscopia láser puede tener un impacto positivo en el mismo (Arias et al. 2015).

A día de hoy la presencia de deterioro en el neurodesarrollo de fetos afectados de TAPS no está claramente cuantificada (Lopriore et al. 2009c). En un estudio retrospectivo publicado en 2020 sobre 49 gestaciones afectas de TAPS con un seguimiento a 4 años, se reporta una tasa de deterioro neurológico del 30%, siendo más frecuente en donantes (44%) que en receptores (18%). El deterioro neurológico fue grave en un 9% de los casos, siendo también más frecuentes en donantes, al igual que la sordera (15% vs 0%) (Tollenaar et al, 2020).

2. Hipótesis de trabajo

Con la presente tesis se pretende **testar las siguientes hipótesis:**

- 1) El intento de parto vaginal, incluida la gran extracción del segundo gemelo, no conlleva una mayor morbimortalidad ni deterioro en neurodesarrollo que la cesárea programada en caso de gestaciones monocoriales
- 2) El doppler de la arteria umbilical en el último control se correlaciona con los resultados perinatales y la edad gestacional al parto
- 3) Los fetos supervivientes tras fetoscopia láser durante la gestación no presentan un incremento significativo del riesgo de alteración en el neurodesarrollo a medio y largo plazo

3. Objetivos

Objetivos generales

- (1). Determinar las características basales, de cribado, complicaciones generales y específicas, y resultados obstétricos y perinatales de las gestaciones monocoriales sometidas o no a fetoscopia láser.

Objetivos principales

- (1). Evaluar el impacto del modo de parto en los resultados obstétricos, perinatales y neurodesarrollo en gestaciones gemelares monocoriales biamnióticas.
- (2). Determinar el papel de la flujometría doppler de la arteria umbilical fetal como predictor de complicaciones perinatales en gestaciones monocoriales.
- (3). Establecer el grado de neurodesarrollo a corto, medio y largo plazo de los gemelos nacidos de gestaciones monocoriales no complicadas en comparación con aquellos que fueron sometidos a fetoscopia láser durante la gestación.

Objetivos secundarios

- (1). Establecer los factores que influyen en los resultados en términos de supervivencia y complicaciones tras la realización de fetoscopia láser.

4. Material y Métodos

Descripción y metodología de la investigación

Se realizó un estudio observacional retrospectivo sobre las gestaciones gemelares monocoriales atendidas y tratadas en la Unidad de Medicina Materno-Fetal, Genética y Reproducción del Hospital Universitario Virgen del Rocío, así como un análisis de resultados del programa de Terapia Fetal sobre gestaciones gemelares monocoriales sometidas a fetoscopia láser. El estudio se acompaña de una extensa revisión bibliográfica incluyendo el estado actual de la cuestión.

Para cada objetivo se realizó un diseño *ad hoc*, adaptado a la hipótesis a contrastar. Para enmarcar cada motivo de investigación se empleó el *framework* PICO (*Participant-Intervention-Comparator-Outcomes*) (Eriksen et al. 2018). Aunque a continuación se detallan los criterios de inclusión y exclusión de pacientes en las dos cohortes analizadas, en cada estudio se aplicaron otros criterios adicionales relacionados con el motivo de estudio.

- **Población y periodo de estudio:** gestantes gemelares monocoriales (mono o biamnióticas) atendidas en nuestra unidad entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2018, analizando los procedimientos fetoscópicos realizados en gestaciones gemelares monocoriales desde la instauración del programa de terapia fetal entre el 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2019.

- **Tamaño muestral y cohortes de estudio:** El Hospital Universitario Virgen del Rocío presenta una cobertura geográfica que abarca a 554.924 pacientes, de los cuales un 52,36% son mujeres, 11.937 de las cuales se encuentran en edad fértil (entre 15 y 45 años) (fuente: BDU 31 de diciembre de 2016. TIS) (figura 6).

Para dar respuesta a los diferentes objetivos propuestos, se utilizó un subconjunto diferente de la población de estudio, estableciendo dos cohortes. Para la obtención de la muestra se empleó un muestreo no probabilístico de tipo “casos consecutivos”.

La cohorte 1 corresponde a las gestaciones gemelares monocoriales no complicadas pertenecientes íntegramente al área sanitaria Virgen del Rocío (población de referencia básica), incluyendo pacientes con un seguimiento completo en nuestra área sanitaria (desde el cribado combinado de primer trimestre hasta el parto y seguimiento posterior del recién nacido). Finalmente 100 gestantes cumplieron criterios de inclusión en la cohorte 1.

Figura 6. Mapa de población de referencia del Área Hospitalaria Virgen del Rocío. Fuente: Memoria de Gestión Hospitalaria Hospitales Virgen Macarena y Virgen del Rocío. 2016



La base de datos fue constituida a partir de los datos obtenidos a través del Programa de Cribado de Anomalías Congénitas de Andalucía (PACAC), el cual permite exportar los datos de las pacientes sometidas a cribado y cribar en función de la corionicidad, y fue cumplimentada prospectivamente en el software "Viewpoint", que se detallará a continuación.

El estudio realizado sobre los procedimientos de terapia fetal practicados en gestaciones monocoriales (cohorte 2) incluye además pacientes de otras áreas sanitarias y provincias (población de referencia regional), desde donde fueron derivadas a nuestra unidad al constituirse el Hospital Virgen del Rocío como centro de referencia para estos procedimientos. Dado que el gold estándar para el tratamiento del STFF a día de hoy lo constituye la fetoscopia láser para la fotocoagulación de anastomosis interfetales, el análisis inferencial comparativo entre las subpoblaciones se constituyó respecto a estas pacientes, excluyendo de la cohorte a aquellas sometidas exclusivamente a amniodrenaje u oclusión de cordón.

Se incluyen un total de 50 pacientes sometidas a fetoscopia láser en la cohorte 2.

Para ambas cohortes, la valoración del neurodesarrollo fue realizada mediante la escala de desarrollo psicomotor de la primera infancia de Brunet-Lezine, estableciendo una gradación del neurodesarrollo (normal, alteración leve, moderada o grave) para diferentes etapas (6 meses, 12 meses y 24 meses de vida) (*anexo 1*). Esta valoración fue realizada por pediatras pertenecientes a la unidad de Neonatología del centro, mediante su evaluación en una consulta monográfica específica.

- **Criterios de exclusión:**

- o Pacientes con datos incompletos o con seguimiento insuficiente.
- o Gestaciones gemelares monocoriales que, aun habiendo realizado seguimiento en nuestra unidad, provenían de otras áreas sanitarias de las cuales el hospital es referencia (población de referencia provincial). Esta exclusión se basa en la necesidad de homogeneizar prácticas y resultados, sumado a la dificultad intrínseca ligada a la extracción de datos de pacientes que realizaron diferentes pruebas

diagnósticas o incluso que fueron intervenidas mediante cesárea en sus diferentes áreas sanitarias.

- o Gestaciones gemelares monocoriales sometidas a fetoscopia láser.
- **Fuente de datos:** se emplearon diferentes fuentes para la obtención de datos de las gestantes a estudio:
 - o Estación clínica hospitalaria del Hospital Universitario Virgen del Rocío.
 - o Programa de Cribado de Anomalías Congénitas de Andalucía (PACAC).
 - o *ViewPoint* (software que permite la transferencia de imágenes y datos desde los diferentes ecógrafos empleados en la atención de las gestantes, además de almacenar y analizar información de forma eficiente).

- **Variables a estudio:** una vez seleccionados los casos, se registró, para cada gestante, la información disponible de las siguientes variables:

Variables demográficas y factores de riesgo:

Año (definido como el año en el que se registra la fecha de última regla de la paciente).

Fecha de nacimiento.

Edad.

Peso al inicio del embarazo.

Talla.

Índice de masa corporal (IMC).

Hábito tabáquico.

Diabetes pregestacional.

Antecedentes médicos de interés.

Antecedentes quirúrgicos.

Etnia.

Presencia de malformación uterina.

Variables relacionadas con los antecedentes obstétricos:

Fecha de última regla (FUR).

Número de gestaciones totales, abortos, partos vaginales, cesáreas y gestaciones extrauterinas.

Obtención de la gestación mediante técnicas de reproducción asistida.

Variables relacionadas con el cribado de aneuploidías y pruebas invasivas realizadas:

Tipo de cribado (cribado combinado de primer trimestre vs cribado bioquímico de segundo trimestre).

Fecha de realización de analítica.

Edad gestacional a la realización de la ecografía de cribado.

CRL del feto mayor.

TN del feto mayor, y su conversión en múltiplos de la mediana (MoMs) y MoMs corregidos.

TN del feto menor, y su conversión en múltiplos de la mediana (MoMs) y MoMs corregidos.

Alfa-fetoproteína libre, y su conversión en MoMs y MoMs corregidos.

Beta-coriogonadotropina (β hCG) libre, y su conversión en MoMs y MoMs corregidos.

Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), y su conversión en MoMs y MoMs corregidos.

Riesgo final de trisomía 21.

Riesgo final de trisomía 13.

Riesgo final de trisomía 18.

Realización de cariotipo y resultado.

Variables relacionadas con el cribado de malformaciones:

Malformaciones detectadas durante la ecografía morfológica realizada entre las 18⁺⁰ y 21⁺⁶ semanas.

Variables obstétricas. Presencia de complicaciones generales y específicas de la gestación monocorial:

Test de O'Sullivan.

Realización de sobrecarga oral de glucosa (SOG).

Presencia de diabetes gestacional.

Incompetencia cervical (y edad gestacional de aparición).

Amenaza de parto pretérmino (APP) (y edad gestacional de aparición).

Rotura prematura de membranas pretérmino (y edad gestacional de aparición).

Gestación monoamniótica.

Síndrome de transfusión feto-fetal (STFF).

Crecimiento intrauterino restringido selectivo (CIRs).

Crecimiento intrauterino restringido presente en ambos gemelos.

Síndrome de anemia-policitemia (TAPS).

Perfusión reversa (TRAP).

Discordancia de líquidos, sin constituir STFF.

Septostomía.

Éxito fetal.

Variables relacionadas con el seguimiento fetal (para cada visita):

Índice de pulsatilidad de arteria umbilical.

Presencia de flujo tele-diastólico en arteria umbilical.

Índice de pulsatilidad de arteria cerebral media.

Velocidad pico-sistólica máxima en arteria cerebral media.

Índice de pulsatilidad en ductus venoso.

Presencia de onda a positiva, ausente o negativa en ductus venoso.

Cantidad de líquido amniótico.

Cervicometría.

Variables perinatales:

Edad gestacional al parto.

Parto espontáneo o inducido.

Motivo de inducción.

Cesárea urgente vs programada.

Indicación de la cesárea.

Vía del parto del feto 1.

Vía del parto del feto 2.

En caso de parto vaginal, parto eutócico vs instrumentado en feto 1.

En caso de parto vaginal, parto eutócico vs instrumentado en feto 2.

Presentación del feto 1.

Presentación del feto 2.

Peso al nacimiento del feto 1.

Peso al nacimiento del feto 2.

Discordancia de pesos (absoluta y porcentual).

Tiempo entre el nacimiento de ambos gemelos.

Apgar al minuto, a los cinco minutos y a los diez minutos del recién nacido 1.

Apgar al minuto, a los cinco minutos y a los diez minutos del recién nacido 2.

pH de cordón del recién nacido 1.

pH de cordón del recién nacido 2.

Sexo del recién nacido 1.

Sexo del recién nacido 2.

Muerte neonatal del recién nacido 1.

Muerte neonatal del recién nacido 2.

Presencia de síndrome de distrés respiratorio en recién nacido 1.

Presencia de síndrome de distrés respiratorio en recién nacido 2.

Presencia de displasia broncopulmonar en recién nacido 1.

Presencia de displasia broncopulmonar en recién nacido 2.

Presencia de hemorragia intraventricular en recién nacido 1.

Presencia de hemorragia intraventricular en recién nacido 2.

Presencia de leucomalacia periventricular en recién nacido 1.

Presencia de leucomalacia periventricular en recién nacido 2.

Presencia de enterocolitis necrosante en recién nacido 1.

Presencia de enterocolitis necrosante en recién nacido 2.

Presencia de septicemia y germen causal en recién nacido 1.

Presencia de septicemia y germen causal en recién nacido 2.

Otros eventos neonatales en recién nacido 1.

Otros eventos neonatales en recién nacido 2.

Variables relacionadas con el desarrollo cognitivo:

Presencia de alteración en el neurodesarrollo del recién nacido 1 a los dos años de vida.

Presencia de alteración en el neurodesarrollo del recién nacido 2 a los dos años de vida.

En el caso de la terapia fetal realizada en gestaciones monocoriales, las variables recogidas fueron las siguientes:

Variables demográficas y factores de riesgo:

Año (definido como el año en el se registra la fecha de última regla de la paciente).

Fecha de nacimiento.

Edad.

Peso al inicio del embarazo.

Altura.

Índice de masa corporal (IMC).

Fumadora.

Diabetes pregestacional.

Antecedentes médicos de interés.

Antecedentes quirúrgicos.

Etnia.

Presencia de malformación uterina.

Variables relacionadas con los antecedentes obstétricos:

Fecha de última regla.

Número de gestaciones totales, abortos, partos vaginales, cesáreas y gestaciones extrauterinas.

Obtención de la gestación mediante técnicas de reproducción asistida.

Variables relacionadas con el cribado de aneuploidías:

Riesgo final de trisomía 21.
 Riesgo final de trisomía 13.
 Riesgo final de trisomía 18.
 Realización de cariotipo y resultado.

Variables relacionadas con la patología monocorial:

Edad gestacional al diagnóstico.
 Posición de la placenta.
 Peso fetal estimado.
 Percentil de peso para la edad gestacional.
 Índice de pulsatilidad de arteria umbilical.
 Presencia de flujo tele-diastólico en arteria umbilical.
 Índice de pulsatilidad de arteria cerebral media.
 Velocidad pico-sistólica máxima en arteria cerebral media.
 Índice de pulsatilidad en ductus venoso.
 Presencia de onda a positiva, ausente o negativa en ductus venoso.
 Cantidad de líquido amniótico.
 Presencia de hidrops.
 Estadio de Quintero en caso de STFF.
 Tipo (I, II o III) en caso de CIRs.
 Procedimiento realizado.
 Edad gestacional a la realización del procedimiento.
 Muerte del donante y edad gestacional al evento.
 Muerte del receptor y edad gestacional al evento.
 TAPS post-láser.
 STFF reverso.
 Septostomía.

Variables obstétricas:

Presencia de complicaciones generales y específicas de la gestación monocorial:
 Amenaza de parto pretérmino (y edad gestacional de aparición).
 Rotura prematura de membranas pretérmino (y edad gestacional de aparición).

Variables perinatales:

Edad gestacional al parto.
 Parto espontáneo o inducido.
 Motivo de inducción.
 Cesárea urgente vs programada.
 Indicación de la cesárea.
 Vía del parto del feto 1.
 Vía del parto del feto 2.
 En caso de parto vaginal, parto eutócico vs instrumentado en feto 1.
 En caso de parto vaginal, parto eutócico vs instrumentado en feto 2.
 Presentación del feto 1.
 Presentación del feto 2.
 Peso al nacimiento del feto 1.
 Peso al nacimiento del feto 2.
 Discordancia de pesos (absoluta y porcentual).
 Tiempo entre el nacimiento de ambos gemelos.
 Apgar al minuto, a los cinco minutos y a los diez minutos del recién nacido 1.
 Apgar al minuto, a los cinco minutos y a los diez minutos del recién nacido 2.
 pH de cordón del recién nacido 1.
 pH de cordón del recién nacido 2.
 Sexo del recién nacido 1.
 Sexo del recién nacido 2.
 Muerte neonatal del recién nacido 1.
 Muerte neonatal del recién nacido 2.

Presencia de síndrome de distrés respiratorio en recién nacido 1.

Presencia de síndrome de distrés respiratorio en recién nacido 2.

Presencia de displasia broncopulmonar en recién nacido 1.

Presencia de displasia broncopulmonar en recién nacido 2.

Presencia de hemorragia intraventricular en recién nacido 1.

Presencia de hemorragia intraventricular en recién nacido 2.

Presencia de leucomalacia periventricular en recién nacido 1.

Presencia de leucomalacia periventricular en recién nacido 2.

Presencia de enterocolitis necrosante en recién nacido 1.

Presencia de enterocolitis necrosante en recién nacido 2.

Presencia de septicemia y germen causal en recién nacido 1.

Presencia de septicemia y germen causal en recién nacido 2.

Otros eventos neonatales en recién nacido 1.

Otros eventos neonatales en recién nacido 2.

Variables relacionadas con el desarrollo cognitivo:

Presencia de alteración en neurodesarrollo del recién nacido 1 a los dos años de vida.

Presencia de alteración en neurodesarrollo del recién nacido 2 a los dos años de vida.

- **Protocolo de seguimiento para gestaciones monocoriales:** el protocolo de seguimiento se basa en el establecido por la ISUOG en 2016, adaptado por la SEGO en 2019, y se encuentra detallado en el *anexo 2* (Khalil et al 2016a, Antolin et al 2019). Acorde al mismo se realiza una primera visita entre las semanas 11 y 14 de gestación, en la cual se realiza la ecografía integrada en el cribado de cromosopatías. Este primer control ecográfico se realiza en el dispositivo de área, desde donde es derivada a la consulta de Medicina Fetal, siendo establecida la primera cita de control en semana 16 de gestación.

Se inicia entonces un seguimiento quincenal que incluye biometría, flujo-metría doppler, medida de líquido amniótico mediante columna máxima vertical, valoración vesical, cervicometría, así como ecografía morfológica en momentos determinados.
- **Criterios para la realización de fotocoagulación láser en nuestra unidad:** los criterios para la realización de fetoscopia láser en el STFF se encuentran resumidos en la *tabla 7*.

Tabla 7. Criterios para la realización de fetoscopia láser en nuestra unidad

Criterios convencionales
<ul style="list-style-type: none"> • Embarazo gemelar monocorial • Oligohidramnios con una CMV $\leq 2,0$ cm en el donante • Polihidramnios con una CMV $\geq 8,0$ cm en el receptor • Edad gestacional entre 16⁺⁰ y 25⁺⁶ semanas
Criterios no convencionales
Hasta ahora no realizamos fetoscopia láser en el tratamiento del STFF > 26 semanas de gestación, en gestaciones triples, ni como tratamiento del CIRs, aunque no existe una contraindicación formal, y cada caso puede ser individualizado en un futuro.

- **Protocolo de inclusión de pacientes en la base de datos:** las pacientes fueron retrospectivamente incluidas en la base de datos, debidamente anonimizada, creada *ad hoc* en el programa Microsoft Excel.
- **Hardware:** para las exploraciones ecográficas se emplearon equipos de ultrasonido de alta gama: Voluson e8 (hasta 2015), Toshiba Aplio i600 (hasta 2018), Voluson e10 (desde 2015), Cannon i900 (desde 2018).
- **Comité ético y consentimiento informado:** el comité de ética de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío avala el cumplimiento de los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio (*anexo 3*), objetivando que se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios, evaluando además que la capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio. Aclara además que están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes. Además, los aspectos económicos involucrados en el proyecto no interfieren con respecto a los postulados éticos. Los datos fueron obtenidos de la historia clínica, y en ningún caso se recogieron datos de carácter personal. Éstos fueron extraídos mediante un procedimiento de disociación seguro entre los datos obtenidos y cualquier dato que permitiera su asociación con la identidad del paciente. Debido a ello, no hubo necesidad de obtener consentimiento informado por escrito de las pacientes en base a lo indicado en la normativa existente (Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre y BOE 310 de 25 de diciembre de 2009). Se garantizó la protección de los datos personales según la Ley 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos Personales y el Real

Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre. En todo momento se garantizó los derechos de las pacientes (declaración de Helsinki actualizada, 2008).

- **Análisis estadístico:** se realizó una definición operativa y conceptual de las variables recogidas en el estudio, y se creó *ad hoc* una base de datos en Microsoft Excel, exportada posteriormente para el análisis estadístico con el programa IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 25 (Inc. Chicago, USA)
 - **Análisis exploratorio de datos:** se ha realizado un análisis exploratorio de los datos para identificar valores atípicos o aberrantes. Este análisis se ha efectuado para el total de la muestra, así como para los diferentes subgrupos generados.
 - **Análisis descriptivo:** se realizó un análisis descriptivo inicial para cada una de las variables establecidas en ambas cohortes. Las variables categóricas se reportaron en forma de frecuencia (absoluta) y porcentajes. Para variables cuantitativas, como medidas de tendencia central y dispersión se emplearon media, mediana, moda y desviación estándar, además del rango mínimo-máximo.
 - **Análisis inferencial:** se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov (KS) para comprobar la normalidad de la distribución de datos. Para la comparación de variables categóricas se empleó el test de Chi-cuadrado de Pearson, y su variante no paramétrica (test exacto de Fisher) en caso de conteo inferior a 5 en alguna de las casillas. Para la comparación de variables categóricas y cuantitativas, cuando se demostró la distribución normal de la muestra se empleó la prueba t de Student, empleando su variante no paramétrica (U de Mann-Whitney) en los casos en los que el test de KS fuese significativo, y por tanto confirmase la ausencia de normalidad de la distribución. Para la comparación de variables cuantitativas, a fin de establecer la linealidad del nexo entre ambas, se empleó el cociente de Pearson. Para el análisis de supervivencia se empleó el test de Mantel-Cox (Log. Rank).

Para valorar el rendimiento diagnóstico de la determinación de la arteria umbilical en el último control, se realizaron curvas COR para establecer el poder de discriminación, calculándose además los estadísticos sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN).

Se consideró significación estadística un p-valor inferior a 0,05.

- o **Representaciones:** para la caracterización de variables categóricas se emplearon diagramas sectorizados. En el caso de las variables cuantitativas, se emplearon diagramas de barras, diagramas de barras sectorizados e histogramas de frecuencias, expresando la línea de interpolación superior tipo "*spline*" y la curva de normalidad en caso de ser necesario; en algunos casos, a modo comparativo entre ambas cohortes, se ilustraron mediante diagramas de cajas, y en otros casos a modo de gráficos de líneas (parámetros bioquímicos en primer trimestre). Como se cita en el apartado anterior, también se representaron curvas COR de rendimiento. La edad se representó a modo de pirámide poblacional. Para la caracterización de aspectos como la vía del parto se emplearon flujogramas.

5. Resultados

5.1. Objetivos generales

5.1.1. Determinar las características basales, de cribado, complicaciones generales y específicas, y resultados obstétricos y perinatales de las gestaciones monocoriales sometidas o no a fetoscopia láser.

Distribución de las pacientes en ambas cohortes

Se consideraron válidas para el estudio un total de 100 pacientes en la cohorte 1 (gestaciones gemelares monocoriales no complicadas pertenecientes al área hospitalaria Virgen del Rocío), y 50 pacientes en la cohorte 2 (gestaciones gemelares monocoriales sometidas a fetoscopia láser debido a patología monocorial) seguidas y/o tratadas en la Unidad de Medicina Materno-Fetal, Genética y Reproducción del Hospital Universitario Virgen del Rocío entre enero del año 2012 y diciembre del año 2019 en la cohorte 1, y entre enero del año 2008 y diciembre del año 2019 en la cohorte 2 (para una descripción pormenorizada de las cohortes, criterios de inclusión y exclusión, consultar el apartado "*Material y método*").

La **distribución de las pacientes atendidas por año** (entendido como año de finalización de la gestación -cohorte 1- o fecha del procedimiento – cohorte 2-) se muestra en la tabla 8, y es representada mediante diagrama de barras en la figura 7.

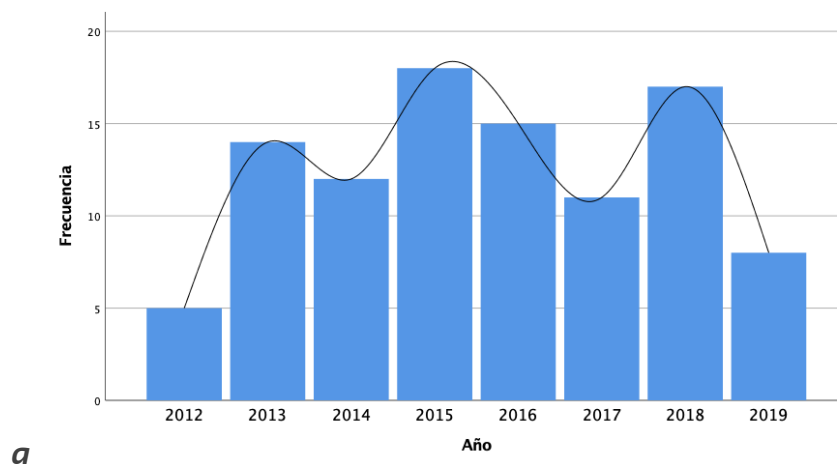
En la cohorte 1, el año con un mayor porcentaje de pacientes atendidas fue 2015 (18%), al igual que en la cohorte 2 (20%).

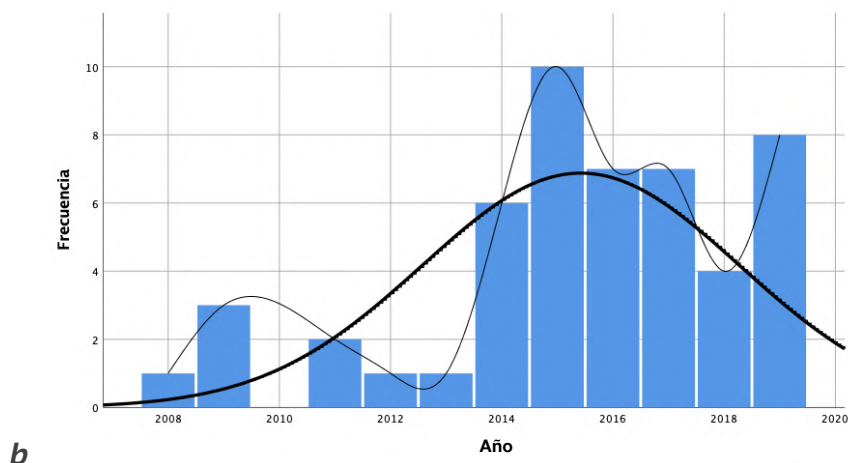
Tabla 8. Distribución de pacientes atendidas o tratadas por año

Año	Cohorte 1		Cohorte 2	
	n	Porcentaje	n	Porcentaje
2008	-	-	1	2,0
2009	-	-	3	6,0
2010	-	-	0	0,0
2011	-	-	2	4,0
2012	5	5,0	1	2,0
2013	14	14,0	1	2,0
2014	12	12,0	6	12,0
2015	18	18,0	10	20,0
2016	15	15,0	7	14,0
2017	11	11,0	7	14,0
2018	17	17,0	5	8,0
2019	8	8,0	8	16,0
Total	100	100,0	50	100,0

Figura 7. Distribución de pacientes atendidas (a, cohorte 1) o tratadas (b, cohorte 2) por año.

Diagrama de barras





Desde el año 2008 hasta el 2019 se realizaron en nuestra unidad 87 procedimientos sobre gestaciones monocoriales, de los cuales 50 (57,57%) fueron fetoscopias láser, 30 amniodrenajes (34,48%) y 7 oclusiones de cordón (8,05%).

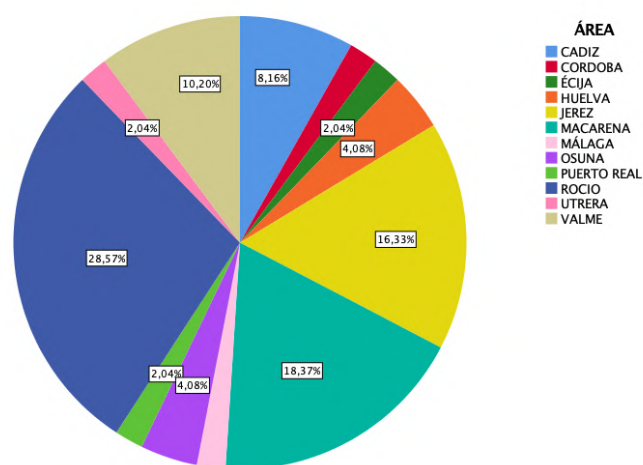
Con respecto al **área de procedencia** de las pacientes de la cohorte 2, la mayoría de las pacientes procedían de nuestra propia área sanitaria, seguido en frecuencia por el hospital Virgen Macarena y el hospital de Jerez (tabla 9 y figura 8).

Tabla 9. Área de derivación de las pacientes para fetoscopia láser

Unidad de derivación	n	Porcentaje
Écija	1	2,04
Osuna	2	4,08
Virgen del Rocío (Sevilla)	14	28,57
Virgen Macarena (Sevilla)	9	18,37
Virgen de Valme (Sevilla)	5	10,20
Utrera	1	2,04
Huelva	2	4,08
Córdoba	1	2,04
Cádiz	4	8,16
Puerto Real	1	2,04
Jerez	8	16,33
Málaga	1	2,04
Total	49	100,00

* una de las pacientes se sometió a dos procedimientos fetoscópicos

Figura 8. Área de derivación de las pacientes para fetoscopia láser. Representación sectorial



Características demográficas maternas

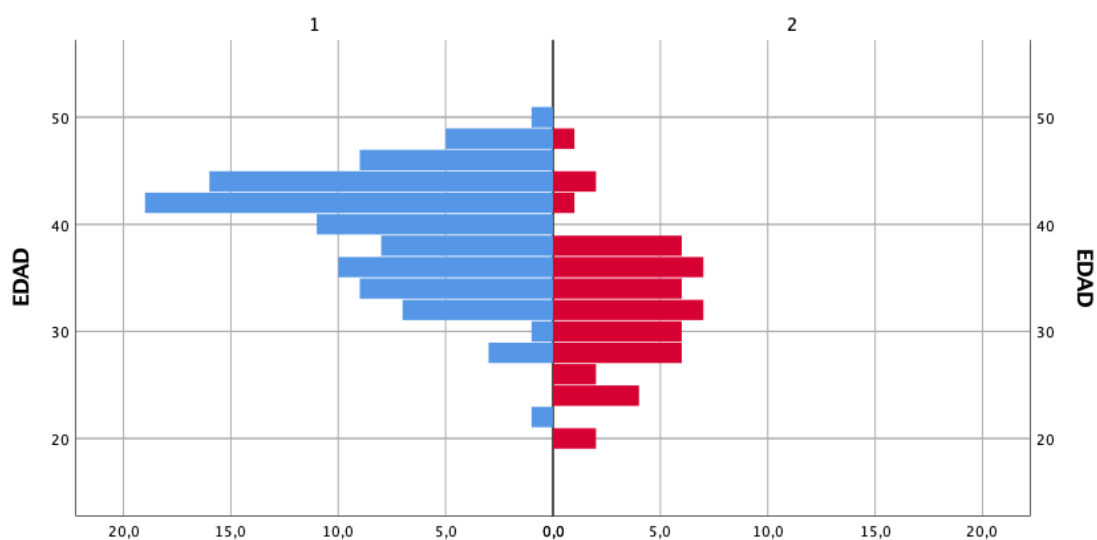
Las características maternas tanto de la cohorte 1 como de la cohorte 2 se encuentran sintetizadas en la tabla 10.

Tabla 10. Características maternas de las pacientes incluidas en las cohortes 1 y 2

	Cohorte 1	Cohorte 2	p-valor
	Media (DS) / n (%)	Media (DS) / n (%)	
Edad (años)	39,21 (5,44)	32,02 (5,89)	<0,001
Peso (kg)	64,22 (13,88)	66,64 (12,25)	0,124
Talla (m)	1,63 (0,06)	1,57 (0,31)	0,529
I.M.C. (kg/m ²)	23,81 (4,82)	24,96 (4,36)	0,064
Fumadora	24 (24)	10 (20)	0,581
Malformación uterina	1 (1%)	0	<0,99
Etnia (raza blanca)	98 (98)	49 (100)	0,553
DM pregestacional	3 (3)	1 (2)	>0,99
Técnica de reproducción asistida	22 (22)	4 (8)	0,024
Primigesta	34 (34)	17 (34)	>0,99
Cesárea anterior	15 (15)	10 (20)	0,439

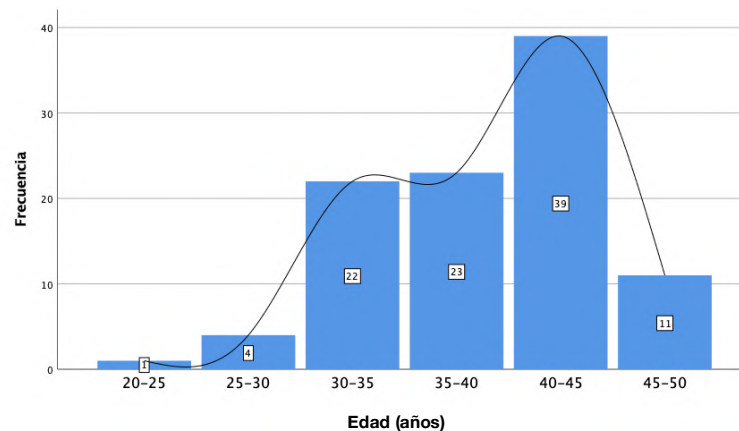
La **edad media** de las pacientes en las cohortes 1 y 2 fue respectivamente de 39,21 y 32,02 años, con una desviación estándar similar. El rango de edad osciló entre los 21-49 años en la cohorte 1 y 20-48 años en la cohorte 2 (*figura 9*). La edad de las pacientes de la cohorte 1 fue significativamente superior.

Figura 9. Pirámide poblacional de ambas cohortes



A destacar que en la cohorte 1 el rango de edad más frecuente osciló entre los 40 y 45 años (edad materna avanzada) (*figura 10*).

Figura 10. Distribución de pacientes por tramos de edad en la cohorte 1 (5 años). Diagrama de barras



Respecto al **peso**, la media fue de 64,22 kg en la cohorte 1 y 66,64 kg en la cohorte 2 (diferencia no estadísticamente significativa), sin diferencias en cuanto a desviación estándar (*figura 11*).

En relación al **índice de masa corporal (IMC)**, las pacientes presentaron un IMC medio en rango de normalidad en ambas cohortes (23,82 y 24,96 kg/m² respectivamente) sin encontrar diferencias significativas. El rango más frecuente de I.M.C. en la cohorte 1 se encontró entre los 18,5 y 25 kg/m². Un 12,68% de las pacientes presentaban obesidad (*figura 12*).

Figura 11. Distribución de las variables peso e IMC en las cohortes 1 y 2. Diagrama de cajas

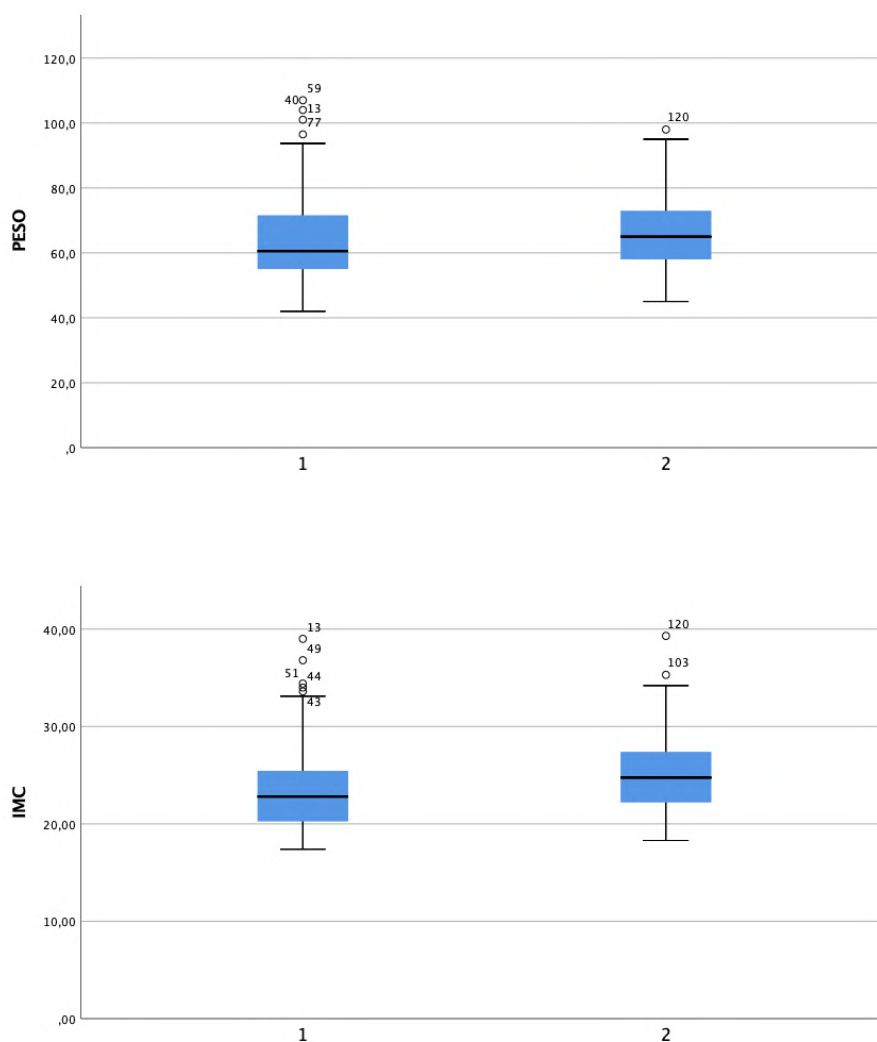
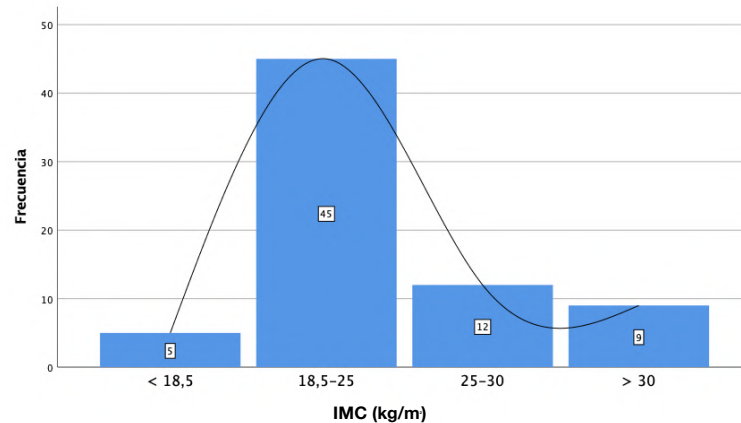


Figura 12. Distribución de pacientes por tramos de IMC en la cohorte 1 (peso inferior al normal: $< 18,5 \text{ kg/m}^2$; normal: $18,5 - 25 \text{ kg/m}^2$; sobrepeso: $25-30 \text{ kg/m}^2$; obesidad: $> 30 \text{ kg/m}^2$). Diagrama de barras



El 24% de las pacientes de la cohorte 1 y el 20% de las pacientes de la cohorte 2 eran **fumadoras**. Respecto a la cohorte 1, supone un incremento respecto a los datos ofrecidos por el Instituto Nacional de Estadística (INE), que cifra el porcentaje de mujeres fumadoras en el 20,8% (INE).

Sólo una de las pacientes presentó **malformación uterina** (útero arcuato), siendo en el resto de los casos el útero morfológicamente normal.

En cuanto a la **etnia** nos encontramos ante una muestra muy homogénea, con un 98% de pacientes de raza blanca (98/100), un 1% de pacientes de raza negra (1/100), y un 1% de pacientes de origen magrebí (1/100) en la cohorte 1 (empleamos esta subdivisión atendiendo a la previamente establecida en PACAC), y un 100% de pacientes de raza blanca en la cohorte 2.

Sólo un 3% de las gestantes de la cohorte 1 y un 2% de la cohorte 2 presentaba **diabetes mellitus pregestacional**; en todos los casos se correspondía a diabetes mellitus tipo II.

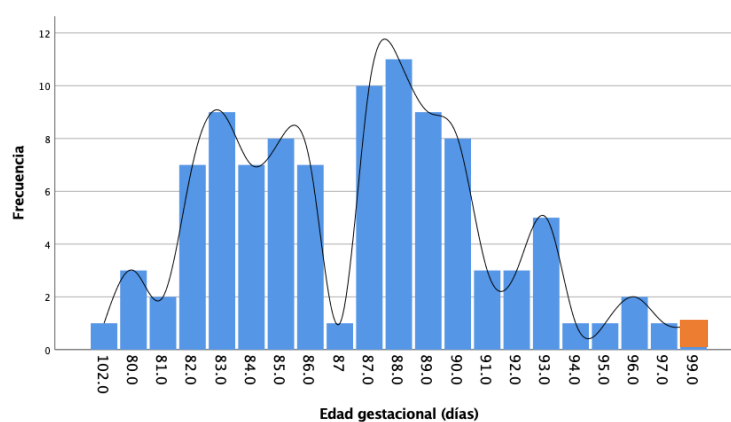
El 22% de las gestaciones fueron obtenidas mediante **técnicas de reproducción asistida** (en todos los casos derivados de fecundación *in vitro*) y un 8% en la cohorte 2, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Atendiendo a la **paridad**, un 34% de las pacientes eran nulíparas en ambas cohortes, siendo la tasa de cesárea anterior del 15% (cohorte 1) y del 20% (cohorte 2).

