



## TRABAJO FIN DE MÁSTER

# ESTUDIO CLINICO-PATOLÓGICO DE LAS PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE PERINATAL

**“Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales del  
Crecimiento y el Desarrollo”**

**(NUTRENVIGEN G + D Factors)**

**AUTORA:** Alba Larrea Ramírez

DNI: 18454930 Y

Médico Interno Residente de 4º año de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Navarra.

### **TUTORES DE INVESTIGACIÓN:**

Dra. Alicia Córdoba Iturriagoitia

DNI: 18192608E

Jefa del Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Navarra

Dr. Gerardo Rodríguez Martínez

DNI: 25451399J

Catedrático del Área de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

## ÍNDICE

<b>ESTUDIO CLINICO-PATOLÓGICO DE LAS PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE PERINATAL</b> .....	1
RESUMEN .....	4
ABSTRACT .....	5
PALABRAS CLAVE. KEY WORDS .....	6
ABREVIATURAS.....	7
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	8
A. Definiciones.....	8
B. Epidemiología .....	10
C. Factores de riesgo y etiología .....	11
i. Factores maternos.....	11
ii. Factores fetales .....	15
iii. Factores placentarios .....	15
iv. Factores obstétricos .....	16
v. Causa desconocida .....	17
D. Estudio etiológico .....	17
i. Estudio materno .....	17
ii. Estudio fetal .....	18
iii. Estudio de la placenta .....	19
E. Diagnóstico .....	21
F. Tratamiento .....	21
G. Prevención y orientación ante futuros embarazos .....	22
<b>2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA</b> .....	24
<b>3. OBJETIVO</b> .....	25
<b>4. METODOLOGÍA</b> .....	26
A. Material y métodos .....	26
B. Variables a estudio.....	27
C. Análisis estadístico de datos .....	27
<b>5. RESULTADOS</b> .....	28

A. Características de la población a estudio.....	28
B. Datos maternos.....	32
C. Datos fetales .....	33
D. Datos placentarios .....	34
E. Factores clínico-patológicos más relevantes.....	35
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>36</b>
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>40</b>
<b>8. COMENTARIOS FINALES .....</b>	<b>41</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>42</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>46</b>
Anexo 1.....	46
Anexo 2.....	47
Anexo 3.....	49

## RESUMEN

**Introducción:** La muerte u óbito fetal se define como la ausencia de latido cardiaco, pulsación del cordón, respiración espontánea y movimientos fetales.

Es fundamental conocer las causas de muerte fetal intrauterina. Hay que tener en cuenta que en muchos casos la causa o los factores que contribuyen a la muerte son desconocidos.

Para ello, se requiere la realización del estudio anatomopatológico del feto y de la placenta. Los datos obtenidos de este estudio junto a los antecedentes maternos clínicos o de laboratorio pueden ayudar a conocer el origen de la muerte fetal.

**Objetivo:** Conocer las principales causas de muerte fetal perinatal, valorando los antecedentes clínicos maternos más relevantes, así como, los hallazgos patológicos encontrados tras la realización de la autopsia fetal y tras el estudio de la placenta.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional y retrospectivo de las autopsias fetales perinatales, realizadas a partir de la semana 22 de gestación o  $\geq 500$  g y hasta los 28 días de vida, solicitadas al Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario de Navarra entre enero de 2018 y enero de 2021.

**Resultados:** Tras el análisis de los datos, durante el periodo de enero de 2018 a enero de 2021 independientemente de la edad gestacional se solicitaron un total de 122 autopsias fetales al Servicio de Anatomía patológica del CHN. En concreto durante el periodo perinatal se solicitaron 26 autopsias. 2 de ellas no fueron incluidas en el estudio por la imposibilidad de acceso a los datos clínicos maternos, resultando un número final de 24 casos. Los factores maternos, fetales y placentarios pueden aparecer de forma aislada o tener relación entre ellos. En 11 casos (46%) se observó la presencia de un solo factor de riesgo, en 9 casos (37%) coexistían dos factores de riesgo y en un único caso (4%) se identificó correlación entre un factor materno, fetal y placentario. En 3 casos (13%) no pudieron identificarse factores de riesgo de muerte fetal.

**Conclusiones:** El análisis de los hallazgos de la autopsia fetal, del estudio de la placenta y de los antecedentes clínicos maternos, permiten aclarar la causa de la mayoría de las muertes fetales. Además, puede ayudar en la orientación y manejo de embarazos posteriores.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Foetal death or stillbirth is defined as the absence of heartbeat, cord pulsation, spontaneous breathing and foetal movements.

It is essential to know the causes of intrauterine foetal death, and we have to take into account, unfortunately, that in a significant proportion of cases we will not know the cause and sometimes more than one cause may contribute to death.

In order to determine the cause of foetal death, an anatomopathological study of the foetus and placenta is required. The data obtained from this study together with the maternal clinical or laboratory history can help to determine the origin of the foetal death.

**Objective:** The aim of this review is to know the most frequent causes of perinatal foetal death, assessing the most relevant maternal clinical history, as well as the pathological findings found after the foetal autopsy and after the study of the placenta.

**Material and methods:** For this purpose, we reviewed the perinatal foetal autopsies performed from 22 weeks of gestation or 500 g up to 28 days of life, requested to the Anatomical Pathology Department of the Navarra Hospital Complex between January 2018 and January 2021.

**Results:** After analyzing the data during the period from January 2018 to January 2021, regardless of gestational age, a total of 122 fetal autopsies were requested from the Pathological Anatomy Service of the CHN. Specifically, during the perinatal period, 26 autopsies were requested. 2 of them were not included in the study due to the impossibility of accessing maternal clinical data, resulting in a final number of 24 cases. Maternal, fetal, and placental factors may appear in isolation or may be related to each other. In 11 cases (46%) the presence of a single risk factor was observed, in 9 cases (37%) two risk factors coexisted and in a single case (4%) a correlation was identified between a maternal, fetal and placental factor. In 3 cases (13%), no risk factors for fetal death could be identified.

**Conclusions:** Analysis of foetal autopsy findings, placental examination and maternal clinical history can clarify the cause of most foetal deaths. In addition, it can help in the orientation and management of subsequent pregnancies.

## **PALABRAS CLAVE. KEY WORDS**

Muerte fetal - Fetal death

Factores de riesgo - risk factors

Periodo perinatal - perinatal period

Autopsia fetal - fetal autopsy.

## ABREVIATURAS

BF	Bienestar Fetal
CHN	Complejo Hospitalario de Navarra
Cm	Centímetros
CMV	Citomegalovirus
DS	Desviación estándar
G	Gramos
HVS1	Herpes Virus Simple 1
H&E	Hematoxilina & Eosina
ILE	Interrupción legal del embarazo
INE	Instituto Nacional de Estadística
MVF	Malperfusión vascular fetal
MVM	Malperfusión vascular materna
SNC	Sistema nervioso central
TAPS	Secuencia anemia- policitemia o <i>twin anemia-polycythemia sequence</i>
TGVS	Trasposición de grandes vasos

## 1. INTRODUCCIÓN

### A. Definiciones

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la muerte fetal se define como *“la muerte de un producto de la concepción, antes de su expulsión o su extracción completa del cuerpo de su madre, independientemente de la duración del embarazo; la muerte está indicada por el hecho de que después de la separación, el feto no respira ni da ninguna otra señal de vida, como latidos del corazón, pulsaciones del cordón umbilical o movimientos efectivos de los músculos de contracción voluntaria”* (1).

Actualmente la viabilidad del feto se establece en aquellos nacidos muertos que pesen al menos 500 gramos, y en caso de no disponer de este dato, con una edad gestacional de al menos 22 semanas. Este carácter de viabilidad es precisamente el que sirve para diferenciar a las muertes fetales tardías de los abortos (1).

Cuando el fallecimiento del feto se produce antes de que sea viable se considera muerte fetal temprana o aborto. La muerte fetal tardía se define como el fallecimiento, antes de su completa expulsión o extracción del cuerpo de la madre, de un producto de la concepción viable (1).

El periodo perinatal se define según distintas variables, incluyendo las semanas de gestación, el peso y la longitud del recién nacido. La muerte perinatal abarca la muerte durante el embarazo a partir de las 22 semanas y la muerte durante el periodo neonatal. Se puede calcular de varias formas: desde las 22 semanas hasta un máximo de 28 días en su definición más amplia, o desde las 28 semanas hasta los 7 días posparto en su definición más restringida (4,5).

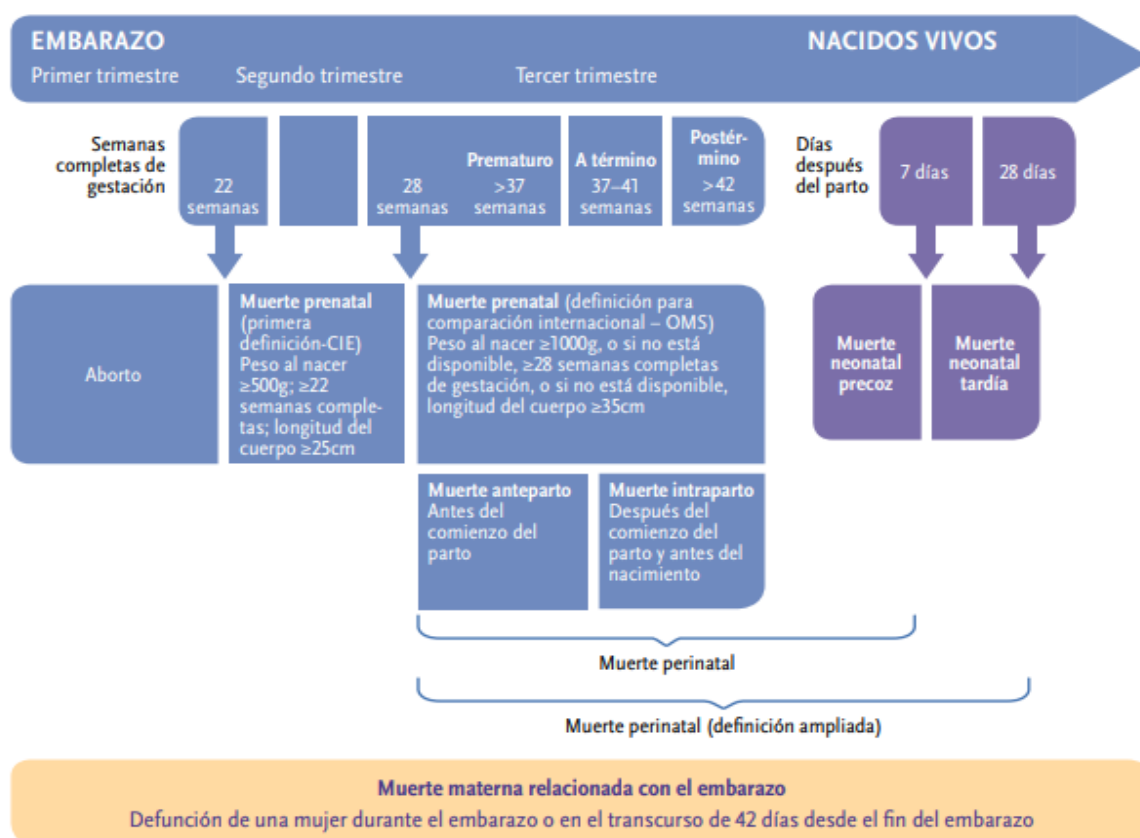
La terminología relativa a las muertes prenatales ha cambiado a lo largo del tiempo, y varía en función del contexto. Si la muerte se produce a partir de la semana 22 de gestación o 500 gramos o más de peso o una longitud del cuerpo igual o superior a 25 cm se considera muerte prenatal. En cambio, a la hora de analizar datos en comparaciones internacionales se recomienda excluir de este cálculo los fetos con un peso extremadamente bajo dado que altera la validez de las comparaciones. Por ello recomienda incluir a los fetos con un peso mayor de 1000 gramos o con una edad



