



Universitat Autònoma de Barcelona

Tesi doctoral

Doctorat en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia,
Medicina Preventiva i Salut Pública

DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, OBSTETRÍCIA I
GINECOLOGIA I MEDICINA PREVENTIVA

Corionicitat, creixement i desenvolupament dels fills de gestacions múltiples

Cèsar W. Ruiz Campillo

Direcció:

Dr. Salvador Salcedo Abizanda

Dr. Eduard Gratacós Solsona

Dr. Josep Perapoch López

Juny de 2013

Corionicitat, creixement i desenvolupament dels fills de gestacions múltiples

Tesi Doctoral

Cèsar W. Ruiz Campillo

Cap de Secció – Servei de Neonatologia
Hospital Universitari Vall d'Hebron

Directors:

Dr. Salvador Salcedo Abizanda

*Cap del Servei de Neonatologia – Hospital Universitari Vall d'Hebron –
Professor associat de Pediatria – Universitat Autònoma de Barcelona*

Dr. Eduard Gratacós Solsona

*Cap del Servei de Medicina Materno-Fetal – Hospitals Clínic – Sant Joan de Déu –
Professor titular d'Obstetrícia i Ginecologia – Universitat de Barcelona*

Dr. Josep Perapoch López

Cap de Secció – Servei de Neonatologia – Hospital Universitari Vall d'Hebron

**Doctorat en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia,
Medicina Preventiva i Salut Pública**

UAB
Universitat Autònoma de Barcelona

**Departament de Pediatria, Obstetrícia
i Ginecologia i Medicina Preventiva**

Juny de 2013

Índex general per capítols

0. LLISTA D'ABREVIATURES (per ordre alfabètic, taules excloses)	7
1. INTRODUCCIÓ	9
1.1 Generalitats, visió històrica i aspectes socials generals	9
1.2 Despesa de serveis sanitaris associada a les gestacions múltiples	12
1.3 Tipus de gestacions múltiples. Regla de Weinberg	13
1.4 Epidemiologia general de les gestacions múltiples: Estats Units, Europa i Catalunya	15
1.4.1 Dades dels Estats Units	15
1.4.2 Dades d'Europa	16
1.4.3 Dades de Catalunya	17
1.5 Factors que afecten la taxa de gestacions múltiples	18
1.5.1 Paper de l'ètnia materna	19
1.5.2 Factors genètics	20
1.5.3 Paper de l'edat materna	21
1.5.4 Paper de les tècniques de reproducció assistida i dels altres tractaments per infertilitat	23
1.5.5 Altres factors estudiats	25
1.6 Repàs embriològic de les gestacions gemel·lars	26
1.6.1 Resum de l'embriologia humana. Inactivació del cromosoma X	26
1.6.2 Biologia de les gestacions múltiples. Síndrome del bessó evanescent	27
1.6.2.1 Zigositat. Biologia reproductiva de l'armadillo de nou bandes	28
1.6.2.2 Corionicitat	31
1.7 Característiques fisiopatològiques de les gestacions monocoriòniques	33
1.7.1 Estructura de la placenta monocoriònica	33
1.7.2 Fisiopatologia de les connexions vasculars intraplacentàries	34
1.8 Transfusió fetofetal	36
1.8.1 Història natural i anàlisi fisiopatològica	37
1.8.1.1 Paper de l'angioarquitectura placentària	37
1.8.1.2 Respostes adaptatives fetals	38
1.8.2 Criteris diagnòstics. Diagnòstic diferencial	39
1.8.3 Estadiatge	41
1.8.4 Tractament de la transfusió fetofetal	42
1.8.4.1 Conducta expectant	43
1.8.4.2 Amniodrenatges	43
1.8.4.3 Septostomia	44
1.8.4.4 Feticidi selectiu	45
1.8.4.5 Ablació amb làser de les connexions vasculars placentàries	45
1.8.4.5.1 Particularitats de la tècnica	46
1.8.5 Seguiment de les gestacions monocoriòniques. Projecte Eurofoetus.	48
1.9 Altres complicacions de les gestacions monocoriòniques	49
1.9.1 Retard de creixement intrauterí selectiu (RCIUs)	49
1.9.1.1 Etiopatogènia del RCIUs. Classificació segons l'estudi Döppler de l'artèria umbilical	51
1.9.1.2 Evolució i tractament. Prevalença de lesions cerebrals	52
1.9.2 Complicacions hematològiques	53
1.9.2.1 Diferència en l'hemoglobïnèmia al naixement entre els dos bessons	53
1.9.2.2 Variacions d'hemoglobïnèmia, eritropoetina i metabolisme del ferro fetals	54
1.9.2.3 Seqüència anèmia-policitemia (TAPS)	55

1.9.3 Bessons monoamniòtics	55
1.9.3.1 Característiques placentàries i funiculars. Morbiditat i mortalitat perinatal	56
1.9.3.2 Maneig perinatal de les gestacions monocoriòniques-monoamniòtiques	57
1.9.4 Bessons units o siamesos	57
1.9.5 Mort fetal i conseqüències sobre el supervivent	58
1.10 Resultats perinatals de les gestacions múltiples	60
1.10.1 Resultats perinatals generals. Supervivència i lesions cerebrals	61
1.10.2 Resultats perinatals en relació a la corionicitat	62
1.10.3 Resultats perinatals en relació amb la transfusió fetofetal	67
1.10.3.1 Conseqüències hemodinàmiques de la transfusió fetofetal	70
1.10.3.2 Conseqüències renals de la transfusió fetofetal	75
1.10.3.3 Altres lesions parenquimatoses en cas de transfusió fetofetal	75
1.10.3.3.1 Lesions intestinals	76
1.10.3.3.2 Lesions d'extremitats	77
1.10.3.3.3 Lesions cerebrals fetals o neonatals en el context de la TFF	78
1.10.3.4 Conseqüències hematològiques de la TFF	79
1.11 Resultats a llarg termini de les gestacions múltiples	79
1.11.1 Paràlisi cerebral	80
1.11.2 Estudis de neurodesenvolupament	82
1.11.2.1 Estudis de neurodesenvolupament dels bessons en general	82
1.11.2.2 Estudis de neurodesenvolupament dels bessons en relació a la corionicitat	83
1.11.2.3 Estudis de neurodesenvolupament dels bessons afectes de transfusió fetofetal	86
2. HIPÒTESIS DE TREBALL	95
3. OBJECTIUS	97
4. MATERIAL I MÈTODES	99
4.1 Característiques generals. Finançament	99
4.2 Criteris d'inclusió i d'exclusió. Flux de pacients	100
4.3 Entorn temporal i entorn físic. Esquema de les visites pediàtriques	102
4.4 Dades obstètriques: corionicitat, TFF i altres complicacions	104
4.5 Dades perinatals, neonatals i de l'evolució durant el primer any de vida	107
4.6 Exploració física i exploració neurològica	108
4.7 Test de neurodesenvolupament: <i>Bayley Scales of Infant Development-II</i>	110
4.8 Variables analitzades	112
4.9 Mètodes estadístics	114
4.9.1 Anàlisi descriptiva bàsica	114
4.9.2 Anàlisi dels efectes en l'evolució	115
4.9.3 Suport informàtic	116
5. RESULTATS	117
5.1 Anàlisi descriptiva bàsica	117
5.1.1 Característiques globals de la població d'estudi	117
5.1.2 Anàlisi descriptiva de les variables prenatales i del part	118
5.1.3 Anàlisi descriptiva de les variables neonatals	122
5.1.3.1 Morbiditat neurològica neonatal	123
5.1.3.2 Morbiditat respiratòria neonatal	125
5.1.3.3 Morbiditat cardiovascular neonatal	125
5.1.3.4 Morbiditat digestiva neonatal	126
5.1.3.5 Morbiditats renal, metabòlica i infecciosa	126

5.1.3.6	Morbiditat hematològica	126
5.1.4	<i>Anàlisi descriptiva de les variables referents al primer any de vida</i>	127
5.1.5	<i>Anàlisi descriptiva de les variables de l'entorn socioeconòmic</i>	128
5.1.6	<i>Anàlisi descriptiva de les variables obtingudes durant l'exploració als 12-15 mesos</i>	129
5.1.6.1	Dades somatomètriques	129
5.1.6.2	Exploració neurològica	131
5.1.6.3	Bayley Scales on Infant Development-II	133
5.2	Anàlisis univariants per a dades somatomètriques, exploració neurològica, IDM i IDP	135
5.2.1	<i>Dades somatomètriques als 12-15 mesos</i>	135
5.2.1.1	Pes al seguiment	136
5.2.1.2	Longitud al seguiment	136
5.2.1.3	Perímetre cranial al seguiment	137
5.2.1.4	Relacions sense significació estadística. Altres comentaris	138
5.2.1.5	Altres relacions univariants	139
5.2.2	<i>Exploració neurològica als 12-15 mesos</i>	141
5.2.2.1	Relació exploració neurològica - índexs de l'escala de neurodesenvolupament	143
5.2.3	<i>Índex de desenvolupament mental</i>	143
5.2.4	<i>Índex de desenvolupament psicomotor</i>	148
5.3	Anàlisi per regressió multivariant	152
5.3.1	<i>Resultats de les variables resultat respecte la corionicitat i la TFF</i>	153
5.3.2	<i>Resultats de les variables resultat respecte les altres variables de l'estudi</i>	154
5.4	Anàlisi mitjançant models de regressió logística	156
6.	DISCUSSIÓ	159
6.1	Valoració dels resultats de l'anàlisi descriptiva	159
6.1.1	<i>Característiques generals de la població d'estudi</i>	159
6.1.2	<i>Variables prenatales i del part</i>	161
6.1.3	<i>Variables neonatals</i>	163
6.1.3.1	Morbiditat neurològica neonatal	163
6.1.3.2	Morbiditat respiratòria neonatal	164
6.1.3.3	Morbiditat cardiovascular neonatal	164
6.1.3.4	Morbiditat digestiva neonatal	165
6.1.3.5	Morbiditat renal	165
6.1.3.6	Morbiditat infecciosa	166
6.1.3.7	Morbiditat hematològica	166
6.1.4	<i>Variables del primer any de vida</i>	167
6.1.5	<i>Variables de l'entorn socioeconòmic</i>	168
6.1.5.1	Edats dels pares	168
6.1.5.2	Nivell d'estudis dels pares	169
6.1.5.3	Escolarització i CDIAP	169
6.1.6	<i>Variables obtingudes durant l'exploració als 12-15 mesos</i>	170
6.1.6.1	Dades somatomètriques	170
6.1.6.2	Exploració neurològica	172
6.1.6.3	Bayley Scales of Infant Development-II	174
6.1.6.3.1	<i>Comparació del disseny i dels resultats propis amb els exposats</i>	176
6.2	Valoració de les anàlisis univariants	177
6.2.1	<i>Dades somatomètriques als 12-15 mesos</i>	177

6.2.2	<i>Exploració neurològica als 12-15 mesos</i>	180
6.2.3	<i>Índex de desenvolupament mental</i>	180
6.2.4	<i>Índex de desenvolupament psicomotor</i>	181
6.3	Valoració de les anàlisis per regressió multivariant	183
6.3.1	<i>Paper de la corionicitat i la transfusió fetofetal sobre les variables resultat</i>	183
6.3.1.1	Valoració dels resultats	183
6.3.2	<i>Paper de les altres variables sobre les variables resultat</i>	184
6.4	Valoració de les anàlisis mitjançant els models de regressió logística	186
7.	CONCLUSIONS	189
7.1	Conclusions en relació amb els objectius	189
7.2	Valoració final	194
8.	ÍNDEX DE FIGURES, TAULES I FÓRMULES	196
8.1	Figures	196
8.2	Taules	198
8.3	Fórmules	200
9.	AGRAÏMENTS	201
10.	ANNEXOS	203
10.1	Annex 1: Model de carta als pares (versió en català, quan els resultats eren normals)	203
10.2	Annex 2: Full de recollida de dades anamnèstiques i exploració física	204
10.3	Annex 3: Full de recollida de l'exploració neurològica	210
11.	REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES	215

0. LLISTA D'ABREVIATURES (per ordre alfabètic, taules excloses)

Abreviatura	Significat
ACOs	Anticonceptius orals
ADH	Hormona antidiürètica
ANOVA	Anàlisi de la variància
AREDF	<i>Absent or reversed end diastolic flow</i>
ASQ	Ages and Stages Questionnaire
BA	Biamniòtic/a
BC	Bicoriònic/a
BSID-II	<i>Bayley Scales on Infant Development, second edition</i>
CDIAP	Centre de desenvolupament infantil i atenció precoç
COMBO	<i>Council of Multiple Births Organisation</i>
DE	Desviació estàndard
DO	Donació d'ovòcits
DZ	Dizigòtic/a
ECN	Enterocolitis necrosant
Epo	Eritropoetina
ET-1	Endotelina-1
FER	Implantació d'embrions congelats (<i>frozen embryo replacement</i>)
FIV	Fecundació <i>in vitro</i>
FSH	Hormona estimulant dels fol·licles
Hb	Hemoglobina
HTA	Hipertensió arterial
HUVH	Hospital Universitari Vall d'Hebron
iAREDF	<i>Intermittent absent or reversed end diastolic flow</i>
IC	Interval de confiança
ICSI	Microinjecció intracitoplasmàtica d'espermatozous
IDESCAT	Institut d'Estadística de Catalunya
IDM	Índex de desenvolupament mental
IDP	Índex de desenvolupament psicomotor
IECA	Inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina
IMC	Índex de massa corporal
ISTS	<i>International Society for Twin Studies</i>
LA	Líquid amniòtic
MA	Monoamniòtic/a
MC	Monocoriònic/a
MoM	<i>Multiples of the Median</i>
MZ	Monozigòtic/a
NEJM	<i>New England Journal of Medicine</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
OTSVD	Obstrucció al tracte de sortida del ventricle dret
PC	Paràlisi cerebral
PCA	Persistència del conducte arteriós
PCr	Perímetre cranial
PEG	Petit per a l'edat de gestació
PNA	Pèptid natriürètic atrial
PNC	Pèptid natriürètic cerebral
RAA	Renina-angiotensina-aldosterona
RCIU	Retard de creixement intrauterí selectiu
RM	Ressonància magnètica
TAD	Tensió arterial diastòlica
TAPS	<i>Twin anemia-polycythemia sequence</i>
TAS	Tensió arterial sistòlica
TFF	Transfusió fetofetal
TN	Transparència nucal
TRA	Tècniques de reproducció assistida
TRAP	<i>Twin reversed areterial perfusion</i>
UE	Unió Europea

1. INTRODUCCIÓ

1.1 Generalitats, visió històrica i aspectes socials generals

Per destacar la importància dels bessons en la nostra societat es pot fer referència a molts aspectes. En aquest primer punt de la introducció d'aquesta tesi doctoral es farà un repàs general que servirà de plataforma de llançament per a tot un seguit de qüestions fisiològiques, patològiques, clíniques, econòmiques, socials i culturals que es discutiran més detalladament al llarg de la resta d'epígrafs.

Les gestacions múltiples són un fet *fisiològic* relativament freqüent a la raça humana. Quan són espontànies, representen una mica més de l'1% del total de gestacions, tot i que el percentatge de nadons és major, atès que cada embaràs dona lloc a més d'un nen. Aquesta xifra percentual experimenta un notable increment si s'hi afegeixen les gestacions assolides després d'aplicar tractaments per combatre els problemes de fertilitat, l'ús dels quals s'ha generalitzat durant les últimes dècades. A més, la supervivència dels bessons ha millorat substancialment des del darrer quart del segle XX, gràcies principalment als grans avenços en el maneig obstètric i neonatal. I també s'ha incrementat l'estudi de totes les circumstàncies no solament mèdiques, sinó psicològiques, socials i econòmiques al voltant de les gestacions múltiples, amb una producció científica i divulgativa molt àmplia i publicacions exclusives dedicades a la difusió de la recerca sobre les gestacions múltiples i les característiques de l'evolució i el desenvolupament dels nens (i adults) bessons¹.

La referència històrica dels bessons cal cercar-la en la mitologia de moltes cultures, on són vistos per alguns com a sinistres i predictors de mal averany i per altres simplement com a casuals. Alhora, la seva existència s'ha interpretat com a dues parts d'un mateix ésser o com a rivals ferotges. Quant al seu origen, la mitologia també troba diverses explicacions: els grecs l'atribuïen al fet que una dona mantingués relacions sexuals el mateix dia amb un home mortal i un déu, mentre que segons altres cultures es presentaven gràcies a la gran virilitat del pare. Fins i tot alguna referència mitològica ha arribat als nostres dies, com són la constel·lació i el signe del zodíac Gèminis, l'origen dels quals és els germans bessons Càstor i Pòl·lux, fills de Leda amb Tindàreu (rei d'Esparta) i Zeus.

Més enllà de la mitologia, però, els bessons no sempre han estat vistos com una curiositat inofensiva, sinó que en ocasions han estat objecte de greus vexacions. L'exemple més cruel es troba durant la IIa Guerra Mundial, quant els nazis, comandats pel Dr. Josef Mengele, també anomenat "Àngel de la Mort", tancaven els bessons en camps de concentració i els sotmetien a la força a terribles experiments que podien

afectar greument la seva salut o fins i tot acabar amb la seva vida. Aquests experiments consistien en fets tan esgarrifosos com intentar tornar a embarassar dones embarassades, experimentar amb les placentes de dones embarassades o emparellar bessons entre si. Per a un estudi més profund del tema, es remet al lector al llibre de Jorge Camarasa² “Mengele. El ángel de la muerte en Sudamérica”, on relata totes les seves investigacions a partir del descobriment d’una colònia increïblement freqüent de bessons a un poblet de Brasil, Cândido Godoi, on se suposa que Mengele va seguir amb els seus experiments després d’acabada la 2a Guerra Mundial. Tanmateix, les investigacions més recents al respecte semblen atorgar a una sèrie de fets naturals científicament explicables aquesta gran taxa de bessons i per tant descarten el paper macabre del Dr. Mengele sobre la població d’aquesta vila brasilera³.

Històricament són molts els bessons que han deixat la seva empremta en molts camps diferents; es poden trobar bessons famosos en els mons del cinema, la música, els esports, la política, la literatura, les arts plàstiques, la guerra o fins i tot la vida criminal. I encara més enrere, en la història de la Humanitat, també hi ha força parelles de bessons ben coneguts, com ara Apol·lo i Àrtemis a la mitologia grega, Ròmul i Rem, mítics fundadors de Roma, Jacob i Esau, que apareixen a la Bíblia o Alexandre Hèlios i Cleòpatra Selene, fills de Marc Antoni i Cleòpatra. En l’àmbit més local, els primers bessons catalans (o *protocatalans*, per ser més exactes) foren els germans Ramon Berenguer II, dit Cap d’Estopes, i Berenguer Ramon II, dit el Fratricida, fills del comte Ramon Berenguer i que varen governar els comtats que en el futur serien Catalunya des de la mort del seu pare, l’any 1076. També esdevenen molt coneguts alguns bessons extraordinaris en nombre, com és el cas del octogèmins nascuts tots vius el passat 28 de gener de 2009 a un hospital de Califòrnia, o de característiques extraordinàries, com ho són els siamesos; aquests adopten aquesta denominació arran dels germans Chang i Eng Bunker (1811-1874), nascuts a Tailàndia (antiga Siam) i que varen esdevenir famosos mostrant en públic la seva unió per l’epigastri, que va romandre de per vida ([figura 1](#)). Per últim, es fàcil trobar personalitats de molt diferents àmbits que són pares de bessons. A la [taula 1](#) es pot trobar una llista resumida de bessons o pares de bessons que formen part de la vida pública actual o pretèrita.



Figura 1. Chang i Eng Bunker

(imatge obtinguda de www.tumblr.com)

Àmbit	Noms i detalls
Als esports	Alberto i Carlos Arroyo, jugadors de bàsquet americans
	Frank i Ronald de Boer, jugadors de futbol holandesos
	Dionisio i Domingos Castro, corredors portuguesos de llarga distància
	René i Willy van de Kerkhof, jugadors de futbol holandesos
	Bob i Mike Bryan, jugadors de tennis americans
Al cinema	Mary-Kate i Ashley Olsen
A la música	Robin i Maurice Gibb (dos dels tres Bee Gees)
A la política	Lech i Jaroslaw Kaczyński, expresident i primer ministre polonesos
Bessons de ficció	Luke Skywalker i la Princesa Leia
	Zipi i Zape
	Càstor i Pòl·lux (personatges de la mitologia grega)
Gent famosa que té un/a germà/na bessó/na	Koffi Annan
	Gisele Bündchen
	Montgomery Clift
	Vin Diesel
	Linda Hamilton
	Scarlett Johanson
	Alanis Morissette
	Isabella Rosellini
	Kiefer Sutherland
	Julieta Venegas
	Personatges famosos que són pares de bessons o trigèmins
George W. Bush	
Elvis Costello i Diana Krill	
Bing Crosby	
Geena Davis	
Michael J. Fox	
Angelina Jolie i Brad Pitt	
Ron Howard	
Julio Iglesias	
Jennifer López i Marc Anthony	
José Montilla	
Al Pacino	
Julia Roberts	
Margaret Thatcher	
Denzel Washington	

Taula 1. Bessons o pares de bessons famosos

Deixant de banda aquests aspectes més lúdics, l'estudi de les gestacions múltiples desperta interès des de diversos punts de vista, tant epidemiològics com mèdics i psicosocials. Des de l'òptica estrictament mèdica abasta un bon nombre d'especialitats, tals com l'Embriologia, la Genètica, l'Obstetrícia, la Neonatologia, la Psiquiatria, la Neurologia, l'Endocrinologia i la Pediatria en general. Fins i tot existeixen publicacions de l'àmbit mèdic i psicològic exclusivament dedicades als treballs sobre els bessons; entre elles destaca la prestigiosa revista *Twin Research and Human Genetics*, publicació oficial de la *International Society for Twin Studies (ISTS)* i amb un factor d'impacte actual de 2.097. Aquesta societat sense ànim de lucre, fundada l'any 1974 a Roma, dedica els seus esforços a la recerca i l'educació pública

d'aspectes molt diversos relacionats amb els bessons per al benefici dels mateixos bessons, de les seves famílies i del món científic en general. La seva tasca va adquirir un punt àlgid amb la publicació l'any 1995 (amb actualització el 2007) de la **Declaració dels Drets i Establiment de Necessitats dels Bessons** (*Declaration of Rights and Statement of Needs of Twins and Higher Order Multiples⁴*), signada pels representants de 16 organitzacions de bessons de 10 països (Alemanya, Austràlia, Bèlgica, Canadà, Estats Units, Indonèsia, Japó, Regne Unit, Suècia i Xina-Taipei) agrupats en el *Council of Multiple Births Organisation* (COMBO). Les línies mestres d'aquesta declaració són les següents:

- *Drets dels bessons i les seves famílies:*
 - Dret de total protecció, sota la llei, i lliures de discriminació de qualsevol tipus.
 - Les parelles que sol·liciten tractament per la infertilitat tenen dret a ser informades i educades sobre els factors que influeixen la concepció de bessons.
 - Els pares i els bessons del mateix sexe de qualsevol edat tenen dret a saber la seva zigositat.
 - Els nens bessons tenen dret de ser adoptats o acollits junts en la mateixa família.
- *Establiment de necessitats:* de cara a assegurar un òptim desenvolupament, els bessons i les seves famílies necessiten tenir accés a uns serveis sanitaris, socials i d'educació que respectin i valorin les seves diferències respecte els nens únics.

1.2 Despesa de serveis sanitaris associada a les gestacions múltiples

La repercussió de les gestacions múltiples també cal avaluar-la des de l'òrbita de la despesa de serveis sanitaris. I dintre dels diversos factors que contribueixen a l'increment dels costos econòmics, les majors taxes de prematuritat i de baix pes al naixement –de les quals se'n parlarà més endavant– obtenen els papers preponderants. Les conseqüències econòmiques a llarg termini d'aquestes dues circumstàncies afecten no solament els serveis sanitaris, sinó també els serveis d'educació especial, els serveis socials i evidentment les famílies, com queda recollit en múltiples treballs, alguns en forma de revisions amb més de 10 anys d'antiguitat⁵.

A l'hora de parlar de xifres concretes, és necessari citar el treball de Henderson i col·laboradors⁶, que avalua específicament el cost en diners i en dies d'ingrés dels bessons, trigèmins i superiors respecte els nens únics durant els 5 primers anys de vida.

Sobre una població d'estudi nascuda entre 1970 i 1993 i en la qual ja es presenta l'augment de la taxa de gestacions múltiples associada als tractaments per infertilitat, els principals resultats són aquests:

- Respecte els nens únics, la mitjana de dies d'ingrés és el doble per als bessons i més de 7 vegades superior per als trigèmins o bessons de rang superior.
- El cost de l'estada hospitalària és significativament superior entre els bessons, trigèmins i superiors respecte les nens únics, tant al naixement com durant el primer any de vida. Entre el segon i el cinquè anys, però, el cost és similar als tres grups.

Clàssicament s'ha atribuït als nens nascuts de gestacions obtingudes per tècniques de reproducció assistida (TRA) una part important de la despesa sanitària. Tot i que aquest fet sembla fàcilment explicable per la major taxa de bessons en aquesta població, alguns estudis posen en dubte que l'alt cost sanitari de les TRA sigui exclusivament responsabilitat de la major taxa de gestacions múltiples. De fet, segons s'extrau d'importants treballs australians⁷ i finlandesos⁸, en comparar el cost dels nens obtinguts per TRA respecte al dels nens nascuts després de gestacions espontànies la diferència en el seu cost s'assoleix principalment en el cas dels nens únics. Les diferències entre els costos dels nens únics i dels bessons amb o sense l'antecedent de TRA també es mantenen a llarg termini⁹. No obstant, no és l'objectiu d'aquest treball de tesi analitzar aquestes xifres, i per tant tot plegat quedarà resumit en les dades que s'exposen gràficament a la [figura 2](#).

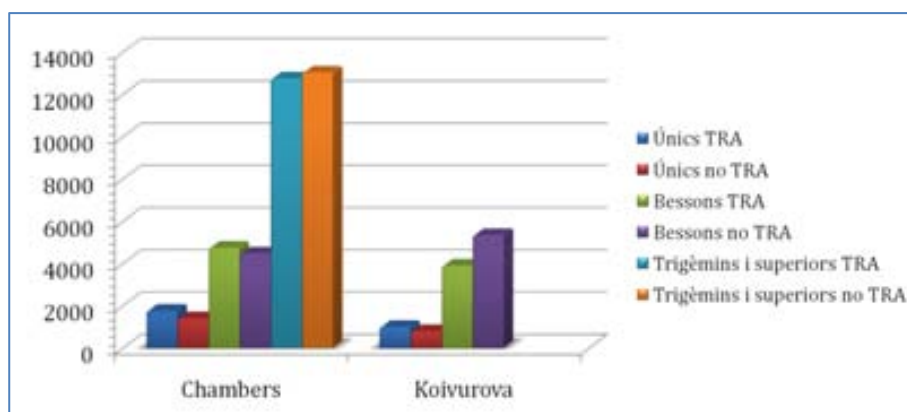


Figura 2. Cost neonatal (en euros) de les gestacions múltiples respecte les úniques en presència o absència de tècniques de reproducció assistida (TRA), segons els estudis de Chambers de 2007⁷ i de Koivurova de 2004⁸

1.3 Tipus de gestacions múltiples. Regla de Weinberg

La classificació de les gestacions múltiples es pot fer de molt diverses formes, segons quin sigui el criteri aplicat:

- **Criteris de caire bàsicament social:**
 - *Segons l'origen:* gestacions espontànies o assistides.
 - *Segons el nombre de fetus:* gestacions de bessons, trigèmins, quadrigèmins o d'ordre superior.
 - *Segons el sexe dels nens:* gestacions del mateix sexe o de sexes diferents.
 - *Segons l'aspecte dels nens:* gestacions de bessons idèntics o de bessons diferents o fraternals.
- **Criteris de caire científic:**
 - *Segons el nombre d'òvuls fecundats:* gestacions monozigòtiques, dizigòtiques, trizigòtiques, tetrazigòtiques, etc.
 - *Segons la placenta:* gestacions monocoriòniques, bicoriòniques, tricoriòniques.
 - *Segons la bossa amniòtica:* gestacions monoamniòtiques, biamniòtiques, triamniòtiques.

Tot i el diferent caire de cada classificació, són molt abundants els treballs en què es tenen en compte els criteris que hem definit com a “socials”, ja que tot sovint no es disposa de prou informació per aplicar els anomenats “científics”. És el que s'esdevé en la majoria d'estudis poblacionals, i més encara quan la informació es remunta a molts anys enrere, amb dades històriques prèvies al coneixement, per exemple, de les implicacions de la corionicitat sobre l'evolució de la gestació gemel·lar.

I atès que les gestacions múltiples han despertat l'interès científic modern, com a mínim, des de la segona meitat del segle XIX, són molt antigues les referències bibliogràfiques al respecte. Per sobre de totes, per la seva transcendència i la seva validesa fins al moment actual, estan els treballs del metge alemany Wilhelm Weinberg (1862-1937). Se'l considera com el primer científic que va comprendre clarament la diferència entre els bessons monozigòtics i dizigòtics¹⁰, i fruit d'això és el seu primer treball important, aparegut l'any 1901, sota el títol “Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Mehrlingsgeburten beim Menschen” (“Contribucions a la fisiologia i la patologia dels parts múltiples humans”), en què establia les bases del mètode diferencial, que li permetria determinar la proporció de bessons monozigòtics (MZ) i dizigòtics (DZ) tenint en compte les dades estadístiques del sexe dels bessons¹¹. La culminació de la seva tasca respecte les gestacions múltiples la trobem en una llei que rep el seu nom, l'anomenada **Regla diferencial de Weinberg**: la taxa de bessons dizigòtics és el doble de la taxa de bessons de sexes diferents; la taxa de bessons monozigòtics és la diferència entre la taxa de bessons del mateix sexe i la taxa de bessons de sexes diferents ([fórmules 1 i 2](#)).

$$\text{Taxa de bessons DZ} = (\text{Bessons de sexe diferent} / \text{total de bessons}) \times 2$$

$$\text{Taxa de bessons MZ} = \frac{\text{Bessons del mateix sexe} - \text{Bessons de sexes diferents}}{\text{total de bessons}}$$

Fórmules 1 i 2. Taxes de bessons monozigòtics (MZ) i dizigòtics (DZ) segons la regla diferencial de Weinberg

Per tant, per saber la distribució dels bessons MZ i DZ d'una població, només cal saber la proporció de bessons del mateix sexe i de sexes diferents. Aquesta regla ha estat objecte de diverses revisions, algunes de força recents, que no han fet més que reafirmar la seva validesa. Així, Fellman i Eriksson¹² determinen que tot i que es basa implícitament en assumir que la probabilitat del sexe masculí és igual que la del sexe femení i que els sexes en les parelles de bessons dizigòtics són independents, és una regla robusta malgrat la seva simplicitat i que dona resultats fiables quan s'analitzen les dades dels registres de naixements. En la mateixa línia es pronuncia James¹³.

1.4 Epidemiologia general de les gestacions múltiples: Estats Units, Europa i Catalunya

Les bases fisiopatològiques de les gestacions múltiples s'explicaran amb detall més endavant, però és interessant començar exposant en xifres la dimensió de la gemel·laritat arreu del món. I d'entrada cal dir que les diferències entre les diverses àrees geogràfiques i entre les diferents ètnies són aplicables exclusivament a les gestacions dizigòtiques, ja que les monozigòtiques són igual de freqüents a tota la raça humana i independents de factors ambientals, situant-se al voltant de 4-5 bessons per cada 1000 nounats vius.

1.4.1 Dades dels Estats Units

En el moment actual, els bessons representen, de forma general, al voltant d'un 2-3% del total de nounats. Segons les estadístiques més recents publicades sobre la població dels Estats Units, es calcula que aproximadament un 3.26% de tots els naixements són de bessons, i que un 0.15% ho són de trigèmins o de bessons d'ordre superior¹⁴. Aquestes xifres corresponen a l'any 2008, el quart consecutiu en què no s'aprecia un increment significatiu en la incidència de naixements múltiples des de 1980. Aquesta tendència d'estabilitat resulta decreixent entre els trigèmins i els bessons d'ordre superior, que assoliren un pic d'incidència al 1998, amb un descens progressiu des d'aleshores ([figures 3 i 4](#)). Per fer-nos una idea quant a la dimensió en xifres absolutes, als EUA al 2008, sobre un total de 4,247,694 naixements, 138,660 varen correspondre a bessons i 6,268 a trigèmins o superiors.

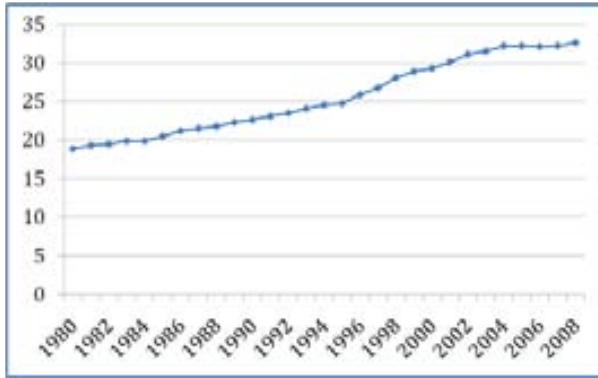


Figura 3. Taxa de gestacions de bessons (de 2) als Estats Units entre 1980 i 2008 (per cada 1,000 naixements)

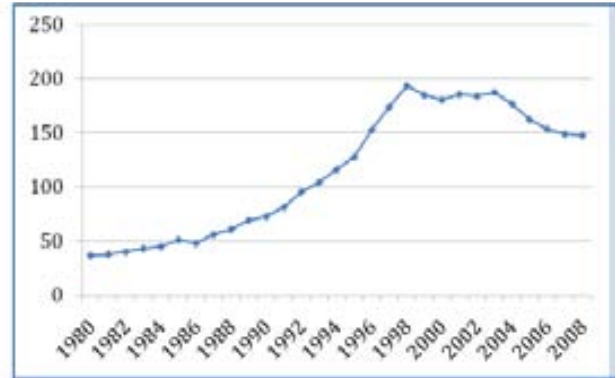


Figura 4. Tendència en la incidència d'embarassos de trigèmins i de bessons d'ordre superior als EUA entre 1980 i 2008 (nombre de nascuts vius de gestacions triples o superiors per cada 100,000 nascuts vius)

1.4.2 Dades d'Europa

A Europa les dades publicades són menys precises i menys actualitzades. Una referència de l'any 2003 oferia les taxes de gestacions múltiples a 15 països europeus amb dades entre els anys 1998 i 2001¹⁵. Segons aquest treball, els bessons representen entre 10 i 20 de cada 1000 naixements, mentre que els trigèmins o superiors no arriben a l'u per mil (entre 0.1 i 0.7 de cada 1000 naixements). La [figura 5](#) il·lustra un resum d'aquestes dades, amb l'handicap que per a cada país són d'un any diferent.

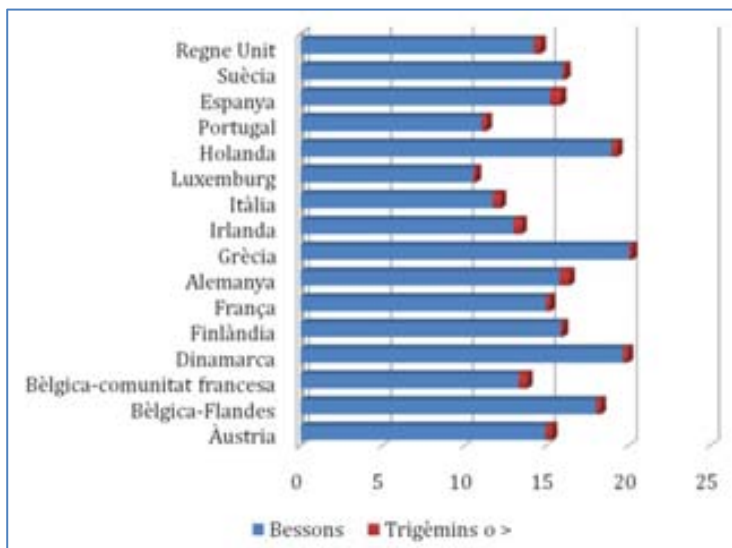


Figura 5. Taxa de gestacions múltiples per 1,000 dones amb nounats nascuts vius o morts, per nombre de fetus (dades dels anys 1998, 1999, 2000 o 2001, segons el país, d'acord amb el treball de Bréart i col·laboradors¹⁵)

Amb la intenció de millorar aquesta informació, l'any 1999 s'engegà el projecte EURO-PERISTAT, amb finançament de la Unió Europea com a part del *Health Monitoring Programme*. El seu objectiu és desenvolupar indicadors vàlids i fiables que es puguin utilitzar per a avaluar i monitorar la salut perinatal a Europa. El projecte es coordina a París però hi participen representants oficials dels 26 països de la Unió Europea (UE) i hi col·labora una important xarxa d'experts internacionals.

La culminació de la seva tasca, fins al moment actual, ha estat la publicació el 2008 del *European Perinatal Health Report*, un treball que resumeix tota la informació de l'any 2004, amb dades de 25 dels 27 països de la UE (tots menys Bulgària i Romania)¹⁶. Així, d'acord amb aquest informe, a Europa la taxa de gestacions múltiples varia entre menys de 12 per 1000 dones a Letònia, Lituània i Polònia fins a més de 20 per cada 1000 dones a Dinamarca, Holanda i Xipre. Espanya se situa en un punt intermedi amb 17.8 naixements múltiples per cada 1000 dones ([figura 6](#)).

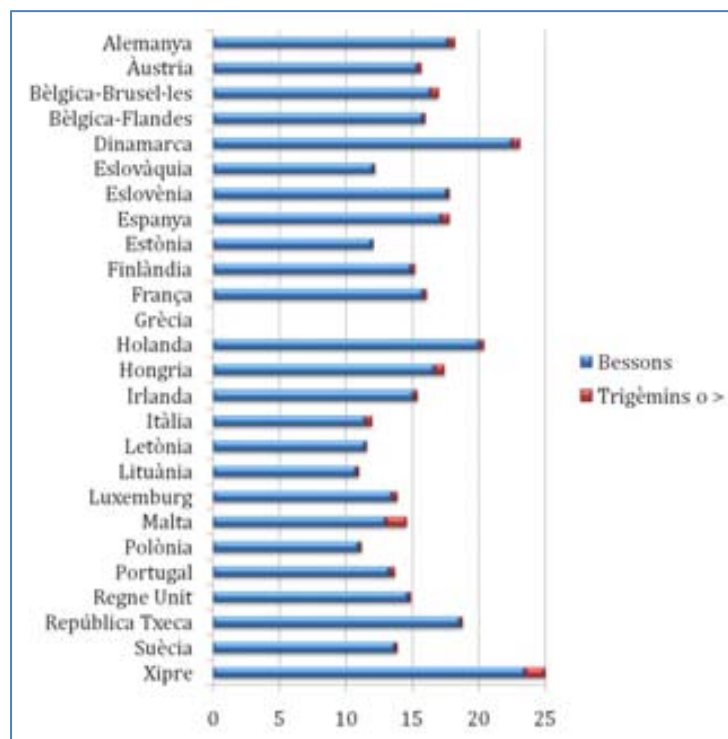


Figura 6. Taxa de gestacions múltiples per 1,000 dones amb nounats nascuts vius o morts, per nombre de fetus (Font: EURO-PERISTAT, any 2004¹⁶)

1.4.3 Dades de Catalunya

Les dades de Catalunya tampoc no són massa precises. La Generalitat de Catalunya edita anualment, des del 1994, els anomenats “Indicadors de salut maternoinfantil”, que des del 1998 inclouen dades referents als parts múltiples. Tanmateix, en aquests resums s’informa d’una pèrdua d’informació que, tot i que disminueix amb els anys, va del 14.6% del 1998 fins el 4.4% del 2009. Per tant, la taxa real de bessons a Catalunya és impossible d’establir; la [figura 7](#) il·lustra les dades dels naixements totals, dels parts únics i dels parts múltiples a Catalunya des del 1998 fins al 2010. Com es pot apreciar, l’increment progressiu en el nombre de naixements és paral·lel a l’increment en el nombre de bessons, excepte a partir del 2009, quan malgrat un descens de la natalitat el nombre de bessons segueix augmentant, amb un percentatge que va del 2.85% del 1998 al 4.6% del 2010, respecte el total de naixements

(figura 8). La interpretació d'aquest fet estadístic va més enllà de l'objectiu de la tesi, i en qualsevol cas caldrà avaluar-ho si aquesta tendència es confirma durant els propers anys.

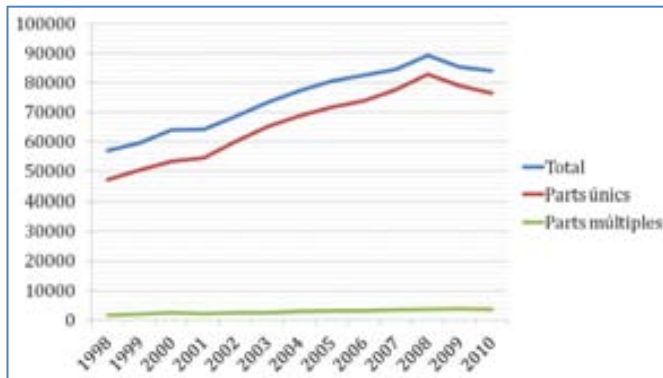


Figura 7. Nombre de naixements a Catalunya entre els anys 1998 i 2010 (nombre total de nascuts vius, nombre de nens únics i nombre de bessons) (Font: Indicadors de Salut maternoinfantil de la Generalitat de Catalunya)

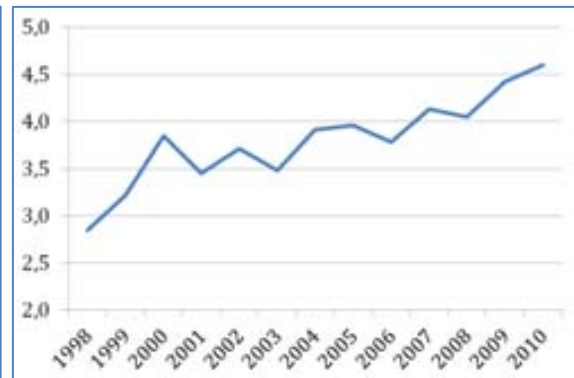


Figura 8. Percentatge de parts múltiples respecte el total de parts a Catalunya (1998-2010). (Font: Indicadors de Salut maternoinfantil de la Generalitat de Catalunya)

1.5 Factors que afecten la taxa de gestacions múltiples

Tot aquest conjunt de dades generals requereix una anàlisi detallada en cada població, ja que poden experimentar fortes variacions tenint en compte tant criteris socioeconòmics com legals i administratius. Fets com l'accés de gran part de la població a les tècniques de reproducció assistida, la regulació del nombre màxim d'embrions que es permet implantar en cas d'una fecundació *in vitro* o la pulcritud en la recollida de les dades poblacionals són factors capaços de modificar les xifres exposades de manera molt marcada.

Les dades mundials s'obtenen fent la mitjana de les dades procedents de països amb una elevada taxa de bessons, com Nigèria, i d'altres amb taxes molt més baixes, com el Japó. Les causes d'aquestes diferències es discutiran tot seguit. Tanmateix, abans cal fer esment d'un càlcul clàssic general que segueix tenint valor: la **hipòtesi de Hellin**¹⁷. Al 1895, Hellin demostrà que, si en una població un de cada 89 naixements és de bessons, aleshores 1 de cada 89^2 és de trigèmics, 1 de cada 89^3 és de quadrigèmics i així successivament. Al 1921, Zeleny¹⁸ va confirmar aquesta teoria i la reformulà dient que si en una població, durant un llarg període de temps, la proporció dels naixements de bessons és $1/N$, aleshores la proporció de trigèmics és molt propera a $1/N^2$ i la de quadrigèmics a $1/N^3$. Per tant, el que cal és definir quina és la proporció de bessons en cada població i inferir la dels trigèmics, quadrigèmics, etc. Aquestes teories han estat històricament utilitzades en l'estudi de les gestacions múltiples arreu del món. No

obstant, malgrat ser matemàticament simples i aproximadament correctes, mostren discrepàncies que són difícils d'explicar o d'eliminar. Es remet al lector interessat al treball de Fellman i Eriksson¹⁹, el qual mitjançant una complexa anàlisi matemàtica i la valoració de les taxes de prevalença de gestacions múltiples a diferents àrees d'Europa (amb dades que es remunten al segle XVIII), relativitza la llei de Hellin i posa de manifest la seva inexactitud.

En qualsevol cas, és evident que hi ha d'haver factors que fan que les xifres de bessons difereixin tant arreu del món. El seu estudi es remunta al segle XIX, i fins i tot hi ha estadístiques corresponents als països del Nord d'Europa des del segle XVIII. Amb totes aquestes dades, són quatre els factors que sobresurten per sobre de la resta: l'ètnia materna, l'edat materna, factors genètics i l'aplicació de les tècniques de reproducció assistida. La seva anàlisi, així com la d'altres factors, es farà a continuació.

1.5.1 Paper de l'ètnia materna

És àmpliament conegut que a l'ètnia negra és molt més freqüent la presència de bessons que a la caucàsica, i que l'asiàtica és en la qual aquests són més poc habituals. No es coneixen les causes genètiques que expliquin aquestes dades, però com ja s'ha dit afecten exclusivament la taxa de gestacions dizigòtiques.

Tenint en compte solament les gestacions múltiples espontànies, les taxes de multiplicitat més elevades es produeixen principalment als països de l'Àfrica sotsahariana: s'informen de taxes entre 26.6 i 33.4 bessons per cada 1000 nounats vius a Ghana²⁰, però la major taxa es produeix a Nigèria, amb unes xifres de 30-45 bessons per cada 1000 nounats vius²¹, essent màxima entre la tribu dels Yoruba del sud-oest de Nigèria, amb una taxa propera als 50 bessons per cada 1000 nounats vius²². A l'extrem contrari es troben les xifres procedents de la part més oriental d'Àsia: Japó compta amb la menor taxa mundial de gestacions múltiples espontànies, inferior a 7 bessons per cada 1000 nounats vius²³. Enmig es troben les dades d'Europa, on com ja s'ha dit anteriorment els bessons concebuts espontàniament representen aproximadament 10-12 de cada 1000 naixements²⁴.

Per descartar fenòmens ambientals com a condicionants d'aquestes diferències, val la pena fer un cop d'ull a les estadístiques d'una societat multiètnica com l'estatunidenca. Previ a l'inici de les tècniques de reproducció assistida, les dades anuals sobre els naixements als EUA reflectien de forma permanent una major taxa de bessons entre les dones negres respecte les blanques. Analitzant les dades des del 1971 fins al 1980 (el primer cas de bebè nascut per fecundació *in vitro* als EUA fou al 1981), es troben taxes de bessons per cada 1000 nounats vius d'entre 22 i 24 a l'ètnia negra i

entre 17 i 18 a l'ètnia blanca^{25,26,27,28}. A partir del 1990 les xifres tendeixen a igualar-se fins a invertir-se a partir del 1997, quan la taxa de bessons entre les dones d'ètnia blanca són equivalents o fins i tot discretament superiors a les d'ètnia negra (figura 9). L'explicació d'aquest canvi de tendència cal buscar-la en l'asimètrica extensió de l'accés a les tècniques de reproducció assistida, com s'analitzarà a l'epígraf corresponent.

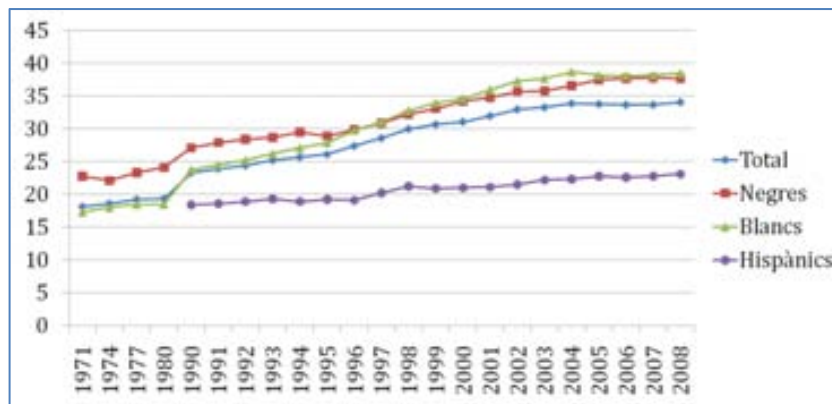


Figura 9. Taxa de gestacions múltiples als Estats Units entre 1971 i 2008 (per cada 1,000 nascuts vius) total i separats per ètnies

La teoria més estesa per explicar la diferent incidència de bessons dizigòtics *espontanis* entre les diferents ètnies té a veure amb els diferents nivells de gonadotrofines. Nylander²⁹ va estudiar els nivells d'hormona estimulant dels fol·licles (FSH) a dones provinents de l'oest de Nigèria i a dones nascudes a Aberdeen (Escòcia). En aquestes dues poblacions la taxa de bessons era de gairebé 50 bessons per cada 1000 naixements a la població nigeriana i de 12 per 1000 a la població escocesa, i els nivells de FSH seguien una distribució paral·lela. Fins i tot estudiant solament les dones nigerianes, va evidenciar que el pic de FSH entre les dones que havien tingut dues parelles de bessons era superior (40 mIU/mL²) al de les dones que només havien tingut una parella de bessons (32 mIU/mL²) i encara més alt al de les dones que només havien tingut embarassos únics (27 mIU/mL²). Amb el mateix objectiu es trobem l'estudi de Soma *et al.*³⁰, segons el qual els nivells de FSH entre les dones japoneses era significativament més baix (18 mIU/mL²) que el de les nigerianes o les caucàsiques. Per tant, tot i l'antiguitat d'aquests estudis, no ha sorgit una explicació més actualitzada, i la diferent producció de gonadotropines apareix com a l'únic condicionant conegut fins al moment per justificar les diferents taxes interètniques de gestacions múltiples espontànies.

1.5.2 Factors genètics

A principis del segle XX ja es va establir una major prevalença de gestacions múltiples entre les filles, germanes i mares de dones amb una gestació múltiple

dizigòtica. La descripció fou de Weinberg, a qui ja ens hem referit per comentar la regla que du el seu nom i que encara avui té vigència. Des d'aleshores, han estat molts els estudis dissenyats per determinar quina mena d'herència pot anar lligada a les gestacions dizigòtiques. I tot suggereix fortament que la gemel·laritat DZ és un tret expressat per la mare que pot ser heretat de qualsevol dels dos progenitors³¹.

Els estudis en animals (ovelles) apunten a un interessant camí que pot acabar, algun dia, per desvetllar les misteris de l'origen de les gestacions múltiples. Fins al moment actual s'han descrit tres gens, la mutació dels quals incrementa la freqüència de gemel·laritat, i que codifiquen les següents proteïnes: BMP15 (*bone morphogenetic protein 15*), GDF9 (*growth factor differentiation 9*) i BMPR1B (*bone morphogenetic protein receptor 1B*). Les dues primeres proteïnes també s'expressen als ovòcits humans i juguen un paper important en la fol·liculogènesi, si bé només mutacions molt rares poden influir sobre la taxa de gemel·laritat³². Probablement són molts més els factors genètics implicats (per exemple, fa més de dues dècades que es va descriure una major taxa de gestacions múltiples entre les dones portadores de la síndrome X fràgil), i hi ha molta bibliografia al respecte, però el seu estudi sobrepassa els objectius del present treball.

1.5.3 Paper de l'edat materna

Se sap que, amb l'edat, el *pool* de fol·licles ovàrics que poden desenvolupar-se i respondre a l'estímul hormonal es redueix. Per tant, amb el pic de FSH pot ser que no es desenvolupin grans fol·licles i que sigui necessari el feedback hormonal conjunt de dos fol·licles més petits per controlar la secreció de FSH; i aquests dos fol·licles poden arribar a madurar i a ovular. A més, com menys fol·licles hi ha, més alta és la concentració basal de FSH i més probable és que dos d'ells madurin alhora³¹.

Històricament, les taxes de gestació múltiple associades a l'edat materna augmentaven fins als 39 anys i després disminuïen ràpidament. Aquesta és una observació apreciada des de la segona meitat del segle XIX (el metge escocès Matthews Duncan ja ho va descriure el 1865)³¹ i confirmada en estudis més moderns³³. Tanmateix, des del 1992 aquesta tendència ha variat, experimentant un increment constant fins als 54 anys. Als EUA, entre 1980 i 2006 la taxa de naixements de bessons va augmentar un 27% entre les mares de menys de 20 anys, un 80% entre les de 30 a 39 anys i un 190% per a les mares de 40 anys o més³⁴; al 2008, el 23.9% dels naixements de dones entre 45 i 54 anys era múltiple, comparat amb el 2.3% de les dones entre 20 i 24 anys. Els trigèmins segueixen la mateixa tendència: les dones entre 45 i 49 anys tenen 70 vegades més freqüentment un embaràs triple que les menors de

20 anys i 4,6 vegades més que les que tenen entre 35 i 39 anys³⁴. Les dades de més de 60 anys procedents d'Anglaterra i Gal·les^{35,36} ofereixen una informació equivalent, com s'aprecia a les [figures 10](#) i [11](#). Especialment reveladora és la informació de la figura 11, on s'evidencia que la franja d'edat on és proporcionalment més freqüent la presència de gestacions múltiples és entre els 35 i els 39 anys, amb l'excepció del paper que juguen les tècniques de reproducció assistida en les dones de 40 anys o més.

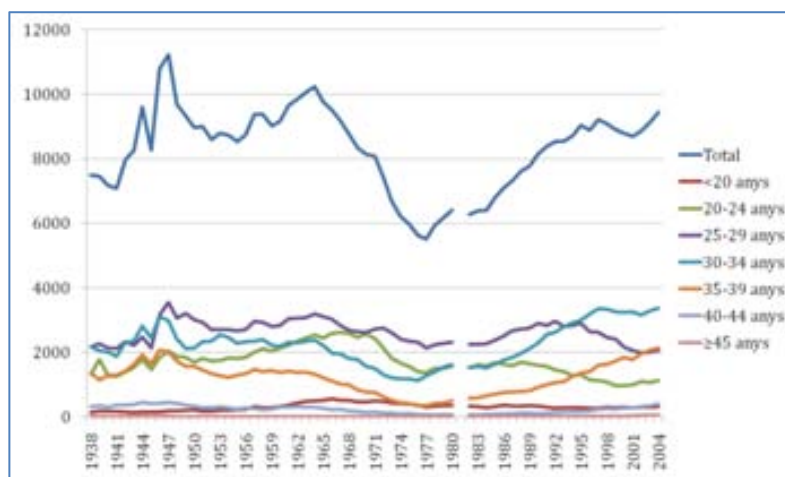


Figura 10. Nombre de gestacions múltiples a Anglaterra i Gal·les des del 1938 fins al 2004 (Font: *Office for National Statistics. Births: maternities with multiple births: age of mother, 1938 to 2004, all maternities. London: ONS; 2006*)

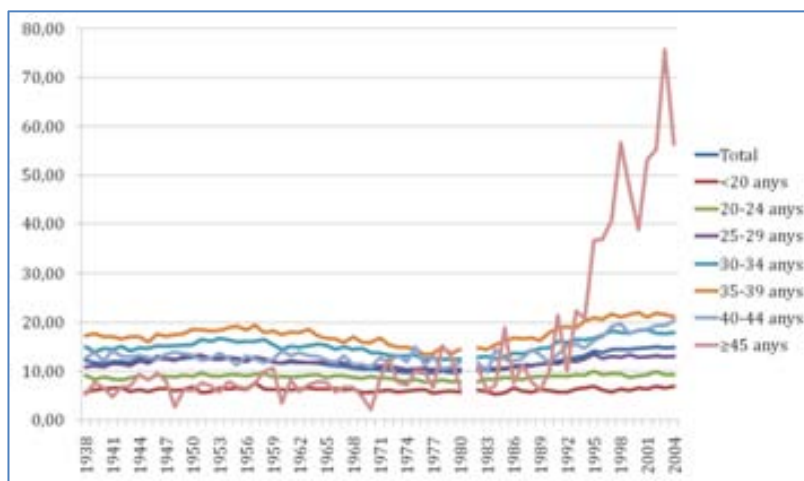


Figura 11. Taxa de gestacions múltiples a Anglaterra i Gal·les des del 1938 fins al 2004 (Font: *Office for National Statistics. Births: maternities with multiple births: rates per 1,000 maternities, age of mother, 1938-2004, all maternities. London: ONS; 2006*)

Així, s'estima que una tercera part de l'increment dels parts múltiples es pot atribuir a l'edat materna i dues terceres parts als tractaments per infertilitat. Quan ambdós factors es combinen s'assoleixen les xifres espectaculars que s'acaben d'esmentar.

1.5.4 Paper de les tècniques de reproducció assistida i dels altres tractaments per infertilitat

Les tècniques de reproducció assistida es defineixen com aquell grup de teràpies en què es manipulen l'esperma i els òvuls al laboratori amb l'objectiu de facilitar una gestació. Estrictament parlant, no inclouen aquells procediments destinats a augmentar la producció d'òvuls (com ara la inducció ovàrica simple mitjançant clomifè o gonadotrofines, per exemple) ni aquells en què només es manipula l'esperma, com la inseminació intrauterina. L'impacte que tots aquests procediments ha tingut sobre l'epidemiologia de les gestacions múltiples és molt important. Tanmateix, no es pot deslligar del fet que les TRA solen aplicar-se a dones de més de 30 anys, i per tant més candidates *per se* a desenvolupar gestacions gemel·lars. Determinar quin pes juga l'edat materna en les elevades xifres de bessons en cas d'haver rebut TRA no és senzill, però s'estima que no més d'un 30%³⁷. D'altra banda, les complicacions maternes associades a les gestacions múltiples són molt variades, i molt més freqüents que en les gestacions úniques, com queda reflectit a la [taula 2](#)³⁸.

Nombre de fetus	Dinàmica uterina prematura	Part prematur	Diabetis gestacional	Preeclàmpsia
1	15%	10%	3%	6%
2	40%	50%	5-8%	10-12%
3	75%	92%	7%	25-60%
4	>95%	>95%	>10%	>60%

Taula 2. Complicacions maternes associades a les gestacions múltiples³⁸

La història de les TRA comença de forma efectiva el 1978 a Anglaterra amb el naixement de Louise Brown, el primer cas amb èxit de nadó obtingut mitjançant fecundació *in vitro* (FIV). D'aleshores ençà aquests procediments han experimentat un auge molt important als països de major renda. I atès que una de les conseqüències més freqüents de les TRA és l'assoliment de gestacions múltiples, l'epidemiologia de les mateixes ha variat de forma molt marcada en els darrers 25 anys. Algunes estadístiques per il·lustrar aquesta afirmació són les següents:

- Es calcula que, en l'actualitat, les gestacions obtingudes mitjançant TRA representen l'1% del total de gestacions als EUA i un 18% de les gestacions múltiples.
- En un estudi col·laboratiu mundial de l'any 2000, l'aplicació de FIV va donar lloc en un 27% de casos a gestacions dobles i en un 3% de casos a gestacions triples³⁹. Prenent com a referència les dades més recents dels EUA (any 2006), de tots els embarassos obtinguts mitjançant TRA i que varen donar lloc a nadons vius, un 30.6% foren múltiples; o el que és el mateix, el 47.5% dels nadons vius que procedien de gestacions obtingudes per TRA foren

bessons⁴⁰, un total de 25,967 nadons. Les dades europees les recull la Societat Europea de Reproducció Humana i Embriologia (*European Society of Human Reproduction and Embryology* - ESHRE) i aporta dades des del 1997, que inclouen els següents procediments: FIV, microinjecció intracitoplasmàtica d'espermatozous (ICSI), implantació d'embrions congelats (*frozen embryo replacement* – FER), la donació d'ovòcits (DO) i la maduració *in vitro* (MIV). En el seu darrer informe, publicat el 2009 amb les dades corresponents al 2005 de 30 països europeus, un 21.8% de les gestacions obtingudes mitjançant FIV o ICSI foren múltiples (21% de bessons, 0.8% de trigèmins); Espanya ocupa el 5è lloc del rànquing, amb un 27.6%, després de Lituània (33%), Albània (28.6%), Hongria (27.9%) i Islàndia (27.7%), i molt lluny de Finlàndia (11.7%) o Suècia (6.1%). Després de l'aplicació de FER, la taxa de gestacions múltiples a Europa cau fins al 13.9% (17.9% a Espanya)⁴¹.

- Quan es compara amb la fecundació natural, la FIV incrementa 20 vegades la probabilitat de concebre bessons i 400 vegades la de concebre trigèmins o quadrigèmins⁴².

Resulta evident el paper que la FIV juga en la gènesi de gestacions gemel·lars, ja que fins a principis dels anys 2000 comportava invariablement la transferència *almenys* de dos embrions. Amb la millora de la tècnica i la implantació de blastocists s'han aconseguit millorar molt els resultats, fins al punt que moltes societats científiques recomanen la implantació *com a màxim* de 2 embrions, considerant la implantació d'un de sol quan les probabilitats d'èxit es valoren com a elevades⁴³. A més, aquesta filosofia ha demostrat una reducció significativa en la taxa de gestacions múltiples, sense disminució del percentatge de gestacions assolides⁴⁴.

Per últim, cal un apunt sobre el paper de l'estimulació ovàrica en la gènesi de les gestacions múltiples. Es pot aplicar aïlladament o de forma combinada a altres TRA, com ara la FIV o la inseminació intrauterina. És un tractament que no queda ben recollit en els registres nacionals de TRA i per tant no és possible conèixer amb certesa la seva contribució a les taxes de gestacions múltiples. Globalment, es calcula que la taxa de gemel·laritat després de la hiperestimulació ovàrica va del 10 al 40% i que és una teràpia responsable aproximadament d'un 30% dels naixements de bessons i d'un 50% dels naixements de trigèmins o bessons d'ordre superior³⁷.

1.5.5 Altres factors estudiats

A la literatura mèdica es poden trobar altres estudis cercant la influència de diversos factors socials o ambientals sobre la prevalença de gestacions múltiples. Tal és el cas de la freqüència coital⁴⁵, les característiques menstruals⁴⁶, la classe social⁴⁷, el tabaquisme⁴⁸ o l'estació de l'any^{49,50}, la majoria d'ells desenvolupats per l'equip de la Dra. Brigitte Bønnelykke entre els anys 1987 i 1990, sobre la població danesa. Altres treballs també s'han focalitzat en alguns dels factors esmentats, com el tabaquisme^{51,52}, però també en d'altres, com la paritat³³ o la composició corporal⁵². I finalment alguns investigadors han estudiat el rol de l'àcid fòlic⁵³ i dels anticonceptius orals³¹ en la taxa de gestacions gemel·lars. Les conclusions no són sempre homogènies i per tant no aporten gaire llum al tema, però resulta interessant fer-ne un petit repàs:

- No es troba relació entre la *freqüència coital* i la taxa de bessons⁴⁵.
- Respecte les *característiques menstruals*, apareixen diferències quant al moment de la menarquia i les irregularitats menstruals, tots dos inferiors entre les mares de bessons dizigòtics respecte les de nens únics. Hipotetitzen que les diferents activitats hormonals juguen un paper en la taxa de gemel·laritat, si bé no en fan una descripció precisa⁴⁶.
- Troben una tendència no estadísticament significativa entre una menor taxa de gestacions múltiples entre les *classes més baixes* (només per als bessons dizigòtics)⁴⁷.
- La relació entre *tabaquisme* i gemel·laritat genera força controvèrsia. Alguns estudis no hi troben cap associació⁴⁸. Tanmateix, des del punt de vista fisiopatològic, els nivells d'estrògens durant la fase luteal són menors en les dones que fumen, però hi ha científics que sospiten que el desbalanç hormonal que es produeix a les dones fumadores pot conduir a una major probabilitat d'ovulació doble. Així, altres investigadors sí que demostren una associació. En algun cas, però, aquesta associació només es presenta en el cas de dones múltiples⁵¹, mentre que d'altres troben la mateixa independentment de la paritat⁵².
- La relació entre la *paritat* i la major prevalença de gestacions múltiples ja fou descrita el 1865 per Duncan. És fàcil relacionar aquest fet amb l'edat materna, però sembla que són factors independents³¹. Els mecanismes són desconeguts, i la seva raó fisiopatològica encara es complica més quan algun treball determina una correlació negativa entre una major paritat i les gestacions múltiples monozigòtiques³³.

- La *composició corporal* ha estat estudiada en un treball molt recent, i les conclusions són que les dones amb gestacions múltiples dizigòtiques espontànies són més altes i amb un índex de massa corporal (IMC) major que les dones que tenen gestacions múltiples monozigòtiques, independentment de la seva edat i de la paritat prèvia⁵². Un altre estudi una mica més antic sobre una àmplia població danesa arriba a unes conclusions similars, però amb major precisió, ja que associa una més alta taxa de gestacions múltiples espontànies entre les dones amb IMC>30 respecte les que el tenen <20; i postula que l'augment de l'IMC als països industrialitzats a partir dels anys 80 pot tenir certa part de responsabilitat en l'increment de la taxa de gestacions múltiples⁵⁴.
- La relació entre la presa d'*àcid fòlic* pregestacional i la taxa de gemel·laritat ha estat objecte d'una revisió sistemàtica recentment⁵³. Les autores conclouen que la relació només és possible, més que no pas probable o definitiva, i per tant de menor magnitud que la que mostren alguns dels treballs que han revisat.
- Les dades quant a la relació entre *anticonceptius orals* (ACOs) i major taxa de gestacions múltiples són contradictòries entre els diferents estudis, tot i que la base fisiopatològica sembla més fàcilment explicable: la suspensió de la presa dels ACOs pot actuar com a inductor de l'ovulació, amb un increment temporal dels nivells de FSH³¹.
- Per últim, un ampli i complex estudi de la taxa de gestacions múltiples a Dinamarca durant prop de 50 anys (1936-1984) posa de manifest una tendència clarament decreixent entre 1936 i 1970, amb increment progressiu fins al 1984. En fer *l'anàlisi estacional*, determinen una predominança de parts gemel·lars a la primavera; proposen que potser el tipus de dieta, la major radiació solar o el canvi en la freqüència coital que es produeixen a l'estiu danès podrien jugar algun paper, però admeten que la causa els és desconeguda⁴⁹. Una anàlisi similar sobre la població suïssa entre 1876 i 1990 aporta dades similars, amb major prevalença de parts en general, i de gestacions múltiples en particular, a la primavera⁵⁰.

1.6 Repàs embriològic de les gestacions gemel·lars

1.6.1 Resum de l'embriologia humana. Inactivació del cromosoma X

Per comprendre els conceptes fisiopatològics més rellevants relacionats amb les gestacions múltiples, principalment els referents a la zigositat i la corionicitat, val la pena fer un petit repàs de l'embriologia humana⁵⁵. Un cop ha tingut lloc la fertilització

de l'òvul, es forma el zigot. Aquest descendeix al llarg de la trompa de Fal·lopi, i en aquest recorregut comença la seva divisió en diverses cèl·lules. Cap al tercer dia, en arribar a 12-16 cèl·lules (anomenat estadi de mòrula), assoleix l'úter. Aleshores es forma una cavitat dins la mòrula, i passa a anomenar-se blastocist, amb una massa cel·lular interna que esdevindrà l'embrió i l'amni i una capa externa de trofoblast, responsable de la implantació sobre l'endometri (que es produeix cap al 6è-7è dia) i de la formació del còrion i la placenta⁵⁶. Aquestes estructures es van desenvolupant i a partir del 9è-10è dia té lloc el procés d'**inactivació del cromosoma X** (també anomenat lyonització, ja que fou descrit per Mary Lyon al 1966): a les femelles dels mamífers, un dels cromosomes X, ja sigui el matern o el patern, s'inactiva de forma aleatòria (als marsupials sempre és la còpia paterna), i aquesta inactivació es manté per a totes les cèl·lules de la seva descendència; això es produeix per evitar que les femelles rebin el doble d'informació genètica procedent dels cromosomes X que els mascles⁵⁷. Aquest fenomen aleatori té rellevància en la formació de les gestacions múltiples, com es veurà més endavant. Cap al 13è dia es comença a formar la circulació uteroplacentària i a l'inici de la 3a setmana es produeix el procés de gastrulació que donarà lloc al germen tridèrmic ([figura 12](#)).

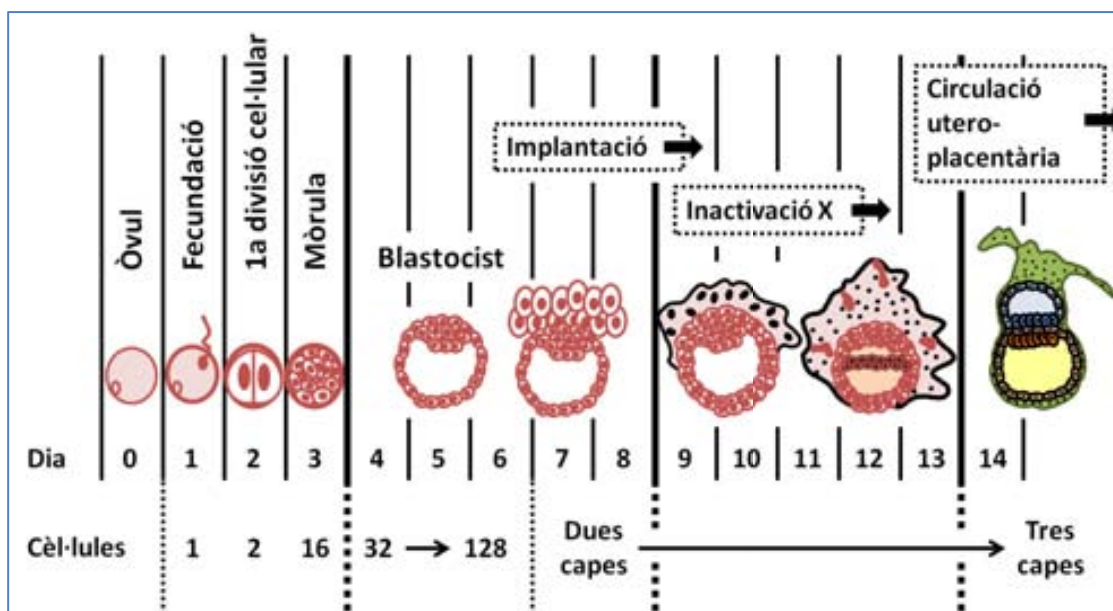


Figura 12. Esquema del desenvolupament embrionari humà fins al 14è dia post-fecundació

1.6.2 Biologia de les gestacions múltiples. Síndrome del bessó evanescent

Com s'ha introduït a l'epígraf anterior, les fenòmens biològics que acompanyen la gènesi de les gestacions múltiples tenen a veure amb dos aspectes: la zigositat i la corionicitat. La zigositat es refereix a quants òvuls són fecundats, i en cas que només

sigui un comporta explicar els mecanismes que poden fer que aquest es divideixi per donar lloc a dos (o eventualment a més de dos) éssers individuals. La corionicitat té en compte quantes placentes nodreixen els bessons i quines circumstàncies s'associen al fet que dos (o més) bessons en comparteixin una.

El desenvolupament de les gestacions múltiples és força complicat i de fet no totes les gestacions que s'originen com a múltiples acaben essent-ho. Alguns prestigiosos investigadors del tema, com Boklage, consideren que només un de cada 8 individus (un 12%) que s'originen com a bessons acaba naixent com a bessó, ja sigui per avortaments espontanis o perquè un dels dos individus no finalitza el seu procés de formació embrionària⁵⁸. És el que s'anomena la **síndrome del bessó evanescent** o, en anglès, *the vanishing twin syndrome*, que ha estat objecte d'algunes interessants investigacions, sobretot en el context de les tècniques de reproducció assistida. Segons aquests treballs, un 10% dels nadons únics obtinguts per FIV o per ICSI procedeixen d'una gestació on hi ha hagut un bessó mort les primeres setmanes de l'embaràs, i això els condiciona pitjors resultats quant a pes al naixement, mortalitat infantil i neurodesenvolupament^{59,60}.

El coneixement de tots aquests fenòmens acumulat al llarg del segle XX i principis del XXI és el que es resumirà tot seguit. Tanmateix, l'estudi del bessons, de la seva evolució, de les seves malformacions congènites i de les bases genètiques de la seva embriologia aporta multitud d'observacions que les teories clàssiques no són capaces d'explicar per complet. La cerca d'un mecanisme embriogènic comú per a totes les gestacions múltiples està essent duta a terme per alguns grups d'investigació, disconformes amb les explicacions clàssiques⁶¹. Però aquest mecanisme encara és una gran incògnita, i per tant hem considerat oportú fer un repàs de les teories que, almenys fins al dia d'avui, gaudeixen d'una acceptació més general.

1.6.2.1 Zigositat. Biologia reproductiva de l'armadillo de nou bandes

Totes les **gestacions dizigòtiques** als humans (o, més genèricament, polizigòtiques) són per poliovlació, ja sigui espontània o induïda farmacològicament, i representen aproximadament un 65-70% (2/3) del total de gestacions gemel·lars. Són per tant germans fecundats al mateix temps (tot i que estan descrits alguns casos de bessons fecundats no simultàniament) i al mateix úter, però que comparteixen, en promig, un 50% del seu material genètic i poden ser del mateix sexe o de sexes diferents. La proporció de cada sexe és la mateixa que la dels nens únics, amb una *ratio* aproximada masculí:femení de 0.514⁵⁵.

Molt més complexa és l'explicació de les **gestacions múltiples monozigòtiques**. Les causes i els mecanismes de la divisió monozigòtica són desconeguts, però hi ha uns axiomes que cal tenir en compte:

- La seva freqüència és igual arreu del món, i per tant no sembla dependre de l'ètnia ni de fenòmens ambientals.
- Els diferents tipus de placentació es relacionen clarament amb el moment de la divisió del zigot, no pas amb fets externs que n'alterin l'evolució.
- Els bessons MZ tenen les taxes més elevades de morbiditat i mortalitat fetal i neonatal, per la qual cosa la millor comprensió de la seva fisiopatologia pot ajudar a un millor maneig.
- La *ratio* masculí:femení entre tots els bessons MZ és de 0.484, però entre els monoamniòtics és de 0.231, valors força diferents dels dels bessons DZ⁵⁵.
- Existeixen dues grans limitacions per al seu estudi:
 - La seva prevalença real s'estima en el 30-35% (1/3) de les gestacions múltiples, però el valor exacte no es coneix amb precisió.
 - Pràcticament no hi ha models animals per estudiar-les, ja que la raça humana i els armadillos de nou bandes (se'n parlarà més endavant) són els únics mamífers en què les gestacions monozigòtiques naturals estan descrites. Potser es poden produir en altres espècies, però són excepcionals i es limiten pràcticament a casos d'animals siamesos o incompatibles amb la vida.
- La prevalença de gestacions MZ també ha augmentat d'ençà de l'aplicació de les TRA, sense que se'n coneguin les causes: un 5% de les gestacions múltiples obtingudes per TRA donen lloc a gestacions MZ⁶².

Existeixen quatre teories per explicar la divisió monozigòtica, de les quals en farem un petit apunt, però que com es veurà cap d'elles no ofereix una explicació completa per a tots els casos de gestacions MZ⁶³:

- *Hipòtesi de la repulsió cel·lular*: les cèl·lules del zigot presenten diferències genètiques subtils que condicionen una força repulsiva que fa separar el zigot. Tanmateix, no explica les divisions en la fase de blastocist.
- *Teoria de l'existència d'eixos co-dominants*: suposa l'existència d'una propensió intrínseca per a la separació embrionària, però no se n'ha demostrat l'existència a cap altre animal i això no ajuda a la seva comprensió en la raça humana.

- *Hipòtesi de l'herniació del blastòmer*: suggereix que la integritat de la zona pel·lúcida es trenca durant el desenvolupament embrionari. Però la seva manipulació durant algunes TRA no sembla que augmenti la taxa de gestacions MZ i de fet aquestes són fins i tot més freqüents en cas d'aplicar només la inducció de l'ovulació.
- *Disminució de la concentració de calci a les fases més precoces del desenvolupament embrionari*: probablement la concentració de calci pot actuar de *trigger* per a la divisió de l'embrió, tot i que és poc probable que sigui l'únic mecanisme implicat.

La complexitat de la divisió MZ adquireix un grau superior davant de l'evidència que dos bessons MZ no sempre són genèticament idèntics. De fet, es considera que rarament són genèticament idèntics, ja sigui per mecanismes genètics o epigenètics⁶⁴. Fins i tot es pot considerar la monozigositat com un fet teratogènic, però que no es dona a l'atzar. Això s'ha evidenciat quan presenten malformacions o trets diferents, i s'ha descrit una sèrie de processos per explicar-ho:

- Per anomalies en la disjunció post-zigòtica.
- Per inactivació o expressió de gens determinats.
- Per una diferent mida dels telòmers.
- Per una inactivació disbalancejada del cromosoma X.
- Per una segregació citoplasmàtica discordant.

I aquesta duplicació MZ és tan complexa que en ocasions no dona lloc a dos bessons "complets". Tal és el cas dels *bessons siamesos* (se'n parlarà més endavant), dels *bessons acardis* (un dels dos bessons no té cor o només en té un vestigi i és perfós pel cor de l'altre bessó a través de connexions placentàries arterioarterials –també rep el nom de *seqüència TRAP*, per *Twin Reversed Arterial Perfusion*–), dels *bessons ectoparàsits* (massa estranya adherida a un bessó normal que és un germà format de forma incompleta) i dels *bessons endoparàsits* o *fetus-in-fetu* (similars als anteriors però en forma d'una massa interna, generalment al retroperitoneu)⁶⁴.

A la raça humana, pràcticament totes les gestacions múltiples monozigòtiques són de bessons, encara que estan documentats força casos de gestacions triples i, molt més excepcionalment, gestacions d'ordre superior. Les teories exposades encara flaquesen més a l'hora d'explicar aquests casos. L'exemple de gestació MZ amb més germans són els quintuplets Dionne, nascuts el 1934 a Canadà, que a més són el primer exemple de quintuplets vius més enllà de la infància⁶⁵. La seva condició de MZ no pot

ser demostrada genèticament, però se les ha identificat com a tals a partir d'un estudi morfològic molt complet⁶⁶. La seva història va més enllà de la part científica i fins i tot disposen d'un museu a la localitat canadenca de North Bay (es pot accedir a la seva pàgina web a través del següent enllaç: www.northbaychamber.com/pagesmith/22).

Per acabar amb aquest complex epígraf, atès que **l'armadillo de nou bandes** (*Dasypus novemcinctus*) és l'únic model animal de què es disposa per estudiar les gestacions MZ, val la pena dedicar-li unes línies. És un curios animal insectívor que viu a Amèrica del Nord, Central i del Sud, principalment a zones càlides i humides ([figura 13](#), aconseguida de ref.⁶⁷). Pesa de 5 a 10 kg i mesura de 50 a 110 cm de llarg i de 15 a 25 cm d'alt. Disposa d'una mena de closca externa composta per una dermis ossificada amb bandes de pell flexible que cobreix el cap, l'esquema, els costats, la cua i la part externa de les potes; les nou bandes s'aprecien en aquesta closca⁶⁸ ([figura 14](#), aconseguida de ref.⁶⁹). A nivell reproductiu, la monozigositat és el seu recurs per aconseguir quadrar el moment de l'aparellament amb el moment del part i tenir una ventrada de 4 cadells a cada gestació: s'aparella al juliol i l'òvul fecundat passa a blastocist en una setmana; aleshores queda latent en aquest estadi de desenvolupament fins al novembre, quan s'implanta i es divideix en 4, amb una sola placenta; els fetus es desenvolupen fins a néixer al març o l'abril⁵⁶.



Figura 13. Àrea de distribució geogràfica de l'armadillo de nou bandes⁶⁷



Figura 14. Armadillo de nou bandes adult al seu hàbitat natural⁶⁹

1.6.2.2 Corionicitat

Des del punt de vista genètic i epigenètic la zigositat és l'element clau de les gestacions múltiples. No obstant, des del punt de vista fisiopatològic, i com a element clau en la base d'aquesta tesi, el que té un paper molt més rellevant és la corionicitat. El fet que dos o més fetus comparteixin o no la placenta resulta d'una enorme transcendència respecte el seu desenvolupament intrauterí, amb conseqüències que es poden manifestar durant tota la seva vida després del naixement.

Conceptualment, totes les gestacions DZ són bicoriòniques (BC). Cada individu desenvolupa de forma independent totes les estructures que li han de permetre una morfogènesi i un creixement adequats. No obstant, existeix a la literatura mèdica un cas de gestació DZ, obtinguda mitjançant FIV, en què es va demostrar la seva monocorionicitat, a més de la presència de quimerisme entre els dos bessons (cèl·lules derivades de més d'un zigot genèticament diferent)⁷⁰. El mecanisme de producció és hipotètic (fusió dels trofoblasts abans de la implantació), però en qualsevol cas genera el dubte en una afirmació que semblava incontestable.

