

# MULTIGESTACIÓN DESDE UN PUNTO DE VISTA PEDIÁTRICO

DR. JOSÉ LUIS MARTÍNEZ M.  
DR. RONALD LEIVA V.  
SERVICIO DE NEONATOLOGÍA.  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA.  
CLÍNICA LAS CONDES.  
jmartinez@clc.cl

## RESUMEN

La multigestación o embarazo múltiple es poco frecuente en forma espontánea y en la actualidad se asocia a técnicas de Medicina Reproductiva. El enfrentamiento de esta condición requiere de un enfoque multidisciplinario para apoyar a una familia que espera un nacimiento múltiple. Este enfoque debe ser continuo desde el embarazo y parto para luego continuar durante la etapa de hospitalización de los niños en Neonatología y luego una vez de alta.

El objetivo de esta publicación es presentar la experiencia en nacimientos múltiples, abarcando aspectos de la evolución clínica de embarazos triples, cuádruples y quintuples acumulada en el Servicio de Neonatología de Clínica Las Condes, comparando su evolución con embarazos dobles y presentar además algunos aspectos psicosociales de las familias que han vivido la difícil experiencia de la multigestación.

## SUMMARY

Multiple birth, often related to assisted fertilization rather than spontaneous fact, is actually a difficult situation requiring a multidisciplinary approach, beginning during the pregnancy to follow along on birth and hospitalization, and later at home. Our goal is to show our experience on triplets, quadruplets and quintuplets, in Neonatology Wards, Clínica Las Condes, Chile, compared with twins. Also, we will present some psychosocial features on these families.

ARTÍCULO RECIBIDO: 28-03-08

ARTÍCULO APROBADO PARA PUBLICACIÓN: 04-06-08

*Key words: Multiple births, neonatal outcome, follow-up.*

## INTRODUCCIÓN

Las técnicas de Medicina Reproductiva han experimentado un notable avance que ha permitido lograr el sueño de muchas familias, que es tener un hijo. Las técnicas desarrolladas no están exentas de complicaciones y la más importante es la probabilidad de generar embarazo múltiple. Por ello los padres que deciden someterse a estas técnicas deben conocer el riesgo de multigestación y sus consecuencias (1, 2). Durante la última década este riesgo es cada vez menor y es poco frecuente hoy conocer de embarazos con tres o más niños en gestación.

Los embarazos múltiples tienen una serie de riesgos que igualmente deben ser conocidos por los padres. Dentro de ellos la prematuridad es el riesgo más importante y frecuente. Esta condición hace necesario un control estricto del embarazo y fomentar la formación de un equipo de trabajo multidisciplinario desde etapas precoces. Nuestro equipo de trabajo fomenta la visita prenatal de los padres a la Unidad de Neonatología para conocer a los profesionales que tendrán a cargo a sus hijos, conocer el lugar físico y la metodología de trabajo que se seguirá con los niños. Esta visita prenatal tiene un alto valor emocional, ya que los padres pierden el miedo a lo desconocido y se preparan de mejor forma e incluso se recomienda contactar a los futuros padres con padres que vivieron la misma situación. Es además el momento ideal para apoyar psicológicamente a la familia y se recomienda que esta visita prenatal se realice durante el segundo trimestre del embarazo (3, 4).

El médico obstetra y el neonatólogo deben estar permanentemente en contacto, ya que la evolución del embarazo múltiple es de alto riesgo. Este contacto profesional permite lograr una coordinación absoluta en las conductas a seguir. Son frecuentes las interrogantes que el equipo debe resolver, siendo la más importante el momento del parto. Al respecto se presentan situaciones límite, como la restricción de crecimiento de un gemelo con indemnidad de los hermanos, lo que hace aún más difícil la decisión de interrumpir el embarazo. En otras ocasiones la presencia de transfusión feto fetal complica el normal curso del embarazo. Las patologías maternas y en especial las patologías durante el embarazo generan otro punto en discordia que afecta la continuidad del embarazo múltiple.

Una vez decidido el momento de parto, se requiere que la unidad de Neonatología tenga todo el equipamiento necesario para enfrentar un parto múltiple. Esto no siempre es fácil y requiere de disponer de recursos humanos y técnicos para satisfacer las necesidades que implica por ejemplo un embarazo quíntuple, que además de cinco neonatólogos requiere igual número de matronas y de equipos sofisticados como incubadoras de última generación y ventiladores mecánicos neonatales (1).

