

Comparación de resultados perinatales entre gestaciones gemelares espontáneas y las provenientes de técnicas de reproducción asistida

Comparison between spontaneous twin pregnancy and ivf twin pregnancy perinatal outcomes

Israel Obed Carmona Ruiz¹, Eric Saucedo de la Llata², María Rosa Moraga Sánchez³, Inmaculada Riquelme Candel⁴, Alberto Romeu Sarrió⁵, Julián López Reyes⁶

¹Departamento científico Clínica Imar, ²Director Clínica Imar, ³Coodirectora Clínica Imar, ⁴Enfermera Clínica Imar, ⁵Coordinador científico Clínica Imar, ⁶Jefe del laboratorio FIV Clínica Imar. Murcia - España

RESUMEN

Objetivo: Evaluar si las técnicas de reproducción asistida influyen sobre los resultados perinatales del embarazo gemelar. **Sujetos y métodos:** Estudio de revisión de resultados perinatales en embarazos gemelares en una clínica privada en el que se incluyen todos los embarazos gemelares espontáneos y por técnicas de reproducción asistida (TRA) que acuden a su atención obstétrica excluyendo aquellas mujeres con enfermedades preexistentes que supongan un resultado perinatal adverso. Se analizan 95 casos. **Resultados:** No hubo diferencia estadística en términos de diabetes gestacional, presencia de preeclampsia, práctica de cesárea, peso promedio del recién nacido e ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales. Hubo diferencia estadística en los casos de anemia gestacional (61,29 % del grupo de gemelar espontáneo versus un 31,25 % del gemelar por TRA, $p=0,0075$) y en el grupo de semanas de edad gestacional al momento del parto: 32-36,6 semanas (32,25 % para gemelar espontáneo y 65,62 % para gemelar por TRA, $p=0,0039$) y en el de >37 semanas de gestación (58,08 % para gemelar espontáneo y 26,57 % para gemelar por TRA, $p=0,0059$). **Conclusiones:** Las técnicas de reproducción asistida se asocian con una mayor prevalencia de parto pretérmino.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2016; 33; 19-24 © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Palabras clave: Embarazo gemelar; reproducción asistida embarazo gemelar; fiv embarazo gemelar; resultados perinatales embarazo gemelar; resultados perinatales fiv.

Aceptado:6/5/16

Correspondencia: Israel Obed Carmona Ruiz

israel.carmona@clinicaimar.com lauradlfb@gmail.com

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: editorialmedica@editorialmedica.com

SUMMARY

Objective: To evaluate if assisted reproductive techniques affect perinatal outcomes of twin pregnancies. **Subject and method:** This is a review of perinatal outcomes of twin pregnancies in a private institution. All twin pregnancies detected were included and classified in two groups: spontaneous pregnancy and assisted reproduction (AR) pregnancy. Those women who had a preexistent condition that could represent an adverse outcome were excluded. 95 cases were included. **Results:** There was no statistical difference in terms of gestational diabetes, preeclampsia, c-section, newborn weight and in those who required neonatal intensive care. There was statistical difference in gestational anemia (61.29 % vs 31.25 % for spontaneous twin pregnancy and assisted reproduction twin pregnancy respectively, $p=0.0075$) and in two groups according to gestational weeks at delivery: 32-36.6 weeks (32.25 % for spontaneous twin pregnancy and 65.62 % for AR twin pregnancy, $p=0.0039$) and >37 weeks at delivery (58.08 % for spontaneous twin pregnancy and 26.57 % for AR twin pregnancy, $p=0.0059$). **Conclusion:** Assisted reproductive techniques associate with a higher prevalence of preterm labor.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2016; 33; 19-24 © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Keywords: Twin pregnancy, assisted reproduction twin pregnancy; ivf twin pregnancy; perinatal outcomes twin pregnancies

INTRODUCCIÓN

El embarazo gemelar se asocia con un aumento en el riesgo perinatal al compararse con embarazo único, particularmente restricción del crecimiento intrauterino (aumenta 10 veces el riesgo), nacimiento pretérmino (hasta la mitad de los embarazos gemelares) e hipertensión gestacional (riesgo relativo del 2,62 para preeclampsia) (1).

