

TRABAJO FIN DE GRADO

Facultad de Medicina

Curso 2016-2017



Complicaciones neurológicas tras el tratamiento láser en el Síndrome de Transfusión Feto-fetal: una revisión sistemática

Autora: Ana Miralles Gutiérrez

Tutor: Dr. Ernesto Santiago González Mesa

Cotutor: Dr. Isidoro Narbona Arias

1. ÍNDICE

1. ÍNDICE	2
2. RESUMEN	4
3. ABSTRACT	4
4. INTRODUCCIÓN	5
5. MÉTODO	7
Bases de datos consultadas	7
Criterios de inclusión y exclusión.....	7
Estrategia de búsqueda.....	7
Selección de artículos.....	8
6. RESULTADOS	9
Características generales de los estudios	9
Resultados estadísticos.....	10
7. DISCUSIÓN	10
Limitaciones del estudio	12
Conclusiones.....	13
8. BIBLIOGRAFÍA	13
9. TABLAS Y FIGURAS	17
Tabla 1	17
Tabla 2	17
Tabla 3	18
Figura 1.....	22
Figura 2	23

2. RESUMEN

Objetivo: El principal objetivo de este trabajo se centra en recopilar la evidencia científica disponible sobre la existencia de consecuencias o lesiones neurológicas a medio-largo plazo en gemelos afectados de Síndrome de Transfusión Feto-Fetal (STFF) tras el tratamiento con terapia láser.

Método: Se ha realizado una revisión sistemática de los estudios comprendidos entre 2009 y enero de 2017 sobre el daño neurológico (cognición, desarrollo motor, habilidad comunicativa y parálisis cerebral) en gemelos tratados con terapia láser. Se han empleado como criterios la evaluación a los 2 años de edad y el uso de escalas Bailey y ASQ. La búsqueda electrónica y manual identificó 25 artículos, de los cuales 9 fueron incluidos para el análisis.

Resultados: La tasa media global de afectación neurológica en el tratamiento láser fue de 14,07%. La tasa media de afectación cognitiva fue de 8,41%; de afectación motora un 11,14%; de afectación comunicativa fue de 16,5% y la de parálisis cerebral fue de 5,73%. Estos resultados fueron mayores que las tasas evaluadas en gemelos dicoriónicos, pero menores que las tasas evaluadas en amniorreducción y el tratamiento conservador.

Conclusión: La técnica láser muestra una menor tasa de afectación neurológica a los 2 años de edad en comparación con otras técnicas terapéuticas, pero ésta sigue siendo mayor que las tasas obtenidas para gemelos dicoriónicos. Para confirmar estos hallazgos en la edad de evaluación y en edades posteriores son necesarios estudios protocolizados a largo plazo.

Palabras clave: Síndrome de transfusión feto-fetal, consecuencias neurológicas, terapia láser, tratamiento, cognición.

3. ABSTRACT

Objective: The main objective of this study is to collect the available scientific evidence about the existence of medium or long term neurological injuries or consequences in twins diagnosed with Twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) treated with laser therapy.

Method: A systematic review of studies between 2009 and January 2017 on neurodevelopmental outcome (cognition, motor development, communication skills and cerebral palsy) in twins treated with laser therapy has been conducted. 24 months of age and use of Bayley and ASQ scales were the selected criteria. Electronic and manual research identified 25 articles. 9 studies were included for analysis.

Results: Global mean rate of neurological injury on twins treated with laser was 14,07%. Mean rate for cognitive impairment was 8,41%; 11,14% motor delay; 16,5% communication delay and 5,73% cerebral palsy. These results were higher than the results found in dichorionic twins, but lower than the results found in twins treated with amnioreduction or conservative treatment.

Conclusion: Laser technique shows a lower rate of neurological injury at 24 months of age compared to other therapeutic techniques, but remains higher than the rates obtained for dichorionic twins. Long-term studies are needed in order to confirm these findings at the age of evaluation and at later ages.

Key words: Twin-to-twin transfusion syndrome, neurodevelopmental outcome, laser therapy, treatment, cognition.

4. INTRODUCCIÓN

Las gestaciones múltiples presentan un riesgo más elevado de complicaciones que las gestaciones de feto único. La mayoría están relacionadas con una mayor tasa de parto prematuro, lo cual afecta a la supervivencia fetal y aumenta el riesgo de desarrollo de discapacidad. Además, la gestación múltiple también aumenta el riesgo de complicaciones maternas y el riesgo de complicaciones intrauterinas, entre las cuales se encuentra el síndrome de transfusión feto-fetal.⁽¹⁾

El síndrome de transfusión feto-fetal (STFF) es una complicación grave que afecta a aproximadamente el 10% de las gestaciones gemelares monocoriales.⁽²⁾

En condiciones normales, en estas gestaciones se pueden desarrollar anastomosis vasculares placentarias que unen las circulaciones de los gemelos, existiendo entre ellas un equilibrio en cuanto a la direccionalidad del flujo. Estas anastomosis son arteriovenosas (AV) en el 90% de los casos. Si el equilibrio de este flujo se descompensa hacia una dirección se desarrolla el STFF.⁽²⁾ No obstante, no todos los embarazos monocoriales en los que se desarrollan anastomosis AV se complican con un STFF, pero si este hecho se combina con otros factores tales como discordancia del crecimiento fetal, inserción velamentosa del cordón u otros factores fetales se podría desencadenar este síndrome.⁽³⁾

Se produce entonces un intercambio sanguíneo desproporcionado entre los dos fetos: el feto “donante” transfiere un volumen neto de sangre a su gemelo “receptor”, de forma que se produce un desequilibrio de volúmenes sanguíneos que desencadena una serie de manifestaciones clínicas evidenciables y progresivas: existe una depleción de volumen en el feto donante que se manifiesta como hipovolemia, oligohidramnios y oliguria, que junto a la

liberación de sustancias vasoactivas desencadenan una hipertensión y daño tubular; y un aumento de volumen en el feto receptor, manifestándose mediante hipervolemia, polihidramnios y poliuria, que junto a la transmisión de las sustancias vasoactivas producidas por el donante producen asimismo hipertensión y contribuyen al desarrollo de una miocardiopatía hipertrófica. La presencia de oligohidramnios en el donante impide el movimiento fetal, lo cual está asociado a una restricción del crecimiento, a la aparición de contracturas y a hipoplasia pulmonar.^(1,3)

