

SEMINARIOS 74-75: GEMELOS DISCORDANTES Y SINDROME DE TRANSFUSIÓN FETO-FETAL

**Drs. Daniela Pesse Bravo, Susana Aguilera Peña, Lorena Quiroz Villavicencio,
Leonardo Zuñiga Ibaceta, Juan Guillermo Rodríguez A**

**Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO)
Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital "Dr. Luís Tisné Brousse"
Campus Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile**

GEMELOS DISCORDANTES

Crecimiento Fetal Discordante

- Definición (1):
Diferencia de peso ecográfico, más del 20% del feto mayor
- Clasificación:
 - ◆ Grado I : Discordancia del peso que varía entre un 15 a 25%
 - ◆ Grado II: Diferencia del peso , mayor a 25%

Crecimiento Fetal Discordante

■ Causas:

- ◆ Masa placentaria desigual
- ◆ Anormalidades en cordón umbilical
- ◆ Síndromes genéticos
- ◆ Síndrome de transfusión feto -fetal
- ◆ Gemelo acárdico

Crecimiento Fetal Discordante

- **Parámetros Ecográficos (1):**
 - ◆ DBP > 6mm de diferencia entre ambos fetos
 - ◆ CA > 20mm de diferencia entre ambos fetos
 - ◆ Fémur > 5mm de diferencia entre ambos fetos
 - ◆ Estimación de peso > 20 % de diferencia entre ambos fetos (el % se calcula a partir del feto mayor)
 - ◆ Diferencia de relación S/D doppler de arteria umbilical mayor o igual a 15 %



Riesgos de la discordancia

- Aumenta riesgo de resultados perinatales adversos tanto en AEG y PEG
- La discordancia no es un factor de riesgo independiente para morbimortalidad perinatal grave

Table 4. Odds Ratios of Discordancy for Selected Adverse Neonatal Outcomes Adjusted for Chorionicity, Antenatal Steroid Use, Oligohydramnios, Preeclampsia, and Gestational Age At Delivery

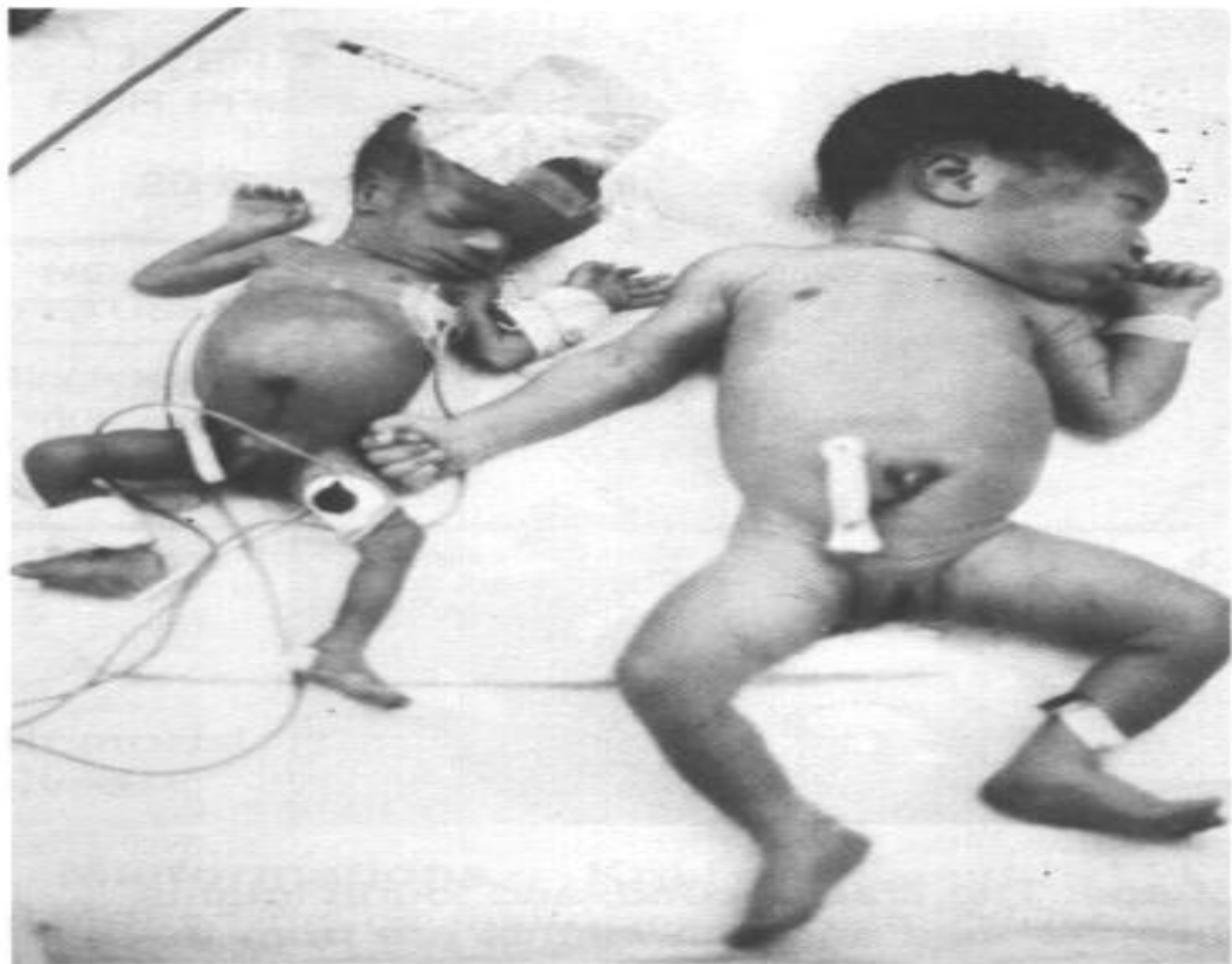
Adverse neonatal outcome	Odd ratio (95% confidence interval)
Very low birth weight (< 1500 g)	8.73 (3.15, 24.19)
NICU admission	3.26 (1.97, 5.40)
Low birth weight (< 2500 g)	2.97 (1.36, 6.51)
Neonatal oxygen requirement	1.71 (1.00, 2.90)
Neonatal hyperbilirubinemia	1.69 (1.07, 2.66)
Transient tachypnea of the newborn	1.62 (1.02, 2.54)
Intraventricular hemorrhage	2.44 (0.99, 6.01)
Ventilator use	1.38 (0.71, 2.71)
Necrotizing enterocolitis	1.41 (0.14, 14.44)
Respiratory distress syndrome	0.51 (0.22, 1.21)

NICU = neonatal intensive care unit.