gestacional de al menos 28 semanas o una longitud del cuerpo igual o superior a 35 cm (1,4).

Dentro de ellas se diferencian entre: muertes anteparto (es decir, antes del comienzo del trabajo de parto) o intraparto (es decir, después del comienzo del trabajo de parto y antes del nacimiento). Cuando no se realiza monitorización fetal para confirmar la presencia de frecuencia cardiaca al comienzo del parto, a menudo se utiliza la apariencia de la piel para estimar el momento de la muerte prenatal. Los signos de maceración de la piel empiezan unas seis horas después de la muerte fetal; por lo tanto, la apariencia «fresca» o «no macerada» de la piel se utiliza para clasificar de forma alternativa la muerte como intraparto, mientras que una apariencia «macerada» indica una muerte anterior al parto (4).

El periodo neonatal hace referencia a los primeros 28 días de vida. El periodo neonatal temprano abarca los primeros siete días después del nacimiento y el periodo neonatal tardío va desde el séptimo al vigesimotercero día completo (1,4).



**Figura 1.** Definición de mortinatos y resultados de embarazos asociados para comparación internacional. Fuente: adaptado de Lawn et al, 2011 (4)

La interrupción voluntaria o legal del embarazo es un procedimiento clínico para finalizar un embarazo, realizado por profesionales sanitarios acreditados. Se debe practicar por un médico especialista o bajo su dirección, en un centro sanitario público o privado acreditado y con el consentimiento expreso y por escrito de la mujer embarazada.

En España la legislación sobre el aborto especifica que a petición de la mujer podrá interrumpirse el embarazo dentro de las primeras 14 semanas de gestación; entre las semanas 15 y 22 se puede interrumpir el embarazo en casos de “graves riesgos para la vida o la salud de la madre” o que “exista riesgo de graves anomalías en el feto” y a partir de las 23 semanas siendo solamente permitido si “se detecten anomalías fetales incompatibles con la vida” o cuando “se detecte en el feto una enfermedad extremadamente grave o incurable en el momento del diagnóstico” y “así lo confirme un comité clínico” (2,3).

Gracias a la evolución de la tecnología ecográfica y las habilidades de los profesionales sanitarios, es posible identificar casos de anomalías fetales estructurales severas o limitantes de vida desde la semana 18. Muchos de estos embarazos no llegarían a término o los recién nacidos fallecerían en un corto periodo de tiempo.

## **B. Epidemiología**

La tasa de mortalidad perinatal es un indicador importante de la salud pública. El cálculo y la observación de su evolución en el tiempo permite saber la efectividad de las estrategias sanitarias enfocadas en su reducción, además de posibilitar comparativas entre regiones y países. Tener datos fiables permite identificar grupos sociales con mayor riesgo de sufrir la pérdida o muerte durante el embarazo o durante el periodo perinatal. Además, en combinación con la investigación de la causa de la muerte, facilita el desarrollo de estrategias de prevención clínicas y sociales (5).

Según el Instituto Nacional de Estadística, la tasa de mortalidad perinatal se redujo en España en un 41% desde el año 1990 hasta el 2017, variando entre esos dos años desde 7,6 muertes perinatales por 1.000 nacidos vivos hasta 4,5. En el año 2019 se registraron un total de 1.138 muertes fetales tardías, lo que representa una tasa de mortalidad de 3,11 por mil nacidos (vivos y muertos). En este mismo año, la tasa de mortalidad neonatal (0-27 días) fue de 1,84 por 1.000 nacidos vivos (664 casos) y la tasa de mortalidad perinatal fue de 4,37 (5). En el año 2020, los datos provisionales

del INE estiman la tasa de mortalidad neonatal en 1,8 por mil nacidos vivos y la tasa de mortalidad perinatal en 4,05, lo que supone una reducción porcentual de las tasas del 7,32% y del 2,17% respectivamente con respecto al año 2019 (6).

En cuanto a las interrupciones legales del embarazo, en 2017 se registraron 94.123 lo que supone una incidencia del 10,5 por 1.000 mujeres entre 15 y 44 años, observándose una tendencia descendente en los últimos cinco años con 1,2 puntos menos que en 2013. En 2019 alcanzaron una cifra total de 99.149, con una tasa de 11,53, lo que supone un aumento porcentual del 8.9% con respecto al 2017 (6).

La distribución porcentual según el motivo de interrupción fue del 90,90% a petición de la mujer, del 5,85% por grave riesgo para la vida o la salud de la embarazada, del 2,93% por riesgo de anomalías graves en el feto, del 0,32% por anomalías fetales incompatibles con la vida o enfermedad extremadamente grave e incurable y del 0,01% por otros motivos. La distribución porcentual según la edad gestacional fue del 70,97% hasta la semana 8, del 23,63% de la semana 9 a la 14, del 5,22% de la semana 15 a la 22 y del 0,18 % a partir de la semana 23 (6).

Pese a todo ello, no es posible calcular con exactitud la tasa de mortalidad perinatal. Los principales problemas para su análisis son la infradeclaración y la inclusión o no de los casos de interrupción del embarazo, por motivo de anomalías fetales severas/graves o amenaza a la salud de la madre a partir de la semana 22. Esta situación implica que la epidemiología y el estudio de la causa de la mortalidad no puede identificar con precisión el alcance de la mortalidad ni los factores de riesgo socio-demográficos (5).

### **C. Factores de riesgo y etiología**

Los factores que influyen en el aumento de riesgo de la muerte fetal residen en la interacción entre la madre, el feto y la placenta. Además, hay factores de origen desconocido que no es posible identificar con los medios actuales. En los países desarrollados, los factores de riesgo más prevalentes asociados con la muerte fetal son:

#### **i. Factores maternos**

##### **Factores demográficos**

Incluyen la raza, la situación socioeconómica baja y la atención prenatal inadecuada. Las mujeres afroamericanas tienen tasas de muerte fetal que son más del doble que las de las madres blancas, incluso con atención prenatal adecuada. En parte, esto puede deberse a tasas más altas de complicaciones médicas y obstétricas en este tipo de pacientes (7).

### **Edad materna avanzada**

La edad materna mayor o igual a 35 años se asocia con un mayor riesgo de muerte fetal en las gestantes. Una proporción significativa de las muertes perinatales observadas en mujeres mayores están relacionadas con anomalías congénitas y cromosómicas. Algunos estudios observacionales demuestran que la edad materna avanzada es un factor de riesgo independiente de la muerte fetal incluso después de controlar factores de riesgo como hipertensión, diabetes, placenta previa y gestación múltiple (7,10,12,13).

### **Obesidad**

La tasa de muerte fetal también aumenta en mujeres obesas. Numerosos estudios han demostrado una duplicación constante del riesgo de muerte fetal en casos de obesidad materna. La asociación entre obesidad y muerte fetal es de particular preocupación dado el aumento dramático y persistente en la tasa de obesidad materna (7).

### **Tabaquismo**

Es la exposición más común que se ha asociado con la muerte fetal. Aunque la gran mayoría de las mujeres que fuman dan a luz a recién nacidos vivos, numerosos estudios identifican el tabaquismo como un factor de riesgo de muerte fetal. El riesgo suele ser 1,5 veces mayor que el de las no fumadoras (7-10).

### **Enfermedades maternas**

Muchas condiciones médicas maternas se asocian con un mayor riesgo de mortinato, entre ellas:

-Trastornos hipertensivos: La preeclampsia es una de las complicaciones más temidas del embarazo. Suele presentarse como hipertensión de nueva aparición y proteinuria durante el tercer trimestre, puede evolucionar rápidamente hacia complicaciones graves, incluida la muerte de la madre y el feto. Aunque la causa de la preeclampsia sigue siendo objeto de debate, los estudios clínicos y patológicos sugieren que la placenta es fundamental en la patogénesis de este síndrome (7,14,15).

-Diabetes mellitus: es una de las complicaciones metabólicas más frecuentes de la gestación y se asocia a un incremento del riesgo de morbimortalidad maternal y fetal, que pueden evitarse y/o reducirse con un adecuado control (7). La hiperglucemia materna puede tener repercusiones importantes en el feto, las cuales dependen del período de la gestación en el que está presente. Una atención preconcepcional adecuada a la mujer con diabetes mellitus disminuye ostensiblemente el riesgo de malformaciones congénitas en el hijo de madre diabética (16,17).

-Patología tiroidea: Los trastornos tiroideos que ocurren durante el embarazo son frecuentes y pueden provocar efectos negativos tanto para la madre como para el feto, siendo por lo tanto de suma importancia un diagnóstico correcto y precoz para realizar una terapia efectiva que reduzca los riesgos. En estas pacientes se ha descrito también una mayor tasa de complicaciones materno-fetales como aborto y parto prematuro (18).