La corionicitat de les gestacions MZ és clarament més variada. I, fins al dia d'avui, sembla clar que depenent del moment en què el zigot es divideixi, donarà lloc a un o altre tipus de placentació. Així, si ho fa abans del 3er dia des de la fecundació (25-30% dels casos), s'obtingran dos embrions que desenvoluparan cadascun d'ells la seva placenta i el seu amni propis (per tant, seran bicoriònics (BC) i biamniòtics (BA)); si es divideix entre el 3er i el 8è dies (70-75% dels casos), compartiran placenta però l'amni serà separat (monocoriònics (MC) i biamniòtics); entre el 9è i el 13è dies (1-2% dels casos), seran dos individus separats però compartiran placenta i amni (monocoriònics i monoamniòtics); una divisió més enllà del 13è dia (1 de cada 400 MZ) comportarà l'aparició de bessons siamesos⁷¹ (figura 15). No es coneixen els mecanismes que poden fer variar el moment de divisió del zigot, però sí que hi ha acord en aquesta relació amb la temporalitat i, per tant, en assolir un o altre tipus de placentació segons l'estadi maduratiu de l'embrió.

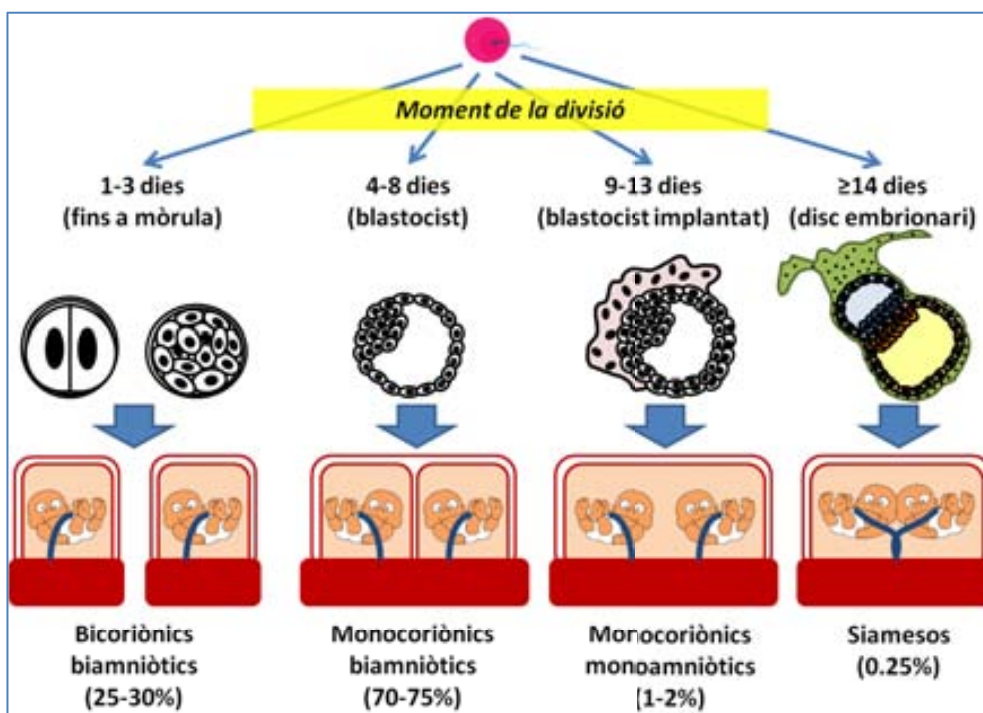


Figura 15. Esquema de la divisió de les gestacions múltiples monozigòtiques

Combinant els percentatges, al voltant d'un 80% de les gestacions múltiples són bicoriòniques i un 20% són monocoriòniques; o el que és el mateix, les gestacions monocoriòniques representen aproximadament 3 de cada 1000 gestacions.

1.7 Característiques fisiopatològiques de les gestacions monocoriòniques

Les gestacions bicoriòniques (o, més genèricament, policoriòniques), tot i que evidentment més complexes que les úniques, es comporten exactament igual que aquestes fisiopatològicament parlant. El major índex de complicacions es deriva de fets bàsicament inherents a la manca d'espai per a dos o més fetus en un sol úter, la qual cosa incrementa els índexs de ruptura prematura de membranes, de prematuritat, de pèrdua de benestar fetal i de cesària, entre altres, com es comentarà més endavant amb les dades epidemiològiques al respecte. No obstant, atès que a la base d'aquesta tesi està el paper de la corionicitat sobre el desenvolupament dels nens a llarg termini, sembla adequat dedicar un epígraf complet a explicar des del punt de vista fisiopatològic quines són les característiques de les gestacions MC. Més tard es relacionarà aquesta informació amb la descripció dels resultats perinatals i a més llarg termini.

1.7.1 Estructura de la placenta monocoriònica

La placenta monocoriònica no és una fusió de dues "hemiplacentes", com es veu en alguns casos de bessons bicoriònics. Aparentment tenen un aspecte similar, però hi ha una diferència fonamental: a la placenta monocoriònica no hi ha cap capa de còrion que separi els dos territoris placentaris i és per tant una massa compacta única d'on sorgeixen els dos cordons umbilicals. Tot i compartir la placenta, els fetus de les gestacions MC depenen d'un territori vascular força ben definit quan es fa l'anàlisi anatomopatològica de la placenta. Alguns grups, entre els quals destaquen els de Bajoria a Londres i Manchester⁷², els de Denbow a Londres⁷³ i els de De Paepe a Providence (EUA)⁷⁴, ho han treballat de forma intensa, i aporten imatges obtingudes després de tenyir cada territori vascular d'un color i evidenciant aquesta divisió de forma molt gràfica (figura 16). Cada bessó és nodrit per una fracció de la placenta, però pràcticament en tots els casos (probablement en >95% dels casos⁷³) apareixen vasos que connecten d'una



Figura 16. Placenta monocoriònica amb els territoris vasculars A i B ben diferenciats (pres de Ref. ⁷⁴)

o altra manera els territoris vasculars d'ambdós bessons. Aquest fet no es pot produir en cas que dues placentes es fusionin. Les connexions vasculars poden ser, atenent al tipus de vasos que les formen, de tres tipus: venovenoses, arterioarterials i arteriovenoses. Alhora, les arteriovenoses solen ser profundes i els altres dos tipus, superficials. La importància funcional de cada una d'aquestes connexions vasculars s'analitzarà més endavant.

A més de les anastomosis vasculars, una altra característica anatomopatològica de la placenta MC és el fet que la distribució dels territoris vasculars de cada fetus no té perquè ser equitativa. És a dir, que hi pot haver una repartició asimètrica de la massa vascular de la placenta que beneficiï a un bessó i perjudiqui a l'altre, tant percentualment com en el seu creixement. En aquest fet rau la base fisiopatològica del *retard de creixement selectiu*, com s'analitzarà després (epígraf [1.9.1 Retard de creixement intrauterí selectiu \(RCIU\)](#)).

Un darrer punt respecte a la valoració anatomopatològica de la placenta MC fa referència a la inserció dels cordons umbilicals. Es coneix la major prevalença d'insercions anòmales, no centrals sinó marginals, excèntriques o velamentoses, que es troben presents fins en una de cada tres placentes MC^{74,75} ([figura 17](#)). Entre totes elles destaca pel seu potencial patològic la

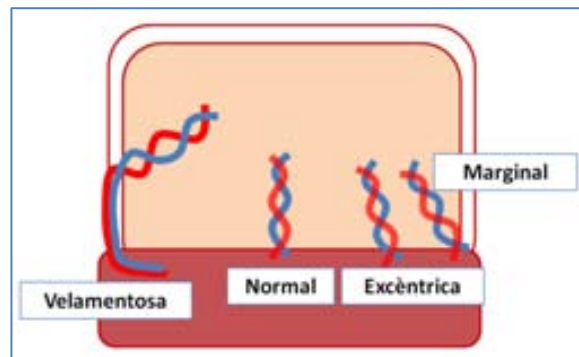


Figura 17. Esquema dels diferents tipus d'insercions del cordó umbilical

inserció velamentosa. Es defineix com la inserció dels vasos umbilicals a la placenta no directament, sinó a través de la superfície de les membranes ovulars (còrion i amni) i sense estar suportats per la gelatina del cordó umbilical. Això els fa molt més vulnerables a compressions i fins i tot a trencaments, amb la conseqüent exsanguinació de fetus. A més, tot sovint s'associa als *vasa previa*, és a dir, a la presentació dels vasos umbilicals per davant del fetus al canal del part.

1.7.2 Fisiopatologia de les connexions vasculars intraplacentàries

Com s'acaba d'esmentar, les connexions vasculars intraplacentàries poden ser venovenoses, arterioarterials i arteriovenoses. Totes ells poden ser presents alhora en una mateixa placenta, i sempre permeten el pas de sang d'un fetus a l'altre. Però de la proporció de cadascuna d'elles en depèn l'equilibri hemodinàmic de la gestació monocoriònica. És a dir, que tot plegat és una qüestió fàcilment intel·ligible: si la

quantitat de sang que passa del fetus A al B és la mateixa que la que passa del B a l'A, la situació està balancejada i no apareix compromís hemodinàmic de cap dels dos fetus per aquest motiu. En cas contrari, el desbalanç pot acabar condicionant una situació de transfusió fetofetal (TFF), que s'explicarà amb més detall al següent epígraf.

Les **anastomosis arteriovenoses** són les que històricament s'han responsabilitzat del desequilibri hemodinàmic en les gestacions MC. En realitat, consisteixen en un cotiledó compartit entre els dos bessons, amb l'aportació arterial sorgint d'un bessó i el drenatge venós dirigit a l'altre bessó. Són pràcticament constants a les placentes MC (90-95% dels casos)⁷⁶, n'hi sol haver poques, entre 1 i menys d'una desena, i són sempre unidireccionals, si bé la part arterial pot sorgir sempre del mateix fetus o de tots dos. A més, poden tenir diàmetres molt variables⁷⁷.

Les **anastomosis venovenoses i arterioarterials** són connexions vasculars directes, no a través d'un cotiledó. El flux de sang al seu través sol ser bidireccional, depenent de la pressió a cada extrem del vas. En general, respecte la TFF se les considera anastomosis *protectores*, sobretot les arterioarterials, atès que són capaces de compensar un flux de sang preferencial d'un bessó a l'altre que s'hagi produït a través d'una o diverses connexions arteriovenoses unidireccionals. Apareixen al 85-90% de les placentes MC⁷⁶, però tot sovint són molt més difícils de visualitzar per fetoscòpia que per ecografia-Dòppler. Com es detallarà més endavant, de la seva absència o presència depèn en bona part l'aparició o no, respectivament, d'una situació de TFF. Tanmateix, en cas de mort intrauterina d'un dels dos fetus, les anastomosis arterioarterials són les responsables de l'exsanguinació del fetus viu sobre el mort, ja que es produeix una diferència de pressió arterial sobtada entre tots dos que permet un flux de sang unidireccional molt important. Les anastomosis venovenoses, molt més infreqüents (entre un 15 i un 22% de les placentes MC les presenten)^{76,78} també poden tenir un paper similar al de les arterioarterials, tot i que la diferència entre les pressions venoses de tots dos bessons sempre és menys marcada que l'arterial. De fet, alguns autors les consideren "inofensives"⁷⁹.

L'origen d'aquests vasos roman a hores d'ara desconegut. Potser és atzarós, desenvolupant-se al llarg de la gestació en resposta a diferents estímuls, com la producció o no d'alguns factors de creixement vasculars⁸⁰. A favor d'aquesta teoria hi ha el fet que la TFF clàssica no té lloc fins al segon trimestre, quan aquestes connexions vasculars ja estan morfològicament ben estructurades.

1.8 Transfusió fetofetal

La transfusió fetofetal és una complicació greu exclusiva de les gestacions MC en la qual es produeix un pas de sang disbalancejat entre els dos fetus. L'origen cal buscar-lo principalment en el tipus i quantitat de connexions vasculars intraplacentàries: les arteriovenoses fan possible aquest desequilibri, sense que les arterioarterials i les venovenoses –els mecanismes compensadors– puguin controlar-lo. Tot plegat dóna lloc a un fetus hipovolèmic, anomenat *donant*, i un d'hipervolèmic, anomenat *receptor*. Si es deixa sense tractar, la TFF greu condiciona potencialment la mort de tots dos fetus o una morbiditat molt greu. La literatura de revisió més recent informa d'una prevalença d'un 10-15% de les gestacions MC⁸¹, xifra que s'obté en aplicar els criteris diagnòstics moderns (veure més endavant); en textos més antics els percentatges poden variar del 4 al 35%⁸².

La [figura 18](#) resumeix de manera gràfica el que s'esdevé en una TFF: en la part superior s'aprecia una gestació MC amb pas de sang balancejat entre els fetus A i B, sense cap mena de repercussió hemodinàmica per a cap dels dos. Si el pas no és balancejat (part inferior de la figura), sinó que és clarament preferent del bessó A al B, això provoca en el primer una hipovolèmia i una oligúria que dóna lloc a un oligohidramni que pot arribar a anhidramni, la qual cosa condiciona una situació de fetus “envasat al buit”, fetus enganxat a la paret de l'úter o, fent servir el terme anglès, *stuck twin* ([figura 19](#)). Arribat a aquest extrem, els índexs de mortalitat són molt elevats, com es detallarà més endavant. Per la seva banda, el bessó B, el receptor, hipervolèmic i poliúric, viu en un entorn de gran polihidramni, que no l'afecta directament però que sol ser el primer signe d'alarma en la mare i de vegades el responsable d'una ruptura prematura de membranes ovulars i de part prematur.

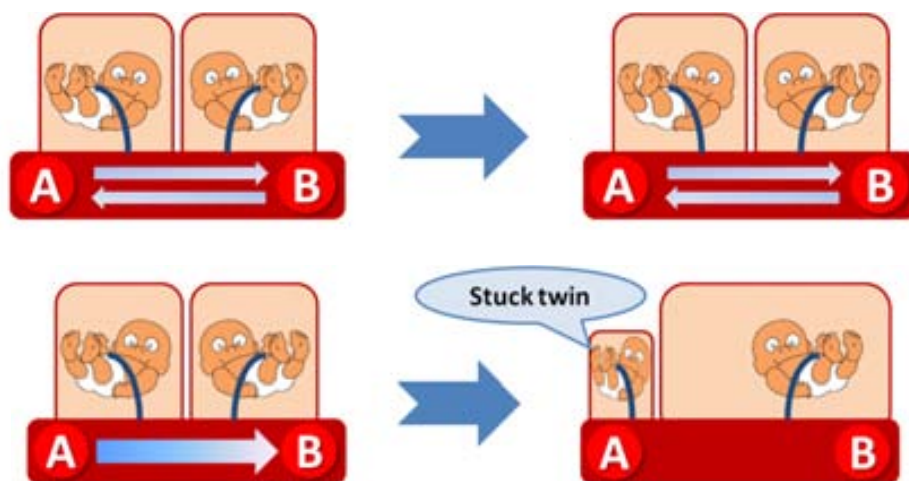


Figura 18. Esquema fisiopatològic general de la transfusió fetofetal

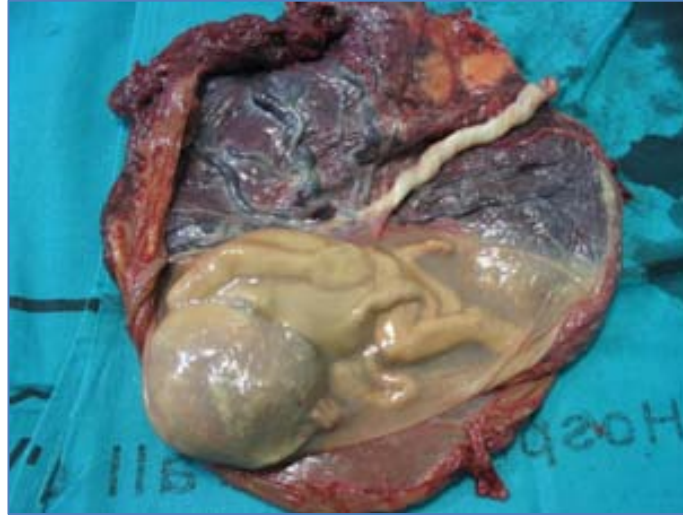


Figura 19. *Stuck twin*

Per tant, és molt clar que **la TFF és un procés hemodinàmic** i les seves conseqüències s'expliquen des d'aquesta perspectiva. Pot produir-se en qualsevol moment de la gestació, però la gran majoria de casos es produeixen al segon trimestre, entre les setmanes 15 i 25.

1.8.1 Història natural i anàlisi fisiopatològica

L'anàlisi fisiopatològica de la TFF és força complexa i ha experimentat una important evolució al llarg dels darrers 10 anys, si bé encara no es pot considerar, ni de lluny, una qüestió completament resolta per la ciència. Globalment hi ha dos grans grups de factors implicats: l'angioarquitectura placentària i les respostes hormonals adaptatives dels fetus.

1.8.1.1 Paper de l'angioarquitectura placentària

La descripció dels trets bàsics de l'arquitectura vascular de la placenta monocoriònica ja s'ha fet anteriorment (epígraf [1.7.1 Estructura de la placenta monocoriònica](#)). Però quin pes té cadascuna de les connexions vasculars en la gènesi i el manteniment de la TFF? El paper protagonista és clarament per a les anastomosis arteriovenoses, sense les quals, evidentment, no seria possible explicar el desbalanç del pas de sang d'un fetus a l'altre. Aquest paper ja fou descrit per primer cop al 1882 per Schatz⁸³. Però atès que pràcticament totes les placentes MC tenen connexions arteriovenoses, gairebé tan importants com aquestes són les anastomosis arterioarterials: els investigadors més importants i els treballs de revisió més complets coincideixen a adjudicar-les un paper protector molt clar^{83,84,85,86}; diversos treballs demostren que si hi són, es redueix la possibilitat de desenvolupar una TFF⁷³, fins a nou vegades segons algun autor⁸⁷.

Tanmateix, el nombre i el tipus d'anastomosis no són suficients per explicar l'aparició d'una TFF, probablement perquè també que hi juguen un paper el diàmetre, la resistència d'aquestes connexions vasculars i la distribució dels vasos al conjunt de la placenta:

- Existeixen connexions arteriovenoses atípiques fins al 50% de les placentes, que no són visibles des de la superfície i que són molt petites (0.19 mm de diàmetre)⁸⁶.
- Com s'ha introduït abans, De Paepe descriu tres patrons: un que anomena *dispers*, on les branques vasculars disminueixen progressivament de calibre, un altre *troncal* (“*magistral*” en anglès), amb un tronc que s'estén des del cordó a la perifèria sense reducció del calibre, i un darrer anomenat *mixt*, i els relaciona de forma estadísticament significativa amb la presència o no de TFF⁷⁴.
- Diversos models matemàtics han provat de determinar la quantitat de sang que pot passar a través de les anastomosis placentàries. Malgrat la seva confessada inexactitud, es calcula que a través d'un sol cotiledó compartit poden passar entre 20 i 30 litres de sang al dia⁸⁶.

Per últim, tot i que en aquest punt no hi ha tant consens, pot ser que també tingui una certa importància el repartiment placentari entre els dos bessons.

1.8.1.2 Respostes adaptatives fetals

Davant de l'alteració hemodinàmica derivada del pas net de sang d'un bessó a l'altre, tots dos fetus reaccionen per compensar-ne els efectes. El coneixement d'aquestes respostes adaptatives fetals és necessari per entendre bona part dels canvis fisiopatològics inherents a la TFF. La resposta cal valorar-la de manera separada al donant i al receptor:

- El fetus donant presenta una situació d'hipovolèmia i hipoperfusió renal que condiciona l'activació de l'eix renina-angiotensina-aldosterona (RAA). Això dona lloc a l'augment de les concentracions d'angiotensina-II, que condiciona vasoconstricció placentària, reducció del flux renal i conseqüentment oligúria i oligohidramni. La hiperproducció d'aldosterona condiciona una reducció de la diüresi amb l'objectiu de mantenir la volèmia^{88,89}. Alhora, també s'incrementa la síntesi d'hormona antidiürètica (ADH), que comporta més reducció de la producció d'orina⁹⁰.
- El fetus receptor respon de manera diferent. La hipervolèmia comporta la secreció, per part del cor, de pèptid natriürètic atrial (PNA) i de pèptid natriürètic cerebral (PNC), que probablement són com a mínim co-responsables

d'incrementar la diüresi i de condicionar el polihidramni⁹¹. També ha demostrat un paper rellevant l'endotelina-1, un potent vasoconstrictor les concentracions de la qual són molt superiors al fetus donant que al receptor en cas d'una TFF⁹².

És destacable que tots els estudis referenciats mostren diferències estadísticament significatives entre els nivells plasmàtics de les diferents hormones entre els fetus donants i els receptors, diferents dels dels fetus MC que no pateixen una TFF i amb nivells a la sang materna normals en tots els casos.

Altres substàncies, com diversos factors de creixement (factor de creixement vascular endotelial (VEGF), el receptor 1 del VEGF (VEGFR-1), l'*insulin-like growth factor* (IGF)), la leptina o l'eritropoetina també han estat objecte d'algun estudi per valorar la seva implicació en la fisiopatologia de la TFF⁹³.

1.8.2 Criteris diagnòstics. Diagnòstic diferencial

Clàssicament, el diagnòstic de la TFF era postnatal ja que el coneixement de tots aquests fenòmens fisiopatològics era molt limitat. No és fins a finals dels anys 90 o principis del segle XXI que no comença a quallar la concepció hemodinàmica de la TFF. Fins aleshores, els criteris diagnòstics eren bàsicament tres: presència d'una gestació



Figura 20. *De Wikkellkinderen*

monocoriònica, diferència d'hemoglobïnèmia al naixement superior a 5 g/dL⁹⁴ entre tots dos bessons i diferència de pes al naixement de més del 20%⁹⁵. Tenint en compte aquests criteris, es poden trobar possibles casos de TFF tan antics com la referència bíblica dels bessons Jacob i Esau, ja que aquest darrer consta que va néixer vermell; o la que apareix a la pintura *De Wikkellkinderen* ("Els nens embolicats"), d'autor desconegut i datat del 1617, on apareixen dos nadons suposadament bessons embolicats amb uns sudaris i on un d'ells té la cara vermella i l'altra blanca⁹⁶ (figura 20).

A finals dels anys 80 i principis dels 90 aquests criteris es comencen a posar en entredit, principalment arran dels treballs de Danskin⁹⁷ i Fisk⁹⁸. Al primer, s'analitzen 178 gestacions gemel·lars, mono i bicoriòniques, i no es troben diferències en la proporció de casos amb diferència d'hemoglobina i diferència de pes al naixement entre unes i altres⁹⁷. Fisk fa un pas més enllà i determina l'hemoglobïnèmia fetal en 6 casos - 12 fetus- diagnosticats de TFF (amb criteris diagnòstics més propers als actuals) i tampoc no hi troba diferències significatives⁹⁸. En l'*interim* entre els criteris antics i

moderns és destacable la revisió de Blickstein, que en fa una barreja, catalogant els antics de “majors” i els moderns de “menors”⁸⁵.

Tenint en compte aquests treballs i amb el millor coneixement de la fisiopatologia, els criteris diagnòstics van anar variant i varen passar a ser sempre prenatals, basats en la presència de polihidramni al fetus receptor i d'oligoamni al fetus donant. La darrera versió dels mateixos ha estat molt recentment publicada per un grup de consens dels millors experts internacionals sobre el tema i s'exposa a la [taula 3](#)⁸¹. La generalització de l'ús d'aquests criteris o de molt similars ha estat un procés que ha requerit prop d'una dècada per anar-se implantant, al llarg dels anys 90 i principis del 2000, i com a mostra de la dificultat en el canvi es troben importants publicacions de l'any 2000 on s'utilitzen els criteris diagnòstics antics⁹⁹.

S'han de complir TOTS els criteris

- Gestació monocoriònica confirmada
- Polihidramni del receptor, amb una profunditat màxima del sac amniòtic ≥ 8 cm*
- Oligohidramni del donant, amb una profunditat màxima del sac amniòtic < 2 cm
- Bufetes urinàries discordants, marcadament distesa al receptor i molt petita o absent al donant durant la major part del temps que dura l'exploració

* Aquest és el valor de consens fins a les 20 setmanes de gestació. Entre les 21 i les 26 setmanes el punt de tall és de 8 cm als EUA i de 10 cm a Europa.

Taula 3. Criteris diagnòstics de transfusió fetofetal

Tot i que els criteris diagnòstics són força clars, hi ha una sèrie d'entitats que donen lloc a processos similars a una TFF:

- Diferència de líquid amniòtic sense complir els criteris de TFF o sense canvis de distensió vesical. Es produeixen fins en un 26% de les gestacions MC⁸³.
- Polihidramni aïllat en un dels dos bessons: causes digestives, cardiovasculars, genètiques o idiopàtiques.
- Oligohidramni aïllat en un dels dos fetus: a part de la ruptura prematura de la bossa amniòtica, caldrà pensar en una agenèsia renal o en un retard de creixement intrauterí selectiu.

D'altra banda, fóra interessant determinar al més aviat possible el risc que una gestació MC té de desenvolupar una TFF. Els dos signes ecogràfics que més s'han estudiat han estat l'absència d'anastomosis arterioarterials i la transparència nucal (TN) augmentada a l'ecografia del final del primer trimestre⁸⁴. A aquest respecte cal destacar el treball de Sebire i cols.¹⁰⁰, on estudien la TN a 303 gestacions MC a les 10-14 setmanes de gestació; hi determinen una major prevalença de TN augmentada als casos que posteriorment desenvoluparan una TFF (17.4% respecte 6.6%) amb una *ratio* de probabilitat de 3.5 (IC95% 1.9-6.2). Es postula que l'origen és una disfunció cardíaca

per hipervolemia del receptor, tot i que la majoria de casos en què detectaren una TN augmentada no varen desenvolupar TFF. I els bessons MC sense TFF presenten una prevalença de TN augmentada respecte els fetus únics.

1.8.3 Estadiatge

Atès que la TFF és conceptualment un procés dinàmic, resulta fàcil imaginar que davant d'un cas no solament cal posar-li l'etiqueta sinó també estratificar-la segons la gravetat. Quintero va proposar una classificació el 1999 que encara és vigent, i que estableix 5 graus de TFF, segons si la repercussió sobre els fetus és més lleu o més greu ([taula 4](#))¹⁰¹. Com s'hi aprecia, per a l'estadiatge és imprescindible realitzar l'estudi Döppler de l'artèria i la vena umbilicals i del ductus venós de tots dos fetus.

L'objectiu d'aquest estadiatge és uniformitzar la classificació a nivell internacional, però malauradament no existeix una correlació massa bona entre estadi al diagnòstic i pronòstic, i de fet no sempre es produeix de forma natural una progressió ascendent cap a un estadi superior (segons la sèrie de Taylor, tot i que amb pocs pacients (n=49), el 45% varen progressar a un estadi superior, mentre que el 37% varen romandre al mateix estadi i el 18% van regressar a un estadi inferior¹⁰²), si bé això sí que es considera un signe de mal pronòstic. Recentment, Rossi i D'Addario han publicat una revisió sistemàtica amb metanàlisi¹⁰³ de 5 estudis que inclouen gairebé 450 gestacions afectes de TFF amb els criteris diagnòstics moderns, estratificats segons Quintero i tractats amb làser. Troben que la supervivència global és millor en els estadis més baixos (I-II) respecte els més alts (III-IV), tot i que sense significació estadística. Però exposen moltes crítiques a l'estadiatge de Quintero: la diferència entre l'estadi I i el II pot dependre només del temps que es triga a fer l'exploració; fins a l'estadi III no es valora l'estat del receptor, ja que l'I i el II només tenen en compte el donant; i per a l'estadi IV és necessària una situació d'*hydrops*, és a dir, d'insuficiència cardíaca molt greu o fins i tot terminal, sense que aquesta s'hagi avaluat específicament en els altres estadis. Per tot plegat proposen un altre estadiatge, diferenciant donant i receptor.

Estadi	Descripció
I	Bufeta encara visible al fetus donant
II	Bufeta no visible al fetus donant
III	Estudi Döppler molt alterat a algun dels dos fetus: <ul style="list-style-type: none"> Al donant o al receptor, artèria umbilical amb un flux diastòlic absent o revertit i/o Al receptor, flux del ductus venós absent o revertit o flux pulsatiu a la vena umbilical
IV	Hydrops en algun dels dos fetus
V	Mort d'un o de tots dos fetus

Taula 4. Estadiatge de la transfusió fetofetal segons Quintero¹⁰¹

Basant-se en l'optimització de l'estudi Döppler altres investigadors han dissenyat altres estadiatges provant de millorar-ne la capacitat predictiva. Són els de Cincinnati, el del Children's Hospital of Philadelphia i el *cardiovascular profile scoring system*^{93,104,105}. Són *scores* molt interessants per a la recerca i per a la comprensió de la història natural de la malaltia, però encara sense prou evidència per al seu ús clínic generalitzat⁸¹. En tots ells resulta clau la valoració de l'estat hemodinàmic de cada fetus, mitjançant un estudi molt detallat de la funció cardiovascular i de totes les troballes hemodinàmiques associades a la TFF, com es descriurà més endavant.

1.8.4 Tractament de la transfusió fetofetal

Atesa la seva gravetat, històricament han estat molts els esforços per aplicar un tractament que millorés els resultats quant a la supervivència i quant a l'evolució a llarg termini. El tractament mèdic no és una opció, tot i que s'han fet intents amb fàrmacs com la indometacina o la digoxina^{84,106}, sense èxit. En l'actualitat es disposa de cinc possibles estratègies terapèutiques, que es discutiran a continuació:

- Conducta expectant.
- Amniodrenatges.
- Septostomia.
- Feticidi selectiu.
- Ablació amb làser de les connexions vasculars placentàries.

És evident que, per la seva pròpia naturalesa, els resultats de cadascuna d'elles són molt diferents; i que la seva aplicació depèn de molts factors, tant clínics de la pròpia malaltia com derivats de l'expertesa i les capacitats de l'equip mèdic que l'atén. A més, poden combinar-se en un mateix cas d'acord amb l'evolució i la resposta a cada tractament. Tot i que no existeix un consens absolut, les recomanacions generals més recents establertes mitjançant el consens entre els màxims experts internacionals en TFF, publicades el 2011, diuen el següent⁸¹:

- El tractament d'elecció és la coagulació fetoscòpica amb làser de les anastomosis placentàries, ja que és l'únic tractament etiològic i el que ha demostrat millors resultats perinatals i a llarg termini. A més, no té cap contraindicació formal. En el mateix sentit es pronuncien altres importants revisions¹⁰⁷.
- L'ablació amb làser seqüencial podria aportar millors resultats, però fins al moment no hi ha prou estudis per demostrar-ho.
- El tractament amb làser cal efectuar-lo entre les setmanes 15 i 26 de gestació. Fora d'aquests límits, es pot oferir en casos seleccionats.

- En cas d'una TFF en estadi I de Quintero, hi ha controvèrsia sobre si el làser ofereix millors resultats que la conducta expectant. Calen estudis aleatoritzats per a resoldre aquesta qüestió.
- El paper dels amniodrenatges seriats és pal·liatiu per perllongar la gestació i reduir el desconfort matern. Alhora, juga un paper en aquells casos de TFF diagnosticats més enllà de la setmana 26.
- Es pot optar pel feticidi selectiu quan s'aprecien malformacions greus o s'evidencien lesions cerebrals en un dels dos fetus, però no en cas de miocardiopatia o *hydrops fetalis*, ja que aquestes situacions poden tenir més d'un 50% de supervivència tractades adequadament.
- La septostomia no aporta cap benefici i per tant cal evitar-ne l'aplicació.

1.8.4.1 Conducta expectant

Per la seva pròpia naturalesa, la TFF hauria de ser una condició progressiva, és a dir que comporti una afectació cada cop més greu de tots dos fetus. No obstant, la freqüència de progressió dels casos de TFF diagnosticats en estadi I de Quintero cap a estadis posteriors no és del 100%, sinó que en cap cas sobrepassa el 50%, com s'aprecia a la [taula 5](#). Aquest fet fa que l'opció de no fer res actiu, de només seguir ecogràficament la gestació de forma periòdica cada 1-2 setmanes sigui una alternativa, com a mínim, molt plantejable. De fet, segons una enquesta a 76 centres d'arreu del món publicada al 2010, la conducta expectant era la recomanada pel 78% dels participants, i per més del 85% dels centres amb més experiència en el maneig de casos de TFF¹⁰⁸.

Autor	Any	n*	% de casos diagnosticats en estadi I**	% que progressen***	% que es mantenen estables***	% que regressen***
Taylor ¹⁰⁹	2002	14	27	31	54	15
Dickinson ¹¹⁰	2004	22	31	45.4	27.3	27.3
O'Donoghue ¹¹¹	2007	46	34.8	30.4	28.3	41.3
Wagner ¹¹²	2009	30	ND	16.7	60	23.3
Bebbington ¹¹³	2010	42	42	9.5		91.5

*Nombre de casos de TFF diagnosticats en estadi I i no tractats amb làser

**% respecte el total de casos de TFF de la sèrie

***% respecte tots els casos de TFF diagnosticats en estadi I, seguits al llarg de la gestació

ND: no disponible

Taula 5. Percentatges de progressió dels casos de TFF diagnosticats en estadi I de Quintero

Per als casos diagnosticats en estadi II o superior, l'opció de mantenir conducta expectant és a hores d'ara residual entre la comunitat mèdica internacional.

1.8.4.2 Amniodrenatges

La realització d'amniodrenatges seriats consisteix en l'extracció d'un volum important de líquid amniòtic de la bossa del bessó receptor amb l'objectiu de reduir el

risc de part prematur i per tant allargar la supervivència. A més, també pretén reduir la pressió sobre la circulació uteroplacentària i per tant millorar la perfusió dels dos fetus. Fins a l'arribada del tractament amb làser, aquesta era la principal opció terapèutica per als casos de TFF greu. En l'actualitat, però, la seva principal indicació, com s'ha dit abans, està en aquelles TFF diagnosticades més enllà de la setmana 26 i en què l'aplicació del làser resulta més que controvertida.

No hi ha consens respecte la quantitat de líquid que cal extraure o com de ràpid cal fer-ho, ni tan sols si cal associar tocolítics o antibiòtics. El risc hipotètic més important de l'aplicació d'aquesta tècnica és que la descompressió massa ràpida de l'úter comporti un despreniment precoç de la placenta, amb el consegüent risc per a la vida del fetus¹⁴. La principal sèrie publicada sobre resultats després de l'aplicació d'amniodrenatges en cas de TFF data del 2002, l'anomenat *International Amnioreduction Registry*¹⁵: sobre 223 gestacions diagnosticades de TFF abans de les 28 setmanes i tractades mitjançant amniodrenatges en 20 centres d'Europa, els EUA, Austràlia i Nova Zelanda, les principals troballes són les següents:

- Les complicacions relacionades amb el procediment foren la ruptura de membranes (6.2%), el part espontani (3.1%), la pèrdua del benestar fetal (2.2%), la mort fetal (1.7%), el despreniment de placenta (1.3%) i la corioamnionitis (0.9%).
- El 78% dels nens varen néixer vius, mentre que van sobreviure més enllà de 4 setmanes el 59.6%. En el 12% de les gestacions tots dos fetus varen morir *in utero* i la mediana d'edat gestacional al naixement fou de 29 setmanes.
- La taxa de lesions cerebrals, estudiades mitjançant ecografia transfontanel·lar, fou similar entre els donants i els receptors supervivents, resultant afectats el 25% i el 24%, respectivament. La mort intrauterina d'un dels dos fetus tampoc no feia variar significativament la taxa de lesions cerebrals.

1.8.4.3 Septostomia

La septostomia pretén comunicar ambdós sacs amniòtics amb l'objectiu d'igualar els volums de líquid amniòtic i la pressió que aquest genera sobre cadascun dels bessons. En l'actualitat el seu ús és marginal. Un estudi aleatoritzat publicat al 2005 per Moise i cols., comparant la septostomia i els amniodrenatges en 73 pacients, no va trobar diferències quant als resultats de supervivència d'un o de tots dos bessons i no va avaluar els nens a llarg termini¹⁶.

1.8.4.4 Feticidi selectiu

Quan la situació clínica d'un dels dos fetus condueix cap a la seva mort en un breu espai de temps o cap a la incapacitat greu, l'aplicació del feticidi selectiu cal valorar-la, amb l'objectiu de prevenir les conseqüències sobre l'altre fetus, com s'explicarà a l'epígraf [1.9.5 Mort fetal i conseqüències sobre el supervivent](#). Per a dur-la a terme cal realitzar la coagulació del cordó mitjançant diferents tècniques, principalment amb una pinça de cauterització bipolar, si bé també es pot utilitzar el làser o fins i tot una agulla de radiofreqüència¹¹⁷. Amb totes elles es protegeix el fetus supervivent ja que s'evita la seva exsanguinació sobre el mort en interrompre la circulació funicular d'aquest. Queden enrere tècniques no protectores per al fetus supervivent, com ara la injecció intracardíaca de substàncies tòxiques, per exemple¹¹⁸.

Una de les principals sèries publicades respecte els resultats d'aquesta tècnica correspon en part a pacients tractats al nostre hospital¹¹⁹. Sobre 80 casos consecutius, s'assolí una supervivència del 82.8%, sense diferències entre si el fetus a qui s'aplicava l'oclusió funicular era el donant o el receptor (tot i que tècnicament és més senzill fer-ho sobre el receptor ja que presenta molt més líquid amniòtic).

1.8.4.5 Ablació amb làser de les connexions vasculars placentàries

La primera referència al respecte la trobem el 1990 amb el treball de De Lia i cols.¹²⁰, on descriu amb tot detall l'aplicació del làser en tres casos de TFF per coagular per via fetoscòpica les connexions vasculars placentàries entre els dos bessons. Des d'aleshores la tècnica s'ha perfeccionat i ha esdevingut d'elecció per als casos de TFF greu, atès que és l'única que tracta la causa, ja que té com a objectiu separar les dues circulacions placentàries, és a dir, crear virtualment una gestació bicorionica, si més no funcionalment parlant. Fins arribar a determinar la seva utilitat, han estat molts els estudis que s'han dut a terme, ja sigui descrivint els resultats de l'aplicació del làser o comparant-lo amb els dels amniodrenatges, com es resumeix a la [taula 6](#).

Autor	Any	n	% fetus vius	% de gestacions amb 2 fetus vius	% de gestacions amb 1 fetus viu	% de gestacions amb cap fetus viu	Mediana EG al naixement (setmanes)	Mediana pes al naixement (g)
De Lia ¹²¹	1995	26	52.8	34.6	34.6	30.8	ND	ND
Ville ¹²²	1995	45	53.3	35.5	35.5	29	35	2098
Ville ¹²³	1998	132	62.8	36	38	26	ND	ND
De Lia ¹²⁴	1999	67	69	56.7	25.4	17.9	ND	ND
Hecher ¹²⁵	1999	73	61	42	37	21	33.7	1750 (D) 2000 (R)
Hecher ¹²⁶	2000	127	68	54	27	19	34.4	1750 (D) 2140 (R)

EG: edat de gestació; ND: no disponible; (D): donant; (R): receptor

Taula 6. Resultats dels principals estudis de gestacions MC amb TFF tractats amb làser fins l'any 2000

Respecte la comparació entre el làser i l'amniodrenatge, destaca per la seva transcendència l'estudi publicat per Senat i cols. el 2004¹²⁷. Sota l'empara del grup Eurofoetus, de què se'n parlarà més endavant (epígraf [1.8.5 Seguiment de les gestacions monocoriòniques. Projecte Eurofoetus](#)), es tracta d'un estudi aleatoritzat sobre 142 dones afectes de TFF greu. Els resultats mostren que l'aplicació del làser presenta clars avantatges sobre l'ús d'amniodrenatges:

- Gestacions amb major supervivència d'almenys un nadó als 6 mesos de vida (76% *versus* 51%).
- Major supervivència perinatal global (57% *versus* 41%).
- Major pes al naixement entre els tractats amb làser (1757 g *versus* 1359 g).
- Menor incidència de leucomalàcia periventricular quística (6% *versus* 14%).
- Major taxa de nens lliures de complicacions neurològiques als 6 mesos d'edat (52% *versus* 31%).

Altres importants treballs de disseny similar donen resultats diferents, com és el cas de l'estudi publicat al 2007 per Crombleholme i cols.¹²⁸ on participaven 16 hospitals dels EUA. No va trobar diferències respecte la supervivència als 30 dies entre els dos tractaments i fins i tot va haver de ser aturat precoçment per una tendència a la major mortalitat entre els fetus receptors tractats amb làser.

La metanàlisi de Rossi i D'Addario¹²⁹, però, acaba mostrant que els fetus afectes de TFF i tractats amb làser tenen el doble de probabilitats de sobreviure (OR 2.04, IC95% 1.52-2.76) i molt menor probabilitat de morir al naixement (OR 0.245, IC 95% 0.15-.039) i de tenir morbiditat neurològica (OR 0.207, IC95% 0.13-.034).

1.8.4.5.1 Particularitats de la tècnica

Sense voler aprofundir en excés en qüestions tècniques, val la pena fer una explicació senzilla de les principals particularitats del procediment del làser:

- **Descripció de la tècnica**¹¹⁷: se sol fer sota anestèsia local i sedació intravenosa. Ecogràficament es localitza la placenta i de forma ecoguiada s'insereix el fetoscopi (de 2-3 mm de diàmetre) a través de l'abdomen matern dins del sac amniòtic del fetus receptor. Es localitzen la membrana que divideix ambdues cavitats amniòtiques i les insercions dels cordons. Es visualitzen les connexions vasculars intraplacentàries i s'hi aplica una energia làser (de 20 a 40 watts d'un làser diode o YAG) per a coagular-les. Les anastomosis arteriovenoses apareixen com a un sol vas que parteix d'un dels fetus, que desapareix dins de la massa vascular placentària i que reapareix amb una

morfologia diferent (l'artèria és més fosca i la vena és vermella brillant) a la seva immediata proximitat. Les anastomosis arterioarterials es veuen com a vasos tortuosos que connecten les circulacions dels dos fetus a la superfície de la placenta. Al final del procediment es realitza un amniodrenatge per reduir la distensió uterina i alleujar la simptomatologia materna.

- **Ablació selectiva o no selectiva:** inicialment, l'ablació es feia de totes les connexions vasculars que s'apreciaven a la fetoscòpia. L'any 2000, Quintero va proposar limitar-la exclusivament a les anastomosis arteriovenoses, aportant resultats quant a supervivència¹³⁰. Una darrera evolució de la tècnica proposa l'ablació selectiva seqüencial, és a dir, coagular en primer lloc les anastomosis arteriovenoses i venoarterials i finalment les arterioarterials¹³¹. En definitiva, l'objectiu és separar totes dues circulacions placentàries tan bé com sigui possible per reduir al mínim les probabilitats que es reproduïxi la TFF o que apareguin altres complicacions. Els resultats de la TFF amb l'aplicació del làser es descriuen a l'epígraf [1.10.3 Resultats perinatals en relació amb la transfusió fetofetal](#).
- **Complicacions de la tècnica:**
 - *Ruptura prematura de membranes:* és sense dubte la complicació més freqüent, però els percentatges varien en funció de les sèries del 8%¹³² al 28%¹³³, en general més altes que després de la realització dels amniodrenatges.
 - *Progressió de la malaltia:* malgrat la hipotètica correcta realització de la tècnica en alguns casos la malaltia progressa. En algunes sèries és un percentatge residual (1.4% segons Habli¹³²), però pot arribar a xifres superiors fins i tot en equips experts (14% segons Robyr¹³⁴). Aquesta darrera sèrie també informa d'un 13% de casos en què la TFF s'inverteix i el fetus donant passa a ser receptor i viceversa.
 - *Twin anemia-polycythemia sequence (TAPS):* és una complicació no exclusiva del làser, i es descriurà a l'epígraf [1.9.2.3 Seqüència anèmia-policitèmia \(TAPS\)](#).
 - *Altres complicacions:* són múltiples, amb taxes d'aparició en general clarament per sota del 10%. És el cas del pas de líquid amniòtic a la cavitat peritoneal de la mare, del sagnat intraamniòtic, del sagnat vaginal, del despreniment de placenta, de la corioamnionitis, de l'aparició de bandes amniòtiques o fins i tot d'isquèmia d'òrgans o extremitats (l'anomenada *twin disruption sequence*, tot i que el seu origen potser no es troba en l'aplicació del làser sinó en fenòmens

hemodinàmics en el context d'una TFF⁷¹). La millora en la corba d'aprenentatge és un factor clau a l'hora de reduir la freqüència d'aparició de totes aquestes complicacions, així com de millorar la capacitat de cada equip a l'hora de fer-les front¹³⁵.

1.8.5 Seguiment de les gestacions monocoriòniques. Projecte Eurofoetus

Atès l'elevat percentatge de gestacions MC que presenten TFF, a més d'altres complicacions que es descriuran tot seguit, el grup de consens WAPM format per experts en TFF d'arreu del món, va establir el 2011 unes recomanacions quant al seguiment d'aquestes gestacions, que s'il·lustra a la [figura 21](#)⁸¹. La seva filosofia és que un cop s'ha fet el diagnòstic de gestació MC, cal estar molt atents a les diferències en els líquids amniòtics de tots dos fetus, actuant ràpidament i sense descuidar la valoració del creixement. En el millor dels casos, els controls ecogràfics cal fer-los cada dues setmanes.

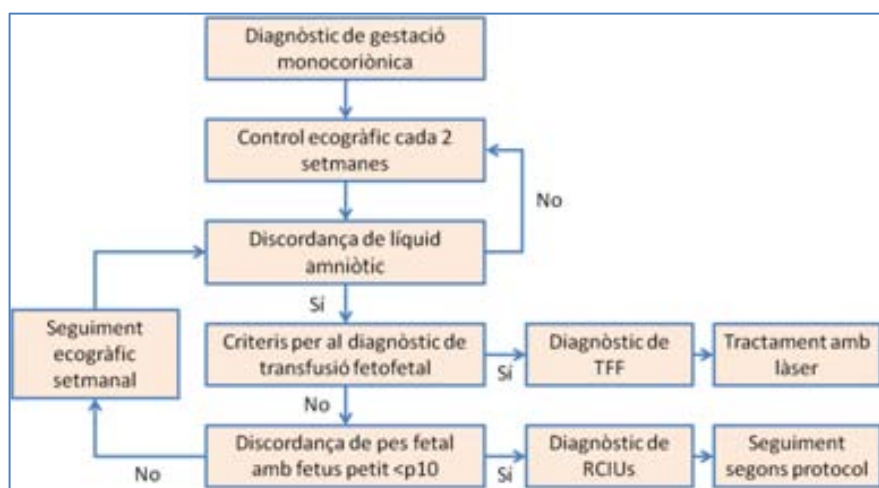


Figura 21. Esquema de seguiment de les gestacions monocoriòniques proposat pel grup de consens WAPM⁸¹
(TFF: transfusió fetofetal; RCIUs: retard de creixement intrauterí selectiu)

D'altra banda, és just esmentar el paper que una organització europea ha tingut en el seguiment de les gestacions monocoriòniques afectes de TFF. Es tracta d'**Eurofoetus** (www.eurofoetus.org), creada el 1998 com a projecte de recerca finançat per la Comissió Europea amb l'objectiu de desenvolupar els procediments endoscòpics de la unió fetoplacentària a la pràctica rutinària habitual, mitjançant la cooperació entre professionals de diferents països i la posada en marxa de projectes de recerca amb una base de dades i un registre comuns. El seu principal camp d'actuació és la TFF amb el projecte "*Twin to twin transfusion syndrome and monochorionic twinning European network*" o, en la seva versió abreujada, "*Euro-Twin-2-Twin*" (www.eurotwin2twin.org). Són múltiples les publicacions que n'han sorgit¹³⁶ i és molt important la millora en el coneixement que ha proporcionat aquest projecte, però el seu

principal paper ha estat en la comparació entre el làser i els amniodrenatges per al tractament de la TFF. Ja s'ha fet esment de les conclusions prèviament, però resulta interessant il·lustrar el diagrama de flux de pacients inclosos en l'estudi, segons reflecteix Salomon al 2010 i que es mostra a la [figura 22](#)¹³⁷.

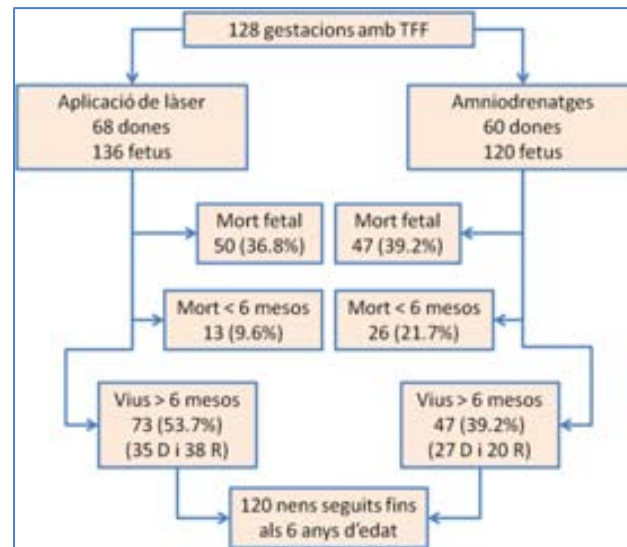


Figura 22. Diagrama de flux dels pacients inclosos dins del projecte Eurofoetus de seguiment dels casos de transfusió fetofetal (TFF)¹³⁷. (D: donants; R: receptors)

1.9 Altres complicacions de les gestacions monocoriòniques

Malgrat que per a l'anàlisi de les dades corresponent al treball de la tesi el fonamental és l'explicació amb detall de la TFF, resultaria incompleta una descripció de la monocorionicitat sense fer esment de les altres complicacions que hi estan fortament associades: retard de creixement intrauterí selectiu (RCIU), seqüència anèmia-policitemia (TAPS), bessons monoamniòtics i bessons siamesos. Altres complicacions no compatibles amb la vida, com la dels fetus acardis o els ecto- o endoparàsits, ja s'han esmentat prèviament (epígraf [1.6.2.1 Zigositat. Biologia reproductiva de l'armadillo de nou bandes](#)). Finalment es discutirà de forma general el paper que la mort fetal juga sobre el risc vital o de lesions cerebrals de l'altre bessó.

1.9.1 Retard de creixement intrauterí selectiu (RCIU)

El coneixement de l'existència dels problemes de creixement durant la vida fetal és molt antic, i també ho és que al voltant d'un 10% de les gestacions múltiples (monocoriòniques i bicoriòniques) donen lloc a bessons amb disparitat de pes¹³⁸. Però l'entitat denominada *retard de creixement intrauterí selectiu* associada només a les gestacions monocoriòniques i amb unes característiques fisiopatològiques particulars és una patologia definida al segle XXI. En general, es defineix com a l'existència en un dels bessons d'un pes inferior al percentil 10, juntament amb una diferència de pes entre els dos fetus igual o superior al 25% (calculada mitjançant la [fórmula 3](#)) i en

absència de TFF. Sobre aquests tres criteris, que són establerts mitjançant l'ús de l'ecografia fetal, cal fer alguns comentaris:

- El percentil 10 és un criteri obstètric àmpliament utilitzat en la definició general de retard de creixement intrauterí (tot i que postnatalment els pediatres utilitzem majoritàriament el percentil 3), però hi ha veus crítiques sobre si els nomogrames de creixement fetal han de ser els mateixos per als bessons respecte els fetus únics¹³⁹. A part que n'existeixen molts, hi ha qui fins i tot ha elaborat nomogrames específics per a les gestacions múltiples¹⁴⁰, que no obstant no són d'ús general.
- La diferència entre el pes d'un i altre bessó és necessària per establir el concepte de *selectiu* al RCIU. I el valor del 25% és certament una mica arbitrari, de consens, atès que és escassa l'evidència que hi doni suport respecte a altres percentatges.
- L'absència de TFF és un requisit per considerar el RCIUs com a entitat pròpia. Tanmateix, fins en un 50% dels casos totes dues complicacions coexisteixen ([figura 23](#)). Si això s'esdevé, atès que la mortalitat de la TFF és molt superior, la presa de decisions respecte el maneig obstètric es fa en relació a la TFF.

$$\text{Diferència de pes} = \frac{\text{Pes del fetus gran} - \text{Pes del fetus petit}}{\text{Pes del fetus gran}} * 100$$

Fórmula 3. Càlcul per a la diferència de pes entre dos fetus (en %)

La prevalença del RCIUs se situa al voltant del 15-25% de totes les gestacions MC, però si restem les que coexisteixen amb la TFF la prevalença com a entitat individual és d'un 10-15%¹⁴¹. Tot i que estrictament parlant també podria descriure's en una gestació bicoriònica, la fisiopatologia i les conseqüències en cas de monocorionicitat són úniques, ja que afecten tant el fetus petit com el gran.

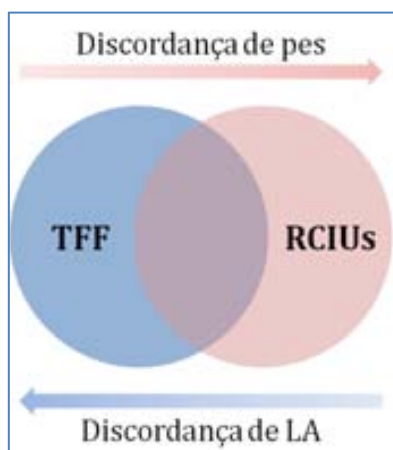


Figura 23. Representació de la relació entre la transfusió fetofetal (TFF) i el retard de creixement intrauterí selectiu (RCIUs) segons predomini la discordança de pes o de líquid amniòtic (LA)

1.9.1.1 Etiopatogènia del RCIUs. Classificació segons l'estudi Döppler de l'artèria umbilical

Com ja s'ha introduït a l'epígraf [1.7.1 Estructura de la placenta monocoriònica](#), en la base de la gènesi del RCIUs hi ha el desigual repartiment placentari entre els dos bessons. I aquest repartiment és més desigual en els casos en què l'afectació fetal és més greu¹⁴². No se sap per què es produeix, i probablement té relació amb una localització desigual dels blastòmers durant el procés de gemel·larització, amb un mal creixement de la placenta o amb alguna mena de patologia placentària¹³⁹. Tanmateix, segurament aquest fet no és suficient, sinó que les anastomosis vasculars intraplacentàries també juguen un paper molt important; es coneix que en les situacions de RCIUs les anastomosis arterioarterials es troben molt freqüentment, i tot sovint d'un diàmetre important. La seva presència en aquesta complicació de la monocorionicitat no és tant protectora com en la TFF, sinó fins i tot al contrari. Probablement són les responsables que el fetus petit sobrevisqui en moltes circumstàncies, ja que li permet ser nodrit pel fetus gran quan la seva fracció de placenta és insuficient, però d'altra banda probablement són les responsables de l'elevat risc de mort del gran en cas de mort del petit per exsanguinació massiva sobre aquest (fins al 45.5% dels casos¹⁴³), i de les lesions cerebrals isquèmiques al fetus gran per exsanguinacions puntuals en situacions de caiguda important de la tensió arterial del fetus petit. Per últim, altres factors també poden tenir part de responsabilitat en el procés del RCIUs, com la inserció anòmala del cordó (més freqüent en cas de RCIUs) i factors nutricionals (s'han demostrat concentracions superiors de leptina placentària i d'*insulin growth factor binding protein-1* –IGFPB-1– al fetus gran respecte el petit)¹³⁹.

Tenint en compte la base hemodinàmica del procés, la valoració del benestar i de l'evolució dels fetus en el context d'un RCIUs cal fer-la mitjançant un estudi Döppler. I d'acord amb això Gratacós *et al.*¹⁴⁴ van proposar una classificació de les gestacions amb RCIUs en tres tipus que ha assolit l'acceptació general i que té en compte l'anàlisi Döppler de l'artèria umbilical del fetus petit ([figura 24](#)). La manca de prou estudis fa que no es conegui la proporció exacta de cada tipus, i les poques sèries existents donen resultats dispars^{144,145,146} la qual cosa fa assumir que potser es reparteixen 1/3 dels casos cada grup. Són els següents:

- **Tipus I:** estudi Döppler de l'artèria umbilical normal. Hi ha RCIUs però no es pot demostrar l'afectació hemodinàmica del fetus petit.
- **Tipus II:** flux telediastòlic de l'artèria umbilical absent o revertit de forma constant (*absent or reversed end diastolic flow, AREDF*).

- **Tipus III:** flux telediastòlic de l'artèria umbilical absent o revertit de forma intermitent (*intermittent absent or reversed end diastolic flow, iAREDF*). Aquest patró hemodinàmic, també anomenat *cíclic*, resulta de la transmissió de l'ona de pols del fetus gran al petit a través de grans anastomosis arterioarterials, presents al 100% dels casos i que poden fer variar la perfusió del fetus petit al llarg del temps.

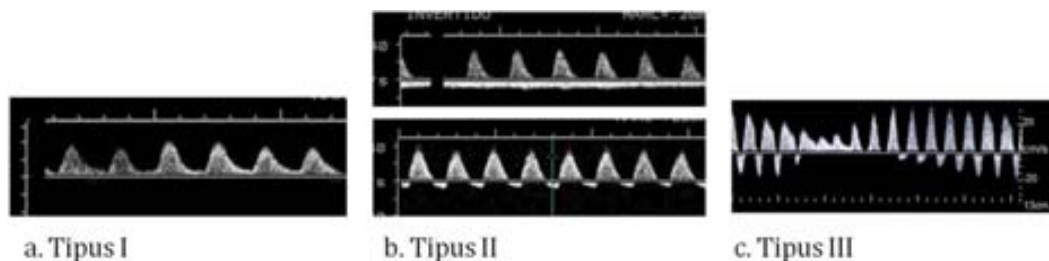


Figura 24. Tipus de retards de creixement intrauterí selectiu d'acord a l'estudi Dòppler de l'artèria umbilical del fetus petit

1.9.1.2 Evolució i tractament. Prevalença de lesions cerebrals

Els tres tipus de RCIUs permeten esperar una evolució diferent durant la gestació, i per tant són susceptibles de ser tractats prenatalment de maneres diverses¹⁴⁴. Les dades que s'exposen estan basades en molt pocs estudis, per la qual cosa cal valorar-les amb cura:

- El *tipus I* és el més benigne, atès que pràcticament mai no empitjora al llarg de la gestació i s'associa als menors percentatges de mort fetal (2.6-4.3%^{144,147}) i de lesió cerebral (0-4.3%^{144,147}). Per tant, se sol adoptar una actitud expectant amb seguiment ecogràfic estricte i part a terme o molt a prop del terme.
- Al *tipus II* l'afectació hemodinàmica fetal és constant i per tant progressiva conforme el fetus va creixent. Sense tractament s'associa a alts índexs de mort fetal del fetus petit, per la qual cosa el tractament té com a prioritat salvaguardar el benestar del fetus gran. Es pot esperar, finalitzar la gestació (la majoria de vegades per sota de les 30 setmanes de gestació) o fer l'oclusió del cordó del fetus petit per evitar exsanguinacions del gran sobre ell. També s'ha plantejat separar les dues hemiplacentes mitjançant làser, de forma similar a les TFF, però és un procediment molt més complex tècnicament i que encara no ha demostrat prou bons resultats¹⁴⁸. De tota manera, en cas de mantenir una actitud expectant s'informa d'un 3.3-14% de fetus (petits i grans) amb lesions cerebrals^{144,147,149}.
- El *tipus III* és el de més difícil predicció de l'evolució perquè la situació dels fetus pot variar de forma sobtada i inesperada, incloent la mort de tots dos fetus

i l'aparició de lesions cerebrals sobretot al fetus gran (al 19-38% dels casos^{144,147}). En aquest grup també s'ha descrit molt més freqüentment que als altres dos (30% *versus* 2.5%) un tipus de miocardiopatia hipertròfica al fetus gran similar a la dels bessons receptors d'una TFF, però per un mecanisme fisiopatològic probablement diferent; la seva evolució a mig termini sembla excel·lent¹⁴⁵. Les opcions terapèutiques són les mateixes que al tipus II, però l'aplicació del làser encara ha demostrat pitjors resultats, fins i tot amb major mortalitat que la conducta expectant¹⁵⁰. La finalització de la gestació no se sol allargar més enllà de les 32 setmanes.

Per tant, és evident que el RCIUs representa una greu amenaça per la vida i/o el benestar de tots dos fetus, amb un alt percentatge de prematuritat i de lesions cerebrals. De forma global, la sèrie més llarga informa d'un 69.3% de supervivència neonatal als fetus petits i del 81.2% als grans¹⁴³. D'altra banda, el treball amb millors resultats al respecte és el de Lopriore *et al.* al 2008, on sobre 234 nens amb RCIUs (de tots els tipus) informa de la presència d'un 3% de nadons amb lesions cerebrals greus i un 15% amb lesions cerebrals greus¹⁴⁶. Del que no informa ningú és de l'evolució a llarg termini d'aquests nens, ja que no hi ha a data d'avui cap estudi publicat que ho reculli. Un bon treball de 2009 avalua 72 nens amb RCIU als 2 anys i hi detecta un 52.8% dels mateixos amb problemes de neurodesenvolupament, però exclou específicament els nens provinents de gestacions múltiples¹⁵¹. Un altre treball més antic sobre 36 nens bessons i trigèmics nascuts amb menys de 1000 g i petits per a l'edat de gestació (PEG) mostra una major tendència (no estadísticament significativa) a problemes motors greus i una major taxa de problemes de comportament i de mal rendiment escolar entre els PEG respecte els seus bessons amb pes al naixement adequat a l'edat de gestació¹⁵².

1.9.2 Complicacions hematològiques

El pas de sang que invariablement es produeix entre els fetus en les gestacions MC també té conseqüències hematològiques, que es poden classificar en les següents situacions o entitats:

- Diferència respecte l'hemoglobinemia al naixement entre els dos bessons.
- Variacions d'hemoglobinemia, eritropoetina i metabolisme del ferro fetals.
- Seqüència anèmia-policitemia.

1.9.2.1 Diferència en l'hemoglobinemia al naixement entre els dos bessons

Com s'ha dit anteriorment, una diferència superior a 5 g/dL en l'hemoglobinemia al naixement entre dos bessons MC era un dels criteris diagnòstics clàssics de TFF. Tot i que aquest criteri ja està desterrat, sí que és d'interès la valoració

d'aquesta diferència, atès que és relativament freqüent trobar-la en la pràctica diària. La seva prevalença és desconeguda ja que no hi ha estudis poblacionals, però dades extretes de dos importants treballs la situen al voltant del 2%^{153,154}. Segons Lopriore, però, la presència d'aquesta diferència de forma significativament més freqüent als bessons MC (sense TFF) respecte els BC només es produeix no al naixement sinó als dos dies de vida, potser després d'assolir l'equilibri entre els espais intravascular i extravascular, amb percentatges del 27% *versus* el 4%, respectivament¹⁵⁴. Aquesta absència de diferència al naixement entre bessons MC i BC també la troben altres autors amb estudis de disseny diferent¹⁵⁵.

La diferència en l'hemoglobinemà al naixement >5 g/dL en els bessons MC sense TFF crònica es podria anomenar **transfusió fetofetal aguda**, i s'explicaria fisiopatològicament per les contraccions uterines o canvis en la posició dels fetus en presència d'anastomosis superficials, arterioarterials o venovenoses, en nombre i/o diàmetre suficientment gran. Aquesta entitat no té criteris diagnòstics, però per poder-s'hi referir cal excloure, a més de la TFF crònica, la TFF aguda *perimortem* i la seqüència anèmia-policitemia, de què es parlarà més endavant (epígraf [1.9.2.3 Seqüència anèmia-policitemia \(TAPS\)](#)). Tampoc no hi ha consens respecte de si el bessó amb l'hemoglobinemà més baixa és el primer o el segon, ja que diferents estudis donen dades contràries^{154,156}, ni tampoc si és més freqüent al bessó més petit o al més gran¹⁵⁷.

1.9.2.2 Variacions d'hemoglobinemà, eritropoetina i metabolisme del ferro fetals

Els estudis fetals sobre les diferències hematològiques entre els dos fetus són molt complexos, ja que impliquen la pràctica d'una funiculocentesi, tècnica complexa, inhabitual i amb una elevada morbiditat. Per tant, les dades al respecte són escasses. Carroll i cols. publicaren al 1997 un treball sobre 5 casos propis i repassaren les dades de cinc estudis més fins al 1995 amb un total de 27 casos¹⁵⁸. Tots ells complien criteris ecogràfics de TFF, però no detectaren diferències significatives en l'hemoglobinemà entre els dos fetus.

Per altra banda, al 2001, Bajoria i cols. publicaren les dades de sengles estudis sobre 21 i 22 gestacions MC (amb i sense TFF) on estudiaren la concentració d'eritropoetina (Epo) i el metabolisme del ferro. Concloueren que la concentració d'Epo, que no travessa la placenta i per tant és de producció fetal exclusiva, era similar a donants i receptors en cas de TFF, però superior a la dels fetus MC sense TFF¹⁵⁹ (aquesta troballa no es confirma en d'altres estudis, on l'Epo és major als donants¹⁶⁰). Respecte el metabolisme del ferro, Bajoria demostrà que la concentració de ferritina era

superior als receptors que als donants, però igual a la dels fetus sense TFF (i per tant era més baixa del normal als donants)¹⁶¹. Tot plegat és un camp on encara cal més investigació per poder donar dades potents.

1.9.2.3 Seqüència anèmia-policitèmia (TAPS)

L'any 2007 Lopriore i col·laboradors varen definir la seqüència anèmia-policitèmia d'origen prenatal en absència de la seqüència oligohidramni-polihihidramni¹⁶² i la van denominar amb les sigles angleses TAPS (*Twin Anemia-Polycythemia Sequence*). El seu origen està en la presència de petites anastomosis placentàries (fins i tot menors d'1 mm de diàmetre), capaces de generar un flux de sang net d'un bessó a l'altre però de forma molt lenta, i per tant condicionant la seqüència anèmia-policitèmia però no els efectes hemodinàmics de la TFF. Típicament les placentes en casos de TAPS no tenen anastomosis arterioarterials i tenen menys anastomosis arteriovenoses i més petites. Està descrita després de tractar una TFF típica (2-13% dels casos^{163,164}) i també de forma espontània (3-5% de les gestacions monocoriòniques^{165,166}). En cas que es produeixi després d'una TFF, l'antic fetus donant sol ser el policitèmic i l'antic receptor, l'anèmic. Des d'aleshores el mateix grup ha publicat diversos treballs amb els criteris diagnòstics pre i postnatsals ([taula 7](#))^{167,168}. Val a dir que per al diagnòstic cal que *no hi hagi* TFF.

Críteris prenatals	Críteris postnatals
Velocitat pic a l'artèria cerebral mitja > 1.5 MoM al donant	Diferència en l'Hb al naixement entre els dos bessons > 8 g/dL i almenys un dels següents fets: - <i>Ratio</i> del recompte de reticulòcits >1.7 (reticulòcits del bessó anèmic dividits entre els reticulòcits del bessó policitèmic) -Placenta només amb anastomosis vasculars petites (< 1 mm de diàmetre)
Velocitat pic a l'artèria cerebral mitja <1.0 MoM al receptor	

MoM: Multiples of the Median (múltiples de la mediana)

Taula 7. Críteris diagnòstics de la seqüència anèmia policitèmia o TAPS (*Twin Anemia-Polycythemia Sequence*)

El tractament d'aquesta complicació no està clar, ja que es pot mantenir una actitud expectant¹⁶⁹, es poden fer transfusions fetals o fins i tot es pot aplicar el làser, però és una tècnica molt més complexa que en cas d'una TFF. El pronòstic a curt termini sembla favorable, amb una elevada supervivència sense seqüeles (llevat d'alguns casos aïllats de publicació molt recent¹⁷⁰), però no hi ha dades a llarg termini¹⁵³.

1.9.3 Bessons monoamniòtics

Com s'ha dit anteriorment, la incidència de les gestacions monocoriòniques monoamniòtiques (MC-MA) és molt baixa, al voltant d'1 de cada 10000 gestacions, però són casos d'alt risc que un article de principis dels 90 les definí al títol com *“the*

*most precarious of twin pregnancies*¹⁷¹. Això s'esdevé pel fet que presenten algunes particularitats respecte les MC-BA que mereixen ser repassades en les següents línies. Com a curiositat, val a dir que al voltant de 2/3 de les gestacions MC-MA són de fetus de sexe femení.

1.9.3.1 Característiques placentàries i funiculars. Morbiditat i mortalitat perinatal

Evidentment, les gestacions MC-MA tenen una sola placenta amb un sol amni i un sol còrion. Els cordons umbilicals de tots dos bessons, típicament, estan inserits molt a prop l'un de l'altre, i la prevalença d'insercions anòmales, marginal o velamentosa, varia segons els diferents autors, des del 0-4%^{172,173} al 33%¹⁷⁴. En el que sí hi ha acord és en la presència virtualment constant d'anastomosis vasculars intraplacentàries, especialment arterioarterials (gairebé al 100% dels casos), però també arteriovenoses (al voltant del 90%) i venovenoses (un 43% dels casos), i a més, en general, diverses de cada tipus. El nombre total d'anastomosis és superior que en les gestacions biamniòtiques, especialment respecte les arterioarterials; aquest darrer fet podria explicar que la presència de **transfusió fetofetal** és menys freqüent en el cas de les gestacions MC-MA¹⁷⁵. Segons els principals treballs al respecte, els publicats per Hack i col·laboradors^{172,176}, la prevalença de TFF entre les gestacions MC-MA va del 2 al 6%.

El fet diferencial més característic i transcendent de les gestacions MC-MA és, sense cap mena de dubte, la possibilitat **d'entrecreuament o entortolligament dels cordons umbilicals** dels dos bessons. La curta distància d'inserció entre ells fa que es puguin entrellaçar amb molta facilitat; virtualment, té lloc a totes les gestacions MC-MA i probablement això comença al primer trimestre, però el màxim risc s'esdevé a partir del segon, quan l'entortolligament pot ser ferm i arribar a comprometre el flux placentofetal de tots dos fetus fins a provocar-ne la doble mort¹⁷⁷. A aquest respecte, la **mortalitat perinatal** associada a les gestacions MC-MA és la més alta de tots els tipus de gestacions. Segons les majors sèries publicades fins al moment, les pèrdues gestacionals >20 setmanes i fins als 28 dies de vida arriben al 15-23.3% dels fetus^{176,178,179}.

Aquestes xifres varien a la baixa si s'exclouen els casos de **malformacions congènites** letals. Perquè a les gestacions MC-MA les anomalies congènites també són més prevalents que a qualsevol altre tipus de gestació. Així, de mitjana, presenten algun tipus de malformació congènita fins al 28% dels fetus procedents de gestacions MC-MA, mentre que aquest percentatge entre els MC-BA no supera en cap cas el 10%¹⁷⁴. Entre els defectes descrits, els cardíacs i els cerebrals són els més prevalents, fins al 4 i

5%, respectivament¹⁷⁶. L'origen de les mateixes és desconegut, però es postula que pot estar relacionat amb la divisió tardana del zigot/mòrula i/o amb disbalanços circulatoris a través dels vasos placentaris.

D'altra banda, és molt probable que compressions intermitents dels cordons tinguin lloc en la majoria de les gestacions MC-MA, i potser aquest fet es pot associar amb la major **morbiditat neurològica** que sembla que presenten. A aquest respecte les referències bibliogràfiques són escasses, i també manquen estudis a llarg termini. El treball de Hack i cols. anteriorment citat xifra en un 5% la prevalença de lesions cerebrals greus entre els bessons monoamniòtics¹⁷⁶.

1.9.3.2 Maneig perinatal de les gestacions monocorioniques-monoamniòtiques

D'acord amb el que s'acaba d'exposar, sorgeix el dubte de si el maneig perinatal de les gestacions MC-MA ha de igual que el de les MC-BA. I tot i que no es farà una àmplia discussió al respecte, sí val la pena esmentar que les últimes recomanacions estableixen avantatges al fet de finalitzar aquestes gestacions electivament i per cesària a les 32 setmanes. Prèviament sembla aportar beneficis quant als resultats perinatals dur a terme un monitoratge ecogràfic molt proper de la situació dels fetus a partir de les 24 setmanes, fins i tot amb ingrés hospitalari de les gestants^{174,179,180,181}. La justificació fonamental d'aquestes recomanacions rau en la major mortalitat perinatal més enllà de les 32 setmanes en relació amb l'entortolligament dels cordons umbilicals.

1.9.4 Bessons units o siamesos

L'existència de bessons units o siamesos es coneix des del començament de la història humana. No és un fet exclusiu de la raça humana, ja que existeixen casos entre altres mamífers (vaques, rates, porcs, gats i primats) i en altres animals (rèptils, peixos i ocells)¹⁸². El primer exemple humà el trobem en una petita estàtua del 6è mil·lenni AC, "Les germanes Catalhoyuk", en un museu d'Ankara, la capital de Turquia. D'aleshores ençà n'hi ha més referències iconogràfiques, però el primer cas ben descrit és el de les donzelles de Biddenden (Mary i Eliza Chulkhurst), una localitat 85 km al sud-est de Londres ([figura 25](#), aconseguida de ref.¹⁸³), que daten del 1100. El primer cas de separació amb èxit fou publicat al 1689 per Koenig i dut a terme pel cirurgià Dr. Johannes Fatio a Basilea, Suïssa¹⁸⁴.



Figura 25. Donzelles siameses de Biddenden¹⁸³

La seva prevalença varia força segons les sèries. Un treball molt recent estudia totes les principals sèries mundials al respecte¹⁸⁵: s'hi analitzen 383 parelles de bessons siamesos sobre un total de 26,138,837 naixements, procedents d'estudis d'arreu del món i dels cinc continents. La prevalença global és d'1.47 casos per cada 100,000 naixements, si bé varia entre 0.08 i 3.22. Espanya hi està representada amb un estudi epidemiològic publicat el 2009 i que inclou els casos entre 1976 i 2006, on es determina una prevalença de 0.78 casos per 100,000 naixements, o el que és el mateix, un cas per cada 151,500 naixements¹⁸⁶.

La prevalença de bessons siamesos és superior entre el sexe femení, amb una *ratio* aproximada de 2:1. En ells és molt més freqüent l'aparició de malformacions congènites, fins al 63.2% dels casos en la major sèrie publicada, tot i que en moltes ocasions no es disposa d'aquesta dada¹⁸⁵. Evidentment, el diagnòstic és gairebé sempre prenatal, on la presència de polihidramni és un fet molt habitual (>50%)¹⁸⁷.

També cal fer esment de la classificació dels bessons siamesos. El fet que la determina és la part del cos que els uneix, com queda resumit a la [taula 8](#). La major prevalença correspon als toracòpags, al voltant del 40% dels casos^{182,184,185}. Per últim, val a dir que les principals sèries tenen aproximadament un 80% de supervivència quan la separació es realitza de forma planejada, i només d'un 10-30% si es fa de forma urgent¹⁸⁴. La valoració ètica en cada cas ha de determinar la necessitat i viabilitat de l'intent de separació¹⁸⁸.

Tipus	Estructures que comparteixen
Toracòpags	Units cara a cara des de la part superior del tòrax fins la part superior de l'abdomen i gairebé sempre inclou el cor, el pericardi i/o el fetge
Omfalòpags	La fusió inclou la regió umbilical, gairebé sempre inclou el fetge i en 1/3 dels casos el budell
Cefalòpags	Dues cares unides des de la part superior del cap fins al melic
Pigòpags	Units dorsalment, compartint l'àrea perineal i sacrococígia, amb un anus però generalment dos rectes
Isquiòpags	Units per la pelvis, en general comparteixen part del tracte genitourinari
Craniòpags	Units pel crani i compartint meninges, però menys freqüentment el cervell
Paràpags	Units lateralment i compartint la pelvis. Poden presentar dos tòraxs, un tronc i dos caps o un tronc, un cap i dues cares
Raquípags	Units dorsalment, compartint la columna vertebral dorsolumbar i en ocasions la cervical i l'os occipital
Paràsits	Part d'un fetus dins l'altre fetus

Taula 8. Tipus de bessons units o siamesos segons les estructures que comparteixen

1.9.5 Mort fetal i conseqüències sobre el supervivent

La complicació més dramàtica de les gestacions múltiples en general, però molt especialment de les MC, és la mort intrauterina d'un o dels dos fetus. És especialment important la mort de només un dels fetus, atès que cal avaluar també les conseqüències

sobre el supervivent. Aquest fet s'esdevé, al llarg de tota la gestació, fins en un 6% dels casos¹⁸⁹. Sembla que el risc per al supervivent és mínim si la mort de l'altre fetus es produeix durant el primer trimestre, si bé hi ha una certa controvèrsia al respecte (veure epígraf [1.6.2 Biologia de les gestacions múltiples. Síndrome del bessó evanescent](#)).

Les causes que poden condicionar la mort intrauterina d'un dels dos fetus són variades, segons s'exposa a la [taula 9](#). Tots són processos coneguts, però cal incidir en el darrer, el d'origen idiopàtic i per tant inesperat de la mort d'un dels dos fetus. A aquest respecte, Barigye i cols. publicaren el 2005 un estudi retrospectiu sobre 151 casos de gestacions MC no complicades, amb seguiment ecogràfic bisetmanal a partir de la setmana 24¹⁹⁰. Hi trobaren 10 morts fetals *inesperades* (3 dobles i 4 úniques), és a dir, una taxa del 4.6% de les gestacions, de les quals només en dos casos s'esclarí la causa després de la necròpsia (TFF). Van establir un risc prospectiu de mort fetal del 3.3% dels fetus fins a les 30 setmanes i del 2.5-2.9% a partir de llavors.

Infecció intrauterina
Cromosomopatia
Malformacions congènites
Transfusió fetofetal
Retard de creixement intrauterí selectiu
Problemes funiculars
Trombocitopènia materna
Causa desconeguda

Taula 9. Causes de mort intrauterina d'un fetus en les gestacions múltiples

A part del bessó que mor *in utero*, és de gran interès estudiar com afecta aquest fet a l'altre bessó. Les conseqüències més importants són bàsicament dues: la seva mort i la presència de lesions neurològiques. Tot i que històricament s'han establert diferents teories fisiopatològiques per explicar aquestes conseqüències, en l'actualitat només té credibilitat l'origen hemodinàmic del procés, en forma d'exsanguinació del fetus viu sobre el mort, com exposà per primer cop Fusi a principis dels anys 1990¹⁹¹, a través de les connexions vasculars intraplacentàries, en especial de les arterioarterials¹⁹². Altres teories, com el pas de material tromboembòlic del mort al viu o la gènesi de coagulació intravascular disseminada, no tenen cap base sòlida per ser defensades.

Són múltiples les referències bibliogràfiques, en general d'un o pocs casos clínics, que expliquen la presència de lesions cerebrals al bessó supervivent^{193,194,195,196}. El tipus de lesió és variat, però principalment es tracta de lesions hipòxiques-isquèmiques de la substància blanca, lesions hemorràgiques o lesions secundàries a

disrupcions vasculares (defectes del tub neural, reducció d'extremitats o hipoplàsia del nervi òptic)¹⁸⁹. Un estudi de 1986 sobre 53 casos de la literatura exposava que aquestes apareixien al 72% dels bessons supervivents (a més d'un 19% de lesions gastrointestinals, un 15% renals i un 8% pulmonars), amb només un 29% de nens amb un neurodesenvolupament normal¹⁹⁷. Els estudis de Pharoah i col·laboradors sobre una gran població de bessons se centren a demostrar la major prevalença de paràlisi cerebral entre els supervivents, en especial entre els d'igual sexe respecte els de sexe diferent (no diferencien entre MC i BC). Així, determinen una taxa de paràlisi cerebral de 95/1000 entre els bessons supervivents del mateix sexe que el mort i de 29/1000 entre els de sexe diferent¹⁹⁸. I fins i tot amplien l'estudi en cas de mort neonatal o infantil, no solament fetal, amb resultats similars, però en aquest cas sense diferència estadísticament significativa¹⁹⁹. En la seva ampliació de l'estudi a dades de 12 anys (1981-1992), les dades es confirmen, però les diferències tampoc no assoleixen una significació estadística²⁰⁰. Les dades més importants respecte les conseqüències de la mort d'un fetus sobre el seu bessó les aporten Ong i cols. mitjançant una amplíssima revisió sistemàtica, segons s'exposa a la [taula 10](#). S'hi evidencia que el risc de mort i de lesions neurològiques és elevat (però no tant com a l'estudi de Szymonowicz de 1986) i clarament superior als bessons MC respecte els BC²⁰¹.