Ante la gravedad de este suceso por las consecuencias fetales y maternas que podría acarrear, el diagnóstico precoz se hace indispensable. El diagnóstico de este síndrome se realiza mediante el cumplimiento de unos criterios consensuados que se basan fundamentalmente en la diferencias de líquido amniótico. Para evaluar estos criterios es necesario el estudio mediante técnicas de ultrasonido, siendo la mayoría objetivables aproximadamente en el segundo trimestre del embarazo.^(3,4)

Una vez confirmado el diagnóstico, se puede establecer una clasificación mediante el grado de severidad de síndrome. Para ello, Quintero et al. desarrollaron un método de clasificación en 1999 basado en los hallazgos ecográficos que ha sido ampliamente aceptado en todo el mundo y que se continúa utilizando actualmente **(Tabla 1)**.^(4,5)

La existencia de numerosas complicaciones y de la certera muerte fetal que tienen lugar si este síndrome no es tratado ha llevado al desarrollo de múltiples formas de tratamiento: manejo conservador, amniorreducciones seriadas, septostomía amniótica, técnicas feticidas selectivas y técnicas de ablación laser.⁽¹⁾

A día de hoy, la intervención que mejores resultados posteriores ha obtenido es la técnica de ablación laser. Consiste en la fotocoagulación selectiva de las anastomosis vasculares que provocan el STFF mediante el uso de láser, de forma que se pretende separar funcionalmente la placenta en dos regiones, una para cada gemelo.⁽²⁾

Existen numerosos estudios comparativos sobre las distintas técnicas, principalmente entre las amniorreducciones seriadas y la ablación laser, que evalúan de forma positiva la elección de la técnica laser frente a las demás, de forma que existen un menor número de complicaciones perinatales si se emplea como tratamiento la coagulación laser.⁽⁶⁻⁹⁾

No obstante, la gran mayoría de los estudios efectuados se centran en las complicaciones inmediatamente después del nacimiento. Partiendo de la hipótesis de que existen consecuencias o lesiones neurológicas a medio-largo plazo en los fetos de gestaciones monocoriales con Síndrome de Transfusión Feto-Fetal que han sido sometidos a terapia fetal con láser para la coagulación de las anastomosis vasculares responsable del mismo, el

objetivo principal del presente trabajo es reunir y revisar la evidencia científica actual sobre este tema.

El objetivo secundario consiste en averiguar asimismo si la frecuencia de dichas lesiones o consecuencias neurológicas está relacionada con la técnica terapéutica empleada mediante la revisión de la evidencia científica actual.

5. MÉTODO

Bases de datos consultadas

Se realizó una búsqueda inicial utilizando las bases de datos PubMed, la librería Cochrane y Embase sobre las consecuencias en gemelos con STFF tras someterse a la terapia fetal con láser, empleando una combinación de los siguientes términos: feto-fetal transfusion, twin-to-twin transfusion syndrome, outcome, neurological, laser, laser therapy.

Criterios de inclusión y exclusión

La búsqueda quedó restringida por el periodo de cobertura, que abarca desde el año 2009 hasta enero de 2017, por artículos realizados en humanos y por el lenguaje, aceptándose estudios tanto en lengua inglesa como española.

Se excluyeron las revisiones sistemáticas y aquellos artículos cuyos resultados fueran prenatales o en el postparto inmediato.

Estrategia de búsqueda

Las estrategias de búsqueda utilizadas quedan resumidas en la **Tabla 2**.

En primer lugar, se optó por encontrar todos los artículos referentes al mismo tema, para luego ir progresivamente restringiendo la búsqueda y finalmente analizar un número plausible y realista de artículos.

La primera búsqueda se centró en encontrar artículos referentes al STFF, por lo que se utilizaron los términos referidos como “No.1” en la citada tabla, obteniéndose de entrada 772 resultados en PubMed, 30 en Cochrane y 672 en Embase,

La segunda búsqueda se centró en encontrar artículos referentes al tratamiento láser que se analiza, utilizándose los términos referidos como “No. 2” y encontrándose 1350 resultados en Pubmed, 167 en Cochrane y 1203 en Embase.

En la tercera búsqueda se optó por buscar todos los artículos relacionados con el desarrollo infantil, para lo cual se utilizaron los términos referidos como “No. 3”, obteniéndose 660245 resultados en Pubmed, 59702 en Cochrane y 626159 en Embase.

La búsqueda definitiva de artículos consistió en integrar los términos de las tres búsquedas anteriores para restringir la búsqueda al tema de esta revisión (“No. 4”), obteniéndose 126 artículos en Pubmed, 2 en Cochrane y 55 en Embase. Una posterior búsqueda manual desveló 2 artículos adicionales.

Los artículos resultantes de esta última búsqueda fueron los susceptibles de revisión. Eliminandose los artículos solapados y realizando una selección manual de los resultados en base a los criterios de exclusión, el número final de artículos que se ajustan a la temática de esta revisión es de 25.

Selección de artículos

De estos 25 artículos se decidió hacer una nueva selección, realizándose para ello una lectura comparativa en la que se evaluaron el tipo de estudio, el tamaño muestral, los criterios de inclusión y exclusión, las variables que evalúan, el método que se utiliza para evaluar dichas variables, la edad de los niños a la que se realiza esa evaluación, los posibles confusores y los resultados.

El criterio principal que se tuvo en cuenta a la hora de seleccionar los artículos fueron las variables que se evaluaban en cada uno de ellos, seguido de la edad de los pacientes y de la prueba utilizada para la recogida y evaluación de los datos.

Se decidió emplear para esta revisión aquellos artículos que evaluaran la cognición, las habilidades de comunicación expresiva y de comunicación receptiva, el desarrollo de habilidades motoras finas y gruesas y la presencia de parálisis cerebral. La edad de evaluación se restringió a los 2 años.