El embarazo múltiple es la complicación más común de un tratamiento de fertilidad (2) y, cuando se compara a embarazo único, se ha observado un aumento en las complicaciones perinatales en términos de parto pretérmino, práctica de cesárea, prematuridad, bajo peso al nacer y defectos al nacimiento (2-4).

Algunos estudios muestran que cuando el embarazo gemelar es resultado de técnicas de reproducción asistida (TRA) tienen un peor pronóstico perinatal (5-7); sin embargo, otros autores no encuentran incremento en el riesgo (8, 9) o incluso, lo encuentran disminuido en este grupo de pacientes (10). Este es el caso de Helmerhorst y cols. (10) quienes tras una revisión sistemática de estudios controlados encuentran que a pesar de que existe un riesgo ligeramente aumentado de parto prematuro (RR 1,07, IC 95 % 1,02 a 1,13), de parto por cesárea (RR 1,21, IC95 % 1,11 a 1,32) y de admisiones a la UCI neonatal (RR 1,05, IC95 % 1,01 a 1,09) a favor del embarazo gemelar de TRA, al evaluar la mortalidad perinatal, el riesgo relativo es de 0,58 (IC95 % 0,44 a 0,77) en estudios concordantes de embarazo gemelar.

En un meta análisis por McDonald y cols (11) donde incluyen 12 artículos con un total de 4385 gemelos concebidos por TRA y 11 793 de manera espontánea, observan que los primeros, tienen un mayor riesgo a las dos complicaciones que más determinan la morbilidad y mortalidad neonatal: parto pretérmino y bajo peso al nacer (12, 13). Para parto

pretérmino, el riesgo relativo fue de 1,23 (IC95 % 1,09-1,41) y para bajo peso al nacimiento de 1,14 (IC95 % 1,06-1,22). Los autores comentan sobre que estos resultados van en contra del mejor pronóstico que tiene un embarazo gemelar por TRA debido a que ocurre en familias con un mejor nivel socioeconómico, menor consumo de tabaco y una menor tasa de embarazo monocoriónico que el homólogo espontáneo. Es de notar que la corionicidad no se especifica en los artículos incluidos en el meta análisis.

Nuestro objetivo es evaluar los resultados perinatales del embarazo gemelar y compararlos según el modo de concepción (espontáneo vs TRA) con el propósito de observar si las TRA ofrecen un riesgo añadido al pronóstico del embarazo gemelar.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo de resultados perinatales en embarazo gemelar dentro de un periodo de 9 años en una clínica privada de ginecología, obstetricia y medicina reproductiva (enero 2005-diciembre 2013). Son incluidos 105 historiales de pacientes cuyo control perinatal y parto es realizado dentro de la clínica privada.

Las gestaciones gemelares se dividieron según el modo de concepción en espontáneas y aquellas obtenidas por TRA: fertilización in vitro e inyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI). Se excluyeron casos donde la madre presentaba alguna enfermedad preexistente que pudiera suponer un resultado perinatal adverso como Diabetes Mellitus, además de embarazos provenientes de hiperestimulación ovárica e inseminación intrauterina artificial.

Se identifican 105 embarazos gemelares de los cuales se excluyen 10 casos; 3 debido a que las madres presentaban diabetes mellitus tipo 1, y 7 resultantes de inseminación

intrauterina. En el grupo de embarazo gemelar espontáneo se incluyen 31 pacientes y en el gemelar por TRA, 64 casos.

Las medidas maternas específicas fueron: edad al momento del parto, nuliparidad, índice de masa corporal (IMC) previo al embarazo, tabaquismo. Como resultados perinatales se estudia la incidencia de diabetes gestacional, preeclampsia, anemia gestacional, ganancia de peso materno en el embarazo, semanas de gestación al nacimiento, parto pretérmino, nacimiento por cesárea, peso promedio del recién nacido, bajo peso al nacimiento, ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales, anomalías congénitas mayores (Clasificación Internacional de Enfermedades 10).