Cribado de aneuploidías en el primer trimestre

Las 100 pacientes de la cohorte 1 se sometieron voluntariamente a la realización del **cribado de aneuploidías**. En uno de los casos la datación obligó a realizar cribado bioquímico de segundo trimestre (1%). La mediana de **edad gestacional** a la realización de la ecografía se situó en 12^{+3} semanas (87 días) (*figura 13*).

Figura 13. Edad gestacional a la realización de la ecografía de screening en la cohorte 1. Naranja: edad gestacional corregida por ecografía superior a 13^{+6} semanas. Histograma de frecuencias



El **CRL** medio del feto de mayor tamaño se situó en 60,83 mm, siendo el rango más frecuente entre 55 y 65 mm (47,47%) (*figuras 14 y 15*).

Figura 14. CRL medio del feto mayor en la cohorte 1. Histograma de frecuencias

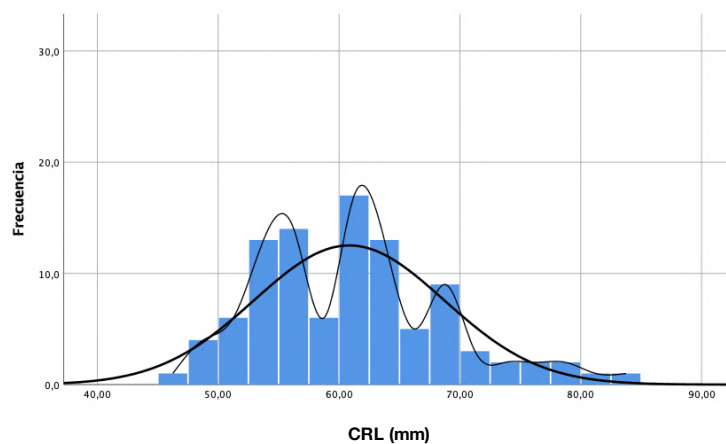
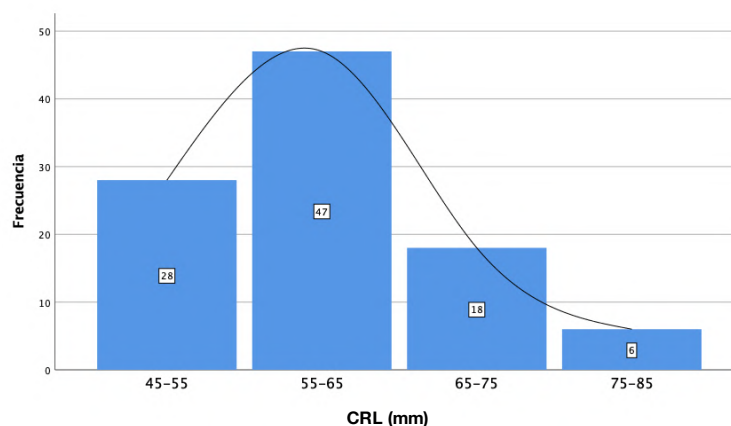


Figura 15. Distribución de las pacientes por tramos de CRL (10 mm) en la cohorte 1. Diagrama de barras

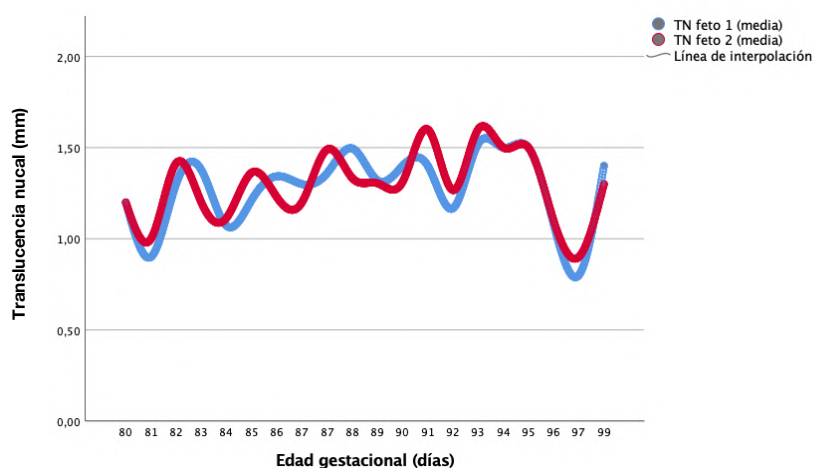


La **TN** media del primer gemelo fue de 1,32 mm, similar a la TN media del segundo gemelo (1,33 mm), sin encontrar diferencias significativas entre ambos gemelos (tabla 11 y figura 16).

Tabla 11. TN media de los fetos 1 y 2 en la cohorte 1

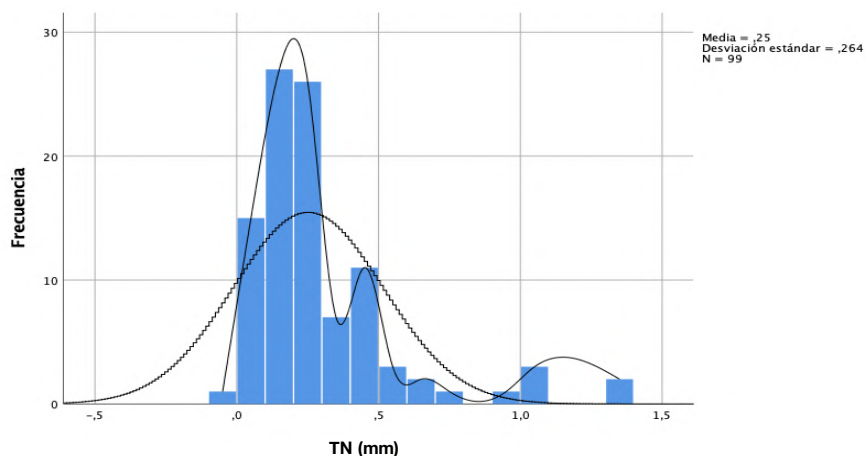
	Feto 1	Feto 2	p-valor
	Media (DS)	Media (DS)	
TN	1,32 (0,38)	1,33 (0,39)	0,945
MoM	0,88 (0,27)	0,90 (0,29)	0,521
MoMc	0,88 (0,27)	0,90 (0,29)	0,526

Figura 16. Variación de la TN media de ambos gemelos en relación a la edad gestacional. Gráfico de líneas



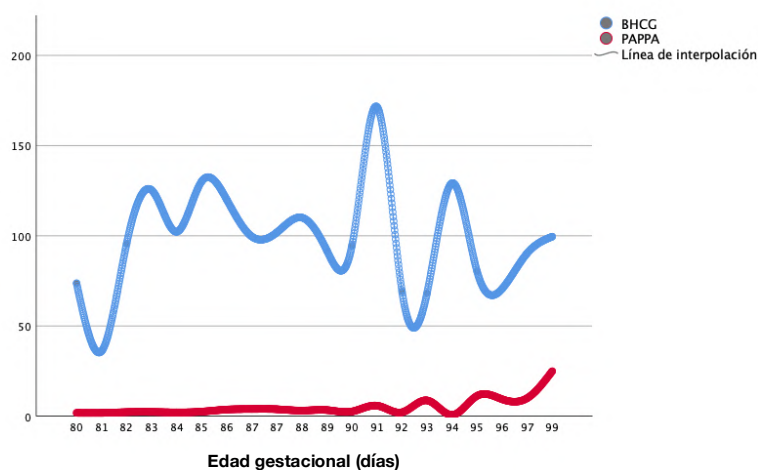
La **discordancia media** para ambas TN fue de 0,25 mm, con un máximo de 1,3 mm (figura 17).

Figura 17. Distribución de la discordancia de TN en la cohorte 1. Histograma de frecuencias



En relación a los **parámetros bioquímicos** de primer trimestre, podemos ver la evolución de la media de los mismos en relación a la edad gestacional en la figura 18.

Figura 18. Variación de la media de parámetros bioquímicos en relación a la edad gestacional. Gráfico de líneas



Respecto al **riesgo final** obtenido mediante cribado de aneuploidías, 7 pacientes (7%) tuvieron un riesgo alto para trisomías (1: riesgo alto para T21, T18 y T13-18; 1: riesgo alto para T18 y T13-18; 1: riesgo alto para T13-18; 4: riesgo alto para T21). Los estadísticos descriptivos se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Riesgo final para las diferentes trisomías en la cohorte 1

	Riesgo final de trisomía 21	Riesgo final de trisomía 18	Riesgo final de trisomía 13-18
Media	1:19.265	1:8.885.033	1:3.294.644
Mediana (p50)	1:5.584	1:286.825	1:138.129
Desviación estándar	31.376	35.209.555	9.708.167
Mín-Máx	77-183459	113-266.711.985	36-1.538.083

No se pudieron obtener los estadísticos referentes al cribado combinado de primer trimestre en la mayoría de las gestantes de la cohorte 2, ya que pertenecían a diferentes áreas sanitarias de las cuales no fue posible obtener tal información. No obstante, en ninguno de los casos apareció un cribado combinado positivo para ninguna de las trisomías.

Evolución obstétrica y presencia de complicaciones generales y específicas de la gestación monocorial (cohorte 1)

Se realizó **cribado de diabetes gestacional** mediante test de O'Sullivan en el 100% de las gestantes que alcanzaron el segundo trimestre (94), obteniendo un porcentaje de positividad del 14,9% (14/94) (figura 19). Respecto al total, en 5 pacientes (35,7%, 5,3% respecto al total) se confirmó la presencia de diabetes mellitus gestacional mediante **sobrecarga oral de glucosa (SOG)** 100 gr (figura 20).

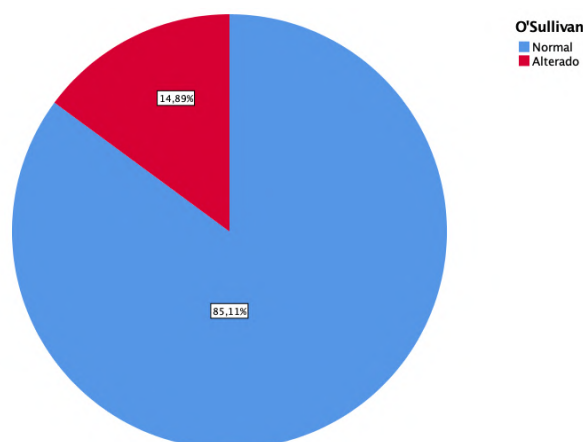
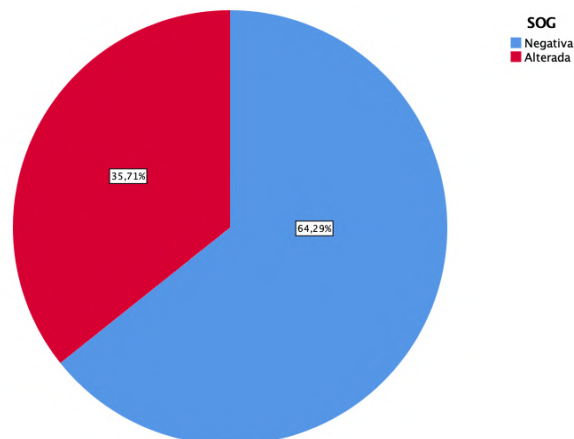
Figura 19. Resultado del test de O'Sullivan. Representación sectorial

Figura 20. Resultado de la sobrecarga oral de glucosa (S.O.G.). Representación sectorial

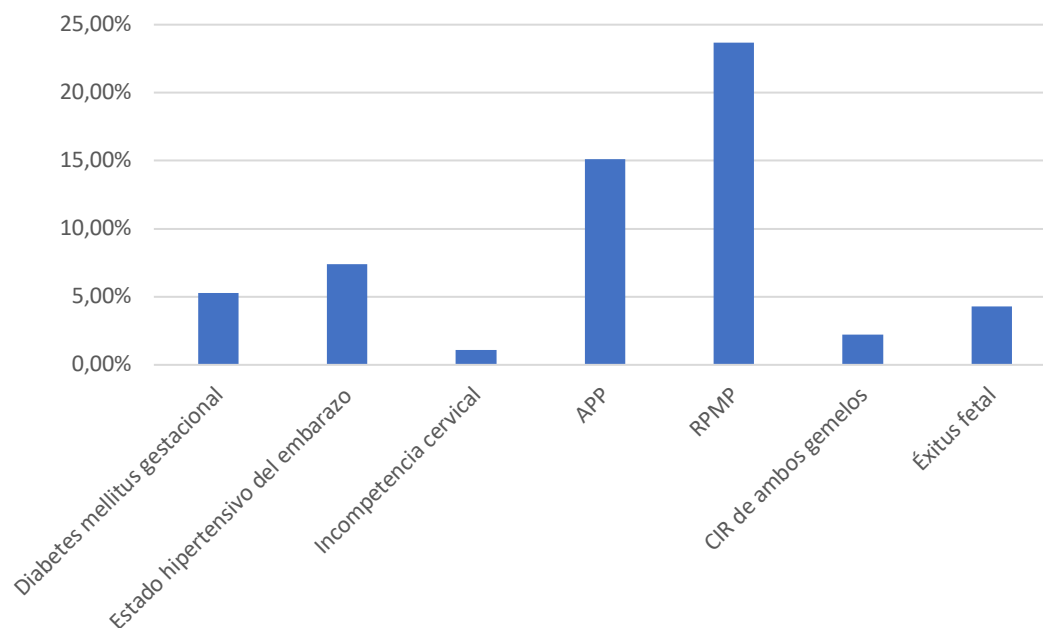


En la tabla 13 y figura 21 se resumen las cifras absolutas y relativas relacionadas con las **complicaciones obstétricas** generales acontecidas en las pacientes pertenecientes a la cohorte 1.

Tabla 13. Complicaciones obstétricas generales acontecidas en la cohorte 1

Complicación	Frecuencia
Diabetes mellitus gestacional	5,3% (5/94)
Estado hipertensivo del embarazo	7,4% (7/94)
Incompetencia cervical	1,1% (1/94)
Amenaza de parto pretérmino (APP)	15,1% (14/93)
<i>Edad gestacional media (min-máx)</i>	31 ⁺³ sem (25 ⁺⁶ - 35 ⁺⁵)
Rotura prematura de membranas pretérmino (RPMP)	23,7% (22/93)
<i>Edad gestacional media (min-máx)</i>	32 ⁺⁵ sem (24 ⁺⁶ - 36 ⁺⁶)
CIR de ambos gemelos	2,2% (2/93)
Éxito fetal	4,3% (4/93)

Figura 21. Porcentaje de complicaciones generales de la gestación monocorial acontecidas en la cohorte 1. Diagrama de barras

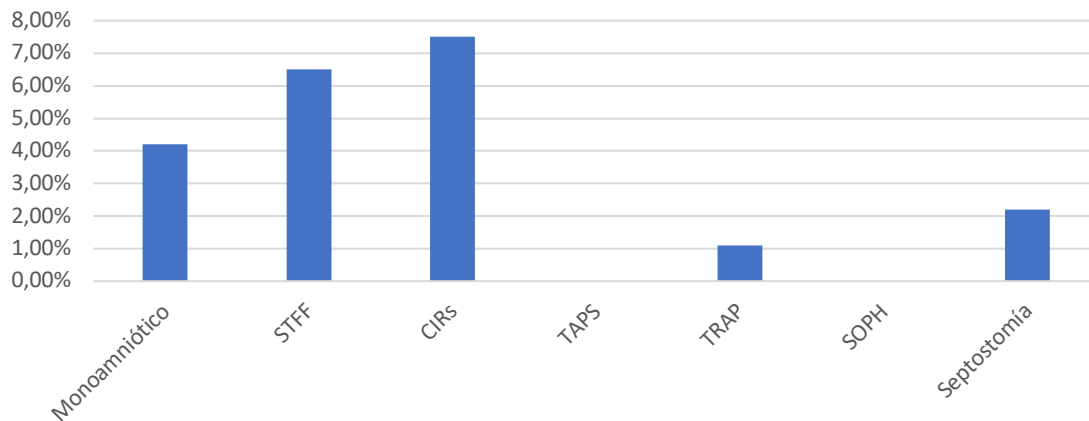


Respecto a las **complicaciones específicas de la gestación monocorial**, en la tabla 14 y figura 22 se resume la frecuencia de las mismas en la cohorte 1.

Tabla 14. Complicaciones obstétricas específicas acontecidas en la cohorte 1

Complicación	Frecuencia
Monocorial monoamniótico	4,2% (4/96)
STFF	6,5% (6/93)
CIRs	7,5% (7/93)
TAPS	0% (0/93)
Secuencia TRAP	1,1% (1/93)
Secuencia oligohidramnios-polihidramnios	0% (0/93)
Septostomía	2,2% (2/93)

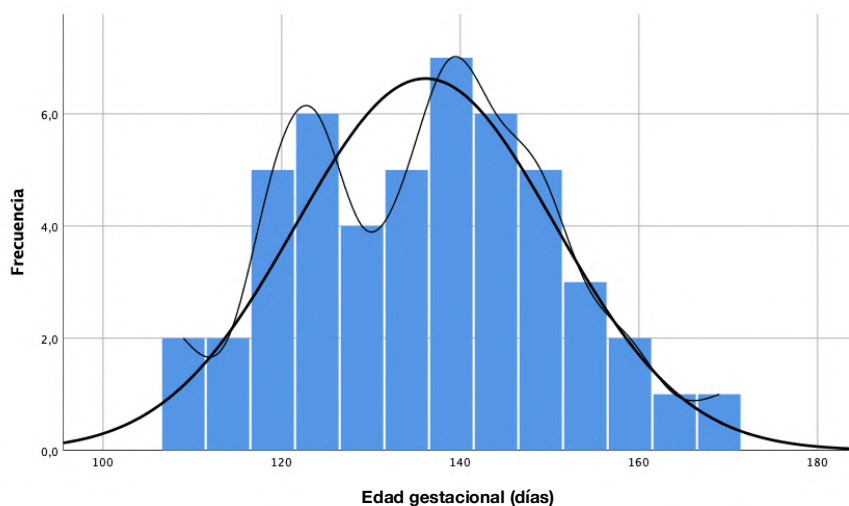
Figura 22. Porcentaje de complicaciones específicas de la gestación monocorial acontecidas en la cohorte 1. Diagrama de barras



Diagnóstico, tratamiento y evolución de las gestaciones monocoriales tratadas mediante fetoscopia láser (cohorte 2)

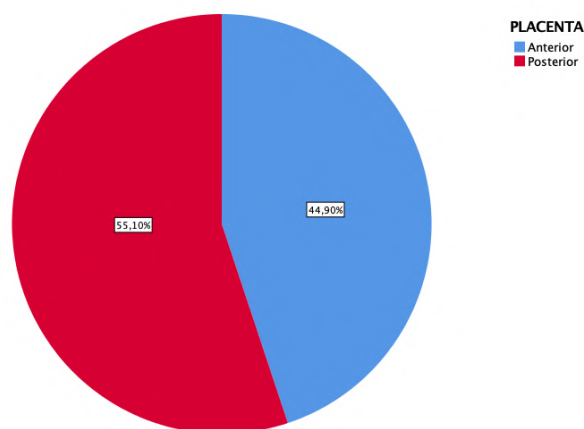
La **edad gestacional** media al diagnóstico de STFF fue de 136,10 días (19⁺³ semanas), siendo el diagnóstico más precoz realizado a las 15⁺⁴ semanas, y el más tardío a las 23⁺⁴ semanas) (figura 23).

Figura 23. Edad gestacional al diagnóstico de STFF. Histograma de frecuencias



En un 55,1% de los casos la **placenta** se localizó en la cara posterior uterina (figura 24).

Figura 24. Localización de la placenta en las pacientes sometidas a fetoscopia láser. Representación sectorial



La **discrepancia de pesos** entre ambos fetos fue de media del 19,28% (0-38,22%), con una desviación estándar de 10,04 (figura 25). En relación a ello, en 11 de los casos (22%) el diagnóstico de STFF se asoció a CIRs (figura 26).

Figura 25. Discordancia de pesos en fetos sometidos a fetoscopia láser

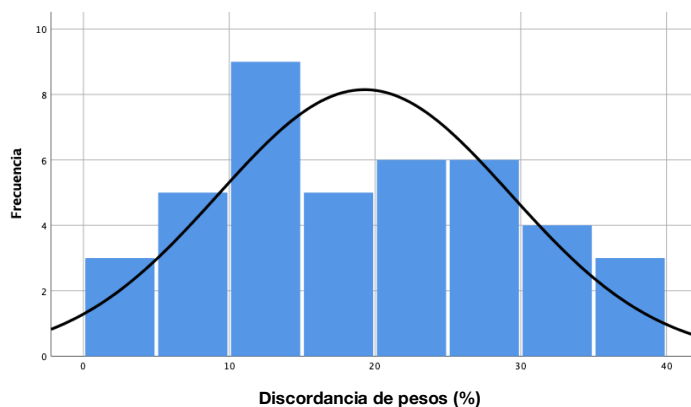
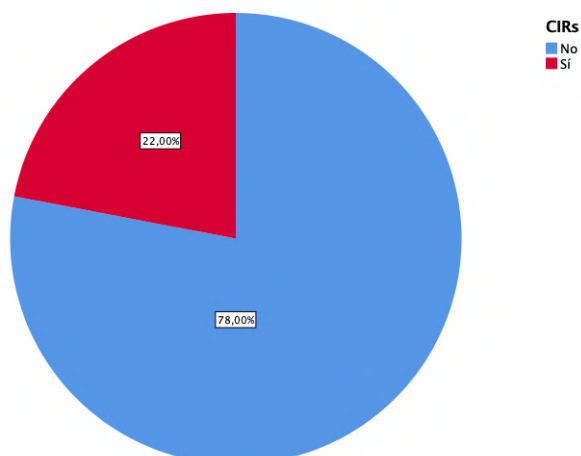


Figura 26. Asociación a restricción del crecimiento. Representación sectorial

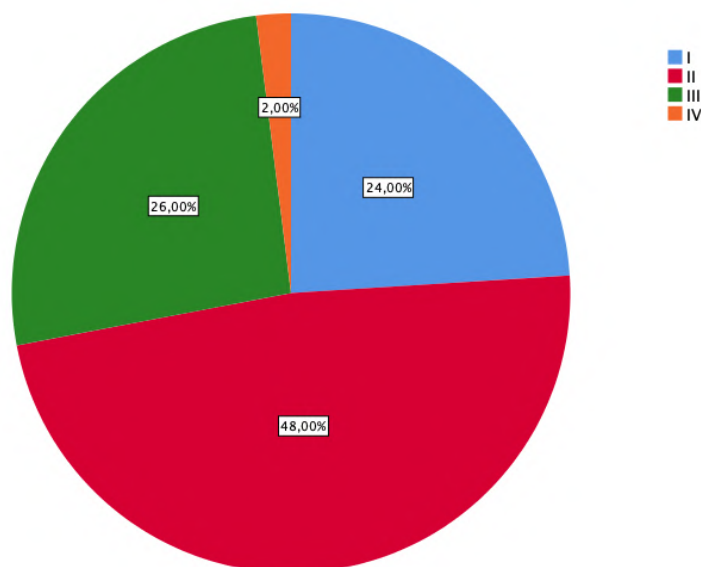


En un 48% de los casos el diagnóstico se produjo en un **estadio de Quintero II**, ocurriendo en el 98% de los casos el diagnóstico en estadio III o inferior (*tabla 15*) (*figura 27*).

Tabla 15. *Estadio al diagnóstico*

Estadio de Quintero	Frecuencia
Estadio I	24% (12/50)
Estadio II	48% (24/50)
Estadio III	26% (13/50)
Estadio IV	2% (1/50)
Estadio V	0

Figura 27. *Estadio al diagnóstico. Representación sectorial*



La **edad gestacional media a la realización del procedimiento** fetoscópico fue de 144,20 días (20+4 semanas) (16+1 – 24+1 semanas) (*figura 28*), con un **tiempo medio desde el diagnóstico** de 7,63 días (mediana 5 días) (*figura 29*).

Figura 28. Edad gestacional a la realización de la fetoscopia. Histograma de frecuencias

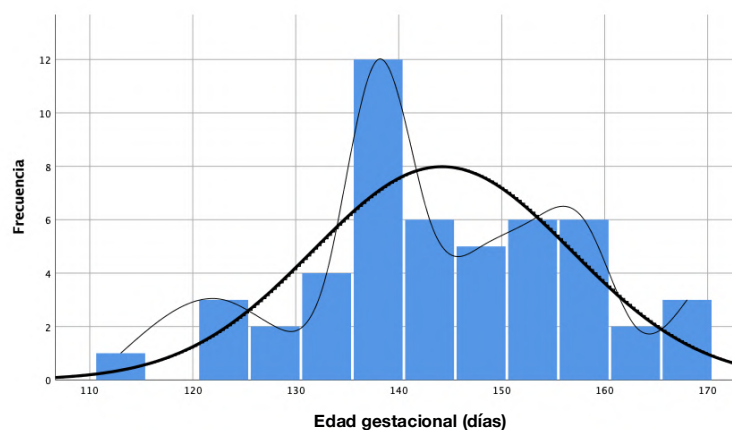
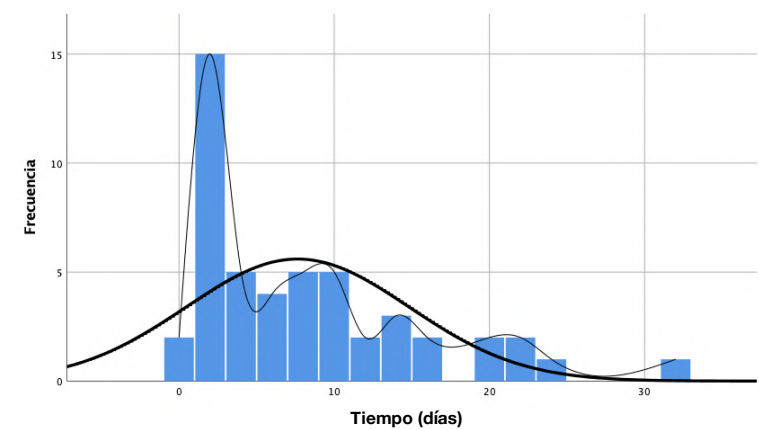


Figura 29. Tiempo medio desde el diagnóstico hasta la realización de la fetoscopia. Histograma de frecuencias



Los resultados en términos de **supervivencia** tras la fetoscopia láser se resumen en la tabla 16.

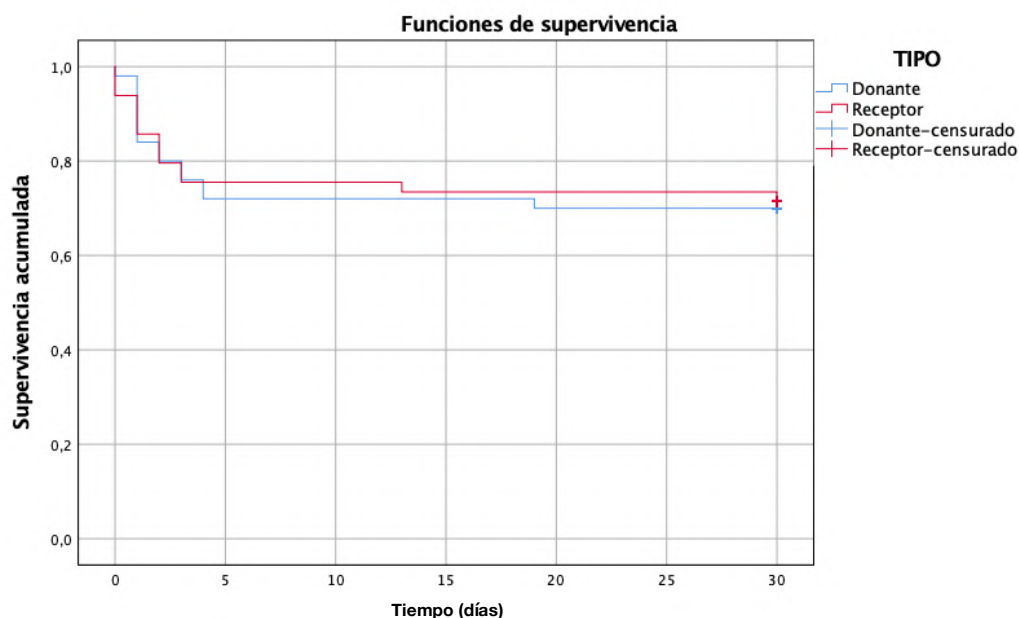
Tabla 16. Supervivencia tras la realización de fetoscopia láser

Supervivencia	% (n) – media (min/max)
Dos supervivientes	46% (23/50)
Estadio de Quintero I-II	55,6% (20/36)
Estadio de Quintero III-IV	21,4% (3/14)
Un superviviente	34% (17/50)
Al menos un superviviente	80% (40/50)
Estadio de Quintero I-II	80,6% (29/36)
Estadio de Quintero III-IV	78,6% (11/14)

Sin supervivencia	20% (10/50)
Muerte del donante	36% (18/50)
Edad gestacional media	22+0 sem (18 ⁰ -31 ⁺²)
Días desde la fetoscopia	9,44 (0-62)
Muerte en la primera semana tras fetoscopia	77,78% (14/18)
Muerte del receptor	36% (18/50)
Edad gestacional media	22+2 sem (19 ⁺² -31 ⁺²)
Días desde la fetoscopia	34,28 (0-181)
Muerte en la primera semana tras fetoscopia	66,67% (12/18)
Mortalidad global	36% (36/100)
Edad gestacional media	22+1 sem (18 ⁰ -31 ⁺²)
Días desde la fetoscopia	21,86 (0-181)

No existen diferencias significativas entre la mortalidad del donante y el receptor a 30 días de la intervención [Log. Rank (Mantel-Cox) $p=0,914$] (figura 30).

Figura 30. Supervivencia a 30 días de la intervención para feto donante y receptor. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier

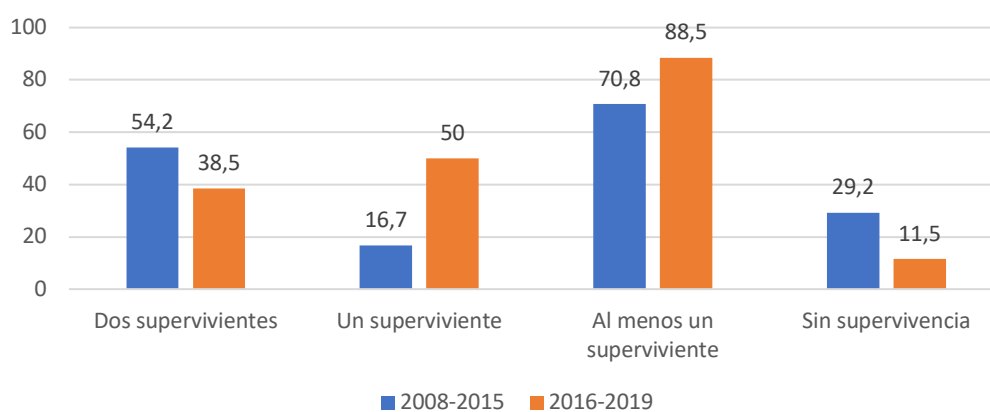


No se encontraron diferencias significativas en relación a los resultados en términos de supervivencia tras fetoscopia láser respecto a dos tramos temporales que dividen aproximadamente la muestra al 50% (tabla 17 y figura 31).

Tabla 17. Supervivencia tras fetoscopia láser en dos tramos temporales (2008-2015 y 2016-2019)

Supervivencia	2008-2015 (n=24) % (n)	2016-2019 (n=26) % (n)	p-valor
Dos supervivientes	54,2% (13/24)	38,5% (10/26)	0,266
Un superviviente	16,7% (4/24)	50% (13/26)	0,054
Al menos un superviviente	70,8% (17/24)	88,5% (23/26)	0,164
Sin supervivencia	29,2% (7/24)	11,5% (3/26)	0,171

Figura 31. Supervivencia tras fetoscopia láser en dos tramos temporales (2008-2015 y 2016-2019). Diagrama de barras



Las **complicaciones post-láser** se resumen en la tabla 18.

Tabla 18. Complicaciones tras la realización de fetoscopia láser

Complicaciones	% (n) – media (min/max)
DPPNI	4,7% (2/43)
Días desde la fetoscopia	6,5 (1-12)
Dilatación de asas intestinales	4,8% (2/42)
TAPS post-láser	4,7% (2/43)
Anemia post-láser	4,7% (2/43)
Necesidad de TIUE	50% (1/2)
Hemorragia intraventricular	2,3% (1/43)
Persistencia de STTF	4,7% (2/43)
STTF reverso	0

Septostomía	30,4% (14/46)
Corioamnionitis	2,3% (1/43)
Amenaza de parto pretérmino	26% (13/50)
Edad gestacional media	26+4 sem (19 ⁺³ -34 ⁺²)
Días desde la fetoscopia	37,6 (1-89)
APP en primera semana tras fetoscopia	7,7% (1/13), 2% del total
Rotura prematura de membranas pretérmino	34% (17/50)
Edad gestacional media	27+3 sem (17 ⁺³ -35 ⁺⁵)
Días desde la fetoscopia	66,4 (4-204)
RPMP en primera semana tras fetoscopia	5,9% (1/17), 2% del total
Parto previsible	9,8% (4/41)

Resultados obstétricos y perinatales

Los resultados obstétricos y perinatales tanto de la cohorte 1 como de la cohorte 2 se encuentran sintetizadas en la tabla 19.

Tabla 19. Resultados obstétricos y perinatales de las pacientes incluidas en las cohortes 1 y 2

	Cohorte 1	Cohorte 2	p-valor	Odds ratio (IC 95%)
	<i>Media (DS) / n (%)</i>	<i>Media (DS) / n (%)</i>		
Edad gestacional al parto (días - semanas)	247,92 – 35 ⁺³ (18,87)	218,36 – 31 ⁺¹ (26,09)	<0,001	
Parto vaginal	31 (37,35%)	7 (21,21%)	0,095	
Peso al nacimiento (gr)	2214,85 (548,53)	1333,84 (585,20)	<0,001	
Apgar 1 min	8,72 (2,00)	7,17 (2,416)	<0,001	
Apgar 5 min	9,35 (1,75)	7,59 (3,29)	<0,001	
Apgar 10 min	9,62 (1,61)	7,88 (3,32)	<0,001	
Apgar 5 min < 4			<0,001	10,68 (3,17-35,93)
Apgar 5 min < 7			0,03	3,81 (1,17-12,42)
Muerte neonatal	3 (1,9%)	7 (14,34%)	0,002	8,89 (2,20-35,85)
Síndrome de distrés respiratorio (SDR)	1 (0,6%)	8 (18,2%)	<0,001	35,33 (4,28-291,47)
Displasia broncopulmonar (DBP)	4 (2,5%)	12 (27,3%)	<0,001	14,63 (4,43-48,26)

Morbilidad respiratoria global	4 (2,5%)	14 (31,86%)	<0,001	19,52 (6,64-57,34)
Hemorragia intraventricular (HIV)	7 (4,4%)	8 (18,2%)	0,002	4,86 (1,65-14,26)
Leucomalacia periventricular (LPV)	1 (0,6%)	4 (9,1%)	0,008	16,31 (1,77-150,02)
Enterocolitis necrosante (EN)	1 (0,6%)	2 (4,5%)	0,118	
Septicemia	1 (0,6%)	12 (27,3%)	<0,001	13,00 (4,33-39,10)
Germen	Enterobacter cloacae (1)	Stafilococo epidermidis (5)		
	Escherichia coli (1)	Escherichia coli (2)		
	Enterococo faecium (1)	Klebsiella pneumoniae (1)		
	Pseudomona aeruginosa (1)	Serratia marcescens (1)		
	Stafilococo coagulasa negativo (1)	Enterococo faecium (1)		
Morbilidad global			<0,001	12,70 (5,81-27,76)

La **edad gestacional media al parto** en la cohorte 1 fue de 247,92 días (35^{+3} semanas) (*figura 32*), siendo significativamente inferior en la cohorte 2 (218,36 días – 31^{+1} semanas – siendo excluidos los partos previables) (*figura 33*). El rango mínimo-máximo en la cohorte 1 osciló entre los 181 y los 287 días, mientras que en la cohorte 2 el rango fue de 172 a 275 días.

Figura 32. Distribución de la edad gestacional al parto en la cohorte 1. Histograma de frecuencias

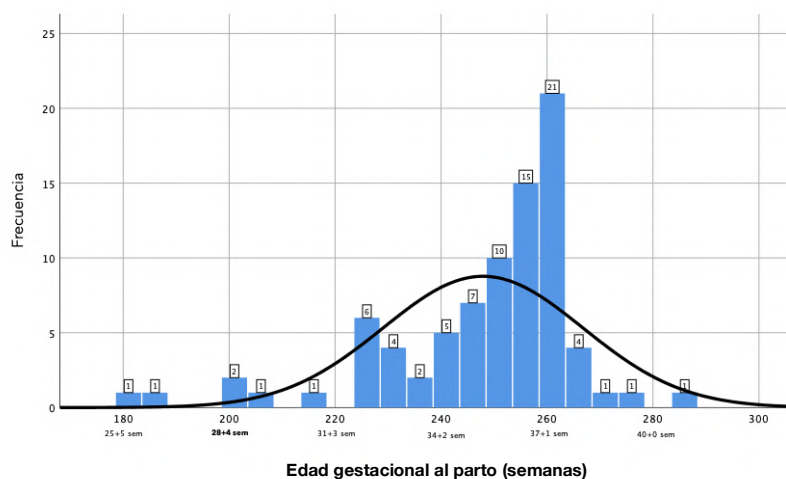
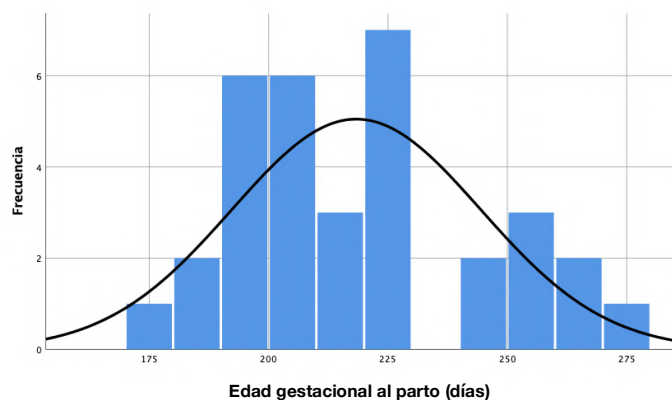


Figura 33. Distribución de la edad gestacional al parto en la cohorte 2. Histograma de frecuencias



Con respecto a la **vía del parto**, la modalidad más frecuente en la cohorte 1 fue el parto por cesárea (62% del total), sumando el 1,2% correspondiente a uno de los casos en los que el segundo gemelo fue asistido por cesárea tras un parto vaginal del primero (*figura 34*). En la cohorte 2, la modalidad más frecuente fue el parto por cesárea (78,79% del total, 26/33), con un 21,21% de partos vaginales (7/33) (*figura 35*).