Con el objetivo de homogeneizar los resultados finales, de aquellos estudios que cumplían los criterios anteriores se seleccionaron aquellos que utilizaban la escala Bayley de desarrollo infantil o el cuestionario de edades y etapas (ages and stages questionnaire, ASQ) para valorar las variables de interés. Se incluyeron asimismo aquellos estudios que presentaran un tamaño muestral adecuado, obteniéndose finalmente un total de 9 artículos.

El proceso de selección queda resumido en la **Figura 1**.

6. RESULTADOS

Los resultados y características de cada estudio quedan resumidos en la **Tabla 3**.

Características generales de los estudios

La media de edad gestacional en el momento del tratamiento láser fue de 20-21 semanas de gestación en todos los estudios salvo en dos, en los cuales no constaba este dato.^(10,11) La media de edad gestacional al nacimiento fue de 32,5 semanas de gestación, excepto en un estudio en el cual tampoco constaba ese dato.⁽¹⁰⁾ En todos los artículos se llegó al diagnóstico mediante criterios de ultrasonidos y se llevó a cabo la estadificación del STFF en función de la clasificación de Quintero.⁽⁵⁾

Tres estudios evaluaron a los pacientes a los 2 años mediante la escala ASQ^(10,12,13), y los seis restantes lo hicieron mediante la escala Bayley 2ª o 3ª edición. Uno de ellos, además de la escala Bayley, empleó la escala Griffiths.⁽¹⁴⁾ Junto al empleo de las escalas se llevó a cabo un examen físico y neurológico de los pacientes. Dos estudios evaluaron a los pacientes más allá de los 2 años, pero estos resultados no se han incluido en la presente revisión.^(10,13)

Tres estudios compararon pacientes tratados mediante ablación o fotocoagulación láser (FCL) con otros pacientes tratados mediante amniorreducción (AR), bien en el mismo estudio⁽¹⁰⁾, bien también junto a gemelos dicoriónicos (DC)⁽¹²⁾ o bien presentes en estudios realizados por el mismo equipo^(14,15); otro estudio comparaba a pacientes en estadio Quintero I tratados mediante FCL o mediante tratamiento conservador⁽¹⁶⁾; Dos estudios compararon dos cohortes separadas en el tiempo tratadas mediante FCL^(17,18) y los estudios restantes no realizaban ninguna comparación.^(11,13,19)

La mayoría de los estudios mantiene una tasa de pérdidas de seguimiento aceptable, por debajo del 10%. Sin embargo, la tasa media de pérdidas fue mayor del 10% en dos artículos.^(13,16)

La anormalidad de las variables se define en todos los estudios como la presencia de dos o más desviaciones estándar por debajo de la media de los resultados obtenidos en las escalas. La cognición y las habilidades motoras se incluyen como variable en todos los estudios excepto en dos de ellos, donde no se especifica el porcentaje de las mismas respecto al total.^(10,12) Un estudio incluye la cognición como variable pero no las habilidades motoras⁽¹⁴⁾; otro, por el contrario, incluye las habilidades motoras pero no la cognición.⁽¹³⁾ Dos estudios, además, evalúan la capacidad comunicativa.^(11,13) La parálisis cerebral se incluye como variable en todos los estudios, excepto en uno⁽¹³⁾, y en todos se define en función de las recomendaciones europeas.⁽²⁰⁾

Resultados estadísticos

La tasa media de aparición de anomalías neurológicas a los 2 años de edad en pacientes tratados con FCL fue de 14,07% [0%-31,34%].^(10-14,16-19) En el caso de pacientes tratados mediante AR, la tasa fue de 23,7% [19%-30%]^(10,12,14) y en aquellos tratados de manera conservadora la tasa fue de 39%.⁽¹⁶⁾ En el caso de gemelos dicoriónicos sin STFF, la tasa fue de 6,4%.⁽¹²⁾

Dentro de las anomalías neurológicas, la tasa media de afectación cognitiva fue de 8,41% [0%-25,4%] para aquellos pacientes tratados con FCL^(11,14,16-19), de 9% en los casos de AR⁽¹⁴⁾ y de 33% en los tratados de manera conservadora.⁽¹⁶⁾

La tasa de afectación motora fue de 11,14% [0%-40,3%] en el grupo de FCL^(11,13,16-19) y de 28% en el grupo de tratamiento conservador⁽¹⁶⁾; la tasa de afectación de la comunicación en el grupo de FCL fue de 16,5% [4%-40,3%].^(11,13)

La media de la tasa de aparición de parálisis cerebral en pacientes tratados con FCL fue de 5,73% [0%-12,3%].^(10-12,14,16-19) En aquellos estudios en los que también se evaluaba la tasa en pacientes tratados con AR la media fue de 15% [12,7%-19%],^(10,12,14) y en aquellos en los que se evaluó con el tratamiento conservador fue de 17%.⁽¹⁶⁾ En cuanto a los gemelos dicoriónicos, la tasa de incidencia fue de 6,4%.⁽¹²⁾

La comparación de las tasas medias de cada grupo queda recogida visualmente en la **Figura 2.**

7. DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión sistemática consistía en describir la existencia de lesiones neurológicas a medio-largo plazo en gemelos tratados con FCL y su posible relación con las técnicas terapéuticas. Tras el análisis de los artículos se puede afirmar que efectivamente existe un porcentaje de lesiones neurológicas nada despreciable. La tasa de lesiones, no obstante, es menor en aquellos pacientes tratados mediante FCL en comparación con aquellos que fueron tratados mediante AR o de manera conservadora. Se observa la aparición de una mayor proporción de afectación neurológica cuanto menos resolutivo es el tratamiento. Así, el tratamiento conservador es el que mayor tasa de afectación presenta, seguido en segundo lugar del tratamiento AR, el cual es fundamentalmente sintomático. Por otra parte, la tasa de lesiones neurológicas en gemelos afectados de STFF sigue siendo mayor que en gemelos dicoriónicos. Estas tendencias se observan tanto en la tasa global como en las tasas específicas referentes a la cognición, a las habilidades motoras y a la parálisis cerebral, exceptuando en el caso de los gemelos dicoriónicos, en los que aparece una

mayor tasa de PC en comparación con la tasa media hallada en la FCL. En el caso de la comunicación, los estudios analizados sólo mostraban datos referentes al grupo de FCL, por lo que no es posible realizar una comparación con otros tratamientos.^(11,17)