- 75% de gemelos muestran $<15\%$ de discordancia (concordantes) 20% tienen 15 –25% de discordancia (leve) 5% tienen $>25\%$ (discordancia severa)
- Embarazos triples:
 - ◆ 19.4%: discordancia 25.1 –35%
 - ◆ 10%: $>35\%$ (tres veces mas que gemelos)

- 25% de los embarazos gemelares son discordantes en un 15% y el 5% tienen discordancia del $>$ al 30%
- Los factores que producen la discordancia estan exagerados en los triples, por eso la mayor frecuencia



- La discordancia se relaciona significativamente con muerte fetal y mortalidad neonatal en gemelos y triples
- Lo anterior es mayor si el feto es PEG

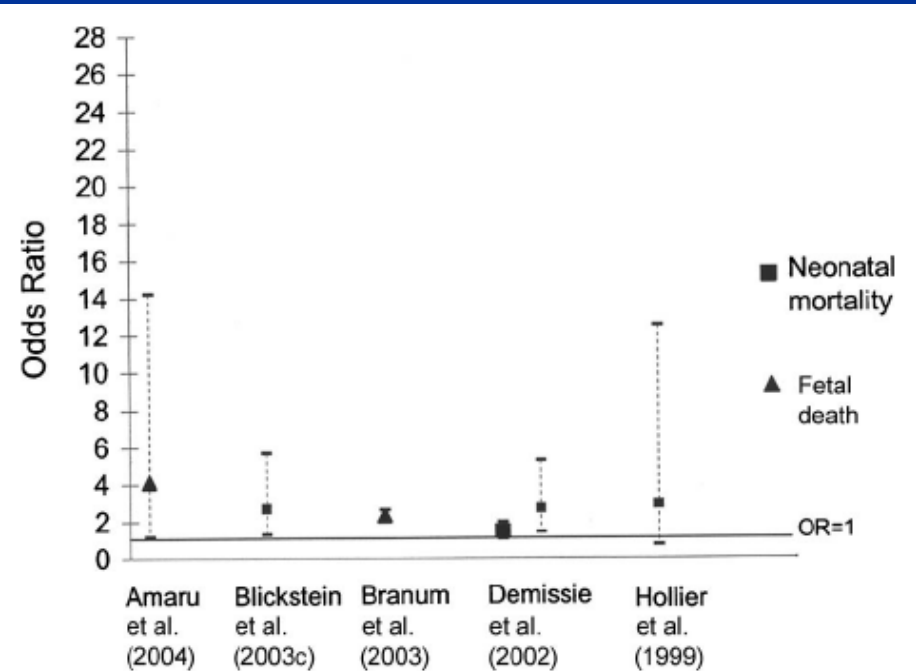


Figure 3. Relative risk of neonatal mortality and fetal death in twins due to birth weight discordance from selected studies.

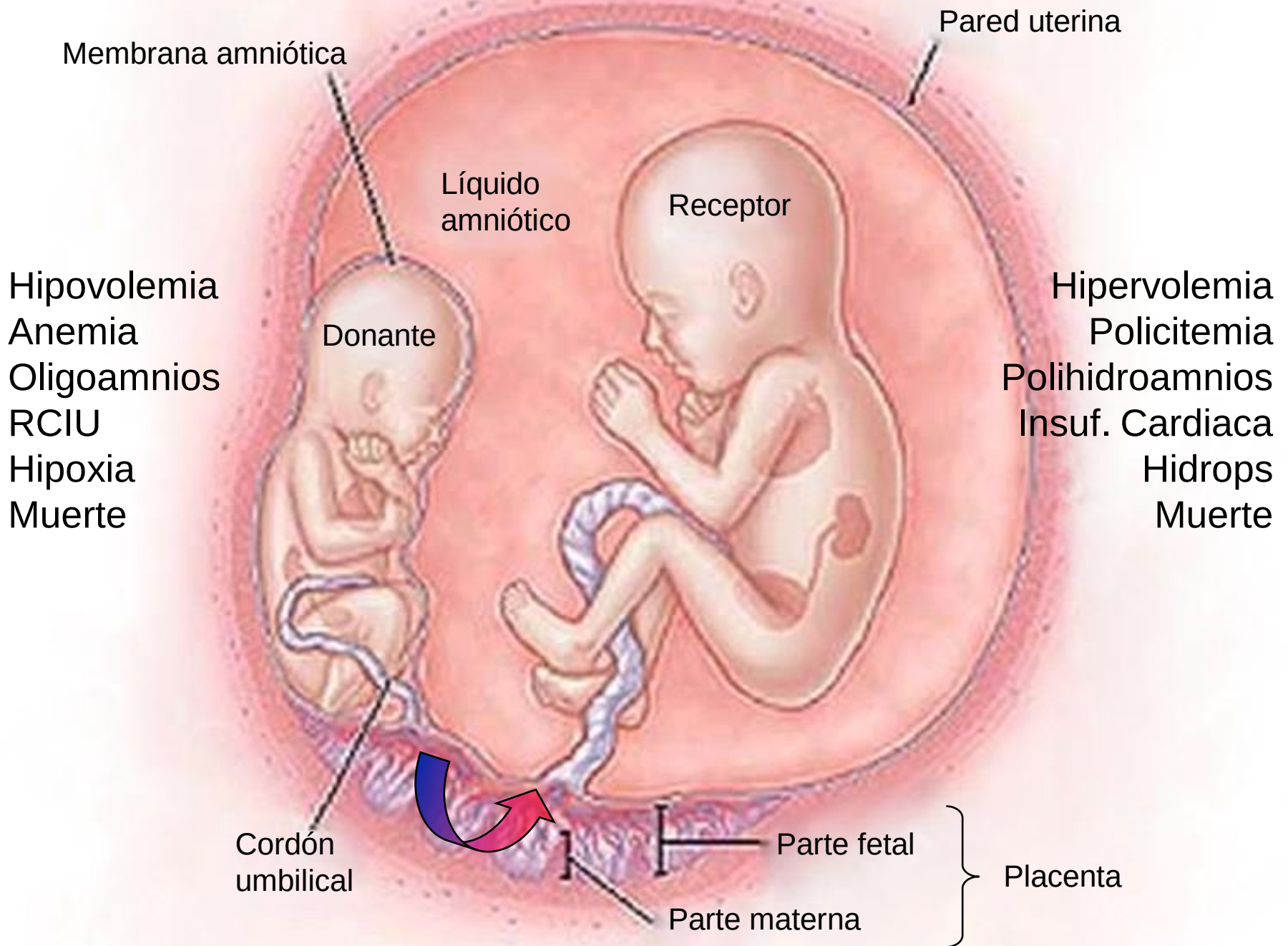
SINDROME DE TRANSFUSION FETO FETAL (STFF)

Generalidades

- 15% de gemelos monocoriales (1/400 embarazos)
- Afecta 1/1600 recién nacidos
- Sin tratamiento mortalidad >80%, sobrevivientes con secuelas neurológicas
- Aumento de la sobrevida en 2/3 con amnioreducción, septostomía, reducción selectiva y ablación láser

Introducción

- **Secuencia Oligohidramnios/Polihidramnios Gemelar (SOPG):**
 - ◆ Embarazo con gemelos del mismo sexo.
 - ◆ Placenta única con membrana de separación delgada.
 - ◆ Discordancia de pesos $\geq 20\%$.
 - ◆ Diferencia importante de volumen de líquido amniótico, con Oligohidroamnios (OHA) severo en un saco.
- **“Stuck – Twin”:** Cuando existe OHA severo, el feto queda adherido a la pared uterina y no cambia de posición al movilizar a la madre.