Figura 34. Vía del parto en la cohorte 1. Representación sectorial

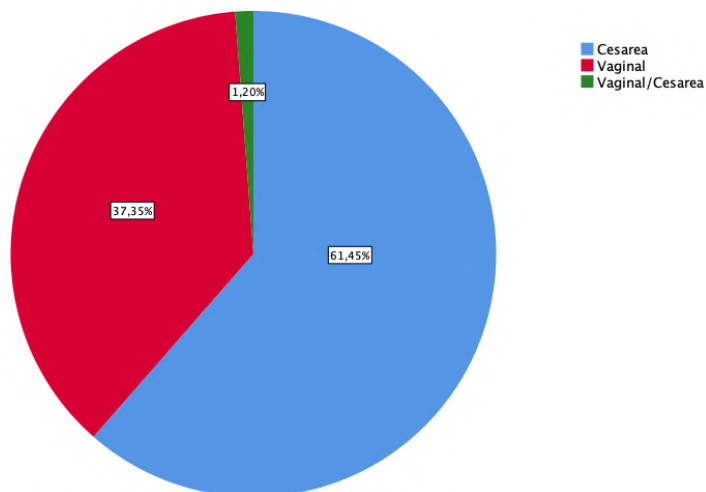
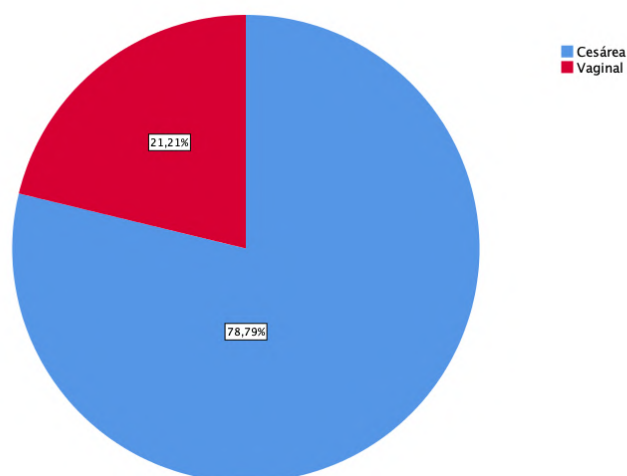


Figura 35. Vía del parto en la cohorte 2. Representación sectorial



En la cohorte 1, del total de partos, en un 53,6% se **intentó el parto vaginal**, ya fuese de inicio espontáneo o inducido. De estos, en un 64,5% de los casos se consiguió el parto vaginal, siendo el éxito más frecuente en los partos de inicio espontáneo (68,5%) que en los inducidos (61,5%), pero sin diferencias estadísticamente significativas (*figura 36*).

En la cohorte 2, se intentó parto vaginal en 9 partos (27,27%), de los cuales 2 fueron inducidos.

Con respecto al total de **partos inducidos** (n=27), el motivo más frecuente de inducción fue el hecho ser una gestación gemelar monocorial y superar las 37 semanas de gestación (23/27, 85,2%) (*figura 37*).

Figura 36. Flujograma informativo del intento de parto vaginal en las gestantes incluidas en la cohorte 1

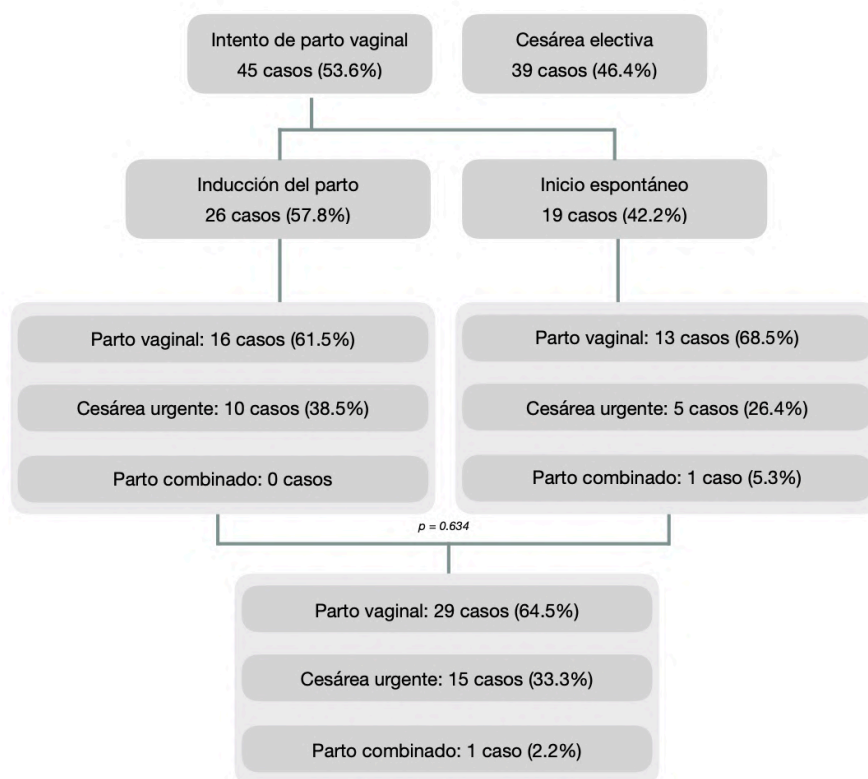
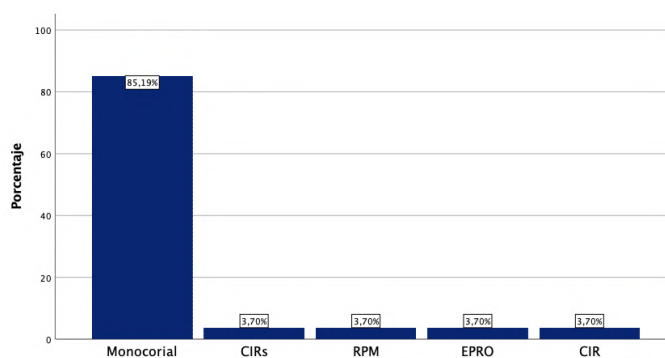


Figura 37. Motivo de inducción de las gestaciones monocoriales incluidas en la cohorte 1



En el subgrupo de **partos vaginales**, en el caso del feto 1 la modalidad predominante fue el parto eutócico (48,39%), con similar frecuencia de parto instrumentado mediante ventosa y espátulas. En el caso del feto 2 el porcentaje de instrumentación fue superior (35,48% de partos eutócicos). A destacar un 27,59% de fetos (n=8) nacidos mediante gran extracción. Hemos de tener en cuenta que en este

subgrupo la n se reduce ya que en uno de los casos hubo que recurrir a la realización de cesárea.

Respecto al total de **cesáreas** en la cohorte 1 ($n=52$), un 65,4% fueron realizadas de forma urgente (*figura 38*), siendo la indicación más frecuente la cesárea anterior (11/52, 21,2%) (*tabla 20*). En la tabla 21 podemos ver la distribución por tipo de cesárea. En la cohorte 2 ($n=26$), un 53,85% fueron realizadas de forma urgente (*figura 39*), siendo la indicación más frecuente el antecedente de septostomía (5/26, 19,23%).

Figura 38. Tipo de cesárea en la cohorte 1. Representación sectorial

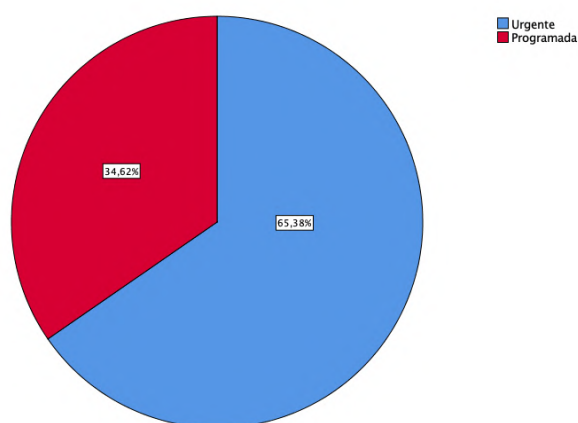


Figura 39. Tipo de cesárea en la cohorte 2. Representación sectorial

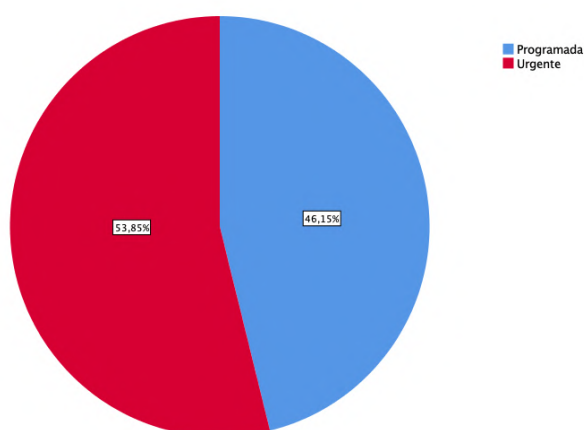


Tabla 20. *Indicación de la cesárea en la cohorte 1*

Indicación	n (%)
Cesárea anterior	11 (21,2%)
Primer feto en pelviana	9 (17,3%)
Falta de progresión	7 (13,5%)
RPBF	5 (9,6%)
Monoamniótico / Septostomía	4 (7,7%)
DPC	3 (5,8%)
Fallo de inducción	3 (5,8%)
CIR selectivo	2 (3,8%)
Preeclampsia severa	2 (3,8%)
Edad gestacional	2 (3,8%)
DPPNI	1 (1,9%)
CIR tipo IV	1 (1,9%)
Discrepancia de pesos	1 (1,9%)
Fracaso de parto del segundo gemelo	1 (1,9%)

Tabla 21. *Indicación de cesárea en relación a la tipología en la cohorte 1*

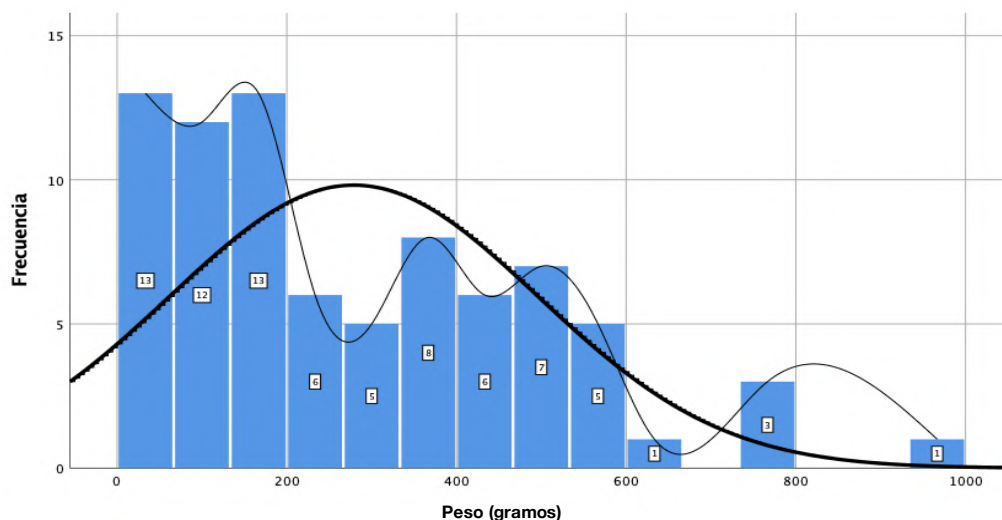
	Falta de progresión	Edad gestacional	Primer feto en pelviana	Cesárea anterior	Monoamniótico / Septostomía	DPPNI	RPBF	CIR tipo IV	CIR selectivo	DPC	Discrepancia de pesos	Preeclampsia severa	Fallo de inducción	Fracaso de parto del 2° gemelo	Total
Urgente	7	2	6	3	0	1	5	1	0	3	0	2	3	1	34
Programada	0	0	3	8	4	0	0	0	2	0	1	0	0	0	18
Total	7	2	9	11	4	1	5	1	2	3	1	2	3	1	52

Con respecto a la **presentación**, en la cohorte 1 el 87,8% de las veces el primer gemelo encontraba en una presentación cefálica con respecto al 58% de los casos en el segundo gemelo.

El **peso al nacimiento** medio en la cohorte 1 del primer gemelo fue de 2.262,7 gr, sin diferencias significativas con respecto al segundo gemelo cifrado en 2.666,99

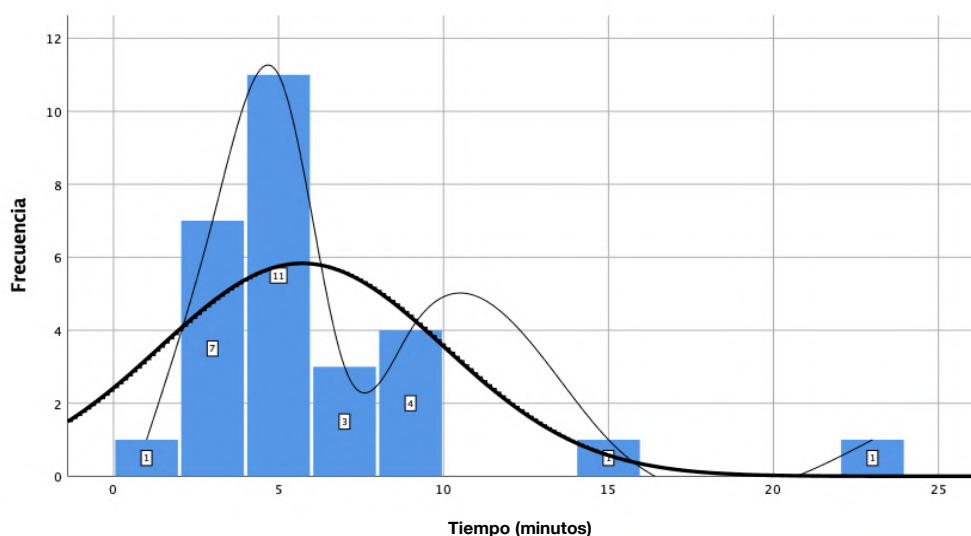
gr, con un mínimo de 690 gr y un máximo de 3610 gr. En la cohorte 2, el peso medio del primer gemelo fue de 1310,92 gr, similar al del segundo gemelo cifrado en 1356,76 gr, con un mínimo de 500 gr y un máximo de 3340 gr. La **discordancia relativa** de pesos al nacimiento entre el primer y el segundo gemelo en la cohorte 1 fue de 9,93% (278,93 gr), con un máximo del 53,19% (figura 40).

Figura 40. Discordancia absoluta de pesos en la cohorte 1. Histograma de frecuencias



El **tiempo medio** entre el nacimiento del primer y segundo gemelo fue de 5,71 minutos, con una mediana de 5 minutos en la cohorte 1 (figura 41).

Figura 41. Tiempo entre el nacimiento del primer y segundo gemelo en la cohorte 1. Histograma de frecuencias



En relación al **sexo neonatal** en las cohortes 1 y 2, el 51,2% y 45,83% de los casos respectivamente el primer gemelo fue varón, similar a la cifra encontrada en el segundo gemelo (51,3% y 37,5%).

Encontramos tres casos de **muerte neonatal** en la cohorte, 1 de ellos correspondió al primer gemelo (1,2%) y 2 al segundo gemelo (2,5%). En los 3 casos la muerte se produjo tras una cesárea:

- Dos de ellos, una gestación gemelar con nacimiento en semana 29 tras RPBF.
- Uno de ellos tras cesárea urgente por bradicardia en semana 29.

En la cohorte 2 encontramos siete casos de muerte neonatal, 4 de ellos correspondieron al primer gemelo (16,67%) y 3 al segundo gemelo (12%).

Finalmente sobrevivieron 44 neonatos (44/100 de la cohorte inicial, 42%) teniendo en cuenta los fallecimientos acontecidos tras la fetoscopia láser, los nacimientos en etapas previables y las muertes neonatales.

Las **complicaciones neonatales** fueron significativamente más frecuentes en la cohorte 2 que en la cohorte 1, siendo más frecuentes las complicaciones respiratorias.

5.2. Objetivos principales

5.2.1. Evaluar el impacto del modo de parto en los resultados obstétricos, perinatales y neurodesarrollo en gestaciones gemelares monocoriales biamnióticas

PICO (Participant-Intervention-Comparator-Outcomes)

- P: gestaciones gemelares monocoriales con parto > 30 y < 38 semanas
- I: intento de parto vaginal
- C: cesárea electiva
- O: mortalidad al nacimiento, morbilidad neonatal compuesta, neurodesarrollo

Para solventar esta cuestión construimos un estudio de cohortes retrospectivo sobre gestaciones gemelares monocoriales biamnióticas no seleccionadas, con un parto acontecido entre las semanas 30⁺⁰ y 37⁺⁶ de gestación, atendidas en el Hospital Universitario Virgen del Rocío entre los años 2012 y 2019. Fueron excluidas las gestaciones anteriores a 2012 por el cambio en los criterios de finalización de la gestación gemelar acontecidos en 2011.

La datación de la gestación se realizó en primer trimestre entre las semanas 11⁺⁰ y 13⁺⁶, y el seguimiento se realizó íntegramente en la Unidad de Medicina Materno-Fetal, Genética y Reproducción de nuestro centro.

Las participantes se incluyeron en dos cohortes: intento de parto vaginal (IPV) y cesárea electiva (CE). Los criterios de inclusión y exclusión en el estudio se encuentran detallados en la tabla 22.

Tabla 22. *Criterios de inclusión y exclusión del estudio*

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<p>Intento de parto vaginal > 30 y < 38 semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inicio espontáneo de parto vaginal en gestación gemelar monocorial biamniótica sin contraindicación para el parto vaginal. • Parto inducido. 	<p>Anomalía congénita</p> <p>Preeclampsia</p> <p>RPBF</p> <p>CIR severo</p>
<p>Cesárea electiva > 30 y < 38 semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inicio espontáneo de parto vaginal en gestación gemelar monocorial biamniótica con contraindicación para el parto vaginal. • Cesárea programada debido a: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cesárea anterior ○ Placenta previa ○ Primer gemelo en presentación no cefálica ○ Otra decisión obstétrica no urgente 	<p>Edad gestacional menor a 30 semanas o mayor a 38</p>

Para la asignación de la paciente a cada grupo se siguieron los protocolos de atención a la gestación monocorial en nuestro centro, que pueden ser consultados en el *anexo 2*. Posteriormente, la cohorte IPV fue dividida a su vez en dos subconjuntos, diferenciando aquellas en las que el parto se inició de forma espontánea de las que el parto fue inducido. En todos los casos, la inducción fue médica, empleando misoprostol o dinoprostona vaginal a elección del facultativo; y la estimulación se realizó con oxitocina IV en perfusión.

Los datos fueron retrospectivamente recogidos de la historia clínica materna y neonatal, para valorar los diferentes ítems ligados a morbimortalidad perinatal. La valoración del neurodesarrollo se realizó a los 24 meses, siguiendo el protocolo establecido en el *anexo 1*.

Definiciones

La mortalidad al nacimiento se definió ante la presencia de mortalidad en las primeras 72 horas de vida.

La morbilidad neonatal compuesta se definió ante la presencia de un score de Apgar < 4 a los 5 minutos de vida, muerte neonatal, morbilidad respiratoria, enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular o septicemia.

La morbilidad respiratoria al nacimiento se caracterizó por la presencia de síndrome de distrés respiratorio y/o displasia broncopulmonar. La enterocolitis necrosante se definió ante la presencia de perforación intestinal, neumatosis intestinal y/o aire en vena porta definido radiológicamente o mediante cirugía. Tanto hemorragia intraventricular como leucomalacia periventricular fueron confirmadas mediante ecografía y estudios de resonancia magnética. En todos los casos se requirió de un hemocultivo confirmatorio ante la sospecha clínica de septicemia.

Se definió como parto combinado a aquel en el que el primer gemelo nació vía vaginal y el segundo mediante cesárea.

Análisis estadístico

El objetivo principal fue determinar la diferencia en términos de resultados perinatales y neurodesarrollo para gestaciones gemelares monocoriales biamnióticas en relación al tipo de inicio del parto (IPV vs. CE). Los objetivos secundarios fueron establecer diferencias entre el inicio espontáneo del parto en relación al parto inducido, y objetivar la seguridad de la gran extracción del segundo gemelo en partos gemelares monocoriales en relación al parto en cefálica del segundo gemelo.

Además se realizó un análisis para establecer las diferencias en resultados perinatales y neurodesarrollo para el primer y segundo gemelo.

Las características obstétricas y maternas fueron comparadas entre ambos grupos. Las variables continuas de distribución normal se compararon mediante el test T de Student, y aquellas de distribución no normal mediante el test de Mann-Whitney. Las variables categóricas fueron comparadas mediante el test exacto de

Fisher o test de Chi-Cuadrado, y fue calculado el OR con su intervalo de confianza al 95% en función de la presencia o no de cero casos en alguna de las casillas. La significación estadística se consideró con un p-valor inferior a 0.05 con un intervalo de confianza al 95% que excluyese al valor nulo (1).

Resultados

De las 100 pacientes incluidas en la cohorte 1 (*ver apartado 5.1*), 77 cumplieron criterios de elegibilidad, de las cuales 45 (58,4%) intentaron parto vaginal, y 32 (41,6%) se sometieron a una cesárea electiva.

De la cohorte IPV, 26 casos se sometieron a una inducción del parto, con un éxito del mismo del 61,5%, mientras que el éxito para el inicio del parto espontáneo fue del 68,5% ($p=0.634$) (*figura 42*).

Las características obstétricas y demográficas se presentan en la tabla 23. No se encontraron diferencias significativas en las características demográficas maternas, salvo en la presencia de cesárea previa que fue más frecuente en el grupo de CE (34,38% vs 4,44%, $p<0,001$). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de diabetes pregestacional o gestacional. Como es esperable en relación al modo de parto, el intervalo de tiempo entre el nacimiento de ambos gemelos fue inferior en el grupo de CE, aunque en el grupo de IPV no superó los 5 minutos de media. El peso al nacimiento fue significativamente inferior tanto para el primer como para el segundo gemelo en la cohorte de CE, sin encontrar diferencias significativas en la edad gestacional al nacimiento.

Los resultados perinatales y de neurodesarrollo de las cohortes IPV y CE se presentan en la tabla 24. La incidencia relativa de morbilidad neonatal compuesta fue del 5,56% en la cohorte IPV y 15,63% en la cohorte CE ($p=0,038$, OR 3,15: IC 95% 1,02-9,71), sin alcanzar la significación estadística de forma individual para cada gemelo, siendo en todo caso superior en la cohorte CE. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: Apgar a los 5 minutos >7 o <4 , morbilidad respiratoria, enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, septicemia o muerte neonatal.

Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, encontramos una tasa mayor de alteración del neurodesarrollo en el grupo de CE (10,71% vs 6,94%, $p=0,383$).

Figura 42. Diagrama de flujo acerca del modo y vía del parto para las diferentes cohortes y subgrupos

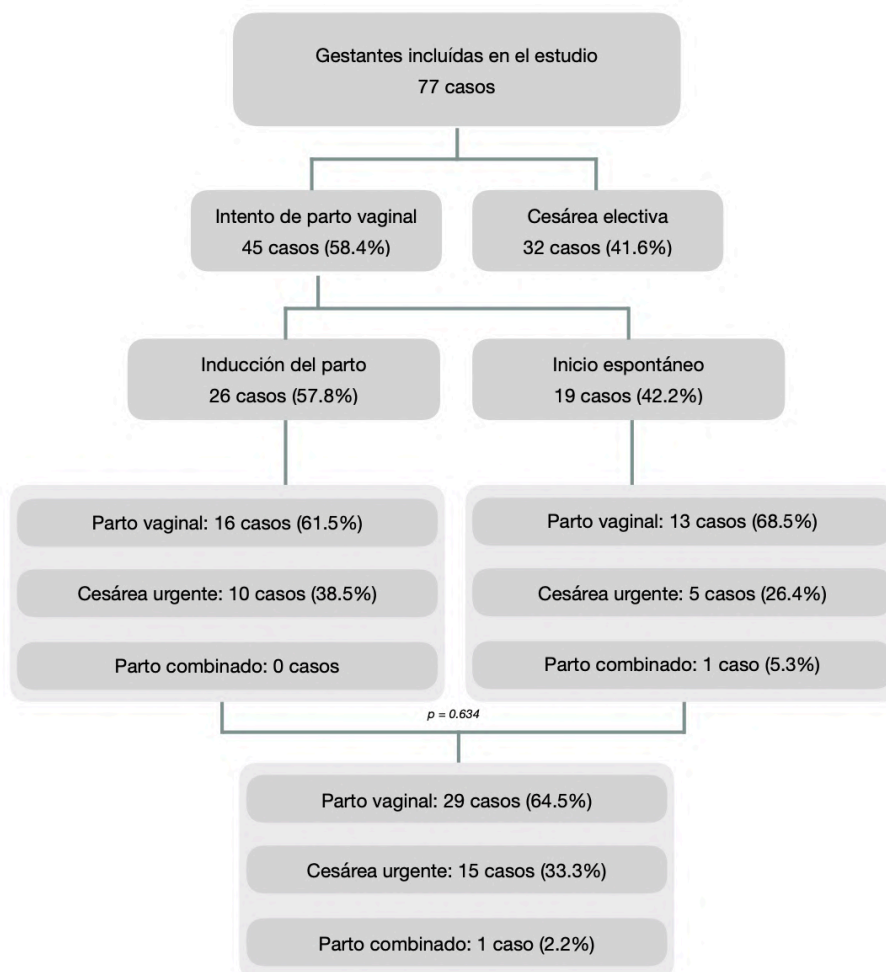


Tabla 23. Características demográficas y obstétricas de las pacientes incluidas en el estudio

Características	Intento de parto vaginal		Cesárea electiva		P-valor
	45 (58,4%)		32 (41,6%)		
	n / media	% / DS	n / media	% / DS	
Edad (años)	38,91	5,206	39,56	6,309	0,476
Nulípara	16	35,56	9	28,13	0,535
Peso (Kg)	65,3	16,77	63,6	11,77	0,839
Cesárea anterior	2	4,44	11	34,38	<0,001
Parto vaginal previo	20	44,44	9	28,13	0,168
TRA	8	17,78	8	25,0	0,413
Diabetes pregestacional	0	0	1		0,410
Diabetes gestacional	3	6,67	0	0	0,265
Fumadora	13	28,89	8	25,0	0,749
Edad gestacional media al nacimiento (días)	252	18,073	246	16,966	0,091
Intervalo de tiempo entre gemelos (min)	4,86	6,054	2,06	2,341	<0,001
Peso medio del primer gemelo (gr)	2412	486,761	2170	454,871	0,030
Peso medio del segundo gemelo (gr)	2310	548,129	2059	473,612	0,026

Uno de los objetivos secundarios fue comparar los resultados perinatales y en términos de neurodesarrollo entre el primer y segundo gemelo, de forma global y dentro de cada grupo. La tasa de morbilidad compuesta fue comparable entre el primer y segundo gemelo (9,1% vs 10,38%, $p=0,732$), sin encontrar diferencias significativas en el resto de parámetros ni entre grupos.

Tabla 24. Resultados perinatales y alteración del neurodesarrollo en gestaciones monocoriales biamnióticas

Edad gestacional 30 ⁺⁰ -38 ⁺⁰ semanas	Total 77*	IPV, n (%) 45*	CE, n (%) 32*	p-valor	OR (IC 95%)
Morbilidad neonatal compuesta					
I o más gemelos afectos	15	5 (5,56)	10 (15,63)	0,038	3,15 (1,02-9,71)
Primer gemelo	7	3 (6,67)	4 (12,50)	0,441	2,00 (0,42-9,63)
Segundo gemelo	8	2 (4,44)	6 (18,75)	0,066	4.73 (0,89-25,23)
Apgar 5' < 4					
I o más gemelos afectos	2	2 (2,22)	0	0,511	(**)
Primer gemelo	1	1 (2,22)	0	>0,99	(**)
Segundo gemelo	1	1 (2,22)	0	>0,99	(**)
Apgar 5' < 7					
I o más gemelos afectos	4	4 (4,44)	0	0,142	(**)
Primer gemelo	2	2 (4,44)	0	0,508	(**)
Segundo gemelo	2	2 (4,44)	0	0,508	(**)
Muerte neonatal					
I o más gemelos afectos	0	0	0	-	(**)
Primer gemelo	0	0	0	-	(**)
Segundo gemelo	0	0	0	-	(**)
Morbilidad respiratoria					
I o más gemelos afectos	4	2 (2,22)	2 (3,13)	>0,99	1,42 (0,20-10,35)
Primer gemelo	2	1 (2,22)	1 (3,13)	>0,99	1,42 (0,85-23,57)
Segundo gemelo	2	1 (2,22)	1 (3,13)	>0,99	1,42 (0,85-23,57)

Hemorragia intraventricular

I o más gemelos afectados	7	2 (2,22)	5 (7,81)	0.128	3,73 (0,70-19,86)
Primer gemelo ^c	3	1 (2,22)	2 (6,25)	0.567	2,93 (0,25-33,82)
Segundo gemelo ^c	4	1 (2,22)	3 (9,38)	0.304	4,35 (0,43-43,86)

Leucomalacia periventricular

I o más gemelos afectados	1	0	1 (1,56)	0.416	(**)
Primer gemelo ^c	1	0	1 (3,13)	0.416	(**)
Segundo gemelo	0	0	0	-	(**)

Enterocolitis necrosante

I o más gemelos afectados	1	0	1 (1,56)	0.416	2,16 (0,35-13,34)
Primer gemelo	0	0	0	-	(**)
Segundo gemelo	1	0	1 (3,13)	0.421	(**)

Septicemia

I o más gemelos afectados	5	2 (2,22)	3 (4,69)	0.650	
Primer gemelo	2	1 (2,22)	1 (3,13)	>0.99	1,42 (0,85-23,57)
Segundo gemelo	3	1 (2,22)	2 (6,25)	0.569	2,93 (0,25-33,82)

Alteración del neurodesarrollo a los 24 meses

I o más gemelos afectados	11	5 (6,94)	6 (10,71)	0.383	1,73 (0,50-5,97)
Primer gemelo	8	4 (11,11)	4 (14,29)	>0.99	1,30 (1,22-2,93)
Segundo gemelo	3	1 (2,78)	2 (7,14)	0.557	3,22 (0,28-37,52)

* Por pérdidas en el seguimiento, se valoró el neurodesarrollo de 64 gestaciones (128 neonatos), 36 del grupo de intento de parto vaginal y 28 del grupo cesárea electiva.

** OR no pudo ser calculada de forma segura al encontrar cero eventos en uno de los grupos.

Como objetivo secundario, comparamos también los resultados perinatales en relación al modo de parto del segundo gemelo para obtener resultados preliminares acerca de la seguridad de la realización de gran extracción del segundo gemelo. Para ello, comparamos la morbilidad neonatal compuesta, muerte neonatal y alteración del neurodesarrollo de los nacidos a través de gran extracción (n=8) en relación con aquellos segundos gemelos con parto en cefálica (n=21), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (*tabla 25*).

Tabla 25. Estratificación en relación al modo de parto del segundo gemelo en la cohorte IPV

Edad gestacional 30 ⁺⁰ -38 ⁺⁰ semanas	Total 29	Gran extracción del segundo gemelo (%) n=8	Parto en cefálica del se- gundo gemelo (%) n=21	p-valor	OR (IC 95%)
Morbilidad neonatal compuesta	1	0	1 (4,76)	>0,99	(*)
Muerte neonatal	0	0	0	-	(*)
Alteración del neurodesarrollo a los 24 meses	1	0	1 (4,76)	>0,99	(*)

* OR no pudo ser calculada de forma segura al encontrar cero eventos en uno de los grupos.

Por último, dentro de la cohorte IPV, comparamos los resultados en relación al modo de inicio de parto (*tabla 26*). Encontramos diferencias significativas en relación a la morbilidad neonatal compuesta, siendo superior en el subconjunto de parto inducido (13,16% vs 0%, $p=0,011$), aunque no se pudo calcular la OR al no tener eventos en el parto de inicio espontáneo. La morbilidad fue mayor para el primer gemelo (15,79% vs 10,53 %). La tasa global de alteración del neurodesarrollo a los dos años de vida fue también superior en el grupo de parto inducido (10,52% vs 1,92%), aunque sin alcanzar la significación estadística

Tabla 26. Estratificación en relación al modo de inicio del parto en la cohorte IPV

Edad gestacional 30 ^o -38 ^o semanas	Total 45	Inicio de parto espontáneo, n (%) 26	Inducción del parto, n (%) 19	p-valor	OR (IC 95%)
Morbilidad neonatal compuesta					
I o más gemelos afectados	5	0	5 (13,16)	0,011	(*)
Primer gemelo	3	0	3 (15,79)	0,068	(*)
Segundo gemelo	2	0	2 (10,53)	0,173	(*)
Muerte neonatal					
I o más gemelos afectados	0	0	0	-	(*)
Primer gemelo	0	0	0	-	(*)
Segundo gemelo	0	0	0	-	(*)
Alteración del neurodesarrollo a los 24 meses					
I o más gemelos afectados	5	1 (1,92)	4 (10,52)	0,158	0,17 (0,02-1,57)
Primer gemelo	4	1 (3,84)	3 (15,79)	0,295	0,21 (0,02-2,23)
Segundo gemelo	1	0	1 (5,26)	0,422	(*)

* OR no pudo ser calculada de forma segura al encontrar cero eventos en uno de los grupos.

5.2.2. Determinar el papel de la flujometría doppler de la arteria umbilical fetal como predictor de complicaciones perinatales en gestaciones monocoriales

PICO (Participant-Intervention-Comparator-Outcomes)

- P: gestaciones gemelares monocoriales no complicadas
- I: flujometría doppler de la arteria umbilical anormal en el último control
- C: flujometría doppler de la arteria umbilical normal en el último control
- O: mortalidad al nacimiento, morbilidad neonatal compuesta

Para resolver este objetivo, diseñamos un estudio de cohortes retrospectivo sobre gestaciones gemelares monocoriales biamnióticas atendidas el Hospital Universitario Virgen del Rocío entre los años 2012 y 2019.

La datación de la gestación se realizó en primer trimestre entre las semanas 11⁺⁰ y 13⁺⁶, y el seguimiento se realizó íntegramente en la Unidad de Medicina Materno-Fetal, Genética y Reproducción de nuestro centro, y el seguimiento se realizó conforme a lo descrito en el *anexo 2*.

Los criterios de inclusión y exclusión en el estudio se encuentran detallados en la tabla 27.

Tabla 27. *Criterios de inclusión y exclusión del estudio*

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<p>Determinación de la onda de la arteria umbilical en el último control de la gestación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin restricción en relación a la edad gestacional. 	<p>Gestación gemelar monocorial moniamniótica</p> <p>Gestación complicada con STFF</p> <p>RPBF</p> <p>CIR severo</p> <p>Preeclampsia materna</p> <p>Síndrome HELLP</p> <p>Muerte antes del parto</p>

La unidad de análisis en este caso fue el feto, determinándose en el último control diferentes parámetros de la flujometría doppler de la arteria umbilical: percentil, flujo telediastólico (ausente, presente, reverso). El percentil fue estratificado en diferentes cortes: >95, >90, >85 y >80.

Definiciones

El índice de pulsatilidad (IP) de la arteria umbilical se calculó restando el cambio de frecuencia sistólica y telediastólica medido en al menos 3 ondas reproducibles.

La anormalidad del patrón doppler se definió como la presencia de al menos uno de los siguientes:

- IP superior al percentil 95.
- Flujo telediastólico ausente.
- Flujo telediastólico reverso.

La mortalidad al nacimiento se definió como la presencia de mortalidad en las primeras 72 horas de vida.

La morbilidad neonatal compuesta se definió como la presencia de un score de Apgar < 4 a los 5 minutos de vida, muerte neonatal, morbilidad respiratoria, enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular o septicemia.

La morbilidad respiratoria al nacimiento se caracterizó por la presencia de síndrome de distrés respiratorio y/o displasia broncopulmonar. La enterocolitis necrosante se definió como la presencia de perforación intestinal, neumatosis intestinal y/o aire en vena porta definido radiológicamente o mediante cirugía. Tanto hemorragia intraventricular como leucomalacia periventricular fueron confirmadas mediante ecografía y estudios de resonancia magnética. En todos los casos se requirió de un hemocultivo confirmatorio ante la sospecha clínica de septicemia.

Análisis estadístico

El objetivo principal fue determinar la capacidad predictiva del doppler de la arteria umbilical en el último control de la gestación para la mortalidad, eventos perinatales y alteraciones en el neurodesarrollo, valorando la normalidad o anormalidad de la morfología de la onda y el IP.

Los objetivos secundarios fueron establecer el rendimiento diagnóstico de la prueba y el VPN del IP en diferentes puntos de corte.

Las variables continuas de distribución normal se compararon mediante el test T de Student, y aquellas de distribución no normal mediante el test de Mann-Whitney. Las variables categóricas fueron comparadas mediante el test exacto de Fisher o test de Chi-Cuadrado, y fue calculado el OR con su intervalo de confianza al 95% en función de la presencia o no de cero casos en alguna de las casillas. La significación estadística se consideró con un p-valor inferior a 0.05 con un intervalo de confianza al 95% que excluyese al valor nulo (1).

Se desarrollaron curvas ROC para determinar el poder discriminativo del IP de la arteria umbilical como test diagnóstico.

Resultados

De los 177 fetos que cumplieron inicialmente criterios de inclusión en el estudio, 22 fueron excluidos al involucrarse en gestaciones de alto riesgo, constituyendo un posible sesgo para el estudio. Finalmente, 155 fetos fueron incluidos en el estudio.

De ellos, 149 (96,13%) tuvieron una flujometría doppler normal en el último control, y 6 (3,87%) presentaron un patrón doppler anormal (*figura 43*).

Las características relacionadas con la edad gestacional al último control y el patrón doppler de la arteria umbilical se encuentran resumidas en la tabla 28. La media se situó en los 236 días (33+5 semanas), estableciéndose la moda en 247 días (35+2 semanas) con 12 casos analizados (*figura 44*).

El tiempo medio desde el último control doppler hasta el parto fue de 10,01 días.

Figura 43. Diagrama de flujo acerca de la inclusión de los casos en el estudio y el patrón doppler

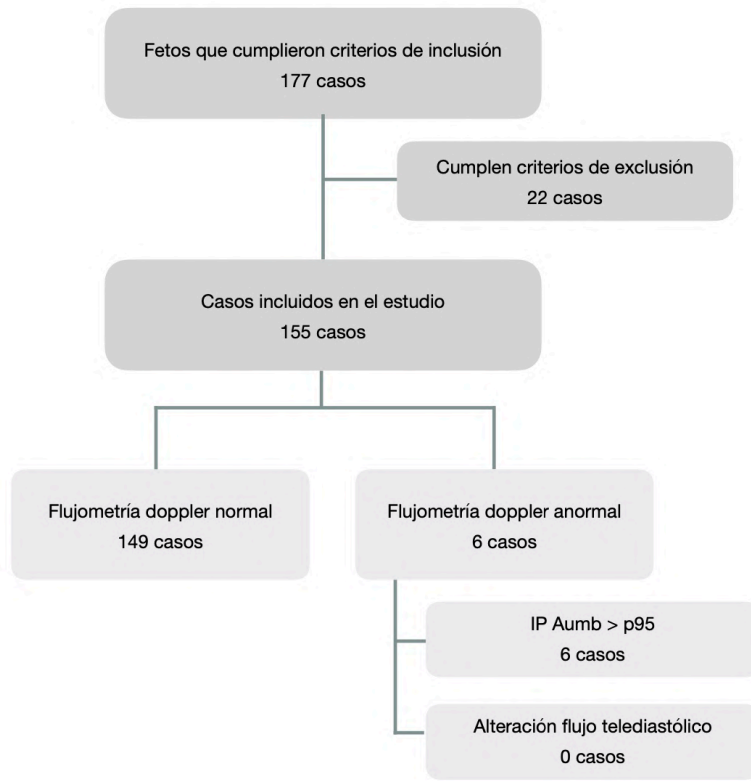


Figura 44. Edad gestacional al último control. Histograma de frecuencias

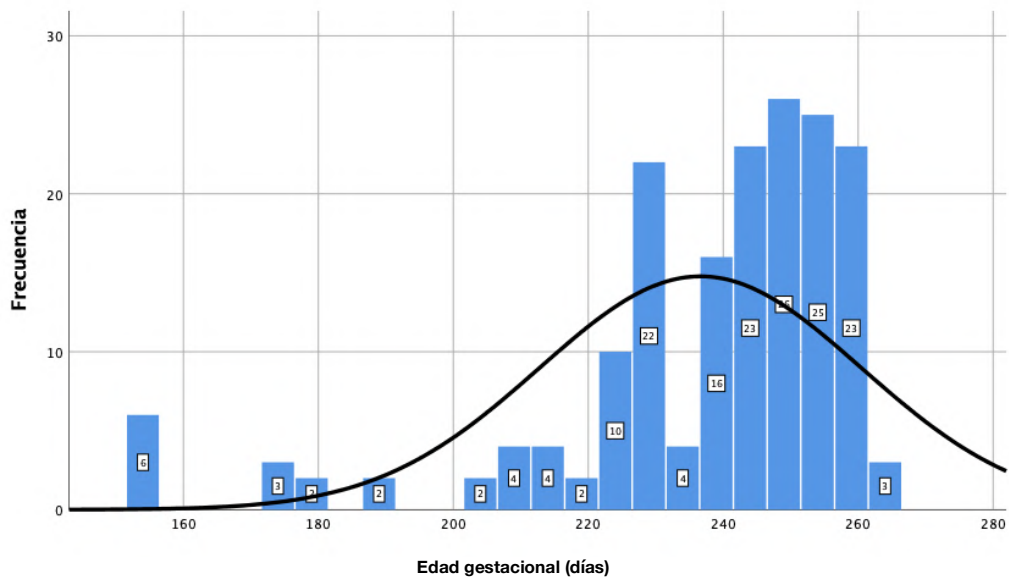


Tabla 28. Edad gestacional al último control, parto y patrón doppler de la arteria umbilical

	Media, n (%)	Mín-Máx	Desv. Estándar
Edad gestacional al último control (días)	236,69	154-264	24,25
Edad gestacional al parto (días)	254	181-287	16,55
Tiempo entre el último control y el parto (días)	10,01	0-104	13,06
Percentil IP AUmb	49	4-99	23,50
IP AUmb > p95	5 (3,2)	-	-
FTD AUmb ausente o reverso	0	-	-

No se encontraron diferencias significativas en relación a la edad gestacional al parto en ambos grupos ni en la vía del parto, aunque sí se encontraron diferencias en el peso al nacimiento, siendo significativamente inferior en el subgrupo con flujometría doppler anormal (2.266 vs 1.812 gr, $p=0,025$) a igualdad de edad gestacional al nacimiento.

