



Capítulo 17

Embarazo gemelar. Aspectos relevantes para la práctica diaria.

Edgar Augusto Arenas Marín

Ginecólogo y Obstetra

Especialista en Medicina Fetal

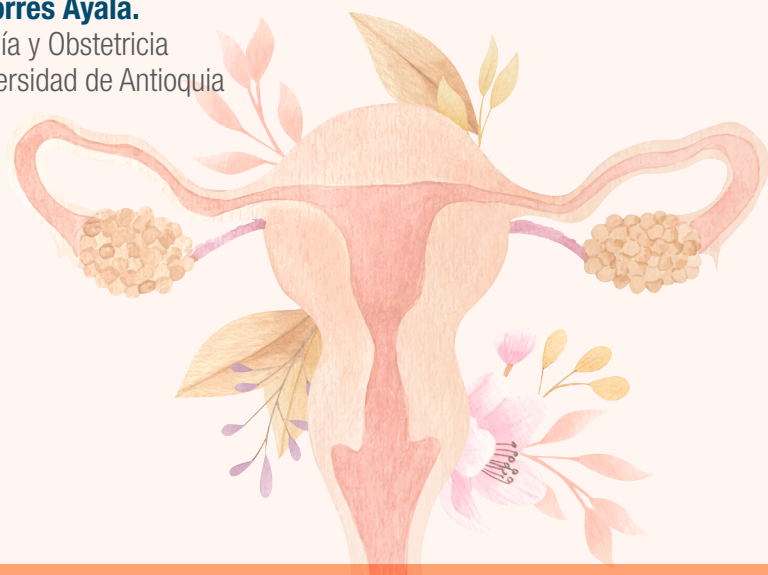
Profesor del Departamento de Ginecología y Obstetricia

Facultad de Medicina - Universidad de Antioquia

Andrea Carolina Torres Ayala.

Residente de Ginecología y Obstetricia

Facultad de Medicina - Universidad de Antioquia



Introducción

Antes de la utilización rutinaria del ultrasonido, la mitad de las gestaciones múltiples solo eran detectadas al momento del parto (1) y la otra mitad probablemente no se beneficiaron de un protocolo de vigilancia tal y como existe hoy en día.

Afortunadamente, hoy en día la gran mayoría de las gestaciones múltiples son detectadas en forma temprana en la gestación (2)

Desde los años ochenta hasta la actualidad, la tasa de nacimientos de embarazos dobles por 1000 nacidos vivos aumentó en más de un 50% (3), ese incremento en parte es tal vez el responsable de la gran revolución en el conocimiento, manejo e intervención en este tipo de gestaciones, basta con buscar la base de datos MeSH el encabezado “twins” que arroja casi 30 mil resultados y la curva de producción de estos artículos pasa de ser lineal a logarítmica a partir de las últimas cuatro décadas.

Sin embargo, esa abrumadora cantidad de información hace que a veces sea difícil encontrar puntos de consenso sobre lo fundamental y lo complejo, pero lo que sí no es aceptable es que en los puntos en los que, sí existe un consenso universal, se siga fallando. (4)

En éste capítulo se hará un repaso por algunos aspectos relevantes de la gestación múltiple a modo de preguntas del día a día en este tipo de gestaciones, y respuestas basadas en la mejor evidencia disponible a la fecha, algunas de las respuestas no serán del todo concluyentes y tal vez los avances en los próximos años, den respuestas.

¿Cómo se determina la corionicidad de los embarazos múltiples, cuándo es el mejor momento y por qué es importante?

Si bien, para algunos lectores, estos conceptos pueden estar lo suficientemente claros, para algunos siguen siendo confusos, estas confusiones se ven reflejadas en la práctica diaria al cometer el mismo error recurrente en el principal fundamental innegociable como lo es el ponerle el **NOMBRE Y EL APELLIDO** correctos y de forma temprana a las gestaciones múltiples, lo que no es más, sino que determinar la **CORIONICIDAD** (número de placentas) y **AMNIONICIDAD** (número de sacos amnióticos) mediante ecografía, no

hacerlo en forma precoz o confundirla, o asumir que todas las gestaciones múltiples son dicigotas, es decir bicoriales, pueden terminar con la muerte de ambos fetos.

Todo médico general o especialista que tenga contacto con una embarazada con una gestación múltiple debe hacerse y responderse esa pregunta fundamental: ¿Cuál es el nombre y el apellido correcto de esta gestación?