Desde el parto y durante toda la hospitalización de los niños es muy importante el contacto diario con los padres, explicar cada una de las etapas que enfrentarán sus hijos y fomentar desde el nacimiento la individualidad de cada niño. Es trascendente que los padres tengan acceso irrestricto y permanente a Neonatología y que participen en su cuidado junto al personal de salud. Este modelo de atención logra enfocar a los padres en dirección correcta, generándose una fuerte relación médico paciente, lo que disipa sus dudas, temores y angustias (3, 4, 5).

Al momento del alta de los niños, los padres habrán aprendido sobre los cuidados a desarrollar en el hogar y se sentirán capaces de enfrentar el reto de hacerse cargo de varios niños a la vez. Los cuidados y controles a seguir deben ser programados desde Neonatología, siendo ideal que los pacientes elijan a su pediatra con anticipación. Las hospitalizaciones son largas y generan en los padres cansancio y temor al enfrentar el momento del alta. Nuevamente es importante reforzar a los padres con apoyo psicológico asociado a una fuerte relación médico paciente y favorecer la interacción con otros padres que ya vivieron la experiencia (4, 5).

Se presentarán a continuación algunos aspectos biológicos de la experiencia neonatal acumulada durante más de 20 años en el Servicio de Neonatología de Clínica Las Condes.

#### **MATERIAL Y PACIENTES**

Se presentan los resultados de la evolución clínica neonatal hasta el momento del alta de 144 embarazos dobles, 82 triples, 16 cuádruples y 5 quíntuples. En cada caso se describen variables incluyendo,

sexo, peso de nacimiento, edad de gestación pediátrica, días de hospitalización, complicaciones generales como inmadurez pulmonar y necesidad de ventilación mecánica, hemorragia cerebral, Enterocolitis Necrotizante, Ductus Arterioso Persistente, Retinopatía del prematuro y Displasia Broncopulmonar. Se describen igualmente la presencia de malformaciones congénitas y genopatías en cada grupo. Igualmente se presentan resultados de la necesidad de nutrición parenteral.

Se presentan resultados descriptivos de encuesta a los padres de 60 familias con nacimientos múltiples realizadas con familias que cumplieron los criterios de inclusión de ser padres de múltiples de tres o más niños por vez y edad de los niños mayor de un año de vida. No se incluyó a los padres con hijos fallecidos y se excluyó a aquellos con encuesta incompleta. La encuesta fue desarrollada con 28 preguntas con respuestas simples que abarcan aspectos psicológicos y sociales de la vida en el hogar de estas familias. Los resultados fueron analizados en forma descriptiva.

#### **RESULTADOS**

Se incluyó un total de 144 embarazos dobles con 288 nacidos vivos, 82 gestaciones triples que equivalen a 246 recién nacidos vivos hospitalizados en Neonatología, 16 cuádruples con 64 nacidos vivos y 5 quíntuples con 25 nacidos vivos. El total de recién nacidos vivos analizados es de 623. El número de muertes en el período neonatal de este grupo fue de 27 pacientes, lo que implica una tasa de mortalidad neonatal a 43,3 por mil nacidos vivos.

#### **GESTACIONES DOBLES**

La edad materna resultó en 30 años. La duración del embarazo tuvo una mediana de 35 semanas con rangos de 23 a 38 semanas. En los 144 embarazos dobles, la distribución por sexo de los 288 pacientes fue de 132 niñas y 156 niños. El peso al nacer tuvo una mediana de 2.520 gramos con rangos entre los 550 a los 3.370 gramos. Un total de 66 niños (22,9%) fueron catalogados como pequeños para la edad gestacional.

Un total de 7 pacientes fallecen, la tasa de mortalidad neonatal es de 24,3 por mil nacidos vivos. Los pacientes fallecidos fueron todos menores de 26 semanas y con peso de nacimiento menor a 700 gramos.

Las complicaciones neonatales incluyen inmadurez pulmonar con necesidad de ventilación mecánica en un 7,9%, la presencia de hemorragia cerebral se certificó en 1,3%. Persistencia de Ductus Arterioso se diagnosticó en 3,1%, Enterocolitis Necrotizante en 3,9%. Retinopatía del prematuro y Displasia broncopulmonar en un 1,3%.

La estadía hospitalaria media fue de 5 días con rangos de 3 a 111 días. En 4,8% se detectó malformaciones congénitas y en 5 niños (1,7%) se diagnosticó trisomía 21.