Anatomía vascular placentaria

- Dos tipos de anastomosis: superficiales y profundas
 - ◆ Superficiales: en la placa corionica, arterio arteriales y venovenosas, flujo bidireccional
 - ◆ Profundas: arteria coriónica de un gemelo que entrega flujo a un cotiledón, con el drenaje venoso que emerge a menos de 0.5 cm y se dirige al otro gemelo (no hace bypass a la circulación)



Figure 1. Vascular cast of monochorionic placenta. There are two types of anastomosis in MC placenta, the superficial AA (red arrow) and deep A-V (yellow arrow).

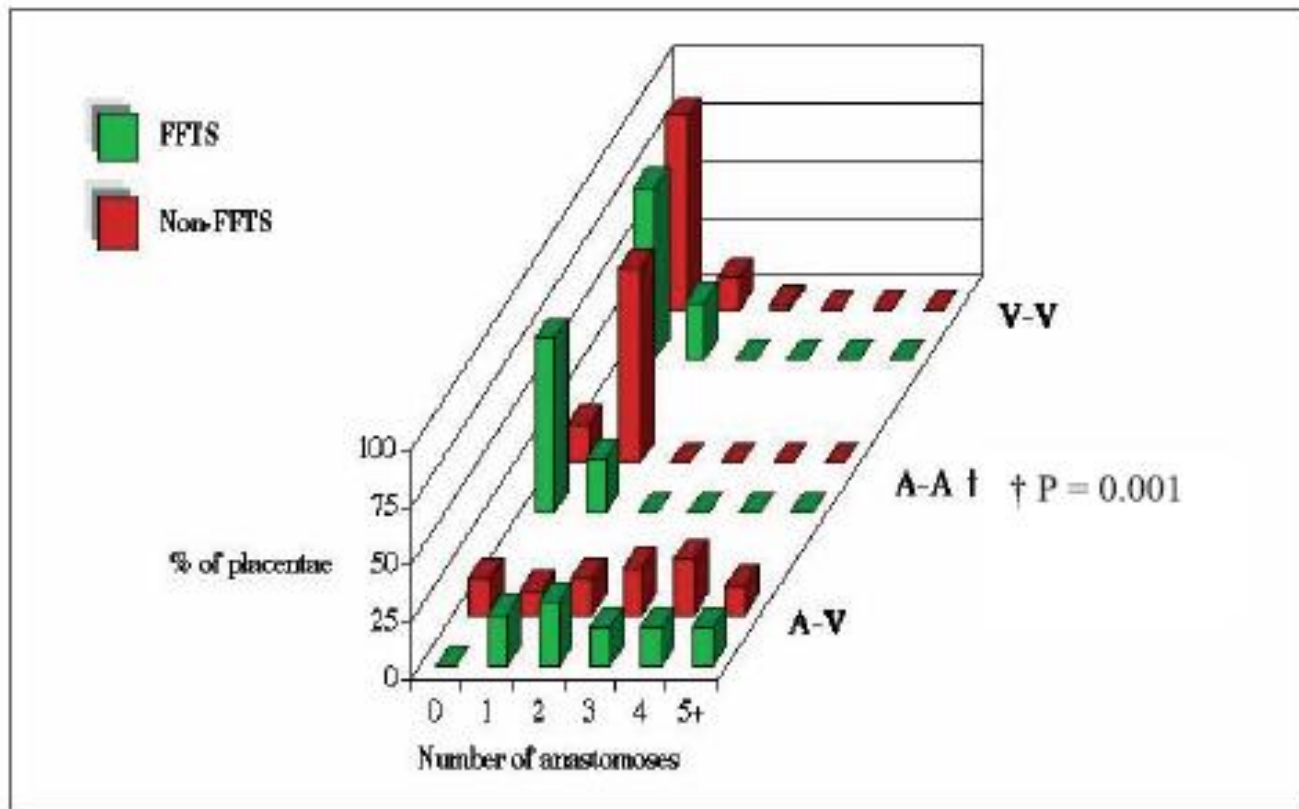


Figure 2. Placental injection studies in 82 consecutive monochorionic twins (after Denbow *et al.* [18]). There is no significant difference in the number of VV and AV anastomoses but significantly fewer AAs in twins affected by TTTS.

Efecto protector de AAA

- AAA tienen patron bidireccional al doppler
 - ◆ Comprobado por estudios de inyeccion postnatal
 - ◆ La periodicidad al doppler es función de las diferencias netas de las frecuencias cardiacas fetales
 - ◆ Transformacion a flujo unidireccional tras muerte de un feto
- Doppler color tiene sensibilidad del 85% y especificidad del 97,3% para detectar AAA
- Con AAA 15% de los embarazos desarrolló STFF & 61% cuando no habia AAA. Reducción del riesgo de STFF en 9 veces, y mayor sobrevida fetal.

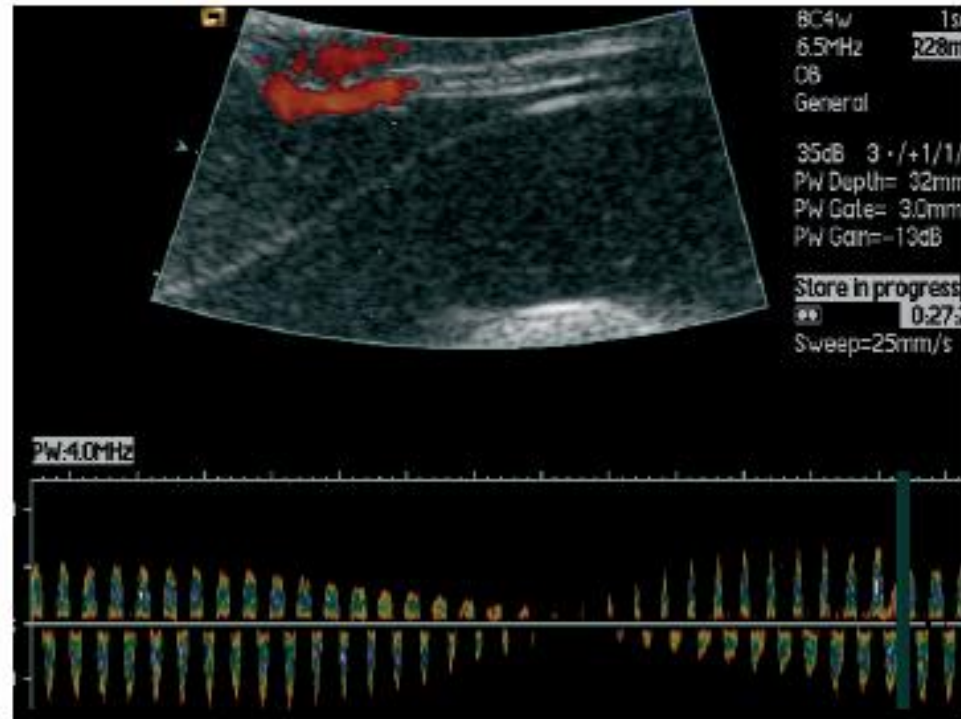


Figure 3. The characteristic bi-directional, periodic waveform of an arterio-arterial anastomosis is highlighted on this slow sweep colour Doppler picture.