Se definen las siguientes variables:

- Índice de masa corporal: peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla expresada en metros (kg/m^2).
- Diabetes gestacional: al menos dos valores iguales o por encima de los puntos de corte que se enumeran en la tabla 1, tras una carga de 100 g de glucosa oral (14).
- Preeclampsia: la presencia de hipertensión (tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y diastólica ≥ 90 mmHg en al menos 2 ocasiones con >4 horas de diferencia) y proteinuria (0,3 g en orina de 24 horas) después de las 20 semanas de gestación sin antecedentes previos (15).
- Anemia gestacional: concentración de hemoglobina materna debajo de 11 g/dL (Guía práctica de asistencia 2008, proSEGO).
- Parto pretérmino: nacimiento antes de las 37 semanas de gestación completas (<259 días) (16).
- Ganancia de peso materno en el embarazo: el resultado de restarle al último peso tomado antes del parto, el peso previo a la concepción, en kilogramos.

El análisis de los datos se realizó mediante el software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 21 para Mac. Las variables continuas se comparan mediante la t de

students y las variables categóricas mediante una chi cuadrada.

RESULTADOS

Las características generales de las pacientes se muestran en la tabla 2. Solo se observa diferencia estadística en la edad materna media al momento de la concepción, siendo para el grupo de embarazo gemelar espontáneo de $31,17 \pm 3,1$ y para el gemelar por TRA de $34,38 \pm 4,4$, (Tabla 2).

En cuanto a los resultados perinatales, se presentaron 2 casos de diabetes gestacional en el grupo de embarazo gemelar espontáneo (6,4 %) y 3, en el grupo por TRA (4,6 %). No se observó diferencia significativa (Tabla 3). No se presentaron casos de preeclampsia en los grupos de estudio (Tabla 3).

Se observa anemia gestacional en el 61,29 % (19/31) del grupo de gemelar espontáneo y 31,25 % (20/64) del gemelar por TRA, $p=0,0075$ (Tabla 3).

En ambos grupos la proporción de cesárea es alta: 70,96 % (22/31) en embarazo gemelar espontáneo y 81,25 % (52/64) en gemelar por TRA, $p=0,2966$ (Tabla 3).

Al clasificar las pacientes según las semanas de gestación al momento del parto se observan diferencias en el grupo de 32-36,6 semanas (32,25 % para gemelar espontáneo y 65,62 % para gemelar por TRA, $p=0,0039$) y en el de >37 semanas de gestación (58,08 % para gemelar espontáneo y 26,57 % para gemelar por TRA, $p=0,0059$) (Tabla 3).

No hubo diferencias en cuanto al peso promedio de los recién nacidos entre los grupos de estudio, siendo de 2584,0 ± 396 g para el grupo de embarazo espontáneo y de 2388,69 ± 378 g para el de TRA. Es interesante mencionar que tampoco hubo casos con discordancia entre gemelos, una complicación fetal grave cuyo pronóstico varía dependiendo de la corionicidad.

Se presentaron 3 casos que requirieron ingreso a UCIN en el grupo de embarazo gemelar espontáneo (9,67 %) y 9 casos en el grupo de embarazo gemelar por TRA (14,06 %), no hay diferencia estadística (Tabla 3).

Encontramos 2 casos de anomalías congénitas mayores (un caso de anencefalia y otro un síndrome de Axenfeld Rieger) y ambos fueron en el grupo de gemelar por TRA (Tabla 3).

DISCUSIÓN

El uso de las técnicas de reproducción asistida ha llevado al incremento en la incidencia del embarazo múltiple. Actualmente en Europa, en el último informe de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología

TABLA 1

Criterio diagnóstico para Diabetes Mellitus Gestacional.		
	Niveles de gluosa en plasma o suero	
	mg/dL	mmol/L
Ayuno	95	5,3
1 hora *	180	10,0
2 horas *	155	8,6
3 horas *	140	7,8

* Tras la carga de 100 g de glucosa oral

TABLA 2			
Características generales de las pacientes.			
	Embarazo gemelar espontáneo n= 31	Embarazo gemelar por TRA n= 64	P
Edad	31,17 ±3,1	34,38 ±4,4	0,0001
Nuliparidad	17 (54,83%)	46 (71,87%)	0,1111
IMC	25,26 ±2,8	25,05 ±3,2	0,9663
Tabaquismo en la Mujer	5 (16,12%)	8 (12,50%)	0,7517
FSH UI/L	5,72 ±1,5	9,75 ±2,2	0,3529