Es bien conocido el hecho de que los pacientes prematuros tienen más riesgo de desarrollar complicaciones neurológicas, aunque la tasa de aparición de éstas varía en función de las semanas de gestación en la que se produce el parto.⁽²¹⁻²³⁾ En el caso del STFF, la patogénesis del daño cerebral aún no está del todo bien definida, pudiendo estar relacionada tanto con lesiones prenatales secundarias al propio síndrome como a lesiones postnatales relacionadas con la prematuridad, aunque hay una cierta inclinación hacia las primeras.⁽²⁴⁾ No obstante, en los estudios seleccionados se descartaron aquellos niños que nacieran con afectación neurológica no relacionada con el STFF con el fin de evitar sesgos de confusión. Los estudios de la literatura sitúan la tasa de afectación neurológica obtenida tras el tratamiento láser entre un 6 y un 25%^(10,24). La tasa media obtenida en esta revisión (14%) es ligeramente mayor a la tasa media de afectación neurológica en gemelos prematuros sin STFF, que ronda el 10%⁽²⁵⁾, aunque esta tasa puede alcanzar el 25% en el caso de prematuros extremos.⁽¹⁾ En los estudios analizados, además, se aprecia una fuerte asociación entre la prematuridad y el bajo peso al nacer con el desarrollo de complicaciones neurológicas, no estando tan clara la asociación del estadio Quintero. Por otra parte, no se ha encontrado asociación significativa entre donantes y receptores y la aparición de anormalidades.

También es conocida la superioridad de la técnica láser frente a otras técnicas. En esta revisión se pone en evidencia la superioridad de la técnica láser frente a la amniorreducción y al tratamiento conservador del STFF en cuanto a media de tasa de aparición de afectación neurológica, lo cual coincide con revisiones de la literatura realizadas previamente.⁽⁷⁾ Si bien este hecho está aceptado, aún queda en entredicho si las diferentes técnicas de ablación láser presentan diferencias entre sí. En el estudio realizado por van Klink et al. que compara los resultados de la técnica estándar frente a la técnica de Solomon (una modificación de la técnica láser en la cual se define una línea de coagulación a lo largo de todo el ecuador vascular)⁽¹⁸⁾ no se han hallado diferencias significativas en cuanto a la tasa global de aparición de anormalidades neurológicas ni de parálisis cerebral ($p=0.61$ y $p=0.58$ respectivamente), si bien en la técnica estándar hay una reducción significativa de la tasa de afectación motora ($p=0.47$) y en la técnica Solomon hay significativamente una menor tasa de aparición de afectación cognitiva ($p=0.23$), aunque cabe destacar que en este estudio en concreto la tasa de normalidad fue del 90%.⁽¹⁸⁾ Estudios posteriores como el de Slaghekke y Oepkes⁽²⁶⁾ y revisiones sistemáticas como la de Dhillon et al.⁽²⁷⁾ muestran que la técnica Solomon es superior a la estándar en cuanto al

aumento de la supervivencia y a la reducción de la tasa de recurrencias y a complicaciones mayores de este síndrome tales como la secuencia anemia-policitemia (Twin Anemia-Polycythemia Sequence, TAPS), pero recomiendan la realización de estudios a largo plazo para evaluar si realmente existen diferencias entre ambas técnicas en cuanto a la aparición de anomalías neurológicas.

También se ha puesto en evidencia que la curva de aprendizaje y la correcta realización de la técnica, así como la mejoría de las estrategias de cuidados prenatales, son importantes para reducir la tasa de afectación neurológica. En el estudio realizado por van Klink et al. que comparaba dos cohortes separadas en el tiempo se evidenció una reducción de la tasa global de anomalías neurológicas en la cohorte más reciente ($p < 0.01$). Esta tendencia fue similar para cada una de las variables.⁽¹⁷⁾

Limitaciones del estudio

Sin embargo, es necesario interpretar con precaución los resultados obtenidos en esta revisión. En primer lugar, cabe destacar la enorme heterogeneidad de los estudios seleccionados, especialmente en cuanto al tipo de estudio y al tipo de grupo control. La gran variabilidad de los estudios hace muy difícil el análisis estadístico de cada uno de sus resultados, por lo que las conclusiones de un metaanálisis realizado a partir de estos hallazgos tendrían una validez limitada. Este hecho pone de manifiesto la necesidad de futuros estudios a largo plazo que corroboren la validez de los resultados de todos los estudios previos. Además, no todos los estudios incluidos en esta revisión evalúan todas las consecuencias neurológicas descritas. Algunas de las tasas obtenidas procedían de un solo artículo ya que no había otros que también las incluyeran, como puede ser el caso del estudio de Lenclen et al. y la tasa de gemelos dicoriónicos⁽¹²⁾ o el estudio de Wagner et al. y la evaluación del tratamiento conservador en STFF en estadio Quintero I.⁽¹⁶⁾ Este hecho puede explicar que la tasa de PC obtenida en esta revisión fuera menor en niños tratados con FCL que en gemelos dicoriónicos. Serían necesarios más estudios para poder sacar conclusiones definitivas en este aspecto.

Otra limitación importante es que la edad de evaluación de todas las variables se estableció a los 2 años de edad. Se decidió seleccionar esta edad en concreto debido a que nos permite evaluar a los pacientes una vez pasado un tiempo prudencial tras la intervención y el parto, lo cual evita la confusión de si los hallazgos son consecuencia del trauma del nacimiento o si bien se deben al propio síndrome. Por otra parte, a los 2 años de edad hay competencias básicas que no pueden ser evaluadas al no haberse desarrollado, por lo cual sería interesante evaluarlas posteriormente antes de llegar a una conclusión definitiva. Cabe

destacar que el estudio de Salomon et al. y de Sananès et al. evalúan también hasta los 6 y 5 años de edad, respectivamente.^(10,13)