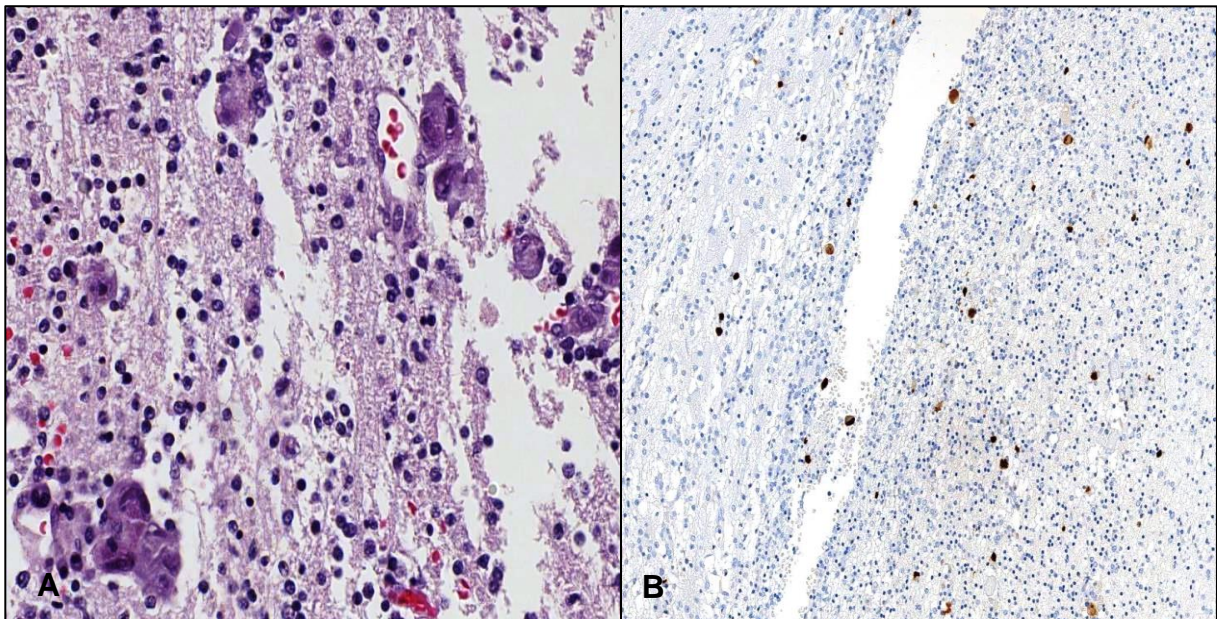
-Asma: ocurre comúnmente en las mujeres embarazadas. Existe un mayor riesgo de bajo peso al nacer y recién nacidos pequeños para la edad gestacional, en particular entre las mujeres con asma de moderada a severa, y en exacerbaciones durante el embarazo. También hay un mayor riesgo de parto prematuro, especialmente con el uso de esteroides orales, de malformaciones congénitas, en especial de labio leporino con o sin paladar hendido, y de hospitalización y muerte neonatal (19).

-Enfermedades hematológicas: Los estudios sugieren que una hemoglobina por debajo de 11 g / dl aumenta el riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer y pequeña edad gestacional en el primer trimestre y el riesgo de bajo peso al nacer en el tercer trimestre. La trombocitopenia es relativamente común en el embarazo. El diagnóstico depende en gran medida en el momento de su aparición, la gravedad y de su asociación con otras anomalías. Las mujeres con alteración en el Factor V de

Leiden asocian un pequeño aumento del riesgo absoluto de la pérdida fetal al final del embarazo (6).

-Infecciones congénitas: Son aquellas transmitidas por la madre al feto. La transmisión puede ocurrir por vía transplacentaria o por contacto directo con el patógeno en el canal del parto. Las manifestaciones clínicas dependen de factores como el efecto del patógeno en la organogénesis, la edad gestacional, la inmunidad materna y la vía de infección (7,20,21).

En general cuando la infección ocurre antes de las 20 semanas, es más grave y ocasiona malformaciones múltiples. Si tiene lugar más tarde puede ser causa de prematuridad, de bajo peso y de alteraciones del sistema nervioso central, entre otras. Si ocurre poco antes del parto puede presentarse en forma de sepsis con mal estado general, ictericia, hepatoesplenomegalia o neumonitis. Las infecciones intrauterinas o adquiridas en el periodo neonatal inmediato son un factor relevante en la mortalidad perinatal y la morbilidad infantil (7,20,21).



**Imagen A.** (H&E) Parénquima cerebral que muestra células de citoplasma amplio y núcleo grande e irregular. **Imagen B.** Estudio inmunohistoquímico que muestra positividad para la tinción de Citomegalovirus (CMV).

La infección materna grave con cualquier tipo de organismo puede provocar la muerte fetal. La fisiopatología de la pérdida fetal puede incluir hipoxia debida a dificultad respiratoria, mala perfusión uterina relacionada con factores como la sepsis y la deshidratación, los efectos metabólicos de la fiebre alta y el inicio de una cascada de mediadores inflamatorios tóxicos. La infección sistémica (así como la infección

intraamniótica) también puede conducir a la muerte fetal al iniciar el trabajo de parto prematuro, lo que resulta en muerte intraparto, especialmente en gestaciones previas (7,20,21).

## **ii. Factores fetales**

Entre éstos se incluyen: las malformaciones y las alteraciones genéticas, que en muchas ocasiones no se detectan en los análisis convencionales, y las infecciones.

La causa genética de muerte fetal mejor estudiada son las anomalías cromosómicas. Estas se han informado en 6 a 12% de los mortinatos. La proporción es mayor en las pérdidas del primer trimestre y probablemente sea intermedia para las pérdidas entre las 10 y las 20 semanas de gestación. Las anomalías más frecuentes son la monosomía X, la trisomía 21, la trisomía 18 y la trisomía 13 (7).

Además, se ha informado que las infecciones representan entre el 10 y el 25% de las muertes fetales en los países desarrollados. Los patógenos infecciosos pueden resultar en mortinato al producir infección fetal directa, disfunción placentaria, enfermedad materna grave o estimulando el parto prematuro espontáneo (7).

## **iii. Factores placentarios**

Numerosos trastornos obstétricos pueden causar directa o indirectamente la muerte fetal. Algunos ejemplos son:

- Procesos inflamatorios en la placenta: La corioamnionitis es la entidad más conocida. Se produce por infecciones ascendentes las cuales ocasionan una respuesta inflamatoria en las membranas fetales y el cordón llegando incluso a comprometer al feto. Su prevalencia se estima en 1-2% de los partos a término y 5-10% de los partos pretérmino. Es causa importante de morbilidad materna y fetal (7,22).

- Malperfusión vascular materna del lecho placentario: representa un patrón reconocible de lesión placentaria relacionada con un flujo sanguíneo uterino e intervillósario alterado. Consiste en un espectro de hallazgos patológicos placentarios vistos en los vasos maternos. La etiología exacta de la MVM no está aclarada. El parto prematuro espontáneo es una asociación importante y emergente con la MVM. Dos ejemplos de esta condición son: La hipoplasia villosa distal y el desprendimiento de placenta con o sin hematoma retroplacentario (24,25).

- Malperfusión vascular fetal o vasculopatía trombótica fetal: sigue siendo un hallazgo patológico poco reconocido y debe tenerse en cuenta durante la evaluación placentaria. Se debe a la obstrucción en el flujo sanguíneo fetal que podría resultar de una serie de afecciones como lesiones del cordón umbilical, hipercoagulabilidad o complicaciones de la disfunción cardíaca fetal. Todas las características de la MVF se han descrito en placentas de nacidos vivos y en mortinatos, y puede ser difícil saber si los hallazgos se deben a una causa, como trombofilia u obstrucción, o ser atribuibles a cambios involutivos o degenerativos después de la muerte fetal. Aunque el diagnóstico de vasculopatía trombótica fetal se ha enfatizado recientemente, sigue siendo una entidad poco reconocida pero clínicamente importante (26).

#### iv. Factores obstétricos

##### Gestación múltiple

Los embarazos gemelares son considerados generalmente de alto riesgo fetal, pues tiene, entre otros problemas, mayor incidencia de recién nacido prematuro, crecimiento fetal restringido, malformaciones congénitas y muerte fetal intrauterina comparado con las gestaciones únicas (7).



**Imagen C.** Placenta gemelar monocorial biamniótica. Se observa un único disco placentario con presencia de dos cordones umbilicales.



Existen, además, complicaciones propias del embarazo gemelar como: crecimiento discordante, muerte intraútero de alguno de los gemelos, síndrome de transfusión feto-fetal, gemelos monoamnióticos y perfusión arterial reversa en uno de los gemelos. Por otra parte, se ha demostrado en embarazos gemelares que existe un mayor riesgo de morbilidad materna (27).

#### Historia obstétrica adversa

Las mujeres con un mortinato previo tienen un mayor riesgo de recurrencia. Los extremos de la paridad también se han asociado con la mortinatalidad. Se observan tasas más altas de mortinatos en mujeres nulíparas, así como en mujeres con más de tres embarazos anteriores en comparación con las mujeres con uno o dos nacimientos anteriores (7).

#### v. Causa desconocida

En la mayoría de los estudios sobre muerte fetal, incluso después de una evaluación exhaustiva, no logra encontrarse una explicación. La proporción de muertes fetales inexplicables también está influenciada por si las condiciones que están asociadas, pero que pueden no ser directamente causales, se aceptan como causa. La continua investigación identificará causas de muerte fetal no reconocidas previamente (7-10).

### D. Estudio etiológico

Para poder precisar la causa de la muerte fetal, se requiere la realización del estudio anatomopatológico del feto y de la placenta. Los datos obtenidos de este estudio junto a los antecedentes maternos clínicos y de laboratorio pueden ayudar a conocer el origen de la muerte fetal. Sin embargo, la variabilidad en este análisis y las diferentes definiciones empleadas impide precisar en muchas ocasiones las causas de la muerte. Además, dependiendo del momento de gestación se presentan con mayor o menor frecuencia unas entidades u otras (7-10,28).

#### i. Estudio materno

Se debe realizar una anamnesis materna completa y detallada para buscar afecciones o síntomas conocidos asociados con la muerte fetal. Debe incluir los siguientes datos:

- Historia clínica materna, resaltando información relevante e incluyendo antecedentes familiares (consanguinidad, malformaciones, enfermedades genéticas) y antecedentes obstétricos (embarazos previos, complicaciones obstétricas)

- Embarazo actual: fecha de última menstruación, complicaciones (hipertensión, toxemia, diabetes gestacional, infecciones, retraso de crecimiento intrauterino, hemorragias), y consumo de sustancias tóxicas como drogas y tabaco.