Si es el ginecólogo que en su práctica diaria hace ultrasonido y se ve en ese dilema debe responderse una pregunta adicional: ¿Tengo la competencia necesaria para establecer correctamente la corionicidad de esta gestación? Si la respuesta es dubitativa en lo más mínimo, no debe dudar en llenarse de humildad y pedir ayuda, sin dejar ir a la paciente con un diagnóstico incierto o erróneo, que puede costar la vida de los dos fetos. (3,4)

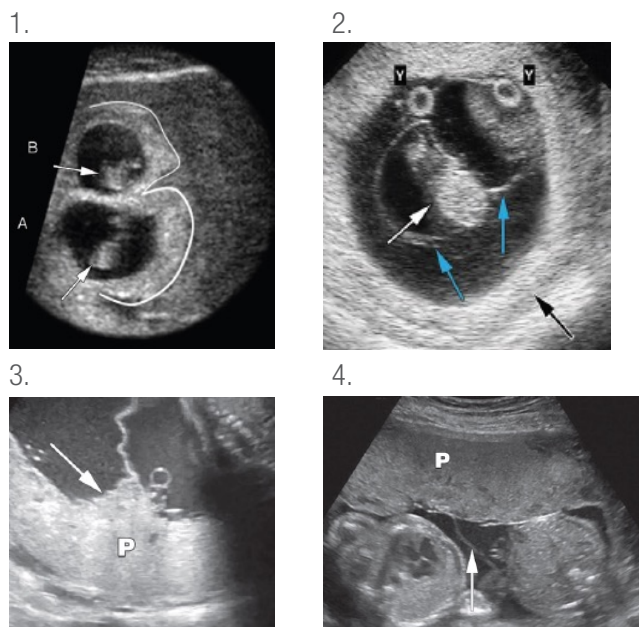


Gráfico 1: La corionicidad en gestación múltiple. En la imagen 1 se observan dos embriones (flechas blancas), en sus sacos (B, A) separados por una gruesa capa de trofoblasto (delineado), lo que significa que se trata de una gestación BICORIAL BIAMNIOTICA inicial, en la imagen 2, note que NO existe ese trofoblasto grueso que separa los dos sacos y en su lugar solo se observa una delgada membrana (flecha azul) que rodea a los embriones (flecha blanca), la flecha negra representa el trofoblasto único para esa gestación. En la imagen 3 aparece representado el signo de Lambda, flecha blanca, lo que determina una gestación BICORIAL BIAMNIOTICA de más de 12 semanas, mientras que la imagen 4 representa una gestación MONOCORIAL-BIAMNIOTICA, note la flecha blanca mostrando la membrana de separación, llegando a la placenta, pero carente de trofoblasto en la mitad de las membranas por lo tanto no hay signo de Lambda, en su lugar algunos lo han llamado el signo de la "T" (3,4). Tomado de *Jha, P., Morgan, T. A., & Kennedy, A. (2019). US Evaluation of Twin Pregnancies: Importance of Chorionicity and Amnionicity. RadioGraphics, 39(7), 2146–2166. doi:10.1148/rg.2019190042*

La importancia de esta diferenciación radica en que la gestación monocorial puede cursar con complicaciones letales para los fetos si no es diagnosticado y vigilado de manera adecuada y oportuna, además es importante reconocer que cuando no es posible determinar la corionicidad de un embarazo múltiple con total seguridad, se debe asumir de que se trata de un

embarazo monocorial.

¿Cómo se define la edad gestacional en los embarazos múltiples y cómo se deben rotular los fetos?

Una vez establecida la corionicidad, el paso a seguir es establecer el orden de los fetos para rotularlos claramente como Feto 1, 2, etc. o feto A, B, etc.

Esta rotulación se hace en orden estricto de cercanía con el orificio cervical interno (OCI), el más cercano es el número 1 y así sucesivamente.

Existen otras opciones que aplican, solo si la gestación va a ser manejada por el mismo centro, pero que en nuestro medio puede generar confusión y es asignar varias características como por ejemplo la lateralidad de los gemelos (derecho o izquierdo), la ubicación de las placentas y la inserción del cordón en cada una de estas, o características propias de cada feto, como por ejemplo feto anémico/poliglobúlico, donante/receptor, pequeño/normal.