El hecho de haber seleccionado lesiones neurológicas más funcionales como pueden ser la cognición es una limitación en sí, ya que deja de lado la evaluación de lesiones somáticas evidenciables por técnicas de imagen. Se decidió evaluar estas variables tanto por la gran repercusión que suponen para la vida diaria de los propios pacientes y sus familias como para lograr homogeneizar los hallazgos a la hora de selección de los estudios. Se han empleado asimismo tres escalas diferentes de evaluación: el cuestionario de edades y etapas (ages and stages questionnaire, ASQ), la escala Bayley 2ª edición. y la escala Bayley 3ª edición. El estudio de Gray et al. utilizaba además la escala Griffiths, pese a lo cual se decidió incluir para su análisis.⁽¹⁴⁾ Estas escalas, a pesar de ser diferentes, presentan una buena correlación entre sí⁽²⁸⁾, y es por ello por lo que se decidió emplear todos los estudios que las utilizaran. No obstante, las escalas presentan limitaciones; en el caso de la escala Bayley, ésta resulta útil para la identificación de las consecuencias neurológicas y está universalmente aceptada, pero su valor predictivo para la aparición o mantenimiento de las lesiones en un futuro resulta limitado,^(18,19) lo cual refuerza la idea anterior de que son necesarias evaluaciones posteriores.

Conclusiones

La técnica de FCL muestra una menor tasa de afectación neurológica global a los 2 años de edad en comparación con otras técnicas terapéuticas, pero ésta sigue siendo mayor que las tasas obtenidas para gemelos dicoriónicos sin STFF. Esta tendencia se repite para las demás tasas específicas (cognición, habilidades motoras y parálisis cerebral). Debido a la heterogeneidad de los estudios analizados, para confirmar estos hallazgos en la edad de evaluación y en edades posteriores son necesarios estudios protocolizados a largo plazo.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Cunningham FG. Williams Obstetricia, 23 Ed. 2011. 1404 p.
2. Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(1):3–18.
3. Gratacós E, Ortiz JU, Martínez JM. A systematic approach to the differential diagnosis and management of the complications of monochorionic twin pregnancies. Fetal Diagn Ther. 2012;32(3):145–55.
4. Sueters M, Oepkes D. Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome, selective fetal growth restriction, twin anaemia-polycythaemia sequence, and twin reversed arterial

- perfusion sequence. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(2):215–26.
5. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 1999 Dec [cited 2016 Dec 20];19(8 Pt 1):550–5.
 6. Roberts D, Neilson JP, Kilby MD, Gates S. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):1–35.
 7. Van Klink JMM, Koopman HM, Van Zwet EW, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore E. Cerebral injury and neurodevelopmental impairment after amnioreduction versus laser surgery in twin-twin transfusion syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(2):81–9.
 8. Szaflik K, Nowak P, Bielak A, Maroszyńska I, Respondek-Liberska M, Janiak K, et al. [Treatment of twin to twin transfusion syndrome - comparison of two therapeutic methods - amnioreduction and lasertherapy]. *Ginekol Pol.* 2013 Jan [cited 2016 Dec 22];84(1):24–31.
 9. Barrea C, Debauche C, Williams O, Jasienski S, Steenhaut P, Sluysmans T, et al. Twin-to-twin transfusion syndrome: Perinatal outcome and recipient heart disease according to treatment strategy. *J Paediatr Child Health.* 2013 Jan [cited 2016 Dec 22];49(1):E28–34.
 10. Salomon LJ, Rtvqvist L, Aegerter P, Bussieres L, Staracci S, Stirnemann JJ, et al. 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.e1-444.e7.
 11. Arias AV, Campos D, Campos-Zanelli TM, de Souza DS, Peralta CFA, Guerreiro MM. Twin-twin transfusion syndrome: neurodevelopmental screening test. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73(3):194–9.
 12. Lenclen R, Ciarlo G, Paupe A, Bussieres L, Ville Y. Neurodevelopmental outcome at 2 years in children born preterm treated by amnioreduction or fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome: comparison with dichorionic twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(3):291.e1-291.e5.
 13. Sananès N, Gabriele V, Weingertner AS, Ruano R, Sanz-Cortes M, Gaudineau A, et al. Evaluation of long-term neurodevelopment in twin-twin transfusion syndrome after laser therapy. *Prenat Diagn.* 2016;(January 2004):1139–45.

14. 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(2):159.e1-159.e6.
15. Cincotta RB, Gray PH, Phythian G, Rogers YM, Chan FY, Terrace R, et al. Long term outcome of twin-twin transfusion syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonata.* 2000;(83):171–6.
16. Wagner MM, Lopriore E, Klumper FJ, Oepkes D, Vandenbussche FPHA, 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.e1-286.e6.
17. Van Klink JMM, Koopman HM, Van Zwet EW, Middeldorp JM, Walther FJ, Oepkes D, et al. Improvement in neurodevelopmental outcome in survivors of twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(6):540.e1-540.e7.
18. Van Klink JMM, Slaghekke F, Balestrierio MA, Scelsa B, Introvini P, Rustico M, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years in twin-twin transfusion syndrome survivors randomized for the Solomon trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):113.e1-113.e7.
19. Lopriore E, Ortibus E, Acosta-Rojas R, Le Cessie S, Middeldorp JM, Oepkes D, et al. Risk factors for neurodevelopment impairment in twin-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Obstet Gynecol.* 2009;113(2 Pt 1):361–6.
20. Cans C, Dolk H, Platt MJ, Colver A, Prasauskiene A, Krageloh-Mann I, et al. Recommendations from the SCPE collaborative group for defining and classifying cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007;109:35–8.
21. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes, Behman RE BA, editor. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2007.
22. Himpens E, Van Den Broeck C, Oostra A, Calders P, Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: A meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(5):334–40.
23. Schlapbach LJ, Adams M, Proietti E, Aebischer M, Grunt S, Borradori-Tolsa C, et al. Outcome at two years of age in a Swiss national cohort of extremely preterm infants

- born between 2000 and 2008. *BMC Pediatr.* 2012;12(1):198.
24. 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 May [cited 2017 Apr 17];194(5):1215–20.
 25. Zupan-Simunek V. [Neurological consequences of prematurity]. *Rev Prat.* 2012 Mar [cited 2017 Apr 17];62(3):371–6.
 26. Slaghekke F, Oepkes D. Solomon Technique Versus Selective Coagulation for Twin–Twin Transfusion Syndrome. *Twin Res Hum Genet.* 2016 Jun 20 [cited 2017 Apr 7];19(3):217–21.
 27. Dhillon RK, Hillman SC, Pounds R, Morris RK, Kilby MD. Comparison of Solomon technique with selective laser ablation for twin-twin transfusion syndrome: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Nov [cited 2017 Apr 7];46(5):526–33.
 28. Schonhaut B L, Salinas A P, Armijo R I, Schönstedt G M, Álvarez L J, Manríquez O M. Validación de un cuestionario autoadministrado para la evaluación del desarrollo psicomotor. *Rev Chil Pediatr.* 2009;80(6):513–9.

9. TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1: Estadios de severidad de Quintero

	Oligo/ Polihidramnios	Ausencia llenado vesical en donantes	Estudio Doppler anormal	Hidrops fetal en cualquiera de los dos	Sufrimiento fetal intrauterino
Estadio I	+	-	-	-	-
Estadio II	+	+	-	-	-
Estadio III	+	+	+	-	-
Estadio IV	+	+	+	+	-
Estadio IV	+	+	+	+	+

Tabla 2: Estrategia de búsqueda

Estrategia	Términos de búsqueda
No.1	"Fetofetal transfusion" OR "Fetofetal transfusion syndrome" OR "Twin-Twin transfusion syndrome" OR "Twin to twin transfusion" OR "Twin to twin transfusion syndrome" OR "Twin Transfusion" OR "Twin Transfusion Syndrome"
No.2	"Intrauterine laser surgery" OR "Intrauterine laser treatment" OR "Intrauterine laser therapy" OR "Fetoscopy" OR "Fetoscopic surgical procedures" OR "Fetoscopic Laser surgery" OR "Fetoscopic Laser Therapy" OR "Fetoscopic Laser treatment" OR "Laser photocoagulation"
No.3	"Infant " OR "Infant development" OR "Child" OR "Child development" OR "Neurodevelopment" OR "Neurodevelopmental outcome" OR "Neurodevelopment impairment" OR "Neurological injury" OR "Cerebral damage" OR "Cerebral palsy" OR "Cognitive" OR "Cognition"
No.4	No.1 + No.2 +No. 3

Tabla 3: Características de los artículos y resultados

Estudio	Tipo de estudio	n	Prueba utilizada	Variable evaluada	Grupo comparación	Tasa Parálisis cerebral	Resultados	Conclusiones
Estudio 1 (Salomon 2010)	Longitudinal prospectivo	120	ASQ 24 meses Examen neurológico	-Comunicación receptiva y expresiva -Habilidades motoras finas y groseras -Parálisis cerebral -Habilidades resolución problemas -Habilidades sociales	Amniorreducción	FCL: 9/73 (12,3%) AR:6/47 (12,7%)	-Resultados total FCL: 203.3+/- 79.6; AR: 191.9+/-76.4 -Tasa de anormalidades neuro: FCL 13/73 (18%) ; AR 14/47 (30%)	Pérdidas: 10% -Mayor tasa de PC en AR. -Mejores resultados en el test para FCL, pero no significativo a esta edad (p=0.3), sí a los 6 años (p=0.04) -Asociación anormalidad neuro. con estadio Quintero (p<0.001) y el tipo de tratamiento (p=0.01)
Estudio 2 (Lenclen 2009)	Casos y Controles	312	ASQ 24 meses Examen neurológico	-Comunicación receptiva y expresiva -Habilidades motoras finas y groseras -Parálisis cerebral -Habilidades resolución problemas -Habilidades sociales	Amniorreducción Gemelos dicoriónicos	-FCL: 9/88 (10,22%) -AR: 4/21 (19%) -DC: 13/203 (6,4%)	-Resultados total FCL: 216.3+/- 54; AR: 193.4+/- 55; DC: 225.5+/-54 -Tasa anormalidades neuro: FCL 10/88 (11,4%) ; AR 4/21 (19%) ; DC 13/190 (6.4%)	Pérdidas 6% -No diferencias resultados DC vs FCL excepto habilidades sociales (menor en FCL p=0,04) -Mejores resultados DC vs AR P=0.01 -Mejores resultados en FCL vs AR (p=0,06) -No diferencias entre desarrollo neurológico normal de FCL y DC (88,6% vs 93,6% p=0.28). -Menores tasas de desarrollo normal en AR (81%, p=0.07) -Mayor tasa PC en AR. -Asociación anormalidades con pequeño edad festacional (p=0.02).

Estudio 3 (Gray 2011)	Observacional prospectivo	113	Escala Griffiths Bayley 2. Ed. y 3 Ed. 24 meses Examen neurológico	-Cognición -Parálisis cerebral	Estudio anterior con AR	FCL: 5/113 (4,4%) AR: (13%)	-Tasa anormalidades neuro FCL: 14/113 (12,4%) ; cognitiva 9/113 (8%) -Tasa anormalidades AR: (22%) ; cognitiva (9%)	Pérdidas 3% -Tasa de PC para FCL es menor en este estudio que en otros, donde es 6-12% -Menor tasa de afectación neurológica en FCL que en AR. -Asociación afectación neuro. Y estadio Quintero (p=0.02), peso al nacimiento (p=0.08) y pequeño para edad gestacional (p=0.02).
Estudio 4 (Sananès 2016)	Cohortes prospectivo	126	ASQ 24 meses Examen neurológico	-Comunicación receptiva y expresiva -Habilidades motoras finas y groseras	-	-	-Tasa anormalidades neuro: 17/126 (13,5%) ; comunicación 5/126 (4%) ; motor grosera 7/126 (5.6%) ; motor fino 5/126 (4%)	<u>Pérdidas 43,6%</u> -Mayor proporción de ASQ anormal en Quintero I, pero sobreestimado porque la mayoría de las pérdidas son de este grupo (p=0,021) -Mayor porcentaje de anormalidades en niños con peso menor percentil 5 (p=0,036)
Estudio 5 (Van Klink 2014)	Observacional retrospectivo	318	Escala Bayley 2 y 3 Ed. Examen neurológico	-Cognición; -Habilidades motoras finas y groseras -Parálisis cerebral	Cohorte de estudio anterior (cohorte 1)	-Cohorte 1: 12/153 (7,89%) -Cohorte 2: 5/165 (3%)	-Tasa anormalidades neuro cohorte 1: 28/153 (18%) , cognitivo 14/153 (9,13%) ; motor 20/153 (13%) . -Tasa anormalidades cohorte 2: 10/165 (6%) ; cognitivo 5/165 (3%) ; motor 5/165 (3%) .	Pérdidas 3% -Reducción de tasa de anormalidades neurológicas (p<0.01) -Reducción tasa PC (p=0.07) -Reducción tasa daño desarrollo cognitivo (p=0.03) -Reducción tasa daño desarrollo motor(p<0.01) -Mayor resultado escala Bayley (p<0.01) -Anormalidades asociadas con bajo peso al nacer (p=0.02), lesiones severas al nacimiento (p<0.01), edad avanzada de cirugía (p=0.03) y estadio Quintero (p=0.05). No asociación entre donantes y receptores (p=0.86)