- Estudio radiológico fetal (Ecografía, radiografía simple, resonancia magnética)

- Trabajo de parto: la información deberá incluir datos de la hora de comienzo del trabajo de parto y de la ruptura de membranas ovulares, la cantidad y características del líquido amniótico, la presencia o no de sangrado vaginal, la duración del trabajo de parto, la medicación administrada y el uso de fórceps o ventosa.

## ii. Estudio fetal

Los principales objetivos de la realización de una autopsia fetal son:

- Corroborar la edad gestacional y determinar el momento aproximado de muerte.
- Valorar el crecimiento y desarrollo intrauterinos, así como identificar la presencia de malformaciones, defectos genéticos o enfermedades metabólicas.
- Evaluar la atención obstétrica, el embarazo y el parto.
- Identificar, de ser posible, la causa inmediata de muerte fetal o los factores que contribuyeron a la misma.
- Evaluar la eficacia de nuevos procedimientos obstétricos o terapéuticos además de proveer información que ayudará a planificar embarazos futuros.
- Generar información para auditorías clínicas.

Para su estudio anatomopatológico el feto deberá ser remitido en fresco (sin fijación en formaldehído) y lo antes posible al servicio receptor. Antes de la realización de la autopsia, los padres deben firmar una autorización. El protocolo de autopsia fetal realizado en el Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario de Navarra incluye:

- Si existe indicación, solicitud de pruebas de imagen, preferentemente informadas por un radiólogo pediátrico.

- Fotografía del feto: de frente, ambos perfiles y parte posterior.

- Medición de los siguientes parámetros: longitud vértex-coxis, longitud vértex-talón, perímetro cefálico, perímetro torácico, circunferencia abdominal, longitud de ambos pies (planta del pie) y peso corporal. Estos parámetros deberán ser confrontados con los esperados a la edad gestacional del feto. Se considera que el parámetro más preciso para indicar la edad gestacional es la longitud del pie.

- Toma de muestra para estudio genético. Se recomiendan muestras de piel, hígado, músculo y vellosidades placentarias.

- Establecer el grado de maceración fetal.

- Indicar si existen signos de sufrimiento o pérdida de bienestar fetal.

- El examen externo deberá ser exhaustivo y dirigido a la detección de malformaciones. Deberán describirse las dimensiones y consistencia de las fontanelas anterior y posterior, los ojos, la nariz, los oídos, los labios, el paladar, la lengua, las manos y los pies, la presencia o ausencia de anomalías en los dedos (polidactilia, membranas interdigitales, etc.), el orificio anal (permeable o no), los genitales (ambiguos, normales, testículos descendidos o no, etc.), las paredes torácica y abdominal, la región lumbar, etc.

- Tras la prosección, el examen interno deberá ser minucioso. Debe determinar la presencia o ausencia de malformaciones o malposiciones viscerales. Cada órgano debe ser pesado y comparado con los valores esperados para la edad gestacional. Posteriormente, se toman muestras representativas de cada uno de ellos. Es conveniente realizar el examen del sistema nervioso central tras su fijación en formaldehído durante 7 días aproximadamente.

- En circunstancias especiales puede ser necesario realizar análisis de bacteriología y virología, análisis cromosómico, estudios metabólicos o estudios de genética molecular.

### **iii. Estudio de la placenta**

La patología de la placenta, cordón umbilical o membranas se atribuye como causa o factor que contribuye al mortinato entre el 11% y el 65% de los casos, dependiendo de la clasificación utilizada, aunque la importancia de estos hallazgos en este entorno clínico sigue siendo incierta.

El estudio de la placenta es parte fundamental de la autopsia fetal. Por lo general debe ser remitida en fresco (sin fijación en formaldehído) y junto con el feto. Aunque

debido a la pandemia COVID19, se remiten directamente en formaldehído para reducir el riesgo biológico. El examen de la placenta incluye:

- **Peso:** La relación entre peso fetal/peso placentario debe ser calculada, comparándola con lo esperado para la edad gestacional. Esta relación permite establecer si la eficiencia placentaria y el crecimiento fetal han sido adecuados. Hay que tener en cuenta que la fijación de la placenta en formol afectará a su peso, generalmente con un aumento del 3% al 6% y que algunas lesiones se identifican más fácilmente después de la fijación, mientras que otras se identifican mejor en fresco.

- **Dimensiones:** debe incluir la medición de la placenta en tres dimensiones, lo que permitirá una mejor determinación de la reserva funcional de la placenta mediante la correlación del tamaño de cualquier lesión con las dimensiones generales de la placenta.



**Imagen D.** Disco placentario con vascularización prominente de la placa coriónica. Cordón umbilical con marcada espiralización.

- **Inspección:**

1. **Cordón umbilical:** debe incluir el diámetro medio, la longitud, el lugar de inserción (central, paracentral, marginal, velamentoso), la presencia de estenosis, de nudos o

espiralización, los cambios de coloración, la presencia de trombos, y el número de vasos. Se recomienda tomar un mínimo de dos muestras para el estudio histológico.

2. Membranas: debe incluir la coloración/opacidad y la integridad o sitio de ruptura.

3. Superficie fetal: debe incluir la coloración de la superficie amniótica, la disposición de los vasos de la placa coriónica o la presencia de trombosis vasculares.

4. Superficie materna: establecer si está completa o no, si existen signos de hemorragia retroplacentaria, presencia de depósitos excesivos de fibrina, entre otros.

- Tallado de la placenta: se secciona en cortes perpendiculares de 1 cm de espesor, examinando cuidadosamente la superficie de corte. Se describe la presencia de infartos, hematoma intervellósario, exceso de fibrina, presencia de corangiomas, etc. Se recomienda tomar como mínimo 3 muestras del parénquima placentario. Éstos deben incluir la placa coriónica, la decidua materna y el parénquima placentario. Se recomienda documentar fotográficamente las anomalías macroscópicas.

## **E. Diagnóstico**

La muerte fetal puede estar asociada con el cese de los movimientos fetales previamente percibidos o con una disminución de los síntomas relacionados con el embarazo, como las náuseas. En algunos casos, las mujeres presentarán sangrado, calambres o trabajo de parto. Sin embargo, muchas pacientes con muerte fetal no muestran sintomatología. El diagnóstico definitivo se realiza mediante una ecografía en tiempo real que confirma la presencia de un feto y la ausencia de latidos cardíacos fetales (7,28).

## **F. Tratamiento**

Tras el diagnóstico de muerte fetal, la actitud terapéutica recomendada es la finalización del embarazo. En el 80% de los casos se inicia el parto de forma espontánea en las 2 o 3 semanas que siguen a la muerte fetal. En la mayoría de los casos el diagnóstico de la muerte fetal se realiza antes de transcurrido este tiempo por lo que será preciso establecer la conducta más apropiada, que suele ser la inducción del parto. El momento y los métodos de la inducción del parto dependerán de la edad

gestacional, la historia clínica de la madre, la etiología y el diagnóstico del caso y las preferencias maternas (7,28).

Aunque la mayoría de las pacientes optan por una finalización precoz, el momento del parto no supone una urgencia, puesto que el desarrollo de complicaciones se relaciona con una retención fetal prolongada. Atendiendo a cada situación particular, se recomienda terminar el embarazo en un plazo de tiempo corto, si es posible en las primeras 24 horas tras el diagnóstico dado el estado emocional materno. La finalización del embarazo deberá ser inmediata cuando se presenten signos de infección, rotura de membranas o coagulopatía (7,28).

En los casos de muerte fetal intrauterina ocurridos en segundo trimestre de gestación se puede ofrecer a los padres la posibilidad de dilatación y evacuación quirúrgica uterina si existe experiencia en el centro, aunque será preciso que conozcan que este método puede limitar la eficacia de la necropsia para la detección de anomalías macroscópicas fetales (7,28).

Las asociaciones de obstetras y ginecólogos de EE.UU., Reino Unido y España y la guía NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) recomiendan que el parto vaginal, ya sea mediante manejo expectante o inducción, sea el método de elección en casos de muerte intrauterina. En la inducción del parto, cuando el índice de Bishop es favorable, se debe optar por la oxitocina intravenosa. Cuando el cuello no está maduro, el fármaco de elección son las prostaglandinas (7,28).

Antes de las 28 semanas de gestación, el misoprostol vaginal parece ser el método de inducción más eficaz, independientemente de la puntuación de Bishop cervical, aunque la infusión de oxitocina en dosis altas también es una opción aceptable (7,28).

## **G. Prevención y orientación ante futuros embarazos**

La mayoría de las muertes intrauterinas son prevenibles con mejoras en el Sistema Sanitario. Un reciente estudio de *The Lancet*, publicado por el grupo de investigación la *International Stillbirth Alliance*, estima que los países de rentas altas, como España, podrían reducir su tasa de mortalidad fetal hasta una tercera parte con la implementación de varias estrategias de prevención clínicas y socioeducativas (4).

Pese a ello, en la mayoría de los países desarrollados la incidencia de muerte fetal se ha reducido gracias a la aplicación de políticas que fomentan la salud y el desarrollo de normas específicas para el manejo de embarazos de alto riesgo (5-7).

La evidencia en torno al riesgo de recurrencia de la muerte fetal sigue siendo controvertida y limitada. El asesoramiento puede verse obstaculizado por información insuficiente sobre la etiología de la muerte fetal anterior. En muchos casos, puede no tener explicación a pesar de una evaluación exhaustiva. Cuando se identifican riesgos específicos de muerte fetal, el riesgo de recurrencia puede cuantificarse mejor (7,9).

El riesgo de que vuelva a ocurrir en el siguiente embarazo depende de la causa, por lo que debe individualizarse. Por lo general, se realizan visitas prenatales adicionales y el patrón preciso de la atención dependerá de los resultados de las pruebas y de si se ha encontrado una causa de la muerte fetal (7,28).

## **2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA**

La tasa de mortalidad perinatal es un indicador importante de salud pública. Su cálculo y la observación de su evolución en el tiempo permite saber la efectividad de las estrategias sanitarias enfocadas en su reducción, además de posibilitar comparativas entre regiones y países. Tener datos fiables permite identificar grupos sociales con mayor riesgo de sufrir la pérdida o la muerte durante el embarazo o durante el periodo perinatal. Además, en combinación con la investigación de la causa de la muerte, facilita el desarrollo de estrategias de prevención clínicas y sociales. Evitar la muerte perinatal es importante porque tiene impactos psicológicos y sociales para las familias y los profesionales sanitarios, además de costes económicos sustanciales.