La morbilidad compuesta fue superior en el grupo que presentaban una flujometría doppler anormal (16,7% vs 9,4%, OR 1,91; IC 95% 0,21-17,56), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. No se encontraron tampoco diferencias en la mortalidad perinatal.

En relación al neurodesarrollo, se encontraron alteraciones con una frecuencia mayor en el grupo con flujometría doppler anormal (20,0% vs 7,4%), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (*tabla 29*).

Tabla 29. Resultados perinatales y alteración del neurodesarrollo en relación al patrón doppler de la arteria umbilical

Características	Flujometría doppler normal (%) n= 149	Flujometría doppler anormal (%) n=6	p-valor	OR (IC 95%)
Edad gestacional al parto (media / DS)	35+4 (16,79)	35+3 (9,75)	0,339	
< 36 sem	66 (44,3)	3 (50,0)	>0,99	1,26 (0,25-6,44)
< 34 sem	26 (17,4)	1 (16,7)	>0,99	0,95 (0,11-8,44)
< 32 sem	7 (4,7)	0	>0,99	(*)
Peso al nacimiento (gr) (media / DS)	2266,44 (520,15)	1812 (372,87)	0,025	
Parto por cesárea	94 (62,7%)	3 (50,0%)	>0,99	0,894 (0,145-5,513)
Morbilidad compuesta	14 (9,4)	1 (16,7)	0,465	1,91 (0,21-17,56)
Muerte neonatal	1 (0,7)	0	>0,99	(*)
Alteración del neurodesarrollo a los 24 meses**	10 (7,4)	11 (20,0)	0,340	3,13 (0,32-30,68)

* OR no pudo ser calculada de forma segura al encontrar cero eventos en uno de los grupos.

* Por pérdidas en el seguimiento, se valoró el neurodesarrollo de 135 fetos del grupo con flujometría doppler normal y 5 fetos del grupo con flujometría anormal

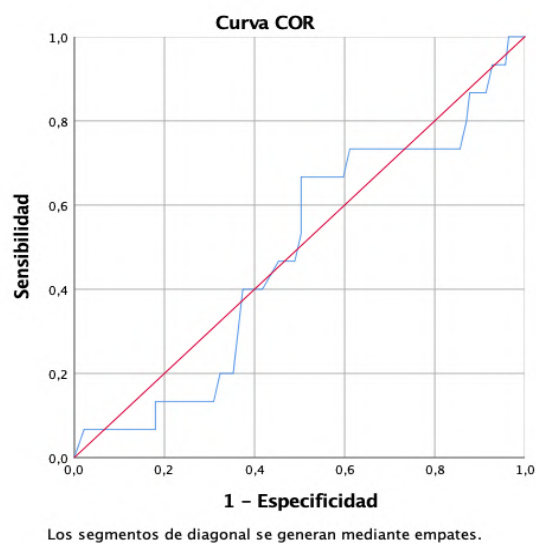
Estratificando la población en relación al IP de la arteria umbilical, realizamos cortes a 4 niveles: p95, p90, p85 y p80. De nuevo no encontramos diferencias significativas en ninguno de los cortes realizados para la edad gestacional al parto ni para los parámetros relacionados con la morbilidad neonatal, así como para la alteración del neurodesarrollo a los 24 meses (*tabla 30*).

Tabla 30. Resultados perinatales y alteración del neurodesarrollo estratificados por IP de arteria umbilical

	Aumb IP > p95, n (%)	p-valor	Aumb IP > p90, n (%)	p-valor	Aumb IP > p85, n (%)	p-valor	Aumb IP > p80, n (%)	p-valor
	5		11		13		20	
Edad gestacional al parto (media, semanas)	35 ⁺³	0,849	34 ⁺⁴	0,146	34 ⁺⁶	0,218	35 ⁺²	0,605
Parto < 32 sem	0	>0,99	1 (9,1)	0,409	1 (7,7)	0,465	1 (5,0)	>0,99
Parto < 34 sem	1 (20,0)	>0,99	3 (27,3)	0,407	3 (23,1)	0,701	3 (15,0)	>0,99
Parto < 36 sem	2 (40,0)	>0,99	7 (63,6)	0,219	8 (61,5)	0,248	10 (50,0)	0,636
Apgar 5' < 4	0	>0,99	0	>0,99	0	>0,99	0	>0,99
Apgar 5' < 7	0	>0,99	0	>0,99	0	>0,99	0	>0,99
Muerte neonatal	0	>0,99	1 (9,1)	0,071	1 (7,7)	0,084	1 (5,0)	0,129
Morbilidad respiratoria compuesta	0	>0,99	0	>0,99	0	>0,99	0	>0,99
SDR	0	>0,99	0	>0,99	0	>0,99	0	>0,99
DBP	0	>0,99	0	>0,99	0	>0,99	0	>0,99
HIV	0	>0,99	0	>0,99	0	>0,99	0	>0,99
LPV	0	>0,99	0	>0,99	0	>0,99	0	>0,99
EN	0	>0,99	0	>0,99	0	>0,99	0	>0,99
Septicemia	1 (20,0)	0,095	1 (9,1)	0,184	1 (7,7)	0,217	1 (5,0)	0,328
Morbilidad compuesta	1 (20,0)	0,405	1 (9,1)	>0,99	1 (7,7)	>0,99	1 (5,0)	0,696
Alteración del neurodesarrollo a los 24 meses	1 (20,0)	0,340	1 (9,1)	0,571	2 (15,4)	0,240	2 (10,0)	0,634

Para valorar el rendimiento diagnóstico de la prueba (IP de arteria umbilical) en relación a la predicción de morbilidad compuesta, realizamos una curva ROC para obtener una medida global de la exactitud de la prueba para el conjunto de valores, y establecer *a priori* sensibilidad (S) y especificidad (E) del test (figura 45). Podemos observar como obtenemos un poder de discriminación nulo (AUC 0,483).

Figura 45. Rendimiento diagnóstico del IP de AUmb. Curva ROC

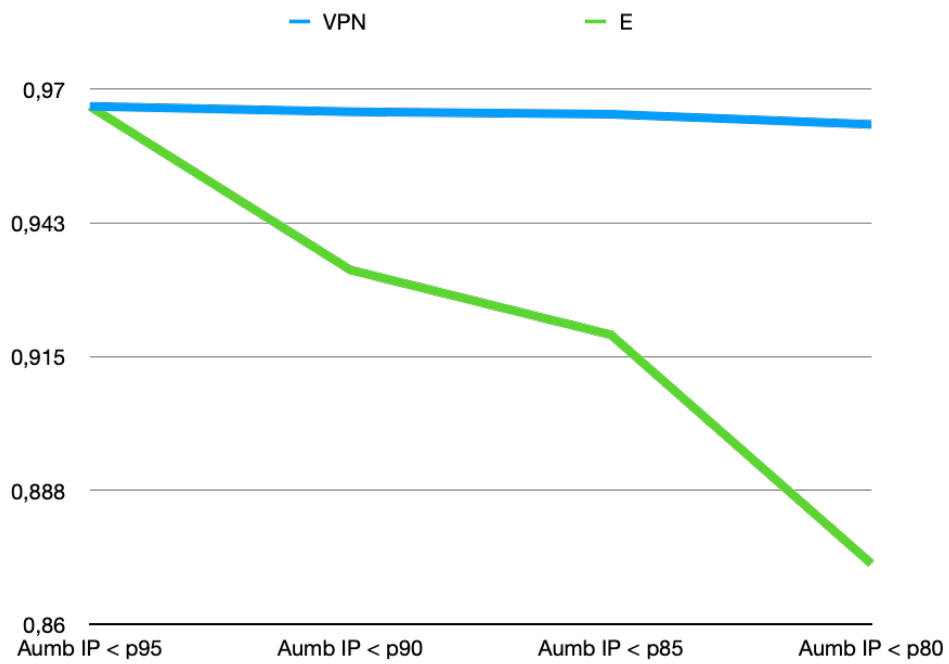


Partiendo del escaso rendimiento diagnóstico demostrado de la prueba (capacidad de predicción de morbilidad al nacimiento), decidimos testar el VPN en los diferentes puntos de corte y la E a fin de determinar el dintel óptimo que discrimine con una alta precisión la probabilidad de no tener resultados adversos ante un IP por debajo del dintel dado, y a su vez optimizar la posibilidad de encontrar sujetos sanos con resultado negativo de la prueba (tabla 31 y figura 46).

Tabla 31. Valor predictivo negativo y especificidad para los diferentes puntos de corte

	IP Aumb < p95 (%)	IP Aumb < p90 (%)	IP Aumb < p85 (%)	IP Aumb < p80 (%)
VPN	96,64	96,53	96,48	96,27
E	96,64	93,28	91,95	87,25

Figura 46. Valor predictivo negativo y especificidad para los diferentes puntos de corte.
Representación gráfica



Se establece por tanto el p85 como el valor que asegura el mayor VPN (96,48%) para una especificidad superior al 90% (91,95%).

5.2.3. Establecer el grado de neurodesarrollo a corto, medio y largo plazo de los gemelos nacidos de gestaciones monocoriales en comparación con aquellos que fueron sometidos a fetoscopia láser durante la gestación

PICO (Participant-Intervention-Comparator-Outcomes)

- **P:** nacidos de gestaciones gemelares monocoriales no complicadas y gestaciones gemelares monocoriales sometidas a fetoscopia láser
- **I:** fetoscopia laser
- **C:** gestaciones monocoriales no complicadas
- **O:** grado de neurodesarrollo a los 6, 12 y 24 meses

Para resolver este objetivo, diseñamos un estudio de cohortes retrospectivo sobre dos cohortes: gestaciones gemelares monocoriales biamnióticas no seleccionadas atendidas el Hospital Universitario Virgen del Rocío entre los años 2012 y 2019; y gestaciones monocoriales sometidas a fetoscopia láser entre los años 2008 y 2019.

Respecto a las gestaciones no complicadas, la datación de la gestación se realizó en primer trimestre entre las semanas 11⁺⁰ y 13⁺⁶, y el seguimiento se realizó íntegramente en la Unidad de Medicina Materno-Fetal, Genética y Reproducción de nuestro centro, y el seguimiento se realizó conforme a lo descrito en el anexo 2.

Para las gestaciones sometidas a fetoscopia láser, la datación y seguimiento hasta la semana 16 se realizó en el centro derivador, con posterior seguimiento íntegro en nuestro centro.

Los criterios de inclusión y exclusión en el estudio se encuentran detallados en la tabla 32.

La unidad de análisis en este caso fue el neonato, determinándose desde el nacimiento el grado de neurodesarrollo mediante la escala de desarrollo psicomotor de la primera infancia de Brunet-Lezine con una valoración realizada a los 6, 12 y 24 meses, valorando ítems relacionados con postura, coordinación, lenguaje y sociabilidad (*anexo 1*).

Tabla 32. *Criterios de inclusión y exclusión del estudio*

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Neonatos nacidos de gestaciones gemelares monocoriales no complicadas	Gestación gemelar monocorial monoamniótica
Neonatos nacidos de gestaciones gemelares monocoriales complicadas con STFF y tratadas mediante fetoscopia láser	Muerte antes del parto
	Imposibilidad de seguimiento tras el parto por motivos sociales o geográficos

Definiciones

La alteración del neurodesarrollo se baremó mediante el cociente de desarrollo, estratificándose la población en: desarrollo neurológico normal, alteración leve, moderada o grave. El procedimiento se encuentra detallado en el anexo 1.

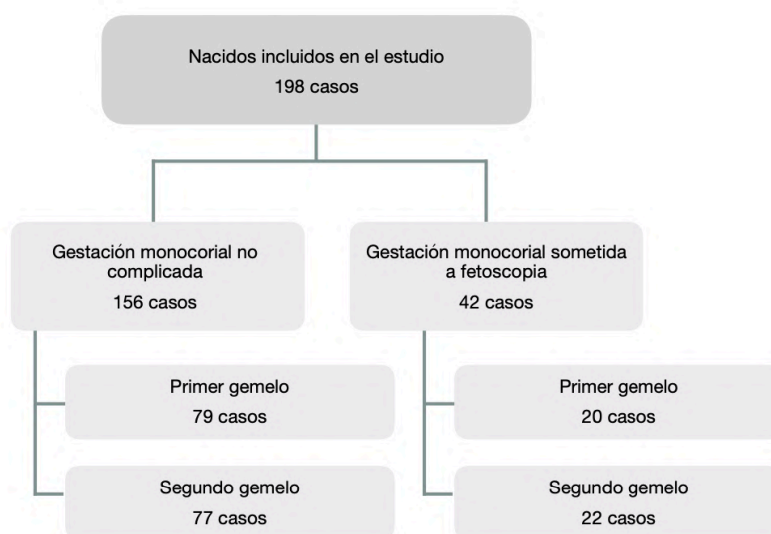
Análisis estadístico

El objetivo principal consistió en comparar la incidencia de alteración en el neurodesarrollo de los nacidos de gestaciones gemelares monocoriales no complicadas con respecto a aquellas complicadas con STFF y sometidas a fetoscopia láser.

Las variables continuas se compararon mediante el test de Mann-Whitney al comprobar la ausencia de normalidad mediante el Kolmogorov-Smirnov. Las variables categóricas fueron comparadas mediante el test exacto de Fisher o test de Chi-Cuadrado, y fue calculado el OR con su intervalo de confianza al 95% en función de la presencia o no de cero casos en alguna de las casillas. La significación estadística se consideró con un p-valor inferior a 0.05 con un intervalo de confianza al 95% que excluyese al valor nulo (1).

Resultados

Cumplieron criterios de inclusión en el estudio 198 neonatos (156 provenientes de gestaciones no complicadas y 42 provenientes de gestaciones sometidas a fetoscopia láser) (*figura 47*).

Figura 47. Diagrama de flujo acerca de la inclusión de los casos en el estudio

La edad gestacional media al nacimiento fue inferior en el grupo de gestaciones sometidas a fetoscopia láser (31+2 semanas vs. 35+3 semanas, $p < 0,001$).

La valoración del neurodesarrollo se realizó a los 6, 12 y 24 meses de vida; los datos comparativos de ambos grupos se encuentran sintetizados en la tabla 33. En el primer control encontramos una incidencia de alteración discretamente superior en el grupo de gestantes sometidas a fetoscopia láser (7,05% vs. 9,52%, $p = 0,528$). La alteración del neurodesarrollo fue en mayor medida leve o moderada, encontrando únicamente dos eventos de alteración grave (ambos en el grupo de gestaciones no complicadas, 1,28% del total). En ninguno de los controles encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

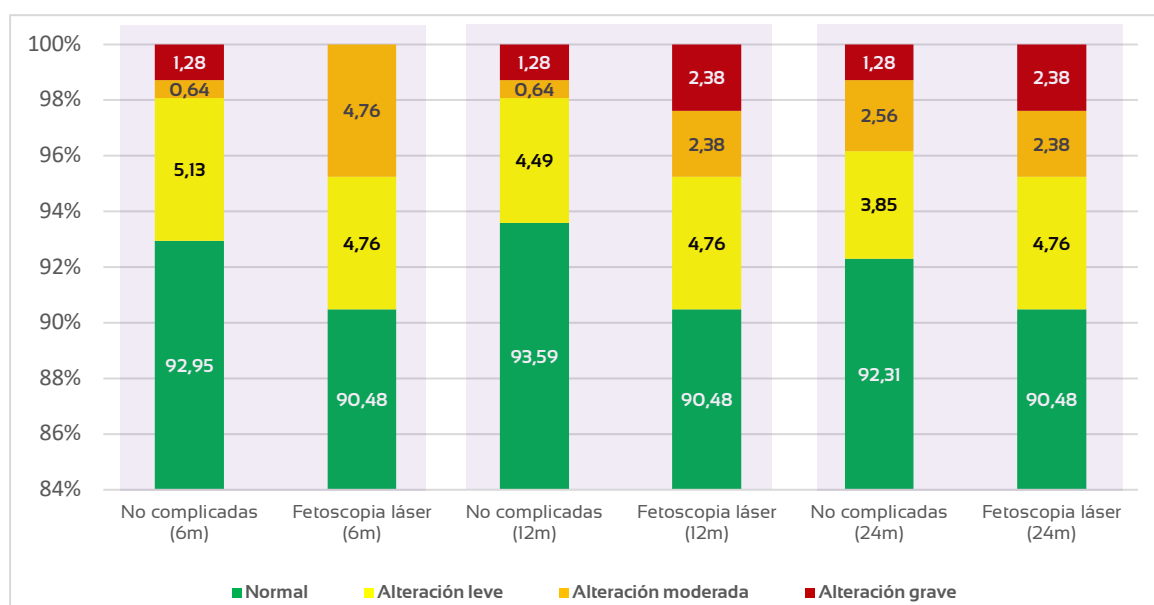
Tabla 33. Grado de neurodesarrollo en nacidos de gestaciones monocoriales no complicadas y sometidos a fetoscopia láser

Grado de neurodesarrollo	Nacidos de gestaciones gemelares no complicadas, n (%) n=156	Nacidos de gestaciones gemelares sometidas a fetoscopia láser, n (%) n=42	p-valor	OR (IC 95%)
Edad gestacional al nacimiento (semanas, DS)	35 ⁺³ (17,06)	31 ⁺² (23,84)	< 0,001	
6 meses			0,578	
Neurodesarrollo normal	145 (92,95)	38 (90,48)	Ref.	Ref.

Alteración del neurodesarrollo	11 (7,05)	4 (9,52)	0,528	1,39 (0,42-4,60)
Alteración leve	8 (5,13)	2 (4,76)	-	-
Alteración moderada	1 (0,64)	2 (4,76)	-	-
Alteración grave	2 (1,28)	0	-	-
12 meses			0,471	
Neurodesarrollo normal	146 (93,59)	38 (90,48)	Ref.	Ref.
Alteración del neurodesarrollo	10 (6,41)	4 (9,52)	0,501	1,54 (0,46-5,17)
Alteración leve	7 (4,49)	2 (4,76)	-	-
Alteración moderada	1 (0,64)	1 (2,38)	-	-
Alteración grave	2 (1,28)	1 (2,38)	-	-
24 meses			0,695	
Neurodesarrollo normal	144 (92,31)	38 (90,48)	Ref.	Ref.
Alteración del neurodesarrollo	12 (7,69)	4 (9,52)	0,750	1,26 (0,39-4,14)
Alteración leve	6 (3,85)	2 (4,76)	-	-
Alteración moderada	4 (2,56)	1 (2,38)	-	-
Alteración grave	2 (1,28)	1 (2,38)	-	-

El porcentaje de alteración se mantuvo relativamente constante en los diferentes controles realizados tanto en el grupo de gestantes no complicadas (7,05%, 6,41% y 7,69%) como en el grupo de gestantes sometidas a fetoscopia láser (9,52%) (figura 48)

Figura 48. Representación gráfica del neurodesarrollo en ambos grupos



En relación al orden al nacimiento, no encontramos diferencias significativas entre el primer y el segundo gemelo en ninguno de los dos grupos, estando afectado con mayor frecuencia el feto A en el grupo de gestaciones no complicadas y el feto B en aquellas sometidas a fetoscopia láser (*tabla 34*).

Tabla 34. Grado de neurodesarrollo estratificado por el orden al nacimiento en ambos grupos

Grado de neurodesarrollo	No complicadas		p-valor	OR (IC 95%)	Fetoscopia		p-valor	OR (IC 95%)
	Gemelo A, n (%)	Gemelo B, n (%)			Gemelo A, n (%)	Gemelo B, n (%)		
	79	77			20	22		
6 meses								
<i>Neurodesarrollo normal</i>	72 (91,14)	73 (94,81)	Ref.	Ref.	19 (95)	19 (86,36)	Ref.	Ref.
<i>Alteración del neurodesarrollo</i>	7 (8,86)	4 (5,19)	0,534	0,56 (0,16-2,01)	1 (5)	3 (13,64)	0,608	3,00 (0,29-31,48)
12 meses								
<i>Neurodesarrollo normal</i>	72 (91,14)	74 (96,1)	Ref.	Ref.	19 (95)	19 (86,36)	Ref.	Ref.
<i>Alteración del neurodesarrollo</i>	7 (8,86)	3 (3,9)	0,328	0,42 (0,10-1,68)	1 (5)	3 (13,64)	0,608	3,00 (0,29-31,48)
24 meses								
<i>Neurodesarrollo normal</i>	71 (89,87)	73 (94,81)	Ref.	Ref.	19 (95)	19 (86,36)	Ref.	Ref.
<i>Alteración del neurodesarrollo</i>	8 (10,13)	4 (5,19)	0,369	0,47 (0,14-1,69)	1 (5)	3 (13,64)	0,608	3,00 (0,29-31,48)

5.3. Objetivos secundarios

5.3.1. Establecer los factores que influyen en los resultados en términos de supervivencia y complicaciones tras la realización de fetoscopia láser

PICO (Participant-Intervention-Comparator-Outcomes)

- P: gestaciones gemelares monocoriales sometidas a fetoscopia láser
- I: fetoscopia láser
- C: no aplicable
- O: supervivencia tras el procedimiento, complicaciones anteparto

Los criterios de inclusión y exclusión en el estudio se encuentran detallados en la tabla 35.

Tabla 35. *Criterios de inclusión y exclusión del estudio*

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Gestaciones gemelares monocoriales complicadas con STFF y tratadas mediante fetoscopia láser	Gestación gemelar monocorial monoamniótica Muerte antes del parto Fracaso en el seguimiento de la paciente Información incompleta

Análisis estadístico

El objetivo principal consistió definir qué factores *a priori* presentan relación con los resultados en términos de supervivencia y complicaciones tras la fetoscopia láser y el impacto de los mismos.

Las variables continuas se compararon mediante el test T de Student o bien U de Mann-Whitney al comprobar la ausencia de normalidad mediante el Kolmogorov-Smirnov. Las variables categóricas fueron comparadas mediante el test exacto de Fisher o test de Chi-Cuadrado, y fue calculado el OR con su intervalo de confianza

al 95% en función de la presencia o no de cero casos en alguna de las casillas. La significación estadística se consideró con un p-valor inferior a 0,05 con un intervalo de confianza al 95% que excluyese al valor nulo (1).

Para medir la dependencia lineal de las variables empleamos el coeficiente de correlación de Pearson (R).

Resultados

Incluimos en el estudio las 50 pacientes sometidas a fetoscopia láser en nuestro centro en el periodo de estudio (cohorte 2).

Se determinó la relación de diversos factores *a priori* con una potencial influencia en los resultados de la fetoscopia láser, relacionados con parámetros:

- Maternos: edad, peso, altura, I.M.C., fumadora, diabetes mellitus pregestacional.
- Obstétricos: primigesta, cesárea previa, gestación mediante técnicas de reproducción asistida.
- Ecográficos: edad gestacional al diagnóstico, localización de la placenta, estadio al diagnóstico, días desde el diagnóstico, discordancia de pesos, diagnóstico de CIR selectivo.

Los resultados a evaluar fueron: supervivencia de ambos gemelos, supervivencia de al menos un gemelo, septostomía, persistencia de STFF tras fetoscopia láser, amenaza de parto pretérmino y rotura prematura de membranas pretérmino.

Los contrastes entre factores se encuentran sintetizados en las tablas 36 y 37.

Tabla 36. Factores con potencial influencia en la supervivencia y complicaciones post-láser

	Supervivencia de ambos gemelos	Supervivencia de al menos un gemelo	Septostomía	Persistencia de STFF	APP	RPMP
Edad	0,980	0,448	0,646	0,088	0,481	0,867
Peso	0,336	0,681	0,307	0,259	0,177	0,117
Altura	0,918	0,25	0,311	0,929	0,609	0,75
IMC	0,291	0,866	0,404	0,272	0,141	0,186
Fumadora	0,48	>0,99	0,423	>0,99	0,402	0,261
DM pregestacional	0,46	>0,99	0,304	>0,99	>0,99	0,436
Primigesta	0,003	0,134	0,061	>0,99	0,818	0,501
Cesárea anterior	0,777	0,663	0,699	0,415	0,195	0,464
TRA	>0,99	>0,99	>0,99	>0,99	>0,99	0,193
Edad gestacional al diagnóstico	0,923	0,227	0,198	0,126	0,279	0,307
Localización de la placenta	0,522	0,084	0,732	0,169	0,357	0,522
Estadio al diagnóstico	0,03	0,579	0,035	>0,99	0,038	0,051
Discordancia de pesos	0,229	0,346	0,576	0,605	0,471	0,264
CiRs	0,52	>0,99	0,465	>0,99	0,229	>0,99
Días desde el diagnóstico	0,475	0,179	0,059	0,058	0,234	0,388

* La supervivencia de al menos uno de los gemelos es superior en el caso de placenta posterior (89,29%) que en anterior (68,18%), pero no alcanza la significación estadística.

** Las pacientes nulíparas presentan una mayor probabilidad de septostomía (47,06%) que las multiparas (20,9%), aunque no alcanza significación estadística.

Tabla 37. Análisis univariante de las interacciones

Variable de correlación		Coefficiente de correlación de Pearson	p-valor	OR/RR (IC 95%)
Primigesta	Supervivencia de ambos gemelos	0,439	0,001	7,48 (1,95-28,67)
	Sí	76,5% (13/17)		0,40 (0,22-0,71)
	No	30,3% (10/33)		2,96 (1,22-7,18)
Estadio al diagnóstico	Supervivencia de ambos gemelos	-0,307	0,03	0,22 (0,05-0,92)
Estadio al diagnóstico	Septostomía	-0,310	0,036	0,13 (0,02-1,11)
Estadio al diagnóstico	APP	0,332	0,039	4,71 (1,03-21,65)

Ser **primigesta** es un factor relacionado con la supervivencia de ambos gemelos. En comparación con aquellas que no se encontraban en su primera gestación, la supervivencia de ambos gemelos fue superior (7,47% vs. 30,3%, OR=7,48 – IC 95% 1,95-28,67).

El **estadio al diagnóstico** presenta relación:

- Con la supervivencia de ambos gemelos, con una OR=0,22, IC95% 0,05-0,92 (coeficiente de correlación negativo, a mayor estadio, menor probabilidad de que sobrevivan los dos).
- Con la aparición de APP, con una OR=4,714 IC95% 1,03-21,65 (coeficiente de correlación positivo, a mayor estadio, mayor probabilidad de APP).

Aunque existe relación significativa entre el estadio al diagnóstico y la septostomía, la OR incluye la unidad.

6. Discusión

Debido a su angioarquitectura placentaria, los gemelos monocoriales están expuestos a complicaciones propias de este tipo de gestación que pueden amenazar la vida y la salud de ambos fetos (Denbow et al. 2000, Couck y Lewi 2016). El hecho de presentar una única placenta compartida a través de anastomosis vasculares intraplacentarias (fenómeno clásicamente conocido como “corioangiófago”) imprime una mayor carga de enfermedad, elevando la morbilidad y mortalidad perinatal. Esta conexión hemodinámica hace que lo sucedido a un feto pueda tener impacto en el co-gemelo.

Para modificar el curso de la enfermedad, la fetoscopia láser se ha convertido en el tratamiento estándar (Senat et al. 2004, Rossi et al. 2008), con excelentes resultados en términos de supervivencia, aunque aún presenta controversia en relación a los efectos deletéreos en áreas como el neurodesarrollo.

Tener claros estos conceptos es fundamental para optimizar el seguimiento y el manejo de este tipo de gestaciones. Por ello, con la presente tesis se pretende resolver cuestiones tan determinantes como el impacto del modo de parto en gestaciones monocoriales no complicadas, el papel del doppler de la arteria umbilical como predictor de complicaciones, los factores predictivos de supervivencia en relación a la fetoscopia láser, o el impacto de la misma en términos de neurodesarrollo.

Determinar las características basales, de cribado, complicaciones generales y específicas, y resultados obstétricos y perinatales de las gestaciones monocoriales sometidas o no a fetoscopia láser

Respecto al estudio descriptivo inicial, queremos destacar la homogeneidad entre ambas cohortes, encontrando únicamente una discrepancia significativa en la edad materna (39 vs. 32 años, $p < 0,001$) y en la concepción, siendo más frecuente la concepción mediante TRA en la cohorte de monocoriales no complicados (22 vs. 8%, $p = 0,024$).

En la cohorte 1 encontramos una prevalencia de RPMP del 23,7%, que no se acompañó en todos los casos de APP (15,1%). No se encontraron diferencias significativas en la aparición de APP o RPMP entre las cohortes 1 y 2 ($p = 0,111$ y $p = 0,185$ respectivamente), aunque el porcentaje de dichas complicaciones fue mayor en los dos casos en la cohorte 2 (15,1% vs 26% y 23,7% vs 34%).

La frecuencia de aparición del STFF fue inferior a la descrita en la literatura (6,5% vs. 10-15%) (Antolin et al. 2019).

Respecto a las gestantes sometidas a fetoscopia láser, los resultados en términos de supervivencia fueron superponibles a los expuestos en un reciente metaanálisis publicado por Di Mascio et al (*tabla 37*) (Di Mascio et al. 2020).

Tabla 37. Supervivencia tras fetoscopia láser

Supervivencia	Estudios	Fetos (n/N)	% (IC 95%)	n/N	%
Estadio I					
Sin supervivencia	16	69/564	11,8 (8,4-15,8)	0/12	0
Un superviviente	15	95/560	17,5 (14,4-20,9)	5/12	41,7
Al menos un superviviente	15	456/522	86,9 (84,0-89,7)	12/12	100
Dos supervivientes	15	396/560	70,0 (65,4-74,4)	7/12	58,3
Estadio II					
Sin supervivencia	14	76/590	15,0 (9,9-20,9)	7/24	29,2
Un superviviente	14	123/590	22,4 (17,6-27,7)	4/24	16,7

Al menos un superviviente	14	514/590	85,0 (79,1-90,1)	17/24	70,8
Dos supervivientes	14	391/590	66,4 (52,6-69,9)	13/24	54,2
Estadio III					
Sin supervivencia	15	165/1040	18,6 (14,2-23,4)	2/13	15,4
Un superviviente	15	341/1040	35,0 (29,3-40,8)	8/13	61,5
Al menos un superviviente	15	865/1040	80,6 (75,7-85,1)	11/13	84,6
Dos supervivientes	15	534/1040	45,4 (38,2-52,7)	3/13	23,1
Estadio IV					
Sin supervivencia	15	33/205	17,2 (9,6-26,4)	1/1	100
Un superviviente	15	55/205	27,7 (21,9-33,9)	0/1	0
Al menos un superviviente	15	172/205	82,8 (73,6-90,4)	0/1	0
Dos supervivientes	15	117/205	53,7 (40,2-66,8)	0/1	0

A diferencia de otros autores, no encontramos diferencias significativas en relación a la supervivencia post-láser en los diferentes tramos temporales (Diehl et al. 2017), aunque la consecución de al menos un superviviente mejoró del 71% al 89% en la serie 2016-2019 respecto a 2008-2015.

Tampoco se encontraron diferencias significativas entre la mortalidad de donante y receptor a 30 días de la intervención [Log. Rank (Mantel-Cox) $p=0,914$] (figura 30).

La morbilidad perinatal fue significativamente peor en la cohorte sometida a fetoscopia láser, ligado al efecto intrínseco de la patología basal que condicionó el láser, y a una edad gestacional significativamente menor al nacimiento (35^{+3} vs. 31^{+1} semanas, $p<0,001$).

Evaluar el impacto del modo de parto en los resultados obstétricos, perinatales y neurodesarrollo en gestaciones gemelares monocoriales biamnióticas

Hallazgos principales

El objetivo principal de este estudio retrospectivo de población local consistió en evaluar las estrategias de parto en gestaciones monocoriales biamnióticas entre las 30⁺⁰ y 37⁺⁶ semanas. Los resultados muestran que la cesárea electiva no redujo la morbimortalidad neonatal ni tuvo impacto en el neurodesarrollo a medio y largo plazo en comparación con el intento de parto vaginal, independientemente del modo de inicio. La inducción del parto por tanto constituye una técnica segura con una alta tasa de éxito. No encontramos peores resultados del segundo gemelo en comparación con el primero, ni tampoco un riesgo superior en relación a la gran extracción del segundo gemelo con respecto al nacimiento en cefálica.

Intento de parto vaginal en gestaciones gemelares monocoriales biamnióticas

La mayoría de las sociedades científicas recomiendan el parto vaginal en las gestaciones gemelares cuando ambos gemelos se encuentran en presentación cefálica (42% del total), y la cesárea electiva cuando el primero se encuentra en presentación no cefálica (20% del total). Sin embargo, la vía del parto de elección cuando el primer gemelo se encuentra en presentación cefálica y el segundo en presentación no cefálica (38% del total) aún es motivo de controversia.

Algunos autores abogan por la realización de cesárea electiva en gestaciones gemelares con el segundo feto en presentación no cefálica a fin de prevenir complicaciones ligadas al parto y a la gran extracción, y por tanto la mortalidad y morbilidad neonatal compuesta (Smith et al. 2005, Yang et al. 2005, Armson et al. 2006, Smith et al. 2007, Roberts et al. 2015, Dong et al, 2016). Armson et al. incluso cuantifican en 33 el NNT (Armson et al. 2006). No obstante, estos beneficios teóricos no tienen en cuenta la contribución de la cesárea electiva a la morbilidad respiratoria neonatal (Jain et al. 2006, Hansen et al. 2008, Offermann et al. 2015) ni las complicaciones maternas derivadas del procedimiento, incluido el compromiso de la vía del parto y complicaciones en posteriores gestaciones (Kwee et al. 2007).

Estos resultados se contraponen a los obtenidos por otros grupos, que avalan la seguridad del intento de parto en gestaciones gemelares (Rossi et al. 2011b). Ya en 2003 un metaanálisis no demostró beneficios de la cesárea electiva frente al intento de parto vaginal en estos casos (Hogle et al. 2003). Estudios posteriores como el *Twin Birth Study*, en el que realizan un ensayo clínico randomizado sobre 2804 gestaciones gemelares, abogan por la seguridad del parto vaginal y la ausencia de protección de la cesárea electiva frente a la morbilidad compuesta y mortalidad neonatal (Barrett et al. 2013). Estos autores opinan que quizá algunos de estos resultados se encuentran ligados a la ausencia en el parto de un obstetra experimentado. Otro ensayo clínico aleatorizado realizado en 2010 ofrece resultados similares, y concluye que la cesárea electiva no reduce el riesgo perinatal para ninguno de los gemelos (Fox et al. 2010).

Otros autores encuentran incluso un riesgo superior para el grupo de cesárea electiva (Vendittelli et al. 2011). Un estudio prospectivo de cohortes francés incluyó 5915 embarazos gemelares de más de 32 semanas de gestación con primeros gemelos en presentación cefálica, de los cuales 1213 fueron monocoriales. Encontraron un mayor riesgo de resultados neonatales adversos después de una cesárea planificada entre las 32⁺⁰ y 34⁺⁶ semanas (Smitchz et al. 2017). Estos datos concuerdan con los reportados en un estudio posterior de cohortes nacional holandés sobre 21107 gestaciones gemelares, en el que encontró un mayor número de eventos adversos en el subgrupo de cesárea electiva entre las 32 y 37 semanas (Goossens et al. 2018). Un análisis secundario del *Twin Birth Study* realizado en 2019 también cuantificó un mayor riesgo para la cesárea electiva en cuanto a morbilidad compuesta (2,7% vs 1,8%) aunque sin alcanzar la significación estadística (OR 1.49, IC 95% 0.87-2.559, p=0,16) (Mei-Dan et al. 2019).

Esta situación genera una mayor incertidumbre en los embarazos gemelares monocoriales, teniendo en cuenta la idiosincrasia propia de estas gestaciones debido a la presencia de cambios hemodinámicos por las anastomosis vasculares entre los gemelos, que pueden condicionar complicaciones propias como el STFF intraparto y por tanto una mayor morbilidad (Oldenburg et al. 2012, Sung et al. 2016). Masheer et al. realizaron un estudio de cohortes retrospectivo entre 2001 y 2012 sobre 391 gestaciones monocoriales y bicoriales para evaluar los resultados perinatales en relación a la corionicidad; el ingreso en UCI se

multiplicó por 2.23 (IC95% 1,08-4,06, $p=0,03$) en gestaciones monocoriales (Masheer et al. 2015). Por ello, algunos autores abogan por la cesárea electiva en gestaciones monocoriales a fin de evitar la hemorragia feto-fetal aguda (Skupski et al. 2012, Lopriore et al. 2013).

Además, la mayoría de los estudios referidos al modo de parto en gestaciones gemelares no estratifican los resultados por corionicidad, lo que dificulta la extrapolación de resultados a este subgrupo (Barrett et al. 2013).

Tras una pormenorizada revisión de la literatura, encontramos sólo 8 estudios referidos exclusivamente al intento de parto vaginal en gestaciones gemelares monocoriales (Sau et al. 2006, Hack et al. 2011, Hoffmann et al. 2012, Weisz et al. 2012, Yamashita et al. 2014, Yilehto et al. 2017, Yilehto et al. 2020, Aviram et al. 2020). Los datos referentes a cada estudio en relación al diseño del estudio, población, edad gestacional, criterios de morbilidad y resultados se encuentran resumidos en la tabla 38.

Sau et al. realizaron un estudio retrospectivo sobre 60 gestaciones monocoriales, concluyen que los neonatos nacidos tras cesárea presentaban una mayor tasa de ingreso en UCI. Este estudio presenta importantes limitaciones, ya que no definen cuántos fetos van a cada grupo, tampoco diferencian en morbilidad compuesta, ni si presentan diferencias en términos estadísticos. Además incluye fetos desde las 24 semanas lo que puede sesgar los resultados (Sau et al. 2006).

Hoffmann et al. realizan un análisis retrospectivo sobre una base de datos danesa de fetos nacidos en semana 36 de gestación tanto bicoriales como monocoriales. En un análisis secundario de 115 gestaciones monocoriales, el grupo de parto vaginal presentó resultados similares en cuanto a malos resultados al nacimiento (19% vs 15.4%). En contrapunto, el estudio sólo tiene en cuenta pH, Apgar y mortalidad como criterios de morbilidad. Además, sólo analizan los nacimientos acontecidos en semana 36 de gestación (Hoffmann et al. 2012).