Estudio 6 (Wagner 2009)	Observacional retrospectivo	56	Escala Bayley 2 Ed 24 meses Examen neurológico	-Cognición; -Habilidades motoras finas y groseras -Parálisis cerebral	Tratamiento conservador en otros Quintero I	FCL:0/21 (0%) Conservador:5/30 (17%)	-Tasa anormalidades neuro FCL 0/16 (0%), tanto cognición como desarrollo motor -Tasa anormalidades neuro conserv: 7/18 (39%), cognitivo 6/18 (33%); motor 5/18 (28%).	<u>Pérdidas 33%</u> <u>-En muchos de los casos se emplearon otras técnicas quirúrgicas</u> -Aumento tasa incidencia tratamiento conservador (p<0.01)
Estudio 7 (van Klink 2016)	Observacional prospectivo	216	Escala Bayley 3 Ed. 24 meses Examen neurológico	-Cognición; -Habilidades motoras finas y groseras -Parálisis cerebral	FCL técnica Solomon	FCL Standard : 2/109 (2%) FCL Solomon : 1/109 (1%)	-Tasa anormalidades neuro standard:10/109 (9%); cognitiva 6/106 (6%); motor 3/104 (3%) -Tasa anormalidades neuro Solomon:12/107(11%); cognitiva 2/105 (2%); motor 8/103 (8%).	Pérdidas 6% -No diferencias significativas en tasa anormalidades neuro. (p=0.61) -No diferencias significativas/correlación débil en tasa PC (P=0.58) -Reducción de anormalidades de desarrollo cognitivo en Solomon (p=0.23) - Reducción de anormalidades de desarrollo motor en Standard (p=0.23) -Reducción severidad en Solomon (p=0.47), aunque la mayoría en ambas técnicas no tenían anormalidades (90%)
Estudio 8 (Lopriore 2009)	Casos y controles	278	Escala Bayley 2 Ed. 24 meses Examen neurológico	-Cognición; -Habilidades motoras finas y groseras -Parálisis cerebral	-	17/278 (6%)	-Tasa anormalidades neuro: 50/278 (18%) -Cognitiva: 19/278 (7%)	Pérdidas 6% -Correlación aparición anormalidades con edad de cirugía y estadio Quintero (p=0.02) y edad gestacional de nacimiento (p=0.016)

-Motora:34/278
(12%)

Estudio 9 (Arias 2014)	Observacional cruzado	67	Escala Bayley 3 Ed. 24 meses Examen neurológico	-Cognición -Comunicación receptiva y expresiva -Habilidades motoras finas y groseras -Parálisis cerebral	-	4/63 (5.97%)	-Tasa global anormalidades neuro: 21/67 (31,34% [17.9%- 40.3%]) -Cognitivo: 17/67 (25,4%) -C.receptiva: 12/67 (17,9%) -C.expresiva: 22/67 (40,3%) -Motor fino: 22/67 (32,8%) -Motor grosero:27/67 (40,3%)	Pérdidas 6% -No significación entre género, donante/receptor, Quintero, crecimiento fetal, edad gestacional, test de Apgar. -Pretérmino mayor tasa de anormalidades motoras groseras (p=0.036).
---------------------------------------	--------------------------	----	---	--	---	------------------------	---	--

AR: Amniorreducción; **DC:** Gemelos dicoriónicos; **FCL:** Fotocoagulación láser; **n:** número de niños; **PC:** Parálisis cerebral.