Fisiopatología del STFF

- Desbalance en el intercambio sanguíneo desde el donante al receptor a través de anastomosis vasculares
- 1 AVA con ausencia de anastomosis bidireccionales superficiales
- Receptor tiene concentraciones mayores de péptido natriurético auricular y endotelina 1 que el dador (asociado a disfunción cardíaca en el receptor)

- Sobreexpresión de renina en el riñón del dador y lesiones arteriales y glomerulares severas en el riñón del receptor
- Donante tiene menor concentracion en cordón de leptina y factor de crecimiento insulina simil que el receptor (sugiere funcion metabólica placentaria discordante)

Fisiopatología

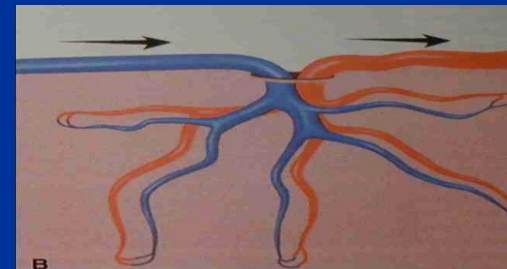
Placentación Anormal:

- En base al hallazgo de:
 - ◆ > IR arterias uterinas
 - ◆ > Frecuencia de inserción anormal de cordón.
 - ◆ Disminución microvasculatura placentaria en fetos con RCIU y OHA.
- Se plantea la teoría del Trofotropismo placentario.
 - ◆ Placenta crece a zonas mejor irrigadas.
 - ◆ Cordón mantiene posición original, quedando excéntrico en relación a la masa placentaria.
 - ◆ La porción que abastece al feto pequeño es insuficiente.
 - ★ RCIU y OHA.
 - ◆ La resistencia aumentada de la microvasculatura deficiente en la placenta del gemelo pequeño, determina flujo “desequilibrado” a través de las anastomosis a-v profundas.

Fisiopatología

Desigualdad en la porción de placenta que comparten:

- **Porción de placenta que nutre a cada feto resulta proporcional a los pesos de nacimiento.**
- **Inserciones excéntricas de cordón asociadas con porciones desiguales de placenta, demostrada por inyección placentaria post-parto.**
- **Observaron que una porción del cotiledón placentario es nutrida por una arteria del donante y drena a través de una vena que se dirige al receptor.**



Uso de TR para predecir STFF

- Discordancia de TR > al 20% (Ecografía 11-14 semanas) se encuentra en 25% de gemelos monocoriónicos, en este grupo el riesgo de muerte fetal precoz o desarrollo de STFF es mayor al 30%. Si la discordancia es menos del 20% el riesgo de complicaciones es menor al 10%

Table 1 Discordance in nuchal translucency thickness at 11 to 13 + 6 weeks' gestation and subsequent outcome of pregnancy in the normal group ($n = 412$), the group that had endoscopic laser treatment ($n = 58$) and the group in which early fetal death occurred ($n = 19$)

<i>Discordance (%)</i>	<i>Normal group (n (%))</i>	<i>Endoscopic laser treatment group</i>		<i>Early fetal death group</i>	
		<i>n (%)</i>	<i>OR (95% CI)</i>	<i>n (%)</i>	<i>OR (95% CI)</i>
Median	11.1%	22.2%	—	35.3%	—
0–9	185 (44.9)	15 (25.9)	0.47 (0.27–0.82)	4 (21.1)	0.34 (0.12–1.01)
10–19	134 (32.5)	10 (17.2)	0.47 (0.25–0.91)	3 (15.8)	0.40 (0.12–1.36)
20–29	63 (15.3)	13 (22.4)	1.50 (0.85–2.64)	2 (10.5)	0.66 (0.16–2.80)
30–39	17 (4.1)	6 (10.3)	2.24 (1.08–4.67)	2 (10.5)	2.55 (0.64–10.25)
40–49	9 (2.2)	5 (8.6)	3.07 (1.46–6.49)	3 (15.8)	6.55 (2.20–19.50)
≥ 50	4 (1.0)	9 (15.5)	6.46 (4.12–10.11)	5 (26.3)	16.75 (7.69–36.49)

OR, odds ratio.

•Kagan K et al. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 527–532

Table 3 Regression analysis in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) requiring endoscopic laser treatment and fetal death by the discordance in fetal nuchal translucency thickness (NT) and crown–rump length (CRL) at 11 to 13 + 6 weeks' gestation

<i>Prediction</i>	<i>Univariate analysis</i>		<i>Multivariate analysis</i>	
	<i>OR (95% CI)</i>	<i>P</i>	<i>OR (95% CI)</i>	<i>P</i>
Severe TTTS by discordance in NT	1.06 (1.04–1.08)	< 0.001	1.05 (1.03–1.07)	< 0.001
Severe TTTS by discordance in CRL	1.15 (1.08–1.23)	< 0.001	1.10 (1.02–1.18)	0.012
Early death by discordance in NT	1.07 (1.05–1.10)	< 0.001	1.07 (1.05–1.10)	< 0.001
Early death by discordance in CRL	1.18 (1.08–1.30)	< 0.001	1.06 (0.95–1.20)	0.304

OR, odds ratio.

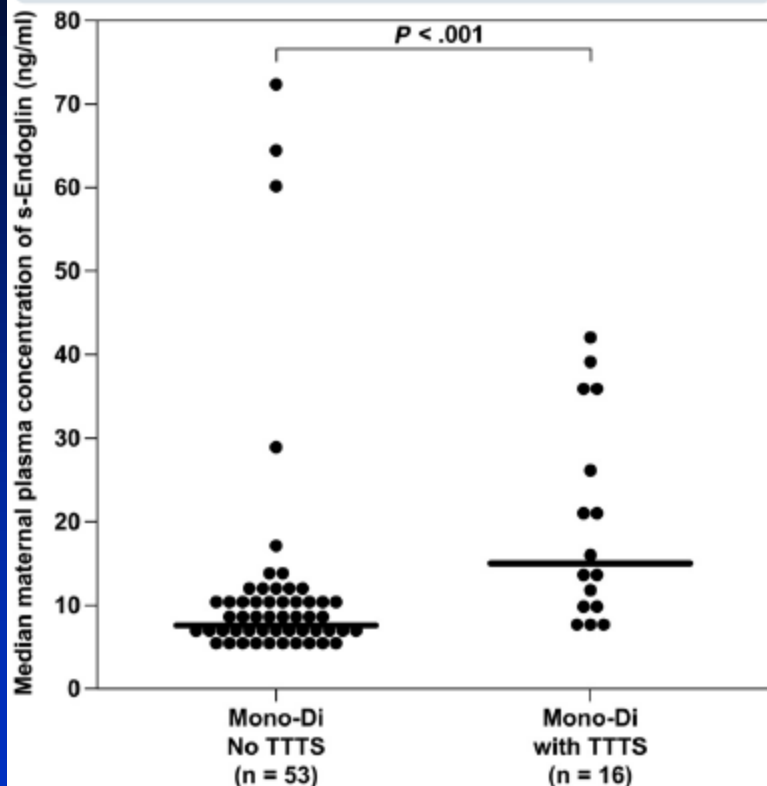
•Kagan K et al. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 527–532