También debe tenerse precaución al momento del parto por cesárea porque puede ser que el feto rotulado como número 1, sea el último en ser extraído, esto es importante anotarlo en los casos de discordancia de peso o discordancia de malformaciones, o alguna otra condición para no perder tiempo y administrar medidas especiales al neonato equivocado.

En cuanto a la asignación de la edad gestacional, el mejor momento en gestaciones múltiples espontáneas es el tamizaje genético, es decir, cuando los fetos miden entre 45 y 84 mm.

Si ya se ha pasado de este tiempo, la recomendación es usar el perímetro cefálico mayor, siempre y cuando el diámetro biparietal mida menos de 60 mm, si esta condición no se cumple, se debe usar las fórmulas de Hadlock de biometría combinada conocidas ampliamente.

En caso de reproducción asistida, se debe usar la edad del embrión al momento de la transferencia. (3,4)

¿Se debe realizar tamización genética con marcadores bioquímicos en gestaciones múltiples?

En el embarazo gemelar se deben ofrecer al igual que los embarazos únicos, las mismas pruebas para detección de aneuploidías (5,6). La guía NICE (National Institute for Health and Care Excellence), recomienda el cribado combinado para embarazo gemelar, mientras que, para embarazos de otro orden, solo los marcadores ecográficos. (6). Los marcadores séricos maternos que se utilizan al igual que en gestaciones únicas, son gonadotropina coriónica humana, fracción beta (β -hCG) y proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A). Sobre estos, la interpretación en gestaciones múltiples puede ser difícil ya que cada feto produce una fracción de la totalidad que circula en sangre, pudiendo afectarse por la pérdida de un embrión, su uso de forma aislada no brinda ninguna información y debe combinarse con la translucencia nuchal (TN) y el resto de los marcadores para mejorar las tasas de detección.

Sin embargo, se debe tener presente que la TN, el conducto venoso o la válvula tricúspide se puede encontrar alterados como resultado de factores propios de la gestación gemelar monocorial y no asociarse a aneuploidías, también vale la pena recordar que el software de la Fetal Medicine Foundation (FMF) usado para esto, calcula el riesgo por separado a cada embrión en las gestaciones bicoriales y para los monocoriales el riesgo es el mismo para ambos fetos, así por ejemplo, existan diferencias en la TN

¿Se debería usar el DNA libre en gestaciones gemelares?

El DNA libre es una de las pruebas de tamizaje genético que se puede ofrecer a los embarazos gemelares. Varias sociedades indican que se puede ofrecer su uso con precaución, dado la limitada evidencia que existe al respecto.

Los estudios que hasta el momento se han llevado a cabo, sugieren que el rendimiento diagnóstico de esta prueba es similar para gemelares en comparación a gestaciones únicas. En un estudio prospectivo derivado de tamizaje de las trisomías más comunes (21, 18, 13) entre la semana 10 a la semana 14+1 en embarazos gemelares, se evaluaron 997 embarazos gemelares con fracción libre de DNA y se comparó

su resultado con el resultado de cariotipo prenatal (por biopsia de vellosidades coriales, amniocentesis), o cariotipo a partir de análisis de sangre neonatal. Se encontró que la prueba de DNA libre clasificó adecuadamente 16 de 17 casos de trisomía 21 (94%), 9 de 10 casos de trisomía 18 (90%), 1 de 2 casos de trisomía 13 (50%) y 962 de 968 casos sin ninguna trisomía. Adicionalmente realizaron una revisión sistemática y metaanálisis, a partir de sus estudios combinando este con siete estudios relevantes encontrados en la literatura, encontrando que la tasa de detección era del 98.2%, 88.9% y 66.7% para trisomía 21, 18 y 13 respectivamente, y la tasa de falsos positivos fue de 0.05%, 0.03% y 0.19% para trisomía 21, 18 y 13 respectivamente, lo cual soporta que el rendimiento diagnóstico respecto a trisomía 21 es similar a lo reportado para embarazo único y esta prueba puede ser ofrecida a pacientes con embarazos múltiples. Además, se reporta como superior a la prueba combinada. (7)

Se deben tener algunas consideraciones respecto a la fracción fetal en embarazo gemelar, principalmente se debe tener en cuenta la metodología, fracción fetal y la corionicidad de la gestación. Lo anterior debido a que cada feto aporta una parte del DNA fetal libre total en circulación materna y aunque la fracción total de un embarazo gemelar es mayor a la de una gestación única, se conoce que cada feto individualmente tiene una fracción fetal menor, en comparación a una gestación única. Adicionalmente, la fracción fetal puede diferir entre gemelos dicigóticos (8).