### **3. OBJETIVO**

El principal objetivo de este estudio es conocer las causas de muerte fetal perinatal, valorando los antecedentes clínicos maternos y los hallazgos patológicos más relevantes encontrados tras la realización de la autopsia fetal y el estudio de la placenta para facilitar el desarrollo de estrategias de prevención clínicas y sociales más eficaces.

## 4. METODOLOGÍA

### A. Material y métodos

Se trata de un estudio observacional descriptivo retrospectivo de las autopsias fetales perinatales realizadas a partir de la semana 22 de gestación o  $\geq$  500 gramos y hasta los 28 días de vida, solicitadas por parte del Servicio de Ginecología y Obstetricia al Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario de Navarra entre enero de 2018 y enero de 2021.

El Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de Navarra aprobó previamente la realización del presente estudio. La recogida de datos fue realizada de forma totalmente anónima.

Se realizó una revisión de las historias clínicas de las gestantes a través de la plataforma de "Historia Clínica Informatizada" del Sistema Navarro de Salud para obtener la información relativa a las características clínicas y epidemiológicas maternas. Así mismo, los datos relativos al resultado de la autopsia fetal y del estudio de la placenta fueron recogidos a partir de la base de datos Gestpath© del Servicio de Anatomía Patológica. El estudio histológico feto-placentario fue realizado por patólogos de la sección feto-placenta del servicio.

Todos estos datos fueron recogidos previa presentación de un consentimiento informado a los padres incluidos en el estudio.

Las autopsias totales realizadas durante ese periodo de tiempo, independientemente de la edad gestacional, fueron de 122. Concretamente en el periodo perinatal se solicitaron un total de 26 autopsias.

Los criterios de inclusión para el estudio son: las autopsias solicitadas durante el periodo perinatal, a partir de la 22 semana de gestación o  $\geq$  500 gramos y hasta los 28 días de vida, al servicio de Anatomía Patológica entre enero de 2018 y enero de 2021, incluyendo:

- Diagnóstico de muerte fetal intrauterina por causas desconocidas, a investigar, o causas maternofetales y placentarias reconocidas.
- Interrupciones legales/voluntarias del embarazo por diagnóstico ecográfico perinatal de malformaciones o alteraciones graves para la vida del feto.

Los criterios de exclusión de la muestra seleccionada son: la imposibilidad de acceso a los datos maternos.

## **B. Variables a estudio**

### Antecedentes clínicos maternos relevantes:

- Edad.
- Paridad.
- Antecedente de aborto previo o muerte fetal intrauterina.
- Edad gestacional.
- Patologías clínicas relevantes: patologías cardiovasculares, trastornos hipertensivos, alteraciones endocrinometabólicas, infecciones, etc.

Datos fetales: Peso, hallazgos anatomopatológicos macroscópicos y microscópicos como malformaciones externas o internas de un órgano o sistema, anomalías congénitas o cromosomopatías, signos de pérdida de bienestar fetal, etc.

Estudio de la placenta: Presencia de hematomas, infartos intraplacentarios o retroplacentarios, depósito de fibrina intervellotario, signos histológicos de infección, etc.

## **C. Análisis estadístico de datos**

A partir de la base de datos Gestpath© y de la plataforma "Historia Clínica Informatizada" los resultados obtenidos se exportaron a una tabla Excel, completamente anonimizados respetando la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de la Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Posteriormente se analizaron mediante el software SPSS© (versión 20.0 IBM) para realizar el estudio descriptivo y gráfico de las principales variables.

## 5. RESULTADOS

Tras el análisis de los datos durante el periodo de enero de 2018 a enero de 2021 independientemente de la edad gestacional se solicitaron un total de 122 autopsias fetales al Servicio de Anatomía patológica del Complejo Hospitalario de Navarra. En concreto, durante el periodo perinatal se solicitaron 26 autopsias. 2 de ellas no fueron incluidas en el estudio por la imposibilidad de acceso a los datos clínicos maternos, resultando un número final de 24 casos.

### A. Características de la población a estudio

La edad materna media fue de 31,13 años (DS 6,46), con un rango de edad comprendido entre 17 años y 41 años. En la Tabla 1 se muestran las medidas de tendencia central.

Estadísticos	
Edad del paciente (años)	
N Válidos	24
Perdidos	0
Media	31,13
Mediana	32,50
Desv. típ.	6,46

Tabla 1. Medidas de tendencia central para la edad materna

El intervalo de edad materna observado con mayor frecuencia es el que se encuentra por encima de los 30 años (N=15; 63%), seguido de las gestantes entre 20 y 30 años (N=8; 33%), siendo el grupo de edad minoritario las menores de 20 años (N=1; 4%) (Figura 2).

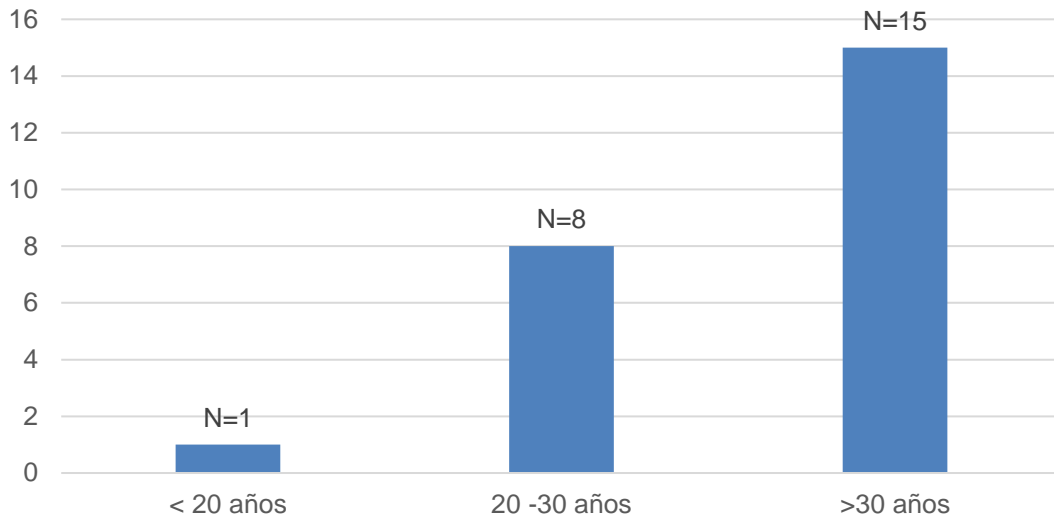


Figura 2. Distribución por intervalos de edad de las gestantes.

La Figura 3.1. muestra la distribución de las gestantes según el número de embarazos previos. El grupo más frecuente observado fue las mujeres con un embarazo previo (N=11; 46%). Las mujeres nulíparas representan el 33% de la muestra (N=8), las mujeres con 2 embarazos previos el 8% (N=2), igual que las de 3 embarazos previos (8%, N=2). Solo se identificó un caso con 4 embarazos previos (N=1; 4%) (Figura 3.1).

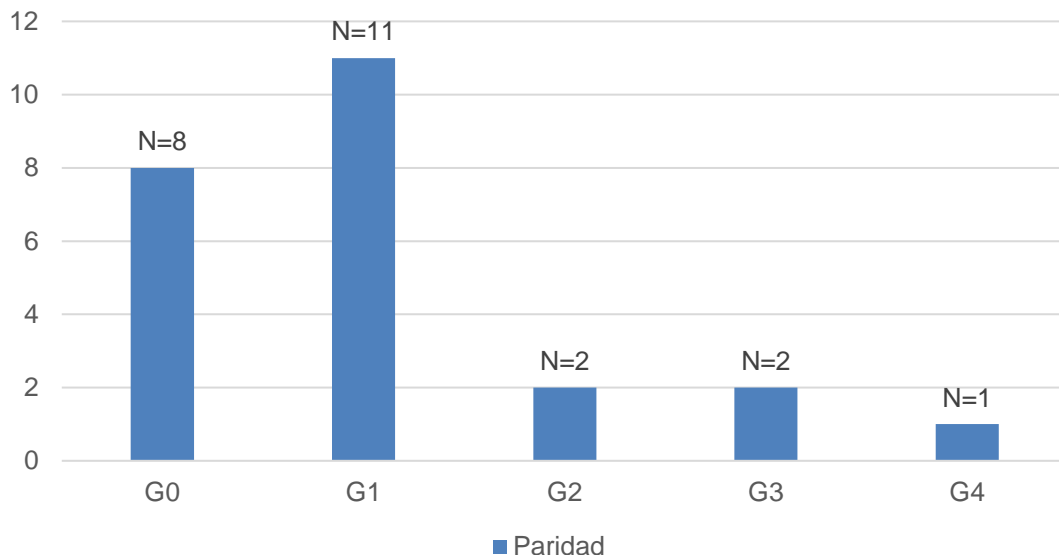


Figura 3.1. Distribución de las gestantes según el número de embarazos previos (G).

En el 33% de las gestantes (8 casos), se trataba de la primera gestación, mientras que el 67% restante (16 casos), ya habían tenido algún embarazo previamente (Figura 3.2).

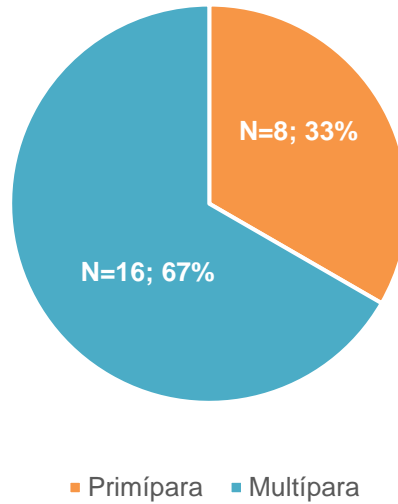


Figura 3.2. Distribución global de la paridad en las gestantes.

Entre las gestantes multíparas, se encontraron 10 casos (62%) en los cuales existían antecedentes de aborto o muerte fetal intrauterina y 6 casos (38%) sin este antecedente (Figura 4).

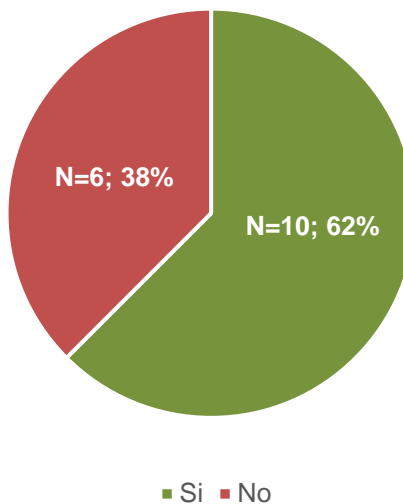


Figura 4. Antecedentes de aborto/muerte fetal intrauterina en las gestantes a estudio.