Tabla 38. Estudios que analizan selectivamente la morbilidad compuesta en gestaciones gemelares monocoriales biamnióticas en relación al modo de inicio de parto (IPV vs CE)

	Diseño del estudio	Centros involucrados	Edad gestacional al parto	n	IPV	CE	Diferencia entre inicio espontáneo o inducido	Items incluidos	OR (IC 95%)	p-valor	Resultados
<i>Sau et al. 2006</i>	Estudio de cohortes retrospectivo	Centro único	≥ 24 semanas	60	No definido	No definido	No	Apgar 5-min, pH de cordón, SDR, ventilación asistida, mortalidad	- (-)	(-)	No definidas las diferencias en términos de morbilidad compuesta
<i>Hack et al. 2011</i>	Estudio de cohortes retrospectivo (análisis secundario)	Multicéntrico	≥ 32 semanas	902	752	150	No	Apgar 5-min, pH de cordón SDR, MFIU, mortalidad	2,0 (1,0-4,2)	(-)	No diferencias significativas entre: - IPV vs CE
<i>Hoffmann et al. 2012</i>	Estudio de cohortes retrospectivo	Multicéntrico	36 semanas	115	63	52	No	Apgar 5-min, pH de cordón, mortalidad	0,9 (0,3-3,0)	0,826	No diferencias significativas entre: - IPV vs CE
<i>Weisz et al. 2012</i>	Estudio de cohortes retrospectivo	Centro único	35 ⁺⁰ -37 ⁺⁶ semanas	89	38	511	No (sólo en porcentaje de parto vaginal, no en morbilidad)	Apgar 5-min, pH de cordón, SDR, septicemia, morbilidad neurológica, mortalidad	- (-)	0,243	No diferencias significativas entre: - IPV vs CE
<i>Yamashita et al. 2014</i>	Estudio de cohortes retrospectivo	Centro único	≥ 36 semanas	295	187	108	No	Apgar 5-min < 7, pH de cordón < 7,1, encefalopatía hipóxico-isquémica, MFIU > 36 semanas, mortalidad, aspiración meconial, SDR, hemorragia feto-fetal aguda	0,426 (0,089-2,045)	0,286	No diferencias significativas entre: - IPV vs CE (análisis univariante de factores perinatales, pero no comparación de morbilidad compuesta entre ambos grupos)
<i>Ylilehto et al. 2017</i>	Estudio de cohortes retrospectivo (análisis secundario)	Centro único	≥ 37 semanas	73	59	14	No	Apgar 5-min < 4, Apgar 5-min < 7, pH de cordón < 7,05 y 7,00, ingreso en UCI	- (-)	1,000	No diferencias significativas entre: - IPV vs CE

	Diseño del estudio	Centros involucrados	Edad gestacional al parto	n	IPV	CE	Diferencia entre inicio espontáneo o inducido	Items incluidos	OR (IC 95%)	p-valor	Resultados
<i>Ylilehto et al. 2020</i>	Estudio de cohortes retrospectivo (análisis secundario)	Centro único	No especificado en esta cohorte (cohorte primaria – mono y bicoriales: 32 ⁺⁰ – 36 ⁺⁶ semanas)	55	40	15	No	Apgar 5-min < 4, Apgar 5-min < 7, pH de cordón < 7,05, ingreso en UCI, HIV grado III-IV, morbilidad respiratoria	- (-)	0,177	No diferencias significativas entre: - IPV vs CE
<i>Aviram et al. 2020</i>	Ensayo clínico aleatorizado (análisis secundario) (Twin Birth Study, Barrett et al. 2013)	Multicéntrico	32 ⁺⁰ – 37 ⁺⁶ semanas	670	324	346	No	Apgar 5-min < 4, pH de cordón < 7,00, ingreso en UCI > 48 h, MFIU, mortalidad, ventilación asistida, EN, LPV	- (-)	0,25	No diferencias significativas entre: - IPV vs CE - Feto A vs. Feto B - Monocoriales vs. Bicoriales

Hack et al. realizan un estudio multicéntrico retrospectivo sobre 902 gestaciones monocoriales entre los años 2000 y 2005 para determinar la mortalidad perinatal en relación al modo de parto y la edad gestacional en gestaciones monocoriales > 32 semanas. La morbilidad fue superior en el grupo de cesárea electiva (14% vs 3.2%, OR 2,0 IC95% 1,0-4,2) al igual que la mortalidad neonatal (2% vs 0,5%, OR 5,4 IC95% 0,7-41,5). Este estudio, en contraste con el nuestro, sólo tiene en cuenta Apgar, pH, SDR e ingreso en UCI como criterios definitorios de morbilidad, por lo que puede infraestimar la morbilidad al no emplear otros criterios como la HIV o la septicemia. Además es un estudio multicéntrico y sobre una población de hace 20 años, lo cual limita la extrapolación de resultados (Hack et al. 2011).

Weisz et al. realizan un análisis retrospectivo de centro único para comparar resultados en relación al tipo de parto, seleccionando 89 gestaciones monocoriales entre las 35 y 37 semanas. No encuentran diferencias significativas entre el intento de parto vaginal y la cesárea electiva ($p=0,243$). Además, al igual que en nuestro estudio, el éxito del parto vaginal fue similar tras inducción que tras inicio espontáneo ($p=0,138$). La principal limitación radica en que este grupo no realiza partos en pelviana del segundo gemelo (Weisz et al. 2012).

Yamashita et al. realizan un estudio de cohortes retrospectivo sobre 295 gestaciones monocoriales no complicadas por encima de las 36 semanas. Este estudio se encuentra limitado por el análisis que realizan, ya que realizan un estudio univariante para determinar los factores relacionados con la morbilidad neonatal compuesta, pero no comparan estadísticamente los resultados neonatales adversos en ambos grupos. No obstante, concluyen que no existe un riesgo mayor para el parto vaginal en este tipo de gestaciones (Yamashita et al. 2014).

Yilehto et al. realizan un estudio de cohortes retrospectivo para determinar los resultados perinatales en relación al modo de parto en gestaciones gemelares ($n=495$), de las cuales 73 fueron monocoriales. Realizan un análisis secundario, sin encontrar diferencias neonatales en relación al inicio del parto. De nuevo, en este estudio sólo tienen en cuenta el Apgar, pH e ingreso en UCI como criterios de morbilidad, infraestimando por tanto la tasa global de morbilidad en ambos grupos (Yilehto et al. 2017).

El mismo grupo amplía en 2020 su estudio de cohortes retrospectivo para determinar los resultados perinatales en relación al modo de parto en gestaciones gemelares biamnióticas en general (275 gestaciones gemelares no complicadas) sin encontrar un mayor riesgo de resultados perinatales adversos. Realizan un análisis secundario sobre 55 gestaciones monocoriales (40 intento de parto vaginal, 15 cesárea electiva), sin encontrar diferencias significativas en morbilidad compuesta, apgar <4 o < 7 a los 5 minutos, HIV, EN, septicemia o morbilidad respiratoria (Yi-lehto et al. 2020).

Aviram et al. desarrollan un análisis secundario de un estudio prospectivo multicéntrico (Barrett et al. 2013), en el cual analizan los resultados perinatales en relación al modo de parto (intento de parto vaginal vs. cesárea electiva) sobre 670 gestaciones monocoriales (324 intento de parto vaginal, 346 cesárea electiva), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en relación a muerte neonatal, morbilidad compuesta, apgar < 4 a los 5 minutos, ingreso en UCI, EN o LPV. Concluyen por tanto que los eventos adversos no pueden ser prevenidos mediante la realización de cesárea electiva (Aviram et al. 2020).

Nuestro estudio, realizado sobre 77 gestaciones monocoriales (45 en el grupo de intento de parto vaginal y 32 en el grupo de cesárea electiva), arroja resultados superponibles en términos de seguridad a los estudios citados anteriormente, sin encontrar beneficio a la realización de cesárea electiva de forma rutinaria. Incluso encontramos un exceso de morbilidad compuesta para ambos gemelos en el subgrupo de cesárea electiva (15,63% vs 5,56%, OR 3,15 IC95% 1,02-9,7, $p=0,038$), sin diferencias significativas en el resto de parámetros analizados de forma individual (Apgar 5 minutos <4 o <7, mortalidad neonatal, morbilidad respiratoria, HIV, EN, LPV, o septicemia).

Además, este es el primer estudio que analiza selectivamente las diferencias entre el inicio del parto, sin encontrar diferencias en términos de mortalidad neonatal, con un leve exceso de morbilidad neonatal en el grupo inducido (13,16% vs 0%) estadísticamente significativo ($p=0,011$), aunque inferior al encontrado en el subgrupo de cesárea electiva (15,63%). Por lo tanto, podemos concluir que el parto vaginal de inicio espontáneo es el grupo con mejores resultados.

Éxito del intento de parto vaginal

En Europa, la tasa media de cesárea para partos gemelares en 2010 fue del 63,1%, variando desde el 85,6% de Italia y el 83,9% de Austria hasta el 49,4% de Finlandia y el 43,9% de los Países Bajos (Macfarlane et al. 2016). En nuestro estudio, la mayoría de las mujeres en el grupo con intento de parto vaginal dieron a luz por vía vaginal (64,5%), y la tasa de cesárea intraparto de este grupo fue baja, del 2,2%.

En relación al inicio del parto la distribución de la muestra fue bastante homogénea, con un 57,8% de partos inducidos, y un 42,2% de partos de inicio espontáneo. La tasa de cesáreas fue superior en el subgrupo en el que el parto fue inducido (38,5% vs. 26,4%) aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p=0,634$). Por lo tanto, podemos concluir que el intento de parto vaginal presenta una alta tasa de éxito con una baja tasa de complicaciones perinatales a corto plazo y sin un claro impacto en el neurodesarrollo a medio y largo plazo, incluso en el subgrupo de mujeres a en las que el inicio del parto fue inducido.

Segundo gemelo en presentación no cefálica

La vía óptima del parto cuando el segundo gemelo se encuentra en presentación no cefálica es motivo de controversia, sobre todo en el caso de gestaciones monocoriales, donde existe una patente falta de evidencia científica al respecto.

En un estudio prospectivo randomizado realizado en 1987 para valorar el manejo de gestaciones gemelares con el segundo gemelo en pelviana o transversa, se concluye que el parto vaginal no modifica los resultados perinatales (Apgar y hospitalización) (Rabinovici et al. 1987).

Vogel et al. realizan un análisis secundario de una base de datos de la OMS sobre 1424 gestaciones gemelares >32 semanas para determinar la seguridad del parto vaginal cuando el segundo gemelo no se encuentra en cefálica, sin encontrar peores resultados para el segundo gemelo (Vogel et al. 2014).

En una revisión sistemática realizada en 2011, el modo de parto que comportó una mayor morbilidad fue la cesárea emergente tras el intento de parto vaginal (Rossi et al. 2011b), resultados similares a los reportados el mismo año por un grupo

irlandés, aunque con diferencias no estadísticamente significativas (Breathnach et al. 2011)

Soong et al. realizan un estudio retrospectivo en Australia sobre 1.045 gestaciones gemelares, concluyendo también que la cesárea emergente comporta los peores resultados (Soong et al. 2016). Atendiendo a estos resultados, algunos países desarrollados, en los que las complicaciones maternas son controlables y menos prevalentes, existe una política obstétrica contraria al intento de parto vaginal cuando el segundo gemelo no se encuentra en presentación cefálica para evitar los potenciales efectos derivados de la cesárea emergente del segundo gemelo, siendo especialmente relevante en los embarazos gemelares monocoriales.

En nuestro estudio, la baja incidencia de cesárea emergente tras el nacimiento del primer gemelo (2,2%) hace que el impacto de ese subgrupo no sea analizable. No obstante, este hecho no afecta a la interpretación de los resultados, sino que refuerza la idea de que el parto vaginal con el segundo gemelo en presentación pélvica en embarazos monocoriales constituye una situación segura en centros donde se realizan habitualmente maniobras de gran extracción, evitando en gran medida la realización de cesáreas emergentes. Esta conclusión va en la línea de lo expuesto en los resultados del ensayo clínico randomizado *Twin Birth Study*, donde exponen que para optimizar los resultados, los obstetras han de ser capaces de realizar versión interna y gran extracción podálica (Barrett et al. 2013). En un estudio multicéntrico realizado en países de ingresos bajos y medios sobre 1424 gestaciones gemelares, sólo el 6,2% de los segundos gemelos nacieron mediante cesárea emergente, lo que demuestra la tasa de éxito la versión interna y gran extracción podálica si el obstetra se encuentra familiarizado con el procedimiento (Vogel et al. 2014).

Jonsdottir et al. realizan un estudio retrospectivo sobre una cohorte establecida a través de una base de datos nacional para evaluar el papel de la versión podálica interna seguida de gran extracción en gestaciones gemelares. Analizan 457 gestaciones gemelares, 39 con versión interna y gran extracción y 418 con cesárea electiva entre 1997 y 2012. El primer grupo obtuvo mejores resultados en relación a Apgar, pH y asfisia perinatal en comparación con el grupo de cesárea electiva (Jonsdottir et al. 2015).

En el *Twin Birth Study*, el análisis de subgrupos realizado en segundos gemelos en presentación no cefálica revela que el intento de parto vaginal no mostró efectos sobre el resultado primario (Barrett et al. 2013). Sin embargo, el diseño empleado para el análisis limita parcialmente la interpretación de los resultados, además de la ausencia de estratificación de los mismos por corionicidad.

En nuestro caso, de las 29 gestaciones en las que se consiguió finalmente el parto vaginal, en 8 de los casos (27,6%) el parto se realizó mediante gran extracción del segundo gemelo, sin eventos ligados de muerte neonatal, morbimortalidad compuesta o alteración del neurodesarrollo a los 24 meses, datos similares a los encontrados en los 21 casos restantes (72,4%) en los que se realizó el parto del segundo gemelo en cefálica ($p > 0.99$).

Impacto del orden al nacimiento en la morbimortalidad perinatal

El papel del orden al nacimiento también ha sido motivo de estudio y debate en las últimas décadas. Desde la década de los 90 han sido muchos los esfuerzos por aclarar el impacto del orden al nacimiento, aunque como en los términos anteriores, en la mayoría de los casos no estratifican por corionicidad, siendo este aspecto especialmente relevante por la posibilidad de transfusión neta de sangre desde el segundo gemelo.

Nakano et al. realizan un estudio prospectivo sobre 103 gestaciones gemelares, con peores resultados para el segundo gemelo, aunque sólo tienen en cuenta el Apgar al nacimiento (Nakano et al. 1988).

Algunos autores enfatizan la importancia de la edad gestacional y el peso al nacimiento a la hora de encontrar peores resultados en el segundo gemelo. En 1994, Prins et al. desarrollan un estudio retrospectivo sobre 200 gestaciones gemelares de acuerdo con el peso al nacimiento, el modo de parto y la presentación del segundo gemelo. El resultado del gemelo A fue similar al del gemelo B cuando el peso al nacimiento del segundo gemelo fue superior 2500 gr. Sin embargo, los resultados del gemelo A fueron significativamente mejores a los del B cuando el peso del segundo fue inferior a 2500 gr, particularmente aquellos con parto vaginal, presentación anormal y peso al nacer menor a 1500 gr (Prins et al. 1994). En 2001, Hacking et al. estudiaron 56 gestaciones gemelares prematuros

encontrando un riesgo significativamente mayor (OR = 2,7) de aparición de síndrome de distrés respiratorio en el segundo gemelo (Hacking et al. 2001). Armson et al. cuantifican el impacto del nacimiento del segundo gemelo con una OR 1,62 (1,38-1,9) (Armson et al. 2006).

No obstante, estos resultados no fueron corroborados por otros grupos (Herbs et al 2008). En 1993, Chen et al estudiaron 44 gestaciones gemelares con peso inferior al nacimiento a 1500 gr, reportando resultados similares en relación a pH del cordón, Apgar, restricción del crecimiento, morbilidad respiratoria y mortalidad (Chen et al. 1993).

Usta et al. realizan un estudio retrospectivo entre 1984 y 1994 sobre 461 gestaciones gemelares no complicadas con parto por encima de las 25 semanas. Concluyen que los resultados del segundo gemelo son similares a los del primer gemelo, independientemente del modo de parto, presentación y peso al nacimiento (Usta et al. 2002), resultados similares a lo obtenidos por Garabedian et al. en 2015 en un estudio similar sobre 1009 gestaciones gemelares (171 monocoriales) (Garabedian et al. 2015).

En un ensayo clínico aleatorizado más reciente, Fox et al. reportan que el segundo gemelo presenta un mayor riesgo de morbilidad que el primero después del parto vaginal, y que una cesárea planificada no disminuye el riesgo de resultados perinatales adversos para ninguno de los gemelos (Fox et al. 2010).

De forma selectiva, Hoffmann et al. realizan un análisis secundario sobre 115 gestaciones monocoriales, sin encontrar diferencias entre el primer y el segundo gemelo (OR 1,45, IC 95% 0,54-3,90, $p=0,454$) (Hoffmann et al. 2012). Aviram et al. tampoco encuentran diferencias significativas en cuanto al orden al nacimiento en gestaciones monocoriales ($n=670$) en un análisis secundario del *Twin Birth Study* (Aviram et al. 2020).

Los resultados de nuestro estudio van en línea de los estudios más recientes, sin encontrar diferencias significativas en la morbilidad compuesta del feto A con respecto al feto B (9,1% vs 10,38%, $p=0,732$). Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en términos de neurodesarrollo, apareciendo alteraciones con más frecuencia en el feto A que en el B (14,29% vs 7,14%).

Alteración del neurodesarrollo

En la revisión de la literatura sólo encontramos un artículo en el que se correlacione el tipo de parto y el neurodesarrollo a medio y largo plazo en gestaciones gemelares. Asztalos et al. realizan un análisis secundario del *Twin Birth Study* para determinar el neurodesarrollo en gemelares en relación al modo de parto entre las 32 y 39 semanas. No encuentran diferencias en retraso del neurodesarrollo (OR 0,95, IC95% 0,67-1,34, $p=0,76$), ni en parálisis cerebral, alteraciones motoras o retraso cognitivo. Por lo tanto, concluyen que una política de cesárea electiva no aporta beneficios en términos de neurodesarrollo a los dos años de vida (Asztalos et al. 2016).

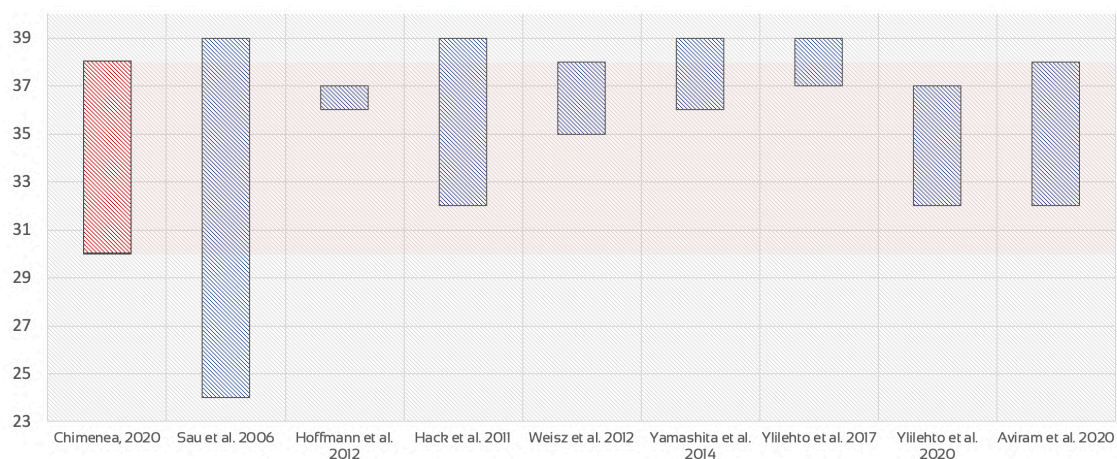
Nuestro estudio avala esta hipótesis, sin encontrar diferencias significativas en cuanto al porcentaje de alteración en el neurodesarrollo a largo plazo (2 años) entre el subgrupo de intento de parto vaginal y el de cesárea electiva, siendo incluso inferior en el subgrupo que intentó el parto vaginal (6,94% vs. 10,71%, OR 1,73, IC 95% 0,50-5,97, $p=0,383$). Estratificando en relación al orden al nacimiento, no encontramos tampoco diferencias significativas entre los primeros y segundos gemelos (feto A: IPV:11,11% vs CE:14,29%, OR 1,30, IC95% 1,22-2,93, $p>0,99$) (feto B: IPV:2,78% vs CE:7,14%, OR 3,22, IC95% 0,28-37,52, $p=0,557$).

Edad gestacional

Aunque el estudio de referencia en este ámbito (*Twin Birth Study*) incluyó gestantes con edades gestacionales comprendidas entre las 32⁺⁰ y 38⁺⁶ semanas (Barrett et al. 2013), este fue diseñado para gestaciones gemelares en general, y no para el grupo de monocoriales. Por ello decidimos modificar el rango de edad gestacional e incluir gestantes con parto acontecido entre las 30⁺⁰ y 37⁺⁶ semanas a fin de evitar enmascarar el efecto protector de la cesárea en el rango gestacional comprendido entre las 30 y 32 semanas, muy frecuente en este tipo de embarazos, aumentando la validez externa del estudio. Además, decidimos disminuir el dintel superior a las 37⁺⁶ semanas, ya que al no incluir gestaciones bicoriales, el dintel superior del parto en 38 semanas se adapta a los estudios y protocolos de finalización establecidos para gestaciones gemelares monocoriales (Hack et al. 2008a, Saccone et al. 2016, Cheong-See et al. 2016).

El rango de edad gestacional en comparación con los 8 estudios que analizan selectivamente gestaciones monocoriales se muestra en la figura 49.

Figura 49. Rango de edad gestacional de las pacientes incluidas en los diferentes estudios que analizan selectivamente gestaciones gemelares monocoriales en cuanto al intento de parto vaginal



Fortalezas y limitaciones

Las principales fortalezas del estudio radican en los siguientes puntos:

- Se trata de un estudio realizado en un centro único tanto para el seguimiento como la finalización del embarazo, evitando así la variabilidad en la práctica clínica inherente a los estudios multicéntricos.
- Trata únicamente gestaciones gemelares monocoriales, sin ser un análisis secundario de un estudio realizado sobre gestaciones gemelares en general, lo que le imprime una mayor consistencia al diseño y a los resultados.
- Es el primer estudio que tiene en cuenta el modo de inicio del parto (espontáneo o inducido) en gestaciones gemelares monocoriales, no sólo en términos de éxito sino también de seguridad y morbilidad.
- Es el único estudio que combina la evaluación de la morbilidad perinatal con eventos a medio y largo plazo ligados al neurodesarrollo en gestaciones gemelares monocoriales, lo cual nos da una idea más global y exacta de la seguridad del intento de parto vaginal.

- Otra fortaleza radica en el momento del parto de los gemelos en nuestra cohorte, ya que incluye pretérminos moderados (desde las 30 semanas), lo cual permite una imagen más realista derivada de los resultados.

Aunque la población de estudio no es grande en comparación con la de algunos estudios de registro, pudimos definir medidas de resultado más detalladas y precisas en comparación con los estudios realizados sobre bases de datos nacionales, con políticas obstétricas diferentes, datos recogidos por múltiples profesionales, y con una definición muy poco precisa de la morbilidad neonatal.

Las principales limitaciones de nuestro estudio se relacionan con el diseño retrospectivo del mismo, expuesto a diversos factores de confusión. No obstante, hemos querido controlar estos factores adecuando el diseño y eliminando aquellos embarazos más complicados que sobredimensionasen la morbilidad en el subgrupo de cesárea electiva.

Cabe destacar que nuestros resultados sólo son extrapolables a centros capaces de brindar una atención obstétrica como la nuestra, que incluya la presencia de un obstetra en el parto capaz de realizar versión interna y gran extracción podálica en gestaciones gemelares, y con la posibilidad de realizar una cesárea emergente en caso de ser necesario.

Respecto a la revisión de la literatura cabe destacar que los términos en los que se define la morbilidad compuesta son confusos y variables (*tabla 38*), siendo necesario definir en un futuro unos términos comunes que permitan generalizar adecuadamente los resultados. En nuestro caso, la morbilidad compuesta la definimos sobre todo en términos de morbilidad y complicaciones, siendo el estudio más completo y exigente en este sentido en relación a los analizados, incluyendo morbilidad respiratoria (síndrome de distrés respiratorio, displasia broncopulmonar), neurológica (hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular), enterocolitis necrosante y la presencia de septicemia, además del Apgar a los 5 minutos y la presencia de mortalidad neonatal. Sin embargo, al igual que en otros estudios no se incluyó el pH al nacimiento como parámetro de morbilidad (Aviram et al. 2020), esencialmente debido a que encontramos una interacción estadísticamente significativa entre la presencia de pH < 7,05 y un Apgar a los 5 minutos menor a 4. Además, en nuestro centro hasta 2017 no se comenzó a realizar pH al

nacimiento de rutina, por lo que antes de ese año fueron muchos los casos en los que no pudo conseguirse ese dato.

Implicaciones prácticas

Nuestros resultados respaldan el hecho de que el intento de parto vaginal (de inicio espontáneo o inducido) en embarazos gemelares monocoriales no complicados es una opción razonable. Además, la baja tasa de cesárea intraparto combinada con la baja mortalidad, morbilidad neonatal y del neurodesarrollo encontrada en el grupo de intento de parto vaginal demuestra que se puede lograr un parto vaginal seguro con gemelos monocoriales desde la prematuridad moderada hasta el parto a término. Estos datos van en consonancia con los ofrecidos por los estudios en los que se realiza un análisis selectivo del intento de parto vaginal en embarazos gemelares monocoriales (Sau et al. 2006, Hack et al. 2011, Hoffmann et al. 2012, Weisz et al. 2012, Yamashita et al. 2014, Yilehto et al. 2017, Yilehto et al. 2020, Aviram et al. 2020).

Los resultados pueden servir de herramienta para proporcionar tranquilidad tanto a los profesionales como a los futuros padres que se enfrentan al parto en una gestación monocorial.

Por tanto, la elección del modo de parto en los embarazos gemelares no debe basarse en la corionicidad ni en la necesidad o no de inducción.

Determinar el papel de la flujometría doppler de la arteria umbilical fetal como predictor de complicaciones perinatales en gestaciones monocoriales

Hallazgos principales

El objetivo principal de este estudio retrospectivo de población local consistió en evaluar el papel predictor de la flujometría doppler de la arteria umbilical en el último control obstétrico en los resultados perinatales en gestaciones gemelares monocoriales biamnióticas no complicadas. Nuestro estudio mostró una morbilidad compuesta superior en el grupo de fetos que presentaban una flujometría doppler anormal (16,7% vs. 9,4%, OR 1,91, IC 95% 0,21-17,56), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. No hubo diferencias en cuanto a la edad gestacional al parto, pero sí en relación al peso al nacimiento ($p=0,025$). Como objetivo secundario, se testó la capacidad del IP de la arteria umbilical para detectar morbilidad neonatal, mostrando un poder discriminativo nulo. No obstante, la determinación del IP de la arteria umbilical demostró un VPN elevado, siendo el IP < p85 el que ofrece mejor rentabilidad (VPN 96,48%).

Capacidad predictiva de la flujometría doppler de la arteria umbilical en gestaciones gemelares complicadas

La determinación del IP y parámetros morfológicos (flujo telediastólico) del patrón doppler de la arteria umbilical ha sido objeto de estudio en diferentes contextos. Podemos encontrar las primeras aproximaciones en gemelares con flujometrías seriadas en los años 2000. Joern et al. realizan un estudio prospectivo sobre 206 gestaciones gemelares para determinar los resultados perinatales (mortalidad, Apgar a los 5 minutos menor a 8, pH umbilical, ingreso en UCI) en relación al doppler de la arteria umbilical (patológico = IP > p95), concluyendo que tiene un considerable impacto en el pH al nacimiento y la hospitalización en UCI (sin tener en cuenta otro tipo de morbilidad ni estratificar por corionicidad) (Joern et al. 2000). Estos resultados contrastan con el ensayo clínico aleatorizado realizado en 2003 por Giles et al. que resta valor al doppler en gestaciones gemelares (Giles et al. 2003).

Su aplicación en gestaciones monocoriales complicadas ha sido motivo de múltiples publicaciones, relacionadas con el STFF (Yamada et al. 1991, Hecher et al. 1995,

Quintero et al. 1999, Taylor et al. 2000b) y, sobre todo, en relación al CIR selectivo monocorial. Este aspecto ha sido valorado por Gratacós en 2004 (Gratacós et al. 2004a), y analizado en estudios posteriores atendiendo a los criterios establecidos por el mismo (Pasquini et al. 2015, Zuckerwise et al. 2015). En su metaanálisis, Buca et al. enfatizan la importancia del flujo telediastólico de la arteria umbilical en estos fetos para pronosticar resultados perinatales (mejores en CIRs tipo I, sin claras diferencias entre tipos II y III) (Buca et al. 2017).

Capacidad predictiva de la flujometría doppler de la arteria umbilical en gestaciones gemelares no complicadas

Aunque ampliamente estudiada en gestaciones únicas (Korbelak et al. 2012, Migda et al. 2018), la capacidad de predecir resultados adversos en relación a los hallazgos en el doppler de la arteria umbilical (IP y morfología de onda) en gestaciones monocoriales no complicadas sólo ha sido testada en una ocasión en la literatura (Hack et al. 2008b). Los datos de este estudio se encuentran resumidos en la tabla 39.

Emplean criterios de morbilidad similares a los tenidos en cuenta en nuestro estudio, pero no analizan selectivamente el neurodesarrollo. Las diferencias en cuanto a la morbilidad se acentúan por debajo de las 32 semanas, pero se igualan según avanza la edad gestacional. Resulta también interesante destacar, a diferencia de nuestra población de estudio, la importante disparidad en cuanto a la edad gestacional al nacimiento (36^{+0} vs 33^{+3} semanas). Esto nos hace pensar que quizá hubiese otros fenómenos no controlados, como la presencia de TAPS, no valorables mediante el doppler umbilical, que obligó a finalizar antes las gestaciones y tener peores resultados. En nuestro caso, el hecho de que no haya diferencias significativas habla a favor de un mejor control de factores de confusión.

Por otro lado, el estudio fue desarrollado en 2008 sobre una cohorte de pacientes atendidas de 1999 a 2004, por lo que, además de las estrategias de seguimiento, el manejo perinatal y los criterios diagnósticos han variado considerablemente con los aplicados a nuestra población.

Tabla 39. Estudios que analizan selectivamente la morbilidad compuesta en gestaciones gemelares monocoriales biamnióticas en relación al doppler de la arteria umbilical

	Diseño del estudio	Centros involucrados	EG a la realización del último doppler (mediana)	n	Normal	Anormal	Resultados
<i>Hack et al. 2008b</i>	Estudio de cohortes retrospectivo	Centro único	35+2 semanas (20+0 – 39+5)	134	110	24	Mayor morbilidad (sobre todo en el subgrupo de nacidos antes de las 32 semanas), similar mortalidad, menor edad gestacional al parto y peso al nacimiento.

Existen otros tres estudios realizados sobre gestaciones monocoriales no complicadas, pero sólo enfatizan en la morfología de onda (flujo telediastólico), sin analizar la pulsatilidad de la misma. Además dicha morfología se analizó durante toda la gestación y no selectivamente en el último control gestacional, por lo que conceptualmente pueden considerarse estudios diferentes al nuestro.

El primer estudio fue realizado por el grupo de Gratacós en 2004, quienes realizaron un análisis retrospectivo de gestaciones monocoriales no complicadas y complicadas para determinar el valor del flujo telediastólico, presentándose alterado con mucha mayor frecuencia en el entorno del CIR con respecto a gestaciones no complicadas (45% vs. 5%). Dentro de las gestaciones monocoriales no complicadas (n=80), en 4 ocasiones encontraron alteración del flujo telediastólico, sin diferencias en mortalidad con las restantes y sin analizar morbilidad al nacimiento (Gratacós et al. 2004b).

En 2012, Pan realiza una aproximación diferente al tema, valorando el desarrollo de los embarazos con alteración del flujo telediastólico en semana 16 o superior, encontrando peores resultados perinatales y mayor tendencia a STFF (25% vs. 14%) (Pan et al. 2012).

Recientemente, Eschbach et al. realizan un estudio retrospectivo sobre 44 gestaciones con ausencia de flujo telediastólico, valorando su relación con la inserción próxima de cordón. Esta ausencia estuvo presente en 7 de las 11 gestaciones con inserción próxima de cordón, y en ninguna de las 33 restantes ($p < 0,001$), presentando además anastomosis AA de mayor calibre y un mayor riesgo de deterioro perinatal (Eschbach et al. 2020).

En nuestra población, los fetos con un doppler anormal de la arteria umbilical presentaron peores resultados perinatales en términos de morbilidad compuesta y alteración del neurodesarrollo (16,7% vs. 9,4% y 20% vs. 7,4%), aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística. Sin embargo, a diferencia de estudios previos, no encontramos ningún caso en gestaciones no complicadas con ausencia o reversión del flujo telediastólico de la arteria umbilical en ausencia de patología en el último control. Esto puede deberse a que otros estudios tienen en cuenta este parámetro desde el primer control, desarrollando posteriormente en muchos casos patología como el STFF y desapareciendo espontáneamente en otros, por lo que a término la situación puede ser muy similar a la nuestra (Pan et al. 2012)

Por otro lado, encontramos diferencias significativas en el peso al nacimiento a pesar de presentar una edad gestacional al nacimiento similar en ambos grupos, lo cual puede demostrar una situación de retraso de crecimiento encubierta por una finalización precoz.

El valor añadido del estudio respecto a los anteriores radica también en el análisis selectivo de la capacidad predictiva del doppler de la arteria umbilical mediante curvas COR. Estas demuestran un mal valor predictivo positivo en términos de morbilidad, pero un excelente el valor predictivo negativo, considerando el corte en el p85 para garantizar con un 96,48% de seguridad la ausencia de eventos perinatales.

Fortalezas y limitaciones

Las principales fortalezas del estudio radican en los siguientes puntos:

- Este es el segundo estudio realizado hasta el momento que analiza el poder predictivo de la flujometría doppler de la arteria umbilical (IP y morfología de onda) en gestaciones gemelares monocoriales biamnióticas no complicadas.
- Es el único estudio que analiza los resultados en términos de neurodesarrollo.
- Hasta el momento, este estudio es la única aproximación que aporta valor a la pulsatilidad del doppler de la arteria umbilical en relación a su elevado valor predictivo negativo.

- Se trata de un estudio realizado en un centro único tanto para el seguimiento como la finalización del embarazo.

La principal limitación del estudio se basa en su diseño (estudio retrospectivo), que impide controlar por completo los factores de confusión. Encontramos también una limitación a la hora de determinar la normalidad en la pulsatilidad de la onda de la arteria umbilical, ya que no se encuentra adaptada a normogramas propios de gestaciones monocoriales. Existen análisis recientes en gestaciones monocoriales que pueden permitir un diagnóstico más preciso, y que sería interesante evaluar en futuros estudios (Casati et al. 2019).

Implicaciones prácticas

Aunque el doppler de la arteria umbilical resulta una herramienta fundamental para la estratificación y el manejo del feto CIR en gestaciones monocoriales al reflejar el estatus anastomótico intergemelar (Gratacós et al. 2004a), esta situación no es extrapolable a la gestación monocorial no complicada, donde los parámetros relacionados con la arteria umbilical son incapaces de predecir resultados adversos perinatales ni un peor neurodesarrollo.

Es posible que estos fetos con un IP elevado en arteria umbilical, aun no constituyendo un diagnóstico de bajo peso o CIR, se encuentren en una situación límite no detectable bajo los criterios actuales, lo que hace que el peso al nacimiento sea inferior cuando el IP supera el p95, pero que los resultados en morbilidad se vean enmascarados por una finalización precoz (35+3 semanas de media).

Esta conclusión va en consonancia con lo expuesto por Hack et al. quienes en su estudio determinan que la ausencia de mortalidad en el grupo con hallazgos doppler anormales sugiere que se había producido una intervención oportuna (Hack et al. 2008b). Por ello, este es un dato importante a tener en cuenta cuando el profesional desee llevar la gestación a término con un feto con un IP de arteria umbilical elevado sin criterios de CIR.

Por otro lado, aunque la capacidad de predicción es baja, un IP bajo en la arteria umbilical presenta un gran VPN para morbilidad compuesta neonatal, lo que permite tranquilizar tanto a los profesionales como a los progenitores cuando el IP de la arteria umbilical es inferior al p95, y sobre todo cuando este es inferior al p85 (VPN 96,48%), punto en el que encontramos una especificidad aún superior al 90%.

Establecer el grado de neurodesarrollo a corto, medio y largo plazo de los gemelos nacidos de gestaciones monocoriales en comparación con aquellos que fueron sometidos a fetoscopia láser durante la gestación

Hallazgos principales

El objetivo principal de este estudio retrospectivo consistió en determinar el desarrollo neurológico a corto (6 m), medio (12 m) y largo plazo (24 m) en gestaciones monocoriales sometidas a fetoscopia láser durante la gestación debido a la presencia de STFF comparado con el neurodesarrollo de nacidos de gestaciones monocoriales biamnióticas no complicadas. La mayoría de los fetos a los dos años de vida presentaban un desarrollo neurológico normal a todos los niveles. Estos resultados avalan la seguridad de la fetoscopia láser, sin encontrar diferencias significativas en los dos primeros años de vida con aquellas gestaciones no complicadas [alteración del neurodesarrollo: 12/156 (7,69%) vs. 4/42 (9,52%), $p=0,75$].

Como objetivo secundario evaluamos el impacto del orden al nacimiento en el neurodesarrollo, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en el neurodesarrollo en relación al mismo.

Alteración del neurodesarrollo en la gestación monocorial sometida a fetoscopia láser

En los últimos 20 años son muchos los grupos que han realizado un estudio del neurodesarrollo a los 2 años de edad en niños sometidos a fetoscopia láser durante la gestación, aunque éste es el primer estudio en el que el matching se realiza con gestaciones monocoriales en lugar de bicoriales (Hack et al. 2009b, Rüegg et al. 2020). En la literatura, la tasa de alteración del neurodesarrollo se sitúa en el 11% de media, sin diferencias entre donante y receptor (OR 1,02; IC 95% 0,66-1,57) ni entre uno o dos nacidos vivos (OR 0,67; IC 95% 0,18-2,49) (Rossi et al. 2011a).

Tras un pormenorizado análisis de la literatura, encontramos 21 estudios que analizan el neurodesarrollo a dos años en los fetos sometidos a fetoscopia láser, en los que se analizan en total 2907 nacidos.

En la tabla 40 y figura 50 se encuentran resumidos los resultados encontrados.

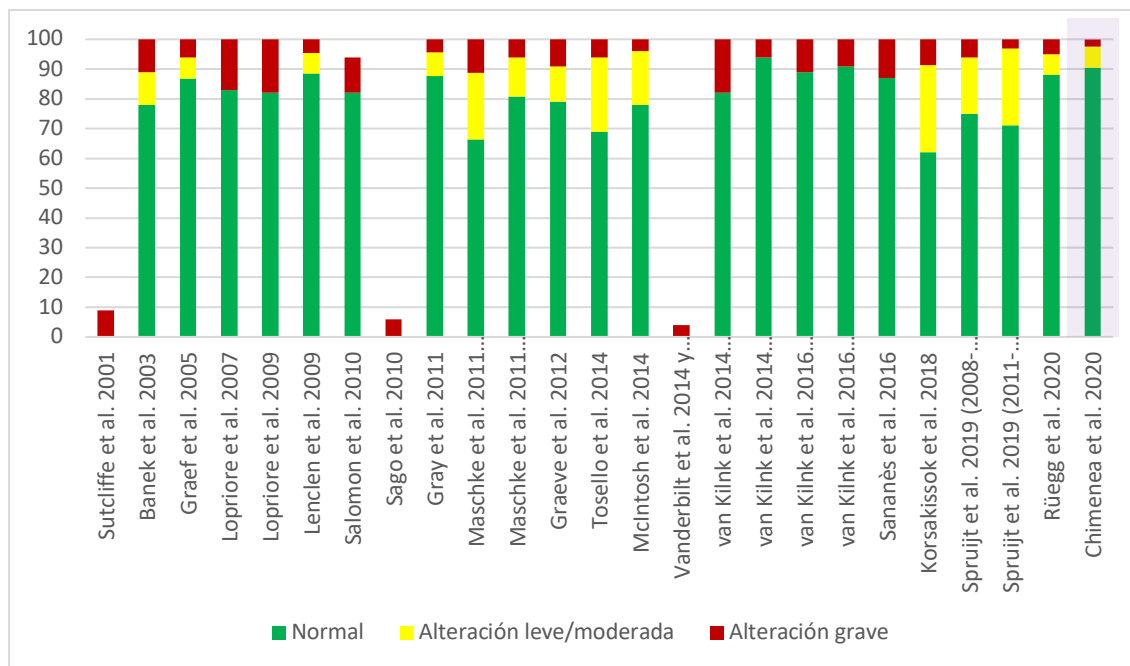
Tabla 40. Estudios que analizan el neurodesarrollo a 2 años en niños sometidos a fetoscopia láser durante la gestación

	Pacientes	Neurodesarrollo normal (%)	Alteración leve (%)	Alteración grave (%)
Sutcliffe et al. 2001	67	-	-	9
Banek et al. 2003	89	78	11	11
Graef et al. 2005	167	86,8	7,2	6
Lopriore et al. 2007d	115	83	0	17
Lopriore et al. 2009c	88	82	0	18
Lenclen et al. 2009	278	88,6	6,8	4,6
Salomon et al. 2010	73	82	-	12
Sago et al. 2010	163	-	-	5,8
Gray et al. 2011	113	87,6	8	4,4
Maschke et al. 2011 (1995-1997)	73	66,3	22,5	11,2
Maschke et al. 2011 (1997-1999)	123	80,8	13,2	6
Graeve et al. 2012	190	79	12	9
Tosello et al. 2014	35	69	25	6
McIntosh et al. 2014	50	78	18	4
Vanderbilt et al. 2014 y Chmait et al. 2016	100	-	-	4
van Kilink et al. 2014 (2000-2005)	152	82	-	18
van Kilink et al. 2014 (2000-2005)	155	94	-	6
van Kilink et al. 2016 (técnica Solomon)	107	89	-	11
van Kilink et al. 2016 (coagulación estándar)	109	91	-	9
Sananès et al. 2016	126	87	-	13
Korsakissok et al. 2018	58	62,1	29,3	8,6
Spruijt et al. 2019 (2008-2010)	176	75	19	6
Spruijt et al. 2019 (2011-20104)	258	71	26	3
Rüegg et al. 2020	42	88	7	5

Nuestros resultados son similares o ligeramente mejores a los publicados en la literatura, encontrando un 7,06% de alteración leve o moderada del neurodesarrollo a los 2 años de vida, y un 2,38% grave sobre 42 neonatos analizados, sin diferencias significativas con respecto a los nacidos de gestaciones monocoriales no

complicadas ($p=0,75$). Además vemos como los resultados permanecen prácticamente constantes en ambas cohortes en los tres controles.