STFF estado antiangiogénico

- Gran porcentaje de monocorionicos tienen anastomosis vasculares
- STTF esta presente en el 5-15%
- No mas del 25% con STTF tiene una discordancia del 15% en hemoglobina
- Pacientes con STFF entre 16-26 semanas tienen niveles plasmáticos significativamente mayores de S-ENG (soluble endoglin) y sVEGFR-1 (soluble vascular endothelial growth factor), y niveles plasmaticos significativamente menores de PlGF (placental growth factor) que aquellas sin STFF

FIGURE 1

Median maternal plasma concentrations of soluble Endoglin (s-Eng) among patients with monochorionic-diamniotic pregnancies with and without TTTS between 16 and 26 weeks of gestation

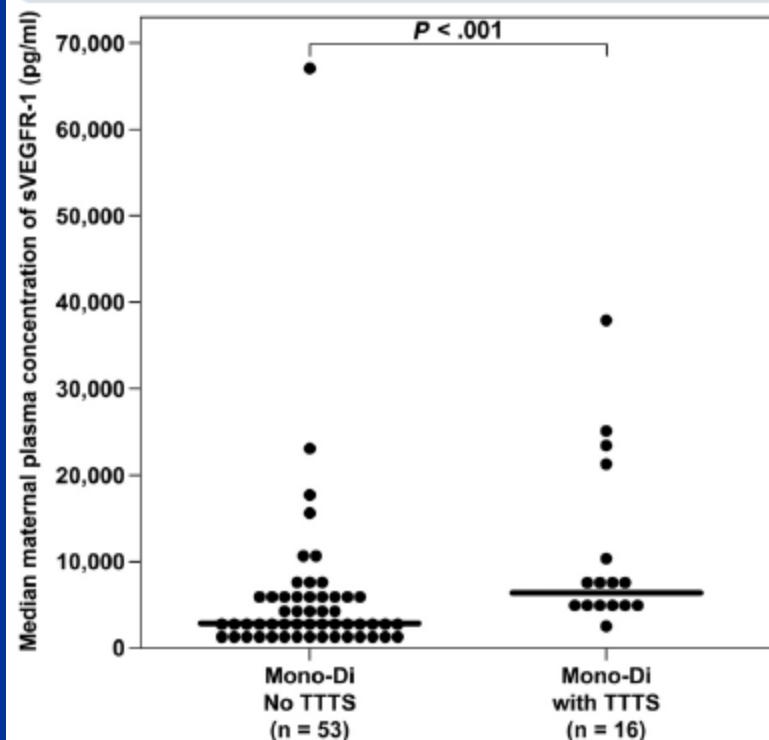


Patients with TTTS had a significantly higher median plasma concentration of s-Eng (14.8 ng/mL [IQR: 9.6-33.5] vs 7.8 ng/mL [IQR: 6.7-9.5]; $P < .001$) than those without TTTS.

Kusanovic. Twin-to-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol 2008.

FIGURE 2

Median maternal plasma concentrations of soluble vascular endothelial growth factor (sVEGFR-1) among patients with monochorionic-diamniotic pregnancies with and without TTTS between 16 and 26 weeks of gestation

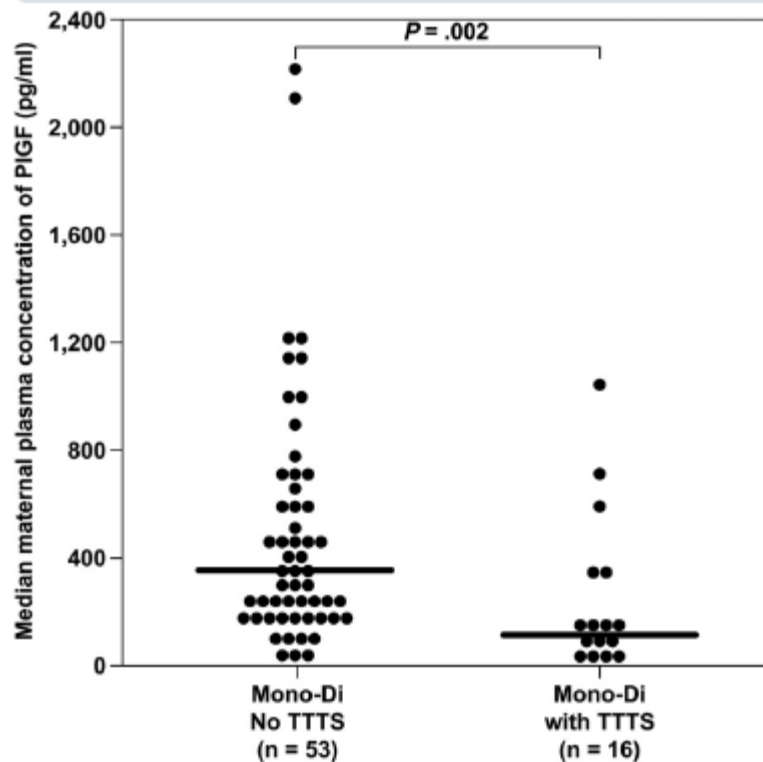


Patients with TTTS had a significantly higher median plasma concentration of sVEGFR-1 (6383.1 pg/mL [IQR: 4874.5-18,047.8] vs 2320.1 pg/mL [IQR: 2310.1-5172.1]; $P < .001$) than those without TTTS.

Kusanovic. Twin-to-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol 2008.

FIGURE 3

Median maternal plasma concentrations of placental growth factor (PlGF), respectively, among patients with monochorionic-diamniotic pregnancies with and without TTTS between 16 and 26 weeks of gestation



Patients with TTTS had a significantly lower median maternal plasma concentration of PlGF (115.5 pg/mL [IQR: 51.9-357.4] vs. 359.3 pg/mL [IQR: 224.6-693.9]; $P = .002$) than those without TTTS. Kusanovic. Twin-to-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol 2008.