La edad gestacional se dividió en cuatro intervalos: el grupo mayoritario fue el formado por fetos con una edad gestacional de 27 a 36+6 semanas (N=10; 42%), seguido por los fetos de 22 a 26+6 semanas (N=7; 29%), de 37 a 41+6 semanas (N=6; 25%) y de más de 42 semanas (N=1; 4%) (Figura 5).

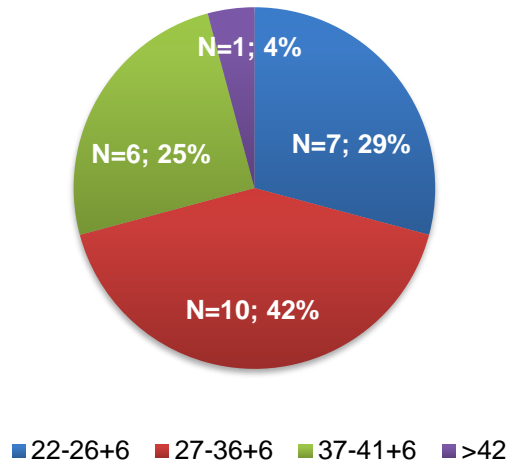


Figura 5. Distribución por Intervalos de la edad gestacional en semanas.

La media de peso al nacer fue de 2.542 gramos. El rango de peso fue entre 405 y 5.154 gramos. La muestra se dividió en cuatro intervalos de peso: En 9 casos (38%) el peso fue entre 1500 y 2499 gramos. En 7 casos (29%) fue menor a 750 gramos. En 4 casos (17%) entre 2500 y 4000 gramos. En 3 casos (12%) entre 750 y 1499 gramos. En un solo caso (4%) el peso fetal fue superior a 4000 gramos (Figura 6).

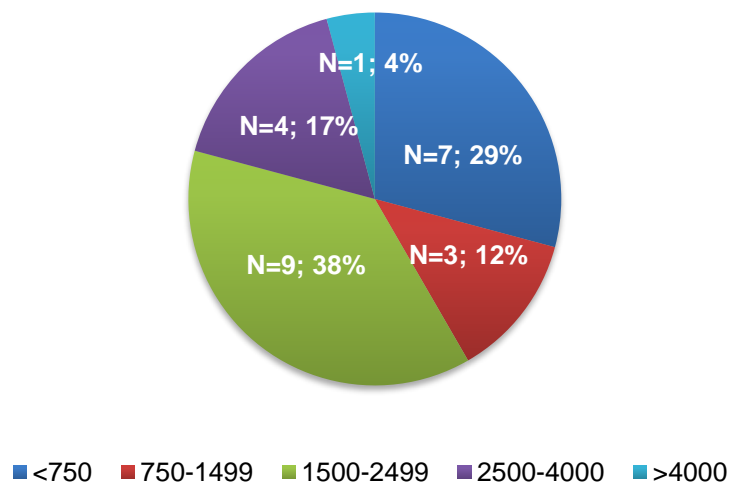


Figura 6. Distribución por intervalos del peso fetal en gramos.

La edad gestacional y el peso seguían una relación lineal, es decir, en todos los casos el peso fetal se correlacionó con la edad gestacional, a excepción de un caso en el que el peso fue mayor para la edad gestacional (Figura 7).

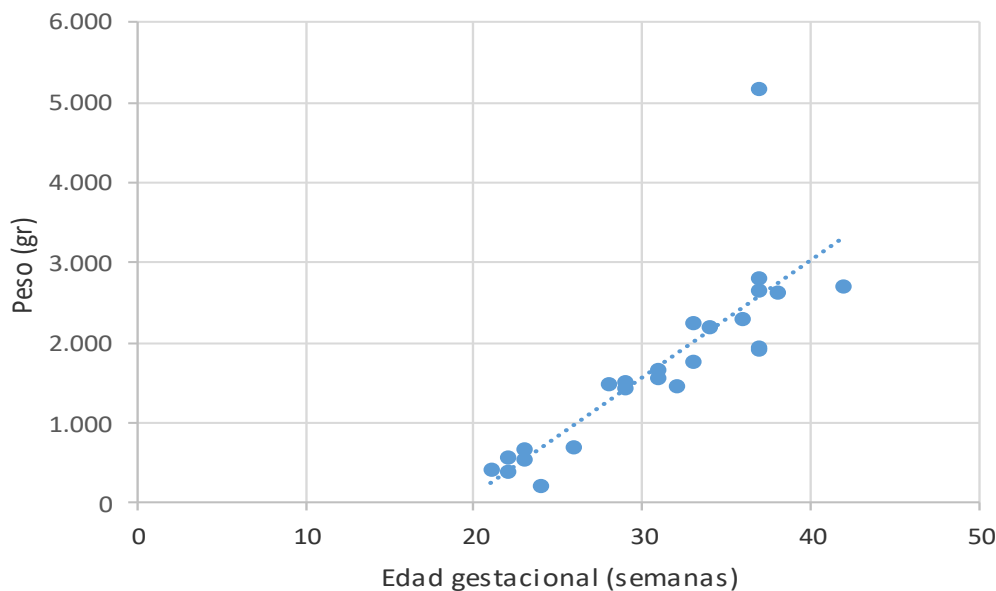


Figura 7. Gráfico de dispersión para la edad gestacional y el peso fetal.

## B. Datos maternos

En la mitad de las gestantes incluidas en la muestra (50%; N=12) no se identificaron antecedentes clínicos relevantes.

En 4 casos (17%) se objetivó la presencia de infección activa materna: un caso por Citomegalovirus, un caso por Parvovirus 19 y dos casos por Herpes Virus Simple tipo 1. En la misma proporción, 4 casos (17%), se identificaron factores obstétricos adversos: 3 casos correspondientes a embarazos gemelares monocoriales biamnióticos y el caso restante a una incompetencia cervical materna.

En 2 casos (8%) se detectaron enfermedades o alteraciones endocrinometabólicas, un caso de diabetes mellitus y un caso de tiroiditis de Hashimoto. Solo se detectó un caso de preeclampsia (4%) y un caso de anemia de células falciformes (4%) (Figura 8).



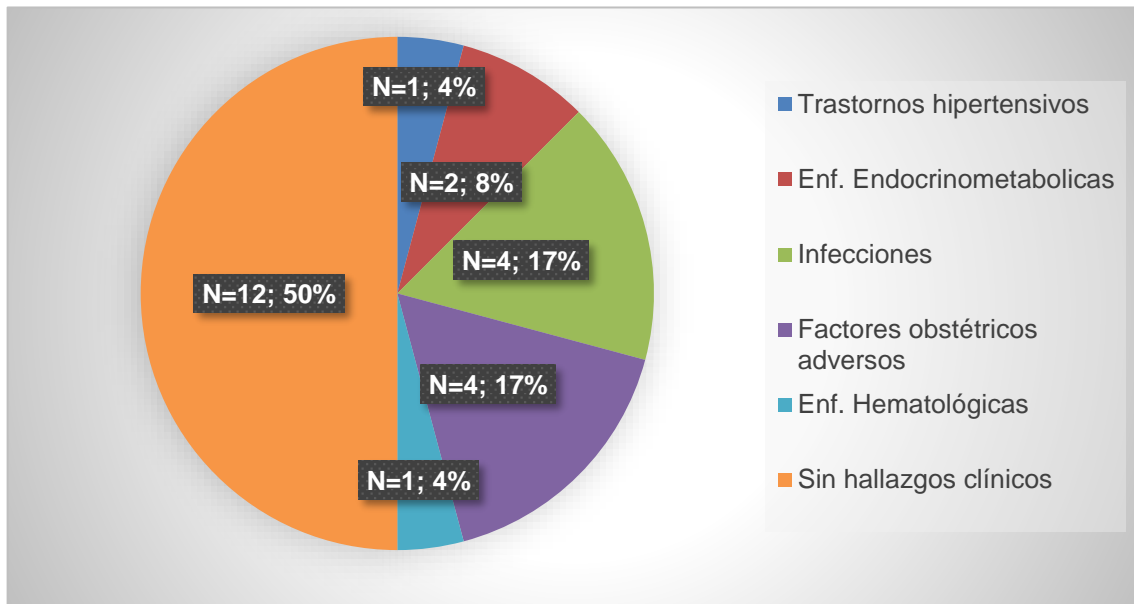


Figura 8. Gráfico referente a datos maternos.

### C. Datos fetales

En 15 casos (68%) no se identificaron hallazgos patológicos que justifiquen la muerte fetal: en 8 casos (36%) se observaron hallazgos histológicos inespecíficos secundarios a pérdida de bienestar fetal por muerte fetal intrauterina, como la aparición en espacios alveolares de escamas córneas o meconio presentes en el líquido amniótico. En 5 casos (23%) no se identificaron alteraciones macroscópicas ni microscópicas significativas. Y en 2 casos (9%) la presencia de marcada maceración fetal imposibilitó el estudio autópsico.

Los defectos o malformaciones de un solo órgano supusieron el hallazgo patológico más frecuente (N=4; 18%), seguido de la presencia de defectos multiorgánicos (N=2; 9%). En un solo caso (5%) se observó afectación orgánica histológica por infección activa por citomegalovirus. En 4 de estos casos se llevaron a cabo interrupciones legales o voluntarias del embarazo por diagnóstico perinatal ecográfico de los siguientes defectos fetales: Síndrome o Secuencia Potter, porencefalia, presencia de cardiopatía fetal compleja e infección congénita por citomegalovirus (Figura 9).