	Bessons monocoriònics	Bessons bicoriònics	Odds ratio (IC 95%)
Mort de l'altre bessó	12%	4%	6.04 (1.84-19.87)
Lesions neurològiques	18%	1%	4.07 (1.32-12.51)
Prematuritat	68%	57%	1.91 (0.7-5.21)

Taula 10. Risc de mort, de lesions cerebrals i de prematuritat després de la mort intrauterina d'un dels dos fetus en una gestació gemel·lar²⁰¹

1.10 Resultats perinatals de les gestacions múltiples

El desenvolupament d'aquest epígraf és certament complex, ja que les múltiples referències bibliogràfiques respecte els resultats perinatals de les gestacions múltiples tot sovint barregen diferents criteris per a classificar-los. No obstant, per intentar simplificar-ne la lectura, facilitar-ne la intel·ligibilitat i poder-ho relacionar amb el disseny de la tesi, s'explicaran fent referència a tres conjunts de població: els bessons en general, els bessons monocoriònics respecte els bicoriònics i els bessons monocoriònics afectes de transfusió fetofetal. Tot i que és evident, són conjunts inclosos els uns dins els altres però asimètrics en volum ([figura 26](#)), de tal manera que, per exemple, els resultats del grup menys nombrós, el dels nens afectes de TFF, afecten de forma molt important sobre els resultats dels MC i sobre els resultats generals respecte els dels fetus únics, que són els que en general s'utilitzen per determinar la prevalença de la

població general. I discernir el pes relatiu de cada grup en els resultats generals no sempre és senzill.

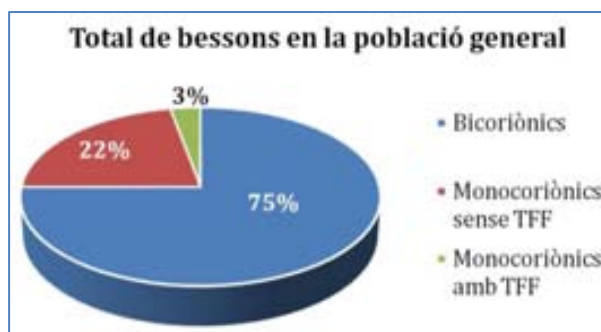


Figura 26. Proporcions dels diferents tipus de bessons

1.10.1 Resultats perinatals generals. Supervivència i lesions cerebrals

La descripció dels resultats perinatals generals dels bessons respecte els fetus únics ha estat objecte de múltiples treballs poblacionals. Clàssicament s'ha relacionat els bessons amb unes majors morbiditat i mortalitat perinatals, però això és cert bàsicament perquè les gestacions múltiples més freqüentment finalitzen prematurament; i és la prematuritat la responsable de justificar aquestes estadístiques desfavorables. Tanmateix, com es veurà a continuació, aparellats per edats de gestació els bessons no tenen pitjors resultats perinatals respecte els fetus únics. Malauradament, les dades que es presentaran no són del nostre àmbit, atès que a Catalunya l'IDESCAT (Institut d'Estadística de Catalunya) només proporciona la mortalitat perinatal global, però no separa bessons i fetus únics (figura 27). Cal, per tant, accedir a treballs de grups europeus, americans, australians i israelians, principalment. Una altra font d'informació útil són els estudis que comparen els fruits de gestacions úniques o múltiples per TRA entre ells o respecte els espontanis.



Figura 27. Taxa de mortalitat perinatal a Catalunya (a partir de les 22 setmanes de gestació, taxa per cada 1,000 gestacions - Font: IDESCAT)

Per parlar de la mortalitat perinatal relacionant-la amb la gemel·laritat cal referir-se en primer lloc al treball de Kiley sobre tots els bessons nascuts a la ciutat de Nova York entre 1978 i 1984 (per tant, abans de l'eclosió de les TRA)²⁰². Sobre prop de 7,500,000 naixements i més de 16,000 bessons, s'assoleix una taxa de mortalitat perinatal 4 cops superior entre els bessons i 8 cops superior entre els trigèmics respecte

les nens únics ([taula 11](#)). Tanmateix, quan es comparen les dades estratificades segons el pes al naixement, el risc relatiu (RR) de mortalitat neonatal dels bessons respecte els nadons únics només és superior en els de pes al naixement >3000 g, mentre que en els altres grups de pes és molt similar o fins i tot inferior (entre 1251 i 2500 g) ([figura 28](#)).

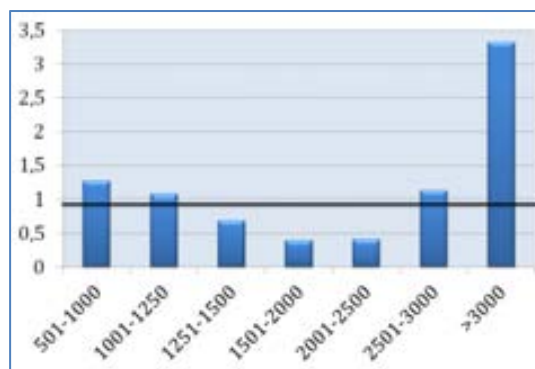


Figura 28. Risc relatiu de mortalitat neonatal dels bessons respecte els fetus únics en relació al pes al naixement (g) a Nova York entre 1978 i 1984²⁰²

	Naixements	Taxa mortalitat perinatal†	RR (IC 95%)	Taxa mortalitat neonatal‡	RR (IC 95%)
Únics	746792	18.7	1	8.2	1
Bessons	16378	78.7	4.22 (4-4.46)	51.2	6.25 (5.82-6.71)
Trigèmins	453	161.1	8.64 (7-10.66)	124.4	15.19 (11.82-19.52)

†Per 1000 gestacions; ‡Per 1000 nascuts vius; RR: risc relatiu; IC: interval de confiança

Taula 11. Taxa de mortalitat perinatal i neonatal de bessons i trigèmins respecte fetus únics a la ciutat de Nova York entre 1978 i 1984²⁰²

Aquestes troballes es confirmen en tot d'estudis posteriors de diferents parts del món, que s'exposen cronològicament per data de publicació:

- El treball de Kilpatrick *et al.*²⁰³ a San Francisco entre 1976 i 1993 sobre nadons de 30 o més setmanes de gestació mostren resultats similars, amb una mortalitat perinatal de 56/1000 nascuts vius entre els fetus únics i de 26/1000 nascuts vius entre els bessons, diferència estadísticament significativa.
- Un gran estudi sobre tota la població dels Estats Units en dos períodes, 1985-88 i 1995-98, fou publicat per Alexander *et al.*²⁰⁴ al 2005. Com és d'esperar, les taxes de mortalitat fetal i neonatal als dos períodes són clarament superiors entre els bessons respecte els fetus únics ([taula 12](#)). Però de nou, quan s'estratifica per edat de gestació, aquesta relació no solament no es confirma sinó que fins i tot s'inverteix per a tots els prematurs ([figura 29](#)).

		1985-88	1995-98
Mortalitat fetal	Únics	7.17	6.45
	Bessons	25.74	19.95
Mortalitat neonatal	Únics	5.54	4.01
	Bessons	39.32	25.66

Taula 12: Taxes de mortalitat fetal (per cada 1000 gestacions) i neonatal (per cada 1000 nascuts vius) als Estats Units de bessons i fetus únics als períodes de 1985-88 i 1995-98²⁰⁴

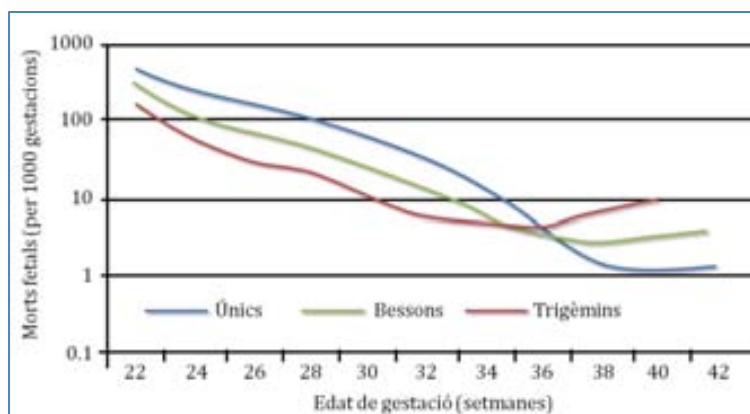


Figura 29. Mortalitat fetal segons l'edat de gestació en fetus únics, bessons i trigèmins segons el treball d'Alexander²⁰⁴

- Altres treballs centren l'anàlisi en la població dels prematurs. És el cas de l'article de Ray i Platt²⁰⁵ sobre nounats menors de 30 setmanes de gestació a una zona del Regne Unit entre 1998 i 2005. Hi troben una taxa de mortalitat neonatal per cada 1000 nadons nascuts vius només significativament superior dels bessons respecte els únics entre 23 i 25 setmanes (OR 2.04, IC 95% 1.37-3.02), mentre que no detecten cap diferència entre les 26 i les 29 setmanes entre els dos grups.
- Al 2010, Garg *et al.*²⁰⁶ publicaren les dades corresponents als prematurs menors de 32 setmanes nascuts a dues zones d'Austràlia entre 1994 i 2005. Les seves investigacions van més enllà de la mortalitat, i exposen dades molt interessants (taula 13). Pràcticament no hi ha diferències estadísticament significatives entre nounats únics, bessons i trigèmins respecte cap de les patologies associades i, mitjançant el model de regressió logística multivariable, quant a la mortalitat la pluralitat no és un factor de risc. Aquesta afirmació va en la mateixa línia que la dels estudis de Shinwell²⁰⁷ i Donovan²⁰⁸ sobre les poblacions de nadons prematurs d'Israel i els Estats Units, respectivament, publicats anteriorment.

	Únics	Bessons	Trigèmins
Nombre de nadons	7304	2444	320
Anomalies congènites	8	6.3	7.2
Surfactant	51.2	50.1	47.5
Displàsia broncopulmonar	17	15*	17.5
HIV graus 3 o 4	6.4	6.2	6.4
Enterocolitis necrosant	6.2	5.9	5
ROP 3 o 4	5.7	6.2	4.7
Persistència del conducte arteriós	1.7	2.2	3.4*
Mortalitat			
22-27 setmanes	28.8	32.5	27
28-31 setmanes	5.9	4.5*	2*
Total	13.1	12.9	7.8*

*: odds ratio >1 o <1 i significativa; HIV: hemorràgia intraventricular; ROP: retinopatia de la prematuritat

Taula 13. Resultats perinatals de fetus únics, bessons i trigèmins prematurs a Austràlia, segons el treball de Garg *et al.*²⁰⁶ (excepte el nombre de nens, les dades es donen en % del total respecte el seu grup)

- Un dels treballs més recents és el de Petit i cols.²⁰⁹ sobre la població de Flandes entre 1998 i 2005, on analitzen les dades de 22,272 nadons bessons i els aparellen per edat de gestació amb 22,228 nadons únics. Troben diferències estadísticament significatives entre uns i altres respecte la taxa de malformacions congènites (menor entre els bessons, 3.5% respecte 4.5%) i la mortalitat fetal per sota de les 37 setmanes de gestació, també inferior entre els bessons.
- Per últim, són moltíssims els treballs respecte els resultats perinatals després de l'aplicació de les TRA, però no és l'objectiu de la present tesi fer-ne una descripció detallada. Sí que val la pena citar la metanàlisi de Rossi i D'Addario²¹⁰ comparant els resultats de bessons concebuts espontàniament i els concebuts després de l'aplicació d'alguna TRA. Troben discretament més freqüent la taxa de prematuritat al grup de les TRA, així com la de la mortalitat perinatal. Aproximadament en la mateixa línia es pronuncien Helmerhost *et al.*²¹¹ qui mitjançant una revisió sistemàtica comparen els resultats perinatals dels fetus únics i dels bessons espontanis i concebuts mitjançant TRA: detecten una major mortalitat perinatal en el grup dels qui es varen aplicar TRA; però només als fetus únics, ja que en els bessons aquesta taxa és fins i tot una mica inferior al grup de les TRA respecte els espontanis.

La informació disponible respecte les lesions cerebrals en relació a les gestacions múltiples de forma general és força escassa. De fet, la majoria de treballs fan referència a l'article del 1990 de Bejar *et al.*²¹² que estudia mitjançant ecografia transfontanel·lar 101 nadons bessons i trigèmins de menys de 36 setmanes. Informen d'un 13.9% de nens amb lesions de la substància blanca d'origen prenatal, valor que no troben significativament diferent del d'una cohort similar però de nens únics publicats pel mateix grup (8.8%). Sí que determinen (dada a què posteriorment s'hi refereixen multitud de treballs) que als monocoriònics la prevalença de lesions cerebrals és del 30%, significativament diferent de la dels nadons únics i de la dels bicoriònics. Al següent epígraf això s'analitzarà amb més detall.

A tall d'anècdota, val la pena citar el treball d'Ulfig *et al.*²¹³, on sobre cinc cervells de fetus bessons prematurs (24 a 27 setmanes) hi estudien el grau de mielinització, i arriben a la conclusió que hi ha una alteració en la formació de la mielina que atribueixen a una nutrició insuficient relacionada amb la gestació múltiple, ja que no la troben als fetus únics ni a un dels fetus receptor d'una TFF. Aquesta mena d'estudis no té rèpliques posteriors i per tant queda un camp obert d'estudi al respecte.

1.10.2 Resultats perinatals en relació a la corionicitat

El paper de la corionicitat sobre els resultats perinatals és un tema d'estudi recent i certament la bibliografia al respecte correspon a l'actual segle, amb només uns pocs articles de finals dels anys 1990 (tot i que no es poden obviar les interessants revisions publicades el 1973 a NEJM per part de Benirschke i Kim, on també apareixen dades respecte la corionicitat i la seva mortalitat perinatal^{214,215}). Les dades que se'n desprenen es refereixen fonamentalment a la mortalitat, a la taxa de prematuritat i al pes al naixement, però alguns treballs més complets inclouen dades respecte aspectes més diversos de la morbiditat neonatal.

Respecte la mortalitat perinatal, cal esmentar en primer lloc el treball publicat per Sebire i cols. el 1997²¹⁶. Sobre 486 gestacions (22% MC i 78% BC) estudiades des de les 10-14 setmanes, troben la pèrdua d'almenys un fetus o nounat al 17.6% de les MC i al 5.4% de les BC; i aquesta gran diferència es forja sobretot abans de les 24 setmanes de gestació, amb una taxa de pèrdua d'almenys un fetus del 12.5% a les gestacions MC i del 2.5% a les BC; més enllà de les 24 setmanes de gestació, aquestes xifres són del 4.9% a les MC i del 2.8% a les BC, diferència estadísticament no significativa. Aquest treball també troba diferències estadísticament significatives a les medianes de les edats de gestació i dels pesos al naixement entre els dos grups, però no en els percentatges de prematuritat ni de discordança de pes.

D'ençà d'aquest article, altres autors han treballat el mateix tema, com queda recollit a la [taula 14](#). Una revisió publicada el 2001 establia que la mortalitat perinatal dels bessons MC és el doble de la dels BC i 4 cops superior a la dels fetus únics. No obstant, analitzant tots els treballs més recents, es desprèn, com a dada general, que actualment *la mortalitat perinatal de les gestacions MC és entre 3 i 5 cops més alta que les BC*, però que és difícil establir una taxa mitjana de mortalitat perinatal atès que les dades són força variades i no sempre es defineixen de la mateixa manera.

D'altra banda, diversos autors coincideixen a assenyalar que la monocorionicitat és un factor de risc de mortalitat perinatal atès que inclou els casos de TFF i de RCIUs, ja que les gestacions monocorioniques no complicades (bàsicament sense TFF i sense RCIUs) presenten les mateixes xifres de mortalitat i morbiditat que les gestacions bicorioniques²¹⁷.

Respecte la presència de lesions cerebrals, com s'aprecia a la taula 14, la informació és escassa, ja que la majoria de treballs que comparen dues cohorts de gestacions MC i BC no analitzen amb detall aquest ítem; per tant, els percentatges entre els diferents estudis no són comparables. L'únic treball que té aquest fet com a objectiu

principal és el publicat per Adegbite i cols²²¹. Sobre una població de 311 lactants procedents de gestacions MC i BC, hi determina una taxa global de lesions cerebrals diagnosticades mitjançant ecografia transfontanel·lar del 24% (10% hemorràgiques i 14% de substància blanca). Troben diferències significatives entre MC i BC, amb taxes del 34% i del 14% respectivament, però aquestes diferències en fonamenten en les lesions de la substància blanca (25% als MC i 4% als BC), ja que la presència de lesions hemorràgiques és igual de freqüent entre els dos grups (9% als MC, 10% als BC). Després de l'anàlisi multivariant, determinen que els factors de risc per a la presència de lesions cerebrals són la TFF, la discordança de pes i la mort fetal d'un dels dos bessons.

Autor	Any	Àrea geogràfica	Nombre de gestacions	Mortalitat perinatal	Edat de gestació al naixement	Taxa de prematuritat	Pes al naixement - Discordança de pes (DP)	Taxa de lesions cerebrals	Altres dades
Hatkar ²¹⁸	1999	Índia	100 gestacions (29% MC, 71% BC)	17.6% MC, 8.9% BC	35.5 SG als MC, 35.7 SG als BC	<34 SG: 13.8% MC, 14.1% BC	DP al 34.5% dels MC i al 14,1% dels BC	ND	No hi ha anàlisi estadística per valorar si les diferències són significatives
Minakami ²¹⁹	1999	Japó	208 gestacions (21% MC, 79% BC)	4.5% MC, 1.2% BC*	34.7 SG als MC, 35.7 SG als BC*	<32 SG: 14% MC, 5.5% BC	<2500 g: 83% MC, 81% BC <1500 g: 20% MC, 7.3% BC*	ND	Usa criteris diagnòstics de TFF no actuals
Dubé ²²⁰	2002	Canadà	1008 gestacions (27.7% MC, 72.3% BC)	6.5% MC, 2.3% BC*	ND	<37 SG: 46.8% MC, 45.3% BC <32 SG: 6.4% MC, 7.6% BC	DP >25%: 8.6% MC, 6.5% BC	ND	
Adegbite ²²¹	2005	Regne Unit	179 gestacions (47% MC, 53% BC)	18.9% MC, 8% BC*†	31 SG als MC, 32 SG als BC†	<30 SG: 42% MC, 26% BC*	DP≥30%: 16% MC, 13% BC	34% MC, 14% BC*	Factors de risc independents de lesions cerebrals: TFF, discordança de pes i mort d'un dels dos fetus.
Ferreira ²²²	2005	Portugal	140 gestacions (34.3% MC, 65.7% BC)	9.4% MC, 2.2% BC*	33.5 SG als MC, 34.9 SG als BC*	<37 SG: 66.6% MC, 32.6% BC* <32 SG: 20.9% MC, 15.2% BC	Mitjanes de 1988 g als MC, 2295 g als BC* <1500 g: 22.9% MC, 12.9% BC* DP>20%: 23% MC, 15.3% BC*	2.2% MC, 0% BC*	Resta de complicacions perinatals sense diferències significatives entre MC i BC
Acosta-Rojas ²²³	2007	Espanya	236 gestacions (53.8% MC, 46.2% BC)	6.5% MC, 1% BC*	35.3 SG als MC, 36 SG als BC*	<37 SG: 74% MC, 70% BC <32 SG: 14% MC, 9% BC	DP>25%: 10% MC, 11% BC	3% MC, 0.5% BC*	Diferències * només en morbiditat respiratòria general, displàsia broncopulmonar i persistència del conducte arteriós
Hack ²²⁴	2008	Holanda	1305 gestacions (15.2% MC, 84.8% BC)	12.1% MC, 5.4% BC*	35.6 SG als MC, 36.7 SG als BC*	ND	Mitjanes de 2060 g als MC, 2282 g als BC*	6.3% MC, 3.8% BC	Diferències * només respecte l'ECN (3.8% MC, 0.9% BC) i la hiperbilirubinèmia (29.2% MC, 21.7% BC)
Oldenburg ²²⁵	2012	Dinamarca	2038 gestacions (13.8% MC, 86.2% BC)	3.2% MC, 1.4% BC*	36.6 SG als MC, 37.2 SG als BC*	<37 SG: 55.6% MC, 40.9% BC* <34 SG: 20.5% MC, 14.8% BC*	Medianes de 2467 g als MC, 2620 g als BC*	ND	Dades de pes i edat de gestació només a les gestacions amb tots dos bessons vius

(les diferències estadísticament significatives es marquen amb un asterisc “*”) (ND: no disponible, SG: setmanes de gestació, TFF: transfusió fetofetal, ECN: enterocolitis necrosant) (†: tots els nens de l'estudi eren prematurs)

Taula 14. Dades de mortalitat i morbiditat perinatal entre les gestacions monocorioniques (MC) i bicorioniques (BC) segons els diferents estudis que comparen ambdues poblacions

1.10.3 Resultats perinatals en relació amb la transfusió fetofetal

Com no podia ser d'altra manera, la morbiditat relacionada amb la TFF té clarament una base fisiopatològica hemodinàmica. Són els fenòmens hemodinàmics els que determinen quines lesions i de quina gravetat caldrà esperar tant al fetus donant com al receptor. Tot seguit es repassen amb detall les conseqüències fetals i perinatals de la TFF. Prèviament, però, val la pena resumir en una taula les principals dades quant a morbiditat i mortalitat de la TFF ([taula 15](#)). Són molts els estudis al respecte, per la qual cosa és molt probable que aquesta taula sigui incompleta, però s'hi han inclòs els resultats perinatals de tots els estudis de neurodesenvolupament a llarg termini de què se'n parlarà més endavant (epígraf [1.11.2 Estudis de neurodesenvolupament](#)) i tots aquells treballs dels grups internacionals més importants i amb un major nombre de casos. Alguns només donen dades respecte a la supervivència, mentre que d'altres estenen l'estudi a tot un seguit de patologies neonatals. Abans de realitzar una valoració de les dades de la [taula 15](#), cal fer alguns comentaris previs (els estudis ombrejats corresponen a les dades perinatals dels estudis de neurodesenvolupament que es valoren més endavant):

- Alguns treballs inclouen dades que estan inclosos en d'altres, ja que estan publicats pel mateix equip d'investigadors en anys successius. Per tant, les dades totals no es poden sumar.
- Les definicions dels paràmetres analitzats no sempre són iguals per a tots els estudis. Tal és el cas, per exemple, de la taxa de supervivència, ja que en alguns casos es refereix a nadons nascuts vius, en d'altres a supervivència més enllà del període neonatal i en d'altres fins i tot es refereix a la supervivència als 6 mesos d'edat. Per tant, la comparació de les diferents xifres s'ha de fer amb cautela, analitzant abans a què es refereix exactament cada valor.
- Les dades referents a l'edat de gestació i el pes, en ocasions estan expressades com la mitjana i d'altres vegades com la mediana. Per tant, també cal ser caut a l'hora de comparar els resultats.
- En alguns estudis en què s'aplicà el tractament amb amniodrenatges, també estan inclosos alguns casos en què es va mantenir conducta expectant. Aleshores, per comparar els resultats dels diferents tractaments cal que estiguin aplicats en la mateixa població, pel mateix equip i en les mateixes condicions. Es remet el lector a l'epígraf [1.8.4 Tractament de la transfusió fetofetal](#), on s'ha exposat aquesta comparació àmpliament.

Un cop fets aquests aclariments, la valoració de les dades de la [taula 15](#) són les següents:

- La prematuritat és un fet generalment associat a la TFF. Tots els estudis mostren una edat de gestació mediana o mitjana per sota de 35 setmanes, probablement com a conseqüència de factors diversos: ruptura prematura de membranes, amenaça de part prematur pel polihidramni, sospita de corioamnionitis, despreniment de placenta, alteracions hemodinàmiques o pèrdua del benestar fetal d'algun dels fetus, complicacions tardanes (TAPS) o simplement pel fet que alguns equips decideixen electivament finalitzar aquestes gestacions de forma prematura –a les 34 o fins i tot a les 32 setmanes– per evitar els hipotètics riscos de TFF aguda o mort fetal inesperada al final de la gestació. Aquest tema es valorarà a la Discussió, a l'epígraf [6.3.1.1 Valoració dels resultats](#), però encara no hi ha un consens general al respecte, atès que tot sovint les dades no són prou contundents per recomanar una actitud o una altra.
- Les taxes de mort fetal intrauterina són molt variades entre els diferents estudis, però s'aprecia una tendència a reduir-se per sota del 20% entre els estudis més recents. Això s'explica per l'anomenada *corba d'aprenentatge*, és a dir, que la majoria d'equips ja han assolit una expertesa en la realització de la tècnica del làser que els ha permès millorar globalment els resultats i reduir de forma molt important les morts fetals derivades d'un diagnòstic massa tardà o de l'aplicació d'una tècnica poc depurada.
- De la mateixa manera, la supervivència global se situa per sobre del 70%, si bé el percentatge de gestacions en què tots dos fetus sobreviuen difícilment arriba al 60%. Probablement aquest sigui un dels punts que millorarà de forma més clara al llarg dels propers anys, amb un diagnòstic encara més generalitzat i una tècnica encara més precisa.
- Les complicacions neonatals generals habitualment no apareixen en un percentatge superior a la de la resta de nadons prematurs sense TFF. Més endavant s'explicaran totes les conseqüències sobre els nadons amb molt més detall però, llevat de la insuficiència renal aguda, el destret respiratori, la displàsia broncopulmonar o l'enterocolitis necrosant són aproximadament igual de freqüents entre els nounats que varen patir una TFF respecte els prematurs d'un altre origen. Per a la taxa de lesions cerebrals, cal llegir l'epígraf corresponent ([1.10.3.3.3 Lesions cerebrals fetals o neonatals en el context de la TFF](#)).
- Pràcticament cap estudi no és capaç de trobar una diferència estadísticament significativa en l'aparició de complicacions neonatals entre donants i receptors (excepte la insuficiència renal o el pes al naixement en alguns casos).

Autor Any	NN	EG	PND PNR	Tractament	MFIU	Taxes de supervivència	DR-VM	DBP	IRA	ECN	HIPV	LPV, atròfia o infarts cerebrals	Dif. D/R
Ville 1995 ¹²²	48	35	2098	Làser	43.3%	53% global 35.6% 2 fetus 35.6% 1 fetus	---	---	---	---	---	---	---
De Lia 1995 ¹²¹	30	32.2	1642	Làser	43.4%	57.7% global 42.3% 2 fetus 26.9% 1 fetus	---	---	---	---	---	---	---
De Lia 1999 ¹²⁴	93	---	---	Làser	26.9%	69% global 56.7% 2 fetus 25.4% 1 fetus	---	---	---	---	---	---	---
Hecher 1999 ¹²⁵	89	33.7	1750 2000	Làser	---	61% global	---	---	---	---	5.6% lesions cerebrals greus		R > superv.
Cincotta 2000 ²²⁶	29	28.7	1127	Amniodrenatge	14.7%	58.8% 2 fetus 8.9% 1 fetus	45%	28%	48%	3%	7% (1-2) 0% (3-4)	17%	NS
Dickinson 2000 ²²⁷	176	(1)	(2)	Amniodrenatge	21.4%	78.6% global	41.5%	---	8%	3.4%	20.5%		---
Mari 2000 ²²⁸	51	30.5	1404 1733	Amniodrenatge	32.3%	77% global	35.3%	7.8%	---	3.9%	9.8%	5.9%	NS
Hecher 2000 ¹²⁶	170	34.4	1750 2140	Làser	28.7%	54.3% 2 fetus 13.4% 1 fetus	---	---	---	---	---	---	---
Mari 2001 ²²⁹	346	29	1350 960	Amniodrenatge	22.4%	59.6% global	41.4%	4.9%	3%	4.1%	6.1%	8.1%	NS
Haverkamp 2001 ²³⁰	49	31	1471	Amniodrenatge	---	52.1% perinatal	---	---	---	---	17.5% (1-2) 7.5% (3-4)	15%	D < PN i longitud
Sutcliffe 2001 ²³¹	67	32	---	Làser	---	---	27.7%	---	---	---	---	---	NS
Lopriore 2003 ²³²	32	31.3	1016 1291	Amniodrenatge	44.8%	48.3% 2 fetus 6.9% 1 fetus	31%	10%	6.3%	9%	13.8% (1-2) 10.3% (3)	10.3%	NS
Duncombe 2003 ²³³	103	29.4	1045 1535	Amniodrenatge	25.4%	64.5% 55.1% 2 fetus 18.1% 1 fetus	56.3%	14.6%	4.9%	2.9%	11.9% (1-2) 7.1% (3-4)	6%	D > IRA
Frusca 2003 ²³⁴	34	31	1200	Amniodrenatge	41.4%	37.9% 2 fetus 15.5% 1 fetus	---	---	---	---	---	---	---
Senat 2004 ²²⁷	135	29	---	Amniodrenatge 40%	39%	51% (≥1 fetus)	---	---	---	---	2.9% (3-4)	28.6%	NS
		33.3	---	Làser 60%	37%	76% (≥1 fetus)	---	---	---	---	2.8% (3-4)	11.1%	NS
Lopriore 2005 ²³⁵	76	32.6	1785	Làser	24.7%	70%	34%	7%	---	3%	14%		D < PN
Dickinson 2005 ²³⁶	81	32	1450 1730	Amniodrenatge	25.8%	68.8% 2 fetus 5.4% 1 fetus	---	---	---	---	7.7% (3-4)	3.8%	---
Yamamoto 2005 ²³⁷	189	---	---	Làser	---	71% global 35% 2 fetus 38% 1 fetus	---	---	---	---	---	---	---
Huber 2006 ²³⁸	286	34.3	2068 1800	Làser	18.3%	71.5% global 59.5% 2 fetus 24% 1 fetus	---	---	---	---	---	---	---
Middeldorp 2007 ²³⁹	139	33.2	---	Làser	26.5%	69.5% global 58% 2 fetus 23% 1 fetus	---	---	---	---	---	---	---
Quintero 2007 ²⁴⁰	137	33.7	---	Làser seqüencial	6.6%	82.1% global 73.7% 2 fetus	---	---	---	---	---	---	---
		33.6	---	Làser selectiu	18.1%	72.3% global 57.1% 2 fetus	---	---	---	---	---	---	---
Lopriore 2007 ²⁴¹	115	33.9	1773 2076	Làser	25%	70.1% global	---	---	---	---	---	---	D < PN
Hikino 2007 ²⁴²	33	28	885 1378	Amniodrenatge	---	---	---	---	---	---	12.1% (1-2) 15.2% (3-4)	9.1%	NS
Lenclen 2007 ²⁴³	137	28.9	1210	Amniodrenatge 26%	14.3%	77% almenys 1 fetus	88.9%	---	20%	18%	16.7% (1-1)	30%	NS
		30.1	1440	Làser 74%	12.9%		49.5%	7%	2%	7.1% (3-4)	10.1%	NS	
Lopriore 2009 ²⁴⁴	278	33.5	1912	Làser	24.1%	69.6% global	---	---	---	---	---	---	NS
Cincotta 2009 ²⁴⁵	167	31	---	Làser	16.5%	75.5% global	62.3%	5.4%	---	---	8.4%	1.4%	---
Morris 2010 ²⁴⁶	202	33.2	---	Làser	32%	61.6% global 38.4% 2 fetus 46.3% 1 fetus	---	---	---	---	---	---	---
Gray 2011 ²⁴⁷	113	32.3	1712	Làser	14%	79.3% perinatal global	---	---	---	---	---	---	---

(NN: nounats avaluats; EG: edat gestacional en setmanes; PN-D/R: pes al naixement donant/receptor, en grams; MFIU: mort fetal intrauterina; DR-VM: destret respiratori greu o ventilació mecànica; DBP: displàsia broncopulmonar; IRA: insuficiència renal aguda; ECN: enterocolitis necrosant; HIPV: hemorràgia intra-periventricular (grau); LPV: leuomalàcia periventricular; Dif. D/R: diferència entre donant i receptor; NS: estadísticament no significativa; ---: dada no disponible)

Taula 15. Resultats perinatals generals de la transfusió fetofetal

1.10.3.1 Conseqüències hemodinàmiques de la transfusió fetofetal

La valoració hemodinàmica dels fetus afectes de TFF és fonamental per a descriure bé el seu estat i per fer una previsió de la seva evolució, no solament abans del naixement, sinó també durant la vida postnatal. La [taula 16](#) resumeix la prevalença de les diferents lesions cardíques en les principals sèries, on s'apreciaran dades molt diverses. Aquesta diversitat s'origina del fet que cada estudi té un disseny particular, valora paràmetres variats i fins i tot defineix cada paràmetre de diferents maneres. En qualsevol cas, és una forma de resumir un munt de dades d'interpretació sovint complexa, i que per tant cal analitzar individualment. S'hi han inclòs només les troballes directes sobre el cor del fetus, no sobre els vasos umbilicals ni les corresponents a la valoració del benestar fetal, ja que tot i que apareixen fins i tot en la definició dels estadis de la TFF, no són alteracions exclusives ni especialment característiques d'aquesta condició.

Any publ.	Autor principal	n	HVD	HVE	HBV	EP	IM	IT	DS	DD	OTSVD	Supervivència
1998	Simpson ²⁴⁸	12	41.7%	25%	---	25%	41.7%	75%	75%	---	---	66.7% (global)
1998	Fesslova ²⁴⁹	17	---	---	100%	---	17.6%	76.5%	---	---	---	58.8% (global)
2001	Lougheed ²⁵⁰	73	---	---	---	---	---	---	---	---	9.6%	28.6% (dels cardiòpates)
2002	Karatza ²⁵¹	42	---	---	57.1%	---	14.3%	23.8%	19%	---	---	54% (global)
2005	Barrea ²⁵²	28	58%	---	100%	---	12%	27%	35% VD 15% VE	67%	---	---
2005	Herberg ²⁵³	73	---	---	---	7.8%	---	---	54.9%	---	---	61% (global)
2007	Rychik ¹⁰⁴	150	---	---	49%	---	13%	36%	22%	48%	2%	---
2011	Moon-Grady ²⁵⁴	16	---	---	---	62.5%	---	75%	68.8%	100%	---	56.3% (global)

HVD: hipertròfia del ventricle dret; HVE: hipertròfia del ventricle esquerre; HBV: hipertròfia biventricular o cardiomegàlia no especificada; EP: estenosi pulmonar; IM: insuficiència mitral; IT: insuficiència tricuspídica; DS: disfunció sistòlica; DD: disfunció diastòlica o dilatació ventricular; OTSVD: obstrucció al tracte de sortida del ventricle dret

Taula 16. Lesions cardíques dels bessons receptors d'una transfusió fetofetal

L'òrgan que inicialment ha de suportar l'alteració hemodinàmica conseqüent a la TFF és, lògicament, el cor, en especial el cor del fetus receptor. La hipervolemia crònica i les alteracions hormonals acompanyants condicionen una afectació de l'estructura i la funció cardíques, en forma d'hipertròfia i obstrucció al tracte de sortida del ventricle dret, que és el dominant durant la vida fetal. Un dels estudis més amplis per valorar la funció cardiovascular fetal en cas de TFF és el signat per Karatza i col·laboradors el 2002, sobre 136 gestacions monocoriòniques, 47 de les quals afectes de TFF, i en l'era prèvia al tractament amb làser²⁵¹. S'hi avaluen moltes variables hemodinàmiques –anatòmiques i funcionals– mitjançant ecocardiografia fetal a les 24 setmanes de gestació. Les troballes més rellevants són les següents:

- Els fetus receptors d'una TFF tenen cardiomegàlia, regurgitació mitral i tricuspídica i acceleració a les sortides aòrtica i pulmonar significativament més

freqüentment que els fetus donants i que els fetus MC no afectes de TFF.

- Donant i receptor presenten més freqüentment alteracions al registre Döppler de l'artèria umbilical i del ductus venós que els fetus MC sense TFF.
- Tanmateix, no detecten diferències quant a l'índex cardíac dret ni esquerre ni respecte al diàmetre de la vàlvula pulmonar.

Jain i Fisk, en el seu important treball de revisió⁸⁴, resumeixen les troballes descrites a tot un seguit d'estudis, i després d'introduir que els bessons MC tenen cardiopaties congènites 6-7 cops més freqüentment que la població general, es refereixen a l'esmentada sèrie de Karatza²⁵¹ per a quantificar aquesta taxa en cas de TFF (6.9% en bessons MC amb TFF i 2.26% en absència de TFF). I van un pas més enllà, intentant valorar l'evolució a llarg termini, fent esment de l'anomenat *programming* vascular *in utero* com a origen de patologia cardiovascular a l'edat adulta (segons la teoria formulada per Barker al 1990²⁵⁵). A aquest respecte, cal destacar els treballs comandats per la Dra. Gardiner per avaluar la distensibilitat arterial a la infància (als 11 mesos d'edat corregida) en cas de TFF mitjançant l'estudi de l'ona de pols braquial per fotopletismografia²⁵⁶: sense presentar diferències en la tensió arterial, detecten una major rigidesa de la paret arterial en aquells nens amb l'antecedent de TFF. I tot i no saber-ne la causa, postulen que deu ser hormonal (eix RAA, endotelina-1) i no relacionada amb el creixement, atès que en un treball previ del mateix grup demostraven una menor velocitat del pols en cas de retard de creixement (potser com a mecanisme de defensa davant de l'augment de les resistències placentàries)²⁵⁷.

Per arribar a valoracions de futur, però, cal situar bibliogràficament l'origen de l'estudi hemodinàmic dels fetus afectes de TFF. Aquest origen es troba en la primera meitat dels anys 1990 (1992-94), on 4 petites sèries valoren per primer cop ecocardiogràficament aquests fetus. Sense uns criteris diagnòstics de TFF uniformes i abans d'aplicar-se cap tractament etiològic, Ishimatsu²⁵⁸, Achiron²⁵⁹, Tolosa²⁶⁰ i Zosmer²⁶¹ descriuen un total de 22 casos, i posen de manifest la major prevalença d'alteracions cardíques als fetus receptors. La hipertròfia ventricular i la insuficiència tricuspídica són constants.

A finals dels anys 90 apareixen nous treballs que milloren les descripcions dels previs i fan noves aportacions. Simpson i col·laboradors²⁴⁸ publiquen el 1998 una sèrie de 12 gestacions MC amb TFF tractades amb amniodrenatges i no troben correlació entre les alteracions cardíques (hipertròfia uni o biventricular, insuficiència mitral, insuficiència tricuspídica, estenosi pulmonar i mala contractilitat en proporcions variables) i l'hemoglobinemia al naixement, per la qual cosa posen en dubte els criteris

diagnòstics antics. Encara és més innovador el treball de Fesslova²⁴⁹, al mateix any: aplica criteris diagnòstics moderns de TFF sobre 17 gestants i, a part de la descripció de l'ecocardiografia fetal, en fa un seguiment als 6 mesos, trobant una funció cardíaca normal en tots els casos. És per tant la primera referència quant al bon pronòstic que en general tenen lesions habitualment tan greus com la miocardiopatia hipertròfica (prèviament només s'havia descrit el bon pronòstic en cas dels fills de mare diabètica). Altres referències són casos clínic aïllats^{262,263}.

A principis dels 2000 els treballs aprofundeixen en la descripció de les lesions cardíques i sovint van un pas més enllà, ja sigui des del punt de vista fisiopatològic com incloent la valoració hemodinàmica del fetus donant, amb l'aplicació del Dòppler per a la valoració del benestar fetal. Nizard i col·laboradors²⁶⁴, el 2001, descriuen cinc casos d'obstrucció al tracte de sortida del ventricle dret (OTSVD) en receptors d'una TFF amb ventricle esquerre completament normal; postulen que per tant la hipertensió arterial no hi pot jugar cap paper i que l'origen de la miocardiopatia deu ser a substàncies humorals (renina, aldosterona, catecolamines i "altres" no especificades) originades al fetus donant i que passen al receptor a través de les connexions arteriovenoses intraplacentàries. En canvi, al mateix any Marton i col·laboradors²⁶⁵ descriuen sis casos amb hipertròfia biventricular en bessons receptors de TFF i diuen demostrar-hi hipertensió arterial (HTA) pre- o postnatalment en tots ells. Dos casos clínic aïllats també associen les seves troballes a la hipertensió arterial, si bé en un cas afecta el fetus donant després de tractar la TFF amb làser²⁶⁶ i en l'altre pretesament condiciona un infart de miocardi crònic al fetus receptor²⁶⁷. El paper de la hipertensió arterial, però, queda molt ben estudiat en un treball molt recent de Mercanti *et al*²⁶⁸. Sobre 18 parelles de bessons MC amb TFF que no s'havien tractat amb làser i que romanen tots dos vius almenys les primeres 24 hores de vida, analitzen la tensió arterial sistòlica (TAS) i la diastòlica (TAD), tant en valor absolut com després de l'aplicació d'una fórmula correctora per pes, extreta d'un altre treball²⁶⁹. Troben que la TAS i la TAD són significativament superiors als bessons receptors respecte els donants i que, contràriament al que s'esdevé de forma normal en la majoria de nadons, *disminueixen* al llarg de les primeres 12 hores de vida, potser pel descens d'hormones circulants amb vida mitjana molt curta, com ara l'angiotensina-II. En el mateix sentit es pronuncien els articles de Mahieu-Caputo²⁷⁰ i de Cordero²⁷¹, el primer detectant HTA en un grup de fetus receptors d'una TFF (i postulant-la com a responsable de la lesió miocardiaca) i el segon determinant tensió arterial més alta al naixement en els receptors d'una TFF i la seva disminució al llarg de les primeres hores de vida.

Per la seva banda, el treball de Lougheed *et al.*²⁵⁰ aporta una n força gran (73 casos de TFF, 66% dels quals amb estudi ecocardiogràfic), posa de manifest un 9.6% de casos amb OTSVD, i a més greus, amb una elevada mortalitat (71.4%) i dona rellevància al paper de l'endotelina-1 (ET-1). Però la referència fisiopatològica fonamental cal trobar-la en les investigacions dutes a terme per Bajoria i col·laboradors. El 2002 publiquen un estudi on s'avalua el paper del pèptid natriürètic atrial i del pèptid natriürètic cerebral en la patogènesi de la disfunció cardíaca dels bessons receptors d'una TFF, mitjançant la seva determinació en sang fetal. Tots dos pèptids tenen concentracions significativament superiors als fetus receptors respecte els donants, les mares i altres fetus de control; a més, els seus nivells es correlacionen positivament amb els d'ET-1. Sabent que el PNC es pot sintetitzar a partir de les 10 setmanes de gestació i el PNA a partir de les 16, consideren que els seus augments són *conseqüència* i no causa de la hipervolemia i la lesió miocardiaca, ja que el PNC actua com a antifibròtic per a la remodelació ventricular i el PNA és un antihipertensiu i antihipervolèmic. Per tant, "culpen" bàsicament l'ET-1 (un potent agent vasoconstrictor, com ja s'ha dit) de gran part de la disfunció cardíaca. És a dir, que es pot considerar que les lesions cardíques dels fetus receptors d'una TFF són una mena de cardiopaties congènites "adquirides", ja que són lesions estructurals però no d'origen genètic (que se sàpiga) sinó conseqüència de situacions fisiopatològicament particulars. Aquestes situacions condicionen, com a principals lesions, en primer lloc una hipertròfia del ventricle dret (hipervolemia, ET-1, eix RAA) i seguidament un creixement deficient de la vàlvula pulmonar (pel poc flux que passa al seu través)¹⁰⁴.

Per acabar amb la part d'alteracions hemodinàmiques sobre el fetus receptor cal fer esment de l'evolució de les mateixes després de l'aplicació d'algun tractament. I atès que l'únic tractament etiològic és la coagulació amb làser de les anastomosis placentàries, qualsevol altra teràpia s'ha demostrat incapaç d'alterar la història natural de les citades lesions. La sèrie més llarga al respecte és la publicada per Barrea *et al.*²⁵² al 2005, on sobre 36 parelles de bessons MC amb TFF tractats amb amniodrenatges, no troben cap efecte positiu d'aquests sobre la disfunció cardíaca. Per la seva banda, són reveladors els treballs de Herberg²⁵³, Gray²⁷² i Moon-Grady²⁵⁴. El primer²⁵³ presenta la sèrie més llarga i descriu una excel·lent evolució a llarg termini, amb desaparició de la disfunció cardíaca després del làser. No obstant, les lesions valvulars pulmonars no sempre remeten, i la seva prevalença en aquesta població, tot i que no es coneix amb precisió perquè les sèries de casos són massa petites, probablement és clarament superior a la de la població general (2.6-7.84%^{253,254} *versus* 0.05-0.15%²⁷³, respectivament).

La descripció de l'alteració hemodinàmica del fetus donant no té en realitat res de particular. Atès que l'origen és una hipovolèmia i per tant una hipoperfusió dels seus teixits, les troballes mitjançant l'estudi Döppler són les equivalents a qualsevol situació amb compromís de la perfusió fetal, ja sigui d'origen matern, placentari o funicular. Tanmateix, com s'ha descrit anteriorment (epígraf [1.8.3 Estadiatge](#)), la valoració hemodinàmica del fetus donant és un dels indicadors principals per catalogar la gravetat del cas i per prendre una o altra opció terapèutica^{101,104}. La [figura 30](#) resumeix esquemàticament tot aquest seguit d'alteracions hemodinàmiques dels fetus receptor i donant d'una TFF.

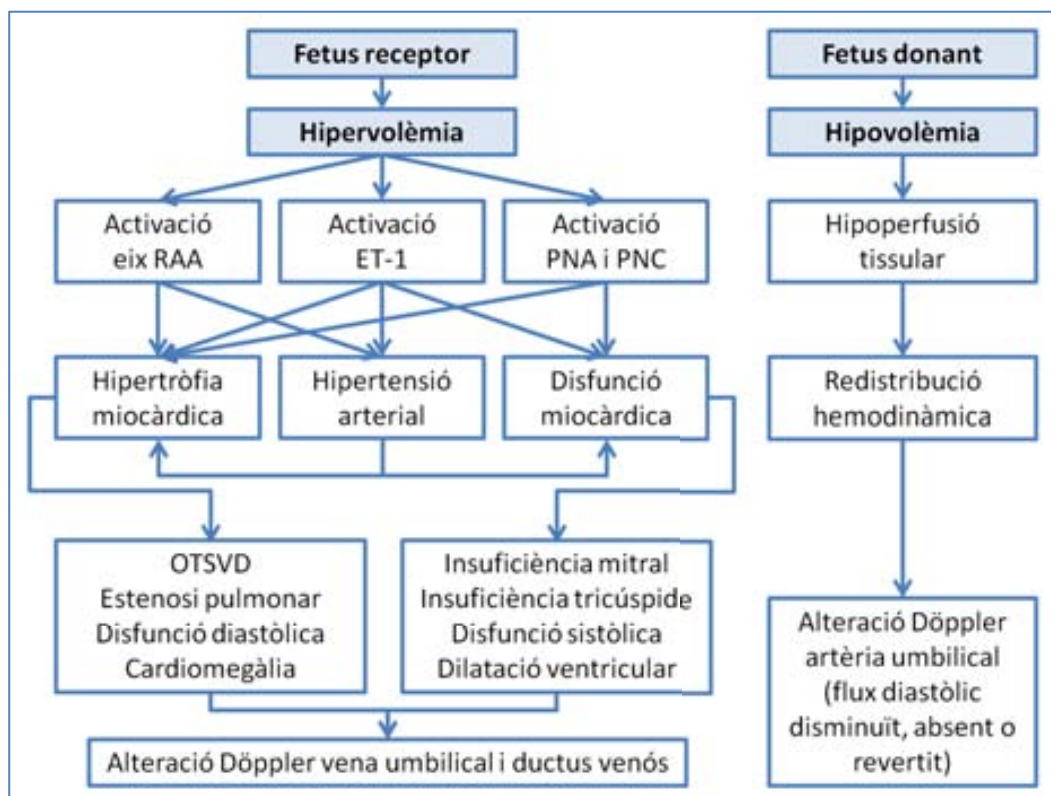


Figura 30. Conseqüències hemodinàmiques sobre els fetus receptor i donant en cas de transfusió fetofetal (RAA: renina-angiotensina-aldosterona; ET-1: endotelina-1; PNA: peptid natriürètic atrial; PNC: peptid natriürètic cerebral)

Les cardiopaties congènites *clàssiques* (fonamentalment comunicacions interauriculars i comunicacions interventriculars) també són més freqüents entre els bessons MC, però en especial entre els afectes de TFF. L'etiopatogènia no és gens clara, i de fet no tots els treballs arriben a conclusions equivalents. En una àmplia revisió bibliogràfica, Bahtiyar *et al.*²⁷⁴ només valoren 4 estudis per determinar la prevalença de cardiopaties congènites als bessons MC: del 3.7 a l'11.2% entre els MCBA i del 35.7% als MCMA, mentre que a la població general se situa entre el 0.37 i el 0.56%. I en analitzar els casos de TFF, les cardiopaties congènites són entre 15 i 23 cops més freqüents que

als fetus únics i 2.78 cops més freqüents que als MC sense TFF (sense diferències entre els fetus donants i receptors).

1.10.3.2 Conseqüències renals de la transfusió fetofetal

Mentre que l'afectació hemodinàmica és dels dos fetus, però més característicament per les seves particularitats del bessó receptor, les conseqüències renals de la TFF recauen de forma quasi exclusiva sobre el fetus donant. Com ja s'ha explicat sobradament, la TFF genera hipovolèmia i per tant oligúria del bessó donant. Però diversos autors han demostrat que aquesta hipovolèmia acaba condicionant una lesió renal estructural, en forma de *disgenèsia tubular*, i que afecta *tots* els donants en major o menor grau. A finals dels anys 90, els estudis sobre autòpsies de fetus afectes de TFF realitzats per Barr²⁷⁵ i Oberg²⁷⁶ varen evidenciar aquesta lesió anatomopatològica sobre els túbuls renals, que fins al moment només s'havia descrit en la seva forma hereditària i en la fetopatia per inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA). Es postula que la disminució del filtrat glomerular condiciona una alteració del desenvolupament més que no pas una atrofia o degeneració. Les investigacions de Kilby *et al.*, a més, evidencien un gran augment de les cèl·lules secretores o contenidores de renina als ronyons dels fetus donants i la seva pràctica absència als dels receptors²⁷⁷; les de De Paepe *et al.* mostren apoptosi tubular en prop del 50% dels ronyons dels fetus donants²⁷⁸.

Tot plegat dona lloc a una situació d'insuficiència renal al naixement més o menys greu, però en general transitòria. L'únic treball per a valorar els efectes a llarg termini de la mateixa, tot i que només amb 18 casos, li confereix un pronòstic excel·lent amb recuperació completa de la funció renal durant la infantesa²⁷⁹.

1.10.3.3 Altres lesions parenquimatoses en cas de transfusió fetofetal

A part del cor i els ronyons, conceptualment, tots els parènquimes fetals són susceptibles de patir alguna tipus de lesió en el context d'una TFF. La seva etiopatogènia s'ha associat a fenòmens hemodinàmics d'hipòxia-isquèmia i a situacions de policitèmia i hiperviscositat amb el conseqüent compromís de la perfusió arterial de la part corresponent del parènquima en qüestió. Fins i tot sense TFF, els desequilibris hemodinàmics que poden tenir lloc en qualsevol gestació monocoriònica, i dels quals resulta impossible fer-ne una detecció completa a temps real, poden condicionar lesions visceralis per hipoperfusió i isquèmia. Altres mecanismes, com el pas de teixit necròtic tromboembòlic al fetus supervivent o la presència de coagulació intravascular disseminada en cas de mort intrauterina d'un dels dos fetus no tenen prou base fisiopatològica²⁸⁰. Tots dos fetus són susceptibles de sofrir algun tipus de lesió en algun territori de la seva economia, tot i que algunes afectacions són predominantment del

receptor i altres es reparteixen més equitativament entre tots dos. La [taula 17](#) resumeix i esquematitza els diversos tipus de lesions dels bessons MC afectes de TFF i els reparteix en funció de la seva major prevalença en els fetus donants o receptors.

Una altra qüestió és la relació d'aquestes lesions amb l'aplicació d'un o altre tractament per a la TFF. Des del punt de vista etiopatogènic, en principi només la coagulació amb làser de les anastomosis placentàries hi podria jugar algun paper, ja que cap altra opció terapèutica altera la fisiopatologia de la TFF. No obstant, sembla que el mecanisme final condicionant de la lesió no seria diferent dels exposats, i fan falta sèries més llargues per establir exactament el paper del tractament amb làser en lesions molt poc prevalents, com ara les intestinals o les de les extremitats.

Predominants al fetus receptor	Predominants al fetus donant	Similar prevalença als dos fetus
Hipertròfia ventricular	<i>Stuck twin</i>	Hemorràgia cerebral
Estenosi pulmonar	Insuficiència renal aguda	Infart cerebral
Obstrucció al tracte de sortida del ventricle dret	Disgenèsia tubular renal	Leucomalàcia periventricular
Disfunció diastòlica ventricle dret	Mort fetal	Atrèsia intestinal
Hipertensió arterial		Enterocolitis necrosant
Defectes d'extremitats (atrèsies, isquèmia)		Infarts d'altres parènquimes
Necrosi cutània		Altres complicacions de la prematuritat (PCA, SDR, sèpsia, anèmia)

PCA: persistència del conducte arteriós; SDR: síndrome de destret respiratori o malaltia de la membrana hialina

Taula 17. Lesions fetals o neonatals en el context d'una transfusió fetofetal distribuïdes entre donants i receptors

1.10.3.3.1 Lesions intestinals

Sobre el parènquima intestinal, els tipus de lesions són bàsicament dos: l'atrèsia intestinal (jejunal o ileal) i l'enterocolitis necrosant (ECN). Les referències bibliogràfiques són relativament abundants, però acostumen a correspondre a casos aïllats. Respecte les atrèsies intestinals, alguns estudis només les troben als fetus donants^{281,282,283}, però en canvi d'altres n'informen amb afectació del fetus receptor²⁸⁴ i fins i tot de tots dos fetus²⁸⁵, si bé en aquest cas no hi ha l'evidència de TFF, sinó solament de monocorionicitat. En aquest context, Matsumoto fa un repàs de la literatura i només troba 7 casos d'atrèsia intestinal amb tots dos fetus afectats, amb un primer cas publicat el 1932. Arran d'aquesta anàlisi, estableix que la prevalença d'atrèsia intestinal als bessons és entre 2 i 3 vegades més alta que la dels fetus únics (de 5.5 a 7.5/10000 als bessons respecte 2-2.5/10000 nounats vius als fetus únics)²⁸⁵.

D'altra banda, respecte l'ECN l'avaluació de la seva relació amb la TFF és molt més complexa, ja que els seus mecanismes etiopatogènics són molt variats i la gran prevalença de la prematuritat en aquests dos grups de pacients (els afectes de TFF i els afectes d'ECN) complica l'aïllament de la TFF com a variable independent relacionada amb l'ECN. En qualsevol cas, tant donants com receptors poden veure's afectats²⁸⁶. A hores d'ara, i a manca de més dades al respecte, la prevalença d'ECN entre els nadons afectats de TFF no es pot considerar diferent a la dels nadons sense TFF de la mateixa edat gestacional.

Per últim, també s'han publicat alguns casos de lesions hepàtiques isquèmiques de clar origen prenatal en nadons afectes de TFF. De moment són casos anecdòtics, però atesa la seva gravetat és interessant remarcar-los. Alguns s'acompanyen de la mort de l'altre fetus²⁸⁷ i d'altres d'atrèsia ileal, amb la qual potser poden compartir mecanisme de producció²⁸⁸.

1.10.3.3.2 Lesions d'extremitats

Les lesions d'extremitats relacionades amb la monocorionicitat i amb la TFF van ser objecte d'una revisió exhaustiva per Lopriore i col·laboradors²⁸⁹. Mitjançant un estudi retrospectiu sobre 775 gestacions MC avaluades en dos centres de referència a Holanda, en les quals la taxa de TFF fou del 50.5% (i un 84% d'aquestes foren tractades amb làser), detectaren 4 casos d'isquèmia d'extremitats, és a dir una prevalença del 0.26%, quan a la població general d'Holanda és del 0.02%. No obstant, no varen poder establir cap relació causal amb la TFF, ja que dels 4 casos, dos eren MC sense TFF. En un repàs bibliogràfic propi (que actualitzat a dia d'avui no ofereix novetats respecte l'exposat en el treball de Lopriore) es troben 18 casos publicats d'isquèmia intestinal en nadons monocoriònics, la gran majoria (94.4%) afectant extremitats inferiors i en el context de TFF (88.9%) i, el que és més important, essent *sempre* el bessó receptor l'afectat. Quant als mecanismes etiopatogènics, Lopriore afegeix el possible paper de l'alta concentració d'angiotensina-II demostrada en la sang del fetus receptor com a potent agent vasoconstrictor i la possible presència de brides amniòtiques en alguns casos. Luks, en una carta a l'editor, insisteix en que en cap cas ni els fenòmens tromboembòlics ni l'aplicació del làser poden explicar les lesions de les extremitats²⁹⁰, i en un altre treball dóna preponderància al paper etiopatogènic de la hiperviscositat que pateix el fetus receptor²⁹¹.

Per últim, a títol anecdòtic, cal comentar que, a part d'atrèsia d'extremitats, també hi ha publicats alguns casos de necrosi cutània en fetus afectats per TFF, en les

quals potser podria estar implicat l'efecte vasoconstrictor de substàncies com l'endotelina-1, ja que només s'han vist a fetus receptors²⁹².

1.10.3.3.3 Lesions cerebrals fetals o neonatals en el context de la TFF

Un dels punts claus per determinar la morbiditat relacionada amb la TFF és la presència o absència de lesions cerebrals. La seva prevalença ha estat inclosa indirectament en l'anàlisi dels treballs que s'ha realitzat als epígrafs anteriors, però hi ha alguns estudis que valoren específicament i separadament la població dels bessons MC afectes de TFF. Globalment, cal dir que no es pot sentenciar que donants o receptors tinguin una taxa superior de lesions cerebrals, sinó que tots dos grups es poden veure afectats per igual. I tampoc no hi ha lesions típiques d'uns o altres. Determinar-ne la prevalença també depèn d'altres factors, com ara la sensibilitat de l'exploració que s'utilitza per a valorar-les (ecografia, ressonància magnètica) i la definició de les mateixes. I a més, tot sovint és difícil determinar si l'origen de les lesions és prenatal o postnatal, atès que hi ha lesions no presents al naixement però que tenen un origen probablement durant la vida fetal. A aquest respecte, cal destacar l'interessantíssim treball de Quarello *et al.*²⁹³, que estudia els cervells fetals i neonatals per ecografia i ressonància magnètica (RM), classifica les lesions segons els criteris de Volpe²⁹⁴ (les hemorràgiques) i Pierrat/de Vries²⁹⁵ (les isquèmiques) i se centra en determinar els mecanismes productors de lesió segons el moment en què es produeix la noxa. La [figura 31](#), extreta del citat treball, esquematitza aquesta relació entre temporalitat de la noxa i tipus d'afectació cerebral.

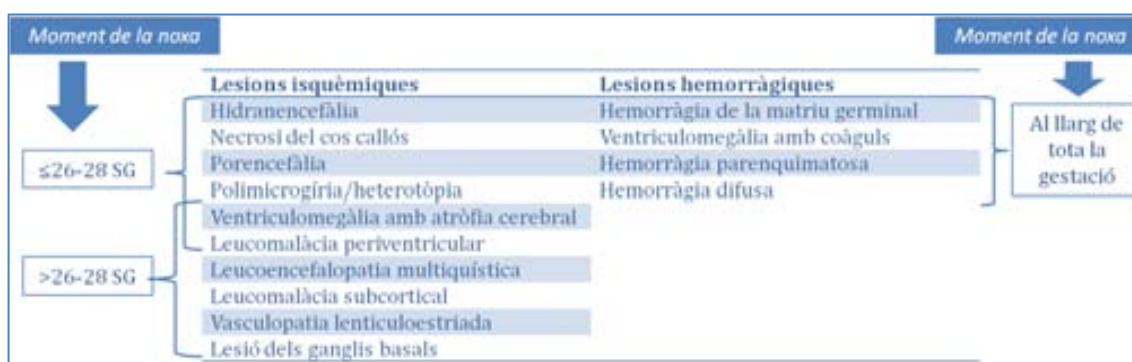


Figura 31. Tipus de lesions cerebrals relacionades amb el moment en què es produeix la noxa

(SG: setmanes de gestació)

La determinació de la prevalença *real* de lesions cerebrals en el context d'una TFF roman desconegut, atès que les diferents sèries aporten resultats molt diversos. Des del 2% informat per Gray *et al.*²⁹⁶ sobre 98 nadons afectes de TFF tractats amb làser fins al 64.3% de Breyssem *et al.*²⁹⁷ sobre 28 nadons amb TFF als quals s'aplicaren diferents tipus de tractament prenatal. Enmig, cal destacar tres treballs: el de Denbow *et al.*²⁹⁸ sobre 31 nounats amb TFF que foren tractats amb amniodrenatges, que obté

una prevalença de lesions cerebrals del 35%; el de Lopriore *et al.*²⁹⁹, que compara MC amb i sense TFF i determina una taxa global de lesions cerebrals greus del 14% i del 6%, respectivament (diferència estadísticament significativa); i el ja citat de Quarello²⁹³, que presenta la sèrie més llarga amb 315 fetus avaluats i una prevalença de lesions cerebrals del 8.25%.

L'estudi d'aquesta població ha posat de manifest que en ella també és més freqüent l'aparició de lesions de la substància blanca que, aparentment, no tenen significat patològic quan es presenten de forma aïllada, com són els quists germinolítics frontals, els quists subependimaris³⁰⁰ i la vasculopatia lenticuloestriada^{301,302}.

1.10.3.4 Conseqüències hematològiques de la TFF

Atès que la diferència entre les hemoglobinemies de donant i receptor varen desaparèixer dels criteris diagnòstics de la TFF com ja s'ha insistit anteriorment, l'anàlisi de les conseqüències hematològiques de la TFF no ha despertat gran interès entre la comunitat científica. En cas de TFF probablement hi hagi alteracions hematològiques demostrables al naixement en una proporció superior a la resta de bessons MC, com demostra algun treball²³⁵. No obstant, la seva explicació fisiopatològica, juntament amb la d'altres problemes hematològics més ben descrits, com la seqüència TAPS, ja s'ha efectuat amb anterioritat, per la qual cosa es remet el lector a l'epígraf corresponent ([1.9.2 Complicacions hematològiques](#)).

1.11 Resultats a llarg termini de les gestacions múltiples

A part de les conseqüències a curt termini, és evident que la màxima transcendència i el màxim interès de les gestacions múltiples se situa en els resultats a llarg termini, principalment respecte al seu neurodesenvolupament. En el cas de la TFF, també té interès l'evolució a llarg termini de les lesions dels altres parènquimes, però la gran escassetat d'estudis al respecte deixa aquesta descripció pràcticament òrfena d'informació rellevant. Un treball molt recent sobre bessons afectes de TFF, amb seguiment a 4 anys, no troba seqüeles cardíaques, respiratòries, genitourinàries o renals permanents, sinó només en les neurològiques³⁰³. Per tant, aquest epígraf se centrarà en l'evolució neurològica. De nou, s'explicarà separant la informació en tres grups: dels bessons en general, cohortitzats segons la seva corionicitat i en cas de TFF. Alhora, atès com estan dissenyats la majoria de treballs, es parlarà del neurodesenvolupament en general però també es farà referència de forma separada a la presència de paràlisi cerebral.

1.11.1 Paràlisi cerebral

La definició de paràlisi cerebral (PC) i la seva classificació ha estat objecte de múltiples i periòdiques revisions, després de la primera descripció d'aquesta patologia amb aquest nom efectuada pel Dr. William Little el 1843. Per a la més recent, cal acudir al treball que recull l'opinió d'un ampli grup d'experts i que fou publicat el 2007³⁰⁴. Centrant-nos en els bessons, el major risc de paràlisi cerebral en aquesta població el va descriure per primer cop Freud fa més d'un segle³⁰⁵. Però si algun autor s'ha caracteritzat per estudiar amb detall la relació de la taxa de paràlisi cerebral amb els bessons, aquest és el professor Peter O.D. Pharoah, de la University of Liverpool. Els seus treballs^{306,307} són estudis poblacionals i les dades s'obtenen dels registres de naixements i de paràlisi cerebral d'Anglaterra i Gal·les, de gran valor epidemiològic. A més, és autor d'algunes de les principals revisions al respecte^{305,308}. Pharoah demostrà tres fets:

- La paràlisi cerebral és més freqüent entre els bessons que entre els nens únics, en especial als nens a terme o de pes superior a 2500 g, amb un risc relatiu bessó:únic entre 4:1 i 5:1.
- Aquest increment del risc té com a principal factor relacionat la prematuritat, fet molt més freqüent entre els bessons.
- La paràlisi cerebral és molt més freqüent entre els bessons en què s'ha produït la mort d'un dels dos durant la vida fetal (no embrionària) o neonatal que quan sobreviuen tots dos; i encara és més freqüent si es produeix la mort d'un dels dos i a més són del mateix sexe. Aquesta afirmació s'ha mantingut al llarg dels darrers 10 anys, i les xifres poblacionals així ho avalen, tot i que els resultats propis no demostren que la mort d'un germà sigui factor de risc per a una pitjor evolució neurològica, com es comentarà a la Discussió (epígraf [6.2 Valoració de les anàlisis univariants](#)).

A part dels treballs de Pharoah, l'interès per demostrar la major prevalença de PC entre els bessons i les possibles causes per explicar-la –genètiques i/o ambientals– ha estat objecte de múltiples treballs de recerca. Tres dels més importants són els publicats per Laplaza el 1992 sobre més de 1,200 casos de PC, i que a més fa un repàs històric dels treballs realitzats fins aquell moment³⁰⁹, per Scher el 2002 sobre una població superior a 1,140,000 naixements³¹⁰ i per Topp sobre gairebé 5,600 casos de nens amb PC³¹¹. La [taula 18](#) resumeix les dades més rellevants i les troballes més importants de tots aquests treballs. Com s'hi veu, la taxa de PC entre els bessons és al voltant de 6-7 casos per cada 1000 nens, quan entre els únics no sol superar els 2 casos

per 1000 nens. No es troben altres factors de risc llevat de la prematuritat i la mort d'un dels bessons, i per tant l'ordre de naixement o fins i tot ser del mateix sexe generen resultats contradictoris, sobretot si s'estratifiquen els pacients per edat de gestació o per pes al naixement.

Autor principal	Any	Casos de PC analitzats	Taxa de PC entre els bessons	Conclusions més rellevants i amb significació estadística
Laplaza ³⁰⁹	1992	1217 (96 bessons)	7.1% dels casos de PC eren bessons	La relació monozigòtics/dizigòtics fou 1:1.3 L'ordre de naixement no és factor de risc de PC El 90% dels casos de PC foren nadons prematurs
Pharoah ³⁰⁶	1996	652 (70 bessons o trigèmens)	Prevalença de 12.6/1000 nadons vius (2.3/1000 als únics)	Major prevalença de PC als bessons >2500 g de pes al néixer, amb = prevalença als altres grups de pes Risc de PC x 4 en cas de mort d'un dels bessons
Williams ³¹²	1996	29 (tots bessons)	Prevalença de 6.3/1000 nens supervivents 1 any (1.2/1000 als únics)	Tres factors de risc independents de PC: <ul style="list-style-type: none"> • Menor pes al naixement • Menor edat gestacional • Gemel·laritat: multiplica x2 el risc de PC
Scher ³¹⁰	2002	ND	Prevalença de 5.9/1000 nens supervivents 1 any (1.4/1000 als únics)	Taxa de PC independent de l'ordre de naixement i de si sexe igual o diferent Taxa de PC molt superior en cas de mort d'un bessó (54/1000 <i>versus</i> 4.8/1000)
Pharoah ³⁰⁷	2002	116 (tots bessons)	Prevalença de 6.0/1000	En cas de mort d'un dels bessons, taxa de PC entre els bessons del mateix sexe 2.5 cops més alta que als de sexe diferent (121.5/1000 <i>versus</i> 45.2/1000). Aquesta diferència no és tal si tots dos sobreviuen
Topp ³¹¹	2004	5590 (437 bessons o trigèmens)	Prevalença de 7.6/1000 nascuts vius (1.8/1000 als únics)	No hi ha diferències significatives en la taxa de PC si els nens s'estratifiquen per pes o per edat gestacional Associen la major taxa de PC entre els bessons a la major taxa de prematuritat

(ND: dada no disponible)

Taula 18. Dades més rellevants dels principals estudis que relacionen paràlisi cerebral (PC) i gemel·laritat en els darrers 20 anys

Després de fer l'anàlisi d'aquestes dades, la [taula 19](#) mostra dues llistes, adaptades d'una publicació de Blickstein del 2002³¹³: la de l'esquerra enumera aquelles circumstàncies que es consideren acceptades respecte la relació de la PC amb la gemel·laritat, tal i com apareixen en alguns importants articles de revisió del mateix autor³¹⁴; la de la dreta enumera tot un seguit de fets que es poden catalogar d'incerts, és a dir, que no estan completament demostrats i que estudis futurs s'han d'encarregar d'aclarir. Amb aquesta taula no es pretén axiomatitzar la relació de la PC amb la gemel·laritat, la monocorionicitat o la monozigositat, però la presència d'aquesta patologia entre els bessons representa un dels handicaps més importants a què el maneig pre i postnatal de les gestacions múltiples ha de fer front. I des del punt de vista de dades poblacionals, la reducció de la prevalença de PC és un dels reptes més importants de la medicina perinatal.

Situacions acceptades	Fets incerts o dubtosos
La taxa de PC s'incrementa amb la pluralitat	Els bessons monozigòtics no complicats no tenen un risc superior de PC respecte els dizigòtics
La taxa de PC és superior de forma clara entre els nadons prematurs respecte els nascuts a terme	Els bessons monocoriònics no complicats tampoc no tenen un risc superior de PC respecte els bicoriònics
Els bessons de >2500 g de pes al néixer tenen una prevalença de PC superior al dels nens únics del mateix pes	La transfusió fetofetal pot incrementar el risc de PC, fins i tot si tots dos fetus sobreviuen
Els bessons nascuts més enllà de les 37 setmanes tenen un risc de PC superior als nens únics nascuts a terme	La discordança de pes al naixement entre els bessons probablement no incrementa el risc de PC
La mort fetal d'un bessó augmenta el risc de PC al supervivent, especialment entre els bessons monocoriònics	El retard de creixement intrauterí pot incrementar el risc de PC
A igual nombre de fetus, els fills de gestacions obtingudes mitjançant tècniques de reproducció assistida no tenen un risc superior de PC	El part per cesària en cas de baix pes no redueix el risc de PC

Taula 19. Situacions acceptades i fets incerts respecte l'associació entre paràlisi cerebral (PC) i gemel·laritat

1.11.2 Estudis de neurodesenvolupament

1.11.2.1 Estudis de neurodesenvolupament dels bessons en general

Per a l'estudi del neurodesenvolupament dels bessons en general predominen els treballs amb dues característiques: d'una banda solen ser d'àmbit poblacional, incloent un gran número de nens; de l'altra, cerquen resultats a l'engròs, com ara paràlisi cerebral o resultats acadèmics, per exemple. La [taula 20](#) recull els estudis en què la PC, de què ja se n'ha parlat a l'epígraf anterior, no n'és el principal objectiu. Però és molt fàcil trobar-hi factors de confusió, com ara el sexe, l'ètnia, l'administració de corticoides prenatalment, l'existència de RCIU, l'aplicació de TRA, el tipus de part, la definició de problema de neurodesenvolupament i múltiples variables de caire socioeconòmic o cultural³¹⁵. A més, tot sovint no es tenen en compte variables molt importants fisiopatològicament com la corionicitat. A mode d'exemple, es presenten dos estudis que tenen en compte algun d'aquests factors de confusió:

- Pinborg i cols. varen estudiar el paper de les tècniques de reproducció assistida sobre més de 18,000 nens, comparant 3,393 bessons i 5,130 nens únics concebuts mitjançant TRA amb 10,239 bessons concebuts de forma espontània. I no varen trobar diferències estadísticament significatives entre els tres grups, ni respecte a la mala evolució neurològica en general ni respecte la PC³¹⁶.
- Ostfeld i cols. varen determinar el paper que l'actitud materna tenia sobre el desenvolupament cognitiu als 18 mesos entre bessons i nens únics: tot i que amb una n molt petita (22 nens únics i 8 bessons), les mares dels bessons mostraven menys iniciativa i menys respostes a les demandes dels nens, i això

es correlacionava amb uns índexs de desenvolupament mental inferiors als 18 mesos³¹⁷.

Per a una anàlisi més completa del tema, val la pena acudir a la recent revisió duta a terme per Lorenz, on analitza els resultats dels estudis de neurodesenvolupament (paràlisi cerebral i dèficits cognitius), essent crític amb la manca constant de control segons els factors de confusió³¹⁸. Només treu unes poques conclusions:

- El risc relatiu de paràlisi cerebral per als nens nascuts amb 2500 g de pes o més és de 3.5 a 5.5 vegades més alt entre els bessons respecte els únics.
- No hi ha cap estudi estratificat per edats de gestació que demostrï un augment del risc de paràlisi cerebral en nens nascuts més enllà de les 37-38 setmanes.
- No hi ha cap estudi gran, estratificat per pes al naixement o edat gestacional, que compari els dèficits cognitius entre bessons i nens únics.
- No hi ha cap informació concloent respecte el major o menor risc de presentar trastorns de l'espectre autista en cas de bessons respecte els nens únics.

Autor Any Lloc	Tipus de bessons	n	Edat al seguiment	Test emprat	Resultats principals	Comentaris
<i>Asztalos</i> ³¹⁹ 2001 Toronto	<30 setmanes de gestació	101	18-24 mesos d'edat corregida	BSID-II	35.6% MC, 64.4% BC Retard cognitiu al 9.88% dels bessons i al 7.87% dels nens únics (p=NS) Retard cognitiu al 14.8% dels MC i al 7.4% dels BC (p=NS)	Major taxa de dexametasona postnatal entre els MC (42.7%) respecte els BC (11.1%) (p=0.001)
<i>Monset- Couchard</i> ³²⁰ 2004 París	Parelles de bessons amb discordança de pes i un d'ells <1000 g	72	3-17 anys	Escala de l'Organització Mundial de la Salut ³²¹	Diferències significatives només quant als trastorns del comportament, més freqüents als bessons petits	---
<i>Christensen</i> ³²² 2006 Dinamarca	Bessons nascuts entre 1986 i 1988	3411 bessons i 7796 únics	15-16 anys	Examen sobre llengua, matemàtiques i ciències	Mateixos resultats acadèmics per a bessons i únics	Resultats de l'examen disponibles al 84% dels adolescents

(BSID-II: Bayley Scales of Infant Development-2nd edition; NS: no significativa; MC: monocoriònics; BC: bicoriònics)

Taula 20. Resultats comparatius dels diferents estudis del neurodesenvolupament a llarg termini dels bessons en general (excloent els que analitzen la paràlisi cerebral)

1.11.2.2 Estudis de neurodesenvolupament dels bessons en relació a la corionicitat

La bibliografia per explicar aquest epígraf és escassa. De fet, només es troben dos estudis en què es comparin dues poblacions de bessons, monocoriònics i bicoriònics, amb una avaluació reglada del seu neurodesenvolupament a llarg termini:

- El primer, publicat per **Adegbite i col·laboradors el 2004**³²³: tots els nens inclosos foren prematurs, entre 24 i 34 setmanes, i es varen seguir

rutinàriament fins els 2 anys d'edat. Hi aplicaren l'escala de desenvolupament mental de Griffith, però no queda clar si a tots o solament als que detectaren problemes de neurodesenvolupament. S'estudiaren 269 nens (126 MC i 143 BC), amb una taxa de gran prematuritat (<30 setmanes de gestació) superior entre els MC (48%) que entre els BC (27%). El mateix grup publicà un any després la prevalença de lesions cerebrals neonatals (estudiades mitjançant ecografia i de forma retrospectiva) del mateix grup de nens, de què ja s'ha fet esment prèviament (epígraf [1.10.2 Resultats perinatals en relació a la corionicitat](#))²²¹. Les dades més rellevants de l'estudi a llarg termini són aquestes:

- La neuromorbiditat global entre els MC fou del 23%, mentre que als BC fou del 4% ($p < 0.05$).
 - Les taxes de paràlisi cerebral i de discapacitat neurològica lleu també foren significativament superiors entre els MC que entre els BC (8% *versus* 1% i 15% *versus* 3%, respectivament).
 - La taxa de neuromorbiditat entre els bessons MC supervivents després de la mort del bessó fou del 60%, mentre que als BC d'iguals característiques fou del 0%.
 - Entre els bessons discordants en pes al naixement, la neuromorbiditat entre els MC (42%) fou significativament superior que entre els BC (13%). I el mateix respecte la taxa de paràlisi cerebral (19% *versus* 1%, respectivament).
 - Entre els MC amb TFF (24 casos) informen d'una neuromorbiditat del 37%, comparable a la dels MC discordants de pes (42%), però d'una taxa de paràlisi cerebral molt inferior (4% *versus* 19%).
- El segon, publicat per **Hack i col·laboradors l'any 2009**³²⁴: sobre dues cohorts de bessons, una de 140 nens monocoriònics i una altra de 142 nens bicoriònics, efectuen una avaluació somatomètrica i del neurodesenvolupament (mitjançant l'escala de desenvolupament mental de Griffith) als 22 mesos d'edat corregida. Aquestes xifres representen un 76% dels nens inicialment escollits per participar a l'estudi. Els detalls de les dades perinatals de totes aquestes gestacions, incloses dins un grup molt més ampli, està publicat separatament²²⁴ i també ens hi hem referit prèviament. Perquè l'aplicació del test de neurodesenvolupament fos més fidedigna, varen excloure de la mateixa els casos amb paràlisi cerebral. Les principals troballes foren les següents:

- En conjunt, un 98.2% dels nens foren qualificats de desenvolupament normal. Els nens (respecte les nenes) i els nascuts abans de les 32 setmanes i/o amb menys de 1500 g de pes al néixer (respecte els >32 setmanes i/o ≥ 1500 g) presentaven quocients de desenvolupament significativament més baixos.
- Pes, longitud i perímetre cranial foren similars als MC i als BC.
- Entre les gestacions que transcorregueren sense complicacions (sense TFF, discordança de pes o mort d'un dels dos fetus), el neurodesenvolupament entre MC i BC no mostrava diferències significatives.
- En cas de discordança de pes al naixement >20%, l'avaluació als 22 mesos tampoc no mostrà diferències del neurodesenvolupament entre els MC i els BC.
- Un 17.6% de les gestacions MC es van complicar amb TFF, amb un total de 33 nens, 27 dels quals avaluats, amb un 1% de paràlisi cerebral (1 cas) i desenvolupament normal als altres. Quant al tractament aplicat per la TFF, a un 33% es va aplicar làser, a un 28% amniodrenatges i a la resta, no res.

Per últim, cal fer esment d'un important treball amb un disseny diferent però que també aporta dades importants, sobretot atesa la bona avaluació del neurodesenvolupament i el gran nombre de nens estudiats. Algunes de les seves conclusions no són concordants amb altres estudis, però és una investigació molt potent per un dels grups més actius en el tractament i el seguiment de les gestacions MC a Europa. Es tracta del treball d'Ortibus i cols. publicat el 2009²¹⁷: avaluen un total de 230 nens procedents de 136 gestacions monocoriòniques seguides i/o tractades de les seves complicacions a Leuven, Hamburg i Leiden (8% de mortalitat, 8% de casos perduts al seguiment); algunes d'elles estaven dins del projecte Euro-Twin-2-Twin. Hi apliquen diferents tests per estudiar el neurodesenvolupament a l'any o als 2 anys d'edat. Les seves troballes principals són les següents:

- Alteracions del neurodesenvolupament al 9.57% dels nens estudiats.
- Alteracions del neurodesenvolupament al 7% dels nens que procedien de gestacions MC no complicades.
- Lesions cerebrals visibles per ecografia al 8% dels nens estudiats.

- Després de l'anàlisi estadística, determinen els següents factors de risc:
 - D'alteracions en el neurodesenvolupament: TFF, part per cesària i fruit de gestació obtinguda per TRA.
 - De mort o de discapacitat d'un o de tots dos bessons: TFF, discordança de creixement d'inici precoç i antecedent de TRA.