La fracción fetal baja se asocia a falla en el resultado de las pruebas y a falsos negativos en los resultados principalmente para trisomía 18 y 13 que para trisomía 21. En un estudio observacional prospectivo, donde se analizó DNA fetal libre como primera línea de tamizaje en 377 pacientes, se encontró una falla de la prueba en un 12% de las pacientes. Al realizar un análisis por regresión, se encontró que el único predictor independiente era el peso materno (9).

Se puede concluir respecto al uso de DNA libre, que esta se puede ofrecer a embarazos gemelares como prueba de tamizaje genético ya que, a pesar de la evidencia limitada, tiene un adecuado rendimiento diagnóstico y similar a embarazos únicos. Adicionalmente, tiene un alto potencial y en los estudios realizados ha demostrado ser superior al tamizaje combinado (mejores tasas de detección)

¿Qué tablas para el cálculo de peso se deben usar en gestaciones múltiples?

Una de las complicaciones más relevantes del embarazo gemelar es la restricción del crecimiento intrauterino, por lo cual, durante su cuidado prenatal, es de vital importancia el patrón de seguimiento.

En el primer a segundo trimestre, la velocidad de crecimiento de los embarazos gemelares no es diferente a los embarazos únicos, no obstante, para el tercer trimestre esta velocidad en embarazos gemelares suele decrecer (10, 12). En un estudio de cohorte en el 2016, evaluaron a 171 pacientes con embarazo gemelar y 1731 gestaciones únicas, realizando seguimiento del peso fetal, y buscaron diferencias específicas según la semana de edad gestacional, encontrando diferencia significativa en la circunferencia abdominal y DBP en embarazos gemelares en la semana 32 y 34 respectivamente.

Con estos hallazgos se ha propuesto el uso de curvas de crecimiento específicas para embarazos gemelares. Algunos autores han recomendado el uso de curvas de crecimiento de feto único, puesto que hay evidencia que predicen de mejor manera los eventos adversos como retraso en el crecimiento fetal (11). Sin embargo, las curvas de embarazo único tienden al sobrediagnóstico de las anomalías de crecimiento en embarazos múltiples (10, 13) mientras que el uso de curvas de crecimiento específicas para embarazo gemelar pueden reducir la proporción de fetos gemelares diagnosticados con pequeñez fetal, cuya ventaja sería la identificación de pequeños clínicamente relevantes y en riesgo de desenlaces adversos (12), sin embargo, se pudieran escapar algunos pequeños verdaderos, por esto, algunos prefieren la sobreestimación usando tablas de embarazos únicos. En el momento no hay un acuerdo general al respecto más aun, teniendo en cuenta, que no es lo mismo la pequeñez de los dicoriónicos y los monocoriónicos.

¿Se debe hacer Doppler de arterias uterinas en primer trimestre a pacientes con gestación múltiple?

La gestación múltiple es un importante factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia y aumenta las complicaciones de la gestación. Respecto a su utilización como herramienta de tamización, no existe una recomendación clara por parte de las principales sociedades de ginecología y obstetricia, por

ejemplo, International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) menciona su uso en embarazo gemelar en su guía de 2018, pero ni cuándo ni a quienes tamizar; por su parte la guía NICE no menciona si se debe realizar a las gestaciones múltiples. (14)

La evidencia respecto a la utilidad del índice de pulsatilidad de la arteria uterina es inconsistente. En un estudio publicado en el 2020, se encontró que tiene poco valor para la tamización de preeclampsia a partir del índice de pulsatilidad (IP) de la arteria uterina en embarazos gemelares de bajo riesgo, ya que no ha sido predictor de preeclampsia temprano ni tardía.

Respecto a los rangos de referencia que se debe aplicar a los embarazos gemelares, se conoce que con los correspondientes a gestaciones únicas, existirá una tasa importante de falsos negativos, ya que los índices de pulsatilidad de la arteria uterina son más bajos en embarazos gemelares como resultado de una mayor masa placentaria, por lo cual si se debe realizar tamización de arterias uterinas a un embarazo gemelar, esta debe ser realizada con rangos de referencia ya establecidos para esta población. (15,16).