Figura 50. Estudios que analizan el neurodesarrollo a 2 años en niños sometidos a fetoscopia láser durante la gestación



Aun así, los resultados en neurodesarrollo para los fetos no sometidos a fetoscopia láser parece algo más favorable. Hack et al. estudian 147 nacidos de gestaciones monocoriales no complicadas encontrando únicamente un 0,7% de alteración del neurodesarrollo, 0% grave (Hack et al. 2009b).

No obstante, la fetoscopia láser ha demostrado una mejoría de los resultados en términos de neurodesarrollo en comparación con el manejo expectante (Hack et al. 2009b) y con técnicas conservadoras como el amniodrenaje (Banek et al. 2003, Hikino et al. 2007), encontrando un riesgo hasta 7 veces superior en este segundo grupo (OR 7,69, IC 95% 2,78-20,0, $p<0,001$) (van Klink et al. 2013). Li et al. reportan una tasa de alteración del neurodesarrollo de hasta el 30% en monocoriales sometidos a amniodrenaje, con un 20% de alteraciones graves (Li et al. 2011). Esta idea va en línea con nuestros resultados, que demuestran que al modificar el curso de la enfermedad mediante la fetoscopia láser, los resultados en términos de neurodesarrollo pueden ser comparables a los embarazos monocoriales no complicados.

Escalas para la valoración del neurodesarrollo

En los estudios analizados no existe una forma homogénea de valorar el neurodesarrollo. Se han empleado diversas escalas y cuestionarios validados, como el *Griffiths' Developmental Test Scale* (Banek et al. 2003, Graef et al. 2005, Hack et al. 2009b), *Enjoji Developmental Scale* (Li et al. 2011), *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ) (Rüegg et al. 2020), *Ages and Stages Questionnaire* (ASQ) (Lenclen et al. 2009, Salomon et al. 2010, Sananes et al. 2016), *Bayley II* (Rüegg et al. 2020) y *Bayley III* (van Klink et al. 2014, van Klink et al. 2016a, Rüegg et al. 2020). En nuestro caso elegimos la escala de desarrollo psicomotor de la primera infancia de Brunet-Lezine, empleada en otros estudios para la valoración del neurodesarrollo a dos años (Charkaluk et al. 2010, Decollogne et al. 2020), debido a su facilidad de uso, a la valoración de diferentes esferas, y a la experiencia de la unidad de parálisis cerebral de nuestro centro en su uso.

La comparación de los datos obtenidos por los diferentes instrumentos de prueba y sus predicciones deben interpretarse con cautela ya que, aunque los resultados obtenidos mediante pruebas estandarizadas son comparables a los cuestionarios de neurodesarrollo, el empleo de diferentes pruebas puede hacer que varíe el dintel de normalidad (Johnson et al. 2008).

Fortalezas y limitaciones

Las principales fortalezas del estudio radican en los siguientes puntos:

- El empleo de una escala psicométrica estandarizada que permite la evaluación en cuatro esferas.
- La comparación con un grupo control de gemelos monocoriales no complicados, que permite apreciar con una mayor nitidez las diferencias.

Una de las principales limitaciones de este estudio es que los supervivientes fueron evaluados a los dos años de edad, y las pruebas realizadas a esta edad temprana solo predicen parcialmente la alteración del neurodesarrollo a edades posteriores (Graeve et al. 2012). Por lo tanto, resulta importante que el seguimiento de estos niños se continúe hasta, al menos, la edad escolar. Aunque no se encuentran reflejados en los datos reportados en nuestro estudio, los fetos que fueron evaluados antes de 2014, y que por tanto pudieron ser valorados en edad escolar,

presentan tasas similares o inferiores de neurodesarrollo, aunque el análisis por-menorizado será motivo de futuros estudios por nuestra parte.

Implicaciones prácticas

A pesar de encontrar un riesgo superior de alteración neurológica en gemelares monocoriales supervivientes a fetoscopia láser, este exceso de riesgo es escaso (menor al 2%), y puede tener relación con una edad gestacional significativamente inferior al parto (31⁺² semanas vs. 35⁺³ semanas, $p < 0,001$). Por ello, los esfuerzos deben ir destinados a disminuir la prematuridad en las gestaciones sometidas a fetoscopia láser.

Aunque previamente se ha documentado un impacto del STFF en el neurodesarrollo, posiblemente la coagulación de anastomosis interfetales mitigue tal insulto hemodinámico, y permita que los resultados a largo plazo sean comparables a las gestaciones no complicadas.

La alteración del neurodesarrollo no parece guardar una relación estrecha con la comorbilidad perinatal en todos los casos (Krebs et al. 2001, Moster et al. 2001, Bahl et al. 2007, Ehrenstein et al. 2009), por lo que la monocorionicidad debería considerarse *per se* como un factor de riesgo, y todos los nacidos deberían ser sometidos a una valoración del neurodesarrollo a los dos años de vida.

Esta información presenta una valiosa utilidad al informar a los padres que van a someterse a una fetoscopia láser durante la gestación, y permite tranquilizar además a los profesionales que van a realizarla.

Establecer los factores que influyen en los resultados en términos de supervivencia y complicaciones tras la realización de fetoscopia láser

Hallazgos principales

Nuestro estudio demuestra la relación pronóstica entre el estadio de Quintero al diagnóstico y los resultados tras fetoscopia láser, además de su relación con la paridad. Se encontró una supervivencia de ambos gemelos significativamente superior en primigestas ($p < 0,001$, RR 0,22, IC 95% 0,22-0,71), y en estadios inferiores al diagnóstico ($p = 0,03$, OR 0,22, IC 95% 0,05-0,92).

El estadio al diagnóstico también se correlacionó con la probabilidad de APP ($p = 0,039$, OR 4,71, IC 95% 1,03-21,65). La presencia de septostomía y RPMP se correlacionaron con el estadio aunque sin alcanzar la significación estadística.

Influencia del estadio de Quintero en supervivencia y pronóstico gestacional tras fetoscopia láser

El sistema de estadificación de Quintero fue desarrollado para describir y clasificar los hallazgos ecográficos, pero inicialmente el propósito no fue el de predecir los resultados perinatales en fetos con STFF sometidos o no a fetoscopia láser (Quintero et al. 1999). En un metaanálisis publicado por Rossi en 2009 se resta valor pronóstico al sistema de estadiaje de Quintero, proponiendo una estadificación diferencial para donante y receptor (Rossi et al. 2009b).

Otros estudios rechazan esta hipótesis, proporcionando un mayor valor pronóstico al estadiaje. Huber et al. realizan un estudio prospectivo sobre 200 gestaciones con STFF, demostrando una disminución significativa de la supervivencia (tanto para uno como para ambos gemelos) cuanto mayor fuese el estadio (I-76%, II-61%, III-54%, IV-50%, $p = 0,038$) (Huber et al. 2006).

Chmait et al. obtienen resultados similares a los nuestros al analizar 628 gestaciones sometidas a fetoscopia láser. La supervivencia de al menos un gemelo no difirió significativamente en función del estadio (I-92%, II-93%, III-88%, IV-92%; $p = 0,30$). Sin embargo, la supervivencia de ambos gemelos sí se modificó según el estadio (I-79%, II-76%, III-59%, IV-68%; $p < 0,01$), principalmente porque los embarazos en estadio III se asociaron con una menor supervivencia del gemelo donante ($p < 0,01$) (Chmait et al. 2011).

Has et al. realizan un análisis retrospectivo sobre 85 gestaciones tratadas mediante fetoscopia láser enfatizando el valor pronóstico del estadio de Quintero en la supervivencia tras el procedimiento (Has et al. 2014).

Chang et al. analizan selectivamente el papel de estadio de Quintero en los resultados post-fetoscopia tras 100 procedimientos, demostrando su papel pronóstico independiente, estableciendo un peor pronóstico para los estadios III-IV. De nuevo, al igual que en nuestro estudio, los resultados alcanzaron la significación estadística para la supervivencia de ambos gemelos (I-78%, II-79%, III-33%, IV-39%; $p < 0,001$), pero no para al menos uno de ellos (I-94%, II-86%, III-75%, IV-77%; $p = 0,285$) (Chang et al. 2016).

En nuestro estudio, aunque con diferencias más notables en supervivencia, los resultados no alcanzaron la significación estadística en cuanto a la supervivencia de al menos uno de los gemelos (I-100%, II-71%, III-84,6%, IV-0% $p = 0,579$; de forma agrupada: I-II: 81%, III-IV: 78,6%). No obstante, se alcanzó la significación estadística al analizar la supervivencia de ambos gemelos (I-58%, II-54%, III-23%, IV-0% $p = 0,03$, de forma agrupada: I-II: 55,6%, III-IV: 21,4%), esencialmente en nuestro caso porque los embarazos en estadio III y IV se asociaron con una supervivencia dual baja.

Otros factores relacionados con supervivencia y pronóstico gestacional tras fetoscopia láser

Hasta el momento, este es el primer estudio que correlaciona la paridad de la gestante con la supervivencia de ambos gemelos tras la fetoscopia láser (76,5% vs. 30,3%, $p = 0,003$). De hecho, en nuestro estudio se convierte en el factor pronóstico con mayor impacto (OR 7,48, IC 95% 1,95-28,67). También encontramos una supervivencia mayor de al menos uno de los gemelos, aunque sin alcanzar la significación estadística (94,1% vs. 72,7%, $p = 0,134$).

En un análisis selectivo no encontramos una interacción significativa con el estadio al diagnóstico que permita establecerlo como factor de confusión.

Por tanto, a tenor de los resultados hemos de tenerlo en cuenta como un factor independiente de riesgo, a evaluar en futuros estudios.

Un mayor estadio también se correlacionó con una mayor probabilidad de APP (OR 4,71, IC 95% 1,03-21,65, $p = 0,039$). Esto esté posiblemente ligado a una menor supervivencia fetal, pudiendo relacionarse la muerte del co-gemelo con una mayor predisposición a APP y al parto prematuro (Clifford et al. 2017).

Implicaciones prácticas

Nuestros datos muestran que la fetoscopia láser es una estrategia terapéutica eficaz para todos los estadios del STFF y proporciona información para orientar a los padres acerca de la supervivencia según la etapa del síndrome.

Además, abre una línea de investigación en relación al impacto de la paridad en la supervivencia tras la fetoscopia láser.

7. Conclusiones

1. La flujometría doppler de la arteria umbilical, una herramienta fundamental para la estratificación y el manejo del feto con CIR selectivo, no permite predecir resultados adversos perinatales ni un peor neurodesarrollo en la gestación monocorial no complicada.
2. La determinación del IP de la arteria umbilical presenta un valor predictivo negativo elevado (96,48%), siendo un índice de pulsatilidad $< p85$ el que ofrece mejor rentabilidad.
3. En gestaciones monocoriales biamnióticas no complicadas con parto entre las 30⁺⁰ y 37⁺⁶ semanas, la cesárea electiva no reduce la morbimortalidad neonatal ni presenta beneficio en el neurodesarrollo a medio y largo plazo en comparación con el intento de parto vaginal.
4. La inducción del parto en la gestación monocorial biamniótica no complicada es una estrategia segura con una alta tasa de éxito (68,5%).
5. La gran extracción podálica del segundo gemelo en gestaciones monocoriales biamnióticas constituye una intervención viable y segura en centros donde se realizan habitualmente maniobras de versión interna y gran extracción.

6. El estadio de Quintero al diagnóstico y la paridad presentan una elevada capacidad pronóstica de supervivencia y complicaciones post-láser en gestaciones gemelares monocoriales afectas de STFF.

7. Nuestros resultados tras fetoscopia láser son coincidentes con los publicados por otros grupos y avalan la seguridad de este procedimiento en términos de neurodesarrollo.

8. Bibliografía

ACOG educational bulletin. Special problems of multiple gestation. Número 253, Noviembre 1998 (Reemplaza Número 131, Agosto 1989). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999;64:323-33.

Acosta-Rojas R, Becker J, Munoz-Abellana B, Ruiz C, Carreras E, Gratacos E; Catalunya and Balears Monocho- rionic Network. Twin chorionicity and the risk of adverse perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;96:98-102.

Adegbite AL, Castille S, Ward S, Bajoria R. Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and dis- cordant birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:156-63.

Adegbite AL, Castille S, Ward S and Bajoria R. Prevalence of cranial scan abnormalities in pre- term twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;119:47-55

Ahmed S, Luks FI, O'Brien BM, Muratore CS, Carr SR. Influence of experience, case load, and stage distribution on outcome of endoscopic laser surgery for TTTS. A review. *Prenat Diagn.* 2010;30:314–319

Agarwal K, Alfrevic Z. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin preg- nancies: A systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40:128-34.

Akkermans J, Peeters SH, Klumper FJ, Lopriore E, Middeldorp JM, Oepkes D. Twenty-five years of fetoscopic laser coagulation in twin-twin transfusion syndrome: A systematic review. *Fetal Diagn Ther.* 2015;38:241-53.

Ananth CV, Vintzileos AM, Shen-Schwarz S, Smulian JC, Lai YL. Standards of birth weight in twin gestations stratified by placental chorionicity. *Obstet Gynecol.* 1998;91:917-24.

Ananth CV, Chauhan SP. Epidemiology of Twinning in Developed Countries. *Semin Perinatol.* 2012;36:156-61

Anselem O, Mephon A, Le Ray C, Marcellin L, Cabrol D, Goffinet F. Continued pregnancy and vaginal delivery after 32 weeks of gestation for monoamniotic twins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;194:194–98.

Antolin E, Bennasar M, Maíz N, Molina F. Gestación Monocorial. Guía de asistencia práctica. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). 2019

Antsaklis A, Pergialiotis V, Theodora M, Papazefiro V, Antsaklis P. Early prediction of twin-to-twin transfusion syndrome with use of first trimester ultrasound markers: is it possible? *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;7:66–72.

Arias AV, Campos D, Campos-Zanelli TM, Souza DS, Peralta CF, Guerreiro MM. Twin-twin transfusion syndrome: neurodevelopmental screening test. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015;73:194-9.

Armson BA, O'Connell C, Persad V, Joseph KS, Young DC, Baskett TF. Determinants of perinatal mortality and serious neonatal morbidity in the second twin. *Obstet Gynecol*. 2006;108(3 Pt 1):556-64.

Asztalos EV, Hannah ME, Hutton EK, Willan AR, Allen AC, Armson BA, Gafni A, Joseph KS, Ohlsson A, Ross S, Sanchez JJ, Mangoff K, Barrett JF. Twin Birth Study: 2-year neurodevelopmental follow-up of the randomized trial of planned cesarean or planned vaginal delivery for twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:371.e1-371.e19.

Aviram A, Lipworth H, Asztalos EV, Mei-Dan E, Melamed N, Cao X, Zaltz A, Hvidman L, Barrett JFR. Delivery of monozygotic twins: lessons learned from the Twin Birth Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223:916.e1-916.e9.

Bagchi S, Salihu HM. Birth weight discordance in multiple gestations: occurrence and outcomes. *J Obstet Gynaecol*. 2006;26:291-96.

Bahl R, Patel RR, Swingler R, Ellis M, Murphy DJ. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after operative delivery in the second stage of labor: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:147.e1-6.

Bahtiyar MO, Emery SP, Dashe JS, Wilkins-Haug LE, Johnson A, Paek BW, Moon-Grady AJ, Skupski DW, O'Brien BM, Harman CR, Simpson LL; North American Fetal Therapy Network. The North American Fetal Therapy Network consensus statement: prenatal surveillance of uncomplicated monozygotic gestations. *Obstet Gynecol*. 2015;125:118-23.

Bajoria R, Wigglesworth J, Fisk NM. Angioarchitecture of Monozygotic Placentas in Relation to the Twin-Twin Transfusion Syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:856-63.

Bajoria R, Kingdom J. The case for routine determination of chorionicity and zygosity in multiple pregnancy. *Prenat Diagn*. 1997;17:1207-25.

Bajoria R, Sullivan M, Fisk NM. Endothelin concentrations in monozygotic twins with severe twin-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod*. 1999;14:1614-18.

Banek CS, Hecher K, Hackeloer BJ, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:876-80.

Barigye O, Pasquini L, Galea P, Chambers H, Chappell L and Fisk NM. High risk of unexpected late fetal death in monozygotic twins despite intensive ultrasound surveillance: a cohort study. *PLoS Med* 2005;2:e172.

Barnea ER, Romero R, Scott D, Hobbins JC. The value of biparietal diameter and abdominal perimeter in the diagnosis of growth retardation in twin gestation. *American Journal of Perinatology* 1985;2:221-22.

Barrea C, Alkazaleh F, Ryan G, McCrindle BW, Roberts A, Bigras JL, Barrett J, Seaward GP, Smallhorn JF, Hornberger LK. Prenatal cardiovascular manifestations in the twin-to-twin transfusion syndrome recipients and the impact of therapeutic amnioreduction. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:892-902.

Barrett J, Bocking A. The SOGC Consensus Statement on Management of Twin Pregnancies (parte I). *JOGC* 2000;22:519-29.

Barrett JF, Hannah ME, Hutton EK, Willan AR, Allen AC, Armson BA, Gafni A, Joseph KS, Mason D, Ohlsson A, Ross S, Sanchez JJ, Asztalos EV. Twin Birth Study Collaborative Group. A randomized trial of planned cesarean

or vaginal delivery for twin pregnancy. *N Engl J Med.* 2013;369:1295-305. Erratum en: *N Engl J Med.* 2013;369:2364.

Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:501-14.

Baschat AA, Barber J, Pedersen N, Turan OM, Harman CR. Outcome after fetoscopic selective laser ablation of placental anastomoses vs equatorial laser dichorionization for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:1-8.

Baud D, Windrim R, Keunen J, Kelly EN, Shah P, van Mieghem T, Seaward PG, Ryan G. Fetoscopic laser therapy for twin-twin transfusion syndrome before 17 and after 26 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:197.e1-7.

Bebbington MW, Tiblad E, Huesler-Charles M, Wilson RD, Mann SE, Johnson MP. Outcomes in a cohort of patients with Stage I twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36:48-51.

Bebbington MW, Danzer E, Moldenhauer J, Khalek N, Johnson MP. Radiofrequency ablation vs bipolar umbilical cord coagulation in the management of complicated monochorionic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40:319-24.

Bender W, Dugoff L. Screening for aneuploidy in multiple gestations. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2018;45:41-53.

Bennasar M, Martínez JM, Eixarch E, Gratacós E. Crecimiento intrauterino restringido en la gestación monocorial. En: Gratacós E, Figueras F, Martínez JM. *Medicina Fetal.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018, p. 691-6.

Benson CB, Bieber FR, Genest DR, Doubilet PM. Doppler demonstration of reversed umbilical blood flow in an acardiac twin. *J Clin Ultrasound.* 1989;17:291-5.

Berghella V, Kaufmann M. Natural history of twin-twin transfusion syndrome. *J Reprod Med.* 2001;46:480-84.

Bessis R, Papiernik E. Echographic imagery of amniotic membranes in twin pregnancies. En: Gedda K, Parisi P, eds. *Twin Research Vol 3: Twin Biology and Multiple Pregnancy.* 1981;11:571-7.

Bhide A, Sankaran S, Sairam S, Papageorghiou AT, Thilaganathan B. Relationship of intertwin crown-rump length discrepancy to chorionicity, fetal demise and birth-weight discordance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:131-35.

Bhide A. Re: Impact of cord entanglement on perinatal outcome of monoamniotic twins: a systematic review of the literature. A. C. Rossi and F. Prefumo. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:131-35. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:129.

Björö K Jr, Björö K. Disturbed intrauterine growth in twins: etiological aspects. *Acta Genet Med Gemellol (Roma).* 1985;34:73-9.

Blickstein I. Cerebral palsy in multifoetal pregnancies. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:352-5.

Blickstein I, Keith. *Multiple pregnancy: Epidemiology, Gestation & Perinatal outcome.* 2006. 2ª edición. Londres: Taylor & Francis.

Blickstein I, Perlman S. Single fetal death in twin gestations. *J Perinat Med.* 2013;41:65-9

Bora SA, Papageorgiou AT, Bottomley C, Kirk E, Bourne T. Reliability of transvaginal ultrasonography at 7–9 weeks' gestation in the determination of chorionicity and amnionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:618–21.

Bornstein E, Monteagudo A, Dong R, Schwartz N, Timor-Tritsch IE. Detection of twin reversed arterial perfusion sequence at the time of first-trimester screening: the added value of 3-dimensional volume and color Doppler sonography. *J Ultrasound Med.* 2008;27:1105–9.

Brandão AM, Domingues AP, Fonseca EM, Miranda TM, Moura JP. Mirror Syndrome after Fetoscopic Laser Treatment - A Case Report. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2016 Nov;38:576–79.

Breathnach FM, McAuliffe FM, Geary M, Daly S, Higgins JR, Dornan J, Morrison JJ, Burke G, Higgins S, Dicker P, Manning F, Carroll S, Malone FD; Perinatal Ireland Research Consortium. Prediction of safe and successful vaginal twin birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205:237.e1–7.

Buca D, Pagani G, Rizzo G, Familiari A, Flacco ME, Manzoli L, Liberati M, Fanfani F, Scambia G, D'Antonio F. Outcome of monochorionic twin pregnancy with selective intrauterine growth restriction according to umbilical artery Doppler flow pattern of smaller twin: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50:559–68.

Burgess JL, Unal ER, Nietert PJ, Newman RB. Risk of late-preterm stillbirth and neonatal morbidity for monochorionic and dichorionic twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210:578–e1.

Campbell DM, MacGillivray I. Preeclampsia in twin pregnancies: incidence and outcome. *Hypertens Pregnancy.* 1999;18:197–207

Carroll SG, Soothill PW, Abdel-Fattah SA, Porter H, Montague I, Kyle PM. Prediction of chorionicity in twin pregnancies at 10–14 weeks of gestation. *BJOG* 2002;109:182–6.

Casati D, Pellegrino M, Cortinovis I, Spada E, Lanna M, Faiola S, Cetin I, Rustico MA. Longitudinal Doppler references for monochorionic twins and comparison with singletons. *PLoS One.* 2019;14:e0226090.

Chalouhi GE, Essaoui M, Stirnemann J, Quibel T, Deloison B, Salomon L, Ville Y. Laser therapy for twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS). *Prenat Diagn* 2011;31:637–46.

Chalouhi GE, Marangoni MA, Quibel T, Deloison B, Benzina N, Essaoui M, Al Ibrahim A, Stirnemann JJ, Salomon LJ, Ville Y. Active management of selective intrauterine growth restriction with abnormal Doppler in monochorionic diamniotic twin pregnancies diagnosed in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2013;33:109–15.

Chang YL, Chao AS, Chang SD, Hsieh PC, Su SY, Chen KJ, Cheng PJ, Wang TH. Outcome of twin-twin transfusion syndrome treated by laser therapy in Taiwan's single center: Role of Quintero staging system. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016;55:700–4.

Charakaluk ML, Truffert P, Fily A, Ancel PY, Pierrat V; Epipage study group. Neurodevelopment of children born very preterm and free of severe disabilities: the Nord-Pas de Calais Epipage cohort study. *Acta Paediatr.* 2010;99:684–9.

Chaveeva P, Poon LC, Sotiriadis A, Kosinski P, Nicolaidis KH. Optimal method and timing of intrauterine intervention in twin reversed arterial perfusion sequence: case study and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014;35:267–79

Chen SJ, Vohr BR, Oh W. Effect of birth order, gender, and intrauterine growth retardation on the outcome of very low birth weights in twins. *J Pediatr*. 1993;123:132–36.

Cheong-See F, Schuit E, Arroyo-Manzano D, Khalil A, Barrett J, Joseph KS, Asztalos E, Hack K, Lewi L, Lim A, Liem S, Norman JE, Morrison J, Combs CA, Garite TJ, Maurel K, Serra V, Perales A, Rode L, Worda K, Nassar A, Aboulghar M, Rouse D, Thom E, Breathnach F, Nakayama S, Russo FM, Robinson JN, Dodd JM, Newman RB, Bhattacharya S, Tang S, Mol BW, Zamora J, Thilaganathan B, Thangaratinam S; Global Obstetrics Network (GONet) Collaboration. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4353.

Cheung YF, Taylor MJ, Fisk NM, Redington AN, Gardiner HM. Fetal origins of reduced arterial distensibility in the donor twin in twin-twin transfusion syndrome. *Lancet*. 2000;355:1157-58.

Chmait RH, Kontopoulos EV, Korst LM, Llanes A, Petisco I, Quintero RA. Stage-based outcomes of 682 consecutive cases of twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery: the USFetus experience. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:393.e1-6.

Chmait RH, Chon AH, Schrage SM, Llanes A, Hamilton A, Vanderbilt DL. Fetal brain-sparing after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome appears associated with two-year neurodevelopmental outcomes. *Prenat Diagn*. 2016;36:63-7.

Christensen K, Petersen I, Skytthe A, Herskind AM, McGue M, Bingley P. Comparison of academic performance of twins and singletons in adolescence: follow-up study. *BMJ*. 2006;25;333:1095.

Cincotta RB, Gray PH, Phythian G, Rogers YM, Chan FY. Long term outcome of twin-twin transfusion syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83:F171-76.

Clifford C, Polzin W, Lim FY, Peiro J, Shaaban A, Habli M. Timing of fetal death and pregnancy outcome in twin twin transfusion syndrome after laser. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:S141-S142

Corbet CL, Shmorgun D. Yolk sac number does not predict reliably amnionicity in monochorionic twin pregnancies: a case of a monochorionic monoamniotic twin pregnancy with two distinct yolk sacs on early first-trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;39:607-8

Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics*. 2000;106:659-71.

Couck I, Lewi L. The placenta in twin-to-twin transfusion syndrome and twin anemia polycythemia sequence. *Twin Res Hum Genet*. 2016;19:184-90

Crombleholme TM, Shera D, Lee H, Johnson M, D'Alton M, Porter F, Chyu J, Silver R, Abuhamad A, Saade G, Shields L, Kauffman D, Stone J, Albanese CT, Bahado-Singh R, Ball RH, Bilaniuk L, Coleman B, Farmer D, Feldstein V, Harrison MR, Hedrick H, Livingston J, Lorenz RP, Miller DA, Norton ME, Polzin WJ, Robinson JN, Rychlik J, Sandberg PL, Seri I, Simon E, Simpson LL, Yedigárova L, Wilson RD, Young B. A prospective, randomized, multicenter trial of amnioreduction vs selective fetoscopic laser photocoagulation for the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:396.e1-9

Crowther CA. Caesarean delivery for the second twin. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000047.

D'Antonio F, Odibo A, Berghella V, Khalil A, Hack K, Saccone G, Prefumo F, Buca D, Liberati M, Pagani G, Acharya G. Perinatal mortality, timing of delivery and prenatal management of monoamniotic twin pregnancy: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53:166-74.

- De Lia JE, Cruikshank DP, Keye WR Jr. Fetoscopic neodymium:YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol.* 1990;75:1046-53.
- De Lia JE, Kuhlmann RS, Harstad TW, Cruikshank DP. Fetoscopic Laser-Ablation of Placental Vessels in Severe Previabable Twin-Twin Transfusion Syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1202-11.
- De Lia JE. Surgery of the placenta and umbilical cord. *Clin Obstet Gynecol.* 1996;39:607-25.
- De Lia JE, Kuhlmann RS, Lopez KP. Treating previable twin-twin transfusion syndrome with fetoscopic laser surgery: outcomes following the learning curve. *J Perinat Med.* 1999;27:61-67.
- de Villiers SF, Slaghekke F, Middeldorp JM, Walther FJ, Oepkes D, Lopriore E. Placental characteristics in mono-chorionic twins with spontaneous versus post-laser twin anemia-polycythemia sequence. *Placenta.* 2013;34:456–59.
- Deary IJ, Pattie A, Wilson V, Whalley LJ. The cognitive cost of being a twin: Two whole-population surveys. *Twin Research and Human Genetics.* 2005;8:376-83.
- Decollogne L, Epiard C, Chevallier M, Ego A, Alin L, Debillon T. Neurodevelopmental impairment at 2 years of age in children born before 29 weeks' gestation with bronchopulmonary dysplasia. *Arch Pediatr.* 2020;27:S0929-693X(20)30239-6.
- Demaria F, Goffinet F, Kayem G, Tsatsaris V, Hessabi M and Cabrol D. Monoamniotic twin pregnancies: antenatal management and perinatal results of 19 consecutive cases. *BJOG.* 2004;111:22-26
- Denbow ML, Cox P, Taylor M, Hammal DM, Fisk NM. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:417-26.
- Desai N, Lewis D, Sunday S, Rochelson B. Current antenatal management of monoamniotic twins: a survey of maternal-fetal medicine specialists. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:1913–16
- Dhillon RK, Hillman SC, Pounds R, Morris RK, Kilby MD. Comparison of Solomon technique with selective laser ablation for twin-twin transfusion syndrome: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46:526-33.
- Di Mascio D, Khalil A, D'Amico A, Buca D, Benedetti Panici P, Flacco ME, Manzoli L, Liberati M, Nappi L, Berghella V, D'Antonio F. Outcome of twin-twin transfusion syndrome according to Quintero stage of disease: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56:811-20.
- Dias T, Bhide A, Thilaganathan B. Early pregnancy growth and pregnancy outcome in twin pregnancies. *The Ceylon medical journal.* 2010;55:80-4. **(a)**
- Dias T, Mahsud-Dornan S, Bhide A, Papageorgiou AT, Thilaganathan B. Cord entanglement and perinatal outcome in monoamniotic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 35:201-4. **(b)**
- Dias T, Arcangeli T, Bhide A, Napolitano R, Mahsud-Dornan S, Thilaganathan B. First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38:530–32.
- Diehl W, Diemert A, Grasso D, Sehner S, Wegscheider K, Hecher K. Fetoscopic laser coagulation in 1020 pregnancies with twin-twin transfusion syndrome demonstrates improvement in double-twin survival rate. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50:728-35.
- Dickinson JE. Monoamniotic twin pregnancy: a review of contemporary practice. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2005;45:474-78 **(a)**

- Dickinson JE, Duncombe GJ, Evans SF, French NP, Hagan R. The long term neurologic outcome of children from pregnancies complicated by twin-to-twin transfusion syndrome. *BJOG*. 2005;112:63-88 (b)
- Donepudi R, Papanna R, Snowise S, Johnson A, Bebbington M, Moise KJ Jr. Does anemia-polycythemia complicating twin-twin transfusion syndrome affect outcome after fetoscopic laser surgery?. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47:340-44.
- Dong Y, Luo ZC, Yang ZJ, Chen L, Guo YN, Branch W, Zhang J, Huang H. Is Cesarean Delivery Preferable in Twin Pregnancies at ≥ 36 Weeks Gestation? *PLoS One*. 2016;11:e0155692.
- Dufendach K. Illustrates various types of chorionicity and amniosity in monozygotic twins as a result of when the blastocyst or embryo splits. Copyright: Creative Commons Attribution. 2008
- Duncan KR, Denbow ML, Fisk NM. The aetiology and management of twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn*. 1997;17:1227-36.
- Dwyer G, Chadebecq F, Tella Amo M, Bergeles C, Maneas E, Pawar V, Vander, Poorten E, Deprest J, Ourselin S, De Coppi P, Vercauteren T, Stoyanov D. A Continuum Robot and Control Interface for Surgical Assist in Fetoscopic Interventions. *IEEE Robotics and Automation Letters*. 2017;2:1656-63.
- Easter SR, Robinson JN, Lieberman E, Carusi D. Association of intended route of delivery and maternal morbidity in twin pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2017;129:305–10.
- Egawa M, Hayashi S, Yang L, Sakamoto N, Sago H. Chorioamniotic membrane separation after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn*. 2013;33:89–94.
- Ehrenstein V. Association of Apgar scores with death and neurologic disability. *Clin Epidemiol*. 2009;1:45-53.
- El Kateb A, Ville Y. Update on twin-to-twin transfusion syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22:63-75
- Elliott JP, Urig MA, Clewell WH. Aggressive therapeutic amniocentesis for treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol*. 1991;77:537-40.
- Emery SP, Hasley SK, Catov JM, Miller RS, Moon-Grady AJ, Baschat AA, Johnson A, Lim FY, Gagnon AL, O'Shaughnessy RW, Ozcan T, Luks FI; North American Fetal Therapy Network. North American Fetal Therapy Network: intervention vs expectant management for stage I twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:346.e1-7.
- Engineer N, O'Donoghue K, Wimalasundera RC, Fisk NM. The effect of polyhydramnios on cervical length in twins: a controlled intervention study in complicated monochorionic pregnancies. *PLoS ONE*. 2008;3:e3834
- Eriksen MB, Frandsen TF. The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: a systematic review. *J Med Libr Assoc*. 2018;106:420-31.
- Eschbach SJ, Tollenaar LSA, Oepkes D, Lopriore E, Haak MC. Intermittent absent and reversed umbilical artery flows in appropriately grown monochorionic diamniotic twins in relation to proximate cord insertion: A harmful combination? *Prenat Diagn*. 2020;40:1284-89.
- Ezra Y, Shveiky D, Ophir E, Nadjari M, Eisenberg VH, Samueloff A, Rojansky N. Intensive management and early delivery reduce antenatal mortality in monoamniotic twin pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84:432-35.
- Fesslova V, Villa L, Nava S, Mosca F, Nicolini U. Fetal and neonatal echocardiographic findings in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:1056-62.

- Finberg H. The twin peak sign: reliable evidence of dichorionic twinning. *J Ultrasound Med.* 1992;11:571-77.
- Finneran M, Temming L, Templin M, Stephenson C. Effect of Cervical Length Recovery after Laser Surgery for Twin-Twin Transfusion Syndrome. *AJP Rep.* 2016;6:e137-41.
- Florjański JS, Homola W, Fuchs T, Pawłosek A, Kasperski M. Postnatal condition of the second twin in respect to mode of delivery, chorionicity and type of fetal growth. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28:237-42.
- Fox NS, Silverstein M, Bender S, Klauser CK, Saltzman DH, Rebarber A. Active second-stage management in twin pregnancies undergoing planned vaginal delivery in a U.S. population. *Obstet Gynecol.* 2010;115:229–33.
- Frusca T, Soregaroli M, Fichera A, Taddei F, Villani P, Accorsi P and Martelli P. Pregnancies complicated by Twin-Twin transfusion syndrome: outcome and long-term neurological follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;107:145-50
- Gabbett MT, Laporte J, Sekar R, Nandini A, McGrath P, Sapkota Y, Jiang P, Zhang H, Burgess T, Montgomery GW, Chiu R, Fisk NM. Molecular Support for Heterogonesis Resulting in Sesquizygotic Twinning. *N Engl J Med.* 2019;380:842-49.
- Gabby LC, Chon AH, Korst LM, Llanes A, Miller DA, Chmait RH. Survival Outcomes by Fetal Weight Discordance after Laser Surgery for Twin-Twin Transfusion Syndrome Complicated by Donor Fetal Growth Restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2020;31:1-10.
- Gaerty K, Greer RM, Kumar S. Systematic review and metaanalysis of perinatal outcomes after radiofrequency ablation and bipolar cord occlusion in monochorionic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:637-43
- Galea P, Barigye O, Wee L, Jain V, Sullivan M, Fisk NM. The placenta contributes to activation of the renin angiotensin system in twin-twin transfusion syndrome. *Placenta.* 2008;29:734-42.
- Garabedian C, Poulain C, Duhamel A, Subtil D, Houfflin-Debarge V, Deruelle P. Intrapartum management of twin pregnancies: are uncomplicated monochorionic pregnancies more at risk of complications than dichorionic pregnancies? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94:301-7.
- Garchet-Beaudron A, Dreux S, Leporrier N, Oury JF, Muller F; ABA Study Group; Clinical Study Group. Second-trimester Down syndrome maternal serum marker screening: a prospective study of 11 040 twin pregnancies. *Prenat Diagn.* 2008;28:1105-9.
- Gardiner HM, Taylor MJ, Karatza A, Vanderheyden T, Huber A, Greenwald SE, Fisk NM, Hecher K. Twin-twin transfusion syndrome: the influence of intrauterine laser photocoagulation on arterial distensibility in childhood. *Circulation.* 2003;107:1906-11.
- Gaziano EP, De Lia JE, Kuhlmann RS. Diamnionic monochorionic twin gestations: an overview. *J Matern Fetal Med.* 2000;9:89-96.
- Gibson J, Cameron A. Complications of monochorionic twins. *Paediatrics and Child Health.* 2008;18:568–73
- Gil MM, Galeva S, Jani J, Konstantinidou L, Akolekar R, Plana MN, Nicolaides KH. Screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in twin pregnancy: update of The Fetal Medicine Foundation results and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53:734-42.
- Giles W, Bisits A, O'Callaghan S, Gill A. The Doppler assessment in multiple pregnancy randomised controlled trial of ultrasound biometry versus umbilical artery Doppler ultrasound and biometry in twin pregnancy. *BJOG.* 2003;110:593-97.
- Gillim DL, Hendricks CH. Holoacardius; review of the literature and case report. *Obstet Gynecol* 1953;2:647.

Glinianaia SV, Rankin J, Khalil A, Binder J, Waring G, Sturgiss SN, Thilaganathan B, Hannon T. Prevalence, antenatal management and perinatal outcome of mono chorionic monoamniotic twin pregnancy: A collaborative multicenter study in England, 2000-2013. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53:184-92.

González-Quintero VH, Luke B, O'sullivan MJ, Misiunas R, Anderson E, Nugent C, Witter F, Mauldin J, Newman R, D'alton M, Grainger D, Saade G, Hankins G, Macones G. Antenatal factors associated with significant birth weight discordancy in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:813-7.

Goossens SMTA, Ensing S, van der Hoeven MAHBM, Roumen FJME, Nijhuis JG, Mol BW. Comparison of planned caesarean delivery and planned vaginal delivery in women with a twin pregnancy: A nation wide cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;221:97-104.

Graef C, Ellenrieder B, Hecher K, Hackeloer BJ, Huber A, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome of 167 children after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:303-8

Graeve P, Banek C, Stegmann-Woessner G, Maschke C, Hecher K, Bartmann P. Neurodevelopmental outcome at 6 years of age after intrauterine laser therapy for twin – twin transfusion syndrome. *Acta Paediatr.* 2012;101:1200-5.

Gratacós E, Deprest J. Current experience with fetoscopy and the Eurofoetus registry for fetoscopic procedures. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;92:151e9.

Gratacós E, Lewi L, Carreras E, Becker J, Higuera T, Deprest J, Cabero L. Incidence and characteristics of umbilical artery intermittent absent and/or reversed end-diastolic flow in complicated and uncomplicated mono chorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23:456-60 **(a)**

Gratacós E, Carreras E, Becker J, Lewi L, Enríquez G, Perapoch J, Higuera T, Cabero L, Deprest J. Prevalence of neurological damage in mono chorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24:159-63. **(b)**

Gratacós E, Antolin E, Lewi L, Martínez JM, Hernandez-Andrade E, Acosta-Rojas R, Enríquez G, Cabero L, Deprest J. Mono chorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic flow (Type III): Feasibility and perinatal outcome of fetoscopic placental laser coagulation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:669–75.

Gratacós E, Gonc A. Gestación múltiple: Diagnóstico, corionicidad y aspectos de relevancia en la valoración prenatal y control de la gestación. En: Gratacós E, Figueras F, Martínez JM. *Medicina Fetal.* Madrid: Editorial Médica Panamericana 2018;661-72.

Gray PH, Poulsen L, Gilshenan K, Soong B, Cincotta RB, Gardener G. Neurodevelopmental outcome and risk factors for disability for twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204:159.e1–159.e6.

Griffiths PD, Sharrack S, Chan KI, Bamfo J, Williams F, Kilby MD. Fetal brain injury in survivors of twin pregnancies complicated by demise of one twin as assessed by in utero MR imaging. *Prenatal Diagnosis.* 2015;35:583-91.