1.11.2.3 Estudis de neurodesenvolupament dels bessons afectes de transfusió fetofetal

El gruix dels estudis per avaluar el neurodesenvolupament dels bessons MC afectes de TFF tenen el seu punt de partida d'ençà de la publicació dels criteris diagnòstics ecogràfics de transfusió fetofetal i de la seva estratificació en estadiatges per Quintero i col·laboradors a finals dels anys 90¹⁰¹. Tanmateix, compten amb una sèrie de característiques/dificultats que en dificulten la comparació: els criteris diagnòstics no són idèntics, els tractaments aplicats són diversos, les edats a què s'avaluen són molt variables, els tests per estudiar el neurodesenvolupament són diferents i els resultats en ocasions presenten trets de marcada subjectivitat. Per tot plegat no és senzill extraure unes conclusions comunes.

Per establir un cert grau d'homogeneïtat, a tots els estudis exposats a la [taula 21](#) els criteris diagnòstics de TFF foren ecogràfics. No obstant, si es prenen com a referència els criteris actuals⁸¹, tots els treballs en què l'opció terapèutica única era l'amniodrenatge inclouen casos de TFF diagnosticats més enllà de la setmana 26, que no són presents als estudis en què només s'aplica el làser. A més, els primers impliquen una mortalitat intraúter molt elevada per als casos esdevinguts durant el segon trimestre, que són els més beneficiats de la utilització del làser per a l'ablació de les anastomosis vasculars placentàries. Es remet també el lector a la [taula 15](#) per a valorar els resultats perinatals dels estudis de la [taula 21](#). Cal destacar que, de nou, pràcticament cap dels treballs no evidencia diferències entre bessons donants (o ex-donants) i bessons receptors (o ex-receptors), en els resultats a llarg termini.

Dues dades criden poderosament l'atenció de tots els estudis de neurodesenvolupament: 1) Tots obtenen unes mitjanes o medianes d'edat gestacional ≤ 34 setmanes, és a dir, clarament dins dels límits de la prematuritat. És evident, doncs, que el desenvolupament dels bessons afectes de TFF es veu fortament influenciat pel paper que hi juga la prematuritat. I això cal tenir-ho en compte en la seva avaluació a llarg termini, per exemple, determinant l'edat corregida en lloc de la cronològica; 2) El percentatge de nens amb algun tipus de problema neurològic és molt variable. Els dos extrems els constitueixen els treballs de Haverkamp²³⁰, amb un 45% de nens normals, i de Lenclen³²⁵, on els nens tractats amb làser presenten un desenvolupament neurològic

normal en el 88.6% dels casos. El tipus d'avaluació d'uns i altres és molt diferent, però probablement no és una justificació suficient per explicar aquesta disparitat en els resultats. Cada treball, per tant, mereix un apunt per separat:

- **De Lia i cols. (1999)**¹²¹: és el primer treball de seguiment a llarg termini de bessons afectes de TFF, i a més tractats amb làser. Són 93 nens, amb una mitjana de temps de seguiment de 14.3 mesos (però amb un rang d'1 a 34 mesos). No s'hi aplica cap test específic per a l'avaluació del neurodesenvolupament, però informen d'un 4.3% dels supervivents amb discapacitats significatives (un cas d'anoftàlmia congènita i tres de paràlisi cerebral).
- **Cincotta i cols. (2000)**²²⁶: és una cohort petita de nens afectes de TFF, però hi apliquen un test de desenvolupament estandarditzat i ho fan a una edat superior a 2 anys. Representa més aviat els resultats de la història natural de la TFF, sigui quan sigui que es produeix, ja que només s'utilitzen els amniòdrenatges com a tractament, i no en tots els casos. A les conclusions fa esment de l'estudi Eurofetus Trial, en execució en el moment de la publicació del seu treball. La descripció de les dades perinatals és força àmplia, i hi destaca el 17% de casos amb leucomalàcia periventricular/atròfia cerebral, força més alt que a la majoria dels altres articles.
- **Mari i cols. (2000)**²²⁸: amb un nombre de pacients més gran, només hi determinen la taxa de paràlisi cerebral, sense realitzar cap test específic. El més destacable és el paper que atorguen a la mort d'un dels fetus com a factor de risc per a l'altre (dels 8 casos que informen, només 1 evoluciona bé) i s'introdueix la possibilitat de fer l'oclusió funicular del fetus no viable, que ja s'aplicava a alguns equips europeus³²⁶.
- **Haverkamp i cols. (2001)**²³⁰: mostra els pitjors resultats de tots els estudis, i això coincideix amb el fet que realitzen una avaluació neurològica força detallada, amb una prova de cribratge com el test de Denver³²⁷ i una exploració neurològica reglada inclosa³²⁸. De tota manera, és destacable el 25% de nens amb seqüeles neurològiques majors, que coincideixen amb els que presentaven lesions cerebrals greus durant el període neonatal. Sense presentar diferències estadísticament significatives, troben major afectació sobre els bessons receptors (a l'inrevés que la majoria d'estudis previs), reflex que el risc sobre tots dos és molt probablement el mateix.

- **Sutcliffe i cols. (2001)**²³¹: és el primer estudi de la literatura que avalua els resultats a llarg termini després d'aplicar el tractament amb làser. No troba diferències entre ex-donant i ex-receptor, però tampoc en cas de la mort d'un dels dos bessons (de fet, la taxa de paràlisi cerebral en aquest estudi és del 13% quan tots dos bessons són vius i del 0% si només en sobreviu un). El principal punt feble és que, tot i incloure 67 nens, només 36 els avaluen mitjançant el test de Griffith, mentre que per als altres 31 prenen la informació d'un formulari enviat als pediatres de capçalera.
- **Banek i cols. (2003)**³²⁹: és el primer gran estudi, amb un seguiment estandarditzat i sense pèrdues, de bessons afectes de TFF tractats amb làser. Els criteris diagnòstics són clars i informen de la presència d'un *stuck twin* en tots els casos. S'obté un 78% de nens catalogats com a normals quant al seu neurodesenvolupament, una xifra de referència per als futurs treballs, i valoren també els casos lleus (11%), en forma d'estrabisme, retard en el llenguatge o trastorns motors lleus o moderats. Les dades perinatals corresponents a aquesta població foren publicades 4 anys abans per Hecher i cols.¹²⁵, amb només un 5.6% de lesions cerebrals greus, tot i que la taxa global de supervivència no és de les més altes (61%).
- **Lopriore i cols. (2003)**²³²: del mateix any que el treball previ, la major diferència és que el 62% dels casos foren tractats amb amniodrenatges, mentre que un 38% no reberen cap tractament. S'hi descriuen àmpliament els resultats perinatals, amb taxes de supervivència força baixes i de mort intrauterina molt altes (44.8%). Utilitzen la classificació de Quintero i obtenen pitjors resultats per als estadis III i IV. La cohort és petita però l'avaluació és a molt llarg termini (>4 anys d'edat), i es fa tenint en compte el rendiment escolar i confiant en el seguiment que es fa a Holanda de tots els casos de retard mental o problemes de comportament.
- **Frusca i cols. (2003)**²³⁴: segueix l'esquema del treball de Haverkamp i obté resultats certament similars. Els resultats perinatals són escassos, però atès que només hi apliquen el tractament amb amniodrenatges, informen que tots els casos diagnosticats de TFF abans de les 24 setmanes (10 casos) acabaren amb la mort de tots dos fetus.
- **Dickinson i cols. (2005)**³³⁰: és el primer estudi que utilitza l'escala de Bayley per avaluar el neurodesenvolupament, però solament en el seu apartat mental,

ja que els trastorns motors només els cataloga com a tals en cas de poder-se diagnosticar una paràlisi cerebral. Alhora, utilitza qüestionaris per estudiar el comportament. També presenta la novetat de comparar els resultats amb una cohort regional de més de 1000 nens i posteriorment amb dos grups control, formats per bessons del mateix sexe i per nens únics. Els resultats mostren que la mitjana de puntuació dels tests cognitius és significativament més baixa als bessons afectes de TFF respecte la cohort regional i els altres dos grups control; quan s'estratifiquen per edats gestacionals, només els menors de 32 setmanes confirmen aquestes troballes. A nivell de comportament, no s'obtenen diferències.

- **Graef i cols. (2006)**³³¹: és un dels estudis que inclou un major nombre de nens, i al 91% dels mateixos se'ls va poder avaluar completament, tot i que segons l'edat de cadascun s'aplicaren dos tests diferents. És l'extensió del treball de Banek³²⁹, i les dades perinatals de tot el grup havien estat publicades 6 anys abans per Hecher i cols.¹²⁶. Els resultats a llarg termini són un punt de referència des d'aleshores per les característiques qualitatives i quantitatives de l'estudi. Tots els casos foren tractats amb làser, amb un 67.7% de supervivència global i un 86.8% de neurodesenvolupament normal, aquesta darrera una fita difícil d'assolir per la majoria dels grups. Tampoc no troben diferències entre donants i receptors ni en cas de la mort d'un dels dos bessons. La mediana d'edat de gestació al naixement és força alta (34.4 setmanes), amb només un 26.3% de nens nascuts abans de les 32 setmanes; tanmateix, és en aquest grup en què troben un major percentatge de nens amb problemes neurològics, ja que representen el 50% dels que presenten problemes neurològics majors, el 75% dels que presenten problemes neurològics menors i només el 20.7% dels que presenten un desenvolupament normal.
- **Lopriore i cols. (2007)**²⁴¹: és un treball que compta amb una sèrie de punts forts importants: un nombre de nens avaluats força gran, de la mateixa edat corregida (2 anys), seguiment del 100% dels supervivents, aplicació de l'escala de Bayley-II completa i aportació de dades somatomètriques. Per tant, aporta unes dades de gran valor, i el resultat del 16.5% de nens amb problemes neurològics greus cal tenir-lo molt en compte com a xifra de referència. A més, separa donants i receptors, i troba que no hi ha diferències quant al neurodesenvolupament, però que els donants foren significativament més petits que els receptors al naixement i també s'hi mantenen als 2 anys ([taula 22](#)).

	Donants (n=61)	Receptors (n=54)
Pes als 2 anys (kg)*	11.7 (1.3)	12.3 (1.3)
Longitud als 2 anys (cm)*	86.8 (4.1)	87.6 (3.8)
Perímetre cranial als 2 anys (cm)*	48.5 (1.4)	48.9 (1.4)
IDM	96 (16)	96 (18)
IDP	91 (13)	89 (18)
Retard greu del neurodesenvolupament	16%	17%

Valors en forma de mitjana (desviació estàndard); *: diferència estadísticament significativa

Taula 22. Dades somatomètriques i de neurodesenvolupament de l'estudi de Lopriore i col·laboradors²⁴¹

- **Hikino i cols. (2007)²⁴²**: en aquest treball japonès només s'apliquen els amniodrenatges, i només en 2/3 parts dels casos. La principal aportació d'aquest estudi, doncs, és que compara les troballes amb un grup de 80 nens de menys de 1500 g de pes al néixer i que utilitza escales d'intel·ligència per als nens de més de 6 anys d'edat. El 81.8% de nens afectes de TFF amb avaluació cognitiva normal no és significativament diferent del percentatge del grup control, si bé les n's dels primers són molt baixes.
- **Lopriore i cols. (2009)²⁴⁴**: es tracta d'un estudi multicèntric que inclou les dades procedents de l'estudi de Lopriore publicat al 2007²⁴¹, les d'un hospital de Leuven (Bèlgica) i 37 gestacions del nostre hospital. És el treball que inclou més nens de tots els publicats fins al moment (278), amb l'objectiu d'establir factors de risc de pitjor neurodesenvolupament per a les gestacions monocoriòniques afectes de TFF i tractades amb làser. Informen d'un seguiment del 94% dels nens, als 2 anys, amb l'exploració neurològica del nostre estudi (almenys per als nens procedents del nostre hospital, veure epígraf [4.6 Exploració física i exploració neurològica](#) al capítol Material i mètodes) i l'aplicació de l'escala de Bayley-II. Tot plegat atorga a aquest treball un lloc preponderant a l'hora de determinar la taxa de complicacions a llarg termini dels bessons afectes de TFF. Informen d'una incidència global de trastorns greus del neurodesenvolupament del 18% (si bé al nostre centre aquesta taxa arribà al 22.9% –11 de 48 nens–), amb predomini del retard del desenvolupament psicomotor (12.2%) per sobre del mental (6.8%). La mitjana d'edat gestacional i la taxa global de supervivència són molt similars a les de l'estudi de Lopriore de 2007²⁴¹. No troben diferències quant al neurodesenvolupament entre donants i receptors, i després de realitzar l'anàlisi amb regressió multivariant, l'únic factor de risc associat a una pitjor evolució és la menor edat gestacional al naixement (OR 1.33 – IC 95% 1.05-1.67).

- **Lenclen i cols. (2009)**³²⁵: part d'aquest estudi inclouïa nens participants de l'Eurofetus Trial i per tant n'hi ha que foren tractats amb amniodrenatges (19.3% dels avaluats als 2 anys) i d'altres amb làser (80.7%). Les dades perinatals s'exposen en un article publicat pel mateix autor amb anterioritat²⁴³. La característica diferencial més important d'aquest treball és que tots els nens estudiats foren prematurs, nascuts entre les 24 i les 34 setmanes. Dos punts forts són que tots s'avaluen als 2 anys d'edat corregida i que es comparen amb un grup de 203 bessons bicoriònics. Atesa la complexitat de l'estudi, el test per a l'avaluació és més senzill, ja que s'utilitza un qüestionari emplenat pels pares (Ages and Stages Questionnaire-ASQ³³²), que presenta una sensibilitat del 87.5% i una especificitat del 79.3% respecte l'escala de Bayley i un bon valor predictiu negatiu (98%), però molt pobre valor predictiu positiu (40%). Obtenen diferències en les puntuacions d'aquest qüestionari entre els tractats amb amniodrenatges i els bicoriònics, però no entre aquests i els tractats amb làser. Els resultats del desenvolupament normal i de la taxa de paràlisi cerebral també són millors entre els tractats amb làser i molt similars als dels bicoriònics.
- **Salomon i cols. (2010)**³³³: aquest treball avalua tots els casos inclosos a l'estudi aleatoritzat controlat Eurofetus, dut a terme entre gener de 1999 i març de 2002 a diversos hospitals europeus, però majoritàriament (90% dels casos) a França. Per tant, inclou els nens de l'estudi de Lenclen³²⁵, però avaluant-los als 6 anys. S'hi utilitza la mateixa metodologia bàsica (test ASQ), però es complementa amb una exploració neurològica reglada, amb un test d'intel·ligència (WISC-IV) i amb un test per avaluar l'edat mental dels nens d'acord amb les seves capacitats de dibuix d'una persona (test Goodenough de la figura humana³³⁴). Una aproximació a les dades perinatals (que inclou tots els nens supervivents als 6 mesos de l'estudi Eurofetus) es pot extreure d'un important treball publicat al 2004 per Senat i col·laboradors¹²⁷. Varen poder avaluar 120 nens fins els 2 anys i 110 nens fins els 6 anys. Les dades de neurodesenvolupament normal (70-80%) i de paràlisi cerebral (12-13%) són similars a les de la majoria d'estudis. Els valors de l'ASQ als 60 mesos són significativament més alts al grup dels nens tractats amb làser, però ni el quocient d'intel·ligència obtingut amb el test de WISC-IV ni la valoració del test Goodenough confirmen aquesta diferència. De nou, no apareixen diferències entre donants i receptors quant al neurodesenvolupament.

- **Gray i cols. (2011)**²⁴⁷: s'hi aplica el tractament amb làser, amb una cohort força gran i amb una taxa de supervivència global propera al 80%. S'hi utilitzen tres tests diferents (escala de Griffith i dues versions de l'escala de Bayley), però només s'avalua la part cognitiva dels mateixos. De nou, la part motora es restringeix al diagnòstic de paràlisi cerebral. Tot i que els resultats són força bons, s'esmenta que només un 53% de les gestacions finalitzaren amb dos fetus amb desenvolupament normal, a les quals cal afegir un 27% amb un fetus supervivent normal. L'única variable significativament associada a discapacitat cognitiva o paràlisi cerebral fou l'estadi de la TFF en el moment del diagnòstic, ja que tots aquests casos pertanyien al grup de TFF en estadis III o IV. No troben diferències entre donants i receptors ni en cas de mort d'un dels dos bessons.
- **Graeve i cols. (2012)**³³⁵: és l'estudi més recent, i de fet reavalua els nens de l'estudi de Graef de 2006³³¹, ara a l'edat de 6 anys i 5 mesos de mediana. Són un total de 190 nens, amb una taxa de seguiment del 74.8%. Tanmateix, només poden avaluar personalment 89 nens mitjançant una exploració física i neurològica estàndard i el test K-ABC o bateria d'avaluació de Kaufman³³⁶, mentre que la resta ho fan a través de qüestionaris nacionals de cribratge que emplen els pares i els envien als investigadors. Troben gairebé un 80% de nens catalogats com a normals, amb menys d'un 9% amb problemes neurològics greus. No troben diferències significatives entre donants i receptors, però sí que hi ha una major proporció de prematurs i de supervivents de la mort del germà en el grup de nens amb problemes de neurodesenvolupament greus. Un altre fet destacable és que no troben diferències significatives entre els seus resultats als 6 anys i els de l'estudi de Graef als 2 anys.

En definitiva, que tot i l'extensa bibliografia al respecte, el neurodesenvolupament dels bessons en general, en relació a la seva corionicitat i dels afectes de TFF segueix essent un tema d'actualitat que no permet donar dades generals de resultats, sinó que depenen de molts factors difícils de controlar i d'homogeneïtzar. Aquesta és la base principal per a la realització del treball de tesi doctoral que tot seguit es detalla.

Corionicitat, creixement i desenvolupament dels fills de gestacions múltiples

Cèsar W. Ruiz Campillo

Autor Any	n	Edat gestacional al naixement (setmanes)	Edat al seguiment	Test emprat	Resultats principals (% dels supervivents)
<i>De Lia 1999</i> ²²¹	93 [†]	No consta	14.3 mesos (mitjana)	No es concreta	4.3% discapacitat greu
<i>Cincotta 2000</i> ²²⁶	23 [†]	28.7 (mitjana)	2-4.5 anys d'edat corregida	Griffith's Mental Developmental Scales	21% trastorns del neurodesenvolupament (13% amb PC)
<i>Mari 2000</i> ²²⁸	42 [†]	30.5 (mitjana)	24-68 mesos d'edat cronològica	Cap d'específic	7.1% PC
<i>Haverkamp 2001</i> ²³⁰	40 [†]	31 (mitjana)	12-45 mesos d'edat cronològica	Exploració neurològica segons Touwen, Test de Denver i Griffith's Developmental Scales	45% normals 32.5% problemes neurològics menors 22.5% retard psicomotor greu i/o PC
<i>Sutcliffe 2001</i> ²³¹	67*	32 (mitjana)	6-36 mesos d'edat cronològica	Griffith's Developmental Test i enquestes als pares	9% PC
<i>Banek 2003</i> ²²⁹	89*	33.7 (mediana)	14-44 mesos d'edat cronològica	Griffith's Developmental Test Scale i SOT	78% normals 11% problemes neurològics menors 11% problemes neurològics majors
<i>Lopriore 2003</i> ²³²	29 [†]	31.3 (mitjana entre els tractats)	4-11 anys d'edat cronològica	Visita al domicili Desenvolupament mental considerat normal si escolarització normal	20.7% PC (26.3% entre els tractats) 17.2% problemes de llenguatge (sense PC)
<i>Frusca 2003</i> ²³⁴	31 [†]	31 (mediana)	De <2 anys a >5 anys d'edat cronològica	Exploració neurològica segons Touwen i Griffith's Developmental Scales	58.1% normals 16.1% problemes neurològics menors 25.8% problemes neurològics majors
<i>Dickinson 2005</i> ²³⁰	49 [†]	32 (mediana)	Mediana de 3.3 anys d'edat cronològica	Questionaris i tests psicològics estàndards + BSID o Stanford-Binet Intelligence Scale	14.3% amb discapacitats (12.2% discapacitat intel·lectual, 6.1% PC)
<i>Graef 2006</i> ²³¹	167*	34.4 (mediana)	Mediana de 3.17 anys d'edat cronològica	Griffith's Developmental Test Scale i SOT	86.8% normals 7.2% problemes neurològics menors 6% problemes neurològics majors
<i>Lopriore 2007</i> ²⁴¹	115*	33.9 (mitjana)	2 anys d'edat corregida	BSID-II	16.5% de discapacitat neurològica greu (7.8% retard greu desenvolupament mental, 10.4% retard greu desenvolupament psicomotor, 7% PC) 4.2% PC
<i>Hikino 2007</i> ²⁴²	24 [†]	28.5 (mediana)	Mitjana de 3.5 anys (rang 1-10.1)	Enjoji Developmental Scale, WISC-R, WPPSI i informes escolars	81.8% quocient intel·lectual normal 13.6% quocient intel·lectual <i>borderline</i> 4.5% retard intel·lectual
<i>Lopriore 2009</i> ²⁴⁴	278*	33.5 (mitjana)	2 anys d'edat corregida	Exploració neurològica i BSID-II	18% de discapacitat neurològica greu (6.8% retard greu desenvolupament mental, 12.2% retard greu desenvolupament psicomotor, 6.1% PC, 0.7% sordesa bilateral, 0.7% ceguesa bilateral)
<i>Lenclen 2009</i> ²²⁵	109**	28.9 (amniodrenatges) 30.1 (làser) (mitjanes)	2 anys d'edat corregida	Ages and Stages Questionnaire (ASQ)	Puntuacions de l'ASQ iguals als tractats amb làser i als BC, i inferiors als tractats amb amniodrenatges Desenvolupament neurològic normal: 88.6% làser, 81% amniodrenatges PC: 10.2% làser, 19% amniodrenatges (p=NS)
<i>Salomon 2010</i> ³³³	120**	ND	6 anys	ASQ, exploració neurològica d'Amiel - Tisson i Gosselin, WISC-IV i Goodenough Draw-a-Man test	Neurodesenvolupament normal: 82% làser, 70% amniodrenatges Problemes neurològics menors: 0% làser, 4% amniodrenatges Discapacitats greus (PC): 12% làser, 13% amniodrenatges
<i>Gray 2011</i> ²⁴⁷	113*	32.3 (mitjana)	Mediana de 25.3 mesos d'edat corregida	Griffith's Mental Developmental Scales (72%), BSID-II (13%) o BSID-III (15%)	12.4% trastorn neurodesenvolupament 4.4% PC
<i>Graeve 2012</i> ³³⁵	190*	33-34.4 (medianes)	Mediana de 6.4 anys (4.9-10.3 anys)	K-ABC i qüestionaris de cribratge nacionals	79.5% normals 11.6% dèficits neurològics menors 8.9% PC o retard mental

(†: tractats amb amniodrenatges; *: tractats amb làser; PC: paràlisi cerebral; SOT: Snijders-Oomen Non-Verbal-Intelligence-Test; BSID: Bayley Scales of Infant Development; WISC-R: Weschler Intelligence Scale for Children-Revised; WPPSI: Weschler Preschool and Primary Scale of Intelligence; K-ABC: bateria d'avaluació de Kaufman; NS: no significatiu; ND: no disponible)

Taula 21. Resultats comparatius dels diferents estudis del neurodesenvolupament a llarg termini dels bessons monocoriònics afectes de transfusió fetofetal ordenats cronològicament

2. HIPÒTESIS DE TREBALL

Després de l'àmplia descripció de les característiques de les gestacions múltiples i dels nens bessons, es poden establir una sèrie d'hipòtesis que fonamentaran la justificació del treball que s'explicarà a continuació. Són les següents:

1. Les gestacions monocoriòniques presenten resultats perinatals pitjors que les gestacions bicoriòniques.
2. Els nens bessons procedents de les gestacions monocoriòniques presenten un neurodesenvolupament a llarg termini pitjor que els nens bessons procedents de les gestacions bicoriòniques.
3. La majoria dels mals resultats associats a les gestacions monocoriòniques es justifiquen per la presència de complicacions d'origen hemodinàmic, en especial la transfusió fetofetal.
4. La monocorionicitat *per se*, en absència de complicacions, no representa un factor de risc per a uns pitjors resultats perinatals ni per a una pitjor evolució a llarg termini.
5. La mort d'un dels dos fetus representa un factor de risc per a una pitjor evolució tant perinatal com a llarg termini.
6. El creixement postnatal té una relació directa amb el creixement prenatal.
7. La presència de lesions cerebrals durant la vida neonatal és altament predictora d'un pitjor desenvolupament a llarg termini.

3. OBJECTIUS

D'acord amb les hipòtesis exposades i provant d'aplicar el coneixement atorgat per la cerca bibliogràfica, la tesi doctoral que tot seguit s'exposarà es va dissenyar en base a uns objectius que, entre d'altres, provarien de donar resposta a les hipòtesis que s'acaben de plantejar. Però que ateses les característiques de l'estudi intenten anar un pas més enllà, sobretot en base a una exhaustiva anàlisi descriptiva i una acurada avaluació de les relacions entre totes les diverses variables analitzades.

En definitiva, els objectius de la tesi són els següents:

1. Descriure els resultats perinatals de les gestacions monocoriòniques simples i complicades amb transfusió fetofetal i de les gestacions bicoriòniques.
2. Comparar aquests resultats perinatals entre si i respecte els de les sèries més importants de la literatura.
3. Descriure els resultats a llarg termini (12-15 mesos) de les gestacions monocoriòniques simples i complicades amb transfusió fetofetal i de les gestacions bicoriòniques, en base a tres grups de paràmetres:
 - a. Creixement.
 - b. Exploració neurològica.
 - c. Neurodesenvolupament.
4. Comparar aquests resultats a llarg termini entre els tres grups de gestacions i amb els publicats a la literatura internacional.
5. Cercar quins factors relacionats amb la gestació i quins factors perinatals s'associen a uns pitjors resultats a llarg termini.
6. Definir si la monocorionicitat per si mateixa representa un factor de risc per a uns pitjors resultats a llarg termini o solament ho és si es complica amb una transfusió fetofetal.
7. Definir el paper de la mort d'un dels dos bessons com a factor de risc per a una pitjor evolució a llarg termini.
8. Determinar el paper de factors no congènits en l'evolució a llarg termini dels bessons monocoriònics i bicoriònics.
9. Comparar els resultats del creixement i el neurodesenvolupament per intentar establir-hi relacions directes.

4. MATERIAL I MÈTODES

4.1 Característiques generals. Finançament

Mitjançant la col·laboració entre els Serveis d'Obstetrícia i de Neonatologia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH) es va dissenyar un estudi que inclogués l'avaluació de les dones portadores de gestacions múltiples i l'avaluació dels nens al voltant de l'any de vida. Per a això calia recopilar detalladament les dades gestacionals i realitzar una exploració exhaustiva dels nens als 12-15 mesos d'edat corregida, on participaven un pediatre i una psicòloga.

Es tracta d'un **estudi de cohorts prospectiu i multicèntric**, atès que tot i que totes les avaluacions a llarg termini es varen dur a terme a l'HUVH, el maneig de les gestacions no complicades i bona part dels naixements dels nadons tingueren lloc a diferents hospitals de la geografia espanyola, com es detalla més endavant. Les cohorts inicials foren dues –fills de gestacions bicoriòniques i fills de gestacions monocoriòniques– si bé per a l'anàlisi les gestacions monocoriòniques s'han subdividit en dos subgrups per raons fisiopatològiques fàcils d'entendre: gestacions no complicades i gestacions complicades amb transfusió fetofetal o altres patologies fetals greus que requeriren tractament prenatal.

Per a dotar-lo de finançament i de prestigi internacional, l'estudi s'inclogué dins el projecte anomenat *“Twin to twin transfusion syndrome and monochorionic twinning european network”*, abreujat amb l'acrònim “EURO-TWIN-2-TWIN” i amb el codi de referència QLG1-CT-2002-01632. Es tractava d'un projecte europeu de 48 mesos de durada amb data d'inici l'1 de setembre de 2002 i de finalització el 31 d'agost de 2006, que s'emmarcà dins el fons CORDIS de la Comissió Europea (*Community Research and Development Information Service*), dotat amb 1,555,400 euros de pressupost. El projecte incloïa, a més de l'HUVH, diversos centres hospitalaris europeus ([taula 23](#)) i era coordinat des de la Katholieke Universiteit Leuven (Universitat Catòlica de Lovaina, a Bèlgica) pel doctor André Oosterlinck, del Departament de Biologia del Desenvolupament de la Facultat de Medicina de l'anomenada universitat. L'objectiu d'aquest projecte anava més enllà de la informació pediàtrica, atès que també abastava l'avaluació de la idoneïtat de les diferents teràpies obstètriques en el context de les gestacions monocoriòniques complicades. El text exacte per descriure aquest projecte és el que segueix: *“A prospective study will be conducted to determine which is the best therapy for TTS, neurological morbidity in survivors being the primary variable. In our study patients we will determine the placental angioarchitecture, correlate it to clinical pregnancy outcome and use this*

information to establish a computer model for the disease. In addition instrumental innovations are proposed to improve therapy of TTS and abnormal MC twin pregnancy”.

Centre	Localitat-País
Academisch Ziekenhuis bij de Universiteit van Amsterdam	Amsterdam – Holanda
Arl Storz GMBH & CO KG	Tuttlingen - Alemanya
Université de Versailles Saint Quentin en Yveline	Poissy – França
Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine	Londres – Regne Unit
Astraia Software GMBH	Munic – Alemanya
Twin 2 Twin (UK Twin to Twin Transfusion Syndrome Association)	Hayes – Regne Unit
University Hospital Hamburg-Eppendorf	Hamburg - Alemanya

Taula 23. Relació de centres participants del projecte europeu EURO-TWIN-2-TWIN (a més de l’Hospital Universitari Vall d’Hebron)

A nivell estatal, l’estudi també comptà amb el suport del Fondo de Investigación Sanitaria FIS 02/0738 del Ministerio de Ciencia e Innovación – Instituto de Salud Carlos III. Amb ell es col·laborà al finançament de diversos treballs del Servei d’Obstetrícia de l’HUVH, dels quals sorgiren múltiples publicacions a revistes científiques nacionals i internacionals relacionades amb l’avaluació prenatal de les gestacions monocoriòniques i amb la correlació amb els resultats perinatals^{144,145,150,223,337,338,339}.

Evidentment, tant l’estudi europeu com la seva aplicació al nostre hospital varen tenir el vist-i-plau dels respectius comitès ètics encarregats d’avaluar-los.

4.2 Criteris d’inclusió i d’exclusió. Flux de pacients

L’elecció dels pacients candidats a entrar a l’estudi implicava l’establiment d’uns criteris d’inclusió i uns criteris d’exclusió que s’avaluaven sempre durant la gestació, atès que tot el reclutament va ser prenatal. Si postnatalment es descobria que els nadons presentaven algun criteri d’exclusió prenatal (com una malformació congènita, per exemple) es va decidir NO excloure’ls de l’avaluació ni de l’anàlisi.

Per a cada cas, les dones gestants signaven un consentiment informat on s’inclouïen l’estudi prenatal i l’avaluació als 12-15 mesos d’edat corregida, així com un compromís per acudir a les respectives visites. Per al nostre estudi, el concepte *d’edat corregida* es determinà com l’edat cronològica comptada a partir de les 37 setmanes d’edat postmenstrual; és a dir, si un nadó havia nascut a les 26 setmanes, es comptaven 12-15 mesos a partir del moment en què complia 11 setmanes d’edat, amb l’objectiu d’homogeneïtzar l’edat de la població d’estudi. Els criteris d’inclusió i exclusió foren els següents:

- **Criteris d'inclusió:**

- Gestacions múltiples monocoriòniques o bicoriòniques avaluades per primer cop a l'HUVH a les 12-15 setmanes (comptades a partir del primer dia de l'última menstruació i corregides, si s'esqueia, amb la primera ecografia a les 10-11 setmanes).
- Gestacions múltiples monocoriòniques afectes de transfusió fetofetal i avaluades i/o tractades a l'HUVH.
- Gestacions múltiples monocoriòniques amb patologia greu d'un dels dos fetus que es tractà amb oclusió funicular per preservar la supervivència del bessó.

- **Criteris d'exclusió:**

- Determinació prenatal de cromosomopaties o malformacions congènites compatibles amb la vida d'alguns dels dos fetus.

Un cop establerts els criteris d'inclusió i exclusió, el **flux real de nens** que varen ser inclosos en l'estudi fou el següent:

- Fills de gestacions múltiples bicoriòniques controlades a l'HUVH en què s'havia determinat la corionicitat entre les 12 i les 15 setmanes i que havien finalitzat a l'HUVH.
- Fills de gestacions monocoriòniques controlades a l'HUVH un cop determinada la seva corionicitat. Aquestes gestants havien estat derivades al nostre centre com a hospital de referència per a gestacions múltiples des dels ambulatoris de la zona o des d'altres hospitals de Catalunya ([taula 24](#)). Si aquestes gestacions transcorrien sense complicacions, se'ls donava la possibilitat de finalitzar la gestació als hospitals de referència; si s'esdevenia cap complicació, el seguiment fins al part es feia a l'HUVH.
- Fills de gestacions monocoriòniques complicades amb signes ecogràfics compatibles amb transfusió fetofetal o amb altres patologies fetals greus, que havien estat derivades a l'HUVH per valorar la possibilitat de fer-ne tractament prenatal. Atès que l'HUVH era llavors l'únic hospital espanyol capaç de realitzar aquests tractaments, els centres d'origen abastaven tota la geografia de l'Estat Espanyol. Un cop avaluat i/o tractat el cas, la gestació es podia seguir al nostre hospital o tornar al centre d'origen. La [taula 25](#) recull els hospitals emissors de

casos de gestacions monocoriòniques complicades que varen derivar pacients que van entrar a l'estudi.

Centre hospitalari	Localitat
Institut Universitari Dexeus	Barcelona
Hospital Doctor Josep Trueta	Girona
Hospital General	Granollers
Fundació Althaia	Manresa
Hospital Sant Jaume	Olot
Hospital Sant Joan	Reus
Hospital Parc Taulí	Sabadell
Hospital General de Catalunya	Sant Cugat del Vallès
Hospital Joan XXIII	Tarragona
Hospital de Terrassa	Terrassa

Taula 24. Hospitals catalans que derivaren gestants monocoriòniques no complicades a l'HUVH per entrar a l'estudi

Centre Hospitalari	Localitat
Hospital de Cruces	Barakaldo
Clínica Teknon	Barcelona
Institut Universitari Dexeus	Barcelona
Hospital de Basurto	Bilbao
Hospital Virgen de Altagracia	Ciudad Real
Hospital Sant Joan de Déu	Esplugues de Llobregat
Hospital Doctor Josep Trueta	Girona
Hospital 12 de octubre	Madrid
Hospital La Paz	Madrid
Hospital Universitario Santa Cristina	Madrid
Hospital Clínico San Carlos	Madrid
Hospital Sant Joan de Déu	Martorell
Hospital Son Dureta	Palma de Mallorca
Hospital Sant Joan	Reus
Hospital Donostia	Sant Sebastià
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria	Santa Cruz de Tenerife
Hospital Joan XXIII	Tarragona
Hospital de Terrassa	Terrassa
Hospital Virgen de la Salud	Toledo
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	Santander
Hospital Casa de Salud	València
Hospital Universitari La Fe	València
Complejo Hospitalario Universitario	Vigo
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	Zaragoza
Hospital Miguel Servet	Zaragoza

Taula 25. Hospitals que derivaren pacients amb gestacions monocoriòniques complicades per a ser avaluades i/o tractades a l'HUVH

4.3 Entorn temporal i entorn físic. Esquema de les visites pediàtriques

L'estudi pediàtric es va dur a terme des del 17 de setembre de 2002 fins al 13 de juliol de 2005, que varen ser les dates primera i darrera en què es van fer les revisions als nens. Tanmateix, el reclutament dels casos va començar abans, el mes de gener de 2001, atès que la longitudinalitat de l'estudi implicava que els casos es començaven a controlar durant les respectives gestacions.

Tot el treball va tenir lloc dins les instal·lacions de l'Àrea Maternoinfantil de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron; el reclutament de les gestants es féu des del Servei d'Obstetrícia (6a planta) i les revisions dels nens es van realitzar als despatxos de la Consulta Externa de Neonatologia (planta -1).

Les revisions pediàtriques es varen desenvolupar a la tarda, entre les 15:00 i les 18:30 h. Cada dia se citaven un promig de 4 pacients (mínim 3, màxim 5). Quan els dos bessons hi eren presents, la tasca del pediatre i la de la psicòloga es feia de forma simultània en dos despatxos, de tal manera que des de la seva arribada els nens eren atesos de forma molt ràpida, sense períodes d'espera superiors a 15 minuts. L'esquema de les visites era el següent:

- Poc abans dels 12 mesos d'edat corregida dels nadons, una infermera (Mònica Castellà) o una administrativa (Sonia Aguilera) establí contacte telefònic amb les famílies. Els recordava que havien consentit entrar en un estudi que implicava l'avaluació dels seus fills bessons quan fessin 12-15 mesos d'edat corregida. Tot sovint calia una nova explicació del treball, així com dels avantatges que els representava una visita extra a l'hospital per a una avaluació molt exhaustiva de l'evolució pediàtrica general i neurològica en particular dels seus fills. També s'insistia en la conveniència d'acudir amb un adult per a cada nen, per facilitar la dinàmica de la revisió. Per als casos residents a Catalunya, només se'ls citava i se'ls donava un telèfon per informar si no hi podien acudir. Per als residents fora de Catalunya, se'ls facilitava la visita mitjançant el pagament de les despeses del viatge.
- En cas que fossin nens que ja rebien un seguiment a la Consulta Externa de Neonatologia, es feia coincidir la visita de l'any d'edat amb la de l'estudi, per no multiplicar innecessàriament el nombre de visites hospitalàries.
- A l'inici de la visita, un únic pediatre (Cèsar W. Ruiz Campillo) reunia tots els assistents i els feia una nova presentació del treball, agraint-los la col·laboració i exposant els beneficis que ells en traurien. També se'ls explicava l'esquema de la visita.
- Posteriorment, en cas de ser dos bessons, se'ls separava en dues consultes: amb el pediatre romania el familiar que millor coneixia la història dels nens i un dels bessons; l'altre canviava de consulta per ser sotmès al test de Bayley II amb la psicòloga (Isabel Ridaura o Maribel Olivares). Aleshores el pediatre recollia les dades obstètriques, perinatals, neonatals i del primer any de vida mitjançant

preguntes a la família o a través dels informes mèdics proveïts pel mateix hospital o pels familiars i realitzava l'exploració física i neurològica d'un dels bessons. Simultàniament, la psicòloga realitzava amb l'altre bessó el test de neurodesenvolupament. En acabar, es canviaven els nens de consulta per fer les exploracions en ordre invers. Tot plegat ocupava aproximadament uns 60 minuts.

- En finalitzar les exploracions, es tornava a reunir a tots els familiars per exposar-los els resultats oralment. Si aquests es consideraven normals, es tancava el cas (excepte si ja rebien seguiment a la Consulta de Neonatologia, que se citaven per als dos anys). Si es detectava alguna anomalia neurològica o en l'avaluació del neurodesenvolupament, el cas es derivava per al seu seguiment, amb diferents destinacions:
 - El pediatre de capçalera per als casos més lleus.
 - El CDIAP (Centre de Desenvolupament Infantil i Atenció Precoç) de zona per als casos de retard del desenvolupament amb exploració neurològica normal.
 - La Consulta de Neurologia Pediàtrica de l'HUVH (o del seu hospital de referència per als residents fora de Catalunya) per als casos considerats més greus que no rebien seguiment neuropediàtric previ.
- Uns dies després de la visita, s'enviava per correu ordinari una carta als familiars on se'ls tornava a agrair la col·laboració i se'ls informava per escrit dels resultats obtinguts i de les decisions preses ([annex 1](#)), amb altres dades tècniques relatives a l'estudi i pensades per informar el seu pediatre.

4.4 Dades obstètriques: corionicitat, TFF i altres complicacions

La recollida de totes les dades obstètriques es realitzava al llarg de les visites de seguiment des que les dones gestants es controlaven al nostre centre, i s'emmagatzemaven en una base de dades Microsoft Office® Access 2000. Dins de l'àmbit d'aquest estudi, però, són tres dades les imprescindibles i les que requereixen una explicació sobre la seva determinació: la corionicitat, la presència de transfusió fetofetal i la presència d'altres complicacions fetals.

La **corionicitat** apareix com el punt clau des del qual es vertebra tot el treball i per tant la seva determinació ha de ser acurada i precisa. La literatura obstètrica és des de fa força anys molt ferma en els criteris ecogràfics que defineixen la corionicitat en

cas d'una gestació múltiple^{340,341}, atès que l'ecografia és fins al moment actual el mitjà per estudiar la placentació de les gestacions múltiples. L'estudi ultrasonogràfic cal fer-lo durant el primer trimestre, quan presenta una sensibilitat i especificitat pràcticament del 100%; si es practica més enllà de les 16 setmanes de gestació l'error pot arribar al 10-12% dels casos. La tècnica es basa en valorar les característiques del septo que hi ha entre els sacs gestacionals: quan aquest septo és gruixut en la seva base presenta una morfologia anomenada **signe lambda**, que defineix les gestacions bicoriòniques ([figura 32](#)); quan no es visualitza aquest signe lambda i la membrana interfetal és fina fins a la zona de la seva inserció es produeix el **signe T**, característic de les gestacions monocoriòniques ([figura 33](#)). Totes les gestacions que foren incloses al nostre estudi abans de la setmana 15 (totes les bicoriòniques, les monocoriòniques no complicades i alguna monocoriònica amb TFF) foren avaluades seguint aquesta metodologia; les gestacions monocoriòniques complicades es definiren com a tals quan s'hi determinava la presència de transfusió fetofetal, retard de creixement o mort fetal d'un dels bessons, principalment ([taula 26](#)). L'estudi ecogràfic es dugué a terme amb l'ecògraf Siemens Medical Solutions USA, Inc., Ultrasound Division, sonda abdominal CH6-2 (6-2 Mhz).



Figura 32. Signe lambda, diagnòstic ecogràfic de gestació bicoriònica



Figura 33. Signe T, diagnòstic ecogràfic de gestació monocoriònica

Un cop determinada la corionicitat, el seguiment de les gestacions no complicades fou el següent:

- *Gestacions bicoriòniques*: ecografia morfològica a les 20 setmanes i després cada 4 setmanes fins la setmana 32; a partir d'aquí es feren ecografies bisetmanals fins al part per descartar l'aparició de retard de creixement intrauterí.

- *Gestacions monocoriòniques*: ecografies bisetmanals a partir de la setmana 12 fins al part per detectar precoçment l'aparició de complicacions; si apareixien, el seguiment depenia de les mateixes i dels tractaments que s'hi havien d'aplicar.

Com s'ha explicat anteriorment ([taula 3](#)), els criteris per determinar la presència de **transfusió fetofetal** són ecogràfics. Tots els casos que foren derivats sota la sospita de TFF foren reavaluats exhaustivament seguint els criteris acceptats internacionalment i classificats segons l'estadiatge de Quintero¹⁰¹. Calia confirmar el diagnòstic i discutir els casos individualitzadament per decidir l'actitud terapèutica. Quan hi estava indicat, s'aplicà la coagulació fetoscòpica de les anastomosis arteriovenoses interplacentàries mitjançant làser Nd:YAG de 400 µm de diàmetre, segons la tècnica descrita per Ville i col·laboradors el 1998¹²³, amb les següents característiques tècniques:

- Òptica:
 - 11530 Karl Storz 1.2 mm òptica telescòpica semirígida 30 cm.
 - 11630 Karl Storz 2 mm òptica telescòpica semirígida 30 cm.
- Beina:
 - 11530 beina corba per a placentes anteriors.
 - 11630 o 11605 per a placentes posteriors.

Les **altres complicacions fetals** eren variades, com queda recollit a la [taula 26](#). Tots els casos en què la vida del bessó sa corria perill o en què la supervivència en acceptables condicions del bessó malalt es considerà com a molt improbable, d'acord amb la família es procedí a l'oclusió funicular mitjançant fetoscòpia i làser bipolar, segons la tècnica descrita per Deprest i col·laboradors l'any 2000³⁴². Tanmateix, atès que es podien produir tant a gestacions monocoriòniques com bicoriòniques i que la conseqüència d'aquestes complicacions era la mort del bessó afectat, aquest grup de pacients s'ha analitzat dins el conjunt dels bessons que eren nens únics en el moment de l'exploració als 12-15 mesos.

Fetus acardi
Malformacions cerebrals greus
Retard de creixement intrauterí selectiu greu
Metabolopatia de diagnòstic prenatal
Oligoamni sense transfusió fetofetal
Mort fetal espontània

Taula 26. Altres complicacions fetals amb la conseqüència de la mort fetal

4.5 Dades perinatales, neonatals i de l'evolució durant el primer any de vida

La recopilació de les dades anamnèstiques es feia, com ja s'ha comentat, durant la visita per a l'avaluació als 12-15 mesos. L'[annex 2](#) mostra l'aspecte del full de recollida d'aquesta informació. La font d'informació bàsica eren els mateixos familiars. Atès que el volum de dades neonatals era el més gran, en cas que els nens haguessin estat ingressats durant l'etapa neonatal es requeria als pares que duguessin tots els informes mèdics pertinents. En ocasions calgué contactar amb altres centres per aconseguir dades incompletes o per clarificar dades inexactes o incongruents.

És necessari assenyalar alguns comentaris sobre les *dades neonatals*, de cara a comprendre millor la seva valoració:

- Les setmanes de gestació es varen determinar atès el temps entre el primer dia de l'última menstruació i la data del part. Es van recollir en el format “setmanes + dies” i per a la seva anàlisi es varen transformar a l'escala decimal. Així, per exemple, 28.57 setmanes són l'equivalent a 28 setmanes completes i 4 dies.
- La determinació dels percentils de pes, longitud i perímetre cefàlic al naixement es va fer en base als valors i les gràfiques publicades per Carrascosa i cols. el 2004³⁴³, que són les d'ús habitual al Servei de Neonatologia de l'HUVH. La població en què es va basar aquest treball correspongué a 3,256 nadons nascuts a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron entre 1997 i 2002. D'aquest treball sorgí posteriorment, amb la inclusió de nadons nascuts a l'Hospital Miguel Servet de Saragossa, la seva extensió a tota la població espanyola amb les dades antropomètriques de 9,362 nadons, publicat també per Carrascosa i cols. el 2008³⁴⁴. Val a dir que els dos treballs només inclogueren nadons procedents de gestacions úniques i d'ètnia caucàsica.
- Cadascuna de les morbiditats neonatals es va valorar segons els criteris que l'equip mèdic assistent del nen durant la seva vida neonatal va establir i per tant va utilitzar per actuar en conseqüència. Així, per exemple, el diagnòstic de displàsia broncopulmonar s'establí seguint els criteris establerts per Jobe i Bancalari el 2001³⁴⁵; i per al d'enterocolitis necrosant s'utilitzaren els criteris descrits per Bell el 1978³⁴⁶ i modificats per Walsh i Kliegman el 1986³⁴⁷.

Les *dades socioculturals* es recolliren amb un doble objectiu: d'una banda, aconseguir informació per a la seva anàlisi estadística posterior dins de l'estudi; d'altra banda, que servissin per avaluar en tota la seva dimensió la situació del nen quant al

seu neurodesenvolupament atès que, com ja s'ha dit, al final de la visita s'informava als pares no solament dels resultats sinó dels passos que calia seguir en cas de detectar anomalies. En aquestes circumstàncies, es contactava amb el pediatre de capçalera i/o el CDIAP de zona en cas que fos convenient.

4.6 Exploració física i exploració neurològica

Una part fonamental de l'avaluació als 12-15 mesos era l'exploració física i l'exploració neurològica. **L'exploració física** es feia de manera estàndard però es va ser molt acurat en la presa de les dades somatomètriques, en concret de cinc d'elles: pes, longitud, perímetre cefàlic, perímetre braquial i gruix del plec tricipital. Per a la determinació de cadascun d'aquests paràmetres es feren servir els següents aparells mesuradors ([figura 34](#)):

- **Pes:** bàscula SECA model 374, amb indicador LCD, tara automàtica, força fins a 20 kg i precisió de 5 grams.
- **Longitud:** *Harpندن Infant measuring table* (Holtain Limited), amb lectura mitjançant un comptador, amb rang de mesura entre 220 i 1150 mm i precisió d'1 mm.
- **Perímetre cefàlic i perímetre braquial:** cinta mètrica inextensible, amb precisió d'1 mm.
- **Plec tricipital:** mesurador de pannicle adipós o plicòmetre Holtain (Holtain Limited), amb rang de mesura de 0 a 48 mm, pressió constant de 10 g/mm² i precisió de 0.2 mm.



Figura 34. Aparells per a la mesura de les dades somatomètriques

Tots aquests valors es determinaren amb la màxima precisió possible, i en ocasions calgué repetir les mesures diversos cops si existien dubtes raonables de la seva validesa o per manca de col·laboració dels nens. Per a la mesura del perímetre braquial se seguiren els estàndards recomanats, és a dir, al braç esquerre i en el punt mig entre l'extrem de l'acròmion i l'olècranon. En el cas del plec tricipital el lloc de mesura és el mateix, tenint cura de no incloure massa muscular en la mesura. La interpretació de tots aquests valors es realitzà de la següent manera:

- **Pes, longitud i perímetre cranial:** els percentils s'establiren en base a les gràfiques i taules publicades per l'Institut de investigació sobre crecimiento y desarrollo de la Fundación F. Obegozo l'any 2008³⁴⁸. En realitat, la presa de decisions clíniques durant les visites respecte el creixement es realitzà utilitzant l'anterior edició d'aquestes gràfiques³⁴⁹, que eren les vigents en aquell moment. Per a l'anàlisi posterior, però, s'ha decidit calcular de nou tots els percentils atès que les dades amb què s'han configurat les noves gràfiques i taules són cronològicament molt més properes a la població del nostre estudi. En qualsevol cas, l'ús d'aquestes referències es justifica, a part del fet de procedir d'una població de nens geogràficament molt propera a la nostra, per dos motius principals: el primer, aporten les dades mes a mes dels 0 als 24 mesos; el segon, inclouen les dades del perímetre cranial, un dels paràmetres fonamentals en la nostra anàlisi.
- **Perímetre braquial:** es prengueren com a valors de referència les dades, taules i gràfiques publicades per l'Organització Mundial de la Salut i disponibles a la seva pàgina web³⁵⁰.
- **Plec tricipital:** l'escassa bibliografia disponible sobre els estàndards de normalitat d'aquesta mesura als lactants va fer que els valors de la nostra població es comparessin amb dades no espanyoles però de reconeixement internacional, d'acord amb el treball de Paul i cols. sobre una població de nens britànics, publicat el 1998³⁵¹. Les característiques d'aquesta població i la del nostre estudi no són comparables (fonamentalment quant a l'esquema alimentari de totes dues), però és la referència bibliogràfica més recent al respecte, i per això s'ha tingut en compte.

L'exploració neurològica pediàtrica presenta moltes més varietats entre examinadors. A més, no existeix a la literatura mèdica una escala de normalitat que s'apliqui de forma general per part dels neuropediatres. Per tant, es decidí aplicar

l'exploració i l'escala proposades per L. Haataja i cols. publicada a *Journal of Pediatrics* el 1999³⁵². Es tracta d'una proposta duta a terme per un dels equips més actius a nivell mundial en la valoració neurològica de nadons i nens, el del Departament de Pediatria de l'*Imperial College School of Medicine, Hammersmith Hospital* de Londres, al Regne Unit, del qual formen part figures tan importants com F. Cowan, M. Rutherford i Victor i Lilly Dubowitz, entre altres; la seva producció científica i la influència sobre la Neurologia Pediàtrica tenen un ampli reconeixement internacional. L'escala proporciona una valoració molt completa de 26 ítems que inclouen la funció dels nervis cranials, la postura, els moviments, el to i els reflexos, atorgant una puntuació simple i validada. Cada ítem es puntuava individualment i després se'n fa la suma per apartats i global; a través del seu treball s'estableixen uns valors de normalitat. El treball original també incloïa una avaluació simple del desenvolupament motor i del comportament, que en el nostre estudi es van substituir per l'escala de Bayley II, un test de neurodesenvolupament molt més complet (veure epígraf següent, [4.7 Test de neurodesenvolupament: Bayley Scales of Infant Development-II](#)). L'[annex 3](#) mostra els fulls de recollida de l'exploració neurològica. La determinació de normalitat es féu segons la proposta de l'article original:

- *Funció dels nervis cranials*: la puntuació de 15 es considerava normal, per sota de 15 es considerà subòptima.
- *Postura*: entre 16 i 18 es considerava normal, per sota de 16, subòptima.
- *Moviments*: una puntuació de 6 era normal, per sota de 6, subòptima.
- *To*: entre 22 i 24 era normal, per sota de 22, subòptim.
- *Reflexos i reaccions*: puntuacions entre 13 i 15 es valoraven com a normals, inferiors a 13, subòptimes.

4.7 Test de neurodesenvolupament: Bayley Scales of Infant Development-II

Com s'ha vist en la descripció dels diferents estudis de neurodesenvolupament a la Introducció, hi ha múltiples tests per avaluar si un lactant o un nen presenta un neurodesenvolupament d'acord amb l'esperable per a la seva edat. Aquesta és la base de tots aquests estudis, ja que comparen els resultats obtinguts per un pacient en concret amb uns estàndards de normalitat establerts després de validar el test en grups amplis de nens. Existeix discussió respecte la seva correlació amb els resultats a molt més llarg termini, però sí que donen l'alerta per si cal fer un seguiment més proper del desenvolupament d'un pacient (veure epígraf [6.1.6.3 Bayley Scales of Infant Development-II](#) de la Discussió per més informació al respecte). Per al nostre estudi es va escollir el test de Bayley-II perquè era amb el que més experiència es tenia a la

nostra àrea, la qual cosa permeté que les psicòlogues encarregades de portar-lo a terme es poguessin formar amb professionals que l'aplicaven habitualment en la seva pràctica diària (especialment a alguns CDIAPs).

Les característiques principals de les *Bayley Scales of Infant Development, second edition* (BSID-II) (The Physiological Corporation. San Antonio, Texas, USA)³⁵³ són les següents ([figures 35 i 36](#)):

- L'autora és Nancy Bayley, que en publicà la primera versió el 1969. La segona edició aparegué el 1993 (BSID-II) i des de 2005 està disponible una tercera edició (BSID-III). A tots els pacients del nostre estudi se'ls aplicà la BSID-II, ja que no es disposava de la 3a edició, i en la seva versió original en anglès, ja que la lectura dels ítems corria a càrrec exclusivament de l'examinadora.
- Cal aplicar-la individualitzadament i el seu objectiu és determinar el desenvolupament funcional de nens entre 1 i 42 mesos d'edat.



Figura 35. *Bayley Scales of Infant Development-II*: material



Figura 36. Pacient efectuant una part del test de Bayley-II

- L'exploració l'ha de dur a terme personal entrenat i experimentat en la interpretació dels resultats. Es calcula que són necessaris entre 15 i 35 minuts per administrar-la a nens menors de 15 mesos (tots els del nostre estudi).
- Consisteix a presentar situacions i tasques dissenyades per observar la resposta dels nens davant les mateixes. Per a cada ítem, el manual proveeix instruccions per puntuar-lo. També facilita instruccions per a la interpretació dels resultats.
- Les respostes observades es puntuen en base a tres escales: mental, motora i comportamental. L'escala mental avalua el nivell de desenvolupament cognitiu, de llenguatge i personal-social. L'escala motora avalua el nivell de desenvolupament de la motricitat fina i gruixuda. L'escala comportamental avalua el comportament del nen durant l'exploració i facilita la interpretació de les escales mental i motora. Les puntuacions de les escales mental i motora es transformen per donar lloc a uns índexs, anomenats **Índex de Desenvolupament Mental (IDM)** i **Índex de Desenvolupament Psicomotor (IDP)**, segons els quals s'avalua l'exploració dins d'alguna de les següents quatre categories de desenvolupament:
 - *Desenvolupament accelerat*: IDM o IDP >115.
 - *Desenvolupament normal*: IDM o IDP 84-115.
 - *Desenvolupament amb retard lleu*: IDM o IDP 70-83.
 - *Desenvolupament amb retard significatiu*: IDM o IDP <70.

4.8 Variables analitzades

Les variables recollides han estat considerades de dos tipus diferents: categòriques (qualitatives) i quantitatives. Algunes variables quantitatives, però, es transformaren en variables categòriques durant l'anàlisi per facilitar-ne la interpretació. Les [taules 27](#) i [28](#) recullen les variables analitzades, però val la pena fer alguns aclariments a part:

- Les tandes de corticoides es varen considerar completes si es van administrar almenys dues dosis de 12 mg de betametasona intramuscular amb un interval de 24 hores entre elles^{354,355,356}.
- La morbiditat neurològica neonatal pot estar infravalorada, atès que només es realitzà estudi d'imatge cerebral si estava indicat, ja fos clínicament o seguint els protocols dels diferents centres.

Variable	Descripció i Categories
Variables generals	
Sexe	Nen o Nena
Tipus de bessó	Monocoriònic o bicoriònic
Variables gestacionals	
Gestació espontània	Sí o No (per mètodes de reproducció assistida)
Bossa amniòtica	Única o Múltiple
Presència de transfusió fetofetal (TFF)	Sí o no, només per als casos de gestacions monocoriòniques
Tractament de la TFF	4 possibilitats: fotocoagulació, amniodrenatge, totes dues tècniques o no tractament
Corticoides prenats	Si se'n varen a administrar o no. També es recollí si la pauta era completa o incompleta
Tipus de part	Vaginal o cesària
Hospital de naixement	Hospital Universitari Vall d'Hebron o un altre centre
Variables neonatals	
Ingrés	Si va ingressar o no al néixer. En cas de resposta afirmativa, es recollí si fou a UCIN o a Cures intermèdies/mínimes
Morbiditat digestiva	Enterocolitis necrosant, perforació intestinal o altra patologia digestiva rellevant
Morbiditat respiratòria	Presència de destret respiratori greu que requerí alguna intervenció (CPAP, ventilació mecànica o surfactant). Presència o no de displàsia broncopulmonar
Morbiditat neurològica	Presència d'hemorràgia peri-intraventricular, de leucomalàcia periventricular, d'infarts cerebrals, d'hidrocefàlia o d'altres patologies neurològiques significatives (convulsions, per exemple)
Morbiditat cardiovascular	Presència de persistència del conducte arteriós hemodinàmicament significatiu (i del tractament que rebé), de miocardiopatia hipertròfica, de valvulopatia pulmonar, d'hipotensió que requerí tractament o d'altra patologia clínicament rellevant
Morbiditat renal	Signes d'insuficiència renal aguda i si rebé depuració extrarenal
Morbiditat infecciosa	Presència d'algun episodi infecció que rebés antibioteràpia, ja fos de transmissió vertical o nosocomial
Morbiditat metabòlica	Hiperglucèmies o hipoglucèmies significatives, trastorns tiroïdals
Morbiditat hematològica	Anèmia, trombocitopènia o coagulopatia en les primeres 72 hores de vida que requeriren transfusió d'hemoderivats
Icterícia	Icterícia que precisà tractament
Variables al llarg del primer any de vida	
Vacunes	Calendari vacunal al dia o no
Problemes respiratoris	Oxigen domiciliari, episodis de bronquitis, pneumònies, ingressos per problemes respiratoris, profilaxi amb palivizumab, necessitat de monitor d'apnees
Alimentació	Allietament matern (sí/no) i altres problemes concrets (reflux gastroesofàgic, intoleràncies alimentàries, problemes conductuals relacionats amb l'alimentació)
Trastorns neurosensorials	Problemes visuals (en especial retinopatia de la prematuritat) i problemes auditius
Variables de l'entorn social, cultural i econòmic	
Estudis dels pares	Dividits en cinc categories: cap estudi, llegir i escriure, educació primària, educació secundària i educació universitària
Escolarització i CDIAP	Assistència a la llar d'infants i control o teràpia per part del CDIAP
Exploració neurològica	
Puntuació global i per apartats	Normal o subòptima
Neurodesenvolupament	
Índex de desenvolupament mental (IDM)	Accelerat, normal, amb lleu retard, amb retard significatiu
Índex de desenvolupament psicomotor (IDP)	Accelerat, normal, amb lleu retard, amb retard significatiu

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; CDIAP: Centre de Desenvolupament Infantil i Atenció Precoç

Taula 27. Variables qualitatives analitzades i descripció de les mateixes

- Les variables somatomètriques (pes, longitud i perímetre cefàlic al naixement i als 12-15 mesos) s'han analitzat en valor absolut (com a variables quantitatives contínues) i per percentils (com a variables categòriques), per poder comparar el creixement amb diferents edats de gestació i diferents edats en el moment de l'exploració (tot i que en aquest cas la variabilitat d'edats era molt menor).
- L'exploració neurològica i la puntuació de la BSID-II també s'han analitzat com a variables quantitatives i com a variables categòriques (veure l'explicació de les categories als dos epígrafs anteriors) per facilitar-ne la relació amb altres variables.

Variable	Unitat de mesura i precisió en el moment de la mesura
Variables generals	
Edat corregida en el moment de l'exploració	Mesos
Edat dels pares en el moment de l'exploració	Anys
Variables gestacionals	
Edat gestacional en què es diagnosticà la TFF	Setmanes complertes
Edat gestacional al naixement	Setmanes complertes
Test d'Apgar al 1r minut i als 5 minuts	---
Variables neonatals	
Pes al naixement	Grams
Longitud al naixement	Centímetres (1 decimal)
Perímetre cefàlic al naixement	Centímetres (1 decimal)
Edat a l'alta	En dies i en setmanes corregides
Variables al llarg del primer any de vida	
Temps d'ingrés més enllà del període neonatal	Dies
Exploració física als 12-15 mesos	
Pes	Grams
Longitud	Centímetres (1 decimal)
Perímetre cefàlic	Centímetres (1 decimal)
Perímetre braquial	Centímetres (1 decimal)
Plec tricipital	Mil·límetres (1 decimal)
Índex de massa corporal	g/m ²
Talla de la mare i talla del pare	Centímetres
Exploració neurològica	
Puntuació global i per apartats	---
Neurodesenvolupament	
Índex de desenvolupament mental (IDM)	---
Índex de desenvolupament psicomotor (IDP)	---

Taula 28. Variables quantitatives analitzades i unitats de mesura respectives

4.9 Mètodes estadístics

4.9.1 Anàlisi descriptiva bàsica

Per a l'anàlisi descriptiva bàsica, s'ha subdividit la població total de nens en tres categories: bicoriònics, monocoriònics sense transfusió fetofetal i monocoriònics amb transfusió fetofetal. I s'ha analitzat cada variable en cadascun d'aquests tres grups.

Les **variables qualitatives** s'han presentat en forma de la freqüència i el percentatge de cadascuna de les respectives categories per a cada tipus de bessó, així

com els totals i el valor de p després de fer una prova de chi quadrada (o un test exacte de Fisher quan les freqüències eren molt baixes). S'han considerat estadísticament significatius el valors de p inferiors a 0.05, que s'han marcat a les taules en negreta i en vermell per a la seva fàcil visualització. La mateixa distribució de freqüències també es mostra en forma de gràfics de barres (una per a cada tipus de bessó), atorgant un color diferent a cada categoria de la variable. Tots els càlculs s'han realitzat amb tots els decimals que oferia el programa estadístic, tot i que a l'hora de mostrar-los a les taules o explicar-los al text s'han arrodonit, generalment al segon decimal, per simplificar-ne la lectura.

Per a les **variables quantitatives** es mostren dos tipus de taules: una amb els descriptius mitjana, desviació estàndard, mínim i màxim quan la variable segueix una distribució propera a la normalitat; i l'altra amb la mediana i l'interval interquartil (entre els percentils 25 i 75). A la comparació de mitjanes entre els tres grups de bessons la p s'obté mitjançant una anàlisi de la variància (ANOVA). Quan es comparen medianes es realitza la prova no paramètrica de Kruskal Wallis o el test de Wilcoxon. La representació gràfica de les variables quantitatives es fa mitjançant un diagrama de capses de la distribució de la variable en funció de cada nivell del grup; la línia del mig és la mediana, els límits de la capsa els percentils 25 i 75, les línies superior i inferior els valors màxim i mínim, respectivament, i els punts els valors exteriors i allunyats.

4.9.2 Anàlisi dels efectes en l'evolució

Com que un dels objectius és veure l'evolució del creixement i neurodesenvolupament dels nadons segons el tipus de bessons s'efectua una anàlisi de la relació de cadascuna de les variables descrites anteriorment amb els indicadors de l'escala de Bayley-II tant en forma contínua com categoritzada, així com el pes, la longitud i el perímetre cranial en percentils. Quan la resposta s'analitza mitjançant les variables categòriques, la relació s'ha efectuat utilitzant la prova de la chi quadrada si les variables a comparar eren qualitatives o amb la prova d'ANOVA o Kruskal Wallis si la variable era categòrica. Quan s'han utilitzat les variables de neurodesenvolupament i creixement com a contínues s'ha efectuat una prova t o una ANOVA segons si hi ha dos o més grups.

Posteriorment s'ha ajustat un model de regressió lineal per veure l'efecte del tipus de bessons controlant per totes les variables que puguin afectar la relació. El resultat es dona en forma de la diferència en la resposta entre els tipus de bessons monocoriònics i els bicoriònics que s'han pres com a referència. I finalment s'ha fet un model de regressió logística per avaluar la relació del tipus de bessó amb les variables

resposta de l'escala de Bayley (IDM i IDP) i l'exploració neurològica categoritzades en dos grups. Els resultats es mostren en forma d'Odds *Ratio* (OR) i intervals de confiança al 95%. L'OR s'interpreta com el canvi en el risc per canvi en una unitat en cadascuna de les variables del model.

4.9.3 Suport informàtic

Les dades pediàtriques s'emmagatzemaren en dues bases de dades en suport Microsoft® Office Access 2000, una exclusiva per als resultats de la BSID-II i l'altra per a tota la resta de dades recollides durant les visites.

L'anàlisi estadística s'ha realitzat mitjançant el programa STATA® versió 11 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA. 2009).

5. RESULTATS

El desenvolupament d'aquest apartat es farà en tres grans blocs, per facilitar-ne la lectura i la comprensió: en primer lloc, una anàlisi descriptiva bàsica que posarà de manifest les característiques de la població de l'estudi; en segon lloc, una anàlisi univariant que relacionarà les principals variables de l'estudi (IDM, IDP, pes, longitud i perímetre cefàlic) amb cadascuna de les altres variables qualitatives i quantitatives recollides; i en tercer lloc, per a integrar i controlar tots aquests resultats parcials, es presentaran les anàlisis mitjançant models de regressió multivariant i logística per a les mateixes variables esmentades.

5.1 Anàlisi descriptiva bàsica

5.1.1 Característiques globals de la població d'estudi

La població final en què s'ha efectuat tota l'anàlisi la componen **405 nens**, distribuïts de forma desigual en els tres grups de bessons: 37.53% són bicoriònics (152 de 405), 42.72% són monocoriònics sense complicacions (173 de 405) i 19.75% són monocoriònics afectes de transfusió fetofetal (80 de 405), tal i com il·lustra la [figura 37](#). La *distribució per sexes* es mostra a la [figura 38](#), i també és asimètrica, amb un 56.30% de nenes (228 de 405) i un 43.70% de nens (177 de 405), principalment per la significativament major proporció de nenes al grup de monocoriònics amb TFF (70% de nenes, 30% de nens) respecte els altres dos grups de bessons, on el predomini del sexe femení és molt més lleuger, segons s'aprecia a la [figura 39](#).

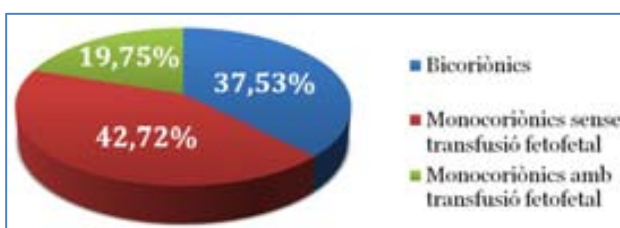


Figura 37. Distribució de la població d'estudi segons el tipus de bessó

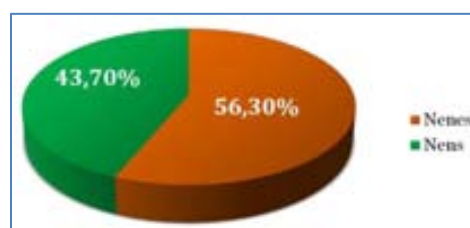


Figura 38. Distribució de la població d'estudi per sexes

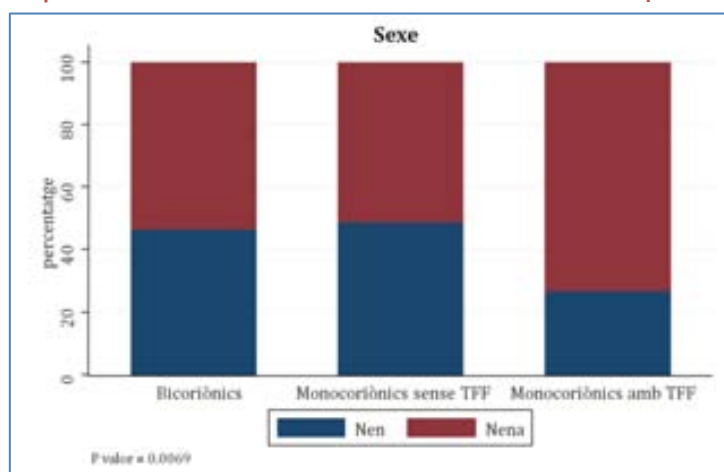


Figura 39. Distribució de la població d'estudi per tipus de bessó i sexe (TFF: transfusió fetofetal)

La població és molt homogènia respecte el moment de l'avaluació. El disseny de l'estudi inclou fer-la als 12-15 mesos, i per això d'ara endavant es farà referència a aquesta franja d'edat sempre que s'analitzi la informació recollida el dia de la visita. La mitjana d'edat al moment de l'avaluació fou de 13.005 mesos (DE 1.15), sense diferències significatives entre els tres grups de bessons.

Del total dels 405 nens, no tots són bessons, atès que en 33 casos (8.15%) es produí la *mort d'algun dels bessons*, prenatalment o postnatalment, però abans de l'avaluació als 12-15 mesos d'edat corregida ([figura 40](#)). Amb aquest grup també s'ha realitzat alguna anàlisi específica, com es detallarà més endavant.

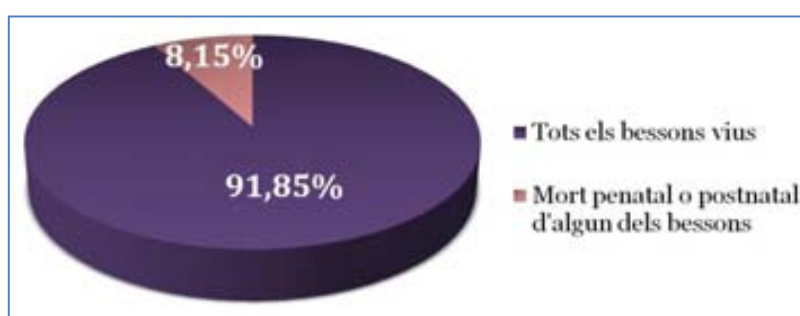


Figura 40. Distribució de la població d'estudi segons si hi havia hagut o no la mort d'algun dels bessons

D'altra banda, estan inclosos en el conjunt de la població d'estudi dos tríos de *trigèmins*. Originàriament n'eren tres, però en un cas es produí la mort prenatal d'una de les bessones. Per raons òbvies, no s'ha fet cap anàlisi específica per als trigèmins respecte els bessons.

Per fer la resta (el gruix) de la descripció de la població s'exposaran les variables per ordre cronològic (prenatals, neonatals, del primer any de vida i del moment de l'exploració als 12-15 mesos) i distribuïdes entre els tres grups de bessons, és a dir, bicoriònics, monocoriònics simples i monocoriònics amb transfusió fetofetal.

5.1.2 Anàlisi descriptiva de les variables prenatales i del part

Les dades que relacionen les variables prenatales i els tipus de bessons s'exposen a les [taules 29](#) i [30](#). Tot i que les dades prenatales recollides pel Servei d'Obstetrícia foren molt més exhaustives, per al present treball només s'han tingut en compte les que s'han considerat més transcendents per establir relacions que permetin extraure unes conclusions útils per discutir les hipòtesis inicials de l'estudi.

En totes les dades exposades s'aprecia que existeixen diferències amb significació estadística entre les 3 subpoblacions de bessons, en general originada pel

Taula 29

		Tipus de bessó						Total (405)		Valor de p
		BC (152)		MC sense TFF (173)		MC amb TFF (80)				
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Gestació espontània	No	66	43.42 %	14	8.09 %	2	2.50 %	82	20.25 %	<0.001
	Sí	86	56.58 %	159	91.91 %	78	97.50 %	323	79.75 %	
Corticoides prenatals	No	103	67.76 %	108	63.16 %	16	20.25 %	227	56.47 %	<0.001
	Sí	49	32.24 %	63	36.84 %	63	79.75 %	175	43.53 %	
Tipus de part	Vaginal	74	48.68 %	99	57.23 %	21	26.92 %	194	48.14 %	<0.001
	Cesària	78	51.32 %	74	42.77 %	57	73.08 %	209	51.86 %	
Hospital de naixement	HUVH	152	100 %	94	54.34 %	33	41.25 %	279	68.89 %	<0.001
	Altres	0	0 %	79	45.66 %	47	58.75 %	126	31.11 %	
Percentil de pes al naixement	<p3	29	19.08 %	31	18.34 %	11	13.75 %	71	17.71 %	0.011
	p3-25	46	30.26 %	64	37.87 %	25	31.25 %	135	33.67 %	
	p25-50	46	30.26 %	43	25.44 %	15	18.75 %	104	25.94 %	
	p50-75	25	16.45 %	22	13.02 %	15	18.75 %	62	15.46 %	
	p75-97	6	3.95 %	6	3.55 %	10	12.50 %	22	5.49 %	
	>p97	0	0 %	3	1.78 %	4	5 %	7	1.75 %	

Taula 30

	Tipus de bessó									Total (405)			Valor de p
	BC (152)			MC sense TFF (173)			MC amb TFF (80)						
	Med	RIQ	Mín/Màx	Med	RIQ	Mín/Màx	Med	RIQ	Mín/Màx	Med	RIQ	Mín/Màx	
EG	36	34.1;38	26/41	36	34;37.6	26/40	32.5	29;36	24/40	36	34;37.4	24/41	<0.001
Apgar 1'	9	7;9	3/10	9	8;9	3/10	8	6.5;9	2/9	9	7;9	2/10	<0.001
Apgar 5'	10	9;10	5/10	10	9;10	5/10	9	8;10	5/10	10	9;10	5/10	<0.001

BC: bessons bicoriònics; MC: bessons monocoriònics; TFF: transfusió fetofetal; Med: mediana; RIQ: rang interquartílic; Mín/Màx: valors mínim i màxim; EG: edat gestacional al naixement (setmanes); Apgar 1'/5': puntuació d'Apgar al 1er i al 5è minuts de vida

Taules 29 i 30. Anàlisi descriptiva de les dades prenatales i del part. 29: variables categòriques; 30: variables quantitatives.

grup dels bessons monocoriònics afectes de TFF. Tanmateix, algunes dades mereixen un comentari per a completar-ne la comprensió:

- Quant al percentatge de *gestacions espontànies*, és evident que el grup significativament diferent és el dels bessons bicoriònics. Tanmateix, cal destacar un 6.75% de gestacions no espontànies entre els bessons monocoriònics (16 de 237, sumant tots els MC), fet que es discutirà més endavant.
- No apareix a les taules la variable “Bossa amniòtica”, atès que tots els casos foren biamniòtics (o triamniòtics per als trigèmings), sense cap cas de monoamniòtics ni de bessons siamesos.
- El grup dels MC-TFF és el que presenta una *edat gestacional al naixement* significativament inferior ([figura 41](#)), fet associat ineludiblement a que també és en aquest grup en què l'administració de corticoides prenatales és més freqüent.

La mitjana de l'edat gestacional per a tota la població és 35.19 setmanes (DE 3.19) i la següent distribució als tres grups de bessons:

- Bicoriònics: 35.81 setmanes (DE 2.77).
 - Monocoriònics sense TFF: 35.86 setmanes (DE 2.48).
 - Monocoriònics amb TFF: 32.54 setmanes (DE 3.89).
- El percentatge de *cesàries* és alt als tres grups, però significativament superior al dels MC-TFF.
 - Tots els bessons BC varen néixer al nostre centre, mentre que per les característiques de l'estudi (veure "Material i Mètodes", [4.2 Criteris d'inclusió i d'exclusió. Flux de pacients](#)) una gran proporció de monocoriònics simples i complicats nasqueren a altres hospitals.
 - Les medianes de les puntuacions *d'Apgar al minut i als 5 minuts* són molt similars als tres grups, però l'anàlisi estadística evidencia una diferència significativa entre els MC-TFF i els altres dos grups de bessons.
 - Tot i que en ser més freqüentment prematurs els paràmetres somatomètrics (pes, longitud i perímetre cranial) són inferiors en aquest grup ([figura 42](#)), cal destacar que el grup dels MC-TFF presenta una distribució de percentils de pes amb major percentatge de nadons amb percentils més alts, mentre que aquesta distribució és molt similar als altres dos grups ([figura 43](#)).