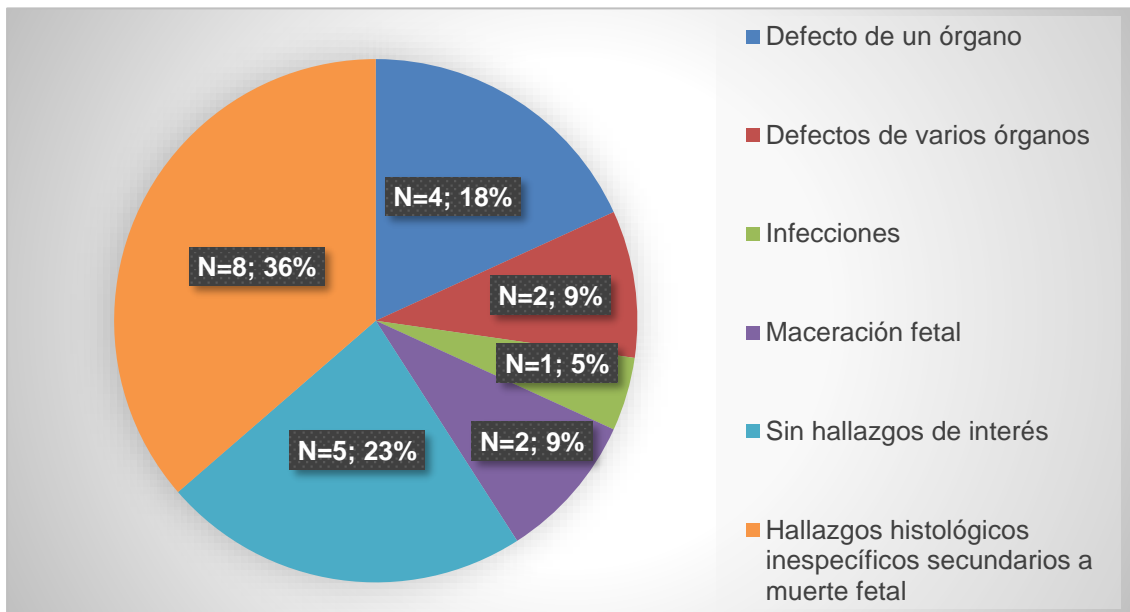


Figura 9. Gráfico referente a datos fetales.

#### D. Datos placentarios

El estudio de la placenta no reveló alteraciones o cambios histológicos en 10 de los casos estudiados (42%). El hallazgo patológico más frecuente observado fue la presencia de signos de malperfusión materno-fetal (N=7; 29%) seguido de infecciones ascendentes y transplacentarias (N=4; 17%), 3 casos de corioamnionitis aguda y un caso de infección activa por citomegalovirus.

Dos casos (8%) mostraron alteraciones placentarias asociadas a gestación múltiple, la denominada secuencia anemia-policitemia o TAPS.

En uno de los casos (4%) la placenta no fue remitida para estudio, ya que la muerte fetal se produjo 5 días postparto (Figura 10).

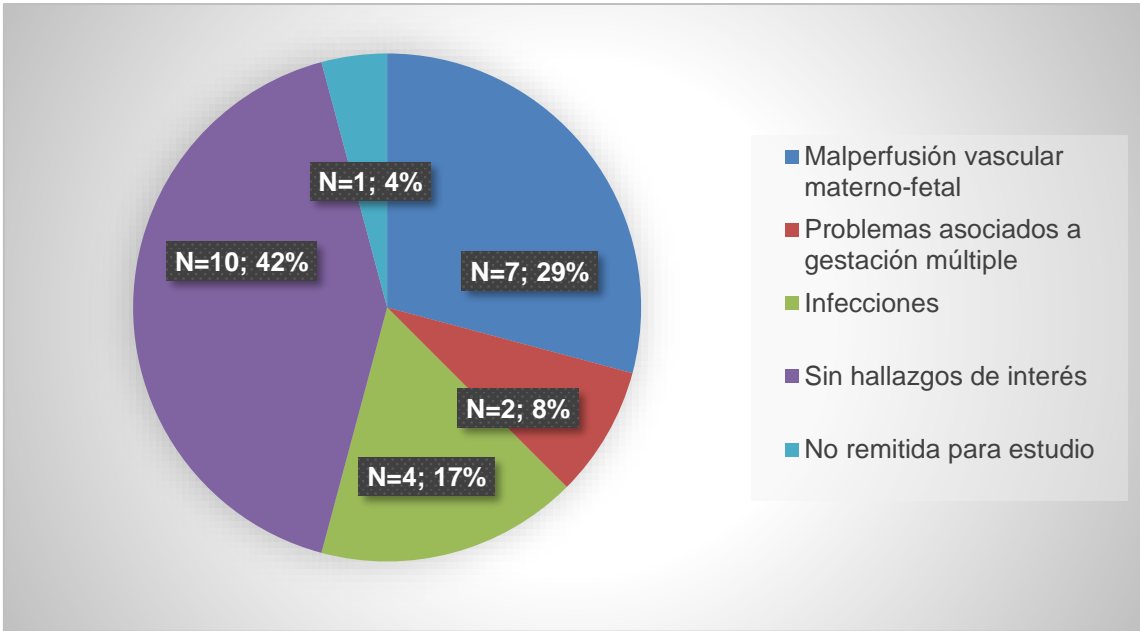


Figura 10. Gráfico referente a datos placentarios.

### E. Correlación entre los factores clínico-patológicos

Los factores maternos, fetales y placentarios pueden aparecer de forma aislada o tener relación entre ellos. En 11 casos (46%) se observó la presencia de un solo factor de riesgo, en 9 casos (37%) coexistían dos factores de riesgo y en un único caso (4%) se identificó correlación entre un factor materno, fetal y placentario. En 3 casos (13%) no pudieron identificarse factores de riesgo de muerte fetal (Figura 11).

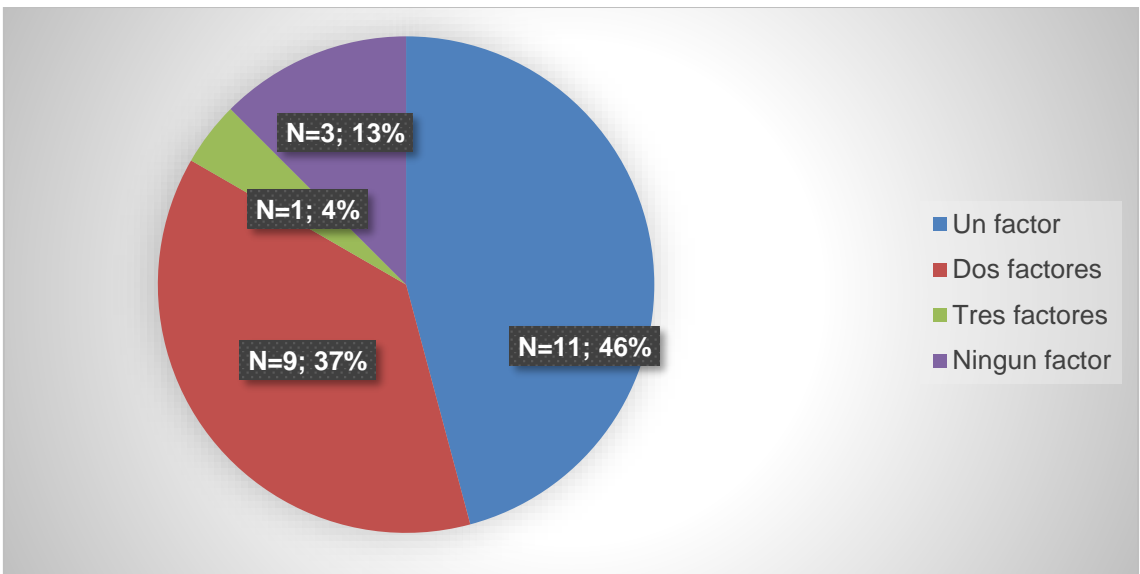


Figura 11. Correlación entre los factores clínico-patológicos.

## 6. DISCUSIÓN

La muerte fetal es uno de los resultados adversos más comunes del embarazo. En la mayoría de los países desarrollados la incidencia de muerte fetal se ha reducido gracias a la aplicación de políticas que fomentan la salud y el desarrollo de estrategias de prevención clínicas y sociales (5-7).

Para poder precisar la causa de la muerte fetal, se requiere la realización del estudio anatomopatológico del feto y de la placenta. Los datos obtenidos de este estudio junto a los antecedentes maternos clínicos o de laboratorio pueden ayudar a conocer el origen de la muerte fetal.

Sin embargo, la identificación y la frecuencia de las causas de muerte fetal es muy variable y no comparable entre ellas debido a que en muchas ocasiones no se solicita autopsia fetal y no se realiza el estudio placentario (7,10).

Existen factores de riesgo que condicionan la muerte fetal, entre ellos, la raza, la edad materna avanzada, la nuliparidad, la historia obstétrica adversa, la gestación múltiple y enfermedades maternas como hipertensión arterial y diabetes (7).

La edad media de las gestantes fue de 31,13 años, siendo el rango de edad más prevalente por encima de 30 años (N=15). En las últimas décadas, la edad media en la maternidad se ha ido incrementando en nuestro medio de forma constante. Según datos del Instituto Nacional de Estadística, en 2010 la media de edad se situó en 31,20 años, incrementándose hasta 32,32 años en 2020 (6). La edad avanzada se asocia con mayor frecuencia de patología gestacional, mayor incidencia de inducciones médicas del parto y de cesáreas. Todo ello repercute en la morbilidad materna y fetal, siendo un grupo poblacional de riesgo obstétrico que requiere una atención prenatal adecuada (7,10,30).

En el 67% de las gestantes de la muestra (N=16) existían antecedentes de embarazos previos. Las mujeres con un embarazo previo han sido el grupo más frecuente observado (N=11). Según la literatura, se observan tasas más altas de muerte fetal en mujeres nulíparas, así como en mujeres multíparas con más de tres embarazos previos en comparación con mujeres con uno o dos nacimientos anteriores, hecho que entra en contraposición con los resultados de este estudio (7).

Con respecto a los antecedentes previos de aborto o muerte fetal intrauterina, en el 62% (N=10) de las gestantes si existía dicho antecedente. Las mujeres que tienen un mal resultado en la primera gestación presentan un riesgo aumentado de tener el mismo resultado en embarazos posteriores. La tendencia a repetir el resultado es bien conocida, no así la causa de dicha tendencia y se estima que supone un aumento del riesgo de 2-10 veces en mujeres con una muerte fetal previa. También supone un aumento de riesgo de tener un parto pretérmino y bajo peso en la segunda gestación (10).

Según *The American College of Obstetricians and Gynecologists*, la restricción del crecimiento fetal se asocia con un aumento significativo en el riesgo de muerte fetal. Los fetos con un peso inferior al percentil 25 tienen mayor riesgo. El riesgo acumulado de muerte fetal es de aproximadamente 1,5% con pesos fetales inferiores al percentil 10, y el riesgo aumenta al 2,5% con menos del percentil 5 para la edad gestacional (7). En nuestra muestra el peso fetal se correlacionó con la edad gestacional en casi todos los casos, excepto en uno que mostró mayor peso para la edad gestacional. Se trató de un caso donde el antecedente materno clínico más relevante era la diabetes mellitus la cual se relaciona con el desarrollo de fetos macrosómicos, definidos por un peso al nacer igual o mayor de 4.000 g (31).