Gucciardo L, Lewi L, Vaast P, Debska M, De Catte L, Van Mieghem T, Done E, Devlieger R, Deprest J. Twin anemia polycythemia sequence from a prenatal perspective. *Prenat Diagn.* 2010;30:438-42.

Habli H, Bombrys A, Lewis D, Lim F, Polzin W, Maxwell R, Crombleholme TM. Incidence of complications in twin-twin transfusion syndrome after selective fetoscopic laser photocoagulation: a single-center experience. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:e1–e7.

Hack KE, Derks JB, Elias SG, Franx A, Roos EJ, Voerman SK, Bode CL, Koopman-Esseboom C, Visser GH. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG*. 2008;115:58-67.

Hack KE, Nikkels PG, Koopman-Esseboom C, Derks JB, Elias SG, van Gemert MJ, Visser GH. Placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pregnancies in relation to perinatal outcome. *Placenta*. 2008;29:976-81. **(a)**

Hack KE, Kaandorp JJ, Derks JB, Elias SG, Pistorius L, Visser GH. The value of umbilical artery Doppler velocimetry in the antenatal surveillance of uncomplicated monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:662-68. **(b)**

Hack KE, van Gemert MJ, Lopriore E, Schaap AH, Eggink AJ, Elias SG, van den Wijngaard JP, Vandenbussche FP, Derks JB, Visser GH, Nikkels PG. Placental characteristics of monoamniotic twin pregnancies in relation to perinatal outcome. *Placenta*. 2009;30:62-5. **(c)**

Hack KE, Koopman-Esseboom C, Derks JB, Elias SG, de Kleine MJ, Baerts W, Go AT, Schaap AH, van der Hoeven MA, Eggink AJ, Sollie KM, Weisglas-Kuperus N, A Visser GH. Long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic and matched dichorionic twins. *PLoS One*. 2009;28;4:e6815.

Hack KE, Derks JB, Elias SG, van Mameren FA, Koopman-Esseboom C, Mol BW, Lopriore E, Schaap AH, Arabin B, Duvekot JJ, Go AT, Wieselmann E, Eggink AJ, Willekes C, Vandenbussche FP, Visser GH. Perinatal mortality and mode of delivery in monochorionic diamniotic twin pregnancies \geq 32 weeks of gestation: a multicentre retrospective cohort study. *BJOG*. 2011;118:1090-97.

Hacking D, Watkins A, Fraser S, Wolfe R, Nolan T. Respiratory distress syndrome and birth order in premature twins. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;84:F117–21.

Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*. 1991;181:129-33.

Hall JG. Twinning. *The Lancet* 2003;362:734-43

Hanley ML, Ananth CV, Shen-Schwarz S, Smulian JC, Lai YL, Vintzileos AM. Placental cord insertion and birth weight discordancy in twin gestations. *Obstet Gynecol*. 2002;99:477-82.

Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ*. 2008;336:85–87.

Hartley RS, Emanuel I, Hitti J. Perinatal mortality and neonatal morbidity rates among twin pairs at different gestational ages: optimal delivery timing at 37 to 38 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:451-58.

Hartley RS, Hitti J. Birth order and delivery interval: analysis of twin pair perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005;17:375-80.

Hartley RS, Hitti J. Please exit safely: Maternal and twin pair neo- natal outcomes according to delivery mode when twin A is vertex. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30:54–59.

- Has R, Kalelioglu I, Corbacioglu Esmer A, Ermis H, Dural O, Dogan Y, Yasa C, Yumru H, Demir O, Yuksel A, Ibrahimoglu L, Yildirim A. Stage-related outcome after fetoscopic laser ablation in twin-to-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36:287-92.
- Hatkar PA and Bhide AG. Perinatal outcome of twins in relation to chorionicity. *J Postgr Med*. 1999;45:33-7
- Healey MG. Acardia: predictive risk factors for the co-twin's survival. *Teratology* 1994;50:205.
- Hecher K, Ville Y, Nicolaides KH. Fetal arterial Doppler studies in twin – twin transfusion syndrome. *J Ultrasound Med*. 1995;14:101-8.
- Hecher K, Plath H, Bregenzer T, Hansmann M, Hackelöer BJ. Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:717-24.
- Hecher K, Diehl W, Zikulnig L, Vetter M, Hackelöer BJ. Endoscopic laser coagulation of placental anastomoses in 200 pregnancies with severe mid-trimester twin-to-twin transfusion syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;113:35-39.
- Herbst A, Källén K. Influence of mode of delivery on neonatal mortality in the second twin, at and before term. *BJOG*. 2008;115:1512-7.
- Herway C, Johnson A, Moise K, Moise KJ Jr. Fetal intraperitoneal transfusion for iatrogenic twin anemia-polycythemia sequence after laser therapy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33:592-4.
- Heyborne KD, Porreco RP, Garite TJ, Phair K and Abril D. Improved perinatal survival of monoamniotic twins with intensive inpatient monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:96-101
- Hikino S, Ohga S, Kanda T, Nakashima T, Yamamoto J, Nakayama H, Nakano H and Hara T. Long- term outcome of infants with twin-to-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther*. 2007;22:68-74.
- Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2011;118:928-40.
- Ho CY, Solomon SD. A clinician's guide to tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2006;113:e396-8.
- Hoffmann E, Oldenburg A, Rode L, Tabor A, Rasmussen S, Skibsted L. Twin births: cesarean section or vaginal delivery? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91:463-9.
- Hogle KL, Hutton EK, McBrien KA, Barrett JF, Hannah ME. Cesarean delivery for twins: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:220-27.
- Huber A, Diehl W, Bregenzer T, Hackelöer BJ, Hecher K. Stage-related outcome in twin-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser coagulation. *Obstet Gynecol*. 2006;108:333-37.
- Hüén T. Intra-pair similarities in the school achievements of twins', *Scand J Psychol*. 1963;4:108-14.
- Inklaar MJ, Van Klink JM, Stolck TT, Van Zwet EW, Oepkes D, Lopriore E. Cerebral injury in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction: A systematic review. *Prenat Diagn*. 2014;34:205-13.
- Instituto Nacional de Estadística (I.N.E.). Consumo de tabaco. 2017. Unidades: porcentaje población de 15 y más años. Disponible en: https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t00/mujeres_hombres/tablas_2/10/&file=d7g1.px#!tabs-tabla
- Ishii K, Murakoshi T, Matsushita M, Sinno T, Naruse H, Torii Y. Transitory increase in middle cerebral artery peak systolic velocity of recipient twins after fetoscopic laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther*. 2008;24:470-73.

Ishii K, Murakoshi T, Hayashi S, Saito M, Sago H, Takahashi Y, Sumie M, Nakata M, Matsushita M, Shinno T, Naruse H, Torii Y. Ultrasound predictors of mortality in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:22-26.

Jain L, Dudell GG. Respiratory transition in infants delivered by cesarean section. *Semin Perinatol.* 2006;30:296–304.

Jhaveri RR, Nadkarni TK. Perinatal outcome of second twin with respect to mode of delivery: An observational study. *J Clin Diagn Res.* 2016;10:QC26–QC28.

Joern H, Rath W. Correlation of Doppler velocimetry findings in twin pregnancies including course of pregnancy and fetal outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2000;15:160-64.

Johnson S, Wolke D, Marlow N, Preterm Infant Parenting Study Group. Developmental assessment of preterm infants at 2 years: validity of parent reports. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50:58–62.

Jonsdottir F, Henriksen L, Secher NJ, Maaløe N. Does internal podalic version of the non-vertex second twin still have a place in obstetrics? A Danish national retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94:59-64.

Jopling J, Henry E, Wiedmeier SE, Christensen RD. Reference ranges for hematocrit and blood hemoglobin concentration during the neonatal period: data from a multihospital health care system. *Pediatrics.* 2009; 123:e333–e337.

Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaides KH. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:527–32.

Karatza AA, Wolfenden JL, Taylor MJ, Wee L, Fisk NM, Gardiner HM. Influence of twin-twin transfusion syndrome on fetal cardiovascular structure and function: prospective case-control study of 136 monochorionic twin pregnancies. *Heart.* 2002;88:271-7.

Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, Kilby MD, Lewi L, Nicolaides KH, Oepkes D, Raine-Fenning N, Reed K, Salomon LJ, Sotiriadis A, Thilaganathan B, Ville Y. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47:247-63. **(a)**

Khalil A, Cooper E, Townsend R, Thilaganathan B. Evolution of stage I twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS): Systematic review and meta-analysis. *Twin Res Hum Genet.* 2016;19:207-16. **(b)**

Khalil A, Beune I, Hecher K, Wynia K, Ganzevoort W, Reed K, Lewi L, Oepkes D, Gratacos E, Thilaganathan B, Gordijn SJ. Consensus definition and essential reporting parameters of selective fetal growth restriction in twin pregnancy: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53:47-54.

Khalil A, Gordijn S, Ganzevoort W, Thilaganathan B, Johnson A, Baschat AA, Hecher K, Reed K, Lewi L, Deprest J, Oepkes D, Lopriore E. Consensus diagnostic criteria and monitoring of twin anemia-polycythemia sequence: Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56:388-94.

Kilby MD, Platt C, Whittle MJ, Oxley J, Lindop GB. Renin gene expression in fetal kidneys of pregnancies complicated by twin-twin transfusion syndrome. *Pediatr Dev Pathol.* 2001;4:175-79.

Kilby MD, Bricker L on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of monochorionic twin pregnancy. *BJOG.* 2016;124:e1–e45.

- Knopman JM, Krey LC, Oh C, Lee J, McCaffrey C, Noyes N. What makes them split? Identifying risk factors that lead to monozygotic twins after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2014;102:82-89
- Korbelak T, Ropacka-Lesiak M, Breborowicz G. Ocena przepływu krwi w tętnicy popowinowej w ciąży prawidłowej jako predykcja zaburzeń czynności serca płodu w czasie porodu [Doppler blood flow velocimetry in the umbilical artery in uncomplicated pregnancy]. *Ginekol Pol*. 2012;83:38-45.
- Korsakissok M, Groussolles M, Dicky O, Alberge C, Casper C, Azogui-Assouline C. Mortality, morbidity and 2-years neurodevelopmental prognosis of twin to twin transfusion syndrome after fetoscopic laser therapy: a prospective, 58 patients cohort study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018;47:555-60.
- Krebs L, Langhoff-Roos J, Thorngren- Jerneck K. Long-term outcome in term breech infants with low Apgar score: a population- based follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;100:5-8.
- Kwee A, Bots ML, Visser GHA, Bruinse HW. Obstetric management and outcome of pregnancy in women with a history of caesarean section in the Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;132:171-76.
- Kweon SY, Lee SM, Cho K, Park CW, Park JS, Jun JK. Fetal Survival Immediate after Fetoscopic Laser Ablation in Twin to Twin Transfusion Syndrome. *J Korean Med Sci*. 2019;34:e20.
- Lachapelle MF, Leduc L, Côté JM, Grignon A, Fouron JC. Potential value of fetal echocardiography in the differential diagnosis of twin pregnancy with presence of polyhydramnios-oligohydramnios syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:388-94.
- Lanna MM, Consonni D, Faiola S, Izzo G, Scelsa B, Cetin I, Rustico MA. Incidence of Cerebral Injury in Monochorionic Twin Survivors after Spontaneous Single Demise: Long-Term Outcome of a Large Cohort. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47:66-73
- Leduc L, Takser L, Rinfret D. Persistence of adverse obstetric and neonatal outcomes in monochorionic twins after exclusion of disorders unique to monochorionic placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:1670-75.
- Lee YM, Cleary-Goldman J, Thaker HM, Simpson LL. Antenatal sonographic prediction of twin chorionicity. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:863-667.
- Lenclen R, Ciarlo G, Paupe A, Bussieres L, Ville Y. Neurodevelopmental outcome at 2 years in children born preterm treated by amnioreduction or fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome: comparison with dichorionic twins. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201:291.e1-5.
- Leonard CH, Piecuch RE, Ballard RA, Cooper BAB. Outcome of Very-Low-Birth-Weight Infants - Multiple Gestation Versus Singletons. *Pediatrics*. 1994;93:611-15.
- Leung TY, Tam WH, Leung TN, Lok IH, Lau TK. Effect of twin-to-twin delivery interval on umbilical cord blood gas in the second twins. *BJOG*. 2002;109:63-67
- Leveno KJ, Santos-Ramos R, Duenhoelter JH, Reisch JS, Whalley PJ. Sonar cephalometry in twins: a table of biparietal diameters for normal twin fetuses and a comparison with singletons. *Am J Obstet Gynecol*. 1979;135:727-30.
- Lewi L, Van Schoubroeck D, Gratacós E, Witters I, Timmerman D, Deprest J. Monochorionic diamniotic twins: complications and management options. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003;15:177-94.
- Lewi L, Jani J, Cannie M, Robyr R, Ville Y, Hecher K, Gratacos E, Vandecruys H, Vandecaveye V, Dymarkowski S, Deprest J. Intertwin anastomoses in monochorionic placentas after fetoscopic laser coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: is there more than meets the eye? *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:790-95.

Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, Doné E, Boes AS, Hecher K, Gratacós E, Lewi P, Deprest J. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:514.e1-8. **(a)**

Lewi L, Gucciardo L, Huber A, Jani J, Van Mieghem T, Doné E, Cannie M, Gratacós E, Diemert A, Hecher K, Lewi P, Deprest J. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:511.e1-7. **(b)**

Lewi L. Cord entanglement in monoamniotic twins: does it really matter? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:139–41.

Lewi L, Devlieger R, De Catte L, Deprest J. Twin-twin transfusion syndrome: the good news is; there is still room for improvement. *Acta Obstet Gynecol Scand,* 2012;91:1131-33.

Li C, Shen J, Hua K. Cerclage for women with twin pregnancies: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220:543-57.e1.

Li X, Morokuma S, Fukushima K, Otera Y, Yumoto Y, Tsukimori K, Ochiai M, Hara T, Wake N. Prognosis and long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated twin-to-twin transfusion syndrome. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011;11:32.

Li Q, Wu XH, Zhang WS. A new method for selective reduction in TRAP sequence with a contraindication to fetoscopic surgery: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e6250.

Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol.* 1998;92:1044-55.

Lopriore E, Nagel HT, Vandenbussche FP, Walther FJ. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:1314-19.

Lopriore E, Middeldorp JM, Sueters M, Vandenbussche FP, Walther FJ. Twin-to-twin transfusion syndrome: from placental anastomoses to long-term neurodevelopmental outcome. *Curr Pediatr Rev.* 2005;1:191–203 **(a)**

Lopriore E, Sueters M, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Walther FJ. Haemoglobin differences at birth in monochorionic twins without chronic twin-to-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn.* 2005;25:844–50 **(b)**

Lopriore E, Middeldorp JM, Oepkes D, Kanhai HH, Walther FJ, Vandenbussche FP. Twin anemia-polycythemia sequence in two monochorionic twin pairs without oligo-polyhydramnios sequence. *Placenta.* 2007;28:47-51 **(a)**

Lopriore E, van den Wijngaard JP, Middeldorp JM, Oepkes D, Walther FJ, van Gemert MJ, Vandenbussche FP: Assessment of fetofetal transfusion flow through placental arterio- venous anastomoses in a unique case of twin-to-twin transfusion syndrome. *Placenta.* 2007;28:209–11. **(b)**

Lopriore E, Bökenkamp R, Rijlaarsdam M, Sueters M, Vandenbussche FP, Walther FJ. Congenital heart disease in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Congenit Heart Dis.* 2007;2:38-43. **(c)**

Lopriore E, Middeldorp JM, Sueters M, Oepkes D, Vandenbussche FP, Walther FJ. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:231.e1-4. **(d)**

- Lopriore E, Deprest J, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Lewi L. Placental characteristics in monochorionic twins with and without twin anemia-polycythemia sequence. *Obstet Gynecol.* 2008;112:753–58.
- Lopriore E, Slaghekke F, Middeldorp JM, Klumper FJ, Oepkes D, Vandenbussche FP. Residual anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome treated with selective fetoscopic laser surgery: localization, size, and consequences. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:66-4 **(a)**
- Lopriore E, Slaghekke F, Middeldorp JM, Klumper FJ, Oepkes D, Vandenbussche FP. Residual anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome treated with selective fetoscopic laser surgery: localization, size, and consequences. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:66.e1–e4 **(b)**
- Lopriore E, Ortibus E, Acosta-Rojas R, Le Cessie S, Middeldorp JM, Oepkes D, Gratacos E, Vandenbussche FP, Deprest J, Walther FJ, Lewi L. Risk factors for neurodevelopment impairment in twin-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Obstet Gynecol.* 2009;113:361–66 **(c)**
- Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Walther FJ. Hematological characteristics in neonates with twin anemia-polycythemia sequence (TAPS). *Prenat Diagn.* 2010;30:251–55.
- Luke B. The changing pattern of multiple births in the United States: maternal and infant characteristics, 1973 and 1990. *Obstet Gynecol.* 1994;84:101-6.
- Luke B, Brown MB, Wantman E, Stern JE. Factors associated with monozygosity in assisted reproductive technology pregnancies and the risk of recurrence using linked cycles. *Fertil Steril.* 2014;101:683-89
- Lutfi S, Allen VM, Fahey J, O’Connell CM, Vincer MJ. Twin-twin transfusion syndrome: a population-based study. *Obstet Gynecol.* 2004;104:1289–97.
- Macfarlane AJ, Blondel B, Mohangoo AD, Cuttini M, Nijhuis J, Novak Z, Ólafsdóttir HS, Zeitlin J; Euro-Peristat Scientific Committee. Wide differences in mode of delivery within Europe: risk-stratified analyses of aggregated routine data from the Euro-Peristat study. *BJOG.* 2016;123:559-68.
- Machin G, Still K, Lalani T. Correlations of placental vascular anatomy and clinical outcomes in 69 monozygotic twin pregnancies. *Am.J.Med.Genet.* 1996;61:229-36 **(a)**
- Machin G. Some causes of genotypic and phenotypic discordance in monozygotic twin pairs. *Am J Med Genet.* 1996;61:216-28 **(b)**
- Machin G. Velamentous cord insertion in monozygotic twin gestation. An added risk factor. *J Reprod Med.* 1997;42:785-89.
- Mackie FL, Hall MJ, Morris RK, Kilby MD. Early prognostic factors of outcomes in monozygotic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219:436-46.
- Mackie FL, Rigby A, Morris RK, Kilby MD. Prognosis of the co-twin following spontaneous single intrauterine fetal death in twin pregnancies: A systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2019;126:569-78
- Madsen HN, Ball S, Wright D, Tørring N, Petersen OB, Nicolaidis KH, Spencer K. A reassessment of biochemical marker distributions in trisomy 21-affected and unaffected twin pregnancies in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:38-47.
- Madsen C, Søgaard K, Zingenberg H, Jørgensen FS, Rosbach H, Hoseth E, Pedersen LH, Petersen OB. Outcomes of monoamniotic twin pregnancies managed primarily in outpatient care—a Danish multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98:479-86.

Mahieu-Caputo D, Dommergues M, Delezoide AL, Lacoste M, Cai Y, Narcy F, Jolly D, Gonzales M, Dumez Y, Gubler MC. Twin-to-twin transfusion syndrome. Role of the fetal renin-angiotensin system. *Am J Pathol.* 2000;156:629-36.

Mahieu-Caputo D, Meulemans A, Martinovic J, Gubler MC, Delezoide AL, Muller F, Madelenat P, Fisk NM, Dommergues M. Paradoxical activation of the renin-angiotensin system in twin-twin transfusion syndrome: an explanation for cardiovascular disturbances in the recipient. *Pediatr Res.* 2005;58:685-88.

Maiz N, Staboulidou I, Leal AM, Minekawa R, Nicolaidis KH. Ductus venosus doppler at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of outcome in twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2009;113:860-65.

Malshe A, Snowise S, Mann LK, Boring N, Johnson A, Bebbington MW, Moise KJ Jr, Papanna R. Preterm delivery after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome: etiology and risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49:612-16.

Mari G, Detti L, Oz U, Abuhamad AZ. Long-term outcome in twin-twin transfusion syndrome treated with serial aggressive amnioreduction. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:211-7.

Martins Y, Silva S, Matias A, Blickstein I. Cardiac morbidity in twin-twin transfusion syndrome? *J Perinat Med.* 2012;40:107-14.

Maschke C, Diemert A, Hecher K, Bartmann P. Long-term outcome after intrauterine laser treatment for twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn.* 2011;31:647-53.

Masheer S, Maheen H, Munim S. Perinatal outcome of twin pregnancies according to chorionicity: an observational study from tertiary care hospital. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28:23-25.

Mateizel I, Santos-Ribeiro S, Done E, Van Landuyt L, Van de Velde H, Tournaye H, Verheyen G. Do ARTs affect the incidence of monozygotic twinning? *Hum Reprod.* 2016;31:2435-41

Matijevic R, Ward S, Bajoria R. Non-invasive method of evaluation of trophoblast invasion of spiral arteries in monochorionic twins with discordant birthweight. *Placenta.* 2002;23:93-99.

McIntosh J, Meriki N, Joshi A, Biggs V, Welsh AW, Challis D, Lui K. Long term developmental outcomes of pre-school age children following laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome. *Early Hum Dev.* 2014;90:837-42.

Mei-Dan E, Dougan C, Melamed N, Asztalos EV, Aviram A, Willan AR, Barrett JFR. Planned cesarean or vaginal delivery for women in spontaneous labor with a twin pregnancy: A secondary analysis of the Twin Birth Study. *Birth.* 2019;46:193-200.

Memmo A, Dias T, Mahsud-Dornan S, Papageorgiou AT, Bhide A, Thilaganathan B. Prediction of selective fetal growth restriction and twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twins. *BJOG.* 2012;119:417-21.

Merced C, Goya M, Pratcorona L, Rodó C, Llorba E, Higuera T, Cabero L, Carreras E; PECEP-RETARD Trial Group. Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with maternal short cervix after an episode of threatened preterm labour: Randomised controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221:55.e1-55.e14.

Michelfelder E, Gottliebson W, Border W, Kinsel M, Polzin W, Livingston J, Khoury P, Crombleholme T. Early manifestations and spectrum of recipient twin cardiomyopathy in twin-twin transfusion syndrome: relation to Quintero stage. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:965-71.

- Middeldorp JM, Lopriore E, Sueters M, Klumper FJ, Kanhai HH, Vandenbussche FP, Oepkes D. Twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation: is there a role for fetoscopic laser surgery? *BJOG*. 2007;114:694-98.
- Migda M, Gieryn K, Migda B, Migda MS, Maleńczyk M. Utility of Doppler parameters at 36-42 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcomes in appropriate-for-gestational-age fetuses. *J Ultrason*. 2018;18:22-28.
- Miki AA, Jun SH, Hinckley D, Behr B, Giudice LC, Westphal LM. Incidence of monozygotic twinning with blastocyst transfer compared to cleavage-stage transfer. *Fertil Steril*. 2003;79:503-6
- Mone F, Devaseelan P, Ong S. Intervention versus a conservative approach in the management of TRAP sequence: A systematic review. *J Perinat Med*. 2016;44:619-29.
- Moon-Grady AJ, Rand L, Gallardo S, Gosnell K, Lee H, Feldstein VA. Diastolic Cardiac Pathology and Clinical Twin-Twin Transfusion Syndrome in Monochorionic/Diamniotic Twins. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205:279.e1-279.e11.
- Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux C, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth O, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese. Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12:167-205.
- Morris RK, Selman TJ, Harbidge A, Martin WL, Kilby MD. Fetoscopic laser coagulation for severe twin-to-twin transfusion syndrome: factors influencing perinatal outcome, learning curve of the procedure and lessons for new centres. *BJOG*. 2010;117:1350-57.
- Morlando M, Ferrara L, D'Antonio F, Lawin-O'Brien A, Sankaran S, Pasupathy D, Khalil A, Papageorghiou A, Kyle P, Lees C, Thilaganathan B, Bhide A. Dichorionic triplet pregnancies: risk of miscarriage and severe pre-term delivery with fetal reduction versus expectant management. Outcomes of a cohort study and systematic review. *BJOG*. 2015;122:1053-60.
- Morley R, Cole TJ, Powell R, Lucas A. Growth and development in premature twins. *Arch Dis Child*. 1989;64:1042-45.
- Moster D, Lie RT, Irgens LM, Bjerkedal T, Markestad T. The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: a population-based study in term infants. *J Pediatr*. 2001;138:798-803.
- Murakoshi TI, Ishii K, Nakata M, Sago H, Hayashi S, Takahashi Y, Murotsuki J, Matsushita M, Shinno T, Naruse H, Torii Y, Japan Fetoscopy Group. Validation of the Quintero's stage III sub-classification for twin-twin transfusion syndrome with visible or non-visible donor bladder: Insight into arterio-arterial anastomoses and umbilical arterial Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:813-18.
- Nakano R, Takemura H. Birth order in delivery of twins. *Gynecol Obstet Invest*. 1988;25:217-22.
- Nakasuji T, Saito H, Araki R, Nakaza A, Nakashima A, Kuwahara A, Ishihara O, Irahara M, Kubota T, Yoshimura Y, Sakumoto T. The incidence of monozygotic twinning in assisted reproductive technology: analysis based on results from the 2010 Japanese ART national registry. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31:803-7.
- Nakata M, Ishii K, Sumie M, Takano M, Hirata H, Murata S, Takahashi Y, Murakoshi T, Sago H. A prospective pilot study of fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome between 26 and 27 weeks of gestation. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55:512-14.

Nakayama S, Ishii K, Kawaguchi H, Hayashi S, Hidaka N, Murakoshi T, Mitsuda N. Perinatal outcome of monochorionic diamniotic twin pregnancies managed from early gestation at a single center. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;38:692-7.

NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Multiple pregnancy: antenatal care for twin and triplet pregnancies. 2011

NHS Evidence. Multiple pregnancy: Evidence Update March 2013. A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 129 'The management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period' (2011). Evidence Update 37. Manchester: NICE; 2013.

Nicolaides KH, Thilaganathan B, Mibashan RS. Cordocentesis in the investigation of fetal erythropoiesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:1197-200.

Nkrwabong E, Kamgaing Noubi N, Dadje C, Mbu R. How long could we wait for the delivery of the second twin? *Trop Doct.* 2009;39:196-98.

Obladen M. Unequal but monozygous: a history of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinat Med.* 2010;38:121-28.

O'Brien WF, Knuppel RA, Scerbo JC, Rattan PK. Birth weight in twins: an analysis of discordancy and growth retardation. *Obstet Gynecol.* 1986;67:483-86.

Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, Windrim R, Kingdom J, Beyene J, Kanhai HH, Ohlsson A, Ryan G; DIAMOND Study Group. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med.* 2006;355:156-64.

Offermann H, Gebauer C, Pulzer F, Bläser A, Thome U, Knüpfer M. Cesarean section increases the risk of respiratory adaptive disorders in healthy late preterm and two groups of mature newborns. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2015;219:259-65.

Oldenburg A, Rode L, Bødtker B, Ersbak V, Holmskov A, Jørgensen FS, Larsen H, Larsen T, Laursen L, Mogensen H, Petersen OB, Rasmussen S, Skibsted L, Sperling L, Stornes I, Zingenberg H, Tabor A. Influence of chorionicity on perinatal outcome in a large cohort of Danish twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39:69-74.

Ong SS, Zamora J, Khan KS, Kilby MD. Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. *BJOG.* 2006;113:992-98.

Ortibus E, Lopriore E, Deprest J, Vandenbussche FP, Walther FJ, Diemert A, Hecher K, Lagae L, De Cock P, Lewi PJ, Lewi L. The pregnancy and long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic diamniotic twin gestations: a multicenter prospective cohort study from the first trimester onward. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:494.e1-8.

Overton TG, Denbow ML, Duncan KR, Fisk NM. First trimester cord entanglement in monoamniotic twins. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13:140-42.

Pan M, Chen M, Leung TY, Sahota DS, Ting YH, Lau TK. Outcome of monochorionic twin pregnancies with abnormal umbilical artery Doppler between 16 and 20 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:277-80.

- Papanna R, Mann LK, Johnson A, Sangi-Haghpeykar H, Moise KJ Jr. Chorioamnion separation as a risk for preterm premature rupture of membranes after laser therapy for twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol*. 2010;115:771–76.
- Papanna R, Biau DJ, Mann LK, Johnson A, Moise KJ Jr. Use of the Learning Curve–Cumulative Summation test for quantitative and individualized assessment of competency of a surgical procedure in obstetrics and gynecology: fetoscopic laser ablation as a model. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:218.e1–9.
- Papanna R, Habli M, Baschat AA, Bebbington M, Mann LK, Johnson A, Ryan G, Walker M, Lewis D, Harman C, Crombleholme T, Moise KJ Jr. Cerclage for cervical shortening at fetoscopic laser photocoagulation in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206:425.e1–7.
- Parra-Cordero M, Bennasar M, Martínez JM, Eixarch E, Torres X, Gratacós E. Cord occlusion in monozygotic twins with early selective intrauterine growth restriction and abnormal umbilical artery doppler: A consecutive series of 90 cases. *Fetal Diagn Ther*. 2016;39:186–91
- Pasquini L, Conticini S, Tomaiuolo T, Sisti G, Seravalli V, Dani C, Di Tommaso M. Application of Umbilical Artery Classification in Complicated Monozygotic Twins. *Twin Res Hum Genet*. 2015;18:601–5.
- Peeters SHP, Van Zwet EW, Oepkes D, Lopriore E, Klumper FJ, Middeldorp JM. Learning curve for fetoscopic laser surgery using cumulative sum analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93:705–11.
- Peeters SH, Devlieger R, Middeldorp JM, DeKoninck P, Deprest J, Lopriore E, Lewi L, Klumper FJ, Kontopoulos E, Quintero R, Oepkes D. Fetal surgery in complicated monoamniotic pregnancies: Case series and systematic review of the literature. *Prenat Diagn*. 2014;34:586–91
- Peeters SH, Akkermans J, Westra M, et al. Identification of essential steps in laser procedure for twin-twin transfusion syndrome using the Delphi methodology: SILICONE study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45:439–46. **(a)**
- Peeters SH, Akkermans J, Slaghekke F, Bustraen J, Lopriore E, Haak MC, Middeldorp JM, Klumper FJ, Lewi L, Devlieger R, De Catte L, Deprest J, Ek S, Kublickas M, Lindgren P, Tiblad E, Oepkes D. Simulator training in fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome: a pilot randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46:319–26. **(b)**
- Petterson B, Nelson KB, Watson L, Stanley F. Twins, triplets, and cerebral palsy in births in Western Australia in the 1980s. *British Medical Journal*. 1993;307:1239–43.
- Pettit KE, Merchant M, Machin GA, Tacy TA, Norton ME. Congenital heart defects in a large, unselected cohort of monozygotic twins. *J Perinatol*. 2013;33:457–61.
- Pharoah PO, Adi Y. Consequences of in-utero death in a twin pregnancy. *Lancet*. 2000;355:1597–602
- Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, Andersen N. Hospital care utilization of IVF/ICSI twins followed until 2–7 years of age: a controlled Danish national cohort study. *Hum Reprod*. 2004;19:2529–36
- Pope RJ, Weintraub AY, Sheiner E. Vaginal delivery of vertex-nonvertex twins: a fading skill? *Arch Gynecol Obstet*. 2010;282:117–20.
- Powers WF, Kiely JL. The risks confronting twins: a national perspective. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:456–61.

Prats P, Rodríguez I, Comas C, Puerto B. Systematic review of screening for trisomy 21 in twin pregnancies in first trimester combining nuchal translucency and biochemical markers: a meta-analysis. *Prenat Diagn*. 2014;34:1077-83.

Prins RP. The second-born twin: can we improve outcomes? *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:1649-56

Quintana E, Burgos J, Eguiguren N, Melchor JC, Fernández-Llebreg L, Martínez-Astorquiza T. Influence of chorionicity in intra-partum management of twin deliveries. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26:407-11.

Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol*. 1999;19:550-5.

Quintero RA, Bornick PW, Morales WJ, Allen MH. Selective photocoagulation of communicating vessels in the treatment of monochorionic twins with selective growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:689-96.

Quintero RA, Martínez JM, López J, Bermúdez C, Becerra C, Morales W, Arroyo J. Individual placental territories after selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:1112-18.

Rabinovici J, Barkai G, Reichman B, Serr DM, Mashiach S. Randomized management of the second nonvertex twin: vaginal delivery or cesarean section. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156:52-56.

Raboison MJ, Fouron JC, Lamoureux J, Leduc L, Grignon A, Proulx F, Gamache S. Early intertwin differences in myocardial performance during the twin-to-twin transfusion syndrome. *Circulation*. 2004;110:3043-48.

Raphael SI. Monoamniotic twin pregnancy. A review of the literature and a report of 5 new cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1961;81:323-30

RCOG Guidelines. Management of monochorionic twin pregnancy. 2008

Record RG, McKeown T, Edwards JH. An investigation of the difference in measured intelligence between twins and single births. *Ann Hum Genet*. 1970;34:11-20.

Roberts D, Gates S, Kilby M, Neilson JP. Interventions for twin-twin transfusion syndrome: a Cochrane review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:701-11.

Roberts D, Neilson JP, Kilby MD, Gates S. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014.

Roberts CL, Algert CS, Nippita TA, Bowen JR, Shand AW. Association of prelabor cesarean delivery with reduced mortality in twins born near term. *Obstet Gynecol*. 2015;125:103-10.

Robertson EG, Neer KJ. Placental injection studies in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 1983;147:170-74.

Roby R, Lewi L, Salomon LJ, Yamamoto M, Bernard JP, Deprest J, Ville Y. Recurrence of twin-twin transfusion syndrome (TTTS) and fetofetal hemorrhage: two complications of laser treatment with distinct ultrasound features. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26:433-34. **(a)**

Roby R, Boulvain M, Lewi L, Huber A, Hecher K, Deprest J, Ville Y. Cervical length as a prognostic factor for preterm delivery in twin-to-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser coagulation of chorionic plate anastomoses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25:37-41. **(b)**

Roby R, Yamamoto M, Ville Y. Selective feticide in complicated monochorionic twin pregnancies using ultrasound-guided bipolar cord coagulation. *BJOG*. 2005;112:1344-48. **(c)**

- Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, Yamamoto M, Bernard JP, Deprest J, Ville Y. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:796-803.
- Rodó C, Arévalo S, Lewi L, Couch I, Hollwitz B, Hecher K, Carreras E. Arabin cervical pessary for prevention of preterm birth in cases of twin-to-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic LASER coagulation: the PECEP LASER randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17:256.
- Roman A, Saccone G, Dude CM, Ward A, Anastasio H, Dugoff L, Zullo F, Berghella V. Midtrimester transvaginal ultrasound cervical length screening for spontaneous preterm birth in diamniotic twin pregnancies according to chorionicity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;229:57-63.
- Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, Serra V, Da Fonseca E, Abdelhafez MS, Tabor A, Perales A, Hassan SS, Nicolaides KH. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: An updated meta-analysis of individual patient data: Vaginal progesterone decreases preterm birth in twin gestation with short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49:303-14.
- Ronalds GA, De Stavola BL, Leon DA. The cognitive cost of being a twin: evidence from comparisons within families in the Aberdeen children of 1950s cohort study. *BMJ.* 2005;331:1306.
- Rossi AC, D'Addario V. Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion syndrome: a metaanalysis and review of literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:147-52.
- Rossi AC, D'Addario V. Umbilical cord occlusion for selective feticide in complicated monochorionic twins: A systematic review of literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:123-29. **(a)**
- Rossi AC, D'Addario V. The efficacy of Quintero staging system to assess severity of twin-twin transfusion syndrome treated with laser therapy: a systematic review with meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2009;26:537-44. **(b)**
- Rossi AC, Vanderbilt D, Chmait RH. Neurodevelopmental outcomes after laser therapy for twin-twin transfusion syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;118:1145-50 **(a)**
- Rossi AC, Mullin P, Chmait R. Neonatal outcomes of twins according to birth order, presentation and mode of delivery: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2011;118:523-532 **(b)**
- Rossi AC, D'Addario V. Survival outcomes of twin-twin transfusion syndrome stage I: A systematic review of literature. *Am J Perinatol.* 2013;30:5-10.
- Ruano R, Rodo C, Peiro JL, Shamshirsaz AA, Haeri S, Nomura ML, Salustiano EM, de Andrade KK, Sangi-Haghpeyfar H, Carreras E, Belfort MA. Fetoscopic laser ablation of the placental anastomoses in twin twin transfusion syndrome using the 'Solomon technique'. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:434-39.
- Rüegg L, Hüsler M, Krähenmann F, Zimmermann R, Natalucci G, Ochsenbein-Kölble N. Long-Term Outcome of Monochorionic Twins after Fetoscopic Laser Therapy Compared to Matched Dichorionic Twins. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47:947-54.
- Russell Z, Quintero RA, Kontopoulos EV. Intrauterine growth restriction in monochorionic twins. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12:439-49.

Rustico MA, Lanna M, Faiola S, Casati D, Spaccini L, Righini A, Parazzini C, Napolitano M, Scelsa B, Lista G, Corti C, Riccipetoni G, Cetin I. Major discordant structural anomalies in monochorionic twins: Spectrum and outcomes. *Twin Res Hum Genet.* 2018;21:546-55.

Rychik J. Fetal cardiovascular physiology. *Pediatr Cardiol.* 2004;25:201-9.

Rychik J, Tian Z, Bebbington M, Xu F, McCann M, Mann S, Wilson RD, Johnson MP. The twin-twin transfusion syndrome: spectrum of cardiovascular abnormality and development of a cardiovascular score to assess severity of disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:392.e1-8.

Rychik J, Zeng S, Bebbington M, Szwasz A, Quartermain M, Natarajan S, Johnson M, Tian Z. Speckle tracking-derived myocardial tissue deformation imaging in twin-twin transfusion syndrome: differences in strain and strain rate between donor and recipient twins. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32:131-37.

Saade GR, Belfort MA, Berry DL, Bui TH, Montgomery LD, Johnson A, O'Day M, Olson GL, Lindholm H, Garoff L, Moise KJ Jr. Amniotic septostomy for the treatment of twin oligohydramnios-polyhydramnios sequence. *Fetal Diagn Ther.* 1998;13:86-93.

Saccone G, Berghella V. Planned delivery at 37 weeks in twins: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29:685-89.

Sago H, Hayashi S, Saito M, Hasegawa H, Kawamoto H, Kato N, Nanba Y, Ito Y, Takahashi Y, Murotsuki J, Nakata M, Ishii K, Murakoshi T. The outcome and prognostic factors of twin-twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery. *Prenat Diagn.* 2010;30:1185-91.

Sago H, Ishii K, Sugibayashi R, Ozawa K, Sumie M, Wada S. Fetoscopic laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44:831-39.

Salomon LJ, Nasr B, Nizard J, Bernard JP, Essaoui M, Bussieres L, Ville Y. Emergency cerclage in cases of twin-to-twin transfusion syndrome with a short cervix at the time of surgery and relationship to perinatal outcome. *Prenat Diagn.* 2008;28:1256-61.

Salomon LJ, Ortqvist L, Aegerter P, Bussieres L, Staracci S, Stirnemann JJ, Essaoui M, Bernard JP, Ville Y. Long-term developmental follow-up of infants who participated in a randomized clinical trial of amniocentesis vs laser photocoagulation for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:444.e1-7.

Sananès N, Gabriele V, Weingertner AS, Ruano R, Sanz-Cortes M, Gaudineau A, Langer B, Nisand I, Akladios CY, Favre R. Evaluation of long-term neurodevelopment in twin-twin transfusion syndrome after laser therapy. *Prenat Diagn.* 2016;36:1139-45.

Sankaran S, Rozette C, Dean J, Kyle P, Spencer K. Screening in the presence of a vanished twin: nuchal translucency or combined screening test? *Prenat Diagn.* 2011;31:600-1.

Sarais V, Paffoni A, Baffero GM, Parazzini F, Persico N, Somigliana E. Estimating the Risk of Monochorionic Twins in IVF Pregnancies From the Perspective of a Prenatal Diagnosis Unit. *Twin Res Hum Genet.* 2016;19:66-71.

Sau A, Chalmers S, Shennan AH, Fox G and Maxwell D. Vaginal delivery can be considered in monochorionic diamniotic twins. *BJOG.* 2006;113:602-4.

Saunders NJ, Snijders RJ, Nicolaides KH. Therapeutic amniocentesis in twin-twin transfusion syndrome appearing in the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:820-24.

Schachter M, Raziel A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Monozygotic twinning after assisted reproductive techniques: a phenomenon independent of micromanipulation. *Hum Reprod.* 2001;16:1264–9.

Schatz F. *Klinische Beiträge zur Physiologie des Fetus.* Hirschwald, Berlin. 1900.