### GESTACIONES TRIPLES

La mediana de edad materna en las 82 gestaciones triples fue de 35 años con una duración media del embarazo de 33 semanas con rangos entre 23 semanas a las 35 semanas. La distribución por sexos es similar con 121 niñas y 125 niños. La mediana de peso de nacimiento en los 246 niños estudiados fue de 1.520 gramos con rangos entre 390 y 2.270 gramos. Un 19,6% de los niños fue pequeño para la edad gestacional. No se reportan resultados de test de Apgar al minuto menor de 3 ni a los 5 minutos menor de 5 puntos.

Fallecen 14 pacientes de los 246 niños estudiados, siendo la tasa de mortalidad en triples de 56,9 por mil nacidos vivos. El análisis de los 14 fallecidos revela como causa de muerte, prematuridad extrema en 13 casos y Enterocolitis Necrotizante en un caso. La edad gestacional de los fallecidos fue de 23 a 24 semanas en 6 casos, 25 a 26 semanas en otros 6 niños y mayores de 27 semanas en 2 casos. En 12 de los 14 fallecidos el peso nacimiento fue menor a 700 gramos.

En el estudio de las complicaciones neonatales en triples se destaca un 8,3% de inmadurez pulmonar con necesidad de ventilación mecánica. Se detectó por ecografía encefálica la presencia de hemorragia cerebral en 3,7% de los pacientes, todas ellas grado I a II. Enterocolitis Necrotizante fue detectada en 8,4% siendo en un caso letal. Retinopatía del prematuro alcanzó un 2,6% siendo retinopatía grado I a II. La presencia de Ductus Arterioso Persistente fue de 6,4% y un 1,3% fue catalogado como Displasia broncopulmonar por necesidad de oxígeno adicional hasta las 36 semanas de edad gestacional corregida, pero ningún caso requirió de oxígeno domiciliario.

La estadía hospitalaria en triples presenta una mediana de 28 días con rangos entre 9 y 77 días. El peso de alta fue siempre cercano a los 2.000 gramos. En 12 pacientes (4,8%) se detectó malformaciones congénitas asociadas y en dos casos (0,8%) hubo genopatías, específicamente Síndrome de Down en ambos pacientes.

### GESTACIONES CUÁDRUPLES

La mediana de edad materna en las 16 gestaciones cuádruples fue de 33 años. La duración del embarazo fue de 31 semanas con rangos desde 26 a 33 semanas. La distribución por sexo en los 64 niños nacidos en embarazos cuádruples fue similar con 33 niñas y 31 niños. La mediana de peso de nacimiento fue de 1.210 gramos con rangos entre 730 a 2.230 gramos. Se destaca la presencia de 14 (21,8%) pacientes catalogados como pequeños para la edad gestacional. No hubo presencia de test de Apgar menor de 3 puntos al minuto ni menor de 5 a los 5 minutos.

En la serie de 64 pacientes, dos casos fallecen lo que equivale a una mortalidad neonatal de 31,2 por mil nacidos vivos. El análisis de los fallecidos revela una muerte por falla orgánica múltiple en prematuro de 28 semanas con bajo peso asociado y una muerte por pericarditis aguda en prematuro de 30 semanas.

Las complicaciones en cuádruples incluyen la presencia de inmadurez pulmonar con necesidad de ventilación mecánica en un 40,6 %, hemorragia cerebral en un caso (1,6%) siendo catalogada como grado II. En un 10,9% se pesquisó Enterocolitis Necrotizante sin mortalidad asociada. La presencia de Retinopatía del prematuro alcanzó a un 6,3% siendo grados I y II en todos los casos diagnosticados. En 4,7 de los casos se presentó Ductus Arterioso Persistente sin necesidad de cirugía asociada. Se consideró Displasia broncopulmonar en 7,9% de los pacientes, ninguno de ellos requirió oxígeno adicional en domicilio.

La mediana de estadía hospitalaria en cuádruples fue de 44 días con rangos entre 20 y 116 días. En el grupo se detectó un 4,7% de los pacientes con malformaciones congénitas, no se presentó casos de genopatías.