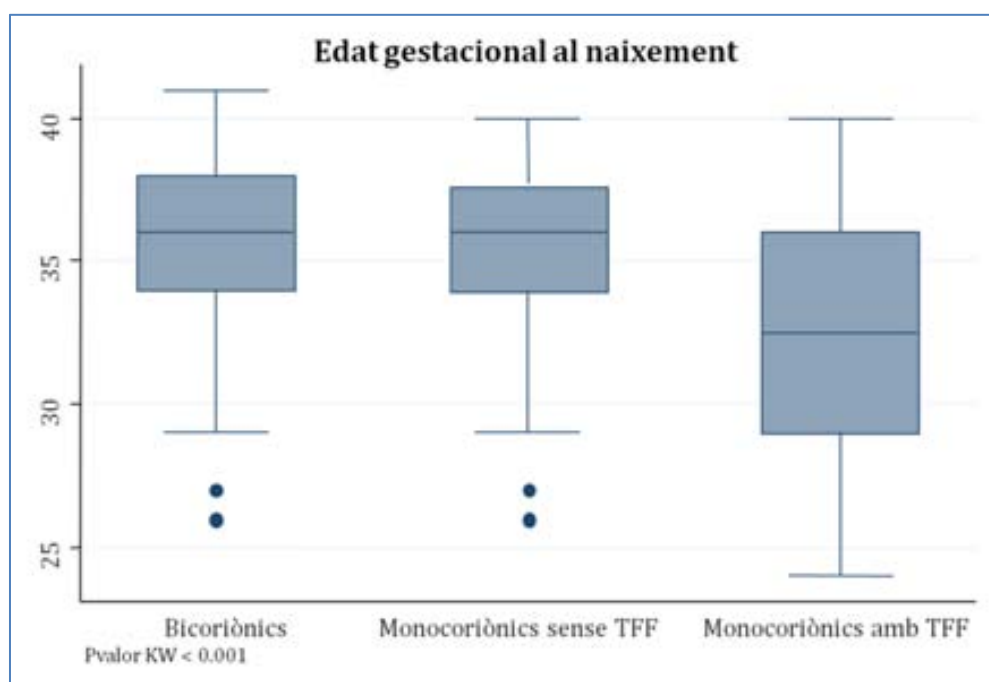


Figura 41. Diagrama de cassetes per il·lustrar les edats gestacionals al naixement dels tres grups de bessons. (TFF: transfusió fetofetal)

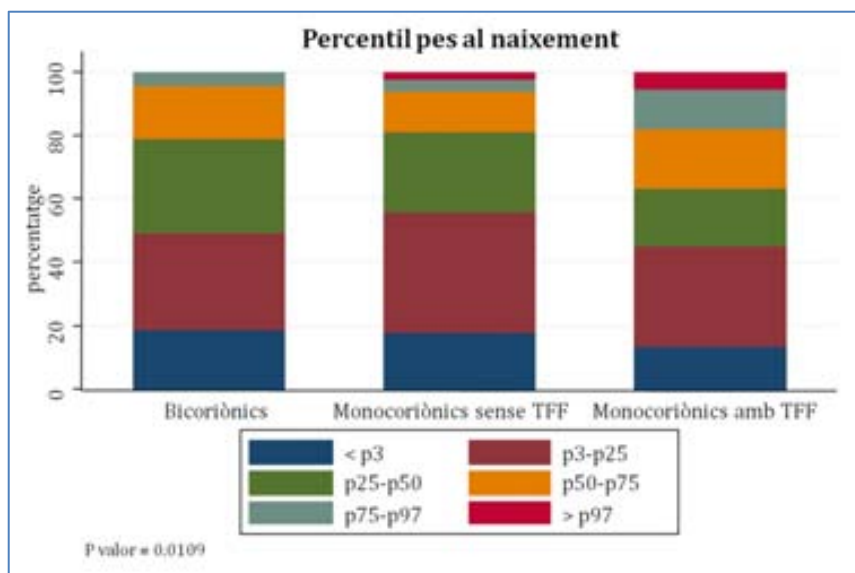
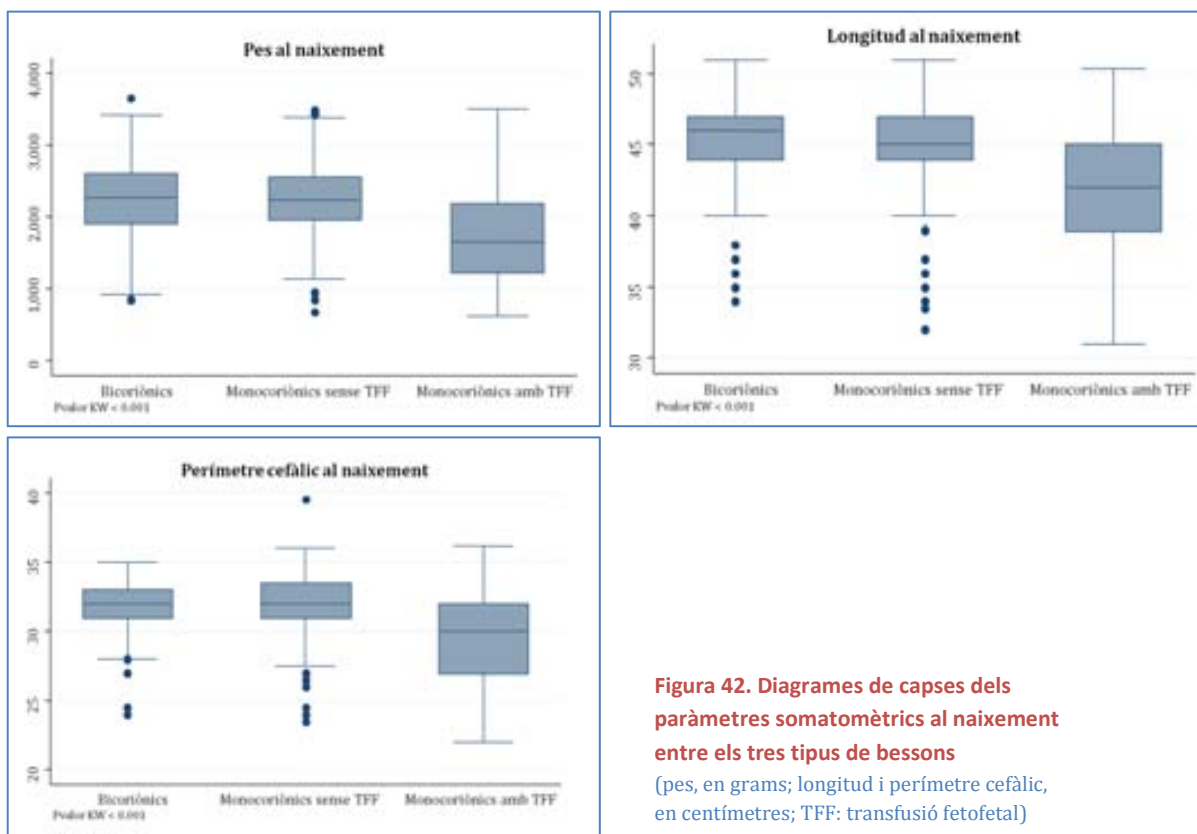


Figura 43. Diagrama de barres per il·lustrar la diferent distribució dels percentils de pes al naixement entre els tres tipus de bessons (TFF: transfusió fetofetal)

A part d'aquestes dades, cal valorar a part els **bessons monocorionics afectes de TFF**, on cal esmentar una sèrie de dades interessants ([figura 44](#)):

- No tots els casos es tractaren, ja que n'hi va haver 4 (dues parelles de bessons, un 5% dels MC-TFF) en què es va decidir mantenir conducta expectant després de valorar riscos i beneficis del tractament fetoscòpic. Una d'aquestes gestacions

arribà a terme i transcorregué sense incidències i l'altra es decidí finalitzar a les 29 setmanes per retard de creixement selectiu d'una de les dues bessones.

- De la resta de casos:
 - 69 es varen tractar amb làser.
 - 3 es varen tractar només amb amniodrenatges.
 - 1 cas eren trigèmies i es va produir la mort espontània d'una de les dues bessones monocoriòniques.
 - 2 casos foren TFF molt precoces i es decidí oclusió de cordó del fetus donant.
 - 1 cas era una TFF en el context d'un fetus acardi i se'n decidí l'oclusió del cordó.
- La mitjana d'edat de gestació a què desenvoluparen la TFF fou de 19.66 setmanes (DE 3.18 setmanes), amb una mediana de 20 setmanes, essent el cas més precoç a les 12 setmanes i el més tardà a les 26 setmanes.

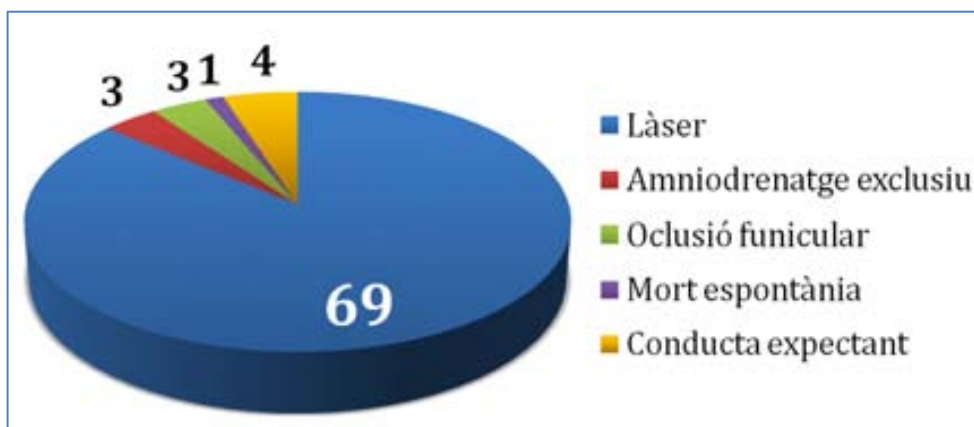


Figura 44. Diferents estratègies de tractament aplicades a les gestacions monocoriòniques afectes de transfusió fetofetal (les xifres corresponen al nombre de bessons nascuts vius)

5.1.3 Anàlisi descriptiva de les variables neonatals

El resum de les dades generals corresponents a les principals variables del període neonatal queda recollit a la [taula 31](#). Per a aquest epígraf, entendrem com a “període neonatal” el que inclou tot el que s’esdevé des de just després del part fins als 28 dies d’edat o fins que finalitza l’ingrés a un servei de Neonatologia si aquest s’allarga més enllà dels 28 dies.

Amb una primera ullada ràpida a la taula s’aprecia que existeixen diferències estadísticament significatives en gairebé totes les variables, i sempre originades al grup dels MC-TFF, on pràcticament tots els tipus diferents de morbiditats són més

freqüents. Val la pena, però, un comentari més detallat de les diferències (o no) entre les diverses morbiditats.

		Tipus de bessó						Total (405)		Valor de p
		BC (152)		MC sense TFF (173)		MC amb TFF (80)				
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Ingrés hospitalari	No	48	31.58 %	58	33.53 %	15	18.75 %	121	29.88 %	0.049
	Sí	104	68.42 %	115	66.47 %	65	81.25 %	284	70.12 %	
Morbidityat neonatal	No	108	71.05 %	134	77.46 %	30	37.50 %	272	67.16 %	<0.001
	Sí	44	28.95 %	39	22.54 %	50	62.50 %	133	32.84 %	
Morbidityat neurològica	No	150	98.68 %	165	95.38 %	63	78.75 %	378	93.33 %	<0.001
	Sí	2	1.32 %	8	4.62 %	17	21.25 %	27	6.67 %	
Morbidityat respiratòria	No	136	89.47 %	152	87.86 %	45	56.25 %	333	82.22 %	<0.001
	Sí	16	10.53 %	21	12.14 %	35	43.75 %	72	17.78 %	
Morbidityat cardiovascular	No	147	96.71 %	161	93.06 %	58	72.50 %	366	90.37 %	<0.001
	Sí	5	3.29 %	12	6.94 %	22	27.50 %	39	9.63 %	
Morbidityat digestiva	No	148	97.37 %	166	95.95 %	73	91.25 %	387	95.56 %	0.094
	Sí	4	2.63 %	7	4.05 %	7	8.75 %	18	4.44 %	
Morbidityat renal	No	152	100 %	172	99.42 %	76	95 %	400	98.77 %	0.003
	Sí	0	0 %	1	0.58 %	4	5 %	5	1.23 %	
Morbidityat infecciosa	No	141	92.76 %	160	92.49 %	60	75 %	361	89.14 %	<0.001
	Sí	11	7.24 %	13	7.51 %	20	25 %	44	10.86 %	
Morbidityat metabòlica	No	150	98.68 %	172	99.42 %	79	98.75 %	401	99.01 %	0.771
	Sí	2	1.32 %	1	0.58 %	1	1.25 %	4	0.99 %	
Morbidityat hematològica	No	127	83.55 %	149	86.13 %	41	51.25 %	317	78.27 %	<0.001
	Sí	25	16.45 %	24	13.87 %	39	48.75 %	88	21.73 %	

BC: bessons bicoriònics; MC: bessons monocoriònics; TFF: transfusió fetofetal

Taula 31. Anàlisi descriptiva de les variables neonatals

5.1.3.1 Morbidityat neurològica neonatal

Els nens a qui es va detectar alguna mena de morbidityat neurològica durant el període neonatal foren 27, és a dir un 6.67% del total, amb una distribució per sexes a favor de les nenes (59.26%) respecte els nens (40.74%). Pràcticament tots eren bessons monocoriònics (25 de 27, un 92.59%) i 18 d'ells varen presentar transfusió fetofetal (66.67%). La mitjana d'edat gestacional fou de 29.52 setmanes, amb un 88.89% de nens nascuts prematurament (24 de 27) i un 40.74% (11 de 27) nascuts abans de les 28 setmanes. La distribució per edats gestacionals s'il·lustra a la [figura 45](#). Altres dades demogràfiques d'aquests nens són les següents:

- Cal comptar-hi 5 parelles on tots dos bessons estaven afectats. D'aquests, un cas eren trigèmies on les dues monocoriòniques estaven afectades i la bicoriònica no.
- En 8 casos (29.63%) s'havia produït la mort prenatal o neonatal de l'altre bessó.

Els tipus de lesions que s'han inclòs dins del concepte de morbidityat neurològica són variats, però hi predominen 4 processos patològics: hemorràgia peri-

intraventricular, leucomalàcia periventricular, infarts cerebrals i hidrocefàlia o ventriculomegàlia sense hemorràgia acompanyant. La [taula 32](#) resumeix tota aquesta informació; s'hi recullen els casos –no els pacients–, que sumen més de 27 atès que diverses lesions podien coexistir al mateix pacient.

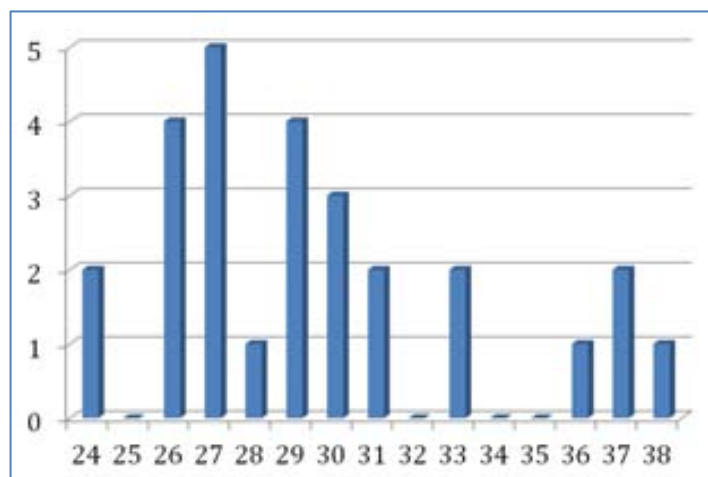


Figura 45. Distribució per edats de gestació dels 27 nens a qui es detectà morbiditat neurològica durant el període neonatal

Tipus de lesió	Nombre de casos	% respecte els pacients amb morbiditat neurològica neonatal (27)	% respecte el total (405)	Altres característiques
Hemorràgia peri-intraventricular (HPIV)	12	44.44%	2.96%	Grau I: 2 casos Grau II: 6 casos Grau III: 4 casos (2 amb col·locació de VDVP)
Leucomalàcia periventricular	6	22.22%	1.48%	2 dels casos associada a HPIV grau III
Infarts cerebrals	4	14.81%	0.99%	Múltiples localitzacions (ganglis basals, càpsula interna, territori de l'artèria cerebral mitjana, còrtex temporo-occipital)
Hidrocefàlia/ventriculomegàlia sense HPIV	3	11.11%	0.74%	No requeriren VDVP
Convulsions aïllades	2	7.41%	0.49%	Sense lesions cerebrals evidenciables per ecografia
Altres lesions	3	11.11%	0.74%	1 cas de quist dels plexes coroidals, 1 cas d'hiperrecoginitat talàmica i 1 cas de microcalcificacions dels ganglis basals

VDVP: vàlvula de derivació ventriculoperitoneal

Taula 32. Característiques dels casos amb presència de morbiditat neurològica neonatal

5.1.3.2 Morbilitat respiratòria neonatal

Les complicacions respiratòries neonatals foren clarament més freqüents al grup dels MC-TFF. Si l'anàlisi se subdivideix en els tres ítems que tradueixen més gravetat i comporten més transcendència a llarg termini (ventilació mecànica, administració de surfactant i displàsia broncopulmonar), la significació estadística entre els diferents percentatges als tres grups de bessons es manté ([taula 33](#)).

Tots els nens afectes de displàsia broncopulmonar foren molt prematurs (menors de 32 setmanes de gestació) i en 5 d'aquests casos fos necessària l'administració d'oxigenoteràpia domiciliària.

		Tipus de bessó						Total (405)		Valor de p
		BC (152)		MC sense TFF (173)		MC amb TFF (80)				
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Ventilació mecànica	No	142	93.42 %	161	93.06 %	49	61.25 %	352	86.91 %	<0.001
	Sí	10	6.58 %	12	6.94 %	31	38.75 %	53	13.09 %	
Administració surfactant	No	144	94.74 %	164	94.80 %	52	65 %	360	88.89 %	<0.001
	Sí	8	5.26 %	9	5.20 %	28	35 %	45	11.11 %	
Displàsia broncopulmonar	No	151	99.34%	170	98.27%	66	82.50%	387	95.56%	<0.001
	Sí	1	0.66%	3	1.73%	14	17.5%	18	4.44%	

BC: bessons bicoriònics; MC: bessons monocoriònics; TFF: transfusió fetofetal

Taula 33. Anàlisi descriptiva dels pacients amb morbiditat respiratòria neonatal

5.1.3.3 Morbilitat cardiovascular neonatal

De la mateixa manera que els dos apartats previs, la morbiditat cardiovascular també resulta significativament més freqüent als nadons MC-TFF. Però no en tots els seus subapartats, atès que la persistència de conducte arteriós sí que és més prevalent, però no hi ha diferències quant a la presència d'hipotensió arterial que requereixi tractament. Una patologia típica d'aquest grup de nens, la valvulopatia pulmonar, es presentà en 4 nadons, tots ells MC-TFF, i en dos casos calgué tractament quirúrgic durant el període neonatal. També hi hagué dos casos de miocardiopatia hipertròfica, tots dos en nadons MC-TFF. L'anàlisi estadística es mostra a la [taula 34](#).

		Tipus de bessó						Total (405)		Valor de p
		BC (152)		MC sense TFF (173)		MC amb TFF (80)				
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Persistència conducte arteriós	No	152	100.00 %	170	98.84 %	67	83.75 %	390	96.30 %	<0.001
	Sí	0	0.00 %	2	1.16 %	13	16.25 %	15	3.70 %	
Hipotensió arterial	No	150	98.68 %	165	95.38 %	75	93.75 %	390	96.30 %	0.117
	Sí	2	1.32 %	8	4.62 %	5	6.25 %	15	3.70 %	
Valvulopatia pulmonar	No	152	100%	173	100%	76	95%	401	99.01%	0.001
	Sí	0	0%	0	0%	4	5%	4	0.99%	

BC: bessons bicoriònics; MC: bessons monocoriònics; TFF: transfusió fetofetal

Taula 34. Anàlisi descriptiva dels pacients amb morbiditat cardiovascular neonatal

5.1.3.4 Morbiditat digestiva neonatal

Els problemes digestius neonatals són molt variats i tot sovint difícils de recollir. Per tant, tot i que al formulari hi consta més informació, l'anàlisi s'ha realitzat exclusivament respecte la presència d'enterocolitis necrosant, atesa la major facilitat per a homogeneïtzar-ne el diagnòstic respecte altres patologies gastrointestinals neonatals. Tot i que resulta una mica més freqüent en el grup dels MC-TFF (3.75% respecte 1.97% dels BC i 0.58% dels MC sense TFF), aquesta diferència no és estadísticament significativa ($p=0.190$). En total, als 405 pacients hi va haver 7 casos d'enterocolitis, és a dir un 1.73% del total.

5.1.3.5 Morbiditats renal, metabòlica i infecciosa

Aquests tres tipus de problemes neonatals s'expliquen conjuntament perquè l'anàlisi es farà atenent a les dades generals exposades a la [taula 31](#), sense subdivisions. Així, les morbiditats renal i infecciosa són significativament més freqüents al grup dels MC-TFF, tot i que en la primera les freqüències relatives són molt baixes. Respecte la morbiditat metabòlica, la seva freqüència encara més baixa impedeix trobar cap diferència entre els tres grups.

5.1.3.6 Morbiditat hematològica

Al full de recollida de dades, dins de l'epígraf de "Morbiditat hematològica" s'hi varen recollir també els casos d'icterícia de qualsevol tipus. Això explica els 88 casos de suposats problemes hematològics a la nostra població, el que suposa una prevalença molt superior a l'esperada. A més, només dos d'aquests casos foren greus i requeriren tractament amb exsanguinotransfusió.

Per tant, resulta de major interès clínic l'anàlisi de la patologia estrictament hematològica, tot i que això impliqui una gran reducció de les freqüències relatives. Es resumeix a continuació:

- L'anèmia durant el període neonatal precoç (dins de les primeres 72 hores de vida) és significativament més freqüent el grup dels MC-TFF, on hi trobem 4 casos (5%), mentre que n'hi ha 1 a cadascun dels altres dos grups (0.66% dels BC i 0.58% dels MC sense TFF) ($p=0.015$).
- Es produïren 2 casos de trombocitopènia precoç i un de coagulopatia precoç, tots tres en MC-TFF. Curiosament, tots tres nens també eren bessons amb mort intrauterina del germà, tot i tenir edats gestacionals al naixement molt diferents.

5.1.4 Anàlisi descriptiva de les variables referents al primer any de vida

Dins d'aquest epígraf s'analitzaran una sèrie de situacions que podrien tenir el seu origen en problemes neonatals però que o no s'hi detecten o la seva màxima repercussió es valora durant la vida de lactant, que en el nostre treball comprèn des de més enllà del període neonatal fins al moment de la visita als 12-15 mesos d'edat corregida. Tal és el cas dels trastorns visuals i auditius; en els primers, hi ha inclosos problemes tan diversos com la retinopatia de la prematuritat i l'estrabisme, i només hi ha dos casos de dèficit visual moderat o greu. Respecte els segons, només hi ha 5 casos, i d'aquests només un era portador d'audiòfons. El conjunt de les dades es recullen a la [taula 35](#).

		Tipus de bessó						Total (403)		Valor de p
		BC (152)		MC sense TFF (171)		MC amb TFF (80)		n	%	
		n	%	n	%	n	%			
Trastorns visuals	No	139	91.45 %	158	92.40 %	61	76.25 %	358	88.83 %	<0.001
	Sí	13	8.55 %	13	7.60 %	19	23.75 %	45	11.17 %	
Trastorns auditius	No	150	98.68 %	170	99.42 %	78	97.50 %	398	98.76 %	0.440
	Sí	2	1.32 %	1	0.58 %	2	2.50 %	5	1.24 %	
Alletament matern	No	65	42.76 %	64	37.43 %	23	29.49 %	152	37.91 %	0.143
	Sí	87	57.24 %	107	62.57 %	55	70.51 %	249	62.09 %	
Problemes alimentaris	No	137	90.13 %	151	96.79 %	65	83.33 %	353	91.45 %	0.002

BC: bessons bicorionics; MC: bessons monocorionics; TFF: transfusió fetofetal; CDIAP: Centre de Desenvolupament Infantil i Atenció Precoc

Taula 35. Anàlisi descriptiva de les variables corresponents al primer any de vida del nen

També es varen recollir dades referents a la presència o no de bronquitis, però atesa la gran prevalença entre tota la població pediàtrica, s'ha considerat més rellevant per a relacionar-ho amb el neurodesenvolupament la valoració dels dies d'ingrés, independentment de la patologia que els provoqués. Així, dels 405 nens, 100 (el 24.69%) varen haver d'ingressar (o reingressar) en algun moment durant el primer any de vida. Cal separar-ne un cas, una pacient que va estar ingressada ininterrompudament des del naixement fins a complir 15 mesos (459 dies) i fou explorada dins del marc de l'estudi als 17 mesos d'edat cronològica (14 mesos d'edat corregida). Entre els altres nens, la mitjana de temps d'ingrés fou de 9.67 dies, però la distribució és molt asimètrica, amb un cas amb llargs períodes d'ingrés i una majoria (73 nens) que varen estar ingressats 10 dies o menys. La [figura 46](#) il·lustra gràficament aquesta distribució de dies d'ingrés. Malgrat que els bessons MC-TFF estan més temps

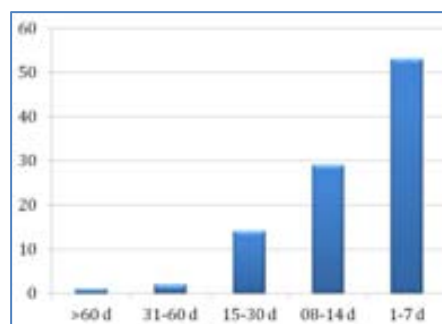


Figura 46. Distribució per grups de dies d'ingrés (d) dels 99 nens que varen requerir ingrés hospitalari en algun moment durant el primer any de vida

ingressats, no s'obtenen diferències significatives respecte els dies d'ingrés entre els tres grups de bessons (mitjançant una prova de comparació de medianes s'obté $p=0.112$).

Per últim, val a dir que tots els nens de l'estudi estaven vacunats d'acord amb el calendari vacunal vigent a la seva comunitat autònoma de residència.

5.1.5 Anàlisi descriptiva de les variables de l'entorn socioeconòmic

Dins del concepte "entorn socioeconòmic" s'inclouen molts aspectes que tot sovint és difícil tabular per fer-ne una anàlisi estadística, i que la utilitat dels quals s'aprecia més en termes individuals que col·lectius (domicili, dades del pediatre de capçalera, professió dels pares, etc). Per tant, l'anàlisi es redueix a 6 variables: edats dels pares, estudis dels pares, assistència a la llar d'infants i control i/o teràpia per part d'un CDIAP.

Les edats de la mare i el pare són superiors al grup dels BC, mentre que el seu nivell d'estudis és superior al grup dels MC-TFF, amb un major percentatge de mares (43.75%) i pares (36.71%) amb estudis universitaris. Aquests percentatges no arriben al 30% en les mares i pares de nens BC i MC sense TFF (figures 47 i 48).

L'assistència a l'escola o la llar d'infants no presenta diferències significatives entre els 3 grups de bessons, però sí la proporció de nens que reben algun tipus de seguiment per part del CDIAP (25% al grup dels MC-TFF, 7.24% als BC i 8.19% als MC sense TFF), com s'il·lustra a la figura 49.

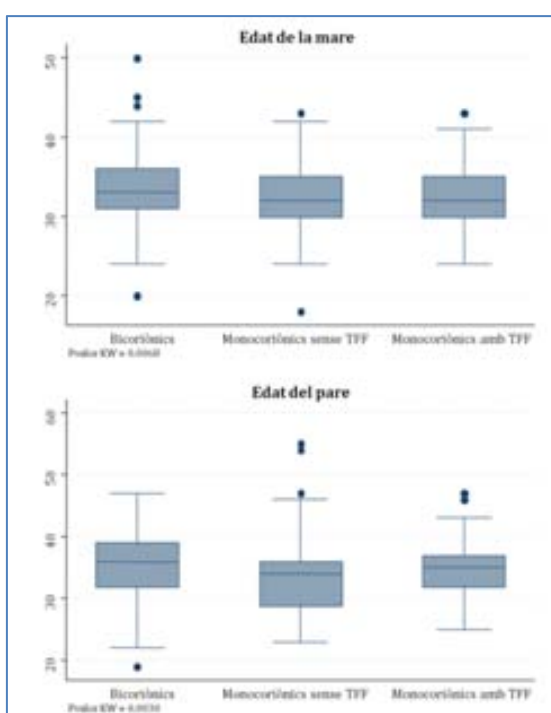


Figura 47. Diagrames de caps de les edats de les mares i els pares dels nens de l'estudi (TFF: transfusió fetofetal)

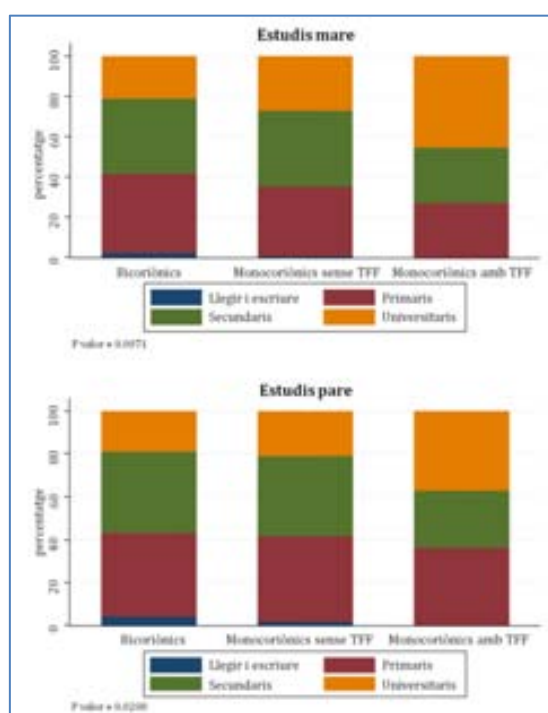


Figura 48. Diagrames de barres del nivell d'estudis dels pares i les mares dels nens de l'estudi (TFF: transfusió fetofetal)

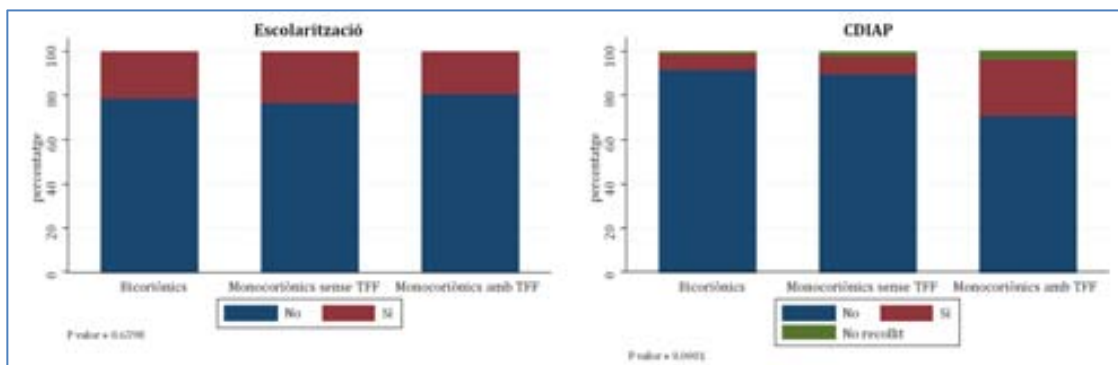


Figura 49. Distribució dels nens atenent a l'assistència a l'escola o al CDIAP
(TFF: transfusió fetofetal; CDIAP: Centre de Desenvolupament infantil i Atenció Precoç)

5.1.6 Anàlisi descriptiva de les variables obtingudes durant l'exploració als 12-15 mesos

5.1.6.1 Dades somatomètriques

Els valors en mitjanes i medianes dels cinc paràmetres somatomètrics mesurats (pes, longitud, perímetre cefàlic, perímetre braquial i plec tricipital) i del calculat (índex de massa corporal) s'exposen a les [taules 36a](#) i [36b](#). Al respecte calen alguns comentaris:

- L'anàlisi s'ha fet amb 403 pacients, atès que en dos casos les mesures, a posteriori, es varen considerar com a no fiables.
- Existeixen diferències estadísticament significatives entre les tres subpoblacions, de tal manera que els MC-TFF presenten, com a grup, uns valors mitjans de pes, longitud, índex de massa corporal i perímetre cefàlic inferiors als dels altres dos grups de bessons.
- En el cas del perímetre braquial, les diferències estadísticament significatives vénen condicionades pel grup dels MC sense TFF, en què aquest paràmetre presenta una mitjana i una mediana superiors a les dels altres dos grups, on són pràcticament iguals.
- Les diferències desapareixen respecte el gruix del plec tricipital.
- En tots els casos, però, tant les mitjanes com les medianes de tots els paràmetres estan dins de la normalitat.

Aquestes diferències entre els paràmetres somatomètrics principals (pes, longitud i perímetre cefàlic) cal reavaluar-les mitjançant la categorització de les tres variables. Així, si se'n fa l'anàlisi dels percentils, les diferències estadísticament significatives es mantenen en el cas del pes i el perímetre cefàlic, però desapareixen en el cas de la longitud. Tot plegat queda ben il·lustrat a la [figura 50](#), on s'aprecien unes

distribucions dels percentils que són diferents amb les variables pes i perímetre cefàlic, on la franja dels nens amb valors inferiors al percentil 3 és clarament més ampla al grup dels MC-TFF, respecte els altres dos grups de nens. En xifres, presenten un pes inferior al percentil 3 un 23.75% dels MC-TFF, un 9.21% dels BC i un 4.68% dels MC sense TFF; quant al perímetre cranial, aquests percentatges són del 16.25% per als MC-TFF, del 4.61% per als BC i del 3.51% per als MC sense TFF. En el cas de la longitud, presenten un valor inferior al percentil 3 un 6.25% dels MC-TFF, un 1.97% dels BC i un 1.17% dels MC-TFF.

Taula 36a

	Tipus de bessó						Total (403)		Valor de p
	BC (152)		MC sense TFF (171)		MC amb TFF (80)				
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Pes(g)	9705.26	1126.83	9855.61	1212.55	9078.50	1449.36	9644.64	1263.18	<0.001
Longitud (cm)	75.96	2.85	75.97	3.09	74.63	3.83	75.70	3.20	0.004
Índex massa corporal (g/m²)	16.79	1.35	17.03	1.39	16.21	1.50	16.78	1.43	<0.001
Perímetre cefàlic (cm)	46.52	1.29	46.70	1.43	45.91	2.02	46.47	1.54	0.001
Perímetre braquial (cm)	14.97	1.14	15.32	1.21	14.66	1.45	15.06	1.26	<0.001
Plec tricripital (mm)	9.20	1.77	9.55	2.12	9.67	2.23	9.44	2.02	0.165

Taula 36b

	Tipus de bessó									Total (403)			Valor de p
	BC (152)			MC sense TFF (171)			MC amb TFF (80)						
	Med	RIQ	Mín/Màx	Med	RIQ	Mín/Màx	Med	RIQ	Mín/Màx	Med	RIQ	Mín/Màx	
Pes (g)	9680	8920; 10475	6890/12980	9760	8960; 10780	6610/13100	8760	8030; 10010	6080/12920	9640	8680; 10540	6080/13100	<0.001
Longitud (cm)	76	74.15; 77.95	66.7/84	75.7	73.5; 78.3	69.5/85.5	74.95	71.8; 77	66.8/85.2	75.6	73.4; 78	66.7/85.5	0.004
Índex massa corporal (g/m²)	16.72	15.82; 17.67	13.28/20.77	16.97	16.1; 17.84	13.61/20.73	16.275	15.18; 17.02	13.26/19.33	16.71	15.81; 17.68	13.26/20.77	<0.001
Perímetre cefàlic (cm)	46.4	45.65; 47.4	43.1/50.9	46.7	45.5; 47.6	43.2/50	46	44.9; 47.3	40.1/51.3	46.4	45.5; 47.4	40.1/51.3	0.010
Perímetre braquial (cm)	14.8	14.2; 15.7	12/17.8	15.4	14.6; 15.9	11.6/18.7	14.75	14; 15.5	8.2/18.2	15	14.2; 15.8	8.2/18.7	0.001
Plec tricripital (mm)	9.1	8; 10.4	4.6/13.8	9.2	8.2; 10.8	3.4/18	9.6	8; 11.2	5.8/16	9.2	8.2; 10.8	3.4/18	0.335

Taules 36 a i 36b. Valors del pes, longitud, índex de massa corporal, perímetre cranial, perímetre braquial i plec tricripital en el moment de l'exploració als 12-15 mesos (a dalt (36a), valors en mitjanes i desviacions estàndard (DE); a baix (36b), valors en medianes (Med), rangs interquartílics (RIQ) i valors mínims i màxims (Mín/Màx))

Els darrers paràmetres somatòmics analitzats no corresponen als mesurats als nens sinó als dels pares. Es va demanar (i mesurar en algun cas) la talla dels progenitors per ajudar a la interpretació dels valors trobats en els nens, especialment en els casos amb una longitud inferior a la normal per l'edat. La talla de les mares és similar entre els tres grups de bessons, sense diferències significatives entre ells; tanmateix, la talla dels pares és superior al grup dels MC-TFF respecte les altres dues subpoblacions, com s'aprecia a la [figura 51](#).

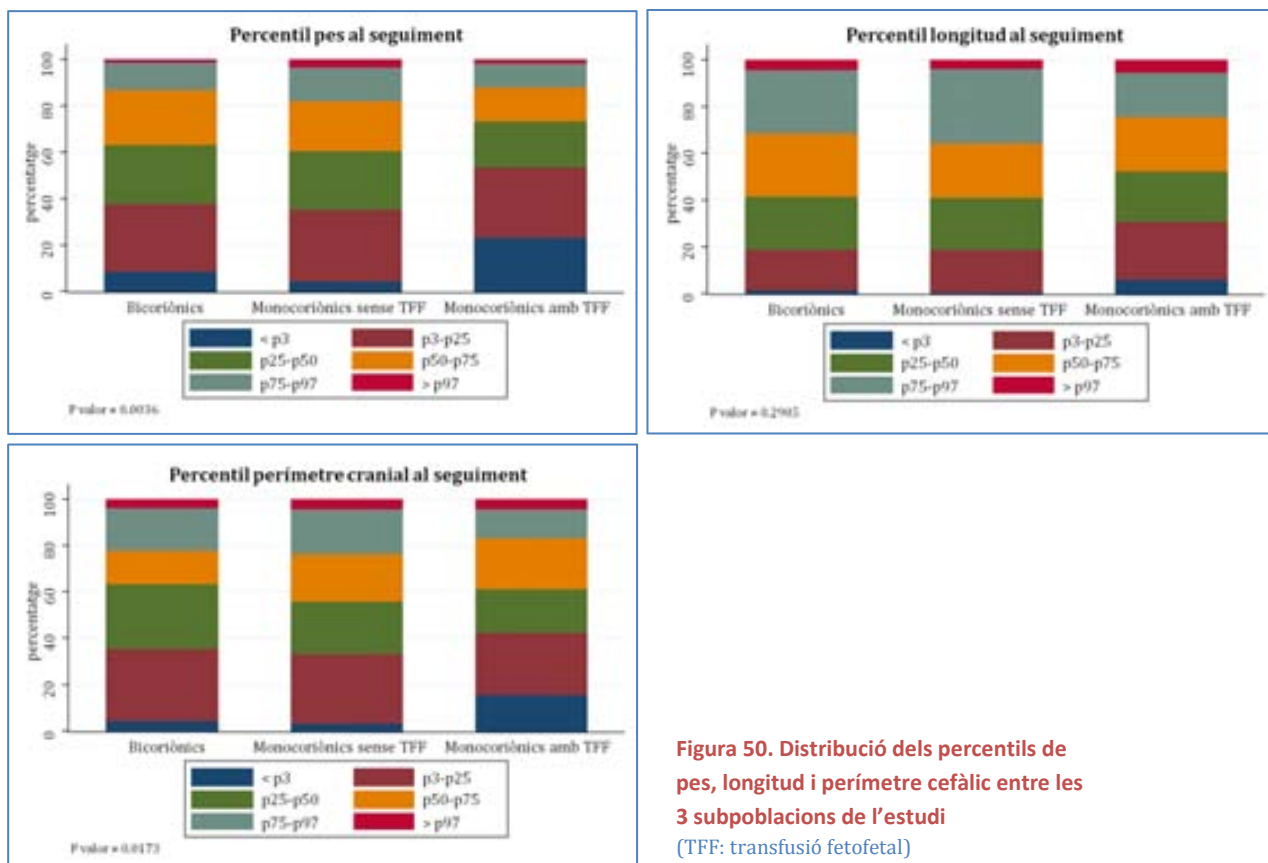


Figura 50. Distribució dels percentils de pes, longitud i perímetre cefàlic entre les 3 sub poblacions de l'estudi (TFF: transfusió fetofetal)

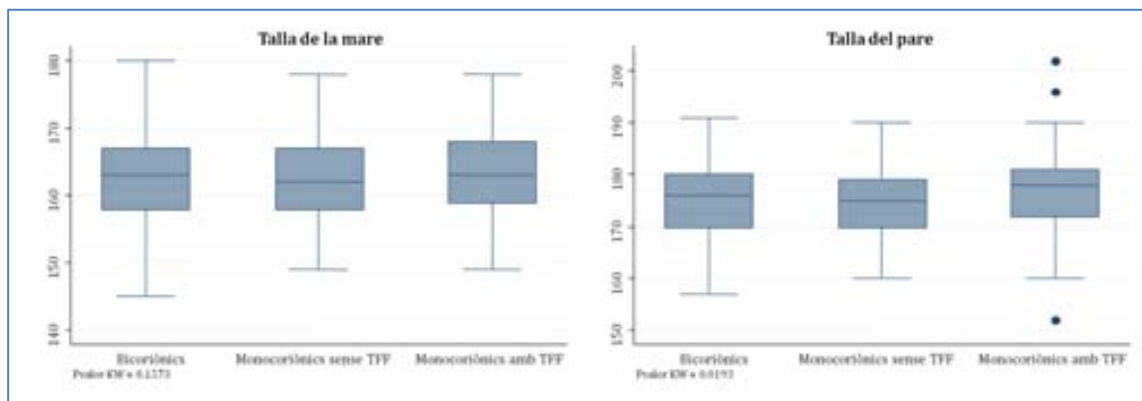


Figura 51. Talles de les mares i els pares dels nens de l'estudi (en cm) (TFF: transfusió fetofetal)

5.1.6.2 Exploració neurològica

Com s'ha explicat a l'apartat corresponent del capítol "Material i mètodes" (epígraf [4.8 Variables analitzades](#)) l'anàlisi dels resultats de l'exploració neurològica s'ha fet de dues maneres: atenent al valor cru de cada variable i categoritzant cadascuna d'elles segons si el valor es considerava normal o no. En aquest cas, a diferència del que s'ha exposat per a les dades somatomètriques, els resultats d'una i altra manera són força més concordants. Les dades també són sobre 403 nens, ja que en dos casos l'exploració neurològica no es va poder dur a terme per manca de col·laboració.

L'anàlisi descriptiva quantitativa ofereix els resultats exposats a les [taules 37a](#) i [37b](#). S'hi aprecia una diferència estadísticament significativa entre les medianes de la puntuació neurològica total i de gairebé tots els subapartats (excepte el de moviments) entre les tres subpoblacions de bessons, corresponent els valors diferents (i inferiors) al grup dels MC-TFF ([taula 37b](#)). Atès que la majoria de medianes són pràcticament iguals als tres grups, resulta més difícil apreciar les diferències. L'exposició dels mateixos valors en forma de mitjanes i desviacions estàndard (tot i que cap de les variables no segueix una distribució normal) mostra un mica més clarament aquesta divergència ([taula 37a](#)).

Taula 37a

	Tipus de bessó						Total (403)		Valor de p
	BC (152)		MC sense TFF (171)		MC amb TFF (80)				
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Puntuació total	76.45	1.66	76.54	1.36	73.64	7.82	75.93	3.89	<0.001
Nervis cranials	15	0	14.96	0.41	14.66	1.22	14.92	0.62	<0.001
Moviments	5.99	0.08	6	0	5.95	0.31	5.99	0.15	0.038
Postura	17.23	0.94	17.43	0.71	16.36	2.63	17.14	1.43	<0.001
To	23.63	0.66	23.65	0.66	22.96	1.99	23.51	1.09	<0.001
Reflexos	14.60	0.59	14.50	0.58	13.7	2.64	14.38	1.32	<0.001

Taula 37b

	Tipus de bessó									Total (403)			Valor de p
	BC (152)			MC sense TFF (171)			MC amb TFF (80)						
	Med	RIQ	Mín/Màx	Med	RIQ	Mín/Màx	Med	RIQ	Mín/Màx	Med	RIQ	Mín/Màx	
Puntuació total	77	76;78	67/78	77	76;78	70/78	76	75;77	36/78	77	76;78	36/78	<0.001
Nervis cranials	15	15;15	15/15	15	15;15	10/15	15	15;15	8/15	15	15;15	8/15	<0.001
Moviments	6	6;6	5/6	6	6;6	6/6	6	6;6	4/6	6	6;6	4/6	0.098
Postura	17	17;18	13/18	18	17;18	15/18	17	16;18	4/18	17	17;18	4/18	<0.001
To	24	23;24	21/24	24	23;24	20/24	24	23;24	13/24	24	23;24	13/24	0.003
Reflexos	15	14;15	13/15	15	14;15	13/15	14	14;15	3/15	77	76;78	36/78	<0.001

BC: bessons bicoriònics; MC: bessons monocoriònics; TFF: transfusió fetofetal.

Taules 37a i 37b. Valors totals de l'exploració neurològica i de cadascun dels seus subapartats. (37a, valors en mitjanes i desviacions estàndard (DE); 37b, valors en medianes (Med), rangs interquartílics (RIQ) i valors mínims i màxims (Mín/Màx))

L'anàlisi després de la categorització de les variables es mostra gràficament a la [figura 52](#). Les diferències estadísticament significatives coincideixen amb les obtingudes mitjançant l'anàlisi de les medianes: el grup dels MC-TFF presenta valors subòptims o anormals més freqüentment en la puntuació total i en tots els subapartats excepte en el dels moviments. Un 23.75% dels nens MC-TFF té una exploració neurològica patològica, mentre que aquesta s'obté al 9.21% dels BC i al 8.19% dels MC sense TFF.

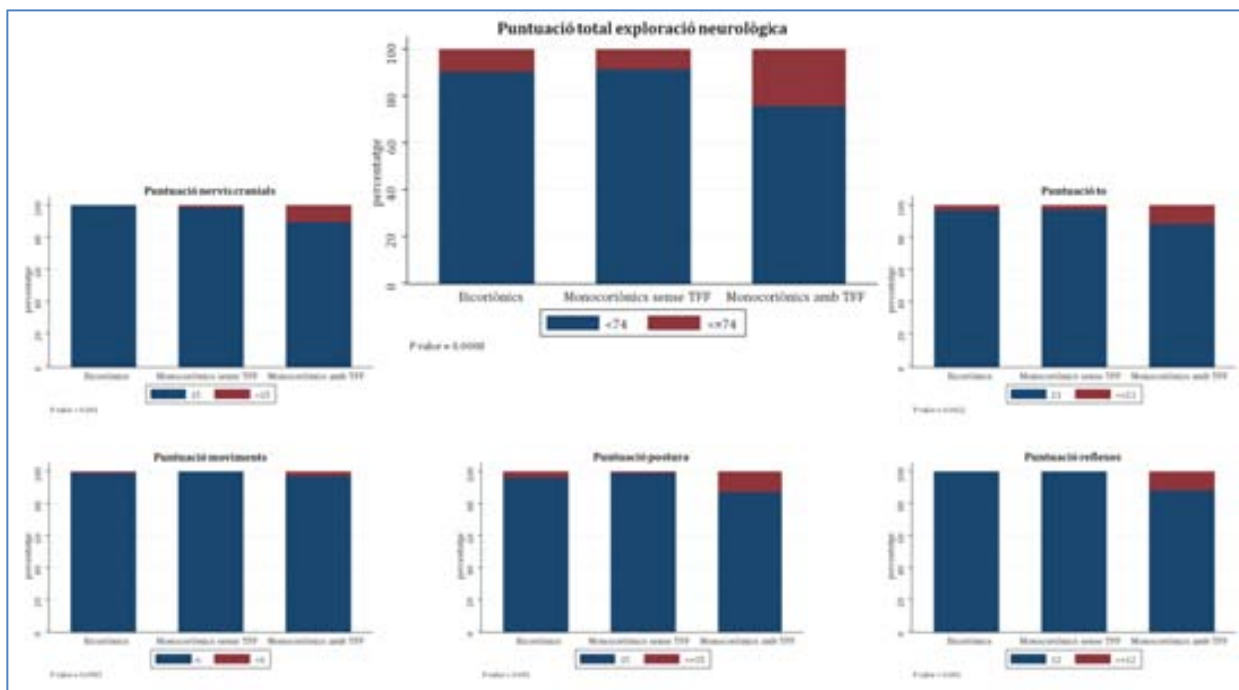


Figura 52. Exploració neurològica als 12-15 mesos: valors de la puntuació total i de cadascun dels subapartats categoritzats en normals i subòptims (TFF: transfusió fetofetal)

5.1.6.3 Bayley Scales on Infant Development-II

Atès que la col·laboració del nen és imprescindible per a poder realitzar aquesta escala convenientment, cal esmentar en primer lloc que no es va poder practicar en 3 casos (2 nens BC i un nen MC-TFF) i que en 3 casos més no es va poder completar (2 nens BC, 1 nen MC-TFF i 1 nen MC sense TFF). Tanmateix, això no afecta des del punt de vista estadístic als resultats que es mostren a continuació, que també s’han analitzat, com ja s’ha explicat, usant els valors absoluts de cada variable i posteriorment classificant-los per categories.

L’anàlisi amb els valors absoluts de l’IDM i l’IDP es mostra a les [taules 38a](#) i [38b](#). En tots dos casos s’aprecien diferències estadísticament significatives entre els tres tipus de bessons, i és el grup dels MC-TFF el que presenta unes medianes i uns valors mitjans més baixos. Totes les medianes són normals, però només el grup dels MC sense TFF té els límits del rang interquartílic també dins de valors normals (el mínim superior a 84).

Taula 38a

	Tipus de bessó						Total (403)		Valor de p
	BC (152)		MC sense TFF (171)		MC amb TFF (80)		Mitjana	DE	
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	Mitjana	DE			
IDM	97.16	9.10	97.08	8.89	93.01	10.41	96.31	9.41	0.002
IDP	91.74	12.60	91.78	12.11	82.96	14.60	90.04	13.25	<0.001

Taula 38b	Tipus de bessó												Total (405)				Valor de p
	BC (152)				MC sense TFF (173)				MC amb TFF (80)								
	n	Med	RIQ	Mín/Màx	n	Med	RIQ	Mín/Màx	n	Med	RIQ	Mín/Màx	n	Med	RIQ	Mín/Màx	
IDM	150	97	92; 103	64/118	172	97	90; 102	74/133	79	93	88; 99	66/118	401	97	90; 102	64/133	0.003
IDP	148	90	82.5; 101.5	63/122	173	90	85; 100	56/125	78	85	72; 90	50/122	399	89	82; 100	50/125	<0.001

BC: bessons bicoriònics; MC: bessons monocoriònics; TFF: transfusió fetofetal.

Taules 38a i 38b. Valors absoluts de l'índex de desenvolupament mental (IDM) i de l'índex de desenvolupament psicomotor (IDP) a cadascuna de les subpoblacions de bessons. (38a, valors en mitjanes i desviacions estàndard (DE); 38b, valors en medians (Med), rangs interquartílics (RIQ) i valors mínims i màxims (Mín/Màx))

Després de la categorització d'ambdues variables, els resultats es mostren a la [figura 53](#). Les diferències en aquest cas també són clarament significatives. La traducció a xifres de les dades més interessants és la següent:

- Al grup dels MC-TFF hi ha un 6.33% de nens amb retard greu en el desenvolupament mental, gairebé inexistent als altres dos grups.
- El percentatge de nens amb retard lleu del desenvolupament mental és, però, molt similar als tres grups (6.67% als BC, 3.49% als MC sense TFF i 5.06% als MC-TFF).
- El grup dels MC-TFF també és el que més freqüentment presenta trastorns del desenvolupament psicomotor, amb un 19.23% de nens amb retard greu i un 28.21% de nens amb retard lleu, quedant per tant solament un 52.56% de nens amb desenvolupament psicomotor normal o accelerat. Les altres dues subpoblacions presenten dades similars, però són els MC sense TFF els que mostren un menor percentatge de problemes psicomotors, amb un 77.45% de nens amb IDP normal o accelerat. El retard en el desenvolupament psicomotor greu es troba en un 3.38% dels BC i un 2.89% dels MC sense TFF i el retard lleu afecta un 22.3% dels BC i un 19.65% dels MC sense TFF.

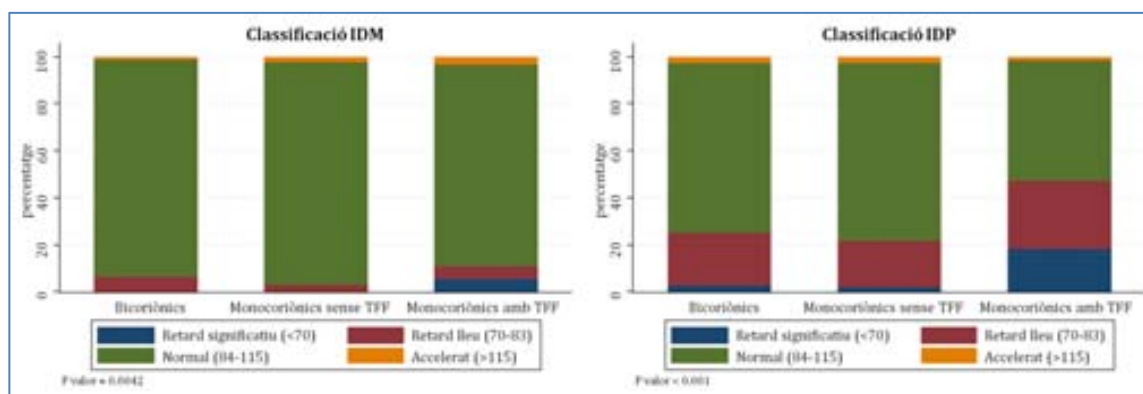


Figura 53. Distribució dels resultats de l'índex de Desenvolupament Mental (IDM) i l'índex de Desenvolupament Psicomotor (IDP) analitzats agrupats per categories (TFF: transfusió fetofetal)

5.2 Anàlisis univariants per a dades somatòmriques, exploració neurològica, IDM i IDP

L'objectiu d'aquestes anàlisis és determinar la relació entre les principals "variables resultat" de l'estudi (pes, longitud i perímetre cranial en el moment de l'exploració als 12-15 mesos, exploració neurològica, IDM i IDP) i cadascuna de les altres variables analitzades, independentment del tipus de bessó. L'exposició es farà de manera similar a l'apartat anterior, exposant aquesta relació de forma cronològica. Atès el disseny prospectiu de l'estudi, l'anàlisi s'ha fonamentat en la relació entre els fets prenatals, neonatals, del primer any de vida i socioeconòmics i les variables resultat, buscant quins d'aquells poden ser predictors d'aquestes. Al final també s'estableixen unes relacions entre variables preses alhora, de cara a valorar la concordança o discordança dels resultats.

Una anàlisi a part del subgrup dels bessons amb germà mort intraúter o postnatalment no mostra cap diferència significativa respecte totes les variables somatòmriques als 12-15 mesos ni respecte l'exploració neurològica, l'IDM ni l'IDP, com queda recollit a la [taula 39](#).

Per últim, cal dir que no hi ha diferències estadísticament significatives respecte el pes, la longitud, el perímetre cranial, l'exploració neurològica, l'IDM ni l'IDP en relació a l'edat gestacional corregida al moment de l'exploració.

	Té un germà mort						Valor de p
	No			Sí			
	n	Mediana	RIQ	n	Mediana	RIQ	
Pes (g)	370	9610	(8720;10520)	33	9760	(8300;10600)	0.940
Longitud (cm)	370	75.6	(73.4;78)	33	76.4	(72.4;78)	0.053
Perímetre cranial (cm)	370	46.4	(45.5;47.4)	33	46.4	(44.9;47.8)	0.985
Perímetre braç (cm)	369	15	(14.2;15.8)	32	15.1	(14.35;16)	0.802
Plec tricipital (mm)	368	9.2	(8.2;10.8)	30	9	(8.2;10.4)	0.716
Puntuació total exploració neurològica	370	77	(76;78)	33	77	(75;77)	0.550
IDM	368	97	(90;102)	33	97	(90;105)	0.665
IDP	367	89	(82;100)	32	84.5	(71;96)	0.206

(RIQ: rang interquartílic; IDM: Índex de Desenvolupament Mental; IDP: Índex de Desenvolupament Psicomotor)

Taula 39. Relació de les variables resposta al subgrup dels bessons amb un germà mort

5.2.1 Dades somatòmriques als 12-15 mesos

Les taules corresponents a la relació univariant entre les tres variables somatòmriques principals i les variables prenatales, neonatals, del primer any de vida i socioeconòmiques no s'exposen atès que suposarien un gran enfarfegament per al lector, amb un nombre enorme de dades amb poca aportació per a la comprensió de les

relacions. Per tant, als següents epígrafs se'n fa un resum i s'anomenen les dades més rellevants.

Tot i que les edats corregides en el moment de l'exploració són similars, per evitar qualsevol discrepància fent servir els valors absoluts i permetre una avaluació més homogènia entre el conjunt de la població, totes les anàlisis s'han fet després de categoritzar els valors absoluts transformant-los en percentils (<p3, p3-p25, p25-p50, p50-p75, p75-p97 i >p97). Una prova de l'homogeneïtat de la població la dona el fet que no hi ha diferències estadísticament significatives quant al valor de l'edat corregida entre els diferents percentils de pes, longitud i perímetre cefàlic.

5.2.1.1 Pes al seguiment

L'anàlisi univariant posa de manifest tot un seguit de relacions estadísticament significatives entre el pes i moltes de les variables prenatales i neonatals. Aquelles amb major interès clínic es recullen a la [taula 40](#). Com s'hi pot apreciar, totes adquireixen la significació estadística als subgrups dels percentils extrems, és a dir els menors del percentil 3 i els majors del percentil 97; els percentils intermedis, els que es podrien considerar normals, no presenten diferències quant a la freqüència relativa de cap de les variables analitzades. Cal destacar dos casos particulars: l'administració de corticoides s'associa doblement a <p3 quan és present i a >p97 quan és absent, amb freqüències relatives del 68.29% i del 14.29%, respectivament ($p=0.004$). El mateix fet s'esdevé respecte l'assistència al CDIAP, present en el 41.46% dels nens amb pes <p3 i en el 0% dels nens amb pes >p97 ($p<0.001$).

Percentil de pes	Tipus de variable	Variable amb relació estadísticament significativa
<p3	Variables prenatales	Transfusió fetofetal
		Administració de corticoides
	Variables neonatals	Edat de gestació menor Valors del test d'Appgar als 1' i 5' més baixos Pes al naixement menor Ingrés durant el període neonatal
>p97	Variables del primer any	Tots els tipus de morbiditat durant el període neonatal (llevat de la morbiditat metabòlica) Assistència al CDIAP
	Variables prenatales	Monocorionicitat sense TFF No administració de corticoides
	Variables del primer any	No assistència al CDIAP

(CDIAP: Centre de Desenvolupament Infantil i Atenció Precoc; TFF: transfusió fetofetal)

Taula 40. Relacions univariants estadísticament significatives entre la variable "Percentil de pes al seguiment" i les variables prenatales, neonatals i del primer any de vida

5.2.1.2 Longitud al seguiment

La [taula 41](#) mostra les relacions estadísticament significatives. Cal destacar que són menys relacions que en el cas del pes. No es troba relació amb la presència o no de transfusió fetofetal, tot i que aquesta complicació és força més freqüent en els nens amb

longitud inferior al percentil 3 (50%) respecte tots els altres percentils de longitud (entre el 18.89% i el 25.97%), amb un valor de p fregant la significació estadística ($p=0.061$). D'altra banda, l'administració de corticoides es presenta com a clarament menys freqüent al subgrup dels majors al percentil 97 (18.75%) respecte els altres subgrups (del 31.68% al 60%, amb $p=0.003$).

Percentil de longitud	Tipus de variable	Variable amb relació estadísticament significativa
<p3	Variables prenatales	Edat de gestació menor Valors del test d'Àpgar als 1' i 5' més baixos
	Variables neonatals	Pes i longitud al naixement menors Morbidityats neurològica, respiratòria i renal
	Variables del primer any	Alimentació amb lactància materna Assistència al CDIAP
>p97	Variables prenatales	No administració de corticoides

(CDIAP: Centre de Desenvolupament Infantil i Atenció Precoc)

Taula 41. Relacions univariants estadísticament significatives entre la variable "Percentil de longitud al seguiment" i les variables prenatales, neonatals i del primer any de vida

5.2.1.3 Perímetre cranial al seguiment

Fisiopatològicament, l'evolució del perímetre cranial és diferent a la del pes i la longitud, però les relacions estadísticament significatives respecte les variables prenatales, neonatals i del primer any de vida són similars. S'exposen a la [taula 42](#). La relació entre el percentil de perímetre cranial al seguiment i el percentil de perímetre cranial al naixement no s'ha realitzat perquè d'aquest mancaven les dades de 34 pacients, que s'ha considerat excessiu per poder establir conclusions posteriors. La novetat en aquest cas és l'aparició de significació estadística entre el percentil de perímetre cranial major a 97 i una educació paterna més avançada: el 93.33% dels pares dels nens amb perímetre cranial >p97 tenen estudis secundaris o universitaris, mentre que entre els altres subgrups de percentils aquest percentatge va del 47.45% al 66.20% ($p=0.001$).

Percentil de perímetre cranial	Tipus de variable	Variable amb relació estadísticament significativa
<p3	Variables prenatales	Transfusió fetofetal Edat de gestació menor Valor del test d'Àpgar als 5' més baix
	Variables neonatals	Pes al naixement menor Morbidityats neurològica, respiratòria i cardiovascular
	Variables del primer any	Assistència al CDIAP
>p97	Variables entorn socioeconòmic	Estudis paternals secundaris o universitaris

(CDIAP: Centre de Desenvolupament Infantil i Atenció Precoc)

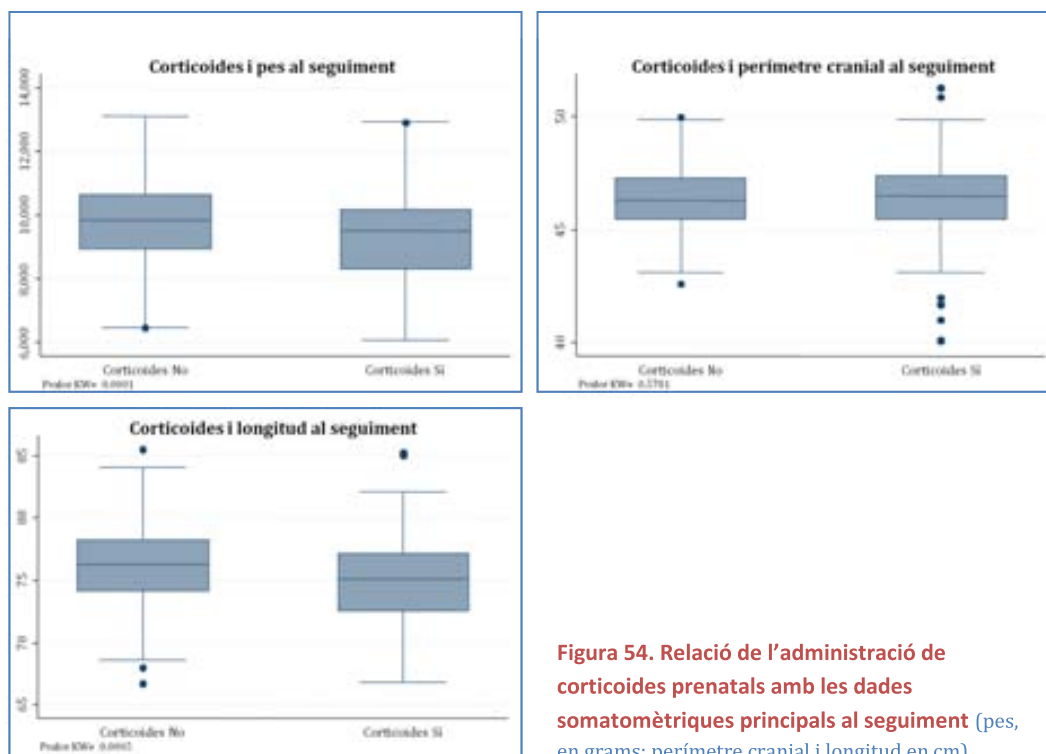
Taula 42. Relacions univariants estadísticament significatives entre la variable "Percentil de perímetre cranial al seguiment" i les variables prenatales, neonatals i del primer any de vida

5.2.1.4 Relacions sense significació estadística. Altres comentaris

Una menció a part mereixen les variables que sistemàticament no presenten relació estadísticament significativa amb cap de les dades somatomètriques al seguiment. És el cas de cinc variables: sexe, gestació espontània, hospital de naixement, estudis de la mare i escolarització del nen; respecte totes elles les proporcions de nens amb els diferents percentils de pes, longitud i perímetre cranial no presenten diferències amb significació estadística. A mode d'exemple, la relació nen:nena del conjunt de la població d'estudi (1:1.28) es manté en valors molt similars per a pràcticament tots els percentils de les tres dades somatomètriques.

Entre les variables sense significació estadística no n'hi ha cap de les variables neonatals, atès que tant l'edat de gestació com el pes al naixement assoleixen els valors més baixos als subgrups dels nens amb pes, longitud i perímetre cefàlic menors a p3. La presència de morbiditat neurològica i respiratòria també és sempre més freqüent al subgrup dels <p3 per a totes les dades somatomètriques, de la mateixa manera que s'esdevé amb la relació amb els valors més baixos del test d'Apgar als 5 minuts.

Un cas particular el constitueix la relació entre els corticoides i les variables somatomètriques, ja que es troba significació estadística entre la seva administració i els nens amb pes i longitud inferiors al percentil 3 (relació esperable atès que solen ser més freqüentment nens nascuts prematurament), però no amb el percentil de perímetre cefàlic. Una discussió al respecte es realitzarà més endavant, però les gràfiques on es visualitza aquesta relació es mostren a la [figura 54](#).



5.2.1.5 Altres relacions univariants

Tot i que les valoracions es faran més endavant, resulta d'interès exposar algunes altres relacions entre les dades somatomètriques i altres variables, que poden ser d'utilitat per a la seva discussió posterior. Són tres casos:

- **Percentil de pes al seguiment i percentil de pes al naixement:** les dades s'exposen a la [taula 43](#). Hi ha molts nens que canvien de percentil de pes entre el naixement i els 12-15 mesos; això es comprova estadísticament mitjançant una prova de simetria asimptòtica i un test d'homogeneïtat marginal d'Stuart-Maxwell (el valor de χ^2 per als graus de llibertat obtinguts és molt superior al valor crític de χ^2 per a $p=0.05$), per la qual cosa un determinat percentil de pes al naixement no és predictor del percentil de pes al cap de 12-15 mesos. La representació gràfica d'aquesta absència de relació es mostra a la [figura 55](#).
- **Percentil de longitud al seguiment i talla dels pares:** la [taula 44](#) mostra aquesta relació, que té significació estadística. Així, com resulta lògic, els pares més alts tenen fills més alts, i això ja s'aprecia als 12-15 mesos d'edat corregida.
- **Percentils de pes, longitud i perímetre cranial al seguiment i puntuacions de l'exploració neurològica, l'IDM i l'IDP:** tot i que no és senzill treure conclusions de causalitat en aquestes relacions, resulta interessant fer notar que entre els nens amb somatometria inferior al percentil 3 hi ha una major proporció d'exploracions neurològiques considerades anormals, així com de retards greus en els desenvolupaments mental i psicomotor. A les [taules 45a](#), [45b](#) i [45c](#) s'exposen aquestes dades. L'anàlisi amb el valor absolut de l'exploració neurològica també dóna resultats significativament inferiors als nens del subgrup <percentil 3 per a totes les mesures (mitjanes de 72.29 (DE 8.38) per als nens amb pes <percentil 3, de 72.9 (DE 4.07) per als nens amb longitud <p3 i 68.54 (DE 12.09) per als nens amb perímetre cranial <percentil 3, amb $p<0.001$ en els tres casos).

Percentil de pes al naixement	Percentil de pes al seguiment												Total	
	<p3		p3-25		p25-50		p50-75		p75-97		>p97		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<p3	12	29.27%	30	25.21%	13	13.27%	15	18.07%	1	1.96%	0	0 %	71	17.79%
p3-p25	15	36.59%	46	38.66%	34	34.69%	23	27.71%	17	33.33%	0	0 %	135	33.83%
p25-p50	4	9.76%	31	26.05%	22	22.45%	28	33.73%	16	31.37%	2	28.57%	103	25.81%
p50-p75	6	14.63%	12	10.08%	20	20.41%	11	13.25%	10	19.61%	2	28.57%	61	15.29%
p75-p97	2	4.88%	0	0 %	7	7.14%	4	4.82%	7	13.73%	2	28.57%	22	5.51%
>p97	2	4.88%	0	0 %	2	2.04%	2	2.41%	0	0 %	1	14.29%	7	1.75%
TOTAL	41	100 %	119	100 %	98	100 %	83	100%	51	100%	7	100%	399	100%

Taula 43. Relació univariant de la variable "Percentil de pes al seguiment" amb la variable "Percentil de pes al naixement"

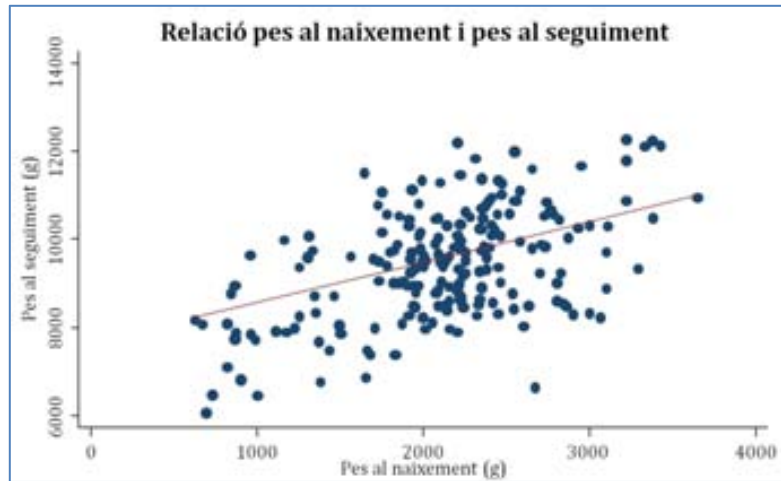


Figura 55. Gràfica de dispersió per il·lustrar la relació entre el pes al naixement i els pes als 12-15 mesos

	Percentil de longitud al seguiment														Valor de p
	<p3		p3-25		p25-50		p50-75		p75-97		>p97		Total		
	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	
Talla mare	157.22	8.50	161.38	6.59	161.94	5.9138	162.44	5.87	164.14	5.98	166.38	7.79	162.64	6.34	<0.001
Talla pare	171.44	7.60	173.61	8.02	176.09	6.70	174.948	6.23	177.51	6.93	180.4	6.92	175.78	7.14	<0.001

Taula 44. Relació univariant de la variable "Percentil de longitud al seguiment" amb les talles materna i paterna

	Puntuació exploració neurològica	Percentils												Valor de p
		<p3		p3-25		p25-50		p50-75		p75-97		>p97		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Pes	≤ 74	27	65.85 %	106	87.60 %	94	95.92 %	76	89.41 %	47	92.16 %	6	85.71 %	<0.001
	> 74	14	34.15 %	15	12.40 %	4	4.08 %	9	10.59 %	4	7.84 %	1	14.29 %	
Longitud	≤ 74	5	50 %	65	84.42 %	79	87.78 %	91	91 %	102	92.73 %	14	87.5 %	0.003
	> 74	5	50 %	12	15.58 %	11	12.22 %	9	9 %	8	7.27 %	2	12.50 %	
Perímetre cranial	≤ 74	13	50 %	101	84.87 %	95	97.94 %	69	92 %	63	88.73 %	15	100 %	<0.001
	> 74	13	50 %	18	15.13 %	2	2.06 %	6	8 %	8	11.27 %	0	0 %	

	IDM	Percentils												Valor de p
		<p3		p3-25		p25-50		p50-75		p75-97		>p97		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Pes	<70	3	7.32 %	2	1.69 %	0	0 %	0	0 %	1	1.96 %	0	0 %	0.003
	70-83	5	12.20 %	2	1.69 %	5	5.10 %	8	9.52 %	0	0 %	0	0 %	
	≥84	33	80.49 %	114	96.61 %	93	94.90 %	76	90.48 %	50	98.04 %	7	100 %	
Longitud	<70	1	10 %	3	4 %	1	1.12 %	0	0 %	0	0 %	1	6.25 %	0.020
	70-83	1	10 %	7	9.33 %	4	4.49 %	1	1.01 %	6	5.45 %	1	6.25 %	
	≥84	8	80 %	65	86.67 %	84	94.38 %	98	98.99 %	104	94.55 %	14	87.50 %	
Perímetre cranial	<70	4	15.38 %	1	0.85 %	0	0 %	0	0 %	1	1.41 %	0	0 %	<0.001
	70-83	3	11.54 %	7	5.93 %	3	3.16 %	2	2.70 %	3	4.23 %	2	13.33 %	
	≥84	19	73.08 %	110	93.22 %	92	96.84 %	72	97.30 %	67	94.37 %	13	86.67 %	

	IDP	Percentils												Valor de p
		<p3		p3-25		p25-50		p50-75		p75-97		>p97		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Pes	<70	8	19.51 %	5	4.27 %	3	3.09 %	6	7.14 %	3	5.88 %	0	0 %	0.031
	70-83	12	29.27 %	29	24.79 %	22	22.68 %	17	20.24 %	8	15.69 %	1	14.29 %	
	≥84	21	51.22 %	83	70.94 %	72	74.23 %	61	72.62 %	40	78.43 %	6	85.71 %	
Longitud	<70	4	40 %	5	6.76 %	3	3.41 %	4	4 %	7	6.42 %	2	12.50 %	<0.001
	70-83	5	50 %	18	24.32 %	22	25.00 %	29	29 %	15	13.76 %	0	0 %	
	≥84	1	10 %	51	68.92 %	63	71.59 %	67	67 %	87	79.82 %	14	87.50 %	
Perímetre cranial	<70	12	46.15 %	4	3.42 %	0	0 %	2	2.70 %	5	7.04 %	2	13.33 %	<0.001
	70-83	5	19.23 %	35	29.91 %	15	15.96 %	20	27.03 %	13	18.31 %	1	6.67 %	
	≥84	9	34.62 %	78	66.67 %	79	84.04 %	52	70.27 %	53	74.65 %	12	80 %	

Taules 45a, 445b i 45c. Relació entre els percentils de pes, longitud i perímetre cefàlic al seguiment i les puntuacions totals de l'exploració neurològica (taula 45a), l'Índex de Desenvolupament Mental (IDM) (taula 45b) i l'Índex de Desenvolupament Psicomotor (IDP) (taula 45c)

5.2.2 Exploració neurològica als 12-15 mesos

Les [taules 46](#), [47a](#), [47b](#), [48](#) i [49](#) mostren les diferents relacions entre la normalitat o anormalitat de l'exploració neurològica (és a dir, després de categoritzar els valors en >74 i ≤ 74) i les variables generals, prenatales, neonatals i del primer any de vida/entorn socioeconòmic, respectivament. Les dades més rellevants de tot aquest conjunt de xifres s'exposa a continuació:

- **Relacions amb significació estadística:** les principals variables que s'associen amb una exploració neurològica anormal són els esdeveniments patològics, això és, la transfusió fetofetal, la prematuritat, la pitjor transició a la vida extrauterina (simplificada amb els valors del test d'Apgar), el baix pes en néixer i la majoria de morbiditats neonatals. Amb tots ells s'obté una forta significació estadística; com a exemple, es pot destacar que més d'un 40% dels nens amb exploració patològica són MC-TFF, mentre que aquests només representen poc més d'un 17% amb exploració normal. Val a dir, però, que una anàlisi fent servir les medianes en lloc de les mitjanes no dona significació estadística quant a l'edat de gestació ni el pes en néixer, per la qual cosa aquesta relació no és tan potent com amb la resta de variables. Resulta lògica la relació, ja no causal, entre l'exploració neurològica patològica i l'assistència al CDIAP.
- **Relacions sense significació estadística:** de forma contrària, totes aquelles variables que no denoten patologia *per se* sinó que són simplement característiques de la població (sexe, gestació espontània o no, hospital de naixement, estudis dels pares o assistència a l'escola, per exemple) es presenten en proporcions similars a les de la població global de l'estudi en els nens amb exploració neurològica normal i alterada. L'administració prenatal de corticoides també forma part d'aquest grup de relacions. La poca potència esmentada de la relació amb el pes al naixement queda encara més palesa quan aquesta desapareix mitjançant l'anàlisi per percentils.

		Puntuació total exploració neurològica						Valor de p
		>74 (356)		≤74 (47)		Total (403)		
		n	%	n	%	n	%	
Tipus de bessó	Bicoriònic	138	38.76 %	14	29.79 %	152	37.72 %	0.001
	Monocoriònic sense TFF	157	44.10 %	14	29.79 %	171	42.43 %	
	Monocoriònic amb TFF	61	17.13 %	19	40.43 %	80	19.85 %	
Sexe	Noi	159	44.66 %	18	38.30 %	177	43.92 %	0.409
	Noia	197	55.34 %	29	61.70 %	226	56.08 %	

(TFF: transfusió fetofetal)

Taula 46. Relació univariant de la variable "Exploració neurològica" com a variable categòrica amb les variables generals

Taula 47a

		Puntuació total exploració neurològica						Valor de p
		>74 (356)		≤74 (47)		Total (403)		
		n	%	n	%	n	%	
Gestació espontània	No	75	21.07 %	7	14.89 %	82	20.35 %	0.323
	Sí	281	78.93 %	40	85.11 %	321	79.65 %	
TFF	No	295	82.87 %	28	59.57 %	323	80.15 %	<0.001
	Sí	61	17.13 %	19	40.43 %	80	19.85 %	
Corticoides prenatals	No	200	56.66 %	25	53.19 %	225	56.25 %	0.653
	Sí	153	43.34 %	22	46.81 %	175	43.75 %	
Hospital naixement	HUVH	241	67.70 %	36	76.60 %	277	68.73 %	0.216
	Altres	115	32.30 %	11	23.40 %	126	31.27 %	
Tipus de part	Vaginal	178	50.28 %	16	34.04 %	194	48.38 %	0.036
	Cesària	176	49.72 %	31	65.96 %	207	51.62 %	
Percentil de pes al naixement	<p3	64	18.18 %	7	14.89 %	71	17.79 %	0.798
	p3-p25	120	34.09 %	15	31.91 %	135	33.83 %	
	p25-p50	90	25.57 %	13	27.66 %	103	25.81 %	
	p50-p75	54	15.34 %	7	14.89 %	61	15.29 %	
	p75-p97	19	5.40 %	3	6.38 %	22	5.51 %	
	>p97	5	1.42 %	2	4.26 %	7	1.75 %	

Taula 47b

	Puntuació total exploració neurològica						Valor de p
	>74 (356)		≤74 (47)		Total (403)		
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Edat gestacional	35.37	2.91	33.68	4.63	35.18	3.19	0.001
Apgar 1'	8.14	1.37	7.07	2.14	8.01	1.53	<0.001
Apgar 5'	9.41	0.94	8.73	1.57	9.33	1.06	<0.001
Pes al naixement	2191.19	547.75	1929.47	781.56	2160.67	584.74	0.004

(TFF: transfusió fetofetal; HUVH: Hospital Universitari Vall d'Hebron; DE: desviació estàndard)

Taules 47a i 47b. Relació univariant de la variable "Exploració neurològica" com a variable categòrica amb les variables prenatales i del part (taula 47a: amb variables qualitatives; taula 47b: amb variables quantitatives)

		Puntuació total exploració neurològica						Valor de p
		>74 (356)		≤74 (47)		Total (403)		
		n	%	n	%	n	%	
Ingrés hospitalari	No	106	29.78 %	13	27.66 %	119	29.53 %	0.765
	Sí	250	70.22 %	34	72.34 %	284	70.47 %	
Morbidityat neonatal	No	246	69.10 %	24	51.06 %	270	67.00 %	0.013
	Sí	110	30.90 %	23	48.94 %	133	33.00 %	
Morbidityat neurològica	No	344	96.63 %	32	68.09 %	376	93.30 %	<0.001
	Sí	12	3.37 %	15	31.91 %	27	6.70 %	
Morbidityat respiratòria	No	303	85.11 %	28	59.57 %	331	82.13 %	<0.001
	Sí	53	14.89 %	19	40.43 %	72	17.87 %	
Morbidityat cardiovascular	No	330	92.70 %	34	72.34 %	364	90.32 %	<0.001
	Sí	26	7.30 %	13	27.66 %	39	9.68 %	
Morbidityat digestiva	No	341	95.79 %	44	93.62 %	385	95.53 %	0.499
	Sí	15	4.21 %	3	6.38 %	18	4.47 %	
Morbidityat renal	No	354	99.44 %	44	93.62 %	398	98.76 %	0.001
	Sí	2	0.56 %	3	6.38 %	5	1.24 %	
Morbidityat infecciosa	No	323	90.73 %	36	76.60 %	359	89.08 %	0.003
	Sí	33	9.27 %	11	23.40 %	44	10.92 %	
Morbidityat hematològica	No	286	80.34 %	29	61.70 %	315	78.16 %	0.004
	Sí	70	19.66 %	18	38.30 %	88	21.84 %	

Taula 48. Relació univariant de la variable "Exploració neurològica" com a variable categòrica amb les variables neonatals

		Puntuació total exploració neurològica						Valor de p
		>74 (356)		≤74 (47)		Total (403)		
		n	%	n	%	n	%	
Alletament matern	No	138	38.87 %	14	30.43 %	152	37.91 %	0.267
	Sí	217	61.13 %	32	69.57 %	249	62.09 %	
Estudis mare	Llegir i escriure	4	1.12 %	2	4.26 %	6	1.49 %	0.388
	Primaris	124	34.83 %	17	36.17 %	141	34.99 %	
	Secundaris	130	36.52 %	13	27.66 %	143	35.48 %	
	Universitaris	97	27.25 %	15	31.91 %	112	27.79 %	
Estudis pare	No/Llegir i escriure	10	2.81 %	1	2.13 %	11	2.74 %	0.595
	Primaris	135	38.03 %	21	44.68 %	156	38.81 %	
	Secundaris	131	36.90 %	12	25.53 %	143	35.57 %	
	Universitaris	79	22.25 %	13	27.66 %	92	22.89 %	
Escolarització	No	276	78.19 %	41	87.23 %	317	79.25 %	0.290
	Sí	77	21.81 %	6	12.77 %	83	20.75 %	
CDIAP	No	322	92 %	29	63.04 %	351	88.64 %	<0.001
	Sí	28	8 %	17	36.96 %	45	11.36 %	

(CDIAP: Centre de Desenvolupament Infantil i Atenció Precoç)

Taula 49. Relació univariant de la variable "Exploració neurològica" com a variable categòrica amb variables del primer any de vida i de l'entorn socioeconòmic

5.2.2.1 Relació exploració neurològica - índexs de l'escala de neurodesenvolupament

Tot i que no estableix cap mena de relació causal, sinó que són com dues cares d'una mateixa moneda, la [taula 50](#) posa de manifest que entre els nens amb exploració neurològica patològica la proporció dels mateixos que també presenten un estudi de neurodesenvolupament alterat és significativament superior a la dels nens amb exploració neurològica normal. Aquesta afirmació, vàlida per a l'IDM i per a l>IDP, és molt més evident en aquest segon cas, atès que menys d'un 20% de nens que puntuen per sota de 75 a l'exploració neurològica ho fan per sobre de 83 a l>IDP.