Schmitz T, Carnavalet Cde C, Azria E, Lopez E, Cabrol D, Goffinet F. Neonatal outcomes of twin pregnancy according to the planned mode of delivery. *Obstet Gynecol.* 2008;111:695–703.

Schmitz T, Prunet C, Azria E, et al. Association between planned cesarean delivery and neonatal mortality and morbidity in twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2017;129:986–95.

Schmitz T, Korb D, Azria E, Garabédian C, Rozenberg P, Sénat MV, Sentilhes L, Vayssière C, Winer N, Goffinet F; Jumeaux MODE d'Accouchement (JUMODA) study group and the Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (GROG). Neonatal outcomes after planned vaginal delivery in monochorionic compared with dichorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Oct 19. Epub ahead of print.

Sebire NJ, Sniijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1997;104:1203–07.

Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351:136–44.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides K. The lambda sign at 10–14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;7:421–23.

Shah AD, Border WL, Crombleholme TM, Michelfelder EC. Initial fetal cardiovascular profile score predicts recipient twin outcome in twin-twin transfusion syndrome. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:1105–8.

Shen O, Samueloff A, Beller U, Rabinowitz R. Number of yolk sacs does not predict amnionity in early first-trimester monochorionic multiple gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27:53–55.

Sherer DM. Adverse perinatal outcome of twin pregnancies according to chorionicity: review of the literature. *Am J Perinatol.* 2001;18:23–37.

Shur N. The genetics of twinning: from splitting eggs to breaking paradigms. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2009;151:105–09.

Sierakowski A, Eapen V, Črnčec R, Smoleniec J. Developmental and behavioral outcomes of uncomplicated monochorionic diamniotic twins born in the third trimester. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:1373–84.

Simões T, Amaral N, Lerman R, Ribeiro F, Dias E, Blickstein I. Prospective risk of intrauterine death of monochorionic-diamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:134–39.

Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:3–18.

Skentou C, Souka AP, To MS, Liao AW, Nicolaides KH. Prediction of preterm delivery in twins by cervical assessment at 23 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17:7–10.

Skupski DW, Sylvestre G, Di Renzo GC, Grunebaum A. Acute twin-twin transfusion syndrome in labor: pathophysiology and associated factors. *J Matern-Fetal Neo Med.* 2012;25:456–60.

Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Middeldorp JM, Klumper FJ, Vandenbussche FP, Lopriore E. TAPS and TOPS: two distinct forms of fetofetal transfusion in monochorionic twins. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2009;213:248–54.

Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Pasman SA, Middeldorp JM, Klumper FJ, Walther FJ, Vandenbussche FP, Lopriore E. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther*. 2010;27:181-90.

Slaghekke F, Lewi L, Middeldorp JM, Weingertner AS, Klumper FJ, Dekoninck P, Devlieger R, Lanna MM, Deprest J, Favre R, Oepkes D, Lopriore E. Residual anastomoses in twin-twin transfusion syndrome after laser: the Solomon randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211:285.e1-7.

Slaghekke F, Pasman S, Veujoz M, Middeldorp JM, Lewi L, Devlieger R, Favre R, Lopriore E, Oepkes D. Middle cerebral artery peak systolic velocity to predict fetal hemoglobin levels in twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46:432-36.

Slaghekke F, Oepkes D. Solomon technique versus selective coagulation for twin-twin transfusion syndrome. *Twin Res Hum Genet*. 2016;3:217-221.

Smith GC, Shah I, White IR, Pell JP, Dobbie R. Mode of delivery and the risk of delivery-related perinatal death among twins at term: a retrospective cohort study of 8073 births. *BJOG*. 2005;112:1139-44.

Smith GC, Fleming KM, White IR. Birth order of twins and risk of perinatal death related to delivery in England, Northern Ireland, and Wales, 1994-2003: retrospective cohort study. *BMJ*. 2007;334:576.

Snowise S, Mann LK, Moise KJ Jr, Johnson A, Bebbington MW, Papanna R. Preterm prelabor rupture of membranes after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49:607-11.

Sobek A Jr, Zbořilová B, Procházka M, Silhánová E, Koutná O, Klásková E, Tkadlec E, Sobek A. High incidence of monozygotic twinning after assisted reproduction is related to genetic information, but not to assisted reproduction technology itself. *Fert Ster*. 2015;3:756-60

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obst Gynaec*. 2013;208:3-18.

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 169: Multifetal gestations: Twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2016;128:e131. Reaffirmed 2019.

Soong S, Greer RM, Gardener G, Flenady V, Kumar S. Impact of mode of delivery after 32 weeks' gestation on neonatal outcome in dichorionic diamniotic twins. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42:392-98.

Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Prospective risk of late stillbirth in monochorionic twins: a regional cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;39:500-4.

Spellacy WN, Handler A, Ferre CD. A case-control study of 1253 twin pregnancies from a 1982-1987 perinatal data base. *Obstetrics & Gynecology*. 1990;75:168-71

Sperling L, Kiil C, Larsen LU, Brocks V, Wojdemann KR, Qvist I, Schwartz M, Jorgensen C, Espersen G, Skajaa K, Bang J, Tabor A. Detection of chromosomal abnormalities, congenital abnormalities and transfusion syndrome in twins. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29:517-26.

Spruijt MS, Tameeris E, Zhao DP, et al. Incidence and Causes of Intentional Fetal or Neonatal Demise in Twin-Twin Transfusion Syndrome. *Fetal Diagn Ther*. 2018;43:19-25.

Spruijt MS, Lopriore E, Tan RRGB, Slaghekke F, Klumper FJCM, Middeldorp JM, Haak MC, Oepkes D, Rijken M, van Klink JMM. Long-Term Neurodevelopmental Outcome in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome: Is there still Room for Improvement? *J Clin Med*. 2019;8:1226.

Steffensen TS, Gilbert-Barness E, Spellacy W, Quintero RA. Placental pathology in trap sequence: clinical and pathogenetic implications. *Fetal Pediatr Pathol*. 2008;27:13.

Stein W, Misselwitz B, Schmidt S. Twin-to-twin delivery time interval: influencing factors and effect on short-term outcome of the second twin. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87:346–53.

Stenhouse E, Hardwick C, Maharaj S, Webb J, Kelly T, Mackenzie FM. Chorionicity determination in twin pregnancies: how accurate are we?. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19:350-52.

Storlazzi E, Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ, Weinbaum PJ. Ultrasonic diagnosis of discordant fetal growth in twin gestations. *Obstet Gynecol*. 1987;69:363-67.

Stirnemann JJ, Nasr B, Proulx F, Essaoui M, Ville Y. Evaluation of the CHOP cardiovascular score as a prognostic predictor of outcome in twin-twin transfusion syndrome after laser coagulation of placental vessels in a prospective cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36:52-57.

Su LL. Monoamniotic twins: diagnosis and management. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81:995-1000

Sueters M, Middeldorp JM, Lopriore E, Oepkes D, Kanhai HH, Vandenbussche FP. Timely diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancies by biweekly sonography combined with patient instruction to report onset of symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;28:659-64.

Sunagawa S, Kiruchi A, Kurihara N, Hiroma T, Ono K, Miyachi K, Takagi K, Ogiso Y, Nakamura T. Monochorionic twin fetuses showing a reversal of donor-recipient phenotypes in severe twin-twin transfusion syndrome without oligo-polyhydramnios sequence. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2008;48:92-96.

Sung JH, Kim SH, Kim YM, Kim JH, Kim MN, Lee HR, Lee HJ, Lee EJ, Choi SJ, Oh SY, Roh CR, Kim JH. Neonatal outcomes of twin pregnancies delivered at late-preterm versus term gestation based on chorionicity and indication for delivery. *J Perinat Med*. 2016;44:903-11.

Sutcliffe AG, Sebire NJ, Pigott AJ, Taylor B, Edwards PR and Nicolaides KH. Outcome for children born after in utero laser ablation therapy for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *BJOG*. 2001;108:1246-50.

Suzuki S, Kaneko K, Shin S and Araki T. Incidence of intrauterine complications in monoamniotic twin gestation. *Arch Gynecol Obstet*. 2001;265:57-59.

Suzuki S. Risk factors for emergency cesarean delivery of the second twin after vaginal delivery of the first twin. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35:467–71.

Suzuki S, Inde Y, Miyake H. Comparison of short-term outcomes of late pre-term singletons and dichorionic twins and optimal timing of delivery. *J Obstet Gynaecol*. 2010;30:574–77.

Takano M, Murata S, Fujiwara M, Hirata H, Nakata M. Experience of fetoscopic laser photocoagulation and cord transection for twin-reversed arterial perfusion sequence. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41:1326-29.

Tan LN, Cheung KW, Philip I, Ong S, Kilby MD. Isolated Ascites in a Monochorionic Twin after Fetoscopic Laser Ablation Is Not Necessarily Secondary to Recurrence or Anaemia: Bowel Complications in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome after Fetoscopic Laser Ablation. *Fetal Diagn Ther*. 2019;45:285-94.

Tarlatzis B, Qublan H, Sanopoulou T, Zepiridis L, Brimbizis B, Bontis J. Increase in the monozygotic twinning rate after intracytoplasmic sperm injection and blastocyst stage embryo transfer. *Fertil Steril* 2002;77:196-98.

Tavares de Sousa M, Fonseca A, Hecher K. Role of fetal intertwin difference in middle cerebral artery peak systolic velocity in predicting neonatal twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53:794-97.

Taylor MJ, Denbow ML, Tanawattanacharoen S, Gannon C, Cox PM, Fisk NM. Doppler detection of arterio-arterial anastomoses in monochorionic twins: feasibility and clinical application. *Hum Reprod.* 2000;15:1632-36.

(a)

Taylor MJ, Denbow ML, Duncan KR, Overton TG, Fisk NM. Antenatal factors at diagnosis that predict outcome in twin – twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:1023-28. **(b)**

Taylor MJ, Govender L, Jolly M, Wee L, Fisk NM. Validation of the Quintero staging system for twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol.* 2002;100:1257-65 **(a)**

Taylor MJ, Shalev E, Tanawattanacharoen S, Jolly M, Kumar S, Weiner E, Cox PM, Fisk NM. Ultrasound-guided umbilical cord occlusion using bipolar diathermy for Stage III/IV twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn.* 2002;22:70-76. **(b)**

Taylor-Clarke MC, Matsui H, Roughton M, Wimalasundera RC, Gardiner HM. Ventricular strain changes in mono-chorionic twins with and without twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:462.e1-6.

Thorson HL, Ramaeker DM, Emery SP. Optimal interval for ultrasound surveillance in monochorionic twin gestations. *Obstet Gynecol* 2011;117:1227

Timmons JD, Dealvarez RR. Monoamniotic Twin Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1963;86:875-81

To MS, Fonseca EB, Molina FS, Cacho AM, Nicolaides KH. Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:1360-5.

Tollenaar L, Slaghekke F, Middeldorp J, Klumper F, Haak M, Oepkes D, Lopriore E. Twin anemia polycythemia sequence: Current views on pathogenesis, diagnostic criteria, perinatal management and outcome. *Twin Res Hum Genet.* 2016;19:222-33.

Tollenaar L, Lopriore E, Middeldorp J, Haak MC, Klumper F, Oepkes D, Slaghekke F. Improved prediction of twin anemia-polycythemia sequence by delta middle cerebral artery peak systolic velocity: New antenatal classification system. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53:788-93.

Tollenaar L, Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Haak MC, Klumper FJCM, Tan RRGB, Rijken M, Van Klink JMM. High risk of long-term neurodevelopmental impairment in donor twins with spontaneous twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55:39-46.

Tong S, Vollenhoven B, Meagher S. Determining zygosity in early pregnancy by ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23:36-7.

Tosello B, Blanc J, Haumonté J, D'Ercole C, Gire C. Short and medium-term outcomes of liveborn twins after fetoscopic laser therapy for twin-twin transfusion syndrome. *J Perinat Med.* 2014;42:99–105.

Udom-Rice I, Inglis SR, Skupski D, Adams D, Chervenak FA. Optimal gestational age for twin delivery. *J Perinatol.* 2000;20:231-34.

Umur A, van Gemert MJ, Nikkels PG, Ross MG. Monochorionic twins and twin-twin transfusion syndrome: the protective role of arterio-arterial anastomoses. *Placenta.* 2002;23:201-9.

- Umur A, van Gemert MJ, Nikkels PG. Monoamniotic-versus diamniotic-monochorionic twin placentas: anastomoses and twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:1325-29.
- Usta IM, Nassar AH, Awwad JT, Nakad TI, Khalil AM, Karam KS. Comparison of the perinatal morbidity and mortality of the presenting twin and its co-twin. *J Perinatol.* 2002;22:391-96.
- Valsky DV, Eixarch E, Martinez JM, Crispi F, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:342-48.
- Valsky DV, Eixarch E, Martinez-Crespo JM, Acosta ER, Lewi L, Deprest J, Gratacós E. Fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(1):30-4.
- van Allen MI, Smith DW, Shepard TH. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: a study of 14 twin pregnancies with acardius. *Semin Perinatol.* 1983;7:285.
- van Gemert MJ, van den Wijngaard JP, Vandebussche FP. Twin reversed arterial perfusion sequence is more common than generally accepted. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015;103:641
- van Gemert MJ, Ross MG, Nikkels PG, Wijngaard JP. Acardiac twin pregnancies part III: Model simulations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016;106:1008.
- van Klink JM, Koopman HM, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore E. Long-term neurodevelopmental outcome in monochorionic twins after fetal therapy. *Early Hum Dev.* 2011;87:601-6.
- van Klink JM, Koopman HM, van Zwet EW, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore E. Cerebral injury and neurodevelopmental impairment after amnioreduction versus laser surgery in twin-twin transfusion syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33:81-9.
- van Klink JM, Koopman HM, van Zwet EW, Middeldorp JM, Walther FJ, Oepkes D, Lopriore E. Improvement in neurodevelopmental outcome in survivors of twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:540e1-540e7.
- van Klink JM, van Steenis A, Steggerda SJ, Genova L, Sueters M, Oepkes D, Lopriore E. Single fetal demise in monochorionic pregnancies: incidence and patterns of cerebral injury. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45:294-300.
- van Klink JM, Slaghekke F, Balestrierio MA, Scelsa B, Introvini P, Rustico M, Faiola S, Rijken M, Koopman HM, Middeldorp JM, Oepkes D, Lopriore E. Neurodevelopmental outcome at 2 years in twin-twin transfusion syndrome survivors randomized for the Solomon trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:113.e1-7. **(a)**
- van Klink JM, Koopman HM, Rijken M, Middeldorp JM, Oepkes D, Lopriore E. Long-term neurodevelopmental outcome in survivors of twin-to-twin transfusion syndrome. *Twin Res Hum Genet.* 2016;3:255-61. **(b)**
- van Mieghem T, Doné E, Gucciardo L, Klaritsch P, Allegaert K, Van Bree R, Lewi L, Deprest J. Amniotic fluid markers of fetal cardiac dysfunction in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:48.e1-7. **(a)**
- van Mieghem T, Lewi L, Gucciardo L, Dekoninck P, Van Schoubroeck D, Devlieger R, Deprest J. The Fetal Heart in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Int J Pediatr.* 2010;2010:379792. **(b)**
- van Mieghem T, De Heus R, Lewi L, Klaritsch P, Kollmann M, Baud D, Vial Y, Shah PS, Ranzini AC, Mason L, Raio L, Lachat R, Barrett J, Khorsand V, Windrim R, Ryan G. Prenatal management of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2014;124:498-506.

van Mieghem T, Shub A. Management of monoamniotic twins: The question is not 'where?', but 'how?' *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53:151-52.

Vanderbilt DL, Schragger SM, Llanes A, Hamilton A, Seri I, Chmait RH. Predictors of 2-year cognitive performance after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 211: 388.e1-7.

Vandercruys H, Faiola S, Auer M, Sebire N, Nicolaidis KH. Screening for trisomy 21 in monochorionic twins by measurement of fetal nuchal translucency thickness: Nuchal translucency in monochorionic twins. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25:551-53.

Vanderheyden TM, Fichera A, Pasquini L, Tan TY, Wee LY, Frusca T, Fisk NM. Increased latency of absent end-diastolic flow in the umbilical artery of monochorionic twin fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26:44-49.

Vasconcelos F, Brandão P, Vercauteren T, Ourselin S, Deprest J, Peebles D, Stoyanov D. Towards computer-assisted TTTS: Laser ablation detection for workflow segmentation from fetoscopic video. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2018;13:1661-70

Vendittelli F, Rivière O, Crenn-Hébert C, Riethmuller D, Schaal JP, Dreyfus M; Perinatal Sentinel Network, AUDIPOG. Is a planned cesarean necessary in twin pregnancies? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90:1147-56.

Verbeek L, Joemmanbaks FA, Quak JME, Sukhai RN, Middeldorp JM, Oepkes D, Lopriore E. Renal function in neonates with twin-twin transfusion syndrome treated with or without fetoscopic laser surgery. *Eur J Pediatr*. 2017;176:1209-15.

Victoria A, Mora G, Arias F. Perinatal outcome, placental pathology, and severity of discordance in monochorionic and dichorionic twins. *Obstet Gynecol*. 2001;97:310-15.

Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaidis K. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med*. 1995;332:224-7.

Ville Y, Hecher K, Gagnon A, Sebire N, Hyett J, Nicolaidis K. Endoscopic laser coagulation in the management of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105:446-53.

Visintin C, Mugglestone MA, James D, Kilby MD. Guideline Development Group. Antenatal care for twin and triplet pregnancies: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011;343:d5714.

Vitthala S, Gelbaya TA, Brison DR, Fitzgerald CT, Nardo LG. The risk of monozygotic twins after assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;1:45-55.

Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31:1865-71.

Vogel JP, Holloway E, Cuesta C, Carroli G, Souza JP, Barrett J. Outcomes of non-vertex second twins, following vertex vaginal delivery of first twin: a secondary analysis of the WHO Global Survey on maternal and perinatal health. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:55.

Walker DM, Marlow N. Neurocognitive outcome following fetal growth restriction. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93:F322-F325.

Wataganara T, Gosavi A, Nawapun K, et al. Model Surgical Training: Skills Acquisition in Fetoscopic Laser Photocoagulation of Monochorionic Diamniotic Twin Placenta Using Realistic Simulators. *J Vis Exp*. 2018;57328.

- Weber MA, Sebire NJ: Genetics and developmental pathology of twinning. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:313-18.
- Wee LY, Muslim I, Perinatal complications of monochorionic placentation. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007. 19:554-60.
- Weingertner AS, Kohler A, Kohler M, Bouffet N, Hunsinger MC, Mager C, Hornecker F, Neumann M, Schmerber E, Tanghe M, Viville B, Favre R: Clinical and placental characteristics in four new cases of twin anemia-polycythemia sequence (TAPS). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:490-94.
- Weisz B, Hogen L, Yinon Y, Mazaki S, Gindes L, Schiff E, Lipitz S. Mode of delivery and neonatal outcome in uncomplicated monochorionic twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:2721-24.
- Wen SW, Fung Kee Fung K, Oppenheimer L, Demissie K, Yang Q and Walker M. Neonatal mortality in second twin according to cause of death, gestational age, and mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:778-83.
- Wensing JA and Daly RF. Monoamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol.* 1962;83:1254-56
- Wigglesworth JS. The Placenta in twins. In: Ward RH editor. *Multiple Pregnancy.* London. RCOG Press, 1995.
- Willruth AM, Geipel AK, Berg CT, Fimmers R, Gembruch UG. Comparison of global and regional right and left ventricular longitudinal peak systolic strain, strain rate and velocity in healthy fetuses using a novel feature tracking technique. *J Perinat Med.* 2011;39:549-56.
- Wimalasundera RC. Selective reduction and termination of multiple pregnancies. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:327-35.
- Wood S, Tang S, Ross S, Sauve R. Stillbirth in twins, exploring the optimal gestational age for delivery: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2014;121:1284-90; discussion 1291.
- Wong AY, Kulandavelu S, Whiteley KJ, Qu D, Langille BL, Adamson SL. Maternal cardiovascular changes during pregnancy and postpartum in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;28:H918-25
- Yamada A, Kasugai M, Ohno Y, Ishizuka T, Mizutani S, Tomoda Y. Antenatal diagnosis of twin-twin transfusion syndrome by Doppler ultrasound. *Obstet Gynecol.* 1991;78:1058-61.
- Yamamoto M, El Murr L, Robyr R, Leleu F, Takahashi Y, Ville Y. Incidence and impact of perioperative complications in 175 fetoscopy guided laser coagulations of chorionic plate anastomoses in fetofetal transfusion syndrome before 26 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1110-16.
- Yamashita A, Ishii K, Taguchi T, Mabuchi A, Ota S, Sasahara J, Hayashi S, Mitsuda N. Adverse perinatal outcomes related to the delivery mode in women with monochorionic diamniotic twin pregnancies. *J Perinat Med.* 2014;42:769-75.
- Yang Q, Wen SW, Chen Y, Krewski D, Fung Kee Fung K, Walker M. Neonatal death and morbidity in vertex-nonvertex second twins according to mode of delivery and birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:840-47.
- Ylilehto E, Palomäki O, Huhtala H, Uotila J. Term twin birth: Impact of mode of delivery on outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96:589-96.
- Ylilehto E, Palomäki O, Korhonen P, Huhtala H, Uotila J. Impact of mode of delivery on perinatal outcome in moderately and late preterm twin birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020 Oct 11. Epub ahead of print.

Yonetani N, Ishii K, Kawamura H, Mabuchi A, Hayashi S, Mitsuda N. Significance of Velamentous Cord Insertion for Twin-Twin Transfusion Syndrome. *Fetal Diagn Ther.* 2015;38:276-81.

Zhang H, Zhu T, Tian X, Zhou X, Li J, Wei Z, Zhu Y, Li H, Yu M, Duan Y, Zhu T, Zhang J, Zhou X, Zhu M. Quantitative echocardiographic assessment of myocardial acceleration in normal left ventricle by using velocity vector imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:813-17.

Zhao S, Deng YB, Chen XL, Liu R. Assessment of right ventricular function in recipient twin of twin to twin transfusion syndrome with speckle tracking echocardiography. *Ultrasound Med Biol.* 2012;38:1502-7.

Zhao D, de Villiers SF, Oepkes D, Lopriore E. Monochorionic twin placentas: Injection technique and analysis. *Diagn Prenat.* 2014;25:35-42

Zuckerwise L, Nayeri U, Abdel-Razeq S, Copel J, Bahtiyar MO. Doppler abnormalities in monochorionic diamniotic twin pregnancies with discordant growth. *J Perinatol.* 2015;35:387-9.

Anexo 1

Escala de Desarrollo Psicomotor de Primera Infancia (Brunet-Lezine revisado)

La escala de desarrollo psicomotor revisada de Brunet-Lezine tiene su origen en la escala original publicada por dichos autores en 1951, que a su vez se encontraba inspirada en la Escala de Gessel.

Los ítems se encuentran agrupados en torno a cuatro esferas:

- 1) Postura:** control postural o motricidad general
- 2) Coordinación:** coordinación visomotora
- 3) Lenguaje:** comprensión y expresión
- 4) Sociabilidad:** relaciones sociales

La escala se estructura en 15 niveles (15 meses): 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 17, 20, 24 y 30 (límite máximo), y cada nivel consta de 10 ítems (6 ítems experimentales y 4 que se establecen mediante la entrevista con la madre), por lo que finalmente la escala completa consta de 150 ítems.

En nuestro caso hemos valorado en total 30 ítems, los comprendidos en las visitas de los 6, 12 y 24 meses, ya que dichas consultas han sido una constante en el seguimiento, siendo en ocasiones imposible realizar un seguimiento más estrecho. Además, para los 4 primeros meses son recomendables otras pruebas de desarrollo neonatal.

La puntuación de cada ítem es dicotómica (0/1) en función de si lo ha alcanzado o no. A partir de ellos se obtiene una edad de desarrollo, y un cociente de desarrollo (resultado de dividir la edad real por la edad de desarrollo). Este cálculo puede realizarse tanto para la escala en general como para cada una de las esferas en particular.

El puntaje final se determina en relación a los meses evaluados:

- 1 punto (0,3 días) por ítem de 1 a 10 meses.
- 2 puntos (0,6 días) por ítem de 12 meses.
- 3 puntos (0,9 días) por ítem de 15 a 24 meses.

A partir de ahí se determina el **cociente de desarrollo**:

- *Estándar*: 0,96
- *Normal*: ≥ 85
- *Retraso leve*: 70-84
- *Retraso moderado*: 60-69
- *Retraso grave*: < 60

Material:

- Desde el nacimiento hasta los 12 meses:
 - Una caja con 10 cubos de madera, de color rojo vivo, y de 2.5 cm de arista.
 - Una taza grande y una cuchara.
 - Una campanilla metálica de 12 cm de alto.
 - Cualquier sonajero de color vivo y formato pequeño.
 - Un aro de color rojo vivo de 13 cm de diámetro atado a un cordón blanco de 25 cm de largo.
 - Un espejo de 30 x 25 cm.
 - Un pañuelo, no transparente, de 40 x 40 cm.
 - Una pastilla de 8 mm de diámetro.
 - Un lápiz rojo y otro azul.
 - Una hoja de papel blanco de 20 x 13 cm.
 - Un frasco de cristal transparente de 9 cm de alto con un cuello de 2 cm de diámetro.
- Desde los 15 a los 30 meses:
 - Una pelota de color vivo de tamaño mediano.
 - Tablero de encaje o ajuste de 36 x 16 cm con un hueco circular de 9 cm de diámetro, otro triangular de 9 cm de base, otro cuadrado de 8 cm de lado, pintado de un color diferente al de las piezas correspondientes al que deben ser colocadas. Las piezas deben tener 1,5 cm de grosor, y el tablero 1 cm.
 - Un libro de dibujos de 17 x 23 cm de forma corriente y con dibujos sencillos y atractivos.
 - Una lámina que presente una muñeca, de 25 cm de alto hecha en colores.
 - Dos láminas blancas con dibujos en tinta:
 - Una lámina tiene 6 dibujos representando: un perro, un zapato, una taza, un coche, una cuchara y una casa.
 - Una lámina con 8 dibujos, que lleva además de los dibujos anteriores un reloj y un cuchillo.
 - Una serie de láminas con dibujos a reproducir delante del niño: trazo vertical, trazo horizontal y círculo.

**ESCALA DE DESARROLLO PSICOMOTOR DE LA PRIMERA INFANCIA
(BRUNET-LEZINE)
PROTOCOLO DE RESPUESTAS**

Nº	Ítems		1er mes			
1	P1		Levanta la cabeza de vez en cuando, manteniendo en posición sentado.	24	C4	Sostiene un sonajero moviéndolo con un movimiento involuntario.
2	P2		Tumbado sobre el vientre levanta la cabeza de vez en cuando vacilando.	25	C5	Mueve la cabeza para seguir un objeto.
3	P3		Tumbado sobre el vientre hace movimientos de reptación	26	S6	Contesta con una sonrisa a la sonrisa del examinador.
4	C4		Reacciona al ruido de una campanilla.	27	P7	PREGUNTAS: Coge su sabanita con cierta avidez y tira de ella hacia él.
5	C5		Sigue el aro describiendo un ángulo de 90º	28	L8	Parlotea: Vocalización prolongada.
6	S6		Fija su mirada en el rostro del examinador.	29	S9	Se anima cuando ve el biberón o los preparativos para darle el pecho
7	P7		PREGUNTAS: Aprieta el dedo colocado en su mano.	30	S10	Juega con sus manos.
8	L8		Emite pequeños sonidos guturales.			4to mes
9	S9		Deja de llorar cuando nos aproximamos o cuando se le habla.	31	P1	Apoyado sobre el vientre mantiene las piernas sostenidas.
10	S10		Reacciona anticipadamente en el momento de darle el pecho	32	P2	Apoyado sobre la espalda levanta la cabeza y los hombros.
			2do mes	33	C3	Sentado toca el borde de la mesa.
11	P1		En posición de sentado, mantiene la cabeza derecha durante un corto periodo de tiempo.	34	C4	Mira la pastilla colocada sobre la mesa.
12	P2		Tumbado sobre el vientre levanta la cabeza y los hombros.	35	C5	Tumbado sobre la espalda inicia un movimiento de prehensión hacia el aro.
13	P3		Estando tumbado de espaldas mantiene la cabeza al sentarlo cociéndole por los antebrazos.	36	C6	Tumbado sobre la espalda mueve el sonajero al mismo tiempo que lo mira
14	C4		Sigue con las vista a una persona que se desplaza.	37	P7	PREGUNTAS: Tapa la cara con su sabanita
15	C5		Sigue el aro de un costado a otro describiendo un ángulo de 180º.	38	L8	Vocaliza cuando se le habla.
16	S6		Responde con mímica ante el rostro del examinador.	39	S9	Ríe a carcajadas
17	P7		PREGUNTAS: Se vuelve de lado sobre la espalda.	40	S10	Vuelve la cabeza hacia la persona que le habla.
18	L8		Emite varios vocablos.			5to mes
19	S9		Permanece inmóvil cuando se le habla.	41	P1	Se mantiene sentado con cierto apoyo.
						Tumbado de espaldas hace movimientos para quitarse el pañuelito que tiene en la cabeza. Sólo con movimientos de cabeza, sin usar la mano.
20	S10		Sonríe ante las caras que les son familiares.	42	P2	
			3er mes	43	C3	Coge un cubo al establecer contacto.
21	P1		Mantiene la cabeza derecha estando en posición de sentado.	44	C4	Coge un cubo y mira al segundo
22	P2		Tumbado sobre el vientre se apoya en los antebrazos.	45	C5	Tiende la mano hacia el objeto que se le ofrece.

23	P3		Mira un cubo colocado sobre la mesa.	46	S6		Sonríe al espejo
47	P7		PREGUNTAS: Recoge el sonajero cuando está al alcance de su mano	77	P7		PREGUNTAS: Se vuelve de espalda apoyándose sobre el vientre.
48	L8		Da gritos de alegría.	78	L8		Juega al escondite.
49	S9		Se destapa mediante movimientos de pedaleo.	79	S9		Juega a tirar sus objetos al suelo.
50	S10		Ríe y vocaliza al manipular sus juguetes.	80	S10		Juega golpeando dos objetos.
			6to mes				9no mes
51	P1		Puesto de pie soporta una parte de su peso.	81	P1		Se tiene de pie con ayuda.
52	P2		Tumbado de espalda se quita el pañuelo.	82	P2		Sentado y con ayuda se quita el pañuelo.
53	C3		Coge el cubo que está a su vista.	83	C3		Levanta la taza y coge el cubo.
54	C4		Coge dos cubos y mira al tercero.	84	C4		Coge la pastilla con el pulgar y el índice.
55	C5		En posición de sentado coge el aro con una mano.	85	C5		Acerca el aro hacia sí tirando de la cinta.
56	C6		Golpea o frota la mesa con la cuchara.	86	C6		Hace sonar la campanilla.
			PREGUNTAS: Permanece sentado durante largo tiempo con una pequeña ayuda.	87	P7		PREGUNTAS: Da algunos pasos sosteniéndolo debajo de los brazos.
57	P7		Hace gorgeritos.	88	L8		Pronuncia palabras de dos sílabas.
58	L8			89	S9		Reacciona ante algunas palabras que le son familiares.
59	S9		Coge los pies con sus manos.	90	S10		hace los gestos de adiós, gracias, etc.
60	S10		Distingue las caras conocidas de las desconocidas.				10mo mes
			7mo mes				
61	P1		Se mantiene sentado sin apoyo durante un corto periodo de tiempo.	91	P1		Estando de pie y apoyado levanta un pie.
62	P2		Sentado con apoyo se quita el pañuelo.	92	C2		Encuentra un juguete debajo del pañuelo.
63	C3		Coge dos cubos, uno en cada mano.	93	C3		Pone un cubo en la taza o le quita.
64	C4		Coge la pastilla rastreando.	94	C4		Busca la pastilla dentro del frasco.
65	C5		Levanta la taza cogiéndola por el asa.	95	C5		Quita la pieza circular del agujero.
66	S6		Tiende la mano hacia el espejo.	96	C6		Busca el badajo de la campanilla
			PREGUNTAS: Pasa sus juguetes de una mano a otra	97	P7		PREGUNTAS: Se pone de pie completamente solo.
67	P7			98	L8		Repite los sonidos que oye. Quiere imitar.
68	L8		Vocaliza varias sílabas.	99	S9		Comprende una prohibición.
69	S9		Lleva sus pies a la boca.	100	S10		Bebe en una taza o en un vaso.
70	S10		Puede comer la papilla con la cuchara.				12 mes
			8vo mes				
71	P1		Puede levantarse hasta colocarse en posición de sentado.	101	P1		Camina cuando se le tiende la mano.
72	P2		Tumbado sobre el vientre se quita el pañuelo.	102	C2		Coge el tercer cubo sin soltar los dos primeros.
73	C3		Coge el tercer cubo soltando uno de los dos primeros.	103	C3		Deja un cubo en la taza.
74	C4		Coge la pastilla con ayuda del pulgar.	104	C4		Imita el ruido de la cuchara en la taza.
							Coloca la pieza circular en el agujero que le corresponde, en la tabla de madera.
75	C5		Busca la cucharilla que se le ha caído	105	C5		Hace unos garabatos débiles, después
76	C6		Observa la campanilla.	106	C6		

				de hacerle un ejemplo.		
107	P7		PREGUNTAS: Estando de pie se agacha para coger un juguete.	137	P7	PREGUNTAS: Baja la escalera cogido de la mano.
108	L8		Dice tres palabras.	138	L8	Asocia dos palabras.
109	S9		Da alguna cosa cuando se le pide o se le indica con un gesto.	139	L9	Pide de beber y comer.
110	S10		Repite actos que han causado risa.	140	S10	Imita acciones sencillas de los adultos.
			15 mes			24 mes
111	P1		Camina solo.	141	P1	Da una patada a la pelota cuando se le manda.
112	C2		Construye una torre de dos cubos.	142	C2	Construye una torre de seis cubos
113	C3		Lena la taza de cubos.	143	C3	Intenta doblar el papel en dos.
114	C4		Mete la pastilla en el frasco.	144	C4	Imita un trazo.
115	C5		Coloca la pieza circular en la plancha cuando se le ordena.	145	C5	Coloca las tres piezas de madera en la plancha.
116	C6		Garabatea cuando se la manda.	146	L6	Nombra dos o señala cuatro imágenes.
117	P7		PREGUNTAS: Sube una escalera a cuatro patas.	147	P7	PREGUNTAS: Sube y baja solo la escalera.
118	L8		Dice cinco palabras.	148	L8	Hace frases con varias palabras.
119	S9		Señala con el dedo lo que quiere pedir.	149	L9	Se llama por su nombre.
120	S10		Bebe solo por un vaso.	150	S10	Ayuda a ordenar sus cosas.
			18 mes			30 mes
121	P1		Empuja la pelota con el pie.	151	P1	Intenta sostenerse sobre un pie.
122	C2		Construye una torre con tres cubos.	152	C2	Construye una torre de ocho cubos.
123	C3		Vuelve las páginas de un libro.	153	C3	Hace un puente con tres cubos.
124	C4		Saca la pastilla del frasco.	154	C4	Imita un trazo horizontal y vertical.
125	C5		Se adapta a girara la plancha de madera.	155	C5	Se adapta a girar la plancha de madera para colocar tres piezas.
126	L6		Nombra una o señala dos imágenes.	156	L6	Nombra cinco o señala siete imágenes.
127	P7		PREGUNTAS: Sube la escalera, dándole la mano.	157	P7	PREGUNTAS: Puede llevar un vaso de agua u otros objetos frágiles.
128	L8		Dice por lo menos ocho palabras.	158	L8	Emplea el pronombre "Yo".
129	S9		Utiliza la cuchara.	159	S9	Se coloca sus zapatillas.
130	S10		Pide su bacinilla.	160	S10	Es limpio por la noche.
			21 mes	Observaciones:		
131	P1		Da una patada a la pelota, después de hacerle un ejemplo.			
132	C2		Construye una torre de cinco cubos.			
133	C3		Pone cubos en fila imitando un tren.			
134	S4		Coloca tres cubos donde se le manda			
135	C5		Coloca la pieza cuadrada en su agujero en la plancha de madera.			
136	L6		Señala cinco partes del cuerpo en la imagen de la muñeca.			

Anexo 2

Esquema de seguimiento y finalización de la gestación monocorial biamniótica en la UGC Medicina Materno-Fetal, Genética y Reproducción del Hospital Virgen del Rocío

Semana	Localización	Determinación
11-14 sem	Dispositivo de obstetricia de área	Datación, etiquetado Corionicidad Cribado combinado de primer trimestre
16 sem	Consulta de Medicina Fetal	Biometría Medida de LA (CMV) IP AUmb
18 sem	Consulta de Medicina Fetal	Biometría Medida de LA (CMV) IP AUmb
20 sem	Consulta de Medicina Fetal	Valoración anatómica detallada Biometría Medida de LA (CMV) IP AUmb, VPS-ACM
22 sem	Consulta de Medicina Fetal	Biometría Medida de LA (CMV) IP AUmb, VPS-ACM
24 sem	Consulta de Medicina Fetal	Biometría Medida de LA (CMV) IP AUmb, VPS-ACM
26 sem	Consulta de Medicina Fetal	Biometría Medida de LA (CMV) IP AUmb, VPS-ACM
28 sem	Consulta de Medicina Fetal	Biometría Medida de LA (CMV) IP AUmb, VPS-ACM
30 sem	Consulta de Medicina Fetal	Biometría Medida de LA (CMV) IP AUmb, VPS-ACM
32 sem	Consulta de Medicina Fetal	Biometría Medida de LA (CMV) IP AUmb, VPS-ACM
34 sem	Consulta de Medicina Fetal	Biometría Medida de LA (CMV) IP AUmb, VPS-ACM
36 sem	Consulta de Medicina Fetal	Biometría Medida de LA (CMV) IP AUmb, VPS-ACM

Anexo 3

Dictamen único del comité ético

DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/D^a: Carlos García Pérez como secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocio

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor/investigador (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: GESTACION GEMELAR MONOCORIAL. TERAPIA FETAL, RESULTADOS PERINATALES Y VALORACION DEL NEURODESARROLLO POSTNATAL , (GESTACION GEMELAR MONOCORIAL)

Protocolo, Versión: 1

HIP, Versión:

CI, Versión:

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Sevilla a 11/10/2019



D/D^a: Carlos García Pérez, como Secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocio

Código Seguro De Verificación:	e9c0f6b63bdd7e6505045012f1e44869aa3d330a	Fecha:	11/10/2019	
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.			
Firmado Por	Carlos García Pérez			
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iframe/code/e9c0f6b63bdd7e6505045012f1e44869aa3d330a	Página	1/2	

CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 25/09/2019 y recogida en acta 08/2019 la propuesta del/de la Promotor/a (No hay promotor/a asociado/a), para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: GESTACION GEMELAR MONOCORIAL. TERAPIA FETAL, RESULTADOS PERINATALES Y VALORACION DEL NEURODESARROLLO POSTNATAL ,(GESTACION GEMELAR MONOCORIAL)

Protocolo, Versión: 1

HIP, Versión:

CI, Versión:

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

Presidente/a

D/Dª. Víctor Sánchez Margalet

Vicepresidente/a

D/Dª. Dolores Jiménez Hernández

Secretario/a

D/Dª. Carlos García Pérez

Vocales

D/Dª. Enrique Calderón Sandubete

D/Dª. José Garnacho Montero

D/Dª. Gabriel Ramírez Soto

D/Dª. Cristina Pichardo Guerrero

D/Dª. Javier Vitorica Fernandez

D/Dª. MARIA EUGENIA ACOSTA MOSQUERA

D/Dª. Luis Lopez Rodríguez

D/Dª. Enrique de Álava Casado

D/Dª. EVA MARIA DELGADO CUESTA

D/Dª. ANGELA CEJUDO LOPEZ

D/Dª. M LORENA LOPEZ CERERO

D/Dª. Amancio Carnero Moya

D/Dª. Regina Sandra Benavente Cantalejo

D/Dª. M José Carbonero Celis

D/Dª. Jose Salas Turrents

D/Dª. LUIS GABRIEL LUQUE ROMERO


D/Dª. ANTONIO PÉREZ PÉREZ

D/Dª. María Pilar Guadix Martín

D/Dª. ESPERANZA GALLEGO CALVENTE

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.

Lo que firmo en Sevilla a 11/10/2019

Código Seguro De Verificación:	e9c0f6b63bdd7e6505045012f1e44869aa3d330a	Fecha	11/10/2019	
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.			
Firmado Por	Carlos García Pérez			
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/e9c0f6b63bdd7e6505045012f1e44869aa3d330a	Página	2/2	