### GESTACIONES QUÍNTUPLES

Se presentan 5 gestaciones quíntuples con 25 recién nacidos vivos al nacer. La edad materna media fue de 32 años. La duración del embarazo fue 29 semanas con rango entre 26 y 31 semanas. La distribución por sexo fue de 8 niñas y 17 niños. La mediana de peso al nacer fue de 1.190 gramos con rangos entre 560 a 1.430 gramos. Cinco casos (20%) fueron catalogados como pequeños para la edad gestacional. No hubo casos de asfisia neonatal.

De los 25 niños, 5 fallecieron lo que equivale a una mortalidad neonatal de 200 por mil nacidos vivos. En 4 de los fallecidos el diagnóstico fue Enterocolitis Necrotizante y en el caso restante se certificó falla multisistémica en paciente de 26 semanas con bajo peso para la edad gestacional.

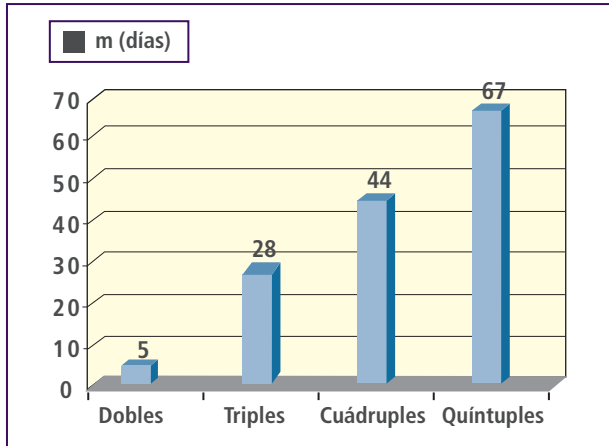
La inmadurez pulmonar con necesidad de ventilación mecánica se presentó en el 80% de los casos, hemorragia cerebral se detectó en 20% de los niños con presencia de grados III y IV en tres pacientes. Enterocolitis Necrotizante fue diagnosticada en el 32% de los casos con alta mortalidad asociada. La persistencia del Ductus Arterioso ocurrió en el 24% de los pacientes con necesidad de cirugía en dos pacientes. La retinopatía del prematuro fue diagnosticada en el 52% de los casos requiriendo de cirugía 2 pacientes.

La mediana de días de estadía hospitalaria en quíntuples fue de 67 días con rangos de 45 a 119 días. No hubo malformaciones congénitas ni genopatías en los 25 pacientes.

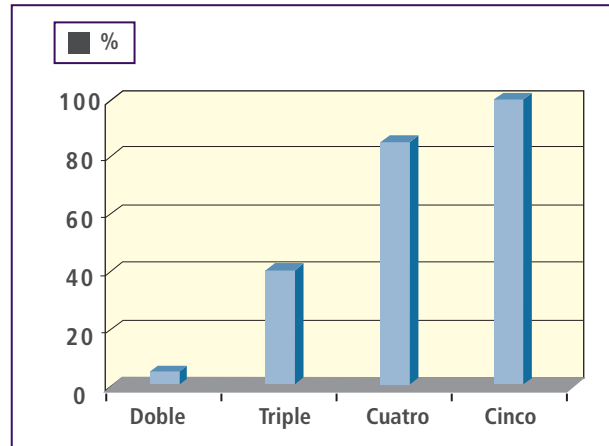
En el gráfico 1 se muestra la mediana de días de estadía hospitalaria por paciente incluyendo gestaciones dobles, triples, cuádruples y quíntuples. En el gráfico 2 se detalla la necesidad de nutrición parenteral en múltiples. En la Tabla 1 se detalla la mediana del peso al nacer y edad gestacional en embarazos múltiples. La Tabla 2 resume las complicaciones neonatales.

Los resultados de la encuesta realizada a 60 familias de múltiples in-

**GRÁFICO 1. MEDIANA EN DÍAS DE ESTADÍA HOSPITALARIA POR NIÑO EN GESTACIONES DOBLES, TRIPLES, CUÁDRUPLES Y QUÍNTUPLES**



**GRÁFICO 2. NECESIDAD DE NUTRICIÓN PARENTERAL EN NACIMIENTOS MÚLTIPLES EN PORCENTAJES**



**TABLA 1. MEDIANA DE PESO DE NACIMIENTO EN GRAMOS Y EDAD GESTACIONAL EN SEMANAS EN GESTACIONES MÚLTIPLES.**

	PESO DE NACIMIENTO	EDAD GESTACIONAL
Doble	2.520 grs.	35 sem
Triple	1.520 grs.	33 sem
Cuádruple	1.210 grs.	31 sem
Quíntuple	1.190 grs.	29 sem