¿Se debe administrar ácido acetil salicílico (ASA) a todas las gestaciones múltiples o solo algunas?

El embarazo gemelar es un factor de alto riesgo para el desarrollo de preeclampsia, se estima que es 3 a 4 veces mayor comparada con los embarazos únicos. El estudio ASPRE demostró en embarazos únicos que una dosis diaria de aspirina de 150 mg iniciada antes de la semana 16 de edad gestacional en una población de alto, reduce la incidencia en preeclampsia pretérmino en un 62%. Sin embargo, pocos estudios han comparado la utilidad y beneficio de ASA en embarazos múltiples, y la recomendación actual del Colegio americano de ginecólogos y obstetras (ACOG) de dar ASA a todos los embarazos múltiples parte del hecho circunstancial de mayor frecuencia de trastornos hipertensivos en este grupo de gestantes, pero hay una deficiencia en evidencia directa sobre su uso, por lo cual, otras guías como la NICE lo recomiendan solo ante la presencia de dos o más factores de riesgo (17).

En un estudio de cohorte observacional (18) realizado entre 2016 y 2018 en dos hospitales de China, evaluaron 932 pacientes con embarazos gemelares captadas en la primera

visita (gestaciones menores de 16 semanas), de las cuales 277 gestantes iniciaron ASA en dosis de 100 mg desde el reclutamiento (semana 12-16 de gestación) hasta la semana 35, y 655 gestantes no tomaron aspirina durante el embarazo, se encontró que estas dosis bajas de aspirina reducen el riesgo de preeclampsia con riesgo relativo (RR): 0.48 y de parto pretérmino antes de la semana 34, además de disminuir la tasa de recién nacidos pequeños para edad gestacional con un RR de 0.74.

En un estudio prospectivo, (19) a partir de un trabajo previo, donde se valuó uso de aspirina para prevención de preeclampsia en pacientes con alto riesgo, realizó un análisis secundario para pacientes con embarazo múltiple, encontró que la incidencia de preeclampsia en este subgrupo era menor en las pacientes tratadas con bajas dosis de aspirina (6%) en comparación al placebo (16%).

Sin embargo, un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados de 2016 observó que, en mujeres con gestación múltiple, bajas dosis de aspirina, disminuyó la probabilidad de desarrollo de preeclampsia, pero no de preeclampsia grave. Así mismo, tampoco encontró diferencias para la reducción de peso para la edad gestacional (20), sin embargo, estudios más recientes han encontrado que las diferentes dosis podrían tener relevancia en los resultados en gestaciones múltiples, lo cual no fue tenido en cuenta en este metaanálisis y podría ser un punto relevante para la interpretación de futuros resultados.

Actualmente, se encuentra registrada una revisión sistemática y metaanálisis que incluirá ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas sobre el uso de aspirina para prevención de preeclampsia y eventos adversos perinatales en embarazo gemelar (21), cuyos resultados podrían dar una mejor evidencia a esta pregunta.

¿Se debe realizar cervicometría a las gestaciones gemelares?

El parto pretérmino es una de las complicaciones perinatales más importantes de la gestación gemelar, asociado a desenlaces perinatales adversos y complicaciones prematuras. Se han buscado diferentes herramientas para predecir en este grupo de gestantes. Una de ellas es la longitud cervical mediante ecografía transvaginal (Cervicometría) de la cual la evidencia sugiere es un moderado predictor de parto

pretérmino espontáneo. (22). La NICE, en su actualización de la guía de atención de embarazo gemelar de 2019, no incluye la longitud cervical como una actividad de tamizaje ya que considera que se requiere mayor evidencia de las intervenciones que se pueden ofrecer a partir de sus resultados. (23)

La ISUOG, en su guía de embarazo gemelar (2016), recomienda el tamizaje de la longitud cervical para parto pretérmino en segundo trimestre, con un punto de corte de 25 mm, aunque reconoce la limitación de la evidencia.

Por otra parte, podría no tener un efecto significativo en la prolongación de la gestación, es decir, no ser clínicamente útil. En un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado de 2016, se evaluaron 125 embarazos gemelares de los cuales 63 tuvieron cervicometría y examen digital y al grupo control de 62 paciente únicamente examen cervical mensual. El resultado principal evaluado fue la edad gestacional del parto, encontrando que no existieron diferencias en la duración de la gestación o el porcentaje de parto menor a 35 semanas, por lo cual los autores consideraron que no mejoraba los desenlaces. (24).