		Puntuació total exploració neurològica						Valor de p
		≤74		>74		Total		
		n	%	n	%	n	%	
IDM	<70	6	13.04%	0	0%	6	1.50%	<0.001
	70-83	6	13.04%	14	3.97%	20	5.01%	
	84-115	34	73.91%	333	94.33%	367	91.98%	
	>115	0	0%	6	1.70%	6	1.50%	
	Total	46	100%	353	100%	399	100%	
IDP	<70	17	36.96%	8	2.28%	25	6.30%	<0.001
	70-83	20	43.48%	69	19.66%	89	22.42%	
	84-115	9	19.57%	266	75.78%	275	69.27%	
	>115	0	0%	8	2.28%	8	2.02%	
	Total	46	100%	351	100%	397	100%	

Taula 50. Relació entre la puntuació neurològica i els valors de l'índex de Desenvolupament Mental (IDM) i de l'índex de Desenvolupament Psicomotor (IDP)

5.2.3 Índex de desenvolupament mental

L'anàlisi per a l>IDM (i també per a l>IDP) és més complexa, ja que s'ha efectuat amb la variable en les seves dues formes, és a dir, quantitativa i categòrica. Les [taules](#)

[51a](#) i [51b](#), [52a](#), [52b](#) i [52c](#), [53a](#) i [53b](#) i [54a](#) i [54b](#) mostren totes aquestes relacions. De la mateixa manera que a l'epígraf anterior, seguidament es fa un resum del més destacable de tot aquest munt de xifres:

- **Relacions amb significació estadística tant amb la variable categòrica com quantitativa:**
 - Del màxim interès per al treball actual són cinc les relacions que cal incloure en aquest punt: la presència de *transfusió fetofetal*, una *edat gestacional menor*, uns *valors d'Apgar al 1r i 5è minuts inferiors*, un *menor pes al naixement* i la presència de la gran majoria de *morbiditats neonatals* s'associen de forma molt potent a valors d'IDM més baixos i a la categoria de retard significatiu. Així, per exemple, un 83% dels nens amb $IDM < 70$ són MC-TFF, tot i que també ho són un 33% dels que tenen un $IDM > 115$; i la mitjana de l'IDM és 4 punts superior en absència de TFF. Les relacions més potents s'assoleixen amb els ítems que indiquen prematuritat important, de tal manera que les mitjanes d'edat gestacional i pes al naixement dels nens amb $IDM < 70$ és de 27.73 setmanes i 1094 grams, respectivament, molt inferiors a les dels altres grups de valors de l'IDM. D'altra banda, pràcticament totes les morbiditats neonatals són inexistents als nens amb $IDM > 115$.
 - Una valoració a part requereixen variables no neonatals, en concret *l'escolarització* i *l'assistència al CDIAP*. Un 66.67% de nens amb $IDM > 115$ van a l'escola i cap no assisteix al CDIAP; per als nens amb IDM amb retard significatiu (< 70) els valors s'inverteixen: cap no va a l'escola i tots van al CDIAP. Analitzat quantitativament, la mitjana de l'IDM és més de 8 punts superior entre els nens que no van al CDIAP respecte els que sí hi van.
- **Relacions sense significació estadística:** són bàsicament dues: el *sex* i el *percentil de pes al naixement*. En el primer cas, però, totes les que presenten retard significatiu en l'IDM són nenes, però també ho són la gran majoria de les que presenten desenvolupament accelerat, mentre que als grups intermedis la relació entre els sexes és molt similar a la de la població global; les baixes dels dos grups extrems no permeten assolir significació estadística, tot i que per poc ($p=0.06$). Quant al pes al naixement com a variable categòrica, mitjançant aquest estudi no es pot relacionar un determinat valor de l'IDM amb cap percentil.

- **Relacions amb significació estadística “feble”:** el qualificatiu de “feble” s’ha utilitzat per denominar aquelles relacions en què la significació estadística no apareix en les dues modalitats de la variable (qualitativa i quantitativa). És el cas de l’administració de *corticoides prenatals*, de *l’hospital de naixement*, de *l’al·letament matern* i dels *estudis dels pares*:
 - *Corticoides*: són presents al 83% dels nens amb IDM <70 i en canvi en cap dels nens amb IDM >115. Tanmateix, la mitjana i la mediana dels nens que havien rebut o no corticoides són pràcticament idèntiques.
 - *Hospital de naixement*: és un cas similar a l’anterior, ja que existeix diferència en l’anàlisi amb la variable IDM categòrica (la gran majoria de nens amb IDM<70 varen néixer a l’HUVH), però el valor mig de l’IDM és el mateix independentment del centre en què nasqueren els nens.
 - *Alletament matern*: tots els nens amb IDM>115 foren alimentats amb llet materna, i només un 16.67% dels nens amb IDM<70. Tanmateix, els valors mitjans i medians de l’IDM en tots dos grups de nens (amb i sense alletament matern) és el mateix.
 - *Estudis dels pares*: la relació és significativa gairebé en tots els casos, excepte en el cas de la variable categòrica i els estudis materns. La tendència, però, és clara cap a assolir IDMs més alts en cas d’estudis materns i paterns més avançats.

Taula 51a

		Classificació IDM										Valor de p
		Retard significatiu (<70) (6)		Retard lleu (70-83) (20)		Normal (84-115) (369)		Accelerat (>115) (6)		Total (401)		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Tipus de bessó	BC	1	16.67 %	10	50 %	138	37.40 %	1	16.67 %	150	37.41 %	0.004
	MC-S	0	0 %	6	30 %	163	44.17 %	3	50 %	172	42.89 %	
	MC-TFF	5	83.33 %	4	20 %	68	18.43 %	2	33.33 %	79	19.70 %	
Sexe	Nen	0	0 %	7	35 %	167	45.26 %	1	16.67 %	175	43.64 %	0.060
	Nena	6	100 %	13	65 %	202	54.74 %	5	83.33 %	226	56.36 %	

Taula 51b

		IDM						
		n	Mitjana	DE	p	Mediana	RIQ	p
Tipus de bessó	BC	150	97.16	9.10	0.002	97	(92;103)	0.003
	MC-S	172	97.08	8.89		97	(90;102)	
	MC-TFF	79	93.01	10.41		93	(88;99)	
Sexe	Nen	175	96.79	8.07	0.364	97	(91;103)	0.290
	Nena	226	95.93	10.32		96	(90;101)	

(IDM: Índex de Desenvolupament Mental; BC: bicoriònic; MC-S: monocoriònic sense transfusió fetofetal (TFF); MC-TFF: monocoriònic amb TFF; DE: desviació estàndard; RIQ: rang interquartílic)

Taules 51a i 51b. Relació univariant de la variable IDM amb les variables generals (taula 51a: amb IDM categòrica; taula 51b: amb IDM quantitativa)

Taula 52a

		Classificació IDM										Valor de p
		Retard significatiu (<70) (6)		Retard lleu (70-83) (20)		Normal (84-115) (369)		Accelerat (>115) (6)		Total (401)		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Gestació espontània	No	0	0 %	5	25 %	75	20.33 %	1	16.67 %	81	20.20 %	0.603
	Sí	6	100 %	15	75 %	294	79.67 %	5	83.33 %	320	79.80 %	
TFF	No	1	16.67 %	16	80 %	301	81.57 %	4	66.67 %	322	80.30 %	0.001
	Sí	5	83.33 %	4	20 %	68	18.43 %	2	33.33 %	79	19.70 %	
Corticoides prenatals	No	1	16.67 %	11	55 %	212	57.92 %	0	0 %	224	56.28 %	0.008
	Sí	5	83.33 %	9	45 %	154	42.08 %	6	100 %	174	43.72 %	
Hospital naixement	HUVH	5	83.33 %	15	75 %	256	69.38 %	1	16.67 %	277	69.08 %	0.035
	Altres	1	16.67 %	5	25 %	113	30.62 %	5	83.33 %	124	30.92 %	
Tipus de part	Vaginal	3	50 %	7	35 %	178	48.50 %	3	50 %	191	47.87 %	0.704
	Cesària	3	50 %	13	65 %	189	51.50 %	3	50 %	208	52.13 %	
Percentil de pes al naixement	<p3	0	0 %	2	11.11 %	66	17.98 %	1	16.67 %	69	17.38 %	0.437
	p3-25	2	33.33 %	6	33.33 %	124	33.79 %	2	33.33 %	134	33.75 %	
	p25-50	1	16.67 %	4	22.22 %	97	26.43 %	1	16.67 %	103	25.94 %	
	p50-75	2	33.33 %	5	27.78 %	53	14.44 %	2	33.33 %	62	15.62 %	
	p75-97	0	0 %	1	5.56 %	21	5.72 %	0	0 %	22	5.54 %	
	>p97	1	16.67 %	0	0 %	6	1.63 %	0	0 %	7	1.76 %	

Taula 52b

		IDM						
		n	Mitjana	DE	p	Mediana	RIQ	p
Gestació espontània	No	81	98.04	8.37	0.064	99	(94;105)	0.016
	Sí	320	95.87	9.61		96	(90;101)	
TFF	No	322	97.12	8.98	<0.001	97	(92;103)	0.001
	Sí	79	93.01	10.41		93	(88;99)	
Corticoides prenatals	No	224	96.76	8.58	0.274	97	(91.5;102)	0.202
	Sí	174	95.72	10.37		96	(90;101)	
Hospital naixement	HUVH	277	96.03	9.23	0.373	97	(90;102)	0.644
	Altres	124	96.94	9.79		97	(90;103)	
Tipus de part	Vaginal	191	97.42	9.39	0.021	97	(92;103)	0.014
	Cesària	208	95.25	9.36		96	(89;101)	
Percentil de pes al naixement	<p3	69	94.88	7.94	0.337	94	(90;101)	0.260
	p3-25	134	96.46	9.01		97	(90;101)	
	p25-50	103	97.78	9.54		99	(92;105)	
	p50-75	62	96.23	10.97		97	(89;105)	
	p75-97	22	95.55	8.01		94	(90;103)	
	>p97	7	92.14	13.13		92	(86;105)	

Taula 52c

		Classificació IDM										Valor de p
		Retard significatiu (<70) (6)		Retard lleu (70-83) (20)		Normal (84-115) (369)		Accelerat (>115) (6)		Total (401)		
		Mitjana	DE	Mitjana	DE	Mitjana	DE	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
EG		27.73	4.79	33.37	4.79	35.40	2.90	33.68	0.85	35.16	3.19	<0.001
Apgar 1'		5.33	2.73	7.26	2.02	8.10	1.43	8.67	0.52	8.02	1.53	<0.001
Apgar 5'		7.67	1.86	8.68	1.73	9.39	0.97	9.5	0.55	9.33	1.06	<0.001
PN		1094.17	816.80	1948.5	791.76	2196.07	556.30	1860.83	206.80	2162.22	587.52	<0.001

(IDM: Índex de Desenvolupament Mental; TFF: transfusió fetofetal; HUVH: Hospital Universitari Vall d'Hebron; DE: desviació estàndard; RIQ: rang interquartílic; EG: edat gestacional; PN: pes al naixement)

Taules 52a, 52b i 52c. Relació univariant de la variable IDM amb les variables prenatales i del part (taula 52a: amb IDM categòrica i variables qualitatives; taula 52b: amb IDM quantitativa i variables qualitatives; taula 52c: amb IDM categòrica i variables quantitatives)

Taula 53a

		Classificació IDM										Valor de p
		Retard significatiu (<70) (6)		Retard lleu (70-83) (20)		Normal (84-115) (369)		Accelerat (>115) (6)		Total (401)		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Ingrés hospitalari	No	1	16.67 %	5	25 %	112	30.35 %	0	0 %	118	29.43 %	0.346
	Sí	5	83.33 %	15	75 %	257	69.65 %	6	100 %	283	70.57 %	
Morbiditat neonatal	No	1	16.67 %	12	60 %	251	68.02 %	4	66.67 %	268	66.83 %	0.058
	Sí	5	83.33 %	8	40 %	118	31.98 %	2	33.33 %	133	33.17 %	
Morbiditat neurològica	No	1	16.67 %	17	85 %	350	94.85 %	6	100 %	374	93.27 %	<0.001
	Sí	5	83.33 %	3	15 %	19	5.15 %	0	0 %	27	6.73 %	
Morbiditat respiratòria	No	1	16.67 %	12	60 %	310	84.01 %	6	100 %	329	82.04 %	<0.001
	Sí	5	83.33 %	8	40 %	59	15.99 %	0	0 %	72	17.96 %	
Morbiditat cardiovascular	No	3	50 %	17	85 %	337	91.33 %	5	83.33 %	362	90.27 %	0.006
	Sí	3	50 %	3	15 %	32	8.67 %	1	16.67 %	39	9.73 %	
Morbiditat digestiva	No	5	83.33 %	20	100%	352	95.39 %	6	100 %	383	95.51 %	0.346
	Sí	1	16.67 %	0	0 %	17	4.61 %	0	0 %	18	4.49 %	
Morbiditat renal	No	5	83.33 %	19	95 %	366	99.19 %	6	100 %	396	98.75 %	0.002
	Sí	1	16.67 %	1	5 %	3	0.81 %	0	0%	5	1.25 %	
Morbiditat infecciosa	No	3	50 %	16	80 %	332	89.97 %	6	100 %	357	89.03 %	0.007
	Sí	3	50 %	4	20 %	37	10.03 %	0	0 %	44	10.97 %	
Morbiditat metabòlica	No	6	100 %	20	100 %	365	98.92 %	6	100 %	397	99 %	0.950
	Sí	0	0 %	0	0 %	4	1.08 %	0	0 %	4	1 %	
Morbiditat hematològica	No	1	16.67 %	17	85 %	290	78.59 %	5	83.33 %	313	78.05 %	0.003
	Sí	5	83.33 %	3	15 %	79	21.41 %	1	16.67 %	88	21.95 %	

Taula 53b

		IDM						
		n	Mitjana	DE	p	Mediana	RIQ	p
Ingrés hospitalari	No	118	97.81	8.29	0.040	98	(93;103)	0.014
	Sí	283	95.69	9.78		96	(89;101)	
Morbiditat neonatal	No	268	97.30	8.85	0.003	97	(92;103)	0.004
	Sí	133	94.31	10.19		94	(89;101)	
Morbiditat neurològica	No	374	96.94	8.80	<0.001	97	(91;102)	<0.001
	Sí	27	87.63	12.94		88	(80;99)	
Morbiditat respiratòria	No	329	97.26	8.77	<0.001	97	(92;103)	<0.001
	Sí	72	91.99	10.94		94	(85;99)	
Morbiditat cardiovascular	No	362	96.72	9.12	0.007	97	(91;102)	0.016
	Sí	39	92.46	11.17		93	(86;99)	
Morbiditat digestiva	No	383	96.45	9.41	0.162	97	(90;102)	0.124
	Sí	18	93.28	9.14		93.5	(89;97)	
Morbiditat renal	No	396	96.43	9.30	0.018	97	(90;102)	0.085
	Sí	5	86.40	13.79		86	(82;97)	
Morbiditat infecciosa	No	357	96.95	9.12	<0.001	97	(92;102)	<0.001
	Sí	44	91.09	10.18		90.5	(86;98.5)	
Morbiditat metabòlica	No	397	96.32	9.44	0.821	97	(90;102)	0.728
	Sí	4	95.25	5.06		95.5	(91.5;99)	
Morbiditat hematològica	No	313	97.10	9	0.001	97	(92;103)	0.004
	Sí	88	93.50	10.30		94	(87.5;101)	

(IDM: Índex de Desenvolupament Mental; DE: desviació estàndard; RIQ: rang interquartílic)

Taules 53a i 53b. Relació univariant de la variable IDM amb les variables neonatals (taula 53a: amb IDM categòrica; taula 53b: amb IDM quantitativa)

Taula 54a

		Classificació IDM										Valor de p
		Retard significat. (<70) (6)		Retard lleu (70-83) (20)		Normal (84-115) (367)		Accelerat (>115) (6)		Total (399)		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Alletament matern	No	5	83.33 %	7	36.84 %	140	38.25 %	0	0%	152	38.29 %	0.031
	Sí	1	16.67 %	12	63.16 %	226	61.75 %	6	100%	245	61.71 %	
Estudis mare	No/L-E	0	0 %	1	5 %	5	1.36 %	0	0%	6	1.50 %	0.298
	Primaris	5	83.33 %	8	40 %	127	34.60 %	0	0%	140	35.09 %	
	Secundaris	1	16.67 %	6	30 %	133	36.24 %	2	33.33 %	142	35.59 %	
	Universitaris	0	0 %	5	25 %	101	27.52 %	4	66.67 %	110	27.57 %	
Estudis pare	No/L-E	0	0 %	4	20 %	7	1.91 %	0	0%	11	2.26 %	<0.001
	Primaris	5	83.33 %	9	45 %	142	38.80 %	0	0%	156	39.20 %	
	Secundaris	1	16.67 %	3	15 %	136	37.16 %	1	16.67 %	141	35.43 %	
	Universitaris	0	0 %	4	20 %	81	22.13 %	5	83.33 %	90	22.61 %	
Escolarització	No	6	100 %	19	95 %	289	78.75 %	2	33.33 %	316	79.20 %	0.006
	Sí	0	0 %	1	5 %	78	21.25 %	4	66.67 %	83	20.80 %	
CDIAP	No	0	0 %	14	70 %	334	91.01 %	6	100%	354	88.72 %	<0.001
	Sí	6	100 %	6	30 %	33	8.99 %	0	0%	45	11.28 %	

Taula 54b

		IDM						
		n	Mitjana	DE	p	Mediana	RIQ	p
Alletament matern	No	152	95.38	9.53	0.127	97	(90;101)	0.350
	Sí	245	96.86	9.29		97	(90;103)	
Estudis mare	No/Llegir i escriure	6	92.33	8.12	0.008	93	(84;101)	0.021
	Primaris	140	94.35	9.66		94	(89;101)	
	Secundaris	142	96.99	9.09		97	(92;103)	
	Universitaris	110	97.95	9.19		99	(92;102)	
Estudis pare	No/Llegir i escriure	11	90.18	11.66	0.001	89	(80;105)	0.008
	Primaris	156	94.49	9.27		95	(89;101)	
	Secundaris	141	97.35	8.66		99	(92;103)	
	Universitaris	90	98.34	9.79		98.5	(92;103)	
Escolarització	No	316	95.61	9.30	0.005	96	(90;102)	0.032
	Sí	83	98.89	9.51		97	(92;103)	
CDIAP	No	354	97.29	8.62	<0.001	97	(92;103)	<0.001
	Sí	45	88.51	11.76		90	(82;98)	

(IDM: Índex de Desenvolupament Mental; L-E: llegir i escriure; CDIAP: Centre de Desenvolupament Infantil i Atenció Precoç; DE: desviació estàndard; ROQ: rang interquartílic)

Taules 54a i 54b. Relació univariant de la variable IDM amb variables del primer any de vida i de l'entorn socioeconòmic (taula 54a: amb IDM categòrica; taula 54b: amb IDM quantitativa)

5.2.4 Índex de desenvolupament psicomotor

Les [taules 55a](#) i [55b](#), [56a](#), [56b](#) i [56c](#), [57a](#) i [57b](#) i [58a](#) i [58b](#) exposen totes les relacions de l'IDP en forma categòrica i quantitativa i les diverses variables. En aquest cas les dades són més clares que per a l'IDM, ja que la majoria de relacions es presenten o no independentment de la forma de la variable. Tot seguit es remarquen les troballes més rellevants:

- **Relacions estadísticament significatives:** són diverses, però es poden resumir en dos grups: transfusió fetofetal i prematuritat. Dins del grup

“prematuritat” s’hi inclouen diverses variables, tals com l’edat de gestació, l’Apgar a 1r i 5è minuts (solen ser més baixos als nens prematurs), el pes al naixement i les principals morbiditats neonatals (neurològica, respiratòria i cardiovascular), més freqüents als nadons prematurs. Entre totes, cal destacar algunes dades: un 60% dels nens amb IDP<70 són MC-TFF i només un 12.5% dels nens amb IDP>115; la mitjana d’edat gestacional dels nens amb IDP<70 és de 32.43 setmanes, amb un pes mig de 1,841 grams, mentre que per als altres grups d’IDP l’edat gestacional supera les 35 setmanes i el pes els 2,000 grams; els nens amb morbiditat neurològica neonatal tenen un valor mig de l’IDP 13 punts inferior als nens sense aquesta problemàtica. Per últim, resulta cridaner que, tot i ser el percentatge més alt, només un 52% dels nens amb IDP<70 acudeixin al CDIAP (no ho fa cap dels que tenen IDP>115).

- **Relacions sense significació estadística:** són moltes les variables no relacionades estadísticament amb els diferents valors de l’IDP. El sexe, l’hospital de naixement, el percentil de pes al naixement, altres morbiditats neonatals, l’al·letament matern i els estudis materns són les principals. Entre totes elles la que té més rellevància clínica és el percentil de pes al naixement, atès que, d’acord amb les dades del nostre estudi, ni l’IDM ni l’IDP no es poden relacionar amb cap patró de creixement prenatal.

Taula 55a

		Classificació IDP										Valor de p
		Retard significatiu (<70) (25)		Retard lleu (70-83) (89)		Normal (84-115) (277)		Accelerat (>115) (8)		Total (399)		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Tipus de bessó	BC	5	20 %	33	37.08%	107	38.63%	3	37.50%	148	37.09%	<0.001
	MC-S	5	20 %	34	38.20%	130	46.93%	4	50%	173	43.36%	
	M-TFF	15	60 %	22	24.72%	40	14.44%	1	12.50%	78	19.55%	
Sexe	Nen	5	20 %	41	46.07%	122	44.04%	5	62.50%	173	43.36%	0.070
	Nena	20	80 %	48	53.93%	155	55.96 %	3	37.50%	226	56.64%	

Taula 55b

		IDP						
		n	Mitjana	DE	p	Mediana	RIQ	p
Tipus de bessó	BC	148	91.74	12.60	<0.001	90	(82.5;101.5)	<0.001
	MC-S	173	91.78	12.11		90	(85;100)	
	MC-TFF	78	82.96	14.60		85	(72;90)	
Sexe	Nen	173	91.47	12.42	0.059	90	(82;101)	0.064
	Nena	226	88.95	13.77		88	(81;98)	

(IDP: Índex de Desenvolupament Psicomotor; BC: bicoriònic; MC-S: monocoriònic sense transfusió fetofetal (TFF); MC-TFF: monocoriònic amb TFF; DE: desviació estàndard; RIQ: rang interquartílic)

Taules 55a i 55b. Relació univariant de la variable IDP amb les variables generals (taula 55a: amb IDP categòrica; taula 55b: amb IDP quantitativa)

Taula 56a

		Classificació IDP										Valor de p
		Retard significatiu (<70) (25)		Retard lleu (70-83) (89)		Normal (84-115) (277)		Accelerat (>115) (8)		Total (399)		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Gestació espontània	No	1	4 %	23	25.84 %	57	20.58 %	0	0%	81	20.30 %	0.049
	Sí	24	96%	66	74.16 %	220	79.42 %	8	100%	318	79.70 %	
TFF	No	10	40%	67	75.28 %	237	85.56 %	7	87.50%	321	80.45 %	<0.001
	Sí	15	60%	22	24.72 %	40	14.44 %	1	12.50%	78	19.55 %	
Corticoides prenatals	No	13	52%	47	52.81 %	161	58.76 %	3	37.50%	224	56.57 %	0.486
	Sí	12	48%	42	47.19 %	113	41.24 %	5	62.50%	172	43.43 %	
Hospital naixement	HUVH	15	60%	58	65.17 %	196	70.76 %	6	75%	275	68.92 %	0.554
	Altres	10	40%	31	34.83 %	81	29.24 %	2	25%	124	31.08 %	
Tipus de part	Vaginal	9	36%	39	43.82 %	136	49.45 %	7	87.50%	191	48.11 %	0.063
	Cesària	16	64%	50	56.18 %	139	50.55 %	1	12.50%	206	51.89 %	
Percentil de pes al naixement	<p3	1	4.35 %	22	24.72 %	45	16.36 %	1	12.5 %	69	17.47 %	0.116
	p3-25	7	30.43 %	31	34.83 %	96	34.91 %	0	0%	134	33.92 %	
	p25-50	5	21.74 %	21	23.60 %	72	26.18 %	5	62.5 %	103	26.08 %	
	p50-75	7	30.43 %	8	8.99 %	44	16.00 %	2	25%	61	15.44 %	
	p75-97	2	8.70 %	5	5.62 %	15	5.45 %	0	0%	22	5.57 %	
	>p97	1	4.35 %	2	2.25 %	3	1.09 %	0	0%	6	1.52 %	

Taula 56b

		IDP						
		n	Mitjana	DE	p	Mediana	RIQ	p
Gestació espontània	No	81	91.83	11.90	0.175	89	(82;102)	0.296
	Sí	318	89.59	13.55		89	(82;98)	
TFF	No	321	91.76	12.32	<0.001	90	(84;100)	<0.001
	Sí	78	82.96	14.60		85	(72;90)	
Corticoides prenatals	No	224	91.07	12.95	0.047	90	(82;101.5)	0.044
	Sí	172	88.41	13.44		87	(82;97)	
Hospital naixement	HUVH	275	90.68	12.96	0.150	89	(82;100)	0.104
	Altres	124	88.62	13.81		86	(81;97.5)	
Tipus de part	Vaginal	191	91.88	13.64	0.008	89	(82;102)	0.017
	Cesària	206	88.36	12.73		88	(81;97)	
Percentil de pes al naixement	<p3	69	89.16	12.19	0.475	86	(82;96)	0.444
	p3-25	134	89.41	11.58		89	(82;98)	
	p25-50	103	91.88	13.77		90	(82;101)	
	p50-75	61	91.05	15.63		89	(84;102)	
	p75-97	22	88.45	14.42		89	(81;96)	
	>p97	6	84	16.30		83	(78;90)	

Taula 56c

	Classificació IDP										Valor de p
	Retard significatiu (<70) (25)		Retard lleu (70-83) (89)		Normal (84-115) (277)		Accelerat (>115) (8)		Total (399)		
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	Mitjana	DE	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
EG	32.43	4.93	35.01	3.25	35.44	2.88	35.92	2.60	35.17	3.20	<0.001
Apgar 1'	6.82	2.59	8.04	1.61	8.11	1.35	8.14	1.21	8.02	1.53	0.002
Apgar 5'	8.36	1.68	9.34	1.19	9.41	0.91	9.29	0.95	9.33	1.06	<0.001
PN	1841.8	879.99	2092.87	580.64	2205.52	550.24	2352.5	414.82	2160.55	586.33	0.011

(IDM: Índex de Desenvolupament Psicomotor; TFF: transfusió fetofetal; HUVH: Hospital Universitari Vall d'Hebron; DE: desviació estàndard; RIQ: rang interquartílic; EG: edat gestacional; PN: pes al naixement)

Taules 56a, 56b i 56c. Relació univariant de la variable IDP amb les variables prenatals i del part (taula 56a: amb IDP categòrica i variables qualitatives; taula 56b: amb IDP quantitativa i variables qualitatives; taula 56c: amb IDP categòrica i variables quantitatives)

Taula 57a

		Classificació IDP										Valor de p
		Retard significatiu (<70) (25)		Retard lleu (70-83) (89)		Normal (84-115) (277)		Accelerat (>115) (8)		Total (399)		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Ingrés hospitalari	No	9	36%	18	20.22 %	88	31.77 %	3	37.5 %	118	29.57 %	0.164
	Sí	16	64%	71	79.78 %	189	68.23 %	5	62.5 %	281	70.43 %	
Morbidity neonatal	No	15	60%	53	59.55 %	193	69.68 %	6	75%	267	66.92 %	0.271
	Sí	10	40%	36	40.45 %	84	30.32 %	2	25%	132	33.08 %	
Morbidity neurològica	No	16	64%	80	89.89 %	268	96.75 %	8	100%	372	93.23 %	<0.001
	Sí	9	36%	9	10.11 %	9	3.25 %	0	0%	27	6.77 %	
Morbidity respiratòria	No	15	60%	72	80.90 %	232	83.75 %	8	100%	327	81.95 %	0.014
	Sí	10	40%	17	19.10 %	45	16.25 %	0	0%	72	18.05 %	
Morbidity cardiovascular	No	19	76%	78	87.64 %	255	92.06 %	8	100%	360	90.23 %	0.040
	Sí	6	24%	11	12.36 %	22	7.94 %	0	0%	39	9.77 %	
Morbidity digestiva	No	23	92%	84	94.38 %	266	96.03 %	8	100%	381	95.49 %	0.677
	Sí	2	8%	5	5.62 %	11	3.97 %	0	0%	18	4.51 %	
Morbidity renal	No	24	96%	87	97.75 %	275	99.28 %	8	100%	394	98.75 %	0.397
	Sí	1	4%	2	2.25 %	2	0.72 %	0	0%	5	1.25 %	
Morbidity infecciosa	No	19	76%	78	87.64 %	250	90.25 %	8	100%	355	88.97 %	0.116
	Sí	6	24%	11	12.36 %	27	9.75 %	0	0%	44	11.03 %	
Morbidity metabòlica	No	25	100%	87	97.75 %	275	99.28 %	8	100%	395	99%	0.584
	Sí	0	0%	2	2.25 %	2	0.72 %	0	0%	4	1%	
Morbidity hematològica	No	17	68%	66	74.16 %	222	80.14 %	7	87.5 %	312	78.20 %	0.334
	Sí	8	32%	23	25.84 %	55	19.86 %	1	12.5 %	87	21.80 %	

Taula 57b

		IDP						
		n	Mitjana	DE	p	Mediana	RIQ	p
Ingrés hospitalari	No	118	90.99	13.25	0.354	89.5	(84;101)	0.299
	Sí	281	89.64	13.25		89	(82;98)	
Morbidity neonatal	No	267	91.05	12.81	0.030	89	(82;100)	0.037
	Sí	132	88	13.92		86	(81;97)	
Morbidity neurològica	No	372	90.96	12.53	<0.001	89	(82;100)	<0.001
	Sí	27	77.41	16.41		78	(63;86)	
Morbidity respiratòria	No	327	91.21	12.85	<0.001	89	(82;101)	0.002
	Sí	72	84.75	13.81		86	(78;93)	
Morbidity cardiovascular	No	360	90.74	12.89	0.001	89	(82;100)	0.003
	Sí	39	83.64	14.85		85	(76;89)	
Morbidity digestiva	No	381	90.29	13.09	0.081	89	(82;100)	0.140
	Sí	18	84.72	15.68		85	(74;94)	
Morbidity renal	No	394	90.15	13.19	0.133	89	(82;100)	0.152
	Sí	5	81.2	16.69		78	(72;86)	
Morbidity infecciosa	No	355	90.75	13.03	0.002	89	(82;100)	0.009
	Sí	44	84.34	13.72		85	(77.5;92.5)	
Morbidity metabòlica	No	395	90.05	13.26	0.965	89	(82;100)	0.941
	Sí	4	89.75	14.24		90	(78;101.5)	
Morbidity hematològica	No	312	90.98	13.08	0.007	89.5	(82;100)	0.010
	Sí	87	86.67	13.37		86	(78;94)	

(IDM: Índex de Desenvolupament Psicomotor; DE: desviació estàndard; RIQ: rang interquartílic)

Taules 57a i 57b. Relació univariant de la variable IDP amb les variables neonatals (taula 57a: amb IDP categòrica; taula 57b: amb IDP quantitativa)

Taula 58a

		Classificació IDP										Valor de p
		Retard significat (<70) (25)		Retard lleu (70-83) (89)		Normal (84-115) (277)		Accelerat (>115) (8)		Total (399)		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Alletament matern	No	12	50 %	29	32.58 %	107	39.05 %	2	25%	150	37.97 %	0.351
	Sí	12	50 %	60	67.42 %	167	60.95 %	6	75%	245	62.03 %	
Estudis mare	No/L-E	0	0 %	1	1.12 %	5	1.82 %	0	0%	6	1.51 %	0.951
	Primaris	12	48 %	35	39.33 %	90	32.73 %	2	25%	139	35.01 %	
	Secundaris	6	24 %	30	33.71 %	103	37.45 %	3	37.5 %	142	35.77 %	
	Universitaris	7	28 %	23	25.84 %	76	27.64 %	3	37.5 %	109	27.46 %	
Estudis pare	No/L-E	1	4 %	6	6.74 %	3	1.09 %	1	12.5 %	11	2.27 %	0.041
	Primaris	11	44 %	39	43.82 %	105	38.32 %	0	0%	155	39.14 %	
	Secundaris	8	32 %	26	29.21 %	102	37.23 %	5	62.5 %	141	35.61 %	
	Universitaris	5	20 %	18	20.22 %	64	23.36 %	2	25%	89	22.47 %	
Escolarització	No	24	96 %	62	69.66 %	224	81.45 %	4	50%	314	79.09 %	0.003
	Sí	1	4 %	27	30.34 %	51	18.55 %	4	50%	83	20.91 %	
CDIAP	No	12	48 %	76	85.39 %	256	93.09 %	8	100%	352	88.66 %	<0.001
	Sí	13	52 %	13	14.61 %	19	6.91 %	0	0%	45	11.34 %	

Taula 58b

		IDP						
		n	Mitjana	DE	p	Mediana	RIQ	p
Alletament matern	No	150	89.73	13.13	0.669	89.5	(82;98)	0.930
	Sí	245	90.32	13.34		89	(82;100)	
Estudis mare	No/Llegir i escriure	6	88.33	10.82	0.386	88	(86;97)	0.354
	Primaris	139	89.14	13.58		89	(81;100)	
	Secundaris	142	91.70	13.02		90	(82;100)	
	Universitaris	109	89.14	13.30		88	(82;97)	
Estudis pare	No/Llegir i escriure	11	83.36	13.45	0.157	81	(74;89)	0.106
	Primaris	155	89.62	12.89		90	(81;100)	
	Secundaris	141	91.58	13.47		89	(84;101)	
	Universitaris	89	89.18	13.47		9	(82;97)	
Escolarització	No	314	90.14	13.20	0.852	89	(82;100)	0.342
	Sí	83	89.83	13.61		86	(81;98)	
CDIAP	No	352	91.51	12.42	<0.001	90	(83.5;100)	<0.001
	Sí	45	78.84	14.51		82	(69;86)	

(IDM: Índex de Desenvolupament Psicomotor; L-E: llegir i escriure; CDIAP: Centre de Desenvolupament Infantil i Atenció Precoç; DE: desviació estàndard; ROQ: rang interquartílic)

Taules 58a i 58b. Relació univariant de la variable IDP amb variables del primer any de vida i de l'entorn socioeconòmic (taula 58a: amb IDP categòrica; taula 58b: amb IDP quantitativa)

5.3 Anàlisi per regressió multivariant

Després d'exposar tota l'anàlisi univariant, és necessari realitzar una anàlisi multivariant que permeti controlar les relacions entre variables per controlar l'efecte de les unes sobre les altres. Atès que l'objectiu principal de l'estudi és determinar si existeix una associació entre el tipus de bessó (és a dir, la corionicitat i la presència de transfusió fetofetal) i les variables resultat, a totes les anàlisis per regressió multivariant s'han inclòs aquestes variables. Les altres variables que s'han tingut en compte per realitzar els diferents models de regressió són aquelles que s'ha considerat que poden afectar els valors de les variables resultat, i que queden recollides a la [taula 59](#).

Variables per a la regressió multivariant
Tipus de bessó
Gestació espontània
Corticoides prenatals
Tipus de part
Edat gestacional
Pes al naixement
Morbiditat neurològica neonatal
Morbiditat respiratòria neonatal
Morbiditat cardiovascular neonatal
Morbiditat renal neonatal
Morbiditat digestiva neonatal
Morbiditat metabòlica neonatal
Morbiditat infecciosa neonatal
Morbiditat hematològica neonatal
Nivell d'estudis materns
Nivell d'estudis paterns

Taula 59. Variables que s'han utilitzat per confeccionar les anàlisis per regressió multivariant

Les dades referents a les anàlisis per regressió multivariant s'exposen a les [taules 60, 61, 62, 63, 64 i 65](#). A totes elles s'han destacat els resultats corresponents als tipus de bessó, encara que no fossin significatius. El grup de referència és el dels bessons bicoriònics, per la qual cosa aquest no apareix a les taules, i és al qui s'ha d'atribuir el resultat de la constant si la resta de variables fossin zero en els cas de les quantitatives o presentessin el valor absent de les taules per a les categòriques. Els resultats que es mostren són, doncs, les variacions respecte la constant en presència de cadascuna de les circumstàncies. La significació estadística s'ha establert, com s'ha fet fins ara, quan el valor de p és inferior a 0.05 (de nou marcat en vermell a les taules).

5.3.1 Resultats de les variables resultat respecte la corionicitat i la TFF

Un cop realitzada l'anàlisi per regressió multivariant, es posa de manifest que, ajustada per la resta de variables considerades, la transfusió fetofetal explica variacions estadísticament significatives del perímetre cefàlic, de la puntuació de l'exploració neurològica i de l'IDP. En el primer cas, els nens que varen patir TFF durant la gestació presenten un perímetre cefàlic als 12-15 mesos 0.5 cm (IC 95% 0.05-0.95) inferior als bicoriònics de les mateixes característiques. Aquesta diferència, tot i que estadísticament demostrable, probablement té poc interès clínic, atès que és molt petita. Per a l'exploració neurològica, la situació és similar: la presència de TFF comporta la reducció de la puntuació en 1.12 punts (IC 95% 0.1-2.1), fet amb significació estadística però amb poca significació clínica.

En el cas de l'IDP les diferències són molt més rellevants. Així, la presència de TFF comporta que el valor de l'IDP sigui 7.3 punts inferior (IC 95% 3.7-11) respecte els

bessons bicoriònics en condicions d'igualtat respecte la resta de variables. Comparats amb els bessons monocoriònics sense TFF, la reducció de l'IDP arribaria als 7.6 punts.

Per a les altres variables resultat, ni la corionicitat ni la TFF poden explicar els canvis en el valor del pes, la longitud ni l'IDM. Només en el cas del pes al seguiment s'aprecia una tendència a que la TFF condicioni un pes uns 300 grams inferior, però l'interval de confiança inclou el 0 i la p no arriba a valors estadísticament significatius ($p=0.075$).

Com deixen constància les taules esmentades, la corionicitat en absència de transfusió fetofetal no pot explicar cap diferència de pes, longitud, perímetre cranial, exploració neurològica, IDM ni IDP als 12-15 mesos en igualtat de condicions de la resta de variables analitzades a l'estudi.

5.3.2 Resultats de les variables resultat respecte les altres variables de l'estudi

De totes les variables de l'estudi, el *pes al naixement* és la que més s'associa als valors de les variables resultat, ja que mitjançant l'anàlisi per regressió multivariant apareix relacionada de manera estadísticament significativa amb el pes, la longitud i el perímetre cefàlic al seguiment, l'exploració neurològica i l'IDM. En tots els casos, però, la variació que comporta és petita (0.33 cm de longitud, 0.09 cm de perímetre cranial i 0.24 punts de l'IDM als 12-15 mesos per cada 100 grams de pes al naixement de diferència); aquesta variació és força més important en el cas de la relació entre el pes al naixement i el pes als 12-15 mesos, atès que representa 1.47 g (IC 95% 1.15-1.80) de diferència en el pes als 12-15 mesos per cada gram de pes al naixement.

La *morbidityat neurològica neonatal* presenta una relació estadísticament significativa en els models de regressió per a les quatre variables de l'entorn neurològic, és a dir, el perímetre cranial, l'exploració neurològica, l'IDM i l'IDP. Amb totes elles s'obté un coeficient negatiu, de tal manera que en presència de morbidityat neurològica neonatal, el perímetre cranial als 12-15 mesos és 0.876 cm inferior (IC 95% 0.21-1.54), la puntuació de l'exploració neurològica 6.6 punts inferior (IC 95% 5.07-8.12), el valor de l'IDM gairebé 5 punts menor (IC 95% 0.95-8.84) i el valor de l'IDP 9.9 punts inferior (IC 95% 4.7-15.1), essent aquest el valor més afectat.

L'*administració prenatal de corticoides* presenta uns coeficients positius per al perímetre cranial al seguiment i per a l'IDM. Són valors clínicament poc rellevants, però la presència de significació estadística és un fet ja de per si remarcable.

El paper de l'*edat gestacional* mereix una menció a part. Mitjançant l'anàlisi per regressió multivariant, on per tant es valora l'efecte d'una variable en presència de la

resta, s'obté un coeficient negatiu en el cas del pes i la longitud al seguiment. És evident que els nens més prematurs pesaran menys i seran menys llargs al cap de 12-15 mesos, però en incloure el pes al naixement en l'anàlisi la interpretació és diferent. Segons aquest model, per a un mateix pes al naixement, amb cada setmana de gestació de menys el pes al seguiment és 127 grams superior (IC 95% 65-189) i la longitud és 0.39 centímetres major (IC 95% 0.21-0.56). Si a l'anàlisi no es tingués en compte el pes al naixement, el coeficient de l'edat gestacional seria positiu.

Pes al seguiment		n = 397 R quadrada = 0.2702		
	Coefficient	Interval de confiança del 95%		p
MC sense TFF	109.16	-131.01	349.32	0.372
MC amb TFF	-305.01	-640.67	30.64	0.075
Edat gestacional al naixement	-127.17	-189.12	-65.22	<0.001
Pes al naixement	1.47	1.15	1.80	<0.001
Morbiditat renal neonatal	-1056.43	-2044.65	-68.21	0.036
Estudis mare secundaris	-55.35	-308.87	198.18	0.668
Estudis mare universitaris	256.71	-18.52	531.93	0.067

(MC: monocoriònics; TFF: transfusió fetofetal)

Taula 60. Model de regressió multivariant per a la variable "Pes al seguiment"

Longitud al seguiment		n = 397 R quadrada = 0.2015		
	Coefficient	Interval de confiança del 95%		p
MC sense TFF	-0.0831	-0.7190	0.5528	0.797
MC amb TFF	-0.6581	-1.5454	0.2291	0.146
Edat gestacional al naixement	-0.3856	-0.5585	-0.2127	<0.001
Pes al naixement	0.0033	0.0025	0.0042	<0.001
Morbiditat respiratòria neonatal	-1.0419	-1.9937	-0.0900	0.032
Estudis mare secundaris	-0.1159	-0.7863	0.5545	0.734
Estudis mare universitaris	0.6752	-0.0532	1.4037	0.069

(MC: monocoriònics; TFF: transfusió fetofetal)

Taula 61. Model de regressió multivariant per a la variable "Longitud al seguiment"

Perímetre cranial al seguiment		n = 397 R quadrada = 0.1278		
	Coefficient	Interval de confiança del 95%		p
MC sense TFF	0.1412	-0.1794	0.4618	0.387
MC amb TFF	-0.4980	-0.9465	-0.0495	0.030
Corticoides prenatals	0.4698	0.0932	0.8465	0.015
Edat gestacional al naixement	-0.0909	-0.1835	0.0017	0.054
Pes al naixement	0.0009	0.0005	0.0014	<0.001
Morbiditat neurològica neonatal	-0.8760	-1.5393	-0.2126	0.010
Morbiditat metabòlica neonatal	-1.6795	-3.1236	-0.2354	0.023

(MC: monocoriònics; TFF: transfusió fetofetal)

Taula 62. Model de regressió multivariant per a la variable "Perímetre cranial al seguiment"

Exploració neurològica		n = 393 Pseudo-R quadrada = 0.1570		
	Odds Ratio	Interval de confiança del 95%		p
MC sense TFF	0.7335	0.3243	1.6592	0.457
MC amb TFF	2.3840	0.9095	6.2490	0.077
Corticoides prenatals	0.3135	0.1246	0.7888	0.014
Morbiditat neurològica neonatal	11.6788	4.4654	30.5449	<0.001
Morbiditat hematològica neonatal	2.1789	0.9329	5.0889	0.072

(MC: monocoriònics; TFF: transfusió fetofetal)

Taula 63. Model de regressió multivariant per a la variable "Exploració neurològica"

Índex de desenvolupament mental		n = 393 R quadrada = 0.1601		
	Coefficient	Interval de confiança del 95%		p
MC sense TFF	0.7892	-1.3280	2.9065	0.464
MC amb TFF	-2.4192	-5.3304	0.4920	0.103
Gestació espontània	-2.6965	-5.1168	-0.2762	0.029
Corticoides prenatals	2.3557	0.2035	4.5080	0.032
Pes al naixement	0.0024	0.0005	0.0043	0.013
Morbiditat neurològica neonatal	-4.8958	-8.8378	-0.9537	0.015
Morbiditat infecciosa neonatal	-3.7822	-7.0062	-0.5582	0.022
Estudis pare secundaris	2.9092	0.8898	4.9287	0.005
Estudis pare universitaris	4.8603	2.5438	7.1769	<0.001

(MC: monocoriònics; TFF: transfusió fetofetal)

Taula 64. Model de regressió multivariant per a la variable "Índex de desenvolupament mental"

Índex de desenvolupament psicomotor		n = 391 R quadrada = 0.1113		
	Coefficient	Interval de confiança del 95%		p
MC sense TFF	0.3080	-2.4794	3.0953	0.828
MC amb TFF	-7.3839	-11.0765	-3.6914	<0.001
Morbiditat neurològica neonatal	-9.9119	-15.0995	-4.7243	<0.001

(MC: monocoriònics; TFF: transfusió fetofetal)

Taula 65. Model de regressió multivariant per a la variable "Índex de desenvolupament psicomotor"

5.4 Anàlisi mitjançant models de regressió logística

Les [taules 66](#), [67](#) i [68](#) mostren els resultats dels models de regressió logística per a l'exploració neurològica, l'IDM i l'IDP simplificades en dues categories: normal i no normal; per a l'IDM i l'IDP s'han ajuntat les categories retard significatiu i retard lleu considerant-les "no normals" i el desenvolupament normal i l'accelerat en la categoria "normal". Són diverses les troballes destacables:

- La *monocorionicitat*, en absència de complicacions, no representa major risc per tenir una exploració neurològica o un neurodesenvolupament anormals als 12-15 mesos.
- La *transfusió fetofetal* multiplica el risc de presentar un desenvolupament psicomotor alterat (OR=2.38, IC 95% 1.26-4.52), suposant que la resta de

variables del model romanen constants. I també multiplica pel mateix valor el risc de presentar una exploració neurològica anormal, tot i que en aquest cas l'interval de confiança inclou l'1 (IC 95% 0.91-6.25) i la p és gairebé significativa (0.077).

- La *morbiditat neurològica neonatal* és la variable del model que més pot fer variar la probabilitat de presentar una exploració neurològica anormal (OR=11.68, IC 95% 4.47-30.54) i un IDP alterat (OR=3.96, IC 95% 1.62-9.65).
- Els *corticoides prenatals*, en cas que totes les altres variables no siguin diferents, redueixen la probabilitat de presentar una exploració neurològica anormal (OR=0.31, IC 95% 0.12-0.79) i gairebé de presentar un IDM anormal (OR=0.27, IC 95% 0.07-1.01).

Exploració neurològica		n = 393 Pseudo-R quadrada = 0.1570		
	Odds Ratio	Interval de confiança del 95%		p
MC sense TFF	0.7335	0.3243	1.6592	0.457
MC amb TFF	2.3840	0.9095	6.2490	0.077
Corticoides prenatals	0.3135	0.1246	0.7888	0.014
Morbiditat neurològica neonatal	11.6788	4.4654	30.5449	<0.001
Morbiditat hematològica neonatal	2.1789	0.9329	5.0889	0.072

(MC: monocoriònics; TFF: transfusió fetofetal)

Taula 66. Model de regressió logística per a la variable "Exploració neurològica"

Índex de desenvolupament mental		n = 389 Pseudo-R quadrada = 0.1902		
	Odds Ratio	Interval de confiança del 95%		p
MC sense TFF	0.4650	0.1590	1.3598	0.162
MC amb TFF	0.8620	0.2502	2.9704	0.814
Corticoides prenatals	0.2715	0.0725	1.0163	0.053
Edat gestacional	0.7062	0.6025	0.8276	<0.001
Estudis pare secundaris	0.2810	0.0890	0.8873	0.030
Estudis pare universitaris	0.3650	0.1096	1.2158	0.101

(MC: monocoriònics; TFF: transfusió fetofetal)

Taula 67. Model de regressió logística per a la variable "Índex de desenvolupament mental"

Índex de desenvolupament psicomotor		n = 391 Pseudo-R quadrada = 0.0707		
	Odds Ratio	Interval de confiança del 95%		p
MC sense TFF	0.8338	0.4940	1.4074	0.496
MC amb TFF	2.3823	1.2555	4.5203	0.008
Morbiditat neurològica neonatal	3.9591	1.6247	9.6474	0.002
Estudis pare secundaris	0.6140	0.3637	1.0367	0.068
Estudis pare universitaris	0.5388	0.2907	0.9985	0.049

(MC: monocoriònics; TFF: transfusió fetofetal)

Taula 68. Model de regressió logística per a la variable "Índex de desenvolupament psicomotor"

6. DISCUSSIÓ

Un cop feta tota l'exposició dels resultats, cal abordar la discussió dels mateixos de forma exhaustiva i amb esperit crític. Per a facilitar-ne la lectura, aquesta part del treball seguirà el mateix esquema que el capítol anterior: es comentaran en primer lloc les característiques de la població d'estudi i els resultats descriptius de les variables prenatales, neonatals, del primer any de vida, de l'entorn socioeconòmic i, especialment, les troballes amb l'exploració als 12-15 mesos d'edat corregida. En segon lloc, es valoraran els resultats obtinguts mitjançant les anàlisis univariants, posant especial èmfasi en totes aquelles relacions estadísticament significatives. Finalment, i per integrar tota la informació, es farà un ampli comentari de les troballes estadístiques assolides després de les anàlisis per regressió multivariant i per regressió lineal.

6.1 Valoració dels resultats de l'anàlisi descriptiva

6.1.1 Característiques generals de la població d'estudi

Les proporcions de bessons bicorionics, monocorionics i afectes de transfusió fetofetal permeten una bona comparació entre els tres grups, atès que s'ha assolit la intenció inicial de l'estudi de tenir xifres equivalents de BC i MC i avaluar tots els casos possibles de bessons afectes de TFF. Evidentment, aquestes proporcions no equivalen a les presents en la població general, però tampoc no era aquest l'objectiu del treball. Sí que cal destacar que la incidència de TFF entre les gestacions monocorioniques avaluades prospectivament al nostre centre és del 8%, una mica inferior al 10-15% que s'estableix a la literatura mèdica internacional⁹³.

El segon punt que cal comentar és respecte *l'homogeneïtat d'edat de la població d'estudi*. El 95% dels nens (385 de 405) foren avaluats entre els 12 i els 15 mesos d'edat corregida, havent-hi només 2 casos d'11 mesos (que varen presentar exploració neurològica i neurodesenvolupament normals) i 18 casos entre 16 i 18 mesos. Acomplir amb aquesta part del disseny de l'estudi fou una tasca complexa, l'èxit de la qual cal atribuir-la a la infermera encarregada de posar-se en contacte amb les famílies per a concertar la visita. Tot i les dificultats per establir un pronòstic quant al desenvolupament fent l'exploració a aquesta edat –se'n parlarà més endavant, a l'epígraf [6.1.6.3 Bayley Scales of Infant Development-II](#)– dins un grup tan homogeni a aquest respecte és més fàcil fer comparacions entre els diversos individus. Al nostre centre, per a l'avaluació del seguiment dels nounats prematurs, el concepte d'edat corregida s'aplica fins als 2 anys d'edat. Hi ha diverses referències bibliogràfiques al respecte^{357,358}, que són concordants quant a la utilitat d'aplicar-la durant el primer any de vida, si bé no queda tan clara la necessitat de fer-ho més enllà d'aquesta edat.

En tercer lloc cal parlar dels *casos perduts* entre l'avaluació i/o tractament durant la gestació i la visita per a l'exploració als 12-15 mesos. En cap moment no hi va haver premis ni coaccions per convèncer les famílies de portar els seus fills a aquesta revisió. Totes hi havien donat el seu consentiment durant la gestació. Sí que es va ajudar econòmicament (tot i que de forma modesta) els pares dels nens residents fora de Catalunya perquè es va considerar que eren els que més dificultats podien tenir per tornar a Barcelona al cap d'un any del naixement, i sovint al cap de més de 12 mesos des que les dones gestants varen ser avaluades al nostre centre. I van acudir de llocs tan llunyans com Galícia o les Illes Canàries. El 8% de pèrdues cal atribuir-lo a diversos factors, principalment de caire organitzatiu de les famílies, atès que no hi va haver cap cas que es negués a acudir per manca de voluntat de col·laboració. Dificultat per trobar algun altre familiar o amic per acompanyar un dels pares i fer-se càrrec d'un dels bessons durant l'exploració, llarga distància des del domicili a l'hospital i motius laborals foren les tres causes més freqüentment esmentades per justificar la no participació a la totalitat de l'estudi. Saber si els que no varen venir eren nens amb més o menys problemes que els de la mostra només entra dins el terreny de l'especulació. Tanmateix, considerem que aquest percentatge de pèrdues és tolerable i que no resta valor als resultats obtinguts³⁵⁹.

La *distribució per sexes* mereix un comentari separatament. Insistent en el fet que no és un estudi prou extens i que per tant no es poden fer extrapolacions poblacionals (caldrien milers de casos i un altre disseny), resulta si més no curiosa la preponderància del sexe femení, atès que és diferent a les dades més recents publicades. Segons el treball de Fellman i Eriksson³⁶⁰, realitzat sobre la població de bessons a Suècia durant més d'un segle, hi havia 103.2 nens per cada 100 nenes. Una possible explicació a la distribució per sexes dels bessons l'estableix James³⁶¹, qui relaciona el menor percentatge de nens entre els bessons MZ amb una inactivació anòmala del cromosoma X i el major percentatge de nens entre els bessons DZ amb una major concentració d'esteroides sexuals a la sang materna ([taula 69](#)). D'altra banda, encara resulta més exagerada la proporció de nenes entre els bessons monocoriònics afectes de transfusió fetofetal (70%). Tanta diferència no té cap explicació coneguda i de fet tampoc no és una troballa comuna a les principals sèries de casos de TFF.

Tipus de bessons	Relació masculí/femení	Error estàndard
Bicoriònics	0.571	0.043
Monocoriònics biamniòtics	0.492	0.013
Monocoriònics monoamniòtics	0.416	0.028
Siamesos	0.229	0.043

Taula 69. Distribució per sexes dels bessons segons James³⁶¹

6.1.2 Variables prenatales i del part

El grup dels bessons afectes de transfusió fetofetal és el responsable que s'assoleixin la pràctica totalitat de les diferències significatives entre les tres subpoblacions de l'estudi quant a les variables prenatales i fins al moment del part. Hi ha una situació, però, en què són els bicoriònics els que es desmarquen de la resta: el percentatge de *gestacions espontànies*. En aquest apartat, resulta lògic entendre que la gran majoria de les gestacions múltiples obtingudes mitjançant tècniques de reproducció assistida o inducció de l'ovulació donen lloc a gestacions bicoriòniques. Tanmateix, com ja s'ha explicat a la Introducció, les TRA també condicionen un augment de les gestacions múltiples monocoriòniques (epígraf [1.6.2.1 Zigositat. Biologia reproductiva de l'armadillo de nou bandes](#)), sense que a dia d'avui es conegui amb certesa quin és el mecanisme per explicar aquest fenomen⁶³; en la nostra població aquest fet es confirma, atès que gairebé un 7% de les gestacions monocoriòniques s'originaren després d'algun tipus de tractament per a la infertilitat. És aquesta una dada, però, que va poc més enllà de la simple descripció, ja que pràcticament cap de les anàlisis posteriors no atorga a la gestació espontània cap paper estadísticament significatiu per explicar diferències en els resultats de les variables resposta. Solament la trobem relacionada amb el valor de l'IDM en aplicar el model de regressió multivariant, condicionant una diferència negativa de 2.7 punts, clínicament irrellevant.

Com era d'esperar, la *prematunitat* és significativament més freqüent al grup dels MC-TFF, amb una edat mitjana de 32.5 setmanes, un 77.5% de nens nascuts prematurament (abans de les 37 setmanes) i un 46.25% dels nens nascuts molt prematurament (abans de les 32 setmanes). Aquestes xifres, nues, ja donen una idea ben clara que la probabilitat que una gestació monocoriònica afectada de TFF finalitzi prematurament és força elevada. I són dades que segueixen la línia de les principals sèries publicades de casos de TFF tractats, com queda recollit al recent treball de revisió de Habli, Lim i Crombleholme⁹³. En aquest article s'esmenten les mitjanes d'edat gestacional de 7 àmplies sèries (una, la d'Acosta-Rojas²²³, correspon a la del nostre hospital), que van de 29 a 33 setmanes gestacionals. Les dues darreres sèries llargues publicades aporten unes xifres similars: la primera, sobre 100 gestacions consecutives afectes de TFF tractades amb làser a Queensland, Austràlia, amb unes medianes d'edat gestacional al naixement de 31 setmanes per als casos tractats en estadi II, de 30.5 setmanes per als tractats en estadi III i de 34 setmanes per als tractats en estadi IV²⁴⁵; la segona, sobre 164 casos consecutius de TFF tractats amb làser a Birmingham¹³⁵, Regne Unit, informa d'una mediana d'edat gestacional al naixement de 33.2 setmanes.

A més, un cop estabilitzada la corba d'aprenentatge respecte la tècnica per tractar la TFF, aquestes xifres no experimenten una millora important; són les conclusions que es poden extreure del treball de Morris i col·laboradors¹³⁵, i xifres pròpies no publicades situen entre el 35 i el 40% la proporció de gestacions monocoriòniques afectes de TFF tractada amb laserteràpia que finalitzen abans de les 34 setmanes de gestació.

Contràriament al que es podria pensar, el *creixement fetal* dels nens afectes de transfusió fetofetal tractada amb èxit no varia respecte els de la resta de la seva edat gestacional. De fet, en la nostra sèrie la distribució dels percentils de pes al naixement del grup dels MC-TFF és significativament diferent de la dels altres dos grups, però perquè hi són més freqüents els nadons amb percentils de pes més alts. Aquesta troballa probablement és incidental i seria un error concloure que els nadons afectes de TFF creixen més que els altres. Tanmateix, sí que està ben descrita la gran millora en el creixement dels fetus donants d'una TFF després del làser, reflex que la millora hemodinàmica és clau per a la millora del creixement. Aquest fet es manifesta com a una disminució de la discordança de pes al naixement³⁶² i fins i tot iguala el pes de donant i receptor en estudis a llarg termini³⁶³. Apareix el làser, per tant, com una tècnica capaç no solament de millorar extraordinàriament la supervivència sinó també de canviar els patrons de creixement dels fetus afectes de TFF. Els efectes del medi perinatal sobre el creixement, possiblement a través de modificacions en l'expressió genètica, ha estat objecte de diversos treballs, com per exemple els de Gluckman i cols.³⁶⁴. Potser es podria pensar que l'aplicació del làser pot fer variar un patró de creixement en condicionar canvis epigenètics.

Per finalitzar amb aquest epígraf, cal fer un comentari respecte *altres característiques del grup dels MC-TFF*. Com s'ha explicat a la introducció, la TFF és una complicació d'algunes gestacions monocoriòniques que es pot presentar durant tota la gestació, tot i que preferentment al llarg del segon trimestre. De fet, les darreres guies respecte les recomanacions de maneig de la TFF estableixen els criteris diagnòstics per sota de les 26 setmanes i situen entre les 15 i les 26 setmanes el rang d'edat gestacional en què es pot dur a terme la fotocoagulació de les anastomosis placentàries³⁶⁵. En consonància amb tots aquests criteris, la mediana d'edat de presentació de la TFF en la nostra població fou de 20 setmanes; el tractament s'efectuà no més enllà d'una setmana després del diagnòstic en tots els casos. També s'hi varen incloure 3 casos en què s'havia efectuat el feticidi selectiu d'un dels bessons mitjançant l'oclusió funicular, per permetre la supervivència d'almenys un dels dos bessons. Com també s'ha exposat a la introducció (epígraf [1.8.4.4 Feticidi selectiu](#)), aquesta és una tècnica cada cop menys emprada en el context de la TFF, i que es reserva exclusivament

per als casos en què un dels dos fetus presenta un procés patològic incompatible amb la vida (fetus acardi, malformacions majors) sense possibilitat d'aplicar cap altra teràpia³⁶⁶.

6.1.3 Variables neonatals

La major taxa de prematuritat entre els MC-TFF condiciona clarament la seva major morbiditat durant el període neonatal. Aquest sol fet, per tant, ja explica el conjunt dels resultats descriptius d'aquest apartat. Els problemes neurològics i respiratoris en són l'exemple més evident, però la prematuritat serà al darrera de tots els comentaris respecte la morbiditat neonatal.

6.1.3.1 Morbiditat neurològica neonatal

La patologia neurològica neonatal és la que més s'associarà, com resulta lògic, a una pitjor evolució del neurodesenvolupament a llarg termini. Per aquest motiu es comenta en primer lloc. Tot i que per a l'estudi estadístic és més còmode, pot semblar imprecís analitzar-la tota en conjunt, ja que es descriuen lesions de molt diversa mena i de molt diversa gravetat ([taula 32](#)), on destaquen 4 casos d'hemorràgia peri-intraventricular grau III, 6 casos de leucomalàcia i 4 casos d'infart cerebral. Tanmateix, atès que l'estudi posa l'èmfasi en el neurodesenvolupament als 12-15 mesos, s'ha preferit buscar la relació amb grups de patologies més que en lesions específiques.

La literatura no ajuda massa a definir un patró de lesions cerebrals típic per als nadons o fetus afectes de TFF, principalment per dos motius: en primer lloc, resulta difícil discernir el paper que la prematuritat pot jugar en la gènesi d'aquestes lesions; i en segon lloc, la freqüència relativa d'aparició de cadascun dels tipus de lesió és massa baixa com per a poder-ne establir una incidència fiable. El treball de Quarello i col·laboradors²⁹³, publicat al 2007 i ja referenciat a la Introducció (epígraf [1.10.3.3.3 Lesions cerebrals fetals o neonatals en el context de la TFF](#)), intenta aportar una mica de llum a aquest respecte, ja que avalua 315 fetus/nounats a la recerca de lesions cerebrals, intentant evitar incloure-hi les produïdes en relació a la prematuritat. Les lesions que s'hi descriuen són isquèmiques o hemorràgiques i afecten el 8.25% de tots els fetus estudiats, amb proporcions diferents segons el tractament aplicat: 5.4% si es va utilitzar làser, 13.63% quan es feren amniodrenatges, 0% en cas d'oclusió funicular i 21.4% si es mantingué conducta expectant. Els autors en determinen un origen clarament hemodinàmic, amb afectació equivalent al fetus donant i al receptor. El grup de nens amb dany cerebral neonatal del nostre estudi és massa heterogeni per gosar establir conclusions fisiopatològiques exportables a altres poblacions; i el rol de la prematuritat no és possible obviar-lo.

6.1.3.2 Morbiditat respiratòria neonatal

No s'han descrit fins al moment problemes respiratoris neonatals específics dels nadons afectes de TFF, i totes les referències al respecte, i les dades del present estudi, guarden una franca relació amb la prematuritat. Per tant, en repassar la [taula 33](#), les xifres són aclaparadores, de tal manera que l'únic comentari al respecte és per emfatitzar la necessitat de disposar d'un bon servei de cures intensives neonatals a tots els hospitals on s'apliquin tractaments prenatals sobre els fetus. Essent aquests pacients ja d'entrada una població de risc, els resultats perinatals aniran molt lligats no solament a l'èxit de la tècnica quirúrgica/obstètrica, sinó a poder satisfer les necessitats dels nadons un cop nascuts, tot sovint prematurament.

6.1.3.3 Morbiditat cardiovascular neonatal

Tal i com ha estat exposat a la Introducció (epígraf [1.10.3.1 Conseqüències hemodinàmiques de la transfusió fetofetal](#)), la patologia cardiovascular és força característica dels bessons afectes de TFF. A més, els nadons prematurs també presenten molt més freqüentment diferents trastorns hemodinàmics, entre els quals destaca la persistència del conducte arteriós (PCA). Per totes dues raons és lògica la diferència significativa respecte les freqüències relatives de la morbiditat cardiovascular en general i de la PCA i la valvulopatia pulmonar en particular entre els tres grups de bessons ([taula 34](#)).

Un dels punts febles d'aquest estudi és que, en molts dels casos de TFF tractada, més enllà del seguiment obstètric al nostre centre no es va poder determinar amb precisió al llarg del temps quin bessó havia estat el donant i quin el receptor. El fet que moltes gestacions continuessin el seu control i finalitzessin en altres centres va motivar aquesta pèrdua d'informació. Aquest fet té una particular importància respecte l'avaluació cardiovascular dels bessons al naixement. Els casos de valvulopatia pulmonar i de miocardiopatia hipertròfica descrits corresponen a fetus ex-receptors, però no es pot dir el mateix amb tanta certesa quan l'afectació hemodinàmica és fisiopatològicament menys específica, com en el cas de la PCA. Per tant, tot i que sí es pot concloure que els bessons MC-TFF varen presentar significativament més problemes hemodinàmics que els altres dos grups de bessons, entre els primers no es pot determinar si aquests problemes predominaven entre els ex-donants o entre els ex-receptors. Tampoc no es va fer una avaluació de la funció cardíaca a llarg termini (no era l'objectiu de l'estudi), però cap dels nens explorats presentaven problemes hemodinàmics amb repercussió clínica als 12-15 mesos. Per aprofundir en el coneixement de la patologia cardiovascular dels bessons MC afectes de TFF i de la seva excel·lent evolució a llarg termini es recomana la lectura del treball de Herberg i

cols.²⁵³, que a més separa clarament donants i receptors. Sobre una cohort de 89 nens que havien estat tractats durant la vida fetal d'una TFF, es determina que la presència de valvulopatia pulmonar és exclusiva dels receptors i amb una prevalença molt superior a la de la població general (7.84% respecte 0.05-0.15%, respectivament). Els defectes congènits, en forma de comunicacions interauriculars, no presenten diferències significatives entre donants i receptors, però la seva prevalença també és clarament superior a la de la població general (2.3% respecte 0.023-0.032%, respectivament). Aquest treball també mostra com la funció miocardiaca millora de forma molt important durant la vida fetal un cop tractada i resolta la TFF. I en l'avaluació a llarg termini, tots els casos en què s'havia demostrat afectació funcional del cor en algun moment de la gestació o del període neonatal presentaven una exploració normal, amb remissió completa dels signes de disfunció sistòlica i diastòlica. Per tot plegat, es pot concloure que, fora de les cardiopaties congènites, l'afectació miocardiaca dels fetus afectes de TFF té una molt bona evolució si es tracta satisfactòriament la causa, atès que amb l'eliminació de la sobrecàrrega de volum els canvis al miocardi, tant físics com funcionals, retornen a la normalitat amb el temps. Així doncs, en consonància amb aquestes conclusions, l'aparent normalitat cardiovascular de la nostra cohort de nens amb TFF no és una troballa sorprenent.

6.1.3.4 Morbilitat digestiva neonatal

La nostra població no mostra diferències estadísticament significatives quant a la patologia gastrointestinal neonatal entre els tres subgrups de bessons. Potser aquesta manca de diferències té l'origen en un nombre massa baix de casos, i les variacions entre els grups adquiririen significació estadística si l'n fos suficientment gran. No obstant, les referències de la literatura mèdica també són escasses²⁸¹⁻²⁸⁸, la qual cosa fa pensar que fins al moment actual no és possible determinar amb precisió uns factors de risc clars per a l'aparició de problemes digestius entre els nounats bessons, ni tan sols entre els MC-TFF.

6.1.3.5 Morbilitat renal

Com s'ha explicat a la Introducció (epígraf [1.10.3.2 Conseqüències renals de la transfusió fetofetal](#)), ja té més de 10 anys el treball d'Oberg i col·laboradors²⁷⁶, el qual, tot i que amb uns criteris antics per al diagnòstic de transfusió fetofetal i abans d'aplicar el tractament amb làser, posa de manifest que els donants d'una TFF poden desenvolupar una disgenèsia tubular probablement per hipoperfusió renal. De la mateixa època (i per tant amb les mateixes limitacions diagnòstiques i terapèutiques respecte la TFF) és el treball de Christensen i col·laboradors³⁶⁷, que descrivia la presència d'insuficiència renal transitòria en un nadó afecte de TFF i compartia les

teories fisiopatològiques de l'altre article. L'evolució a llarg termini de la funció renal, ja després de l'aplicació del làser, sembla tenir un pronòstic excel·lent²⁷⁹.

En la nostra població d'estudi hi ha 5 casos de morbiditat renal neonatal. Tot i la seva baixa freqüència, representa una patologia amb greus repercussions futures. Tots cinc nasqueren prematurament (26, 27, 31, 33 i 35 setmanes), 4 dels 5 casos afectaren nens MC-TFF i en 3 d'aquests s'havia produït la mort del bessó. I els 4 més prematurs presenten una mala evolució ponderal, amb pes als 12-15 mesos per sota del percentil 3. No es va fer un estudi de la funció renal, però aquestes dades no donen suport a les conclusions del treball de Beck i cols.²⁷⁹. Les principals diferències entre les dues poblacions rau en que nosaltres fem referència als nens amb morbiditat renal neonatal, seguits prospectivament, mentre que el treball de Beck estudia la funció renal de 18 parelles de bessons als 3 anys, sense fer referència a la mateixa al naixement. Resumint, que els casos de TFF tractats amb èxit i sense evidència de lesions renals greus al naixement probablement tinguin una funció renal a llarg termini normal (amb les reserves derivades de la manca de suficients estudis al respecte); d'altra banda, la presència de nefropatia al naixement repercuteix de forma important sobre el desenvolupament ponderal a llarg termini, com es comentarà més endavant quan s'avaluïn els resultats dels models de regressió multivariant.

6.1.3.6 Morbiditat infecciosa

Les diferències significatives entre els tres grups de bessons respecte la morbiditat infecciosa té l'origen en la diferent taxa de prematuritat entre ells. Els nens prematurs ingressen més sovint i més temps a les unitats neonatals, i per tant és més probable que hi apareguin quadres infecciosos. Per tant, considerem que aquesta variable només és una mostra més que els nens MC-TFF solen estar més malalts en néixer i que per tant són una població de risc per a qualsevol servei de Neonatologia. No hi ha estudis que avaluïn una hipotètica alteració de la immunitat als bessons afectes de TFF.

6.1.3.7 Morbiditat hematològica

Com ja s'ha apuntat amb anterioritat (epígraf [5.1.3.6 Morbiditat hematològica](#)), la inclusió de la icterícia dins el concepte de morbiditat hematològica atorga a aquesta un paper numèricament molt important. Atesa la gran freqüència de presentació d'icterícia entre els prematurs, i el major nombre de prematurs entre els MC-TFF, apareixen diferències significatives entre les tres grups de bessons a aquest respecte. No obstant, és molt més interessant comentar els pocs casos de morbiditat hematològica "pura" que presenta la nostra població; en concret, 6 casos d'anèmia neonatal precoç, abans de les 72 hores de vida.

Amb la incorporació dels nous criteris diagnòstics de transfusió fetofetal a finals dels anys 90, el valor de l'hemoglobïnèmia (Hb) al naixement per als bessons monocoriònics va perdre pes. Tanmateix, seguien apareixent casos de greu discordança entre tots dos bessons respecte l'Hb just després de néixer. Aquests es poden atribuir a fenòmens aguts de transfusió fetofetal o de transfusió fetoplacentària o placentofetal durant el part. La seva màxima expressió es troba en la seqüència TAPS, que s'ha descrit amb detall a la introducció (epígraf [1.9.2.3 Seqüència anèmia-policitèmia \(TAPS\)](#)). Atès que tots els treballs al respecte són posteriors a la finalització de la nostra recollida de dades, no es pot fer una assignació retrospectiva d'aquest diagnòstic, però sí que cal remarcar que la TAPS és una situació que cal tenir en compte per al maneig neonatal de *totes* les gestacions monocoriòniques.

6.1.4 Variables del primer any de vida

La valoració dels resultats de les variables que recullen els fets esdevinguts durant el primer any de vida cal centrar-la en tres aspectes: la presència de trastorns neurosensorials, el nombre de dies d'ingrés hospitalari i les qüestions referents a l'alimentació ([taula 35](#)). Aquests tres fets són probablement els més rellevants a l'hora d'associar-los a un o altre tipus d'evolució pondoestatural i del neurodesenvolupament.

Els *trastorns neurosensorials* (visuals i auditius) de la població de l'estudi tenen l'origen en tots els casos en patologies neonatals, ja que no se'n va determinar en cap cas un origen congènit. Tanmateix, el seu maneig es perllonga durant l'etapa de lactant; i de les característiques d'aquest maneig en pot dependre la repercussió que deixin a més llarg termini. Els problemes visuals són molt més freqüents que els auditius (11.17% *versus* 1.24%, respectivament), ja que inclouen patologies tan prevalents entre els nadons prematurs com la retinopatia de la prematuritat; la seva diferència estadísticament significativa entre els MC-TFF i els altres dos grups també cal trobar-la en la major freqüència de nadons prematurs entre els primers. L'existència d'un sol cas de dèficit visual greu i d'un sol cas de dèficit auditiu greu no permet realitzar cap anàlisi estadística al respecte.

L'ingrés d'un lactant a l'hospital, si es produeix molt repetidament, també pot afectar el seu neurodesenvolupament, ja que, a part de la patologia que el motiva, condiciona un canvi d'hàbits que poden afectar negativament l'adquisició de noves habilitats tant motores com cognitives. Principalment per aquest motiu es va recollir i analitzar aquesta informació, no solament per valorar com de malalts es posen els bessons respecte els nens únics. La primera valoració, però, és que el percentatge de nens que varen haver d'ingressar un cop superada l'etapa neonatal és molt alt, gairebé

un de cada quatre. Probablement la gran proporció de nens ex-prematurs que compon la nostra població pugui ser al rerefons d'aquesta xifra, tot i que no hi ha diferències significatives quant al nombre de dies d'ingrés entre els tres grups de nens. Atès que el reingrés és un dels problemes més rellevants de tots els prematurs, fins i tot dels tardans (>34 setmanes)³⁶⁸, i que els bessons en general són un grup de risc per al naixement abans de les 37 setmanes, la citada absència de significació estadística és un fet força esperable.

Per últim, respecte l'alimentació, només es comentaran dos aspectes. D'una banda, la taxa global d'*alletament matern* és del 62% dels nens de l'estudi, amb una certa predominança del grup dels MC-TFF, però sense diferències estadísticament significatives entre els tres grups. Caldria una recollida de dades molt més exhaustiva al respecte per poder-ne fer una anàlisi de qualitat. D'altra banda, els *problemes alimentaris* es refereixen a dificultats manifestades pels pares, i per tant valorades segons la seva subjectivitat, quant als hàbits alimentaris dels nens. De nou aquí caldria un aprofundiment cas per cas, que no era l'objectiu del treball. La sola sensació de problemes a l'hora de donar de menjar als seus fills ja es va considerar suficientment important com per intentar associar-la a un o altre nivell de neurodesenvolupament. I apareixen diferències estadísticament significatives entre els tres grups, amb clara predominança al grup dels MC-TFF, i essent mínims al grup dels monocoriònics sense TFF; aquestes xifres concorden amb les que es comentaran tot seguit del pes als 12-15 mesos, que presenta els seus valors mitjans mínim i màxim als grups MC-TFF i MC sense TFF, respectivament. Mengen millor els nens que pesen més o pesen més els nens que mengen millor?

6.1.5 Variables de l'entorn socioeconòmic

La influència de la família sobre el creixement i el desenvolupament d'un nen està fora de tot dubte. Per tant, és necessari tenir en compte les variables de l'entorn socioeconòmic en qualsevol estudi que pretengui analitzar els factors que poden explicar un o altre patró de desenvolupament. Tot i que poden ser molt variats, al nostre estudi ens vàrem centrar en aquells més objectivables i que no representaven cap índex d'incursió en dades privades que tot sovint no és gens còmode revelar, com ara el volum d'ingressos de la família; això dificulta establir el nivell socioeconòmic amb més precisió, que s'ha valorat exclusivament en relació al nivell d'estudis dels pares.

6.1.5.1 Edats dels pares

Els pares (mare i pare) dels nens bicoriònics són més grans que els dels altres dos grups ([figura 47](#)). És una dada gens sorprenent, per dos motius: primer, com ja s'ha

explicat a la Introducció (epígraf [1.5.3 Paper de l'edat materna](#)), la taxa de gestacions múltiples dizigòtiques espontànies és superior entre les dones de més edat, mentre que la taxa de gestacions múltiples monozigòtiques (origen de totes les monocoriòniques i de part de les bicoriòniques) és independent de l'edat materna. I segon, els tractaments per infertilitat solen realitzar-se sobre dones de més edat, quan s'ha determinat la seva incapacitat per concebre un fill de forma espontània. Tot i que significatives, les diferències d'edat són petites. Una explicació d'això es pot trobar en el fet que totes les gestacions bicoriòniques fossin del nostre centre, on l'edat materna màxima per aplicar les tècniques de reproducció assistida se situa en 40 anys (mentre que en altres centres, principalment privats, pot arribar als 50 anys o fins i tot més).

6.1.5.2 Nivell d'estudis dels pares

És evident que un nivell d'estudis superior no assegura una posició socioeconòmica més avantatjosa, però volíem avaluar la possible transcendència de la formació acadèmica dels pares en el neurodesenvolupament dels seus fills. I val a dir que resulta curiós que els pares dels nens del grup MC-TFF tenen globalment un nivell d'estudis significativament superior que els dels altres dos grups, en forma de menys percentatge només amb estudis primaris i més percentatge amb estudis universitaris ([figura 48](#)). No hi ha una explicació clara al respecte, però si el sentit comú i la literatura mèdica diuen que l'educació materna i paterna afavoreix el desenvolupament cognitiu^{369,370}, en el nostre estudi un hipotètic pitjor estat dels bessons MC-TFF no podrà ser degut a un pitjor nivell educacional de la família.

6.1.5.3 Escolarització i CDIAP

Als tres grups de nens l'assistència a l'escola o a la llar d'infants és molt similar, al voltant de 20% ([figura 49](#)). És una dada discretament inferior a la de la població general, segons la informació publicada pel Departament d'Educació de la Generalitat de Catalunya, propera al 30%, però amb tendència creixent al llarg dels darrers anys^{371,372} ([taula 70](#)); i molt inferior a la darrerament publicada a la premsa general, segons la qual al llarg de l'any 2010 un 68% de les famílies espanyoles porten els seus fills a la llar d'infants abans que compleixin el primer any de vida. La raó cal buscar-la en el fet que se sol recomanar als pares de nens prematurs que evitin l'assistència a la llar d'infants, sobretot durant el primer any de vida, per reduir el risc d'infeccions respiratòries, atès que són una població especialment sensible a patir-ne les conseqüències i a presentar casos més greus.

Respecte l'assistència al CDIAP la situació és ben diferent. Els nens del grup dels MC-TFF hi acudeixen molt més freqüentment, la qual cosa va en consonància amb la major freqüència relativa de nens amb problemes de neurodesenvolupament. A més,

tot sovint hi són referits preventivament pel sol fet de pertànyer a una població de risc. Òbviament, és una dada que cal llegir en aquesta direcció, atès que el problema és el retard en el neurodesenvolupament i el maneig del mateix, l'assistència al CDIAP. La progressiva generalització de la relació d'aquests centres amb els hospitals on neixen i se segueixen nens amb problemes neurològics i amb els pediatres de capçalera ha permès que els CDIAPs siguin un recurs a què tothom pugui accedir de forma força senzilla. De fet, la proporció de nens que acudeixen al CDIAP dins de la nostra població d'estudi és força superior (11.17%) a la dels que presenten IDM o IDP amb retard significatiu per als tres grups de bessons (6.27%), tot i que inferior a la de la suma dels que presenten retard lleu.