**TABLA 2. PORCENTAJE DE COMPLICACIONES NEONATALES EN GESTACIONES MÚLTIPLES**

	DOBLE	TRIPLE	DOBLE	TRIPLE
Ventilación Mecánica	7,9	8,3	40,6	80
Hemorragia Cerebral	1,3	3,7	1,6	20
Ductus Persistente	3,1	6,4	4,7	24
Enterocolitis Necrotizante	3,9	8,4	10,9	32
Retinopatía del Prematuro	1,3	2,6	6,3	52
Displasia Broncopulmonar	1,3	1,3	7,9	24
Mortalidad Neonatal por mil	24,3	56,9	31,2	200

cluyó 47 familias de triples, 11 de cuádruples y 2 de quintuples con un total de 195 niños. La edad materna se centró en el grupo de 30 a 35 años y la edad paterna entre 40 a 45 años. El 85% de las familias deseaban un embarazo único y un 15% dice no haber conocido el riesgo de embarazo múltiple al momento de aceptar su ingreso a programa.

El 51,7% de los encuestados revela que el momento más difícil del proceso fue el alta desde Neonatología y la llegada al hogar. Un 21,7% pensó la posibilidad de muerte de uno de sus hijos como una posibilidad real durante la hospitalización en Neonatología. Las madres refieren en más de 90% trastornos del ánimo durante el primer año de vida de sus hijos, de ellas un 10% requería de medicamentos de tipo psicofármacos previo al embarazo y un 30% al año de vida de los niños. Un 38,8% requirió de consulta médica por su trastorno del ánimo. Un 77% de las madres se refiere a sí misma como bajo condición de stress al año de vida de los niños. El padre no refiere trastornos de ánimo ni necesidad de psicofármacos.

Un 63,3% de las familias refieren un deterioro económico durante el primer año de vida de sus hijos. El padre no refiere un deterioro en su actividad laboral, la madre refiere en un 76,6% de los casos un deterioro de sus posibilidades laborales. Un 23% de las familias debieron cambiar de casa y un 65% necesitó realizar adaptaciones en su hogar para recibir a sus hijos. En el 100% de los casos las familias requirieron de ayuda adicional en el hogar, la mayor parte de las veces por parte de dos personas adicionales a los padres.

La vida conyugal no resultó afectada en 45% de los casos, un 31,6% dice haber existido un deterioro en la relación de pareja y un 23,3% refiere un mejoría. En la relación con los hijos un 91,6% de las madres refiere tener problemas para tratar a cada niño en forma individualizada. El 76,6% reconoce que el trato individual de cada niño es lo deseado por ellos. Los momentos de mayor angustia durante el día son referidos por los padres como el momento de alimentar a los niños (91,6%) y el momento de llevarlos a dormir (68,3%).

## CONCLUSIONES

El riesgo neonatal asociado al embarazo múltiple se incrementa a medida que aumenta el número de niños nacidos tras la gestación múltiple siendo muy alto en triples, cuádruples y quintuples en los cuales el riesgo neonatal es similar al de las poblaciones de prematuros únicos menores a 34 semanas (6, 7, 8). El riesgo está dado fundamentalmente por la prematuridad asociada al embarazo múltiple y no a una condición propia de éste. Otro factor de riesgo asociado ha sido señalado en la literatura y es la condición de pequeño para la edad gestacional que está presente en esta serie en al menos un 20% de los niños nacidos tras un embarazo múltiple. Al riesgo de la prematuridad éstos niños deben sumar riesgos en la vida adulta como la presencia de síndrome metabólico (9, 10).

La serie clínica reportada muestra a las gestaciones dobles con un

claro mejor pronóstico neonatal tanto en mortalidad como morbilidad perinatal. Los resultados a largo plazo también son mejores en series de dobles publicadas comparándolas con triples y más. Sin embargo y como es lógico la gestación doble tiene un mayor riesgo que la única. Igualmente en los aspectos psicosociales el embarazo doble presenta mejores resultados que triples y más en que las familias reportan en esta serie clínica una serie de dificultades no menores y que deben ser parte de los factores a considerar al momento de optar por técnicas de reproducción asistida (8, 11).