RA: Reproducción Asistida
 IMC: Índice de Masa Corporal
 FSH: Hormona foliculo estimulante
 Significativo: p<0,05

TABLA 3			
Comparación de los resultados perinatales entre el grupo de embarazo gemelar espontáneo y los obtenidos por TRA			
	Embarazo gemelar espontáneo n= 31	Embarazo gemelar por TRA n= 64	P
Diabetes Gestacional	2 (6,4%)	3 (4,6%)	0,6601
Preeclampsia	0	0	1,0000
Anemia gestacional	19 (61,29%)	20 (31,25%)	0,0075
Ganancia de peso materno en el embarazo (Kg)	10,33 ±3,8	12,24 ±3,4	0,2850
Nacimiento por Cesárea	22 (70,96%)	52 (81,25%)	0,2966
Semanas de gestación al parto			
<28	3 (9,67%)	5 (7,81%)	0,7132
28-32	0	0	1,0000
32-36,6	10 (32,25%)	42 (65,62%)	0,0039
>37	18 (58,08%)	17 (26,57%)	0,0059
Peso promedio del recién nacido (g)	2584,0 ±396	2388,69 ±378	0,3421
Ingreso a UCIN	3 (9,67%)	9 (14,06%)	0,7452
Malformaciones	0	2 (3,12%)	1,0000

TRA: Técnicas de Reproducción Asistida
 SG: Semanas de Gestación
 UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
 Significativo: p<0,05

(ESHRE), se muestra una incidencia del 19,6 % para el embarazo gemelar (17).

El impacto de las TRA sobre el ya conocido mal pronóstico del embarazo gemelar no se ha establecido. Algunos atribuyen estos resultados a las características basales de las mujeres que se realizan un ciclo de reproducción asistida (18, 19).

Trabajos como los de Kellen y cols. (20) y el de Caserta y cols. (2), muestran que las mujeres que se realizan ciclos de Reproducción Asistida, tienden a ser nulíparas y de mayor edad que aquellas que conciben de manera espontánea. En nuestro estudio encontramos diferencia estadísticamente significativa en la edad ($p=0,0001$) pero no en la paridad. Otras características generales de nuestras pacientes como el índice de masa corporal previo al embarazo y el consumo de tabaco, no presentaron diferencia estadística.

Hablando de los resultados perinatales, un dato interesante fue la alta proporción de anemia gestacional observada en el grupo de embarazo gemelar espontáneo al compararla con el de TRA. Beltrán y cols (21) encuentran esta misma relación sin diferencia estadística, como fue en nuestro caso. Nuestra hipótesis es que estos resultados son debido a un menor control preconcepcional en pacientes fértiles comparado a las pacientes que requieren alguna TRA y que son generalmente tratadas con suplementos alimenticios previo a los procedimientos.

En ambos grupos la proporción de nacimiento por cesárea es alta (mayor al 70 %). La mala presentación fetal y prematuridad son los factores que más influyen para la indicación de cesárea en este tipo de pacientes (1).

Se ha afirmado que la principal complicación de la gestación múltiple es el parto pretérmino (5, 11, 22), lo que a su vez conduce a un aumento de cinco veces el riesgo a que ocurra óbito y siete veces el riesgo a muerte neonatal (23). Aunque otros autores (2, 19) no encuentran este aumento del riesgo en pacientes pareadas para edad materna y paridad. En nuestro estudio, no observamos diferencia estadística en el promedio de la edad gestacional al momento del parto ($35,28 \pm 3,6$ semanas para embarazo gemelar por TRA y $36,11 \pm 3,5$ semanas para gemelar espontáneo), sin embargo, al analizar esta variable por grupos, encontramos diferencia estadística en pacientes con embarazo entre las 32-36,6 semanas ($p=0,0039$) y en mayores de 37 semanas ($p=0,0059$) a favor del embarazo gemelar espontáneo.