Edat	Evolució des del curs 1999-2000 fins al curs 2007-2008								
	1999-2000	2000-2001	2001-2002	2002-2003	2003-2004	2004-2005	2005-2006	2006-2007	2007-2008
0-1 anys	4.7%	5.0%	5.4%	5.9%	6.3%	6.6%	7.1%	7.5%	8.6%
1-2 anys	25.5%	26.7%	27.5%	29.1%	30.7%	31.6%	32.7%	32.5%	34.2%
2-3 anys	47.5%	50.4%	50.5%	52.8%	53.7%	54.8%	54.7%	54.1%	54.7%

Taula 70. Evolució de la taxa neta d'escolarització de 0, 1 i 2 anys a Catalunya (Font: Departament d'Educació de la Generalitat de Catalunya. Comissió de Serveis^{371,372})

6.1.6 Variables obtingudes durant l'exploració als 12-15 mesos

6.1.6.1 Dades somatomètriques

El primer comentari respecte la distribució dels percentils de pes, longitud i perímetre cranial a les tres subpoblacions de l'estudi posa de manifest que no segueixen la distribució esperable en una població normal, atès que cap percentatge no s'adiu amb els percentils. És a dir, que no són una mostra representativa de la població general. Les taules i gràfiques de creixement emprades no són específiques per als bessons, però és de suposar que el creixement postnatal no hauria de veure's afectat pel simple fet de ser bessons, atès que cada nen actua com a ens individual.

Per a una avaluació més en profunditat cal fixar-se de forma preferent en el grup de nens amb pes, longitud i/o perímetre cranial anormalment baixos, és a dir, inferiors al percentil 3. Són els que han experimentat un creixement patològic al llarg del seu primer any de vida, i per tant en qui cal focalitzar la nostra atenció per a determinar-ne els factors predisponents. Són un grup molt més freqüent entre els bessons MC-TFF, però l'anàlisi es farà paràmetre per paràmetre.

En el cas del pes, el nen MC-TFF que estan per sota del percentil 3 arriben al 23.75%. Tots pesen menys de 8,000 g, tots excepte un varen ser prematurs i tots varen

pesar menys de 2,500 g al naixement. Però com mostren la [taula 43](#) i la [figura 55](#), no es pot establir una correlació entre els valors del pes al naixement i al cap de 12-15 mesos, ja que hi ha molts nens que canvien de percentil. El creixement postnatal dels prematurs ha estat objecte de diverses revisions, sobretot en relació a l'efecte que pot tenir un o altre règim alimentari³⁷³. Molts són els factors que poden contribuir a que el creixement sigui normal o patològic, incloent factors allunyats de qualsevol patologia. Malgrat que no hi ha recomanacions oficials respecte quin ha de ser el règim nutricional dels nens prematurs un cop són donats d'alta de l'hospital, segons Greer³⁷⁴, "existeix un acord en que l'objectiu hauria de ser aconseguir la composició corporal i la taxa de creixement d'un fetus normal de la mateixa edat postmenstrual durant el primer any de la vida". Però això està basat més en el sentit comú que en l'evidència científica. I cada cop adquireixen major rellevància les conseqüències sobre la salut futura, fins i tot durant l'edat adulta, que poden tenir un o altre patró de creixement dels nadons prematurs o de baix pes. L'anomenada "síndrome metabòlica" i les repercussions d'un creixement accelerat (*catch-up growth*), tals com resistència a la insulina, alteració en la distribució del greix, alteració en la composició òssia o augment de risc de malaltia cardiovascular han motivat i estan motivant molta producció científica^{375,376,377,378,379,380}. En el marc del present estudi, cada cas en què s'interpreta que existien problemes de creixement s'avaluà individualment i s'hi aplicaren les mesures de seguiment i control corresponents.

Respecte la *longitud*, les xifres són menys alarmants, però tot i així fins a un 6.25% dels nens MC-TFF presenten un valor inferior al percentil 3, el doble de l'esperable si fos un grup equiparable a la població general. No obstant, atès que són molts pocs casos, no s'obtenen diferències estadísticament significatives entre els tres grups de bessons. La determinació de la talla de les mares i els pares no aporta llum a aquest punt, ja que només apareixen diferències estadísticament significatives respecte la talla paterna, superior al grup dels MC-TFF, justament els que presenten fills amb menor longitud ([figura 51](#)).

Quant al *perímetre cranial (PCr)*, les xifres tornen a ser certament d'impacte, atès que un 16.25% dels nens MC-TFF presenten microcefàlia als 12-15 mesos, mentre que els altres dos grups segueixen una distribució de percentils equivalent a la població general. És clar que no sempre un PCr <p3 indica un desenvolupament cerebral patològic, però en tots els casos amb microcefàlia cal fer una avaluació neurològica completa. Afortunadament, aquesta avaluació formava part del nostre treball, per la qual cosa es va poder determinar cas per cas quina rellevància tenia el valor del PCr.

Els altres dos paràmetres somatomètrics, el *perímetre braquial* i el *plec tricipital*, en el marc del nostre estudi, els podem considerar indicadors “menors”, per diversos motius: en primer lloc, perquè les taules de normalitat no estan fetes sobre població autòctona, sinó que sorgeixen de l'Organització Mundial de la Salut³⁵⁰ i d'una població de nens anglosaxons de mitjans dels anys 90³⁵¹, respectivament. Evidentment, això no els treu valor, però la comparació amb la nostra població pot resultar discutible. En segon lloc, “l'esperit” d'aquestes determinacions està allunyat del nostre estudi. El perímetre braquial per sota del normal és un indicador de desnutrició, i la seva determinació és gairebé obligatòria quan es vol avaluar l'estat nutricional d'una població de risc, com ho són moltes de països de renda baixa on l'accés als aliments per als nens és difícil. No és el cas de la població del nostre estudi. Per tant, el fet que presenti un valor significativament superior entre els MC sense TFF no es pot interpretar dient que “estan més ben nodrits”. Respecte el plec tricipital, és un indicador més o menys groller, però de fàcil mesura, de la proporció de greix corporal. Per a un òptim aprofitament de la seva determinació calen dos condicionants: el primer, disposar de taules de referència actualitzades i de la població local; el segon, fer-ne un seguiment en el temps, no solament una mesura transversal. I aquests dos condicionants no es donen en el nostre treball, per la qual cosa l'anàlisi dels valors trobats té poca rellevància; en qualsevol cas, però, no presenta diferències significatives entre els tres grups ([taules 36a](#) i [36b](#)).

6.1.6.2 Exploració neurològica

El tipus d'exploració neurològica aplicat³⁵² suposa una novetat a l'hora d'avaluar l'estat neurològic dels nens, ja que la majoria de referències bibliogràfiques en què es parla d'una exploració neurològica no es detalla exactament en què consisteix. Només alguns treballs esmenten l'aplicació de la tècnica exploratòria descrita per Touwen a finals dels anys 1960³⁸¹. El fet de poder disposar d'un valor numèric permet analitzar molt més objectivament la normalitat o no d'una part tan important de l'avaluació d'aquests nens. No obstant, totes les escales requereixen una validació, i encara més les de l'esfera neurològica. El mateix grup del Hammersmith Hospital va aplicar-la en un estudi amb 53 nens afectes d'encefalopatia hipòxico-isquèmica de diversa gravetat amb l'objectiu de determinar-hi la correlació amb les lesions cerebrals (estudiades mitjançant ressonància magnètica) i amb l'evolució motora als 2 i als 4 anys³⁸². I totes dues correlacions doten a l'exploració neurològica emprada d'un plus de validesa: per als casos en què és normal (puntuació global >74) o lleument alterada (68-74), s'associa a lesions cerebrals lleus o absents i capacitat per caminar autònomament als 2 anys i sense cap restricció als 4 anys; per als casos en què està més alterada (puntuació global

40-67) les lesions apreciades a la ressonància magnètica eren més greus i els nens no caminaven però sí podien seure als 2 anys; els casos més greus (puntuació global <40) s'associaven sempre a mobilitat limitada molt greument, sense sedestació autònoma ni als 2 ni als 4 anys.

Quant a l'anàlisi dels resultats ([taules 37a i 37b](#)), el primer que cal destacar és que els valors de l'exploració neurològica entre els grups dels bessons bicoriònics i monocoriònics sense TFF són pràcticament idèntics, tant respecte els seus valors mitjans com amb l'anàlisi de la variable categoritzada. Per tant, és evident que poc paper juga la corionicitat simple sense complicacions en la presència d'una exploració neurològica patològica als 12-15 mesos, com es confirma estadísticament en realitzar el model de regressió multivariant ([taula 63](#)).

Totes les diferències, per tant, les marca el grup dels MC-TFF. En ells trobem un percentatge significativament més elevat de casos d'exploració neurològica patològica i una puntuació total i per subapartats significativament més baixa. Atès que l'exploració neurològica efectuada avalua principalment qüestions motores, les seves dades haurien d'anar paral·leles a les de l'índex de desenvolupament psicomotor, com així és. Són dues formes complementàries de determinar les capacitats motores d'un nen. És remarcable que entre els MC-TFF trobem un 23.75% de nens amb l'exploració neurològica patològica. A més, si seguim la informació derivada del treball exposat de Haataja i col·laboradors³⁸², els 7 nens que presentaven una puntuació <67, i per tant el màxim risc per un retard greu en les capacitats motores, eren MC-TFF. Tots 7 també eren prematurs (<30 setmanes de gestació al naixement) i presentaven un IDP amb retard greu en el desenvolupament psicomotor (<70). És a dir, que la majoria de casos d'exploració patològica alterada (22 de 29, 75.86%) eren casos lleus (puntuacions de 67 a 73) i distribuïts més equitativament entre els tres grups de bessons (8 BC, 6 MC sense TFF i 8 MC-TFF), mentre que tots els casos greus foren MC-TFF.

L'origen d'aquest elevat percentatge d'exploracions alterades probablement és multifactorial, però de ben segur que la prematuritat hi juga un paper molt rellevant. Caldria per tant determinar la validesa d'aquest test en nens prematurs, i descartar que en ells les puntuacions siguin més baixes sense que això tingui cap capacitat pronòstica. Amb aquest objectiu existeixen dos treballs a la literatura: el primer, de Frisone i col·laboradors³⁸³, aplica el test a 74 nens menors de 31 setmanes de gestació a l'edat corregida de 6 a 15 mesos i troba que a partir dels 9 mesos té una bona capacitat predictora del desenvolupament motor als 2 anys, sense associació significativa amb el grau de prematuritat; el punt de tall a l'hora de determinar un o altre resultat als 2 anys

el situaren en 64 punts. Al segon, més recent, de Romeo i col·laboradors³⁸⁴, s'aplica el test a 103 nens menors de 32 setmanes de forma longitudinal als 3, 6, 9 i 12 mesos d'edat corregida, i en determinen un alt valor predictiu del desenvolupament motor als 2 anys, consistent al llarg de totes les exploracions del primer any (amb diferents punts de tall a cada edat). Resumint i aplicant-ho al nostre treball, els resultats obtinguts no poden ser atribuïts a la prematuritat per si mateixa, sinó a les complicacions que pot comportar. Queda pendent de consensuar un punt de tall únic per als prematurs, però és evident que aquest test és capaç d'aportar una informació de gran utilitat per a predir el desenvolupament motor, com a mínim, fins als 2 anys d'edat. Les conseqüències a més llarg termini d'aquestes troballes s'haurien d'avaluar mitjançant un altre estudi.

6.1.6.3 Bayley Scales of Infant Development-II

El primer fet destacable a l'hora de valorar els resultats de l'estudi del neurodesenvolupament és l'altíssim percentatge de casos en què el test es va poder dur a terme satisfactòriament, és a dir, amb suficient col·laboració per part del nen i la família com perquè els resultats es considerin plenament valorables. Considerem que un 98.52% d'èxit en aquest aspecte, que no sol informar-se en la majoria d'estudis que apliquen aquest o altres tests similars, dota al treball de validesa alhora que és una mostra d'honestedat.

Qualsevol avaluació del neurodesenvolupament cal que tingui en compte que aquest és un fet dinàmic, que evoluciona en el temps, i que per tant els mals resultats d'avui no impliquen necessàriament uns mals resultats a més llarg termini (i, en molta menor mesura, també viceversa). La bibliografia, de fet, dona resultats contradictoris quan s'estudia la validació dels resultats del test de Bayley com a predictors de l'evolució a llarg termini. Hack i cols. varen estudiar la correlació entre l'índex de desenvolupament mental del test de Bayley-II als 20 mesos d'edat corregida i la funció cognitiva als 8 anys en 200 nens de pes extremadament baix al néixer (<1,000 g)³⁸⁵. Els seus resultats donen uns valors predictius positius pobres (probabilitat incerta de tenir un estat cognitiu alterat als 8 anys si l'IDM als 20 mesos era anormal) i negatius millors (major probabilitat de tenir un estat cognitiu normal als 8 anys si l'IDM era normal als 20 mesos), com s'aprecia a la [taula 71](#). Altres treballs mostren una millor correlació. Lung i cols.³⁸⁶ varen estudiar de forma longitudinal i prospectiva 70 nens mitjançant el test de Bayley als 6, 18 i 36 mesos; i varen concloure que els desenvolupaments mental i psicomotor als 6 mesos eren predictors dels resultats als 18 mesos, i que aquests ho eren dels resultats als 36 mesos. Quan la correlació es fa a molt més llarg termini, els resultats també atorguen més valor predictiu al test de Bayley, com es posa de manifest

amb l'estudi d'Evensen i cols.³⁸⁷: sobre 122 nens avaluats als 1, 5 i 14 anys, una exploració motora normal a l'any és altament predictora d'habilitats motores normals als 14 anys. En qualsevol cas, podem concloure que, com a mínim, l'avaluació mitjançant el test de Bayley als 12-15 mesos feta en el nostre estudi, com a mínim, orienta per saber si el nen “va pel bon camí” respecte l'avenç en l'adquisició d'habilitats motores i cognitives que se li suposen per l'edat. Per això als casos amb retard del neurodesenvolupament que es varen detectar al marc de l'estudi es va insistir que requerien un seguiment i en ocasions una teràpia específics. Tanmateix, la manca de possibilitat de fer el seguiment de tots els casos a més llarg termini es pot considerar un punt feble del treball, tot i que inherent al disseny inicial del mateix.

	Total de la població (n=200)	Segons l'estat neurosensorial als 20 mesos	
		Normal (n=154)	Anormal (n=46)
IDM < 70			
Valor predictiu positiu	0.37	0.20	0.61
Valor predictiu negatiu	0.98	0.99	0.85
IDM < 85			
Valor predictiu positiu	0.50	0.40	0.73
Valor predictiu negatiu	0.89	0.92	0.67

Taula 71. Valors predictius positius i negatius de l'Índex de Desenvolupament Mental (IDM) del test de Bayley als 20 mesos respecte el desenvolupament cognitiu als 8 anys (segons Hack i cols.³⁸⁵)

Respecte els resultats pròpiament dits, la primera qüestió que desperta l'atenció del lector és, de nou, la diferència estadísticament significativa que marca el grup dels MC-TFF en relació als valors absoluts i categoritzats de l'IDM i l'IDP ([taules 38a](#) i [38b](#)). Als altres dos grups tant els valors mitjans com la distribució per categories són gairebé idèntics, mentre que als MC-TFF hi trobem un valors mitjans més baixos i un percentatge de nens amb retard significatiu del desenvolupament mental i, sobretot, psicomotor molt superiors. Tant és així que fins i tot el valor mig de l'IDP als MC-TFF està per sota de la normalitat, i això no és l'efecte d'uns pocs “outliers”, sinó que fins a un 47.44% dels nens presenten un IDP per sota de la normalitat (inferior a 84). Per a l'IDM els resultats són més discrets, però segueix essent destacable que més d'un 10% (en concret, un 11.39%) de nens MC-TFF presentin un IDM alterat.

A la Introducció s'ha fet un repàs exhaustiu de la literatura mèdica respecte l'estudi del neurodesenvolupament dels bessons en general (epígraf [1.11.2.1 Estudis de neurodesenvolupament dels bessons en general](#) i [taula 20](#)), dels bessons en relació a la seva corionicitat (epígraf [1.11.2.2 Estudis de neurodesenvolupament dels bessons en relació a la corionicitat](#)) i dels bessons afectes de transfusió fetofetal (epígraf [1.11.2.3 Estudis de neurodesenvolupament dels bessons afectes de transfusió fetofetal](#) i [taula](#)

[21](#)). Per tant, ara cal comparar els resultats del nostre estudi amb els publicats, com es farà a l'epígraf següent.

6.1.6.3.1 Comparació del disseny i dels resultats propis amb els exposats

Per facilitar la lectura i comprensió d'aquest epígraf, es comentaran els punts en què considerem que el nostre estudi gaudeix d'una posició avantatjosa i els punts en què es veu superat:

- **Punts forts del nostre estudi:**

- *Respecte el disseny:*

- La possibilitat de comparar amb bessons monocoriònics sense complicacions.
- L'homogeneïtat en l'edat d'avaluació dels nens, que els fa més fàcilment comparables entre ells.
- La utilització d'una exploració neurològica reglada i amb resultats objectivables gràcies a què se'n treu una puntuació.
- L'ús d'una única escala per avaluar el neurodesenvolupament.
- L'avaluació motora més acurada, no solament en forma de paràlisi cerebral sí o no.

- *Respecte els resultats del neurodesenvolupament:*

- Solament un 6.33% de nens MC-TFF afectes de retard greu en el desenvolupament mental.

- **Punts febles del nostre estudi:**

- *Respecte el disseny:*

- Edat d'avaluació curta, la qual cosa dificulta la previsió de resultats a més llarg termini i el diagnòstic de paràlisi cerebral.
- La n del grup dels MC-TFF és força més baixa que la dels altres dos grups (tot i que el nombre total de nens avaluats és més alt que a qualsevol dels estudis exposats).
- La no diferenciació entre ex-donants i ex-receptors (si bé la majoria de treballs no hi troben diferències significatives).
- La no aplicació universal de proves d'imatge per certificar la normalitat morfològica del cervell.

- *Respecte els resultats:*

- Un elevat percentatge de nens MC-TFF amb retard greu del desenvolupament psicomotor (15 de 78, un 19.23%), tot i que només en 9 dels 15 casos es va evidenciar una lesió cerebral mitjançant ecografia.

Resumint, el nostre treball aporta una valoració més detallada, completa, homogènia i objectivable del neurodesenvolupament que la gran majoria dels estudis publicats, tot i que a una edat menor que els més importants. I els resultats obtinguts són, com a mínim, comparables a les majors sèries de casos de nens afectes de transfusió fetofetal. A més, les anàlisis univariants, multivariants i de regressió permeten establir el paper de cada variable sobre els resultats principals. La valoració d'aquestes anàlisis s'efectua a continuació.

6.2 Valoració de les anàlisis univariants

La valoració de les relacions univariants ha de permetre orientar quines variables poden jugar un paper més transcendent a l'hora d'explicar els diferents resultats de les principals variables resposta. Per tant, s'analitzaran de forma conjunta en tres epígrafs: dades somatomètriques, exploració neurològica i IDM/IDP.

Prèviament, però, cal fer una petita ressenya d'un fet certament diferencial de les dades del nostre estudi respecte la major part de la bibliografia: tal i com s'exposa a la [taula 39](#), **no s'aprecien diferències estadísticament significatives entre els bessons supervivents de la mort pre o postnatal del seu germà i els que varen sobreviure tots dos (o tots tres)**. Com s'ha explicat llargament a la Introducció (epígraf [1.9.5 Mort fetal i conseqüències sobre el supervivent](#)), la mort d'un dels dos bessons s'ha relacionat en la literatura de forma clara amb uns pitjors resultats del bessó supervivent, tant respecte la seva pròpia supervivència com respecte la presència de lesions cerebrals^{189,201}. L'absència d'aquesta relació en la nostra població pot venir motivada simplement pel nombre de pacients inclosos, amb un percentatge molt baix de nens amb un germà mort (només el 8.15%, com mostra la [figura 40](#)) i potser pel fet que l'anàlisi s'ha fet sumant tots els nens, independentment de la seva corionicitat. En qualsevol cas, és una dada rellevant que aporta com a mínim una ombra de dubte a una afirmació que la majoria de textos assumeixen com a evident.

6.2.1 Dades somatomètriques als 12-15 mesos

Atenent a la informació de les [taules 40](#), [41](#) i [42](#), la **transfusió fetofetal** influeix de forma decisiva en el creixement global fins als 12-15 mesos, ja que es relaciona significativament ($p < 0.05$) amb els percentils més baixos de pes i perímetre cranial i gairebé ($p = 0.061$) amb el de la longitud. Tot i que la regressió multivariant tamarà aquesta afirmació, cal destacar aquesta associació, ja que per la pròpia naturalesa del disseny del treball és una novetat respecte les dades dels altres estudis exposats. La manca d'informació quant a la condició de donant o receptor impedeix afinar més en aquesta relació. D'acord amb els resultats del treball de Lopriore²⁴¹, els

donants són més petits al naixement i als 2 anys, però com s'ha dit abans la nostra població no mostra correlació entre els valors absoluts del pes al naixement i del pes al seguiment ([figura 53](#)). Per tant, sembla poc probable que aquesta sentència es pogués confirmar amb les nostres dades.

Les variables que, indubtablement, s'associen a unes dades somatomètriques menors són una **edat gestacional** i un **pes al naixement** més baixos. Tot i l'absència de correlació que s'acaba d'esmentar entre els valors absoluts dels pesos, la majoria de nens amb percentils de pes més baixos al naixement també tenen percentils de pes, longitud i perímetre cranial més baixos al cap de 12-15 mesos d'edat corregida. Són múltiples les referències que associen el creixement prenatal al creixement postnatal, sobretot d'ençà de les teories de Barker^{255,388,389}, segons les quals patologies cardiovasculars durant l'edat adulta i la concentració de colesterol en sang tenen l'origen en el patró de creixement prenatal (el que s'ha anomenat la programació o *programming* intrauterina de les malalties cròniques). Amb aquesta base teòrica, altres treballs han focalitzat la seva atenció en la repercussió que el creixement durant la vida fetal pot tenir després del naixement³⁹⁰ i encara té vigència algun treball que posa de manifest que el creixement durant el primer any d'edat es veu molt influenciat pel pes al naixement³⁹¹. Per tot plegat, no resulta sorprenent la nostra troballa, sinó que és una petita contribució més a un fet àmpliament descrit.

Un altre factor que afecta el creixement dels lactants és la **patologia neonatal**. Es tracta d'una patologia que s'inicia ja a la sala de parts, atès que existeix una relació estadísticament significativa entre el valor del test d'Apgar als 5 minuts i el percentil més baix de pes, longitud i perímetre cranial als 12-15 mesos. Tot i que l'Apgar és un indicador molt groller de la situació del nadó els primers minuts de la seva vida, considerem destacable aquesta associació, que és el punt de partida de la relació entre les morbiditats respiratòria i neurològica i els mateixos percentils. I tot i que la prematuritat de ben segur que juga un paper clau en aquestes relacions, algunes d'elles es mantenen després de la regressió multivariant, com és el cas de la morbiditat renal amb el pes, la respiratòria amb la longitud i la neurològica amb el perímetre cranial ([taules 60](#), [61](#) i [62](#)).

El cas contrari als exposats el constitueixen les variables amb què *no* es pot establir cap relació univariant estadísticament significativa amb cap de les dades somatomètriques als 12-15 mesos. Entre elles hi ha el sexe, la gestació espontània i l'**hospital de naixement**. Aquesta darrera mereix un comentari a part, ja que un dels handicaps de l'estudi el constituïa, a priori, el fet que molts dels nens havien nascut a

altres centres. Això era una dificultat logística (major probabilitat de pèrdues en el seguiment) i alhora diversificava el tipus de maneig que s'havia efectuat fins a la visita, en especial durant el període neonatal. L'absència de relació amb les dades somatomètriques (i de fet també amb la resta de les variables resposta), per tant, dota de valor pronòstic a la patologia neonatal per sobre de la manera com es varen tractar els nens als diferents hospitals.

També cal fer un comentari respecte l'administració de **corticoides prenatals**. Fem primer una petita visió històrica. D'ençà dels primers treballs de Liggins³⁹² a finals dels anys 60 que mostraren els efectes dels corticoides prenatals sobre els pulmons de xais nascuts prematurament, i de la utilització de la betametasona de forma gairebé universal a partir dels anys 90 en cas d'amenaça de part prematur per sota de les 34-35 setmanes, múltiples revisions n'han determinat la utilitat i també els riscos^{355,356,393,394,395}. Fins i tot alguns treballs molt recents informen dels efectes de múltiples dosis de corticoides prenatals sobre el creixement fetal³⁹⁶. El nostre estudi no estava dissenyat per avaluar l'efecte dels corticoides, però val la pena fer un apunt dels resultats obtinguts. La relació estadísticament significativa que s'obté entre l'administració de corticoides prenatals i els percentils més baixos de pes i longitud probablement tingui relació amb la prematuritat, atès que desapareix en fer l'anàlisi amb el model de regressió multivariant. D'altra banda, la relació amb el perímetre cefàlic apareix en aplicar el model de regressió multivariant, però en sentit positiu, com s'analitzarà més avall, la qual cosa confereix un cert grau de tranquil·litat quant als efectes dels corticosteroides sobre el creixement cerebral. En l'època en què es va fer l'estudi la pauta de betametasona podia incloure una o diverses tandes, tot i que aquest fet no es va recollir amb detall.

Per últim, resulta lògica la relació estadísticament significativa entre els percentils més baixos de pes, longitud i perímetre cefàlic i un pitjor resultat de l'exploració neurològica, de l'IDM i de l>IDP ([taules 45a](#), [45b](#) i [45c](#)). Són resultats que van d'acord amb la literatura mèdica, segons la qual els nens amb retard de creixement també presenten retard en el desenvolupament^{397,398,399,400} (si bé en ocasions les gestacions múltiples solen ser un criteri d'exclusió). Per tant, les nostres no són dades noves sinó que confirmen el fet que el creixement i el neurodesenvolupament van molt lligats: tot sovint els mateixos fets que dificulten créixer també compliquen l'adquisició d'habilitats; i si hi ha quelcom que complica l'adquisició d'habilitats també repercuteix sobre el creixement. Per tant, és una relació bidireccional i dependent en tots dos sentits.

6.2.2 Exploració neurològica als 12-15 mesos

Ja d'entrada, la **transfusió fetofetal** presenta una potent relació estadísticament significativa amb una exploració neurològica alterada ([taula 46](#)). I tot i que el model de regressió logística que comentarem més endavant no atorga a la TFF una *odds ratio* tan significativa, és remarcable el fet que aquesta relació és independent de l'edat de gestació i del pes al naixement, ja que les anàlisis univariants respectives no mostren significació estadística. És una dada, però, que no es pot comparar amb la literatura mèdica al respecte, atès que la majoria de treballs que usen l'exploració neurològica ho fan com a una eina més per a determinar l'estat del neurodesenvolupament, sense informar de les dades concretes de l'exploració. A més, no hi ha cap estudi en bessons (llevat del de Lopriore del 2009 que inclou nens del nostre hospital²⁴⁴) en què s'hagi utilitzat l'exploració neurològica del nostre estudi.

D'altra banda, gairebé totes les **morbiditats neonatals** s'associen a l'obtenció d'una exploració neurològica alterada ([taula 48](#)). És un fet lògic, en especial amb la morbiditat neurològica, ja que les conseqüències de la mateixa són amb tota seguretat evidents al cap d'un any i també sol afectar els nadons més malalts. Un estudi a més llarg termini seria capaç de discriminar millor els casos amb exploració neurològica *veritablement* alterada, ja que probablement la gran majoria dels casos en què aquesta ho està discretament (puntuacions entre 67 i 74) poden evolucionar favorablement, cap a la normalitat, al final del segon o tercer anys de la vida.

Per últim, tornem a destacar el fet que l'hospital de naixement no té relació amb el resultat de l'exploració neurològica, restant de nou transcendència a un dels hipotètics punts febles del treball ([taula 47a](#)).

6.2.3 Índex de desenvolupament mental

Els principals fets patològics inclosos en el nostre estudi que s'esdevenen durant els períodes prenatal i neonatal s'associen a un pitjor resultat quant al desenvolupament mental. Transfusió fetofetal, prematuritat, baix pes al naixement i la majoria de morbiditats neonatals formen part d'aquestes relacions ([taules 51a](#), [51b](#), [52a](#), [52b](#), [52c](#), [53a](#) i [53b](#)). Algunes d'elles presenten una associació en dos sentits, és a dir, que quan són presents es relacionen amb IDMs més baixos i quan són absents amb IDMs més alts. Tal és el cas de la majoria de **morbiditats neonatals**: sembla lògic pensar que el nomenats més malalts arrosseguen part del seus problemes o les seqüeles o les conseqüències dels mateixos, almenys, durant tot el primer any de vida, com s'ha mostrat amb l'exploració neurològica; però és igualment remarcable que al grup de nens amb desenvolupament accelerat predominen molt clarament aquells que foren

nounats sans. És una altra mostra que néixer sa és un bon indicador per a mantenir la salut física i, en aquest cas, també cognitiva.

La relació entre l'IDM i l'assistència al **CDIAP** i a l'**escola** ([taules 54a](#) i [54b](#)) és un reflex del sentit comú de les famílies i de la ràpida detecció dels problemes de neurodesenvolupament per part dels pediatres de seguiment o dels pediatres de capçalera. Tots els nens amb $IDM < 70$ acudeixen al CDIAP i no ho fa cap dels que presenten un $IDM > 115$. Més enllà de la significació estadística, és més important el fet que, tot i que l'estudi va posar de manifest una sèrie de nens amb problemes lleus de desenvolupament que no rebien seguiment especialitzat, no en va detectar cap en qui aquests problemes fossin importants i ningú no ho hagués valorat abans. Respecte l'escola, les dades són a l'inrevés, ja que cap nen amb $IDM < 70$ no hi acudeix i només ho fa un 5% dels que presenten retard lleu del desenvolupament mental. Per tant, pràcticament tots els nens que van a la llar d'infants presenten un desenvolupament mental normal o accelerat.

Les altres relacions que mereixen un comentari són les que associen el valor de l'IDM amb el **nivell d'estudis materns i paterns**. Probablement l'edat dels nens de l'estudi és massa curta per poder establir una conclusió ferma respecte la influència dels estudis dels pares sobre el desenvolupament mental, però l'obtenció de tantes relacions amb significació estadística dóna peu a atorgar-li una certa rellevància. A més, hi ha treballs publicats amb aquest objectiu, com el de Lung i col·laboradors⁴⁰¹, que evidencia l'efecte que un nivell educatiu més elevat dels pares s'associa a un millor neurodesenvolupament dels seus fills als 18 mesos d'edat. Altres treballs posen de manifest aquesta influència molt més a llarg termini, tot i que molt freqüentment el nivell educatiu va lligat a altres qüestions socioeconòmiques que també influeixen en el desenvolupament intel·lectual dels nens⁴⁰².

6.2.4 Índex de desenvolupament psicomotor

Aquest epígraf començarà a posar de manifest algunes de les principals conclusions de l'estudi: la relació de la transfusió fetofetal i de la prematuritat amb un desenvolupament motor endarrerit, amb relacions univariants entre aquestes variables molt potents, tant si s'analitza l'IDP categòricament com quantitativament.

Els nens amb un retard greu del desenvolupament psicomotor havien presentat amb molta més freqüència transfusió fetofetal que si el desenvolupament era normal, accelerat o fins i tot lleument endarrerit ([taules 55a](#) i [56a](#)). Hi ha un punt de tall clar entre la puntuació < 70 i la resta, on la proporció de nens afectes de TFF és molt més baixa. Respecte l'edat de gestació, l'anàlisi és una mica més complexa, atès que es tracta

d'una variable quantitativa ([taula 56c](#)); i tot i que la mitjana i la mediana més baixes de la mateixa es relacionen fortament amb l'IDP<70, val a dir que dins dels 25 nens amb aquest valor de l'IDP n'hi ha 11 que varen néixer a terme, i que les distribucions d'edats gestacionals dins d'aquest grup és molt irregular ([figura 56](#)).

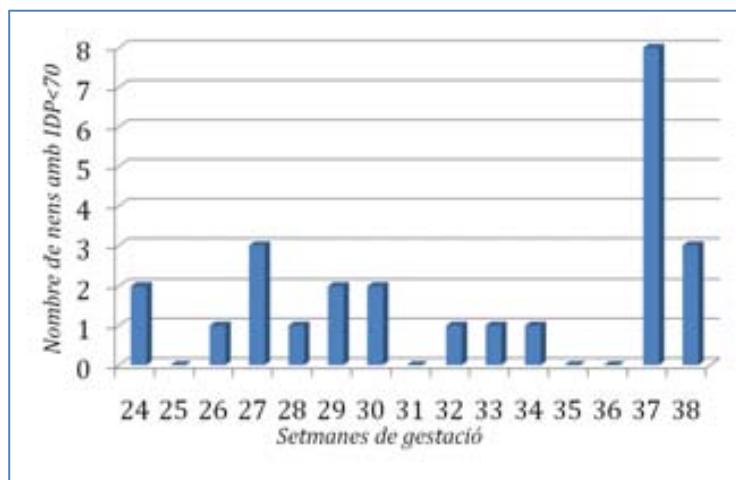


Figura 56. Nombre de nens afectes de retard greu en el desenvolupament psicomotor (índex de desenvolupament psicomotor (IDP) <70) en relació amb les setmanes de gestació al naixement

Respecte l'assistència al CDIAP, la situació estadística és similar però la clínica és ben diferent que per al cas de l'IDM. Un retard marcat en el desenvolupament motor al voltant de l'any de vida no sembla ser interpretat amb la mateixa preocupació ni per part dels pares ni per part dels pediatres de capçalera, atès que només un 52% dels nens amb IDP<70 acudien al CDIAP. Considerem que una alteració d'aquesta magnitud té importància per al desenvolupament futur dels nens i que l'atenció i seguiment per part d'un equip especialitzat està més que indicada. Com ja s'ha dit anteriorment, l'edat dels nens del nostre estudi és precoç per a poder establir el diagnòstic de paràlisi cerebral, que a més requereix de l'existència d'una lesió cerebral no evolutiva que no es va estudiar específicament en tots els casos. Caldria una revisió a més llarg termini per poder determinar quina ha estat l'evolució psicomotora d'aquest grup de nens.

Per últim, cal remarcar que de nou, igual que s'esdevenia en el cas de l'IDM, l'anàlisi univariant amb els percentils de pes al naixement no dona cap relació estadísticament significativa ([taules 56a](#) i [56b](#)). Així, mitjançant el nostre estudi no es pot concloure que el creixement prenatal afecti el neurodesenvolupament als 12-15 mesos, però sí el creixement al llarg d'aquest temps, com s'ha esmentat anteriorment.

6.3 Valoració de les anàlisis per regressió multivariant

Les afirmacions anteriors es matisaran en aquests propers paràgrafs, ja que la regressió multivariant posa cada variable al seu lloc, en determina el pes específic i discrimina l'efecte de les unes sobre les altres. Els resultats es valoraran en el mateix ordre que en l'anterior capítol.

6.3.1 Paper de la corionicitat i la transfusió fetofetal sobre les variables resultat

Aquest epígraf és un dels més transcendents de tot el text, ja que valora el resultat que dóna resposta al principal objectiu de l'estudi. D'aquesta valoració en sortirà la base de les conclusions finals.

Com s'ha dit a la Introducció (epígraf [1.11.2.2 Estudis de neurodesenvolupament dels bessons en relació a la corionicitat](#)), la literatura només aporta dos estudis amb un disseny i uns objectius similars als nostres, els encapçalats per Adegbite³²³ i Hack³²⁴. A la vista d'aquests dos treballs, resulta evident que els resultats no són gens concordants i fins i tot en ocasions són contradictoris. Fins i tot el paper que juguen la TFF, la discordança de pes i la mort d'un dels dos fetus, considerats clàssicament (i encara ara) com els principals factors de risc per a la morbiditat neonatal i a llarg termini, també és molt diferent als dos estudis. És a dir, que a dia d'avui encara no hi ha un consens respecte el risc que corren les gestacions monocoriòniques i les bicoriòniques, ni respecte com contribueixen els fets perinatals a incrementar o reduir aquest risc. Les dades del nostre treball, controlades mitjançant la regressió multivariant, han d'ajudar a fer un pas més en la cerca d'aquesta informació tan rellevant. I com a principals punts forts del nostre estudi per assolir aquest objectiu estan els fets que inclou més nens que qualsevol altre, amb 3 cohorts prou nombroses per poder tenir un pes destacat en la literatura mèdica, i que l'avaluació del neurodesenvolupament s'ha efectuat d'una manera molt completa i ben estructurada.

6.3.1.1 Valoració dels resultats

La primera valoració és concordant amb una de les conclusions del treball de Hack³²⁴: *la corionicitat per si mateixa, en absència de TFF i en cas d'igualtat de la resta de variables, no condiciona cap canvi en els resultats del creixement ni del neurodesenvolupament als 12-15 mesos*. És a dir, que la complexíssima trama hemodinàmica que acompanya les gestacions monocoriòniques, si conserva una situació d'estabilitat al llarg de l'embaràs, no comporta cap modificació del patró de creixement en cap dels seus paràmetres ni varia el nivell de desenvolupament psicomotor ni mental, respecte les gestacions bicoriòniques. És una troballa de força transcendència, que ha de permetre variar el concepte que tot sovint es té del risc que comporten les gestacions monocoriòniques, fins i tot si no hi apareixen complicacions.

Aquesta concepció del risc ha portat a alguns equips obstètrics a recomanar finalitzar les gestacions MC abans de les 37 setmanes^{190,403}. És cert que certes complicacions, com la TFF aguda o la mort fetal intrauterina, poden aparèixer en qualsevol moment de la gestació, si bé sembla que el risc augmenta de manera gairebé marginal més enllà de les 32 setmanes²²³. La nostra pràctica habitual, així com la d'altres grups internacionals, és no finalitzar electivament les gestacions monocoriòniques no complicades abans de les 36-37 setmanes^{224,404,405,406}. A més, les induccions del part per sota d'aquesta edat gestacional, ni que siguin poques setmanes abans, no estan exemptes de riscos, especialment per al fetus/nadó. La patologia associada a l'anomenada prematuritat tardana ocupa moltes pàgines de la literatura mèdica i un percentatge important dels pressupostos de despesa sanitària^{407,408,409}.

Per una altra banda hi ha el paper de *la transfusió fetofetal*, la presència de la qual, en condicions d'igualtat de la resta de variables, *explica variacions estadísticament significatives* de tres paràmetres importants de l'entorn neurològic, com ho són el *perímetre cranial*, *la puntuació total de l'exploració neurològica* i, el que és més important, *l'índex de desenvolupament psicomotor*. Perquè, a més, és sobre aquest últim que té un paper quantitativament més important: el valor de l'IDP és més de 7 punts inferior als bessons afectes de TFF respecte els BC i respecte els MC sense TFF. Tenint en compte el rang de puntuació d'aquest paràmetre, una diferència d'aquesta envergadura situa als MC-TFF en una situació de clar desavantatge quant al seu neurodesenvolupament respecte els altres tipus de bessons.

En relació a les altres variables resultat, d'acord amb les nostres dades la TFF només marca una certa tendència a un pes una mica inferior, però sense significació estadística, mentre que no pot explicar canvis en la longitud ni en l'IDM.

6.3.2 Paper de les altres variables sobre les variables resultat

Al llarg de tota la discussió, el rol de *l'edat gestacional* a l'hora d'explicar la major part dels resultats pot haver enterbolit el pes específic d'altres variables, ja que molts dels problemes prenatals i neonatals que poden comportar problemes en el creixement i el desenvolupament a llarg termini són més freqüents en cas de prematuritat. El model de regressió multivariant atorga a l'edat gestacional el seu pes específic: *només condiciona diferències estadísticament significatives respecte el pes i la longitud als 12-15 mesos*. Com s'ha explicat a l'apartat corresponent del capítol Resultats (epígraf [5.3.2 Resultats de les variables resultat respecte les altres variables de l'estudi](#)), l'anàlisi aporta unes dades una mica difícils de comprendre, ja que l'edat gestacional apareix amb un coeficient negatiu. Amb un exemple s'entendrà millor: en

cas de 2 nens del mateix pes al naixement, un de 25 setmanes i un de 26 setmanes, és esperable que al cap d'un any el primer pesi 127 grams més i mesuri 0.39 centímetres més. És a dir, que atenent a les dades del nostre estudi, un millor creixement fetal podria comportar un millor creixement postnatal, tot i que no s'ha trobat cap relació estadísticament significativa en les anàlisis univariants entre els percentils de pes al naixement i cap de les variables resposta.

L'altra variable clau i íntimament lligada amb l'edat gestacional és el *pes al naixement*. Ja s'ha esmentat prèviament que el neurodesenvolupament i el creixement van molt lligats, i tot i que la nostra població no presenta una bona correlació entre el pes al naixement i el pes a l'any, l'aplicació del model de regressió multivariant atorga al pes al naixement una marcada importància sobre les variables resultat. Condiciona variacions significatives de totes elles excepte de l'IDP, si bé clínicament poc rellevants excepte en el cas del pes als 12-15 mesos. En cas d'igualtat de la resta de variables, cada gram de diferència al pes al naixement explica una diferència de gairebé 1.5 grams al cap d'un any. Per tant, i de forma complementària a la informació del paràgraf anterior, en cas de dos nens de la mateixa edat de gestació però amb 100 grams de pes al néixer de diferència, és esperable que al cap d'un any aquesta diferència sigui d'uns 150 grams.

No representa cap sorpresa que la *morbilitat neurològica neonatal* expliqui variacions estadísticament i clínicament significatives en totes les variables resposta de l'entorn neurològic. És àmpliament coneguda la repercussió de gairebé qualsevol tipus de lesió cerebral neonatal sobre el neurodesenvolupament⁴¹⁰. Multitud de treballs posen de manifest el major percentatge de seqüeles sobretot en cas de lesions greus, com la leucomalàcia periventricular⁴¹¹, els infarts cerebrals⁴¹² o les hemorràgies graus III i IV⁴¹³. Tot i que algunes d'aquestes lesions són més freqüents als nadons prematurs, la seva sola presència, independentment dels altres factors, condiciona un pitjor creixement cefàlic i uns pitjors resultats del desenvolupament mental i psicomotor.

Mereix un petit comentari l'obtenció de correlació positiva entre *l'administració prenatal de corticosteroides* i els valors del perímetre cranial i l'IDM. Com s'ha comentat anteriorment, ja fa unes dues dècades que l'administració de betametasona és rutinària per a tots els casos d'amenaça de part prematur, no solament pels seus beneficis sobre l'evolució respiratòria sinó també sobre el neurodesenvolupament. Les dades del nostre estudi, per tant, representen una petita contribució més a aquest paper neuroprotector dels corticoides prenatals sobre el cervell prematur.

6.4 Valoració de les anàlisis mitjançant els models de regressió logística

En aquesta darrera part de la discussió es valorarà el grau de risc que representa cadascuna de les condicions prenatales i neonatals sobre les variables resposta que avaluen el neurodesenvolupament (exploració neurològica, IDM i IDP). Com s'ha explicat al capítol Resultats, aquest risc només s'ha definit respecte presentar un neurodesenvolupament normal o no, no solament per simplificar-ne l'anàlisi, sinó perquè al cap i a la fi és el que clínicament té més rellevància (epígraf [5.4 Anàlisi mitjançant models de regressió logística](#)). Òbviament, no és el mateix un retard en el desenvolupament lleu que un de greu, però atenent a la dificultat per establir un pronòstic molt fiable a més llarg termini, considerem que qualsevol exploració considerada com a “no normal” mereix una consideració a part i un seguiment especial. Per tant, determinar quin risc comporta cada condició respecte la “no normalitat” pot ajudar a establir o a modificar l'esquema de control d'aquests nens.

La primera condició analitzada és, evidentment, la *corionicitat*. I la conclusió és concordant amb les dades exposades fins al moment: ***la monocorionicitat, en cas que no s'acompanyi de complicacions gestacionals o neonatals, no és un factor de risc per una exploració neurològica o un neurodesenvolupament anormals als 12-15 mesos.*** D'acord amb aquestes dades, per tant, probablement no es justificaria un seguiment especial d'aquests nens, tot i que altres autors no opinen el mateix²¹⁷.

Un cas molt diferent es produeix amb la *transfusió fetofetal*. Amb el model de regressió logística aplicat als nens del nostre estudi s'obté una *odds ratio* significativa de 2.38 per presentar un desenvolupament psicomotor alterat i del mateix valor i gairebé significativa de presentar una exploració neurològica alterada. Per tant, és evident que ***la TFF és una condició que, fins i tot en cas que no s'associï a altres complicacions, implica un increment del risc de problemes de neurodesenvolupament i per tant comporta la necessitat de dur a terme un seguiment acurat d'aquests nens.*** Fer-ho en el context d'un estudi com aquest probablement homogeneïtza el tipus d'avaluació, i això cal seguir-ho aplicant quan el seguiment és longitudinal, ja que calen diverses visites fins i tot per als que mostren un desenvolupament normal. El punt final d'aquest seguiment no està ben definit, però probablement caldria situar-lo, com a mínim, a l'inici de l'edat escolar al voltant dels 6 anys d'edat.

La segona condició amb què s'obtenen *odds ratios* significatives és la *morbiditat neurològica neonatal*. Com ja s'ha comentat anteriorment, és una dada àmpliament descrita en la literatura, i la regressió logística del nostre estudi ajuda a establir la seva importància quantitativa. L'OR és fortament significativa en cas de l'exploració neurològica i de l'IDP, però no de l'IDM. No és senzill trobar una explicació fisiopatològica a aquesta troballa. De fet, segons la literatura mèdica^{411,414}, les lesions cerebrals del cervell prematur han evolucionat històricament de l'hemorràgia intra-periventricular, passant per la leucomalàcia localitzada, cap a la lesió més difusa de la substància blanca. I així com les dues primeres comporten dèficits principalment motors, la darrera comporta més freqüentment trastorns visuals i cognitius. El fet que la població del nostre estudi amb problemes de neurodesenvolupament sigui heterogènia (nens prematurs i nens a terme) dificulta encara més establir un mecanisme fisiopatològic que lligui tots els casos amb lesió cerebral demostrada. A més, com ja s'ha esmentat anteriorment, no tots els casos amb retard del desenvolupament o exploració neurològica alterada tenien un estudi de neuroimatge practicat.

L'últim punt que cal comentar és, de nou, el paper dels *corticoides prenatals*. L'obtenció d'una OR significativa clarament inferior a 1 respecte presentar una exploració neurològica anormal i gairebé significativa respecte presentar un IDM anormal referma encara més el seu rol neuroprotector del cervell prematur. A l'espera que la recerca mèdica ens porti altres alternatives tan potents per protegir el cervell immadur, l'administració de corticosteroides, a la vista dels nostres resultats i també en cas de gestacions múltiples, apareix com a imprescindible davant qualsevol amenaça de part prematur.

7. CONCLUSIONS

En primer lloc, s'establiran les conclusions en relació amb els objectius plantejats, per després fer una valoració global final de l'estudi.

7.1 Conclusions en relació amb els objectius

1. *Descriure els resultats perinatals de les gestacions monocoriòniques simples i complicades amb transfusió fetofetal i de les gestacions bicoriòniques.*

a. La descripció de les dades perinatals dóna una idea força clara de les característiques principals dels tres tipus de gestacions analitzades, de les quals val la pena destacar les següents troballes:

i. Les gestacions bicoriòniques, totes nascudes al nostre centre a causa del disseny de l'estudi, foren freqüentment obtingudes a través de TRA (56.58%) i finalitzaren majoritàriament a terme o quasi a terme. El 68% dels nadons varen requerir ingrés hospitalari, però la morbiditat neonatal afectà menys d'un 30% dels nens, predominantment en forma de problemes respiratoris (10.53%) i icterícia (16.45%) i amb només dos casos amb morbiditat neurològica (1.32%).

ii. Les gestacions monocoriòniques simples també finalitzaren predominantment al voltant de les 36-37 setmanes. N'ingressaren un 66% i un 22.5% presentaren algun tipus de morbiditat durant el període neonatal; entre aquests destaquen 8 casos (4.62%) amb morbiditat neurològica.

iii. Un 77.5% de les gestacions monocoriòniques afectes de TFF finalitzaren abans de les 37 setmanes de gestació, i en un 46.25% dels casos ho feren abans de les 32 setmanes. El 81% varen precisar ingressar a la Unitat Neonatal i gairebé 2 de cada 3 presentaren algun tipus de problema neonatal.

2. *Comparar aquests resultats perinatals entre si i respecte els de les sèries més importants de la literatura.*

a. Els bessons MC-TFF presenten un índex de prematuritat significativament major que els altres dos grups de nens. En consonància amb això, els MC-TFF també presenten unes dades somatòmriques al naixement amb valors significativament inferiors.

Tanmateix, l'anàlisi per percentils no demostra una alteració del creixement fetal en aquesta població, probablement per l'èxit en el tractament de la TFF en la majoria dels casos.

- b. Les morbiditats neurològica, respiratòria, cardiovascular i infecciosa són significativament més freqüents entre els bessons MC-TFF. A aquest respecte, la prematuritat hi juga un paper clau. Aquesta població, però, presenta altres morbiditats més freqüentment que no són tan atribuïbles a la prematuritat sinó a la TFF mateixa, com l'afectació renal i l'anèmia al naixement.
 - c. Els bessons BC i els MC sense TFF presenten unes taxes de morbiditats neonatals molt similars i sense diferències estadísticament significatives.
 - d. La comparació amb les dades de la literatura cal fer-la respecte diferents aspectes:
 - i. La taxa de prematuritat entre els MC-TFF és superior a la de la majoria dels estudis. En canvi, entre els BC és igual o millor que la de la major part de la literatura.
 - ii. La taxa de lesions neurològiques del grup dels MC-TFF es pot considerar força alta (per sobre del 20%), superior a molts dels estudis publicats. Tanmateix, no es pot establir una xifra de tall a partir de la qual els resultats es consideren millors o pitjors que la mitjana, ja que cada treball ho estudia de diferent manera i en molts casos (i en especial els que inclouen un nombre superior de pacients) aquesta dada no hi consta. Respecte la resta de morbiditats, la comparació encara és més difícil per l'escassetat de dades.
 - iii. Entre els altres dos grups (BC i MC sense TFF), l'escassa morbiditat situa la nostra població de l'estudi entre les que presenta un estat més saludable al naixement.
3. *Descriure els resultats a llarg termini (12-15 mesos) de les gestacions monocoriòniques simples i complicades amb transfusió fetofetal i de les gestacions bicoriòniques, en base a tres grups de paràmetres:*
- a. *Creixement:* els bessons BC i els MC sense TFF presenten unes dades somatomètriques superposables entre si i molt similars als de la

població general. Entre els MC-TFF, la proporció de nens amb un pes i un perímetre cranial inferiors al percentil 3 és molt superior al 3% esperable; respecte la longitud, les dades són més moderades.

- b. *Exploració neurològica*: els valors mitjans i medians de l'exploració neurològica als grups dels BC i dels MC-TFF són dins la total normalitat, fregant en tots dos casos la puntuació màxima del test emprat per a la seva avaluació i amb menys d'un 10% dels casos amb una puntuació global i per apartats anormal. En el cas dels MC-TFF, gairebé 1 de cada 4 nens presenta una exploració neurològica anormal.
- c. *Neurodesenvolupament*: les dades obtingudes després de l'aplicació de l'escala de Bayley-II mostren valors mitjans (i medians i rangs interquartílics) normals per als tres grups de bessons respecte el desenvolupament mental. Tanmateix, respecte el desenvolupament psicomotor, les dades ja no són tan homogènies:
 - i. Els BC també presenten un valor mitjà i una mediana normals, però el rang interquartílic ja inclou nens amb desenvolupament psicomotor lleument endarrerit respecte la normalitat.
 - ii. Els MC sense TFF mostren valors mitjans i medians normals (incloent el límit inferior del rang interquartílic).
 - iii. El grup dels MC-TFF presenta un valor mitjà de l'IDP inferior a 84. Així doncs, aquest grup inclou un nombre relativament elevat de nens amb problemes motors prou greus.

4. *Comparar aquests resultats a llarg termini entre els tres grups de gestacions i amb els publicats a la literatura internacional.*

- a. *Creixement*: els nens procedents de gestacions MC-TFF són significativament més petits als 12-15 mesos d'edat corregida en tots tres paràmetres somatòmics principals (pes, longitud i perímetre cefàlic) que els altres dos grups de nens, que a més no presenten diferències entre ells. Les dades aportades per la literatura respecte el creixement a llarg termini dels nens afectes de TFF són molt escasses.
- b. *Exploració neurològica*: els nens MC-TFF obtenen puntuacions significativament més baixes en tots els apartats de l'exploració neurològica que els BC i que els MC sense TFF; aquests dos grups

obtenen puntuacions molt similars. A més, dins del grup dels MC-TFF hi ha una proporció de nens amb l'exploració neurològica anormal significativament superior que als altres dos grups. La manca d'estudis amb exploració neurològica reglada fa que les dades obtingudes referents a aquest paràmetre no es pugui comparar amb les de les sèries internacionals.

- c. *Neurodesenvolupament*: de nou, els bessons MC-TFF presenten unes puntuacions d'IDM i d>IDP significativament més baixes que els altres dos grups de nens, en què les puntuacions no difereixen entre si. A més, en aquest grup també es troba un significativament major percentatge de nens amb retard greu del desenvolupament mental i del desenvolupament psicomotor, que són els lactants amb un risc més alt d'acabar desenvolupant una paràlisi cerebral i trastorns greus del seu desenvolupament a molt més llarg termini. La comparació amb la literatura és complexa pels diferents tests emprats i les diferents edats d'avaluació, però les dades del nostre estudi se situen en la franja dels millors equips que es dediquen al control i tractament d'aquestes complicades gestacions.

5. *Cercar quins factors relacionats amb la gestació i quins factors perinatals s'associen a uns pitjors resultats a llarg termini.*

- a. *Creixement*: la transfusió fetofetal, una menor edat gestacional, un menor pes al naixement i la presència de patologia neonatal són els quatre factors que s'associen de forma estadísticament significativa a uns menors percentils de pes, longitud i perímetre cefàlic als 12-15 mesos d'edat corregida.
- b. *Exploració neurològica*: de nou, la transfusió fetofetal i la patologia neonatal (en especial la neurològica) es relacionen amb uns pitjors resultats de l'exploració neurològica als 12-15 mesos. I això és independent de l'edat de gestació i del pes al naixement.
- c. *Neurodesenvolupament*: la prematuritat i la transfusió fetofetal es relacionen de forma estadísticament significativa amb uns índexs de desenvolupament mental i psicomotor més baixos. A més, cal tenir en compte que tot sovint aquests dos factors s'esdevenen de forma concomitant en un gran nombre de nens.

6. *Definir si la monocorionicitat per si mateixa representa un factor de risc per a uns pitjors resultats perinatals i/o a llarg termini o solament ho és si es complica amb una transfusió fetofetal.*
 - a. L'anàlisi de les dades posa de manifest que la monocorionicitat, *per se*, no representa un factor de risc per a uns pitjors resultats perinatals ni a llarg termini, si no s'associa a una de les seves complicacions principals, com és la transfusió fetofetal. Aquesta afirmació va d'acord amb la major part de la bibliografia al respecte.
 - b. Per la seva banda, la transfusió fetofetal, en fer l'anàlisi per regressió multivariant i per tant en cas d'igualtat de la resta de variables, explica variacions estadísticament significatives del perímetre cranial, l'exploració neurològica i l'índex de desenvolupament psicomotor.
7. *Definir el paper de la mort d'un dels dos bessons com a factor de risc per a una pitjor evolució perinatal i a llarg termini.*
 - a. D'acord amb els resultats del nostre estudi, i contràriament a la major part de la literatura mèdica al respecte, no s'aprecien diferències estadísticament significatives en els resultats a llarg termini entre els bessons en què varen sobreviure tots dos i els que varen patir la mort pre o postnatal del seu germà.
8. *Determinar el paper de factors no congènits en l'evolució a llarg termini dels bessons monocoriònics i bicoriònics.*
 - a. El nostre estudi mostra que els factors no congènits, com ara els socioeconòmics, tenen globalment poc pes a l'hora d'explicar diferències estadísticament significatives de l'avaluació als 12-15 mesos. L'excepció és el nivell d'estudis dels pares, que s'associa a un millor índex de desenvolupament mental i a un major perímetre cranial.
 - b. L'alletament matern només s'associa de forma feble amb un millor IDM, però no a cap de les altres variables analitzades.
9. *Comparar els resultats del creixement i el neurodesenvolupament per intentar establir-hi relacions directes.*
 - a. D'acord amb els resultats obtinguts, els nens amb un pitjor creixement també presenten un pitjor estat neurològic i uns pitjors índex de

neurodesenvolupament. Això és el reflex que creixement i neurodesenvolupament segueixen tot sovint una evolució paral·lela.

7.2 Valoració final

És evident que el creixement i el desenvolupament humans es veuen influenciats per multitud de factors i que esclarir el pes relatiu de cadascun d'ells sempre resulta complicat. Tot sovint l'estadística és el recurs més objectiu que permet els investigadors treure conclusions fermes des del punt de vista tècnic per explicar situacions molt complexes o que responen a una àmplia varietat d'influències. Per tant, el nostre estudi només pretén aportar una mica més de coneixement respecte el creixement i el desenvolupament dels bessons, que sumat al que ja es coneix i al que ha de venir permeti millorar l'assistència que donem a aquests nens i a les seves famílies.

Atès que l'objectiu principal de l'estudi era determinar el paper de la corionicitat en el creixement i el desenvolupament dels fills de les gestacions múltiples creiem amb modèstia però fermament que sí que s'ha pogut donar una resposta al respecte: d'acord amb les nostres dades, la corionicitat, en absència de complicacions, no afecta ni el creixement ni el desenvolupament dels bessons. Aquesta afirmació pot ser de gran utilitat quan s'informa a una dona que presenta una gestació gemel·lar, ja que pot reduir de forma marcada l'estrés associat al futur dels seus fills, en especial si la gestació transcorre sense incidències.

Una altra qüestió és el cas de la transfusió fetofetal. Cada cop som més coneixedors dels mecanismes mitjançant els quals s'esdevé i les seves conseqüències fisiopatològiques sobre tots els òrgans de l'economia. Perquè tot i que es detecti ràpidament i es tracti de forma satisfactòria, condiciona uns trastorns hemodinàmics de què el cervell, com a òrgan més fràgil, pot veure's afectat. Aleshores, val la pena insistir en els següents punts:

- Cal determinar tan aviat com sigui possible i amb la màxima precisió la corionicitat de qualsevol gestació múltiple.
- En el cas que sigui monocoriònica, el seguiment ha de ser molt estricte, a la cerca de signes precoços de TFF, així com de retard de creixement selectiu.
- Les gestacions MC complicades han de ser valorades i, si cal, tractades en centres de referència, on la corba d'aprenentatge ja estigui consolidada.
- Cal organitzar de forma estable sistemes de seguiment dels fills de les gestacions MC complicades, de tal manera que es puguin detectar ràpidament possibles problemes de creixement i neurodesenvolupament i per tant aplicar les mesures correctores necessàries en cada cas. La TFF afecta l'evolució a llarg termini

d'una proporció important d'aquests nens i és responsabilitat de tots aconseguir minimitzar els efectes que aquesta patologia té sobre ells.

- Les dades extretes d'aquest seguiment han de redundar en el coneixement de l'evolució d'aquests nens, així com aportar informació del seu estat a molt llarg termini, del qual a hores d'ara se'n sap bastant poc.

L'estudi de les gestacions múltiples i dels bessons en general és apassionant. Tot i que la gemel·laritat és un fet conegut des de l'inici dels temps, constantment segueixen apareixent noves dades respecte la seva gènesi, respecte troballes fisiopatològiques i respecte el maneig pre i postnatal. I tot i així encara som lluny de poder dir que ja ho sabem pràcticament tot, que res no ens sorprendrà o que som capaços de predir el que passarà i d'avançar-nos als esdeveniments. Cal persistir en el seu estudi, cal mantenir el neguit per aprendre i cal consensuar les mesures per assolir els millors resultats. El present treball és una empenta més cap al coneixement, fet amb esforç i il·lusió però també amb el màxim rigor científic, tant des del punt de vista clínic com estadístic. Esperem que ajudi a altres investigadors a ampliar els seus estudis i a la comunitat científica general i a les famílies a incrementar el coneixement del tema i a aclarir alguns dels seus dubtes.

8. ÍNDEX DE FIGURES, TAULES I FÓRMULES

8.1 Figures

Figura	Llegenda	Pàgina
INTRODUCCIÓ		
1	Chang i Eng Bunker	10
2	Cost neonatal (en euros) de les gestacions múltiples respecte les úniques en presència o absència de tècniques de reproducció assistida, segons els estudis de Chambers de 2007 i de Koivurova de 2004	13
3	Taxa de gestacions de bessons (de 2) als Estats Units entre 1980 i 2008 (per cada 1,000 naixements)	16
4	Tendència en la incidència d'embarassos de trigèmins i de bessons d'ordre superior als EUA entre 1980 i 2008 (nombre de nascuts vius de gestacions triples o superiors per cada 100,000 nascuts vius)	16
5	Taxa de gestacions múltiples per 1,000 dones amb nounats nascuts vius o morts, per nombre de fetus (dades dels anys 1998, 1999, 2000 o 2001, segons el país, d'acord amb el treball de Bréart i col·laboradors)	16
6	Taxa de gestacions múltiples per 1,000 dones amb nounats nascuts vius o morts, per nombre de fetus	17
7	Nombre de naixements a Catalunya entre els anys 1998 i 2010	18
8	Percentatge de parts múltiples respecte el total de parts a Catalunya (1998-2010)	18
9	Taxa de gestacions múltiples als Estats Units entre 1971 i 2008 (per cada 1,000 nascuts vius) total i separats per ètnies	20
10	Nombre de gestacions múltiples a Anglaterra i Gal·les des del 1938 fins al 2004	22
11	Taxa de gestacions múltiples a Anglaterra i Gal·les des del 1938 fins al 2004	22
12	Esquema del desenvolupament embrionari humà fins al 14è dia post-fecundació	27
13	Àrea de distribució geogràfica de l'armadillo de nou bandes	31
14	Armadillo de nou bandes adult al seu hàbitat natural	31
15	Esquema de la divisió de les gestacions múltiples monozigòtiques	32
16	Placenta monooriònica amb els territoris vasculars A i B ben diferenciats	33
17	Esquema dels diferents tipus d'insercions del cordó umbilical	34
18	Esquema fisiopatològic general de la transfusió fetofetal	36
19	<i>Stuck twin</i>	37
20	<i>De Wikkellkinderen</i>	39
21	Esquema de seguiment de les gestacions monooriòniques proposat pel grup de consens WAPM	48
22	Diagrama de flux dels pacients inclosos dins del projecte Eurofoetus de seguiment dels casos de transfusió fetofetal	49
23	Representació de la relació entre la transfusió fetofetal i el retard de creixement intrauterí selectiu segons predomini la discordança de pes o de líquid amniòtic	50
24	Tipus de retards de creixement intrauterí selectiu d'acord a l'estudi Döppler de l'artèria umbilical del fetus petit	52
25	Donzelles siameses de Biddenden	57
26	Proporcions dels diferents tipus de bessons	61
27	Taxa de mortalitat perinatal a Catalunya (a partir de les 22 setmanes de gestació, taxa per cada 1,000 gestacions - Font: IDESCAT)	61
28	Risc relatiu de mortalitat neonatal dels bessons respecte els fetus únics en relació al pes al naixement a Nova York entre 1978 i 1984 segons el treball de Kiely	62
29	Mortalitat fetal segons l'edat de gestació en fetus únics, bessons i trigèmins segons el treball d'Alexander	63
30	Conseqüències hemodinàmiques sobre els fetus receptor i donant en cas de transfusió fetofetal	74
31	Tipus de lesions cerebrals relacionades amb el moment en què es produeix la noxa	78

Figura	Llegenda	Pàgina
MATERIAL I MÈTODES		
32	Signe lambda (fletxa) diagnòstic de gestació bicoriònica	105
33	Signe T (fletxa) diagnòstic de gestació monocoriònica	105
34	Aparells per a la mesura de les dades somatomètriques	108
35	<i>Bayley Scales of Infant Development-II: material</i>	111
36	Pacient efectuant una part del test de Bayley-II	111
RESULTATS		
37	Distribució de la població d'estudi segons el tipus de bessó	117
38	Distribució de la població d'estudi per sexes	117
39	Distribució de la població d'estudi per tipus de bessó i sexe	117
40	Distribució de la població d'estudi segons si hi havia hagut o no la mort d'algun dels bessons	118
41	Diagrama de caps per il·lustrar les edats gestacionals al naixement dels tres grups de bessons	120
42	Diagrames de caps dels paràmetres somatomètrics al naixement entre els tres tipus de bessons	121
43	Diagrama de barres per il·lustrar la diferent distribució dels percentils de pes al naixement entre els tres tipus de bessons	121
44	Diferents estratègies de tractament aplicades a les gestacions monocoriòniques afectes de transfusió fetofetal (les xifres corresponen al nombre de bessons nascuts vius)	122
45	Distribució per edats de gestació dels 27 nens a qui es detectà morbiditat neurològica durant el període neonatal	124
46	Distribució per grups de dies d'ingrés dels 99 nens que varen requerir ingrés hospitalari en algun moment durant el primer any de vida	127
47	Diagrames de caps de les edats de les mares i els pares dels nens de l'estudi	128
48	Diagrames de barres del nivell d'estudis dels pares i les mares dels nens de l'estudi	128
49	Distribució dels nens atenent a l'assistència a l'escola o al CDIAP	129
50	Distribució dels percentils de pes, longitud i perímetre cefàlic entre les 3 subpoblacions de l'estudi	131
51	Talles de les mares i els pares dels nens de l'estudi	131
52	Exploració neurològica als 12-15 mesos: valors de la puntuació total i de cadascun dels subapartats categoritzats en normals i subòptims	133
53	Distribució dels resultats de l'Índex de Desenvolupament Mental i l'Índex de Desenvolupament Psicomotor analitzats agrupats per categories	134
54	Relació de l'administració de corticoides prenatals amb les dades somatomètriques principals al seguiment	138
55	Gràfica de dispersió per il·lustrar la relació entre el pes al naixement i els pes als 12-15 mesos	140
DISCUSSIÓ		
56	Nombre de nens afectes de retard greu en el desenvolupament psicomotor (índex de desenvolupament psicomotor (IDP) <70) en relació amb les setmanes de gestació al naixement	182

8.2 Taules

Taula	Descripció	Pàgina
INTRODUCCIÓ		
1	Bessons o pares de bessons famosos	11
2	Complicacions maternes associades a les gestacions múltiples	23
3	Criteris diagnòstics de transfusió fetofetal	40
4	Estadiatge de la transfusió fetofetal segons Quintero	41
5	Percentatges de progressió dels casos de transfusió fetofetal diagnosticats en estadi I de Quintero	43
6	Resultats dels principals estudis de gestacions monocoriòniques amb transfusió fetofetal tractats amb làser fins l'any 2000	45
7	Criteris diagnòstics de la seqüència anèmia policitèmia o TAPS (<i>Twin Anemia-Polycythemia Sequence</i>)	55
8	Tipus de bessons units o siamesos segons les estructures que comparteixen	58
9	Causes de mort intrauterina d'un fetus en les gestacions múltiples	59
10	Risc de mort, de lesions cerebrals i de prematuritat després de la mort intrauterina d'un dels dos fetus en una gestació gemel·lar	60
11	Taxa de mortalitat perinatal i neonatal de bessons i trigèmins respecte fetus únics a la ciutat de Nova York entre 1978 i 1984, segons treball de Kiely	62
12	Taxes de mortalitat fetal (per cada 1000 gestacions) i neonatal (per cada 1000 nascuts vius) als Estats Units de bessons i fetus únics als períodes de 1985-88 i 1995-98	62
13	Resultats perinatals de fetus únics, bessons i trigèmins prematurs a Austràlia, segons el treball de Garg <i>et al.</i>	63
14	Dades de mortalitat i morbiditat perinatal entre les gestacions monocoriòniques i bicoriòniques segons els diferents estudis que comparen ambdues poblacions	66
15	Resultats perinatals generals de la transfusió fetofetal	69
16	Lesions cardíagues dels bessons receptors d'una transfusió fetofetal	70
17	Lesions fetals o neonatals en el context d'una transfusió fetofetal distribuïdes entre donants i receptors	76
18	Dades més rellevants dels principals estudis que relacionen paràlisi cerebral i gemel·laritat en els darrers 20 anys	81
19	Situacions acceptades i fets incerts respecte l'associació entre paràlisi cerebral i gemel·laritat	82
20	Resultats comparatius dels diferents estudis del neurodesenvolupament a llarg termini dels bessons en general (excloent els que analitzen la paràlisi cerebral)	83
21	Resultats comparatius dels diferents estudis del neurodesenvolupament a llarg termini dels bessons monocoriònics afectes de transfusió fetofetal ordenats cronològicament	93
22	Dades somatomètriques i de neurodesenvolupament de l'estudi de Lopriore i col·laboradors	90
MATERIAL I MÈTODES		
23	Relació de centres participants del projecte europeu EURO-TWIN-2-TWIN (a més de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron)	100
24	Hospitals catalans que derivaren gestants monocoriòniques no complicades a l'HUVH per entrar a l'estudi	102
25	Hospitals que derivaren pacients amb gestacions monocoriòniques complicades per a ser avaluades i/o tractades a l'HUVH	102
26	Altres complicacions fetals amb la conseqüència de la mort fetal	106
27	Variables qualitatives analitzades i descripció de les mateixes	113
28	Variables quantitatives analitzades i unitats de mesura respectives	114
RESULTATS		
29	Anàlisi descriptiva de les dades prenatales i del part (variables categòriques)	119
30	Anàlisi descriptiva de les dades prenatales i del part (variables quantitatives)	119
31	Anàlisi descriptiva de les variables neonatals	123

Taula	Descripció	Pàgina
32	Característiques dels casos amb presència de morbiditat neurològica neonatal	124
33	Anàlisi descriptiva dels pacients amb morbiditat respiratòria neonatal	125
34	Anàlisi descriptiva dels pacients amb morbiditat cardiovascular neonatal	125
35	Anàlisi descriptiva de les variables corresponents al primer any de vida del nen	127
36	Valors del pes, longitud, índex de massa corporal, perímetre cranial, perímetre braquial i plec tricentral en el moment de l'exploració als 12-15 mesos (taula 36a: valors en mitjanes i desviacions estàndard; taula 36b: valors en medianes, rangs interquartílics i valors mínims i màxims)	130
37	Valors totals de l'exploració neurològica i de cadascun dels seus subapartats (taula 37a: valors en mitjanes i desviacions estàndard; taula 37b: valors en medianes, rangs interquartílics i valors mínims i màxims)	132
38	Valors absoluts de l'índex de desenvolupament mental i de l'índex de desenvolupament psicomotor a cadascuna de les subpoblacions de bessons (taula 38a: valors en mitjanes i desviacions estàndard; taula 38b: valors en medianes, rangs interquartílics i valors mínims i màxims)	133
39	Relació de les variables resposta al subgrup dels bessons amb un germà mort	135
40	Relacions univariants estadísticament significatives entre la variable "Percentil de pes al seguiment" i les variables prenatales, neonatals i del primer any de vida	136
41	Relacions univariants estadísticament significatives entre la variable "Percentil de longitud al seguiment" i les variables prenatales, neonatals i del primer any de vida	137
42	Relacions univariants estadísticament significatives entre la variable "Percentil de perímetre cranial al seguiment" i les variables prenatales, neonatals i del primer any de vida	137
43	Relació univariant de la variable "Percentil de pes al seguiment" amb la variable "Percentil de pes al naixement"	139
44	Relació univariant de la variable "Percentil de longitud al seguiment" amb les talles materna i paterna	140
45	Relació entre els percentils de pes, longitud i perímetre cefàlic al seguiment i les puntuacions totals de l'exploració neurològica (taula 45a), l'Índex de Desenvolupament Mental (taula 45b) i l'Índex de Desenvolupament Psicomotor (taula 45c)	140
46	Relació univariant de la variable "Exploració neurològica" com a variable categòrica amb les variables generals	141
47	Relació univariant de la variable "Exploració neurològica" com a variable categòrica amb les variables prenatales i del part (taula 47a: amb variables qualitatives; taula 47b: amb variables quantitatives)	142
48	Relació univariant de la variable "Exploració neurològica" com a variable categòrica amb les variables neonatals	142
49	Relació univariant de la variable "Exploració neurològica" com a variable categòrica amb variables del primer any de vida i de l'entorn socioeconòmic	143
50	Relació entre la puntuació neurològica i els valors de l'Índex de Desenvolupament Mental i de l'Índex de Desenvolupament Psicomotor	143
51	Relació univariant de la variable IDM amb les variables generals (taula 51a: amb IDM categòrica; taula 51b: amb IDM quantitativa)	145
52	Relació univariant de la variable IDM amb les variables prenatales i del part (taula 52a: amb IDM categòrica i variables qualitatives; taula 52b: amb IDM quantitativa i variables qualitatives; taula 52c: amb IDM categòrica i variables quantitatives)	146
53	Relació univariant de la variable IDM amb les variables neonatals (taula 53a: amb IDM categòrica; taula 53b: amb IDM quantitativa)	147
54	Relació univariant de la variable IDM amb variables del primer any de vida i de l'entorn socioeconòmic (taula 54a: amb IDM categòrica; taula 54b: amb IDM quantitativa)	148
55	Relació univariant de la variable IDP amb les variables generals (taula 55a: amb IDP categòrica; taula 55b: amb IDP quantitativa)	149

Taula	Descripció	Pàgina
56	Relació univariant de la variable IDP amb les variables prenatales i del part (taula 56a: amb IDP categòrica i variables qualitatives; taula 56b: amb IDP quantitativa i variables qualitatives; taula 56c: amb IDP categòrica i variables quantitatives)	150
57	Relació univariant de la variable IDP amb les variables neonatals (taula 57a: amb IDP categòrica; taula 57b: amb IDP quantitativa)	151
58	Relació univariant de la variable IDP amb variables del primer any de vida i de l'entorn socioeconòmic (taula 58a: IDP categòrica; taula 58b: IDP quantitativa)	152
59	Variables que s'han utilitzat per confeccionar les anàlisis per regressió multivariants	153
60	Model de regressió multivariant per a la variable "Pes al seguiment"	155
61	Model de regressió multivariant per a la variable "Longitud al seguiment"	155
62	Model de regressió multivariant per a la variable "Perímetre cranial al seguiment"	155
63	Model de regressió multivariant per a la variable "Exploració neurològica"	156
64	Model de regressió multivariant per a la variable "Índex de Desenvolupament Mental"	156
65	Model de regressió multivariant per a la variable "Índex de Desenvolupament Psicomotor"	156
66	Model de regressió logística per a la variable "Exploració neurològica"	157
67	Model de regressió logística per a la variable "Índex de desenvolupament mental"	157
68	Model de regressió logística per a la variable "Índex de desenvolupament psicomotor"	157
DISCUSSIÓ		
69	Distribució per sexes dels bessons segons James	160
70	Evolució de la taxa neta d'escolarització de 0, 1 i 2 anys a Catalunya (Font: Departament d'Educació de la Generalitat de Catalunya. Comissió de Serveis)	170
71	Valors predictius positius i negatius de l'Índex de Desenvolupament Mental (IDM) del test de Bayley als 20 mesos respecte el desenvolupament cognitiu als 8 anys, segons Hack i cols.	175

8.3 Fórmules

Fórmula	Descripció	Pàgina
1	Taxa de bessons monozigòtics segons la regla diferencial de Weinberg	15
2	Taxa de bessons dizigòtics segons la regla diferencial de Weinberg	15
3	Càlcul per a la diferència de pes entre dos bessons (en %)	50

9. AGRAÏMENTS

L'elaboració d'aquest treball no hauria estat possible sense la col·laboració de les següents persones:

- **Dr. Eduard Gratacós:** impulsor inicial de l'estudi i co-director de la tesi.
- **Dr. Salvador Salcedo i Dr. Josep Perapoch:** co-directors i revisors de la tesi.
- **Santiago Pérez-Hoyos:** metodòleg de la Unitat de Suport Metodològic per a la Investigació Biomèdica de l'Institut de Recerca de Vall d'Hebron. Ha realitzat tota l'anàlisi estadística, ha col·laborat en l'elaboració de la majoria de taules i figures relacionades amb les resultats i ha fet la revisió metodològica de tot el treball.
- **Eduardo Hermosilla:** estadístic que va dissenyar la base de dades i que va dur a terme l'avaluació preliminar dels resultats.
- **Isabel Ridaura:** psicòloga que va aplicar l'escala de Bayley a la major part dels nens inclosos en l'estudi.
- **Maribel Olivares:** psicòloga que va rellevar la Isabel Ridaura i que va aplicar l'escala de Bayley a la quarta part final dels nens inclosos en l'estudi.
- **Mònica Castellà:** infermera que es va encarregar de parlar amb la majoria de les famílies i de citar-les per a la revisió als 12-15 mesos d'edat corregida.
- **Sonia Aguilera:** administrativa que va rellevar la Mònica Castellà i que va citar les darreres famílies de què se'n va fer seguiment.
- **Ermitas Rodríguez:** auxiliar que va col·laborar amb mi i amb la psicòloga per a la revisió dels nens, en la presa de les mesures somatomètriques i ajudant els pares durant la visita.
- **Sílvia Arévalo:** obstetra de l'HUVH consultada per alguns conceptes obstètrics i que ha aportat algunes imatges per al capítol "Material i mètodes".
- **Companys del Servei de Neonatologia:** varen suplir la meua absència durant els dos mesos de permís sense sou que vaig sol·licitar el 2011 per iniciar la redacció de la tesi.
- **Els meus pares, el meu germà i la meua companya:** per ajudar-me a no defallir en la consecució de finalitzar la redacció i la presentació de la tesi.
- I, per descomptat, **les famílies que van accedir a participar en l'estudi** i que varen col·laborar desinteressadament i amb tot el seu entusiasme.

A tots ells, de la forma més sincera possible, moltíssimes gràcies.

10. ANNEXOS

10.1 Annex 1: Model de carta als pares (versió en català, quan els resultats eren normals)

Des de fa uns mesos, els equips de Neonatologia i d'Obstetrícia de l'Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron formem part d'un grup de treball multicèntric europeu que té com a població d'estudi les dones gestants d'embarassos múltiples monocoriònics i els seus fills corresponents. Això implica conèixer l'estat d'aquests nens no solament *in utero* i durant el període neonatal, sinó també a més llarg termini, amb l'objectiu de determinar les repercussions de la monocorionicitat sobre ells. A més, cal estudiar també els bessons bicoriònics, que constitueixen el grup control.

D'aquesta manera, l'equip assistencial format pels pediatres Josep Perapoch i Cèsar W. Ruiz i la psicòloga Isabel Ridaura és el responsable del seguiment dels bessons monocoriònics als 12-15 mesos d'edat postconcepcional. Aquest seguiment multidisciplinari se centra fonamentalment en la valoració neurològica i del desenvolupament motor i cognitiu, tot i que a més a més durant la visita es fa un repàs detallat de la història clínica del nen i es practica una exploració física completa, amb una minuciosa presa de dades somatomètriques.

La valoració neurològica es realitza seguint la proposta d'examen publicat a Journal of Pediatrics el 1999 per Haataja L et al. de l'Hospital Hammersmith de Londres (*Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. J Pediatr 1999; 135 (2, Part 1): 153-161*), on mitjançant l'exploració i puntuació de 26 ítems s'estableix un rang d'optimitat i suboptimitat. La valoració del desenvolupament motor i cognitiu es realitza aplicant l'escala de Bayley II (*Bayley Scales of Infant Development manual. 2nd ed. San Antonio: The Psychological Corporation (BSID-II); 1993*).

Així doncs, el seu fill/la seva filla XXXXXXXXX de XX mesos d'edat corregida, per la seva condició de bessó XXXX i amb l'autorització de vostès, ha estat inclòs/osa dins del grup d'estudi, motiu pel qual ha estat visitat/da el dia XX de XX de XX. Després de realitzar els exàmens abans descrits, la nostra valoració del seu fill /la seva filla en el moment actual és la següent:

- **no s'ha detectat cap trastorn a l'exploració neurològica que requereixi un control especial per part d'un neuropediatre**
- **el seu desenvolupament mental i psicomotor és normal per a un nen de la seva edat**
- **les seves dades somatomètriques mostren un perímetre cefàlic per sota de la normalitat, amb pes i longitud adequats per a la seva edat postconcepcional:**
 - **pes: XXXX g (percentil XX)**
 - **longitud: XX cm (percentil XX)**
 - **perímetre cefàlic: XX cm (percentil XX).**

Agraint-los la seva col·laboració en aquest ambiciós treball, sense la qual sense dubte que no seria possible, els informem que ens posarem de nou en contacte amb vostès en cas que la dimensió de l'estudi abasti, en un futur, la valoració dels nens d'edats superiors. D'altra banda, preguem que disculpeu el retard en l'entrega d'aquest informe.

Esperem que les conclusions del treball repercuteixin en un millor coneixement de les conseqüències de la monocorionicitat i en una millor atenció als casos similars amb què ens enfrontem dia rere dia.

Moltes gràcies.