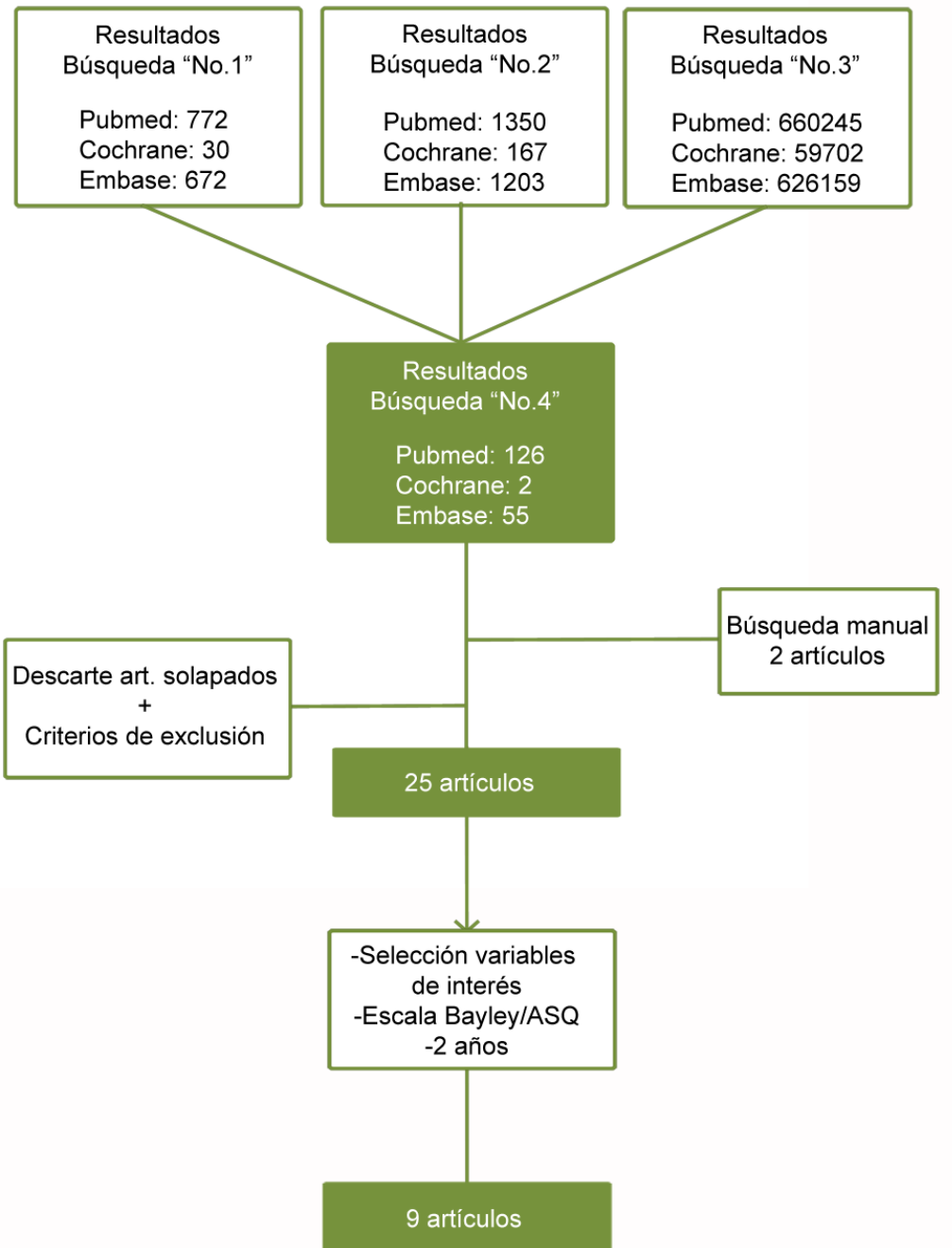


Figura 1: Diagrama de flujo con el proceso de selección de artículos.

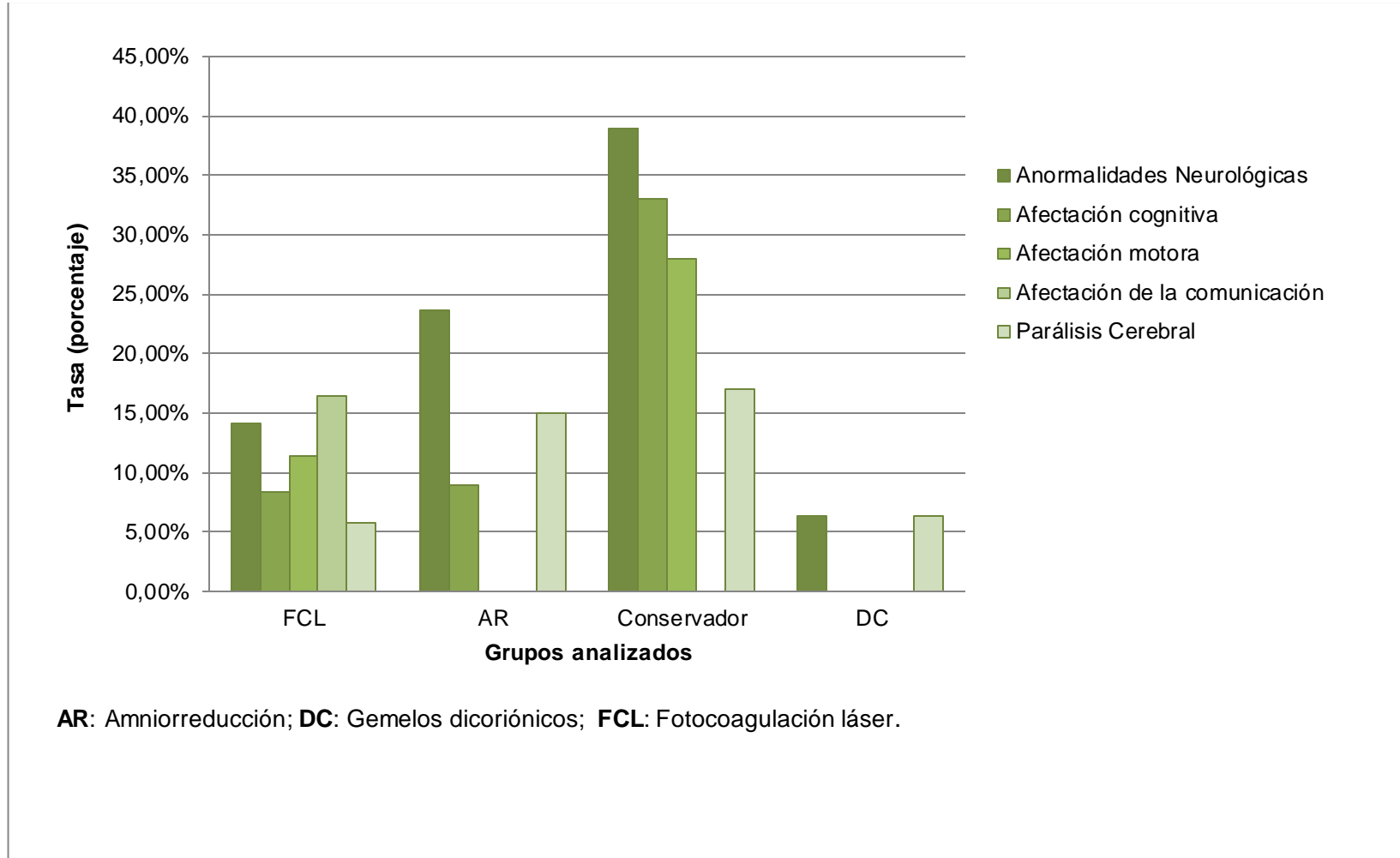


Figura 2: Gráfico comparativo de los resultados entre los distintos grupos analizados.