Criterios de STFF

- Polihidroamnios en el saco receptor (bolsillo mayor >2) y oligoamnios en el saco del dador (bolsillo mayor <8)
- Vejiga del dador no se llena
- Doppler anormal
 - ◆ Flujo distólico ausente o reverso en arteria umbilical
 - ◆ Flujo reverso en ductus venoso
 - ◆ Flujo de vena umbilical pulsátil asociado con regurgitación tricuspídea
- Hidrops: ascitis, colección de fluidos en dos o más cavidades
- Muerte fetal

Clasificación de Quintero

- Estadio I: diferencia de líquido amniótico entre los fetos, según el criterio ya planteado
- Estadio II: se suma la discordancia de los tamaños vesicales
- Estadio III: aparecen alteraciones en el Doppler, referido específicamente a flujo diastólico ausente o reverso en arteria umbilical del feto donante y/o flujo ausente o reverso en la contracción atrial del ductus venoso del feto receptor
- Estadio IV: presencia de hidrops fetal en cualquiera de los dos fetos
- Estadio V: muerte de uno o ambos fetos

Diagnóstico Diferencial

- 1. RPM de uno de los sacos gestacionales**
- 2. Anomalías fetales mayores:**
 - ◆ **Enfermedad renal, produce OHA**
 - ◆ **Obstrucción proximal del tubo digestivo, produce PHA**
 - ◆ **GEMELOS DISCORDANTES**

Complicaciones

- **Parto Prematuro**
- **RPM**
- **Lesiones Hipóxico – Isquémicas:**
 - ◆ **SNC → Leucomalacia periventricular.**
 - ◆ **Renales → Necrosis Tubular Aguda.**
 - ◆ **Digestivas → Enterocolitis necrotizante, Atresia Intestinal.**
 - ◆ **Extremidades → Gangrena.**
- **Coagulación Intravascular diseminada. (Receptor)**
- **Feto Acardio – Acéfalo: Inversión de la circulación en el feto receptor, con graves defectos estructurales incompatibles con la vida.**
- **Muerte Fetal.**

Tratamiento

- **Control del PHA:**

- 1. Amniodrenaje seriado:**

- Se extrae 1 Lt cada 10 cm de ILA por sobre lo normal.

- 2. Septostomía Amniótica:**

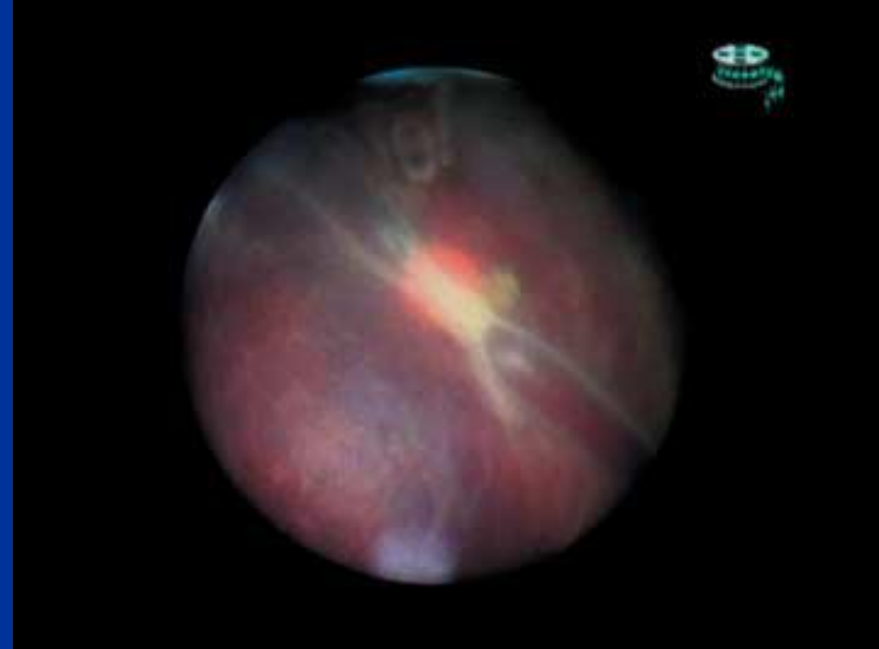
- Abertura artificial entre los sacos, que produce un embarazo monoamniótico.

- **Oclusión de anastomosis vasculares:**

- 1. Ablación Endoscópica con Láser.**

- 2. Aborto selectivo con oclusión de vasos umbilicales.**

Fetoscopía y laser



Tratamiento

Cirugía Endoscópica Láser vs. Amniodrenaje Seriado

- **Estudio multicéntrico, aleatorio y controlado.**
- **Pacientes con STFF diagnosticado antes de las 26 semanas.**
- **Se evaluaron resultados en base a:**
 - ◆ **Sobrevida perinatal, a los 7 y 12 meses de al menos un feto.**
 - ◆ **Complicaciones neurológicas a los 7 y 12 meses**
- **El estudio se interrumpió precozmente**
 - ◆ **Análisis preliminar demostró un beneficio significativamente mayor en el grupo tratado con láser**

Tratamiento

Cirugía Endoscópica Láser vs. Amniodrenaje Seriado

Cirugía Láser

- Procedimiento percutáneo.
- Bajo anestesia local o regional.
- Bajo guía ecográfica continua.
- Acceso a la inserción placentaria de las membranas amnióticas, a través del saco receptor.
- Identificación y coagulación con Láser de las anastomosis vasculares.
- Extracción de líquido amniótico hasta lograr un bolsillo mayor de 50-60 mm.

Amniodrenaje Seriado

- Procedimiento percutáneo.
- Bajo anestesia local.
- Bajo guía ecográfica continua.
- Extracción de líquido amniótico hasta lograr un bolsillo mayor de 50-60 mm.
- Procedimiento repetido en caso de recurrencia.

Tratamiento

Cirugía Endoscópica Láser vs. Amniodrenaje Seriado

Table 3. Obstetrical Outcomes and Interventions.

Variable	Laser Group (N=72)	Amnio- reduction Group (N=70)	P Value
Survival at 6 mo — no./total no. of pregnancies (%)			
0 Survivors	17/72 (24)	34/70 (49)	
1 Survivor	29/72 (40)	18/70 (26)	
2 Survivors	26/72 (36)	18/70 (26)	
<u>At least 1 survivor</u>	<u>55/72 (76)</u>	<u>36/70 (51)</u>	<u>0.002</u>
<u>Quintero stage 1 or 2*</u>	<u>32/37 (86)</u>	<u>21/36 (58)</u>	<u>0.007</u>
Quintero stage 3 or 4*	23/35 (66)	15/34 (44)	0.07
<u>Gestational age at delivery — wk</u>			<u>0.004</u>
Median	33.3	29.0	
Interquartile range	26.1–35.6	25.6–33.3	
Gestational age at delivery — no. of pregnancies (%)			0.003†
<24 wk	12 (17)	8 (11)	
24 to <27 wk	9 (12)	22 (31)	
28 to 31 wk	9 (12)	18 (26)	
32 to <33 wk	9 (12)	7 (10)	
34 to 35 wk	17 (24)	11 (16)	
≥36 wk	16 (22)	4 (6)	
Cesarean section — no./total no. of pregnancies‡	34/60 (57)	34/49 (69)	0.17

Senat, M-V. et al. Endoscopic Laser Surgery versus Serial Amnioreduction for Severe Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. N Engl J Med 351(2); 2004: 136-144

Tratamiento

Cirugía Endoscópica Láser vs. Amniodrenaje Seriado

Table 4. Perinatal and Infant Outcomes.