Los resultados globales en triples y más, deben ser considerados como signos de alarma y hoy se intenta evitar los procedimientos que tengan riesgo de culminar con embarazos de tres o más niños, siendo lo lógico que idealmente las técnicas de reproducción asistida terminen en nacimientos únicos o como máximo en dobles. Los resultados perinatales presentados en esta serie clínica son muy buenos comparados con otras series publicadas, sin embargo se debe considerar que estos niños tuvieron un óptimo control del embarazo y nacieron en un centro de alta complejidad neonatal, donde los resultados generales del niño prematuro son mejores en comparación a otros centros. Este factor igualmente debe ser considerado a la hora de decidir el centro en que los niños serán atendidos.

Otros factores de riesgo han sido estudiados en embarazos múltiples, uno de ellos es el potencial riesgo de malformaciones congénitas. En esta serie el riesgo de malformaciones congénitas fue igual al de población general. El total de malformaciones congénitas fue de 29 casos, lo que implica 4,6% de la muestra. La distribución de las malformaciones fue similar a lo reportado en otras series, siendo la mayor parte malformaciones menores. Dentro de las malformaciones mayores se destaca una hidrocefalia y un mielomeningocele, además de dos cardiopatías congénitas mayores, un monorreno y una atresia esofágica. Algunos autores han reportado un mayor número de defectos del tubo neural por sobre otras malformaciones, sin embargo nuestra serie no lo presenta (12, 13, 14).

Un factor siempre presente al analizar los riesgos de la multigestación es la presencia de genopatías, en nuestra serie el número de genopatías fue similar al de la población general y en todos los casos el diagnóstico fue Síndrome de Down en que su frecuencia fue la esperada para la edad de las madres estudiadas. Últimamente varios autores han planteado un riesgo mayor de desórdenes de imprinting como el Síndrome de Angelman y el Síndrome de Beckwith-Wiedemann en relación a los niños nacidos tras técnicas de reproducción asistida. Nuestra serie no presentó estos hallazgos (15, 16).

La relación entre cáncer infantil y técnicas de medicina reproductiva ha sido otro foco de atención permanente y en especial en relación al retinoblastoma, nuestra serie no encontró este tumor ocular en los niños estudiados y se presentó en el seguimiento de largo plazo una leucemia linfoblástica aguda y un tumor de Wilms que están en contexto de las cifras habituales de presentación (17).

No existe mucha información publicada sobre aspectos psicológicos y sociales en gestaciones múltiples, sin embargo es bien conocido el hecho de que las madres se definen bajo condición de stress y requieren de apoyo psicológico para enfrentar la gran carga de trabajo y responsabilidad que implica hacerse cargo de tres o más niños a la vez. En nuestra muestra las madres manifestaron en alto porcentaje esta sensación de stress y requirieron de controles médicos y psicofármacos con mayor frecuencia en comparación a su estado de salud mental previa al embarazo. En la experiencia internacional la sensación de stress materno es máxima cuando la gestación múltiple implica tres o más niños (18). Nuestro estudio coincide con lo publicado sobre los momentos de mayor stress materno referidos al momento de la alimentación de los niños y al momento de llevarlos a dormir (18, 19).

Las perspectivas laborales o académicas de las madres se ven afectadas también mientras mayor es el número de niños nacidos tras un embarazo múltiple, además se debe agregar la preocupación que los padres indican al sentirse incapaces de relacionarse en forma individual con cada niño pese a sentir que es muy importante hacerlo (19, 20, 21).

Sin duda que para ayudar a los padres con hijos nacidos tras un embarazo múltiple se debe generar un modelo de servicios de apoyo que esté a su disposición para evitar complicaciones familiares mayores. Existen alternativas que podemos enseñar a los padres para disminuir la carga afectiva y emocional que implica su condición. Un ejemplo de modelo de apoyo a seguir es el desarrollado por Bryan en Inglaterra (20).

Otro factor a considerar es el deterioro económico que la multigestación produce en la familia. Ya desde la etapa del embarazo y sobre todo durante la hospitalización de los niños, los gastos son cuantiosos y son mayores a medida de mayor número de niños. En nuestro grupo, los seguros cubrieron un gran porcentaje de los costos neonatales. Sin embargo, el deterioro económico al año de vida de los niños referido por los padres era importante e incluía muchas veces la necesidades de cambio o modificación del hogar y contar con ayuda adicional de al menos dos personas cuando los niños eran tres o más. El factor económico es un factor más, a tomar en consideración cuando se practican técnicas de reproducción asistida que presenten riesgos de multigestación (22, 23, 24).