Estos resultados se corresponden con un peso promedio al nacimiento más bajo en el grupo de embarazo gemelar por TRA que en el gemelar espontáneo, algo similar a los resultados obtenidos por Caserta y cols. (2).

La gestación múltiple se asocia con un mayor costo económico en los periodos antenatal y neonatal, en parte, debido a la prematuridad (24). Si además agregamos que se observa una mayor admisión a UCIN por parte de neonatos concebidos por TRA (2, 5), podemos presuponer que el coste total para la pareja es significativamente mayor en términos generales (debido al gasto previo en las técnicas de reproducción), algo que consideramos debe discutirse con la pareja que lleva a cabo alguna TRA.

Como se mencionó en resultados, solo observamos dos casos de anomalías congénitas mayores (por la CIE-10) y ambas en el grupo de TRA. En el caso de la anencefalia, hay autores (25, 26) que observan una relación entre las TRA y dicha enfermedad, sin definir un factor específico causal y por lo tanto, a la espera de un mayor número de estudios que confirmen esta asociación.

Por otra parte, el síndrome de Axenfeld Rieger tiene un componente genético y se hereda de manera autosómica dominante (27) por lo que no asociamos la TRA como factor causal.

En general, podemos afirmar que la principal limitación de nuestro estudio ha sido el tamaño de la muestra, ya que nos impide realizar conclusiones definitivas que pauten los cambios de decisión en el manejo o abordaje. Sería interesante realizar un trabajo multicéntrico que pueda aumentar el número de pacientes y poder así afirmar o descartar de manera contundente el papel que juegan las Técnicas de Reproducción Asistida sobre el riesgo en un embarazo gemelar.

CONCLUSIONES

Ante los resultados obtenidos, observamos una asociación entre el embarazo gemelar concebido por técnicas de reproducción asistida y nacimiento de parto pretérmito, lo que agregado a una tendencia para requerir de los servicios de la unidad de cuidados intensivos neonatales en el mismo grupo de pacientes, conlleva a suponer un mayor riesgo y costo económico a corto y largo plazo. Consideramos que este riesgo puede ser reducido disminuyendo su incidencia por medio de la transferencia de un solo embrión.

Es necesario el desarrollo de más estudios controlados, aleatorizados, con un mayor número de muestra y pacientes control correctamente pareados para determinar de manera conclusiva el verdadero riesgo de las técnicas de reproducción asistida.

FINANCIACIÓN DEL PROYECTO

Ninguna.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Silvia Gaona por su apoyo incondicional y constante sin el cual, no fuera posible realizar estos proyectos