¿Se recomienda el uso de progesterona, pesarios cerclaje o alguna combinación de estos en gestaciones múltiples?

Respecto a las intervenciones a ofrecer a las pacientes con embarazo múltiple con alto riesgo de parto pretérmino se han realizado diferentes propuestas. La primera de ellas es el uso de progesterona, sin embargo, existe evidencia limitada sobre su utilidad ya que la evidencia sugiere que podría no prevenir el parto pretérmino y las muertes perinatales en este grupo de pacientes.

En una revisión sistemática de Cochrane de 2019, se encontró que la progesterona intramuscular prenatal, no reduce riesgo de parto pretérmino en menores de 34 semanas. Por otra parte, aumenta el ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatal, aunque reduce la retinopatía del prematuro. Adicionalmente, la revisión evidencia que el uso en su presentación vaginal no reduce el parto menor de 37 semanas, y no existieron diferencias claras en la incidencia de parto pretérmino de menos de 34 semanas entre placebo vs progesterona vaginal. También se encuentra evidencia de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico reciente (2021), en el que se evalúa

el tratamiento con progesterona vaginal universal a partir de las semanas 11-13+6 en mujeres con gestación múltiple, no encontrando reducción de parto pretérmino espontáneo entre la semanas 24- 33+6. Tampoco se encontró diferencias en otros desenlaces.

Por otra parte, el uso de pesario profiláctico no está recomendado en gestaciones múltiples, la evidencia es controversial. Se han conducido diferentes ensayos clínicos aleatorizados que han evaluado embarazos gemelares, que no han encontrado diferencias entre el uso de pesario. En uno de ellos, se aleatorizaron 46 mujeres, 23 de ellas para colocación del pesario y 23 para no pesario, de esto no se encontró diferencia en parto pretérmino en menos de 34 semanas, menos de 37 semanas o menores de 28 semanas, peso al nacer y otros desenlaces perinatales adversos.

En otro ensayo clínico aleatorizado (Pro-TWIN) que también aleatorizó 808 gestantes a pesario o no, se evaluaron complicaciones asociadas a la prematuridad (leucomalacia periventricular, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, entre otras), sin encontrar diferencias entre ambos grupos.

Sin embargo, un ensayo clínico aleatorizado realizado en mujeres con cuello corto (menor a 25mm), evaluó el uso del pesario vs manejo expectante, encontrando que el parto pretérmino antes de la semana 34 fue menos frecuente en el grupo del pesario, sin embargo, hace falta más evidencia que apoye esta información.

Finalmente, el uso del cerclaje de manera profiláctica no está recomendado por diferentes sociedades (ACOG, Sociedad de medicina materno fetal). En una revisión sistemática de Cochrane, no se encontró diferencias en muertes perinatales, morbilidad neonatal, parto pretérmino menor de 35 semanas, en el uso de cerclaje comparado con no cerclaje. Por otra parte, en mujeres con embarazo múltiple con cuello corto, la evidencia es inconsistente. En un metaanálisis más reciente, se encontró, que el pesario podría ser útil en la reducción de parto pretérmino en embarazos gemelares con longitud cervical menor a 15mm, o cuello cervical dilatado mayor de 10 mm, sin embargo, en otro metaanálisis no encontraron diferencias con su uso para gestantes con longitud cervical menor a 25mm (25-33).

¿La restricción de crecimiento intrauterino en gestaciones múltiples se puede homologar a la de los embarazos únicos?

De ninguna manera, y en especial las gestaciones monocoriales que cursan con restricción de crecimiento fetal selectivo.

La fisiología normal y anormal de este tipo de gestaciones hace que la hemodinamia de estos fetos sea completamente diferente a los fetos únicos y por lo tanto la expresión y valoración de esta hemodinamia es diferente, por esta razón y muchas otras similares, todas las gestaciones gemelares deberían ser manejadas por grupos de medicina materno fetal con amplia experiencia y conocimiento en ellas.