Cèsar W. Ruiz

Isabel Ridaura

Pediatre

Psicòloga

Barcelona, a XX de XX de XXXX

10.2 Annex 2: Full de recollida de dades anamnèstiques i exploració física

FULL DE SEGUIMENT DE BESSONS MONOCORIALS

Nº DE PACIENT:
DATA EXPLORACIÓ:

NOM I COGNOMS:
NOM DE LA MARE:
NHC (del nen):
NHC (de la mare):
DNX: / / SEXE: Dona Home
BESSÓ: Monocorial Bicornal
No. DE BESSÓ: /
EDAT CORREGIDA: mesos
EDAT DE LA MARE: anys
EDAT DEL PARE: anys

1. DADES DE LA GESTACIÓ

- GESTACIÓ ESPONTÀNIA: No Sí
- BOSSA AMNIÒTICA: Única Múltiple
- TRANSFUSIÓ FETOFETAL:
 - No
 - Sí : •Setmanes de gestació:
 - Tractament:
 - ▶Fotocoagulació
 - ▶Amniodrenatge Nº:
 - ▶No tractament
- CORTICOIDES PRENATALS: No
 - Tanda incompleta
 - Tanda completa
- EDAT GESTACIONAL:
- SOSPITA DE PATIMENT FETAL: No Sí
- TIPUS DE PART: Espontani Induït
 - Vaginal Cesària s/d Cesària a/d
- TEST D'APGAR:
- pH DE CORDÓ:
- HOSPITAL ON VA NÉIXER: HMIVH
Altre

2. DADES NEONATALS

• PES AL NAIXEMENT: g • PERCENTIL:

• TALLA AL NAIXEMENT: cm • PERCENTIL:

• PER. CEFÀLIC AL NAIX.: cm • PERCENTIL:

• SUPERVIVÈNCIA: Sí
No

•Moment de la mort:

▶Intraúter SG:

▶Intrapart

▶Postnatal

•Dies de supervivència:

•Causa de la mort:

•Necròpsia: No Sí

• INGRÉS: No
Sí

•Cures intermitges/mínimes

•UCIN

• MORBIDITAT: •Digestiva

▶ECN

▶Perforació gastrointestinal

▶Altres

▶Requerí IQ: No Sí

•Respiratòria

▶Destret respiratori greu

▶Displàsia broncopulmonar

▶CPAP nasal: No Sí

▶Ventilació mecànica: No Sí

▶Surfactant: No Sí

•Neurològica (SNC)

▶Hemorràgia IPV

✓Grau màxim

▶Leucomalàcia periventricular

✓Unilateral ✓Bilateral

✓Grau màxim

▶Infarts cerebrals: No

Sí Lloc

▶Portador de vàlvula VP: No Sí

▶Altres :

- ♦Cardiovascular
 - ▶PCA : No tractament
Indometacina
Cirurgia
 - ▶Miocardiopatia hipertròfica:
 - ▶Valvulopatia pulmonar
 - ▶Hipotensió: <72 h >72 h
 - ▶HTA
 - ▶Altres :
 - ♦Renal
 - ▶IRA
 - ▶Tubulopatia
 - ▶Depuració extrarenal :
DP HDFAVC
 - ♦Infecciosa
 - ▶1r episodi: Vertical
Nosocomial
Gèrmens:
 - ▶2n episodi: Vertical
Nosocomial
Gèrmens:
 - ▶3r episodi: Gèrmens:
 - ▶4t episodi: Gèrmens:
 - ♦Metabòlica
 - ▶Hiperglicèmies
 - ▶Hipoglicèmies
 - ▶Alteracions tiroïdals
 - ♦Hematològica
 - ▶Anèmia < 72 h
 - ▶Trombopènia < 72 h
 - ▶Leucopènia < 72 h
 - ▶Coagulopatia
 - ▶Icterícia prematuritat
 - ▶Icterícia immune
 - ▶Altra icterícia
 - ♦Ortopèdica
 - ♦Altres:
- EDAT A L'ALTA: •Dies:
- Setmanes corregides:

3. DADES DURANT EL PRIMER ANY DE VIDA

- CAP DE ZONA:
- PEDIATRE/A DE CAPÇALERA:
- VACUNES AL DIA: No Sí
- DIES TOTALS D'INGRÉS DES DE L'ALTA:

- PROBLEMES RESPIRATORIS :
 - Oxigen domiciliari: No Sí Temps: -total: -edat corregida:
 - Problemes freqüents via respiratòria alta: No Sí
 - Bronquiolitis/Bronquitis: No Sí : ▶VRS + ▶VRS -
 - Pneumònies: No Sí
 - Ingressos: No Sí : ▶Nombre: ▶UCIP: Sí No
 - Tractament intercrisis: No Sí
 - Profilaxi amb Palivizumab: No Sí
 - Monitor d'apnees: No Sí

- ALIMENTACIÓ:
 - Alletament matern: No Sí Temps:
 - Reflux gastroesofàgic: No Sí : ▶Diagnosticat ▶Tractat
 - Intolerància a la lactosa: Sí No
 - Intolerància a les proteïnes vacunes: Sí No
 - Problemes amb l'alimentació (rebuig, plor, ...): Sí No

• TRASTORNS NEUROSENSORIALS:

• Visuals: No

Sí

▶ROP: No

Sí Grau màxim:

✓Tractament: No

Sí

▶Altres :

▶PEV: No

Sí Normals

✓Alterats

• Auditius: No

Sí

▶Afectació lleu

▶Afectació moderada

▶Afectació greu

BAEPS: No

Sí

• ALTRES:

.....

.....

.....

3. ENTORN SOCIAL, CULTURAL I ECONÒMIC

- **CARACTERÍSTIQUES DE LA FAMÍLIA:**
 - Nombre de germans:
 - Convivència amb tots dos pares: No Sí
 - Nombre de persones a la casa :
 - Profesió de la mare:
 - Profesió del pare:
 - Estudis de la mare: ▶No
 - ▶Llegir i escriure
 - ▶Primària
 - ▶Secundària
 - ▶Universitària
 - Estudis del pare: ▶No
 - ▶Llegir i escriure
 - ▶Primària
 - ▶Secundària
 - ▶Universitari
 - Lloc de residència:
 - Altres:
- **ESCOLARITZACIÓ DEL NEN:** Sí No
- **CDIAP:** No
 - Sí : ▶Control
 - ▶Teràpia

4. EXPLORACIÓ FÍSICA

- PES:
- LONGITUD:
- PC:
- PERÍMETRE BRAQUIAL:
- PLEC TRICIPITAL:
- ÍNDEX DE MASSA CORPORAL:
- TALLA DE LA MARE:
- TALLA DEL PARE:
- **EXPLORACIÓ FÍSICA GENERAL:**
 -
 -
 -
 -

10.3 Annex 3: Full de recollida de l'exploració neurològica

5. EXPLORACIÓ NEUROLÒGICA

5.1 FUNCIÓ DELS NERVIS CRANIALS

	3 punts	2 pts.	1 punt	0 punts
Aparença facial (en repòs o en plorar o estimular-lo)	somriu o reacciona a l'estímul tancant els ulls i fent ganyotes		tanca els ulls amb poca força pobra expressió facial	manca d'expressió no reacciona a l'estímul
Aparença ocular	moviments oculars conjugats normals		desviació intermitent dels ulls o moviments anormals	desviació continua dels ulls o moviments anormals
Resposta auditiva Comprovar la resposta a un sonall o una campana	reacciona a l'estímul bilateralment		reacció dubtosa a l'estímul o asimètrica	no reacciona a l'estímul
Resposta visual Comprovar la capacitat per seguir un objecte en moviment	segueix l'objecte amb un arc complet		segueix l'objecte amb un arc incomplet o asimètricament	no segueix l'objecte
Succió i deglució	bones succió i deglució		succió i/o deglució pobres	no succió i no deglució

PUNTUACIÓ SECCIÓ 5.1:



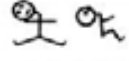








5.2 MOVIMENTS

	3 punts	2 pts.	1 punt	0 punts
Quantitat mirar el nen estirat en supí	normal		excessius o lents	mínims o absents
Qualitat	lliures, alternatius, uniformes		espasmòdics, tremolor lleugera	<ul style="list-style-type: none"> • violents i sincrònics • espasmes en extensió <ul style="list-style-type: none"> • atòtics • atàctics • molt tremolosos • espasmes mioclònics • distònics

PUNTUACIÓ SECCIÓ 5.2:

EXPLORACIÓ NEUROLÒGICA (cont.)







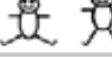














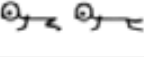


5.3 POSTURA

	3 punts	2 pts.	1 punt	0 punts
Cap (assegut)	 recte, en la línia mitjana		 lleugera desviació lateral, endavant o enrere	 marcada desviació lateral, endavant o enrere
Tronc (assegut) Subjectar pels malucs si cal	 recte		 lleugerament corbat o doblegat lateralment	 molt corbat  tirat enrere  doblegat lateralment
Braços (en repòs)	en posició neutra central, rectes o lleugerament doblegats		lleugera rotació interna o externa	marcada rotació interna o externa o postura distònica o postura hemiplègica
Mans	mans obertes		intermitentment polze arduït o puny tancat	persistentment polze arduït o puny tancat
Cames (assegut)	capaç de seure amb l'esquena recta i les cames rectes o lleugerament doblegades 		assegut amb l'esquena recta però els genolls doblegats 15-20 ° 	incapaç de seure amb l'esquena recta sense doblegar marcadament els genolls 
(en supl i dempeus)	cames en una posició central recta o lleument doblegades	lleu rotació ext.	marcada rotació interna o externa a nivell dels malucs	extensió o flexió fixes o contractures dels malucs o els genolls
Peus (en supl i dempeus)	centrats en postura neutra 1rs dits rectes a mig camí entre la flexió i l'extensió	lleu rotació interna o ext.	intermitent tendència a estar de puntetes o 1rs dits alçats o cargolats cap avall	marcada rotació interna o externa a nivell del turmell persistent tendència a estar de puntetes o 1rs dits alçats o cargolats avall

PUNTUACIÓ SECCIÓ 5.3:

EXPLORACIÓ NEUROLÒGICA (cont.)




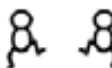
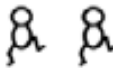







5.4 TO

	3 punts	2 pts.	1 punt	0 punts
<p>Signe de la bufanda Agafar la mà del nen i tirar del braç pel davant del pit fins trobar resistència. Cal observar la posició del colze</p>	 <p>D E D E</p>		 <p>D E</p>	 <p>D E^o D E</p>
<p>Elevació passiva de l'espatlla Aixecar el braç junt al cap del nen. Observar la resistència de l'espatlla i del colze</p>	<p>resistència però vencible</p>  <p>D E</p>		<p>no resistència</p>  <p>D E</p>	<p>resistència no vencible</p>  <p>D F</p>
<p>Pronació/ supinació Fixar el braç mentre es pronà i supina l'avantbraç; observar-ne la resistència</p>	<p>pronació i supinació completes, sense resistència</p>		<p>pronació i supinació completes possibles amb resistència vencible</p>	<p>pronació i supinació completes no possibles per marcada resistència</p>
<p>Adductors Amb el nen amb les cames esteses, obrir-lli tot el possible. Cal observar l'angle que formen</p>	<p>150-80°</p> 	<p>150-160°</p> 	<p>>170°</p> 	<p><80°</p> 
<p>Angle popliti Flexionar ambdós malucs simultàniament, i fer l'extensió del genoll fins trobar resistència. Observar l'angle popliti</p>	<p>170-110°</p> 	<p>150-160°</p> 	<p>-90° o < 170°</p> 	<p><80°</p> 
<p>Dorsiflexió del turmell Amb genoll estès, dorsiflexionar turmell. Observar angle entre cama i peu</p>	<p>30-85°</p> 	<p>20-30°</p> 	<p><20° o 90°</p> 	<p>>90°</p> 
<p>Pulled to sit Agafar el nen pels canells i tirar d'ell per fer-lo seure</p>				
<p>Suspensió ventral</p>				

PUNTUACIÓ SECCIÓ 5.4:

EXPLORACIÓ NEUROLÒGICA (cont.)

5.5 REFLEXOS I REACCIONS

	3 punts	2 pts.	1 punt	0 punts
Reflexos osteo-tendinosos (bicipital, rotulà, aquil·li)	facils d'aconseguir	moderadament vius	vius	clonus o absents
Protecció amb el braç Tirar del nen d'un braç en supl estant i anotar la reacció del costat contrari	 mà i braç estesos		 braç semiflexionat	 braç completament flexionat
Suspensió vertical Subjectar el nen sota les aixelles, assegurant-nos que les cames no toquin cap superfície	 donar gultzes simètricament		 donar gultzes asimètricament o pobrament	 no donar gultzes ni estimulant-lo o fer la torsa
Inclinació lateral (descrivre costat sup.) Amb el nen mantingut verticalment, inclinar-lo ràpidament a la posició horitzontal. Observar la columna, les extremitats i el cap				
Paracaigudes endavant Amb el nen mantingut verticalment, empènyer-lo endavant. Observar la reacció dels braços				

PUNTUACIÓ DE LA SECCIÓ 5.5:

PUNTUACIÓ TOTAL:

178

11. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Feenkstra C. El gran libro de los gemelos. Ediciones Médici. Barcelona. 1999.
2. Camarasa J. Mengele. El ángel de la muerte en Sudamérica. Editorial Norma. Buenos Aires. 2008.
3. [Lloc a Internet] <http://news.nationalgeographic.com/news/2009/11/091125-nazi-twins-brazil-mengele.html>
4. Council of Multiple Birth Organizations, a working group of the International Society for Twin Studies. Declaration of Rights and Statement of Needs of Twins and Higher Order Multiples. Adoptada al maig de 1995, actualitzada al juny de 2007. Disponible a: <http://www.ists.qimr.edu.au/Rigts.pdf>
5. Petrou S, Sach T, Davidson LL. The long-term costs of preterm birth: results of a systematic review. *Child Care Health Dev.* 2001; 27: 97–115.
6. Henderson J, Hockley C, Petrou S, Goldacre M, Davidson L. Economic implications of multiple births: inpatient hospital costs in the first 5 years of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89: F542–F545.
7. Chambers GM, Chapman MG, Grayson N, Shanahan M, Sullivan EA. Babies born after ART treatment cost more than non-ART babies: a cost analysis of inpatient birth-admission costs of singleton and multiple gestation pregnancies. *Hum Reprod.* 2007; 22(12): 3108–15.
8. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Klemetti R, Järvelin MR. Health care costs resulting from IVF: prenatal and neonatal periods. *Hum Reprod.* 2004; 19(12): 2798–805.
9. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Järvelin MR. Post-neonatal hospitalization and health care costs among IVF children: a 7-year follow-up study. *Hum Reprod.* 2007; 22(8): 2136–41.
10. Mayo O. Early research on human genetics using the twin method: who really invented the method? *Twin Res Hum Genet.* 2009; 12(3): 237-45.
11. "Weinberg, Wilhelm." *Complete Dictionary of Scientific Biography.* 2008. Descarregat el 10 de juny de 2011 de: Encyclopedia.com: <http://www.encyclopedia.com/doc/1G2-2830904592.html>
12. Fellman J, Eriksson AW. Weinberg's differential rule reconsidered. *Hum Biol.* 2006; 78(3): 253-75.
13. James WH. The validity of Weinberg's Differential Rule. *Twin Res Hum Genet.* 2007; 10(5): 771-2.
14. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Mathews TJ, Osterman MJK. Births: Final data for 2008. *National Vital Statistics Reports.* Volume 59, number 1. 2010. Disponible a: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr59/nvsr59_01.pdf
15. Bréart G, Barros H, Wagener Y, Prati S. Characteristics of the childbearing population in Europe. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 111(Suppl 1): S45-52.
16. Zeitlin J, Mohangoo A, coordinators. European perinatal health report 2008 (Data from 2004). Disponible a: <http://www.europeristat.com/images/doc/EPHR/european-perinatal-health-report.pdf>
17. Hellin D. Die Ursache der Multiparität der Uniparen Tiere überhaupt und der Zwillingsschwangerschaft beim Menschen. München: Seitz and Schauer; 1895.
18. Zeleny CL. The relative numbers of twins and triplets. *Science.* 1921; 53: 262-3.
19. Fellman J, Eriksson AW. Statistical analyses of Hellin's law. *Twin Res Human Genet.* 2009; 12(2): 191–200.
20. Mosuro AA, Agyapong AN, Opoku-Fofie M, Deen S. Twinning rates in Ghana. *Twin Res.* 2001; 4(4): 238-41.
21. Onah HE, Ugwu GO. Trends in the twinning rate in Enugu, Nigeria. *J Obstet Gynaecol.* 2008; 28(6): 590-592.
22. Leroy F, Olaleye-Oruene T, Koeppen-Schomerus G, Bryan E. Yoruba customs and beliefs pertaining to twins. *Twin Res.* 2002; 5(2): 132-6.

23. Imaizumi Y. Twinning rates in Japan 1951-1990. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*. 1992; 41(2-3): 165-75.
24. Imaizumi Y. A comparative study of zygotic twinning and triplet rates in eight countries, 1972–1999. *J Biosoc Sci*. 2003; 35: 287–302.
25. National Center for Health Statistics. Summary report: Final natality statistics, 1971. *Monthly vital statistics report*. 1974; 23 (3 Suppl 3): 1-16.
26. National Center for Health Statistics. Advance report: Final natality statistics, 1974. *Monthly vital statistics report*. 1976; 24 (11 Suppl 2): 1-15.
27. National Center for Health Statistics. Advance report: Final natality statistics, 1977. *Monthly vital statistics report*. 1979; 27 (11 Suppl): 1-27.
28. National Center for Health Statistics. Advance report of final natality statistics, 1980. *Monthly vital statistics report*. 1982; 31 (8 Suppl): 1-40.
29. Nylander PP. The factors that influence twinning rates. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*. 1981; 30(3): 189-202.
30. Soma H, Takayama M, Kiyokawa T, Akaeda T, Tokoro K. Serum godadotropin levels in Japanese women. *Obstet Gynecol*. 1975; 46(3): 311-2.
31. Hoekstra C, Zhao ZZ, Lambalk CB, Willemsen G, Martin NG, Boomsma DI, Montgomery GW. Dizygotic twinning. *Hum Reprod Update*. 2008; 14(1): 37-47.
32. Montgomery GW, Zhao ZZ, Marsh AJ, Mayne R, Treloar SA, James M, Martin NG, Boomsma DI, Duffy DL. A deletion mutation in GDF9 in sisters with spontaneous DZ twins. *Twin Res*. 2004; 7: 548–55.
33. Bønnelykke B. Maternal age and parity as predictors of human twinning. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*. 1990; 39(3): 329-34.
34. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, Mathews TJ. Births: Final data for 2006. *National Vital Statistics Reports*. Volume 57, number 7. 2009. Disponible a:
http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr57/nvsr57_07.pdf
35. Office for National Statistics. Births: maternities with multiple births: age of mother, 1938 to 2004, all maternities. London: ONS; 2006. Disponible a:
<http://www.statistics.gov.uk/statbase/xsdataset.asp?vlnk=4208&B3.x=52&B3.y=13&B3=View+Dataset>
36. Office for National Statistics. Births: maternities with multiple births: rates per 1,000 maternities, age of mother, 1938-2004, all maternities. London: ONS; 2006. Disponible a:
<http://www.statistics.gov.uk/statbase/xsdataset.asp?vlnk=4306&B3.x=42&B3.y=12&B3=View+Dataset>
37. Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet*. 2005; 365(9473): 1807-16.
38. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Multiple pregnancy associated with infertility therapy. *Fertil Steril*. 2006; 86(Suppl 4): S106-10.
39. Adamson GD, de Mouzon J, Lancaster P, Nygren KG, Sullivan E, Zegers-Hochschild F. World collaborative report on in vitro fertilization, 2000. *Fertil Steril*. 2006;85:1586-622.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Assisted reproductive technology surveillance-United States 2006. *MMWR*. 2009; 58(SS5): 1-28.
41. Nyboe Andersen A, Goossens V, Bhattacharya S, Ferraretti AP, Kupka MS, de Mouzon J, Nygren KG; European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE: ESHRE. The European IVF Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod*. 2009; 24(6): 1267-87.

-
42. Brindsen PR. Controlling the high order multiple birth rate: the European perspective. *Reprod Biomed Online*. 2003; 6: 339-44.
43. JOINT SOGC-CFAS. Guidelines for the number of embryos to transfer following in vitro fertilization No. 182, September 2006. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008; 102(2): 203-16.
44. Karlstrom PO, Bergh C. Reducing the number of embryos transferred in Sweden and impact on delivery and multiple birth rates. *Hum Reprod*. 2007; 22: 2202-7.
45. Bønnelykke B, Olsen J, Nielsen J. Coital frequency and twinning. *J Biosoc Sci*. 1990; 22(2): 191-6.
46. Bønnelykke B. Menstrual characteristics of mothers of twins. *J Biosoc Sci*. 1989; 21(3): 329-34.
47. Bønnelykke B. Social class and human twinning. *J Biosoc Sci*. 1990; 22(3): 381-6.
48. Olsen J, Bønnelykke B, Nielsen J. Tobacco smoking and twinning. *Acta Med Scand*. 1988; 224(5): 491-4.
49. Bønnelykke B, Sjøgaard J, Nielsen J. Seasonality in twin birth rates, Denmark, 1936-84. *J Epidemiol Community Health*. 1987; 41(4): 338-43.
50. Eriksson AW, Fellman J. Seasonal variation of livebirths, stillbirths, extramarital births and twin maternities in Switzerland. *Twin Res*. 2000; 3(4): 189-201.
51. Källén K. Maternal smoking and twinning. *Twin Res*. 1998; 1(4): 206-11.
52. Hoekstra C, Willemsen G, van Beijsterveldt CE, Lambalk CB, Montgomery GW, Boomsma DI. Body composition, smoking, and spontaneous dizygotic twinning. *Fertil Steril*. 2010; 93(3): 885-93.
53. Muggli EE, Halliday JL. Folic acid and risk of twinning: a systematic review of the recent literature, July 1994 to July 2006. *Med J Aust*. 2007; 186(5): 243-8.
54. Basso O, Nohr EA, Christensen K, Olsen J. Risk of twinning as a function of maternal height and body mass index. *JAMA* 2004; 291: 1564-6.
55. Hall JG. Twinning. *Lancet*. 2003; 362: 735-43.
56. Endres L, Wilkins I. Epidemiology and biology of multiple gestations. *Clin Perinatol*. 2005; 32: 301-14.
57. US National Library of Medicine. Genetics Home Reference [lloc a Internet]. X-chromosome inactivation [actualitzat 6 Juny 2011, citat 12 Juny 2011]. Disponible a: <http://ghr.nlm.nih.gov/glossary=xchromosomeinactivation>
58. Boklage CE. Survival probability of human conceptions from fertilization to term [resum]. *Int J Fertil*. 1990; 35(2): 75, 79-80, 81-94.
59. Pinborg A, Lidgaard O, la Cour Freiesleben N, Andersen AN. Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod*. 2005; 20(10): 2821-9. Epub 2005 Jun 24.
60. Anand D, Platt MJ, Pharoah PO. Vanishing twin: a possible cause of cerebral impairment. *Twin Res Hum Genet*. 2007; 10: 202-9.
61. Boklage CE. Traces of embryogenesis are the same in monozygotic and dizygotic twins: not compatible with double ovulation. *Hum Reprod*. 2009; 24(6): 1255-66.
62. Blickstein I. Monochorionicity in perspective. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006; 27: 235-8.
63. Blickstein I, Keith LG. On the possible cause for monozygotic twinning: Lessons from the 9-banded armadillo and from assisted reproduction. *Twin Res Hum Genet*. 2007; 10(2): 394-9.
64. Weber MA, Sebire NJ. Genetics and developmental pathology of twinning. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010; 15: 313-8.

65. Dafoe AR. Further history of the care and feeding of the Dionne Quintuplets. *Can Med Assoc J.* 1936; 34(1): 26-32.
66. MacArthur JW. Genetics of quintuplets: I. Diagnosis of the Dionne quintuplets as a monozygotic set. *J Hered.* 1938; 29: 323-29.
67. Lloc a Internet: http://en.wikipedia.org/wiki/Nine-banded_armadillo.
68. Abba AM, Superina M. *Dasybus novemcinctus*. A: International Union for Conservation of Nature and Natural Resources (IUCN). 2010. IUCN Red List of Threatened Species. Versió 2010.4. [actualitzat 2009; descarregat el 12 de març de 2011]. Disponible a: <http://www.iucnredlist.org/apps/redlist/details/6290/0>
69. Lloc a Internet: http://shelledy.mesa.k12.co.us/staff/computerlab/ColoradoLifeZones_Plains_Mammals.html
70. Souter VL, Kapur RP, Nyholt DR, Skogerboe K, Myerson D, Ton CC, Opheim KE, Easterling TR, Shields LE, Montgomery GW, Glass IA. A report of dizygous monochorionic twins. *N Engl J Med.* 2003; 349(2): 154-8.
71. Corsello G, Piro E. The world of twins: an update. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23(S3): 59-62.
72. Bajoria R, Wigglesworth J, Fisk NM. Angioarchitecture of monochorionic placentas in relation to the twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172(3): 856-63.
73. 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(2): 417-26.
74. De Paepe ME, DeKoninck P, Friedman RM. Vascular distribution patterns in monochorionic twin placentas. *Placenta.* 2005; 26(6): 471-5.
75. Bajoria R. Abundant vascular anastomoses in monoamniotic versus diamniotic monochorionic placentas. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179(3 Pt 1): 788-93.
76. 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(2): 417-26.
77. 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(1): 62-5. Epub 2008 Nov 17.
78. 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(4): 753-8.
79. van Gemert MJ, Major AL, Scherjon SA. Placental anatomy, fetal demise and therapeutic intervention in monochorionic twins and the transfusion syndrome: new hypotheses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998; 78(1): 53-62.
80. Sebire NJ, Talbert D, Fisk NM. Twin-to-twin transfusion syndrome results from dynamic asymmetrical reduction in placental anastomoses: a hypothesis. *Placenta.* 2001; 22: 383-91.
81. WAPM Consensus Group on Twin-to-Twin Transfusion, Baschat A, Chmait RH, Deprest J, Gratacós E, Hecher K, Kontopoulos E, Quintero R, Skupski DW, Valsky DV, Ville Y. Twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS). *J Perinat Med.* 2011;39(2):107-12.
82. Denbow ML, Fisk NM. The consequences of monochorionic placentation. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1998; 12(1): 37-51.
83. Quintero RA. Twin-twin transfusion syndrome. *Clin Perinatol.* 2003; 30(3): 591-600.

84. Jain V, Fisk NM. The twin-twin transfusion syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2004; 47(1): 181-202.
85. Blickstein I. The twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol.* 1990; 76(4): 714-22.
86. Fisk NM, Duncombe GJ, Sullivan MH. The basic and clinical science of twin-twin transfusion syndrome. *Placenta.* 2009; 30(5): 379-90. Epub 2009 Mar 17.
87. 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, Rychik J, Sandberg PL, Seri I, Simon E, Simpson LL, Yedigiarova 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(4): 396.e1-9.
88. 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;156:629-63.
89. Mahieu-Caputo D, Muller F, Joly D, Gubler MC, Lebidois J, Fermont L, Dumez Y, Dommergues M. Pathogenesis of twin-twin transfusion syndrome: the renin-angiotensin system hypothesis. *Fetal Diagn Ther.* 2001; 16(4): 241-4.
90. Bajoria R, Ward S, Sooranna SR. Influence of vasopressin in the pathogenesis of oligohydramnios-polyhydramnios in monochorionic twins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 113(1): 49-55.
91. Bajoria R, Ward S, Sooranna SR. Atrial natriuretic peptide mediated polyuria: pathogenesis of polyhydramnios in the recipient twin of twin-twin transfusion syndrome. *Placenta.* 2001; 22(8-9): 716-24.
92. Bajoria R, Sullivan M, Fisk NM. Endothelin concentrations in monochorionic twins with severe twin-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod.* 1999; 14(6): 1614-8.
93. Habli M, Lim FY, Crombleholme T. Twin-to-twin transfusion syndrome: a comprehensive update. *Clin Perinatol.* 2009; 36(2): 391-416.
94. Rausen AR, Seki M, Strauss I. Twin transfusion syndrome. A review of 19 cases studied at one institution. *J Pediatr.* 1965; 66: 613-28.
95. Tan KL, Tan R, Tan SH, Tan AM. The twin transfusion syndrome. Clinical observations on 35 affected pairs. *Clin Pediatr (Phila).* 1979; 18(2): 111-4.
96. Berger HM, de Waard F, Molenaar Y. A case of twin-to-twin transfusion in 1617. *Lancet.* 2000; 356(9232): 847-8.
97. Danskin FH, Neilson JP. Twin-to-twin transfusion syndrome: what are appropriate diagnostic criteria? *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161(2): 365-9.
98. Fisk NM, Borrell A, Hubinont C, Tannirandorn Y, Nicolini U, Rodeck CH. Fetofetal transfusion syndrome: do the neonatal criteria apply in utero? *Arch Dis Child.* 1990; 65(7 Spec No): 657-61.
99. Seng YC, Rajadurai VS. Twin-twin transfusion syndrome: a five year review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000; 83(3): F168-70.
100. Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod.* 2000; 15(9): 2008-10.
101. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 1999; 19(8 Pt 1): 550-5.
102. 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(6): 1257-65.

103. 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(7): 537-44. Epub 2009 Mar 12.
104. 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(4): 392.e1-8.
105. 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(10): 1105-8. Epub 2008 Jun 16.
106. Gembruch U, Viski S, Bagamery K, Berg C, Germer U. Twin reversed arterial perfusion sequence in twin-to-twin transfusion syndrome after the death of the donor co-twin in the second trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 17(2): 153-6.
107. Roberts D, Gates S, Kilby M, Neilson JP. Interventions for twin-twin transfusion syndrome: a Cochrane review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31(6): 701-11.
108. Molina S, Papanna R, Moise KJ Jr, Johnson A. Management of Stage I twin-to-twin transfusion syndrome: an international survey. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 36(1): 42-7.
109. 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(6): 1257-65.
110. Dickinson JE, Evans SF. The progression of disease stage in twin-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004; 16(2): 95-101.
111. O'Donoghue K, Cartwright E, Galea P, Fisk NM. Stage I twin-twin transfusion syndrome: rates of progression and regression in relation to outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30(7): 958-64.
112. Wagner MM, Lopriore E, Klumper FJ, Oepkes D, Vandenbussche FP, Middeldorp JM. Short- and long-term outcome in stage 1 twin-to-twin transfusion syndrome treated with laser surgery compared with conservative management. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201(3): 286.e1-6.
113. 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(1): 48-51.
114. Jauniaux E, Holmes A, Hyett J, Yates R, Rodeck C. Rapid and radical amniodrainage in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn.* 2001; 21(6): 471-6.
115. Mari G, Roberts A, Detti L, Kovanci E, Stefos T, Bahado-Singh RO, Deter RL, Fisk NM. Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: results of the International Amnioreduction Registry. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 185(3): 708-15.
116. Moise KJ Jr, Dorman K, Lamvu G, Saade GR, Fisk NM, Dickinson JE, Wilson RD, Gagnon A, Belfort MA, O'Shaughnessy RO, Chitkara U, Hassan SS, Johnson A, Sciscione A, Skupski D. A randomized trial of amnioreduction versus septostomy in the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193(3 Pt 1): 701-7. Erratum in: *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Dec;193(6):2183.
117. Moise KJ Jr, Johnson A. Management of twin-twin transfusion syndrome. A: Levine D, Wilkins-Haug L, editors. *UpToDate.* Waltham: UpToDate, 2012.
118. Wittmann BK, Farquharson DF, Thomas WD, Baldwin VJ, Wadsworth LD. The role of feticide in the management of severe twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 155(5): 1023-6.
119. Lewi L, Gratacós E, Ortibus E, Van Schoubroeck D, Carreras E, Higuera T, Perapoch J, Deprest J. Pregnancy and infant outcome of 80 consecutive cord coagulations in complicated monochorionic multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194(3): 782-9.

120. 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(6): 1046-53.
121. De Lia JE, Kuhlmann RS, Harstad TW, Cruikshank DP. Fetoscopic laser ablation of placental vessels in severe previable twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172(4 Pt 1): 1202-8; discussion 1208-11.
122. Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaides K. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med.* 1995; 332(4): 224-7.
123. Ville Y, Hecher K, Gagnon A, Sebire N, Hyett J, Nicolaides K. Endoscopic laser coagulation in the management of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105(4): 446-53.
124. 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(1): 61-7.
125. 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(3 Pt 1): 717-24.
126. 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; 92(1): 135-9.
127. 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(2): 136-44.
128. 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, Rychik J, Sandberg PL, Seri I, Simon E, Simpson LL, Yedigaraova 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(4): 396.e1-9.
129. 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(2): 147-52.
130. Quintero RA, Comas C, Bornick PW, Allen MH, Kruger M. Selective versus non-selective laser photocoagulation of placental vessels in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; 16(3): 230-6.
131. Quintero RA, Ishii K, Chmait RH, Bornick PW, Allen MH, Kontopoulos EV. Sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007; 20(10): 763-8.
132. Habli M, Bombrys A, Lewis D, Lim FY, Polzin W, Maxwell R, Crombleholme T. Incidence of complications in twin-twin transfusion syndrome after selective fetoscopic laser photocoagulation: a single-center experience. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201(4): 417.e1-7.
133. 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(3 Pt 2): 1110-6.
134. 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(3): 796-803.
135. Morris R, Selman T, Harbidge A, Martin W, Kilby M. 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: 1350-7.
136. Gratacós E, Deprest J. Current experience with fetoscopy and the Eurofoetus registry for fetoscopic procedures. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;92(1):151-9.

137. Salomon LJ, Ortqvist L, Aegerter P, Bussières 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(5): 444.e1-7.
138. Sebire NJ, D'Ercole C, Soares W, Nayar R, Nicolaides KH. Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1998; 91(1): 82-5.
139. Russell Z, Quintero RA, Kontopoulos EV. Intrauterine growth restriction in monochorionic twins. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007; 12(6): 439-49.
140. 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(6): 917-24.
141. 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(6): 342-8.
142. Chang YL, Chang SD, Chao AS, Hsieh PC, Wang CN, Wang TH. Clinical outcome and placental territory *ratio* of monochorionic twin pregnancies and selective intrauterine growth restriction with different types of umbilical artery Doppler. *Prenat Diagn.* 2009; 29(3): 253-6.
143. 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(1): 22-6.
144. Gratacós E, Lewi L, Muñoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez JM, Carreras E, Deprest J. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30(1): 28-34.
145. Muñoz-Abellana B, Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Ferrer Q, Acosta-Rojas R, Cabero L, Gratacós E. Hypertrophic cardiomyopathy-like changes in monochorionic twin pregnancies with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent/reversed end-diastolic flow in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30(7): 977-82.
146. Lopriore E, Slaghekke F, Vandebussche FP, Middeldorp JM, Walther FJ, Oepkes D. Cerebral injury in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and/or birthweight discordance. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(6): 628.e1-5.
147. Ishii K, Murakoshi T, Takahashi Y, Shinno T, Matsushita M, Naruse H, Torii Y, Sumie M, Nakata M. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery Doppler under expectant management. *Fetal Diagn Ther.* 2009; 26(3): 157-61.
148. 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(3): 689-96.
149. Gratacós E, Carreras E, Becker J, Lewi L, Enríquez G, Perapoch J, Higuera T, Cabero L, Deprest J. Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 24(2): 159-63.
150. Gratacós E, Antolin E, Lewi L, Martínez JM, Hernandez-Andrade E, Acosta-Rojas R, Enríquez G, Cabero L, Deprest J. Monochorionic 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(6): 669-75.
151. Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, Hashmi N, Harman C. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33(1): 44-50.
152. Monset-Couchard M, de Bethmann O, Relier JP. Long term outcome of small *versus* appropriate size for gestational age co-twins/triplets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89(4): F310-4.

153. Lopriore E, Oepkes D. Fetal and neonatal haematological complications in monochorionic twins. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008; 13(4): 231-8.
154. 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(9): 844-50.
155. Honma Y, Minakami H, Eguchi Y, Uchida A, Izumi A, Sato I. Relation between hemoglobin discordance and adverse outcome in monochorionic twins. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999; 78(3): 207-11.
156. Uotila J, Tammela O. Acute intrapartum fetoplacental transfusion in monochorionic twin pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999; 94(5 Pt 2): 819-21.
157. Mori H, Mori K, Kojima Y, Ohkuchi A, Funamoto H, Minakami H, Sato I, Nakano T. Neonatal nucleated red blood cell counts in twins. *J Perinat Med.* 2001; 29(2): 144-50.
158. Carroll SG, McLennan A, Maxwell DJ. Fetal hemoglobin changes in the twin oligohydramnios-polyhydramnios sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997; 9(6): 398-402.
159. Bajoria R, Ward S, Sooranna SR. Erythropoietin in monochorionic twin pregnancies in relation to twin-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod.* 2001; 16(3): 574-80.
160. Lemery DR, Santolaya-Forgas J, Serre AF, Besse GH, Jacquelin B. Fetal serum erythropoietin in twin pregnancies with discordant growth. A clue for the prenatal diagnosis of monochorionic twins with vascular communications. *Fetal Diagn Ther.* 1995; 10(2): 86-91.
161. Bajoria R, Lazda EJ, Ward S, Sooranna SR. Iron metabolism in monochorionic twin pregnancies in relation to twin-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod.* 2001; 16(3): 567-73.
162. Lopriore E, Middeldorp JM, Oepkes D, Kanhai HH, Walther FJ, Vandenbussche FPHA. Twin anemia-polycythemia sequence in two monochorionic twin pairs without oligo-polyhydramnios sequence. *Placenta.* 2007; 28: 47-51.
163. Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, Done 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: 514-8.
164. 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(1): 66.e1-e4.
165. 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.
166. 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(4): 417.e1-7.
167. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Pasmán SA, Middeldorp JM, Klumper FJ, Walther FJ, Vandenbussche FPHA, Lopriore E. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2010; 27: 181-190.
168. Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FRHA, Walther FJ. Hematological characteristics in neonates with twin anemia-polycythemia sequence (TAPS). *Prenat Diagn.* 2010; 30: 251-5.
169. Fratelli N, Prefumo F, Zambolo C, Zanardini C, Fichera A, Frusca T. Conservative management in a case of iatrogenic twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 39(5): 597-8.
170. Lopriore E, Slaghekke F, Kersbergen K, de Vries L, Drogtop A, Middeldorp J, Oepkes D, Benders M. Severe cerebral injury in a recipient with twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Nov 5. doi: 10.1002/uog.12337.

171. Doreum A, Nesheim BI. Monochorionic monoamniotic twins-the most precarious of twin pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1991; 70: 381-3.
172. 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(1): 62-5.
173. Bajoria R. Abundant vascular anastomoses in monoamniotic *versus* diamniotic monochorionic placentas. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179(3 Pt 1): 788-93.
174. Roque H, Lockwood AJ. Monoamniotic twin pregnancy. A: Ramin SM, editor. *UpToDate.* Waltham: UpToDate, 2012.
175. Lopriore E, Van den Wijngaard JP, Paskan SA, Oepkes D, Walther FJ, Van Gemert MJ, Vandenbussche FP. Quantification of feto-fetal transfusion rate through a single placental arterio-venous anastomosis in a monochorionic twin pregnancy. *Placenta.* 2009; 30(3): 223-5.
176. Hack KE, Derks JB, Schaap AH, Lopriore E, Elias SG, Arabin B, Eggink AJ, Sollie KM, Mol BW, Duvekot HJ, Willekes C, Go AT, Koopman-Esseboom C, Vandenbussche FP, Visser GH. Perinatal outcome of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2009; 113(2 Pt 1): 353-60.
177. Dias T, Mahsud-Dornan S, Bhide A, Papageorghiou AT, Thilaganathan B. Cord entanglement and perinatal outcome in monoamniotic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 35(2): 201-4.
178. Roqué H, Gillen-Goldstein J, Funai E, Young BK, Lockwood CJ. Perinatal outcomes in monoamniotic gestations. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003; 13(6): 414-21.
179. Heyborne KD, Porreco RP, Garite TJ, Phair K, Abril D; Obstetrix/Pediatric Research Study Group. Improved perinatal survival of monoamniotic twins with intensive inpatient monitoring. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192(1): 96-101.
180. Rodis JF, McIlveen PF, Egan JF, Borgida AF, Turner GW, Campbell WA. Monoamniotic twins: improved perinatal survival with accurate prenatal diagnosis and antenatal fetal surveillance. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177(5): 1046-9.
181. 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(5): 432-5.
182. Kaufman MH. The embryology of conjoined twins. *Childs Nerv Syst.* 2004; 20(8-9): 508-25.
183. Lloc a Internet: <http://www.geograph.org.uk/photo/2106642>.
184. Spitz L. Conjoined twins. *Prenat Diagn.* 2005; 25(9): 814-9.
185. Mutchinick OM, Luna-Muñoz L, Amar E, Bakker MK, Clementi M, Cocchi G, da Graça Dutra M, Feldkamp ML, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry B, Marengo LK, Martínez-Frías ML, Mastroiacovo P, Métneki J, Morgan M, Pierini A, Rissman A, Ritvanen A, Scarano G, Siffel C, Szabova E, Arteaga-Vázquez J. Conjoined twins: a worldwide collaborative epidemiological study of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011 15; 157C(4): 274-87.
186. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Mendioroz J, Rodríguez-Pinilla E, Blanco M, Egüés J, Félix V, García A, Huertas H, Nieto C, López JA, López S, Paisán L, Rosa A, Vázquez MS. Epidemiological and clinical analysis of a consecutive series of conjoined twins in Spain. *J Pediatr Surg.* 2009; 44(4): 811-20.
187. Mackenzie TC, Crombleholme TM, Johnson MP, Schnaufer L, Flake AW, Hedrick HL, Howell LJ, Adzick NS. The natural history of prenatally diagnosed conjoined twins. *J Pediatr Surg.* 2002; 37(3): 303-9.
188. Atkinson L. Ethics and conjoined twins. *Childs Nerv Syst.* 2004; 20(8-9): 504-7.

189. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Single twin demise: consequence for survivors. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010; 15(6): 319-26.
190. Barigye O, Pasquini L, Galea P, Chambers H, Chappell L, Fisk NM. High risk of unexpected late fetal death in monozygotic twins despite intensive ultrasound surveillance: a cohort study. *PLoS Med.* 2005; 2(6): e172.
191. Fusi L, McParland P, Fisk N, Nicolini U, Wigglesworth J. Acute twin-twin transfusion: a possible mechanism for brain-damaged survivors after intrauterine death of the monozygotic twin. *Obstet Gynecol.* 1991; 78(3 Pt 2): 517-20.
192. Bajoria R, Wee LY, Anwar S, Ward S. Outcome of twin pregnancies complicated by single intrauterine death in relation to vascular anatomy of the monozygotic placenta. *Hum Reprod.* 1999; 14(8): 2124-30.
193. de Laveaucoupet J, Ciorascu R, Lacaze T, Roset F, Musset D, Labrune M. Hepatic and cerebral infarction in the survivor after the in utero death of a co-twin: sonographic pattern. *Pediatr Radiol.* 1995; 25(3): 211-3.
194. Anderson RL, Golbus MS, Curry CJ, Callen PW, Hastrup WH. Central nervous system damage and other anomalies in surviving fetus following second trimester antenatal death of co-twin. Report of four cases and literature review. *Prenat Diagn.* 1990; 10(8): 513-8.
195. Karageyim Karsidag AY, Kars B, Dansuk R, Api O, Unal O, Turan MC, Goynumer G. Brain damage to the survivor within 30 min of co-twin demise in monozygotic twins. *Fetal Diagn Ther.* 2005; 20(2): 91-5.
196. Chen CP, Lin SP, Chiu NC. Microcephaly with dysgenesis of corpus callosum and colpocephaly in the survivor after the first-trimester death of a monozygotic co-twin. *Prenat Diagn.* 2002; 22(7): 634-6.
197. Szymonowicz W, Preston H, Yu VY. The surviving monozygotic twin. *Arch Dis Child.* 1986; 61(5): 454-8.
198. Pharoah PO, Adi Y. Consequences of in-utero death in a twin pregnancy. *Lancet.* 2000; 355(9215): 1597-602.
199. Pharoah PO. Cerebral palsy in the surviving twin associated with infant death of the co-twin. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001; 84(2): F111-6.
200. Glinianaia SV, Pharoah PO, Wright C, Rankin JM; Northern Region Perinatal Mortality Survey Steering Group. Fetal or infant death in twin pregnancy: neurodevelopmental consequence for the survivor. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 86(1): F9-15.
201. Ong SS, Zamora J, Khan KS, Kilby MD. Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. *BJOG.* 2006; 113: 992-8.
202. Kiely JL. The epidemiology of perinatal mortality in multiple births. *Bull N Y Acad Med.* 1990; 66(6): 618-37.
203. Kilpatrick SJ, Jackson R, Croughan-Minihane MS. Perinatal mortality in twins and singletons matched for gestational age at delivery at ≥ 30 weeks. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174(1 Pt 1): 66-71.
204. Alexander GR, Slay Wingate M, Salihu H, Kirby RS. Fetal and neonatal mortality risks of multiple births. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005; 32(1): 1-16, vii.
205. Ray B, Platt MP. Mortality of twin and singleton livebirths under 30 weeks' gestation: a population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009; 94(2): F140-3.
206. Garg P, Abdel-Latif ME, Bolisetty S, Bajuk B, Vincent T, Lui K. Perinatal characteristics and outcome of preterm singleton, twin and triplet infants in NSW and the ACT, Australia (1994-2005). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010; 95(1): F20-4.
207. Shinwell ES, Blickstein I, Lusky A, Reichman B, in collaboration with the ISRAEL Neonatal Network. Excess mortality risk in very low birth weight triplets: a national, population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88: F36-40.
208. Donovan EF, Ehrenkrantz RA, Shankaran S, Stevenson DK, Wright LL, Younes N, Fanaroff AA, Korones SB, Stoll BJ, Tyson JE, Bauer CR, Lemons JA, Oh W, Papile LA. Outcomes of very low birth weight twins cared for in the

National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network's intensive care units. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179: 742–9.

209. Petit N, Cammu H, Martens G, Papiernik E. Perinatal outcome of twins compared to singletons of the same gestational age: a case-control study. *Twin Res Hum Genet.* 2011; 14(1): 88-93.

210. Rossi AC, D'Addario V. Neonatal outcomes of assisted and naturally conceived twins: systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med.* 2011; 39(5): 489-93.

211. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2004; 328(7434): 261.

212. Bejar R, Vigliocco G, Gramajo H, Solana C, Benirschke K, Berry C, Coen R, Resnik R. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. II. Multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 162(5): 1230-6.

213. Ulfing N, Nickel J, Saretzki U. Alterations in myelin formation in fetal brains of twins. *Pediatr Neurol.* 1998; 19(4): 287-93.

214. Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. 1. *N Engl J Med.* 1973; 288(24): 1276-84.

215. Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. 2. *N Engl J Med.* 1973; 288(25): 1329-36.

216. Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104: 1203–7.

217. Ortibus E, Lopriore E, Deprest J, Vandebussche 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(5): 494.e1-8.

218. Hatkar PA, Bhide AG. Perinatal outcome of twins in relation to chorionicity. *J Postgrad Med.* 1999; 45(2): 33-7.

219. Minakami H, Honma Y, Matsubara S, Uchida A, Shiraishi H, Sato I. Effects of placental chorionicity on outcome in twin pregnancies. A cohort study. *J Reprod Med.* 1999; 44(7): 595-600.

220. Dubé J, Dodds L, Armson BA. Does chorionicity or zygosity predict adverse perinatal outcomes in twins? *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186(3): 579-83.

221. Adegbite AL, Castille S, Ward S, Bajoria R. Prevalence of cranial scan abnormalities in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 119(1): 47-55.

222. Ferreira I, Laureano C, Branco M, Nordeste A, Fonseca M, Pinheiro A, Silva MI, Almeida MC. Corionicidade e complicações perinatais. *Acta Med Port.* 2005; 18(3): 183-8.

223. Acosta-Rojas R, Becker J, Muñoz-Abellana B, Ruiz C, Carreras E, Gratacós E; Catalunya and Balears Monochorionic Network. Twin chorionicity and the risk of adverse perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007; 96(2): 98-102.

224. 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(1): 58-67.

225. Oldenburg A, Rode L, Bødker 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(1): 69-74.

226. 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: 171-6.

227. Dickinson JE, Evans SF. Obstetric and perinatal outcomes from the Australian and New Zealand Twin-Twin Transfusion Syndrome Registry. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182(3): 706-12.

228. 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.
229. Mari G, Roberts A, Detti L, Kovanci E, Stefos T, Bahado-Singh RO, Deter RL, Fisk NM. Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: results of the International Amnioreduction Registry. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 185(3): 708-15.
230. Haverkamp F, Lex C, Hanish C, Fahnenstich H, Zerres K. Neurodevelopmental risks in twin-to-twin transfusion syndrome: preliminary findings. *Eur J Pediatr Neurol.* 2001; 5: 21-7.
231. Sutcliffe AG, Sebire NJ, Pigott AJ, Taylor B, Edwards PR, Nicolaidis KH. Outcome for children born after in utero laser ablation therapy for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *BJOG.* 2001; 108(12): 1246-50.
232. Lopriore E, Nagel HT, Vandenbussche FP, Walther FJ. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189(5): 1314-9.
233. Duncombe GJ, Dickinson JE, Evans SF. Perinatal characteristics and outcomes of pregnancies complicated by twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol.* 2003; 101(6): 1190-6.
234. Frusca T, Soregaroli M, Fichera A, Taddei F, Villani P, Accorsi P, 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.
235. Lopriore E, Sueters M, Middeldorp JM, Oepkes D, Vandenbussche FP, Walther FJ. Neonatal outcome in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser occlusion of vascular anastomoses. *J Pediatr.* 2005; 147(5): 597-602.
236. 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: 63-8.
237. 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(3 Pt 2): 1110-6.
238. Huber A, Diehl W, Zikulnig L, Bregenzer T, Hackelöer BJ, Hecher K. Perinatal outcome in monochorionic twin pregnancies complicated by amniotic fluid discordance without severe twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27(1): 48-52.
239. Middeldorp JM, Sueters M, Lopriore E, Klumper FJ, Oepkes D, Devlieger R, Kanhai HH, Vandenbussche FP. Fetoscopic laser surgery in 100 pregnancies with severe twin-to-twin transfusion syndrome in the Netherlands. *Fetal Diagn Ther.* 2007; 22(3): 190-4.
240. Quintero RA, Ishii K, Chmait RH, Bornick PW, Allen MH, Kontopoulos EV. Sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007; 20(10): 763-8.
241. 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.
242. Hikino S, Ohga S, Kanda T, Nakashima T, Yamamoto J, Nakayama H, Nakano H, Hara T. Long-term outcome of infants with twin-to-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther.* 2007; 22: 68-74.
243. Lenclen R, Paupe A, Ciarlo G, et al. Neonatal outcome in preterm monochorionic twins with twin-to-twin transfusion syndrome after intrauterine treatment with amnioreduction or fetoscopic laser surgery: comparison with dichorionic twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: 450.e1-450.e7.
244. 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(2 Pt 1): 361-6.

245. Cincotta RB, Gray PH, Gardener G, Soong B, Chan FY. Selective fetoscopic laser ablation in 100 consecutive pregnancies with severe twin-twin transfusion syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009; 49(1): 22-7.
246. Morris RK, Selman TJ, Harbidge A, Martin WI, 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(11): 1350-7.
247. 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.e1-6.
248. Simpson LL, Marx GR, Elkadry EA, D'Alton ME. Cardiac dysfunction in twin-twin transfusion syndrome: a prospective, longitudinal study. *Obstet Gynecol.* 1998; 92(4 Pt 1): 557-62.
249. 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(4): 1056-62.
250. Loughheed J, Sinclair BG, Fung Kee Fung K, Bigras JL, Ryan G, Smallhorn JF, Hornberger LK. Acquired right ventricular outflow tract obstruction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38(5): 1533-8.
251. 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(3): 271-7.
252. 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(3): 892-902.
253. Herberg U, Gross W, Bartmann P, Banek CS, Hecher K, Breuer J. Long term cardiac follow up of severe twin to twin transfusion syndrome after intrauterine laser coagulation. *Heart.* 2006; 92(1): 95-100.
254. Moon-Grady AJ, Rand L, Lemley B, Gosnell K, Hornberger LK, Lee H. Effect of selective fetoscopic laser photocoagulation therapy for twin-twin transfusion syndrome on pulmonary valve pathology in recipient twins. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37(1): 27-33.
255. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ.* 1990; 301: 1111.
256. 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(14): 1906-11.
257. Gardiner HM, Brodzki J, Marsal K. Ventriculo-vascular physiology of the growth restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18: 47-53.
258. Ishimatsu J, Yoshimura O, Manabe A, Matsuzaki T, Tanabe R, Hamada T. Ultrasonography and Doppler studies in twin-to-twin transfusion syndrome. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol.* 1992; 18(4): 325-31.
259. Achiron R, Rabinovitz R, Abouafia Y, Diamant Y, Glaser J. Intrauterine assessment of high-output cardiac failure with spontaneous remission of hydrops fetalis in twin-twin transfusion syndrome: use of two-dimensional echocardiography, Doppler ultrasound, and color flow mapping. *J Clin Ultrasound.* 1992; 20(4): 271-7.
260. Tolosa JE, Zoppini C, Ludomirsky A, Bhutani V, Weil SR, Huhta JC. Fetal hypertension and cardiac hypertrophy in the discordant twin syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168(1): 292.
261. Zosmer N, Bajoria R, Weiner E, Rigby M, Vaughan J, Fisk NM. Clinical and echographic features of in utero cardiac dysfunction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *Br Heart J.* 1994; 72(1): 74-9.
262. Betrián Blasco P, Girona Comas J, Albert Brotons DC. Transfusión fetofetal y complicaciones cardiovasculares. *An Pediatr (Barc).* 2005; 63(6): 551-4.

263. Eidem BW. Cardiovascular sequelae of fetal twin-to-twin transfusion syndrome: an echocardiographic perspective. *Tex Heart Inst J*. 1999; 26(2): 152-3.
264. Nizard J, Bonnet D, Fermont L, Ville Y. Acquired right heart outflow tract anomaly without systemic hypertension in recipient twins in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 18(6): 669-72.
265. Marton T, Hajdú J, Papp C, Patkós P, Hruby E, Papp Z. Pulmonary stenosis and reactive right ventricular hypertrophy in the recipient fetus as a consequence of twin-to-twin transfusion. *Prenat Diagn*. 2001; 21(6): 452-6.
266. Baud O, Lebidois J, Van Peborgh P, Ville Y. Fetal and neonatal hypertension in twin-twin transfusion syndrome: a case report. *Fetal Diagn Ther*. 1998; 13(4): 223-6.
267. Marton T, Hajdú J, Hruby E, Papp Z. Intrauterine left chamber myocardial infarction of the heart and hydrops fetalis in the recipient fetus due to twin-to-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn*. 2002; 22(3): 241-3.
268. Mercanti I, Boivin A, Wo B, Vlieghe V, Le Ray C, Audibert F, Fouron JC, Leduc L, Nuyt AM. Blood pressures in newborns with twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol*. 2011; 31(6): 417-24.
269. Zubrow AB, Hulman S, Kushner H, Falkner B. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. Philadelphia Neonatal Blood Pressure Study Group. *J Perinatol* 1995; 15: 470-479.
270. Mahieu-Caputo D, Salomon LJ, Le Bidois J, Fermont L, Brunhes A, Jouvet P, Dumez Y, Dommergues M. Fetal hypertension: an insight into the pathogenesis of the twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn*. 2003; 23(8): 640-5.
271. Cordero L, Giannone PJ, Rich JT. Mean arterial pressure in very low birth weight (801 to 1500 g) concordant and discordant twins during the first day of life. *J Perinatol*. 2003; 23(7): 545-51.
272. Gray PH, Ward C, Chan FY. Cardiac outcomes of hydrops as a result of twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery. *J Paediatr Child Health*. 2009; 45(1-2): 48-52.
273. Hoffman JL, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(12): 1890-900.
274. Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, Friedman AH, Copel JA. Prevalence of congenital heart defects in monozygotic/diamniotic twin gestations: a systematic literature review. *J Ultrasound Med*. 2007; 26(11): 1491-8.
275. Barr M Jr, Sedman AB, Heidelberger KP. Renal tubular dysgenesis in twins. *Pediatr Nephrol*. 1998; 12(5): 408-13.
276. Oberg KC, Pestaner JP, Bielamowicz L, Hawkins EP. Renal tubular dysgenesis in twin-twin transfusion syndrome. *Pediatr Dev Pathol*. 1999; 2(1): 25-32.
277. 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(2): 175-9.
278. De Paepe ME, Stopa E, Huang C, Hansen K, Luks FI. Renal tubular apoptosis in twin-to-twin transfusion syndrome. *Pediatr Dev Pathol*. 2003; 6(3): 215-25.
279. Beck M, Ellenrieder B, Bökenkamp, Huber A, Hecher K, Bartmann P. Long-term outcome of kidney function after twin-twin transfusion syndrome treated by intrauterine laser coagulation. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 1657-9.
280. Rehan VK, Menticoglou SM. Mechanism of visceral damage in fetofetal transfusion syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995; 73(1): F48-50.
281. Schnater JM, van Zalen-Sprock RM, Schaap AH, Festen S, Aronson DC. Ileal atresia and thrombo-embolic liver calcifications diagnosed after treatment with intrauterine laser coagulation therapy for twin-to-twin transfusion syndrome: report of 2 cases. *J Pediatr Surg*. 2005; 40(5): 875-6.
282. Arul GS, Carroll S, Kyle PM, Soothill PW, Spicer RD. Intestinal complications associated with twin-twin transfusion syndrome after antenatal laser treatment: Report of two cases. *J Pediatr Surg*. 2001; 36(2): 301-2.

283. Tsukimori K, Yumoto Y, Masumoto K, Taguchi T, Kondo H, Sueishi K, Wake N. Ischemic ileal perforation in the donor of monochorionic twins complicated by twin-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther.* 2009; 26(3): 173-6.
284. Saura L, Muñoz MA, Castañón M, Eixarch E, Corradini M, Aguilar C, Ribó JM. Intestinal complications after antenatal fetoscopic laser ablation in twin-to-twin transfusion syndrome. *J Pediatr Surg.* 2010; 45: E5-E8.
285. Matsumoto Y, Komatsu K, Tabata T. Jejuno-ileal atresia in identical twins: report of a case. *Surg Today.* 2000; 30: 438-40.
286. Detlefsen B, Boemers TM, Schimke C. Necrotizing enterocolitis in premature twins with twin-to-twin transfusion syndrome. *Eur J Pediatr Surg.* 2008; 18(1): 50-2.
287. O'Sullivan MJ, Dempsey EM, Kirwan WO, Ryan CA. Perinatal hepatic infarction in twin-twin transfusion. *Prenat Diagn.* 2002; 22: 430-432.
288. Schnater JM, van Zalen-Sprock RM, Schaap AH, Festen S, Aronson DC. Ileal atresia and thrombo-embolic liver calcifications diagnosed after treatment with intrauterine laser coagulation therapy for twin-to-twin transfusion syndrome: report of 2 cases. *J Pediatr Surg.* 2005; 40(5): 875-6.
289. Lopriore E, Lewi L, Oepkes D, Debeer A, Vandenbussche FP, Deprest J, Walther FJ. In utero acquired limb ischemia in monochorionic twins with and without twin-to-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn.* 2008; 28(9): 800-4.
290. Luks FI, Carr SR, Tracy TF Jr. Intestinal atresia associated with twin-twin transfusion syndrome. *J Pediatr Surg.* 2001; 36(7): 1105-6.
291. Carr SR, Luks F, Tracy T, Plevyak M. Antenatal necrotic injury in severe twin-to-twin transfusion syndrome. A case and review. *Fetal Diagn Ther.* 2004; 19(4): 370-2.
292. Fox C, Cox P, Kilby MD. Peripheral skin necrosis in the recipient of monochorionic twins complicated by twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28(5): 717-9.
293. Quarello E, Molho M, Ville Y. Incidence, mechanisms, and patterns of fetal cerebral lesions in twin-to-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007; 20(8): 589-97.
294. Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant. Neuropathology and pathogenesis. *Clin Perinatol.* 1989; 16(2): 361-86.
295. Pierrat V, Duquennoy C, van Haastert IC, Ernst M, Guilley N, de Vries LS. Ultrasound diagnosis and neurodevelopmental outcome of localised and extensive cystic periventricular leucomalacia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001; 84(3): F151-6.
296. Gray PH, Chan FY, Cincotta R. Comparing cranial ultrasound results in twin-to-twin transfusion syndrome treated with laser surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196(4): e14; author reply e14-5.
297. Breyssem L, Naulaers G, Deprest J, Schoubroeck DV, Daniels H, Lammens M, Smet MH. Postnatal cranial ultrasonographic findings in fetofetal transfusion syndrome. *Eur Radiol.* 2002; 12(12): 2926-32.
298. Denbow ML, Battin MR, Cowan F, Azzopardi D, Edwards AD, Fisk NM. Neonatal cranial ultrasonographic findings in preterm twins complicated by severe fetofetal transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178(3): 479-83.
299. Lopriore E, van Wezel-Meijler G, Middeldorp JM, Sueters M, Vandenbussche FP, Walther FJ. Incidence, origin, and character of cerebral injury in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194(5): 1215-20.
300. Bats AS, Molho M, Senat MV, Paupe A, Bernard JP, Ville Y. Subependymal pseudocysts in the fetal brain: prenatal diagnosis of two cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 20(5): 502-5.

301. El Ayoubi M, de Bethmann O, Firtion G, Monset-Couchard M. Devenir des enfants ayant présenté une vasculopathie lenticulostrée néonatale (70 cas). *Arch Pediatr*. 2004; 11(1): 18-23.
302. de Vries LS, Beek FJ, Stoutenbeek P. Lenticulostriate vasculopathy in twin-to-twin transfusion syndrome: sonographic and CT findings. *Pediatr Radiol*. 1995; 25 Suppl 1: S41-2.
303. Kowitt B, Tucker R, Watson-Smith D, Muratore CS, O'Brien BM, Vohr BR, Carr SR, Luks FI. Long-term morbidity after fetal endoscopic surgery for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *J Pediatr Surg*. 2012; 47(1): 51-6.
304. [No authors listed]. The Definition and Classification of Cerebral Palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2007; 49(s109): 1-44.
305. Pharoah PO. Risk of cerebral palsy in multiple pregnancies. *Clin Perinatol*. 2006; 33(2): 301-13.
306. Pharoah POD, Cooke T. Cerebral palsy and multiple births. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996; 75: F174-7.
307. Pharoah POD, Price TS, Plomin R. Cerebral palsy in twins: a national study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002; 87: F122-4.
308. Pharoah POD. Neurological outcome in twins. *Semin Neonatol*. 2002; 7(3): 223-30.
309. Laplaza FJ, Root L, Tassanawipas A, Cervera P. Cerebral palsy in twins. *Dev Med Child Neurol*. 1992; 34(12): 1053-63.
310. Scher AI, Petterson B, Blair E, Ellenberg JH, Grether JK, Haan E, Reddiough DS, Yeargin-Allsopp M, Nelson KB. The risk of mortality or cerebral palsy in twins: a collaborative population-based study. *Pediatr Res*. 2002; 52(5): 671-81.
311. Topp M, Huusom LD, Langhoff-Roos J, Delhumeau C, Hutton JL, Dolk H; SCPE Collaborative Group. Multiple birth and cerebral palsy in Europe: a multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004; 83(6): 548-53.
312. Williams K, Hennessy E, Alberman E. Cerebral palsy: effects of twinning, birthweight, and gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996; 75(3): F178-82.
313. Blickstein I. Cerebral palsy in multifetal pregnancies. *Dev Med Child Neurol*. 2002; 44(5): 352-5.
314. Blickstein I. Do multiple gestations raise the risk of cerebral palsy? *Clin Perinatol*. 2004; 31(3): 395-408.
315. Rand L, Eddleman KA, Stone J. Long-term outcomes in multiple gestations. *Clin Perinatol*. 2005; 32(2): 495-513, viii.
316. Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Greisen G, Rasmussen S, Andersen AN. Neurological sequelae in twins born after assisted conception: controlled national cohort study. *BMJ*. 2004; 329(7461): 311.
317. Ostfeld BM, Smith RH, Hiatt M, Hegyi T. Maternal behavior toward premature twins: implications for development. *Twin Res*. 2000; 3(4): 234-41.
318. Lorenz JM. Neurodevelopmental outcomes of twins. *Semin Perinatol*. 2012; 36(3): 201-12.
319. Asztalos EV, Barrett JFR, Lacy M, Luther M. Evaluating 2 year outcome in twins \leq 30 weeks gestation at birth: a regional perinatal unit's experience. *Twin Res*. 2001; 4(6): 431-8.
320. Monset-Couchard M, de Bethmann O, Relier JP. Long term outcome of small versus appropriate size for gestational age co-twins/triplets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004; 89: 310-4.
321. World Health Organization. International classification of impairment, disabilities, and handicaps: a manual of classification relating to the consequences of disease. Geneva: World Health Organization, 1980.
322. 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; 333: 1095-7.

323. Adegbite AL, Castille S, Ward S, Bajoria R. Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(1): 156-63.
324. Hack KE, Koopman-Elseboom 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; 4(8): e6815.
325. Lenclen R, Ciarlo G, Paupe A, et al. 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.
326. Yesildaglar N, Zikulnig L, Gratacós E, Devlieger R, Schröder HJ, Deprest J, Hecher K. Bipolar coagulation with small diameter forceps in animal models for in-utero cord obliteration. *Hum Reprod.* 2000; 15(4): 865-8.
327. Frankenburg WK, Dodds JB. The Denver developmental screening test. *J Pediatr.* 1967; 71(2): 181-91.
328. Touwen BCL. The examination of the child with minor neurological dysfunction. Mac Keith Press. London. 1979.
329. 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.
330. 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: 63-8.
331. 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.
332. Squires J, Bricker D, Potter L. Revision of a parent-completed developmental screening tool: Ages and Stages Questionnaires. *J Pediatr Psychol.* 1997;22:313-28.
333. Salomon LJ, Örtqvist L, Aegerter P, Bussières 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.
334. Goodenough F. A new approach to the measurement of intelligence of young children. *J Genet Psychol.* 1926; 33: 185-211.
335. 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(12): 1200-5.
336. Kaufman AS, Kaufman NL. Kaufman Assessment Battery for Children. Interpretative Manual. American Guidance Service. Circle Pines, Mn. 1983.
337. Becker J, Carreras E, Muñoz B, Higuera T, Cabero L, Gratacós E. Flujo diastólico umbilical intermitente en gestación gemelar monocorial: descripción de un nuevo signo en la exploración Doppler y asociación con mal pronóstico perinatal. *Progresos de Obstetricia y Ginecología.* 2005; 45(6): 275-82.
338. Wataganara T, Gratacós E, Jani J, Becker J, Lewi L, Sullivan LM, Bianchi DW, Deprest JA. Persistent elevation of cell-free fetal DNA levels in maternal plasma after selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in severe midgestational twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192: 604-9.
339. Becker J, Hernández-Andrade E, Muñoz-Abellana B, Acosta R, Cabero L, Gratacós E. Stage-dependent fetal umbilical blood flow changes induced by laser therapy and amniodrainage in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28(5): 674-80.
340. Arabin B, van Eyck E. The role of ultrasound in multiple pregnancy. *Twin Res.* 2001; 4(2): 141-5.

341. Sperlling L, Tabor A. Twin pregnancy: the role of ultrasound in management. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001; 80: 287-99.
342. Deprest JA, Audibert F, Van Schoubroeck D, Hecher K, Mahieu-Caputo D. Bipolar coagulation of the umbilical cord in complicated monochorionic twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182: 340-5.
343. Carrascosa A, Copil A, Yeste D, Almar J, Salcedo S, Gussinyé M. Patrones antropométricos de los recién nacidos pretérmino y a término (24-42 semanas de edad gestacional) en el Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron (Barcelona) (1997-2002). *An Pediatr (Barc)*. 2004; 60(5): 406-16.
344. Carrascosa Lezcano A, Ferrández Longás A, Yeste Fernández D, García-Dihinx Villanova J, Romo Montejo A, Copil Copil A, Almar Mendoza J, Salcedo Abizanda S, Gussinyé Canadell M, Bager Mor L. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68(6): 544-51.
345. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(7): 1723-9.
346. Bell MJ, Ternberg JI, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Ann Surg*. 1978; 187(1): 1-7.
347. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986; 33(1): 179-201.
348. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, Lorenzo H, Madariaga L, Rica I, Ruiz I, Sánchez E, Santamaría C, Serrano JM, Zabala A, Zurimendi B, Hernández M. Curvas y tablas de crecimiento (estudios longitudinal y transversal). Instituto de investigación sobre crecimiento y desarrollo. Fundación Faustino Orbeagozo Eizaguirre. Bilbao. 2008.
349. Hernández M, Castellet J, García M, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, Sobradillo B, Zurimendi A. Estudio longitudinal de crecimiento. Curvas de 0 a 2 años. Instituto de investigación sobre crecimiento y desarrollo. Fundación F. Orbeagozo. Bilbao. 1998.
350. Organización Mundial de la Salud [lloc a Internet]. Patrones de crecimiento infantil. Perímetro braquial para la edad. Actualitzat 2011. Disponible a: http://www.who.int/childgrowth/standards/second_set/ac_para_edad/es/index.html
351. Paul AA, Cole TJ, Ahmed EA, Whitehead RG. The need for revised standards for skinfold thickness in infancy. *Arch Dis Child*. 1998; 78: 354-8.
352. Haataja L, Mercuri E, Regev R, Cowan F, Rutherford M, Dubowitz V, Dubowitz L. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J Pediatr*. 1999; 135: 153-61.
353. Bayley, N. Bayley Scales of Infant Development. Second Edition. San Antonio, Texas: The Psychological Corporation; 1993.
354. National Institute of Child Health and Human Development Office of Medical Applications of Research. The effect of antenatal steroids for fetal maturation on perinatal outcomes-interim draft statement. NIH Consensus Statement Online 1994 Feb 28-Mar 2; 12(2): 1-24.
355. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2): CD000065.
356. Crowley P. WITHDRAWN: Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (3): CD000065.
357. Den Ouden L, Rijken M, Brand R, Verloove-Vanhorick SP, Ruys JH. Is it correct to correct? Developmental milestones in 555 "normal" preterm infants compared with term infants. *J Pediatr*. 1991; 118(3): 399-404.
358. Lems W, Hopkins B, Samson JF. Mental and motor development in preterm infants: the issue of corrected age. *Early Hum Dev*. 1993; 34(1-2): 113-23.

359. Kristman V, Manno M, Côté P. Loss to follow-up in cohort studies: how much is too much? *Eur J Epidemiol*. 2004; 19(8): 751-60.
360. Fellman J, Eriksson AW. Secondary sex *ratio* in multiple births. *Twin Res Hum Genet*. 2010; 13(1): 101-8.
361. James WH. The sex ratios of monozygotic and dizygotic twins. *Twin Res Hum Genet*. 2010; 13(4): 381-2.
362. Chmait RH, Korst LM, Bornick PW, Allen MH, Quintero RA. Fetal growth after laser therapy for twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199: 47.e1-47.e6.
363. Maschke C, Franz AR, Ellenrieder B, Hecher K, Diemert A, Bartmann P. Growth after intrauterine laser coagulation for twin-twin transfusion syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010; 95: F115-7.
364. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*. 2008; 359(1): 61-73.
365. Baschat A, Chmait RH, Deprest J, Gratacós E, Hecher K, Kontopoulos E, Quintero R, Skupski DW, Valsky DV, Ville Y. Twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS). *J Perinat Med*. 2011; 39(2): 107-12.
366. Nakata M, Chmait RH, Quintero RA. Umbilical cord occlusion of the donor *versus* recipient fetus in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; 23(5): 446-50.
367. Christensen AM, Daouk GH, Norling LL, Catlin EA, Ingelfinger JR. Postnatal transient renal insufficiency in the fetofetal transfusion syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1999; 13(2): 117-20.
368. Mally PV, Bailey S, Hendricks-Muñoz KD. Clinical issues in the management of late preterm infants. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2010; 40(9): 218-33.
369. Leijon I. Factors of importance for neurodevelopment in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2010; 99(5): 642-4.
370. Böhm B, Katz-Salomon M, Smedler AC, Lagercrantz H, Forsberg H. Developmental risks and protective factors for influencing cognitive outcome at 5 1 / 2 years of age in very-low-birthweight children. *Dev Med Child Neurol*. 2002; 44: 508-16.
371. Generalitat de Catalunya. Departament d'Educació. Consell Superior d'Avaluació del Sistema Educatiu. 10. Sistema d'indicadors d'educació de Catalunya. Barcelona, desembre de 2006. Dipòsit legal: B-51.662-2006.
372. Generalitat de Catalunya. Departament d'Educació. Consell Superior d'Avaluació del Sistema Educatiu. 13. Sistema d'indicadors d'educació de Catalunya. Barcelona, desembre de 2009. Dipòsit legal: B-5.660-2010.
373. Cooke RJ. Catch-up growth: implications for the preterm and term infant. *Eur J Clin Nutr*. 2010; 64 Suppl 1: S8-S10.
374. Greer FR. Post-discharge nutrition: what does the evidence support? *Semin Perinatol*. 2007; 31: 89-95.
375. Euser AM, Finken MJ, Keijzer-Veen MG, Hille ETM, Wit JM, Dekker FW, on behalf of the Dutch POPS-19 Collaborative Study Group. Associations between prenatal and infancy weight gain and BMI, fat mass, and fat distribution in young adulthood: a prospective cohort study in males and females born very preterm. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81: 480-7.
376. Regan FM, Cutfield WS, Jefferies C, Robinson E, Hofman PL. The impact of early nutrition in premature infants on later childhood insulin sensitivity and growth. *Pediatrics*. 2006; 118: 1943-9.
377. Arends NJT, Boonstra VH, Duivenvoordent HJ, Hofman PL, Cutfield WS, Hokken-Koelega AC. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short pre-pubertal children born small for gestational age (SGA). *Clin Endocrinol*. 2005; 62: 44-50.
378. Nobili V, Alisi A, Panera N, Agostoni C. Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008; 6(2): 241-7.

379. Beltrand J, Lévy-Marchal C. Pathophysiology of insulin resistance in subjects born small for gestational age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22(3): 503-15.
380. Greer FR. Long-term adverse outcomes of low birth weight, increased somatic growth rates, and alterations of body composition in the premature infant: review of the evidence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45 Suppl 3: S147-51. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 48(1): 121-2.
381. Touwen BC. [Neurological examination of the young child]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1968; 112(23): 1112.
382. Haataja L, Mercuri E, Guzzetta A, Rutherford M, Counsell S, Flavia Frisone M, Cioni G, Cowan F, Dubowitz L. Neurologic examination in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy at age 9 to 14 months: use of optimality scores and correlation with magnetic resonance imaging findings. *J Pediatr.* 2001; 138(3): 332-7.
383. Frisone MF, Mercuri E, Laroche S, Foglia C, Maalouf EF, Haataja L, Cowan F, Dubowitz L. Prognostic value of the neurologic optimality score at 9 and 18 months in preterm infants born before 31 weeks' gestation. *J Pediatr.* 2002; 140(1): 57-60.
384. Romeo DM, Cioni M, Scoto M, Pizzardi A, Romeo MG, Guzzetta A. Prognostic value of a scorable neurological examination from 3 to 12 months post-term age in very preterm infants: a longitudinal study. *Early Hum Dev.* 2009; 85(6): 405-8.
385. Hack M, Taylor HG, Drotar D, Schluchter M, Cartar L, Wilson-Costello D, Klein N, Friedman H, Mercuri-Minich N, Morrow M. Poor predictive validity of the Bayley Scales of Infant Development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age. *Pediatrics.* 2005; 116(2): 333-41.
386. Lung FW, Shu BC, Chiang TL, Chen PF, Lin LL. Predictive validity of Bayley scale in language development of children at 6-36 months. *Pediatr Int.* 2009; 51(5): 666-9.
387. Evensen KA, Skranes J, Brubakk AM, Vik T. Predictive value of early motor evaluation in preterm very low birth weight and term small for gestational age children. *Early Hum Dev.* 2009; 85(8): 511-8.
388. Barker DJ, Martyn CN. The maternal and fetal origins of cardiovascular disease. *J Epidemiol Community Health.* 1992; 46(1): 8-11.
389. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr.* 2004; 23(6 Suppl): 588S-595S.
390. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol.* 2003; 27(4): 302-10.
391. Casey PH, Kraemer HC, Bernbaum J, Tyson JE, Sells JC, Yogman MW, Bauer CR. Growth patterns of low birth weight preterm infants: A longitudinal analysis of a large, varied sample. *J Pediatr.* 1990; 117(2 Part 1): 298-307.
392. Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol.* 1969; 45(4): 515-23.
393. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1996, Issue 1. Art. No.: CD000065. DOI: 10.1002/14651858.CD000065.
394. Baud O. Antenatal corticosteroid therapy: benefits and risks. *Acta Paediatr.* 2004; 93 (Suppl 444): 6-10.
395. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (3): CD003935.
396. Norberg H, Stålnacke J, Heijtz RD, Smedler AC, Nyman M, Forssberg H, Norman M. Antenatal corticosteroids for preterm birth: dose-dependent reduction in birthweight, length and head circumference. *Acta Paediatr.* 2011; 100(3): 364-9.
397. Connors JM, O'Callaghan MJ, Burns YR, Gray PH, Tudehope DI, Mohay H, Rogers YM. The influence of growth on development outcome in extremely low birthweight infants at 2 years of age. *J Paediatr Child Health.* 1999; 35(1): 37-41.

398. Procianny RS, Koch MS, Silveira RC. Neurodevelopmental outcome of appropriate and small for gestational age very low birth weight infants. *J Child Neurol*. 2009; 24(7): 788-94.
399. Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, Hashmi N, Harman C. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 33(1): 44-50.
400. Torrance HL, Bloemen MC, Mulder EJ, Nikkels PG, Derks JB, de Vries LS, Visser GH. Predictors of outcome at 2 years of age after early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010; 36(2): 171-7.
401. Lung FW, Shu BC, Chiang TL, Lin SJ. Parental mental health, education, age at childbirth and child development from six to 18 months. *Acta Paediatr*. 2009; 98(5): 834-41.
402. Sameroff AJ, Seifer R, Baldwin A, Baldwin C. Stability of intelligence from preschool to adolescence: the influence of social and family risk factors. *Child Dev*. 1993; 64(1): 80-97.
403. Cleary-Goldman J, D'Alton ME. Uncomplicated monochorionic diamniotic twins and the timing of delivery. *PLoS Med*. 2005; 2(6): e180.
404. Nair M, Kumar G. Uncomplicated monochorionic diamniotic twin pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2009; 29(2): 90-3.
405. Vayssière C, Benoist G, Blondel B, Deruelle P, Favre R, Gallot D, Jabert P, Lemery D, Picone O, Pons JC, Puech F, Quarello E, Salomon L, Schmitz T, Senat MV, Sentilhes L, Simon A, Stirneman J, Vendittelli F, Winer N, Ville Y. Twin pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011, doi:10.1016/j.ejogrb.2010.12.045.
406. Domingues AP, Fonseca E, Vasco E, Moura P. Should apparently uncomplicated monochorionic twins be delivered electively at 32 weeks? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009; 22(11): 1077-80.
407. Engle WA. Infants born late preterm: definition, physiologic and metabolic immaturity, and outcomes. *NeoReviews*. 2009; 10: e280 - e286.
408. Shapiro-Mendoza CK. Infants born late preterm: epidemiology, trends, and morbidity risk. *NeoReviews*. 2009; 10: e287 - e294.
409. Komiñarek MA. Infants born late preterm: indications and recommendations for obstetric care. *NeoReviews*. 2009; 10: e295 - e302.
410. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR; EPICure Study Group. The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005; 90(2): F134-40.
411. Perlman JM. White matter injury in the preterm infant: an important determination of abnormal neurodevelopment outcome. *Early Hum Develop*. 1998; 53: 99-120.
412. Robertson CMT, Perlman M. Follow-up of the term infant after hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health*. 2006; 11(5): 278-282.
413. Ment LR, Allan WC, Makuch RW, Vohr B. Grade 3 to 4 intraventricular hemorrhage and Bayley scores predict outcome. *Pediatrics*. 2005; 116(6): 1597-8, author reply 1598.
414. Volpe JJ. The Encephalopathy of Prematurity – Brain Injury and Impaired Brain Development Inextricably Intertwined. *Semin Pediatr Neurol*. 2009; 16(4): 167-178.



Universitat Autònoma de Barcelona