Outcome	Laser Group (N=144)	Amnioreduction Group (N=140)	Relative Risk (95% CI)*	P Value
All deaths — no./total no. of infants or fetuses (%)	63/144 (44)	86/140 (61)	0.71 (0.55–0.92)†	0.01‡
Donor	33/72 (46)	42/70 (60)	0.76 (0.56–1.05)	0.09
Recipient	30/72 (42)	44/70 (63)	0.66 (0.48–0.92)	0.01
Delivered before viability (<24 wk of gestation) — no./total no. of fetuses (%)	24/144 (17)	16/140 (11)		
Intrauterine death at ≥24 wk of gestation — no./total no. of fetuses (%)	27/144 (19)	29/140 (21)		
Neonatal or infant death — no./total no. of infants (%)	12/144 (8)	41/140 (29)		0.009
Within 24 hr after delivery	6/144 (4)	26/140 (19)		
2–7 days after delivery	4/144 (3)	6/140 (4)		
8–28 days after delivery	1/144 (1)	5/140 (4)		
>28 days after delivery	1/144 (1)	4/140 (3)		
Intraventricular hemorrhage (grade III or IV) — no./total no. of fetuses (%)‡	2/144 (1)	8/140 (6)	0.24 (0.05–1.11)†	0.10‡
Donor	2/72 (3)	2/70 (3)	0.97 (0.14–6.71)	1.0
Recipient	0/72	6/70 (9)	—	0.02
Cystic periventricular leukomalacia — no./total no. of fetuses (%)§	8/144 (6)	20/140 (14)	0.39 (0.18–0.86)†	0.02‡
Donor	2/72 (3)	5/70 (7)	0.39 (0.08–1.94)	0.27
Recipient	6/72 (8)	15/70 (21)	0.39 (0.16–0.94)	0.03
Alive without major neurologic complications at 6 mo — no./total no. of infants (%)	75/144 (52)	44/140 (31)	1.66 (1.17–2.34)†	0.003‡
Donor	36/72 (50)	25/70 (36)	1.40 (0.95–2.07)	0.09
Recipient	39/72 (54)	19/70 (27)	2.00 (1.29–3.09)	0.001

* CI denotes confidence interval.

† The analysis was adjusted for clustering between twins.

‡ Severe intraventricular hemorrhage was defined as ventricular bleeding with dilatation of the cerebral ventricles (grade III) or parenchymal hemorrhage (grade IV).²⁹

§ Cystic periventricular leukomalacia was defined as periventricular densities evolving into extensive cystic lesions (grade III) or extending into the deep white matter and evolving into cystic lesions (grade IV).³⁰

Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome (Review)

Roberts D, Neilson JP, Kilby M, Gates S



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

•Roberts D, Neilson JP, Kilby M, Gates S. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD002073

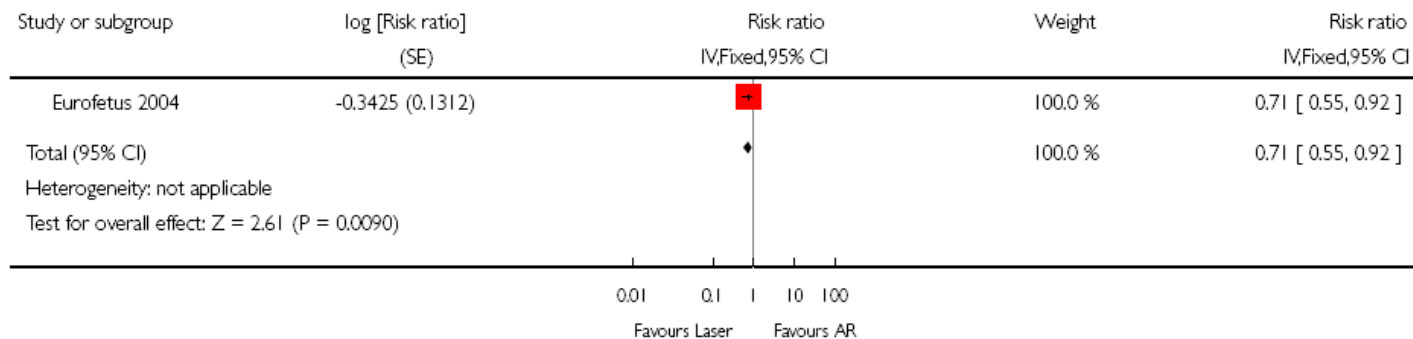
- Dos estudios (213 mujeres)
- Coagulación laser & amnioreducción
 - ◆ Menos muertes en ambos fetos (RR 0.33; 95% IC 0.16 a 0.67)
 - ◆ Menos muertes perinatales (RR 0.59; 95% IC 0.40 a 0.87)
 - ◆ Menos muertes neonatales (RR 0.29; 95% IC 0.14 a 0.61)

Analysis 2.9. Comparison 2 Endoscopic laser surgery versus amnioreduction, Outcome 9 Overall death adjusted for clustering.

Review: Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome

Comparison: 2 Endoscopic laser surgery versus amnioreduction

Outcome: 9 Overall death adjusted for clustering

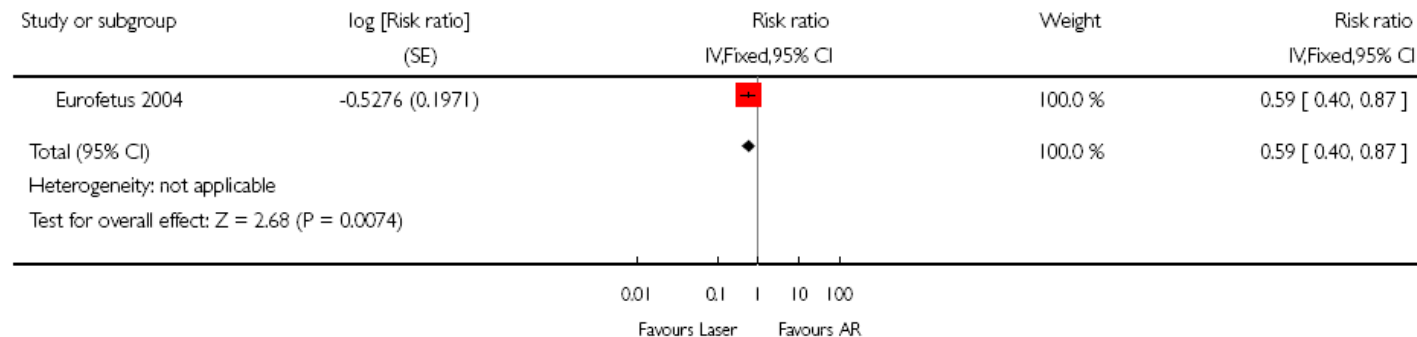


Analysis 2.8. Comparison 2 Endoscopic laser surgery versus amnioreduction, Outcome 8 Perinatal death adjusted.