Como conclusión, se debe señalar que los esfuerzos médicos deben ir dirigidos a evitar la multigestación y sobre todo aquellas con tres o más niños al nacer. Las razones no sólo se refieren a aspectos médicos asociados a mortalidad o morbilidad neonatal, sino que también a aspectos psicosociales y económicos implicados. Estos aspectos deben ser conocidos por los padres a la hora de optar por técnicas de reproducción asistida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez JL, Vaisman S, Cuellar A: Multiple births : neonatal clinical experience. RELAN 2000;1(3):163-9.

2. Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, Nygren KG: Deliveries and children born after in vitro fertilization in Sweden 1982-1995. Lancet 1999;354:1579-85.

3. Gibson F, Ungerer J, Tennant C, Saunders D: Parental adjustment and attitudes to parenting after in vitro fertilization. Fertil Steril 2000;73(3):565-74.

4. Barnes J, Sutcliffe AG, Kristoffersen I, Loft A et al : The influence of assisted reproduction on family functioning and children's socio-emotional development: results from a European study. Hum Reprod 2004;19(6):1480-7.

5. Ellison M, Hotamisligil S, Lee H: Psychosocial risks associated with multiple births resulting from assisted reproduction. Fertil Steril 2005;83(5):1422-8.

6. Pinborg A, Loft A, Andersen AN: Neonatal outcome in a Danish national cohort of 8602 children born after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: the role of twin pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2004;83:1071-78.

7. The ESHRE Capri Workshop Group : Multiple gestation pregnancy. Hum Reprod 2000;15(7):1856-64.

8. Bernasko J, Lynch L, Lapinski R : Twin pregnancies conceived by assisted reproductive techniques : Maternal and neonatal outcomes. Obstet Gynecol 1997;89(3):368-72.

9. Vergani P, Locatelli A, Ratti M, Scian A et al : Preterm twins: What threshold of birth weight discordance heralds major adverse neonatal outcome?. Am J Obstet Gynecol 2004;191:1441-5.

10. Monset-Couchard M, Bethmann O, Relier JP : Long term outcome of small versus appropriate size for gestational age co-twins/triplets. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004;89:310-4.

11. Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnström O : Neurological sequelae in children born after in vitro fertilization: a population-based study. The Lancet 2002;359:461-5.

12. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E : Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in vitro fertilization. Hum Reprod 2002;17(5):1391-98.

13. Kurinczuk J, Hansen M, Bower C : The risk of birth defects in children born after assisted reproductive technologies. Obstet Gynecol 2004;16:201-9.

14. Hansen M, Bower C, Milne E, De Clerk N : Assisted reproductive technologies and the risk of bith defects, a systematic review. Hum Reprod 2004;20(2):328-38.

15. De Baun M, Niemitz E, Feinberg A : Association of vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann Syndrome and epigenetic alterations of LIT 1 and H19. *Am J Hum Genet* 2003;72:156-60.
16. Chang A, Moley K, Wrangler M : Association between Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproductive technology : a case series of 19 patients. *Fert Steril* 2005;83:349-54.
17. Schieve L, Rasmussen S, Buck G, Schendel D, Reynolds M : Are children born after assisted reproductive technology at increased risk for adverse health outcomes?. *The American College of Obstetricians and Gynecologist* 2004;103(6):1154-63.
18. Glazebrook C, Sheard C, Cox S : Parenting stress in first-time mothers of twins and triplets conceived after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004;81(3):505-11
19. Ellison M, Hall J : Social stigma and compounded losses: quality of life issues for multiple birth families. *Fertil Steril* 2003;80(2):405-14.
20. Bryan E : Services for families with multiple births. *J Reprod Med* 1997;42:790-2.
21. Golombok S, Brewaeys A, Cook R, Giavazzi MT et al : The European study of assisted reproduction families. *Hum Reprod* 1996;11(10):2324-31.
22. Henderson J, Hockley C, Petrou S, Goldacre M : Economic implications of multiple births : inpatient hospital costs in the first 5 years of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:542-5.
23. Callahan T, Hall J, Ettner S, Christiansen C et al : The economic impact of multiple gestation pregnancies and the contribution of assisted reproduction techniques to their incidence. *NEJM* 2005;331:244-9.
24. Wilcox LS, Kiely J, Melvin C, Martin MC : Assisted reproductive technologies: estimates of their contribution to multiple births and newborn hospital days in the United States. *Fertil Steril* 1996;65(2):361-6.