BIBLIOGRAFÍA

1. Rao A, Sairam S, Shehata H: Obstetric complications of twin pregnancies. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology 2004, 18(4):557-576.
2. Caserta D, Bordi G, Stegagno M, Filippini F, Podagrosi M, Roselli D, Moscarini M: Maternal and perinatal outcomes in spontaneous versus assisted conception twin pregnancies. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2014, 174:64-69.
3. Weghofer A, Klein K, Stammler-Safar M, Barad DH, Worda C, Husslein P, Gleicher N: Severity of prematurity risk in spontaneous and in vitro fertilization twins: does conception mode serve as a risk factor? Fertility and sterility 2009, 92(6):2116-2118.
4. Ombelet W, De Sutter P, Van der Elst J, Martens G: Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction-the Belgian project. Human reproduction update 2005, 11(1):3-14.
5. Moini A, Shiva M, Arabipour A, Hosseini R, Chehrizi M, Sadeghi M: Obstetric and neonatal outcomes of twin pregnancies conceived by assisted reproductive technology compared with twin pregnancies conceived spontaneously: a prospective follow-up study. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2012, 165(1):29-32.
6. Morcel K, Lavoue V, Beuchee A, Le Lannou D, Poulain P, Pladys P: Perinatal morbidity and mortality in twin pregnancies with dichorionic placentas following assisted reproductive techniques or ovarian induction alone: a comparative study. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2010, 153(2):138-142.
7. Lambalk CB, van Hooff M: Natural versus induced twinning and pregnancy outcome: a Dutch nationwide survey of primiparous dizygotic twin deliveries. Fertility and sterility 2001, 75(4):731-736.
8. Vasario E, Borgarello V, Bossotti C, Libanori E, Biolcati M, Arduino S, Spinelli R, Delle Piane L, Revelli A, Todros T: IVF twins have similar obstetric and neonatal outcome as spontaneously conceived twins: a prospective follow-up study. Reproductive biomedicine online 2010, 21(3):422-428.
9. Szymusik I, Kosinska-Kaczynska K, Bomba-Opon D, Wielgos M: IVF versus spontaneous twin pregnancies--which are at higher risk of complications? The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet 2012, 25(12):2725-2728.
10. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ: Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. Brmj 2004, 328(7434):261.
11. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Ohlsson A, Beyene J, Murphy KE, Knowledge Synthesis G: Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2010, 148(2):105-113.
12. Kong B, Liu YL, Lu XD: Microarray-bioinformatics analysis of altered genomic expression profiles between human fetal and infant myocardium. Chin Med J (Engl) 2008, 121(14):1257-1264.
13. Kramer MS: Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. Bull World Health Organ 1987, 65(5):663-737.
14. Committee on Practice B-O: Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. Obstetrics and gynecology 2013, 122(2 Pt 1):406-416.
15. proSEGO: Estados hipertensivos del embarazo. In. Edited by Obstetricia SEdGy. <http://www.prosego.com>; 2007.
16. proSEGO: Definiciones perinatológicas. In. Edited by Obstetricia SEdGy. <http://www.prosego.com>; 2010.
17. Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, Erb K, D'Hooghe T, Castilla JA, Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Goossens V, The European IVFm et al: Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHREddagger. Human reproduction 2014.
18. Joy J, McClure N, Cooke IE: A comparison of spontaneously conceived twins and twins conceived by artificial reproductive technologies. Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology 2008, 28(6):580-585.
19. Yang H, Choi YS, Nam KH, Kwon JY, Park YW, Kim YH: Obstetric and perinatal outcomes of dichorionic twin pregnancies according to methods of conception: spontaneous versus in-vitro fertilization. Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies 2011, 14(1):98-103.
20. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Otterblad Olausson P: In vitro fertilization in Sweden: maternal characteristics. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica 2005, 84(12):1185-1191.
21. Beltran Montoya J, Reyes Munoz E, Cruz Rivera E, Lopez Villaseñor B, Francisco de la Jara Diaz J, Herrerias Canedo T: [Adverse perinatal outcomes in Mexican women with twin pregnancy achieved by assisted reproduction techniques vs. spontaneous twin pregnancies]. Ginecologia y obstetricia de Mexico 2012, 80(7):445-453.
22. American College of O, Gynecologists, Society for Maternal-Fetal M: ACOG Practice Bulletin No. 144: Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. Obstetrics and gynecology 2014, 123(5):1118-1132.
23. Scher AI, Petterson B, Blair E, Ellenberg JH, Grether JK, Haan E, Reddihough DS, Yeargin-Allsopp M, Nelson KB: The risk of mortality or cerebral palsy in twins: a collaborative population-based study. Pediatric research 2002, 52(5):671-681.
24. Bromer JG, Ata B, Seli M, Lockwood CJ, Seli E: Preterm deliveries that result from multiple pregnancies associated with assisted reproductive technologies in the USA: a cost analysis. Current opinion in obstetrics & gynecology 2011, 23(3):168-173.
25. Ben-Ami I, Edel Y, Barel O, Vaknin Z, Herman A, Maymon R: Do assisted conception twins have an increased risk for anencephaly? Human reproduction 2011, 26(12):3466-3471.
26. Kallen B, Cocchi G, Knudsen LB, Castilla EE, Robert E, Daltveit AK, Lancaster PL, Mastroiacovo P: International study of sex ratio and twinning of neural tube defects. Teratology 1994, 50(5):322-331.
27. Chang TC, Summers CG, Schimmenti LA, Grajewski AL: Axenfeld-Rieger syndrome: new perspectives. The British journal of ophthalmology 2012, 96(3):318-322.