Conclusiones

Pocas cosas han revolucionado el mundo de la medicina materno fetal como lo es el entendimiento de las gestaciones múltiples, y a pesar de los múltiples avances en conocimiento y terapéutica aún se está muy lejos de llegar a un manejo consensuado de los múltiples escenarios que plantea cada día esta condición, que sigue en aumento. Como se acaba de ver, tratando de darle respuesta a unas cuantas preguntas de común discusión diaria, hay muchas otras que quedan planteadas y se invita al lector a seguir buscando las mejores respuestas por el bien de sus pacientes. Por último se recomienda no subestimar el riesgo que este tipo de gestaciones plantea tanto a la madre como a los fetos y darles a las pacientes la oportunidad de recibir la mejor atención.

Bibliografía.

1. Kurtz G, Keating W: Twin pregnancy and delivery; analysis of 500 twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1955;6(4):370-8
2. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Drake P. Births: Final Data for 2017. *Natl Vital Stat Rep* 2018;67(8):1–50.
3. Simpson LL: Ultrasound in twins: dichorionic and monochorionic. *Semin Perinatol.* 2013;37(5):348-58. doi: .1053/j.semperi.2013.06.013 pregnancy. *Fetal Neonatal Med.* 2018 ;23(2):133-141. doi: 10.1016/j.siny.2017.11.008. Epub 2018 Feb 18. PMID: 29467101

4. Practice Bulletin No. 163 Summary: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2016;127(5):979-981. doi: 10.1097/AOG.0000000000001439. PMID: 27101120.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Multiple pregnancy: the management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period. NICE 2011 Sep:CG129PDF, complete supporting details can be found at NICE 2011 Sep:CG129 PDF
6. Screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in twin pregnancy: update of The Fetal Medicine Foundation results and meta-analysis. Gil MM, Galeva S, Jani J, Konstantinidou L, Akolekar R, Plana MN, Nicolaides KH *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(6):734.
7. Palomaki, G. E., Chiu, R. W. K., Pertile, M. D., Sidermans, E. A., Yaron, Y., Vermeersch, J. R., Wilkins-Haug, L. (2020). International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD) Position Statement: Cell free (cf)DNA screening for Down syndrome in multiple pregnancies. *Prenatal Diagnosis.* doi:10.1002/pd.5832
8. Le Conte G, Letourneau A, Jani J, et al. Cell-free fetal DNA analysis in maternal plasma as screening test for trisomies 21, 18 and 13 in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 52(3):318-324.
9. Grantz KL, Grewal J, Albert PS, Wapner R, D'Alton ME, Sciscione A, Grobman WA, Wing DA, Owen J, Newman RB, Chien EK, Gore-Langton RE, Kim S, Zhang C, Buck Louis GM, Hediger ML. Dichorionic twin trajectories: the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(2): 221.e1-221.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2016.04.044. Epub 2016 Apr 30. PMID: 27143399; PMCID: PMC4967402.
10. Gleason JL, Yeung E, Sundaram R, Mendola P, Bell EM, Vafai Y, Robinson SL, Putnick DL, Grantz KL. Developmental outcomes in small-for-gestational age twins using a singleton vs twin birthweight reference. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021;3(6):100465. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100465. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34416423; PMCID: PMC8630670
11. Liran Hirsch, Jon Barrett, Nathan S. Fox, Andrei Rebarber, John Kingdom, Nir Melamed. Should twin-specific growth charts be used to assess fetal growth in twin pregnancies? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 227, Issue 1, 2022, Pages 10-28, ISSN 0002-9378, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.01.027>.
12. Shea SK, Likins BJ, Boan AD, Newman RB, Finneran MM. Dichorionic twin-specific vs singleton growth references for diagnosis of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2021; 224(6):603.e1-603.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.022. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33771495.
13. Sotiriadis, A., Hernandez-Andrade, E., da Silva Costa, F., Ghi, T., Glanc, P., Khalil, A., Martins, W.P., Odibo, A.O., Papageorgiou, A.T., Salomon, L.J., Thilaganathan, B. and (2019), ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019; 53: 7-22. <https://doi.org/10.1002/uog.20105>
14. Chen J, Zhao D, Liu Y, Zhou J, Zou G, Zhang Y, Guo M, Duan T, Van Mieghem T, Sun L. Screening for preeclampsia in low-risk twin pregnancies at early gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020; 99(10):1346-1353. doi: 10.1111/aogs.13890. Epub 2020 May 17. PMID: 32356359.
15. Rizzo G, Pietrolucci ME, Aiello E, Capponi A, Arduini D. Uterine artery Doppler evaluation in twin pregnancies at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 44(5):557-61. doi: 10.1002/uog.13340. Epub 2014 Sep 15. PMID: 24585633
16. National GA. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. In: *Twin and Triplet Pregnancy*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). NICE; 2019. p. 2019.
17. Y. Ye, L. Wen, X. Liu, L. Wang, Y. Liu, R. Saffery, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of adverse pregnancy outcomes in twin pregnancies: an observational cohort study based on propensity score matching. *BMC Pregnancy Childbirth*, 21 (1) (2021), p. 786
18. A.G. Euser, T.D. Metz, A.A. Allshouse, K.D. Heyborne. Low-dose aspirin for pre-eclampsia prevention in twins with elevated human chorionic gonadotropin. *J Perinatol*, 2016; 36 (8):. 601-605