Review: Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome

Comparison: 2 Endoscopic laser surgery versus amnioreduction

Outcome: 8 Perinatal death adjusted

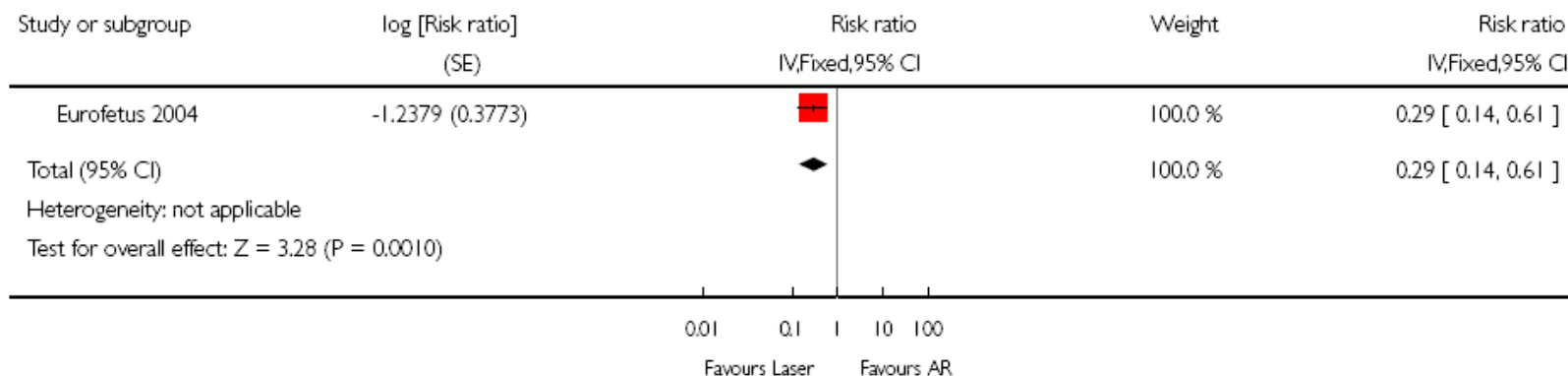


Analysis 2.7. Comparison 2 Endoscopic laser surgery versus amnioreduction, Outcome 7 Neonatal death adjusted for clustering.

Review: Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome

Comparison: 2 Endoscopic laser surgery versus amnioreduction

Outcome: 7 Neonatal death adjusted for clustering



•Roberts D, Neilson JP, Kilby M, Gates S. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD002073

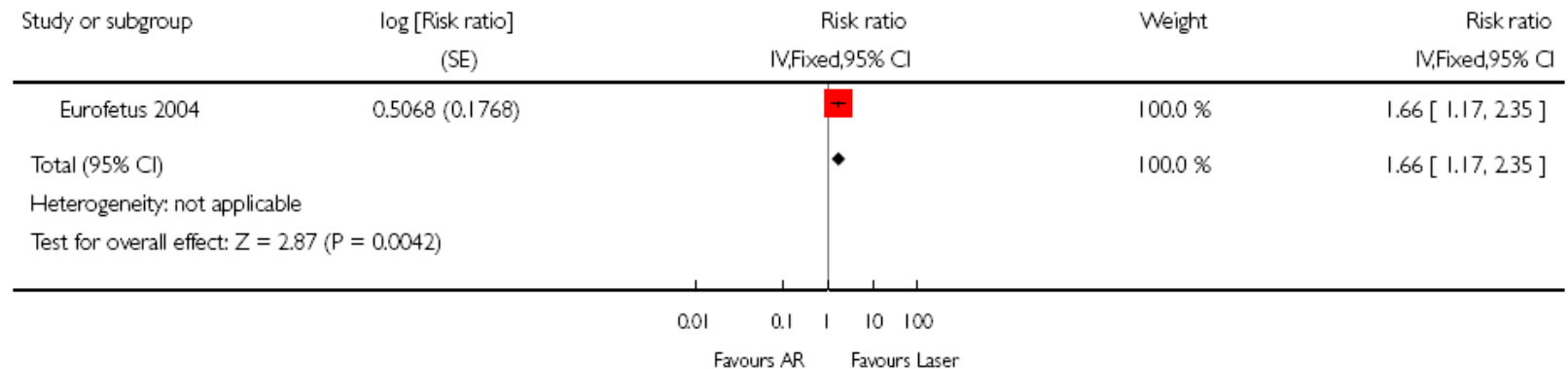
- No hay diferencias entre amnioreducción y septostomía
- Menos anomalías neurológicas a los 6 meses en el grupo con laser (RR 1.66; 95% IC 1.17 a 2.35)
- Se debe ocupar la coagulación laser en todas las etapas de la enfermedad, se requiere mayor investigación en el efecto del tratamiento en etapas precoces de la enfermedad

Analysis 2.13. Comparison 2 Endoscopic laser surgery versus amnioreduction, Outcome 13 Alive without neurological complications at 6 months adjusted for clustering.

Review: Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome

Comparison: 2 Endoscopic laser surgery versus amnioreduction

Outcome: 13 Alive without neurological complications at 6 months adjusted for clustering



•Roberts D, Neilson JP, Kilby M, Gates S. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD002073

Referencias

- Amaru R. Is discordant growth in twins an independent risk factor for adverse neonatal outcome? *Obstet Gynecol* 2004;103:71–76
- Bagchi, S. and Salihi, H. M.(2006)'Birth weight discordance in multiple gestations: Occurrence and outcomes',*Journal of Obstetrics and Gynaecology*,26:4,291 — 296
- Barth, R. Evaluación Ecográfica de los Embarazos Múltiples. en Callen, P. *Ecografía en Obstetricia y Ginecología*. 4º Ed. Ed. Panamericana. 166-199
- Ling Y. Wee et al. The twin–twin transfusion syndrome. *Semin Neonatol* 2002; 7: 187–202
- Kusanovic JP, Romero R, Espinoza J, et al. Twin-to-twin transfusion syndrome: an antiangiogenic state? *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:382.e1-382.e8
- Bruner, JP. And Cols. Placental Pathophysiology of the Twin Oligohydramnios-polyhydramnios Sequence and the Twin-twin Transfusion Syndrome. *Placenta* 19 (1): 81, 1998
- Machin, G. and cols. Correlations of Placental Vascular Anatomy and Clinical Outcome in 69 Monochorionic Twin Pregnancies. *Am J Med Genet* 61: 229, 1996.

Referencias

- Kagan K et al. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 527–532
- Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19: 550-5
- Senat, M-V. et al. Endoscopic Laser Surgery versus Serial Amnioreduction for Severe Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *N Engl J Med* 351(2); 2004: 136-144
- Roberts D, Neilson JP, Kilby M, Gates S. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD002073