19. Bergeron, T., Roberge, S., Carpentier, C., Sibai, B., McCaw-Binns, A., & Bujold, E. (2016). Prevention of Preeclampsia with Aspirin in Multiple Gestations: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Perinatology*, 33(06), 605–610. doi:10.1055/s-0035-1570381

20. Francesco D'Antonio, Asma Khalil. Aspirin for prevention of preeclampsia and adverse perinatal outcome in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. PROSPERO 2022 CRD42022336124 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022336124.

21. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203(2): 128.e1-12. doi: 10.1016/j.ajog.2010.02.064. Epub 2010 Jun 23. PMID: 20576253; PMCID: PMC3147231.

22. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Multiple pregnancy: the management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period. NICE 2011.

23. Gordon MC, McKenna DS, Stewart TL, Howard BC, Foster KF, Higby K, Cypher RL, Barth WH. Transvaginal cervical length scans to prevent prematurity in twins: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214(2): 277.e1-277.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.065. Epub 2015 Sep 9. PMID: 26363481.

24. Dodd JM, Grivell RM, OBrien CM, Dowswell T, Deussen AR. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019(11):CD012024. doi: 10.1002/14651858.CD012024.pub3. PMID: 31745984; PMCID: PMC6864412

25. Rehal A, Benkő Z, De Paco Matallana C, Syngelaki A, Janga D, Cicero S, Akolekar R, Singh M, Chaveeva P, Burgos J, Molina FS, Savvidou M, De La Calle M, Persico N, Quezada Rojas MS, Sau A, Greco E, O'Gorman N, Plasencia W, Pereira S, Jani JC, Valino N, Del Mar Gil M, Maclagan K, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Early vaginal progesterone versus placebo in twin pregnancies for the prevention of spontaneous preterm birth: a randomized, double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2021; 224(1):86.

e1-86.e19. doi: 10.1016/j.ajog.2020.06.050. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32598909.

26. Berghella, V., Dugoff, L., & Ludmir, J. (2017). Prevention of preterm birth with pessary in twins (PoPPT): a randomized controlled trial. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 49(5), 567–572. doi:10.1002/uog.17430

27. Liem S, Schuit E, Hegeman M, Bais J, de Boer K, Bloemenkamp K, Brons J, Duvekot H, Bijvank BN, Franssen M, Gaugler I, de Graaf I, Oudijk M, Papatsonis D, Pernet P, Porath M, Scheepers L, Sikkema M, Sporken J, Visser H, van Wijngaarden W, Woiski M, van Pampus M, Mol BW, Bekedam D. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2013; 382(9901):1341-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61408-7. Epub 2013 Aug 5. PMID: 23924878.

28. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC, de Paco Matallana C, Plasencia W, Molina FS, Picciarelli G, Tul N, Celik E, Lau TK, Conturso R. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214(1):3. e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.051. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26321037.

29. Goya, M., de la Calle, M., Pratcorona, L., Merced, C., Rodó, C., Muñoz, B. Comas, C. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2016; 214(2), 145–152. doi: 10.1016/j.ajog.2015.11.012

30. Rafael TJ, Berghella V, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10;(9):CD009166. doi: 10.1002/14651858.CD009166.pub2. PMID: 25208049.

31. Li C, Shen J, Hua K. Cerclage for women with twin pregnancies: a systematic review and metanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(6):543-557.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2018.11.1105. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30527942.

32. Saccone G, Rust O, Althuisius S, Roman A, Berghella V. Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(4):352-8. doi: 10.1111/aogs.12600. Epub 2015 Mar 1. PMID: 25644964.