En el 32% de las gestantes (N=11) se identificaron factores de riesgo de muerte fetal. La hipertensión arterial y la diabetes son dos de las condiciones comórbidas más comunes durante el embarazo. Algunos estudios han demostrado un aumento de dos a cinco veces el riesgo de muerte fetal entre las mujeres con diabetes pregestacional y diabetes gestacional. La tasa de mortalidad perinatal notificada con la hipertensión crónica materna es de 2 a 4 veces mayor que la de la población general (7). Sin embargo, solo se encontró un caso de cada una de estas entidades en las gestantes incluidas en el estudio.

La patología más frecuente en las gestantes fue la presencia de infección, la cual se asocia con aproximadamente el 10-20% de los mortinatos en los países desarrollados y con un porcentaje mayor en los países en desarrollo. Los patógenos infecciosos pueden resultar en muerte fetal al producir infección fetal directa, disfunción placentaria, enfermedad materna grave o al estimular el parto prematuro espontáneo (7,20,21).

Los factores adversos obstétricos incluyeron 3 casos de gestación múltiple y un caso de incompetencia cervical. La tasa de mortinatos entre los embarazos gemelares es aproximadamente 2,5 veces mayor que la de los embarazos únicos. El riesgo de

muerte fetal aumenta en todos los gemelos a medida que avanza la edad gestacional, y es significativamente mayor en los gemelos monocoriónicos en comparación con los dicoriónicos (27). La Incompetencia cervical se caracteriza por la dilatación progresiva del cuello uterino en ausencia de contracciones uterinas. Esta condición es causa de aborto y parto prematuro. Es una patología frecuente y grave, que requiere de un diagnóstico y tratamiento adecuados (23).

Otras de las patologías encontradas en las gestantes fueron la tiroiditis de Hashimoto y la anemia de células falciformes. Diversos artículos revisados indican que muestran una mayor asociación de infertilidad, aborto espontáneo, restricción del crecimiento intrauterino y trabajo de parto prematuro (18,33).

Tras la realización de la autopsia fetal se identificaron alteraciones macroscópicas o microscópicas patológicas en el 21% de los casos (N=7). Las anomalías o defectos fetales de un órgano o de múltiples órganos junto a la infección activa por citomegalovirus se consideran de severidad suficiente para considerarse la causa primaria de muerte fetal (29). En 4 de estos casos se llevaron a cabo interrupciones voluntarias/legales del embarazo tras informar a los padres del pronóstico de dichas entidades.

El estudio de la placenta reveló alteraciones en el 38 % de los casos (N=13). Las anomalías placentarias son la causa más común de muerte fetal. La malperfusión vascular materna y fetal es el subgrupo de alteraciones más frecuentes. Otros hallazgos encontrados son la presencia de infección ascendente, secuencia anemia policitemia o TAPS en embarazos múltiples.

En la gestación múltiple, la secuencia anemia policitemia se caracteriza por una gran diferencia en la concentración de hemoglobina entre ambos fetos, sin cambios en la cantidad de volumen sanguíneo ni de líquido amniótico. Complica hasta un 6% de los embarazos gemelares monocoriales biamnióticos normalmente en el segundo o tercer trimestre tardío (34).

Además de los casos con patologías claras, existen casos que permanecen sin explicación, en los que existen lesiones histológicas placentarias de significado incierto. En este sentido, se requieren más investigaciones para determinar mejor la importancia fisiopatológica de tales lesiones (32,35). Nuestros hallazgos son consistentes con los de estudios previos, lo que sugiere que el examen de la placenta es fundamental para determinar la causa de la muerte intrauterina.

Por todo ello, podemos concluir que se pudo conocer la causa primaria o factores potenciales de la muerte fetal en 21 casos (87,5%) mediante el estudio de los antecedentes clínicos maternos y los hallazgos encontrados en la autopsia fetal y el estudio placentario. Sin embargo, sigue existiendo un porcentaje de casos en los cuales no se demuestra la causa directa de la muerte fetal.

Las principales limitaciones del estudio han sido el tamaño muestral reducido, que impide un nivel de significación mayor de los resultados, además de la variabilidad interobservador en la interpretación de los datos y en la diversidad de métodos y de definiciones empleadas.

## 7. CONCLUSIONES

Tras la descripción y el análisis de los datos obtenidos en este estudio se puede concluir que:

- Este estudio permite conocer el 87,5% de las causas de muerte fetal perinatal ocurridas en el Complejo Hospitalario de Navarra entre enero de 2018 y enero de 2020, gracias al estudio de los antecedentes clínicos maternos, de la autopsia fetal y de la placenta.

- En 1 de cada 3 gestantes de la muestra se identificaron factores clínicos de riesgo, siendo la infección materna la patología más frecuente. Otro factor de riesgo en las gestantes es el antecedente de aborto o muerte fetal intrauterina.

- Tras la realización de la autopsia fetal, en 1 de cada 5 fetos se demostraron alteraciones macroscópicas y/o microscópicas. Los defectos y malformaciones de un órgano o de varios órganos fueron los hallazgos más representativos.

- En 1 de cada 3 placentas analizadas se observan anomalías, siendo la causa más común asociada a muerte fetal. La malperfusión vascular maternofetal es el hallazgo más frecuente.



## **8. COMENTARIOS FINALES**

El análisis de estos resultados permite el diseño de programas de prevención para disminuir la mortalidad perinatal. Además, pueden ayudar en la orientación y manejo de embarazos posteriores.

Las autopsias realizadas bajo la directriz de protocolos estandarizados constituyen un excelente material de investigación epidemiológica. Sin embargo, el estudio de las causas de muerte fetal se ve obstaculizado por la falta de dichos protocolos y por la disminución de las tasas de autopsias lo que dificulta la asignación de una causa clara y definida a un mortinato.

Es fundamental disponer de datos más fiables para mejorar la eficacia de los sistemas de salud.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Neonatal and Perinatal Mortality Country, Regional and Global Estimates. Geneva: World Health Organization; 2006.
2. Gobierno de España. Artículo 15. Interrupción por causas médicas. Condiciones de la interrupción voluntaria del embarazo. Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo. España: 2010.
3. Rodríguez MA, Prats P, Fournier S, Ricart M, Echeverría M, Comas C, Serra B. Guía clínica de actuación de la interrupción del embarazo. Diagn Prenat. 2013; 24 (1): 11-14
4. Lawn JE, Blencowe H, Pattinson R, Cousens S, Kumar R, Ibiebele I, Gardosi J, Day LT, Stanton C; Lancet's Stillbirths Series steering committee. Stillbirths: Where? When? Why? How to make the data count? Lancet. 2011; 377 (9775): 1448-1463.
5. Estadísticas y estimaciones de la muerte gestacional y neonatal en España. Umamanita. Disponible en: <https://www.umamanita.es/wp-content/uploads/2018/06/2018-Cassidy-Estadisticas-y-tasas-de-mortalidad-intrauterina-neonatal-y-perinatal-en-Espana.pdf>
6. Ministerio de Sanidad. Indicadores de Salud 2020. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid: Ministerio de Sanidad, 2020.
7. Management of Stillbirth: Obstetric Care Consensus No, 10. Obstet Gynecol. 2020; 135 (3): 110-132.
8. Pons A, Sepúlveda E, Leiva JL, Rencoret G, Germain A. Muerte fetal. Rev Med Clin Condes. 2014; 25 (6): 908-916.
9. Valladares Z, García V, Buján V, Couceiro E, López CN. Muerte fetal intrauterina: ¿podemos actuar en su prevención? Rev Chil Obstet Ginecol. 2013; 78 (6): 413 – 418.
10. Elvira A, Oyarzabal A, Lure M, Becerro A. Factores de riesgo de la muerte fetal anteparto. Clin Invest Gin Obst. 2008; 35 (2): 56-60.

11. Horn LC, Langner A, Stiehl P, Wittekind C, Faber R. Identification of the causes of intrauterine death during 310 consecutive autopsies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 113 (2): 134-138.
12. Donoso E, Carvajal JA, Vera C, Poblete JA. La edad de la mujer como factor de riesgo de mortalidad materna, fetal, neonatal e infantil. *Rev Med Chil.* 2014; 142 (2): 168-174.
13. Fretts RC, Schmittiel J, Mc Lean FH, et al. Effect of advanced age on fertility and pregnancy in woman. UpToDate, Wolters Kluwer Health- 2013-03-29. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/effect-of-advanced-age-on-fertility-and-pregnancy-in-woman>.
14. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019; 124 (7): 1094-1112.
15. Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, George EM, Granger JP. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol (Oxf).* 2013; 208: 224–233.
16. GEDE. Grupo Español de Diabetes y Embarazo. Diabetes Mellitus y Embarazo. Asistencia a la gestante con diabetes. Guía de práctica clínica actualizada en 2014. Madrid: 2015; 31 (2): 45-59.
17. Cruz HJ, Hernández GP, Grandía GR, et al. Consideraciones acerca de la diabetes mellitus durante el embarazo. *Rev Cuba Endoc.* 2015; 26 (1): 47-65.
18. Soledad M. Thyroid disorders in pregnancy. *Rev Med Clin. Condes,* 2013; 24 (5): 761-767.
19. Sala A, Martínez E. *Rev Asma.* 2017; 2 (3): 167-174.
20. Badia J, Figaró C, Domingo M, Aldecoa V. Infecciones congénitas. SEPEAP: *Ped Integ.* 2014; 18 (6).
21. García I, Ory F. Diagnóstico serológico de las infecciones congénitas y algoritmos para mejorar la eficacia diagnóstica. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015; 33 (Supl 2): 20-26.
22. Rubio JA, Sánchez LM, Ángel E. La corioamnionitis como hallazgo histopatológico. Instituto Materno Infantil. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2021; 48 (3): 178-184.

23. Miranda V, Carvajal A. Análisis crítico del manejo de la incompetencia cervical. *Rev Chi Obstet Ginecol.* 2003; 68 (4): 337-342.
24. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NC, Boyd TK, Brundler MA, Derricott H, Evans MJ, Faye-Petersen OM, Gillan JE, Heazell AE, Heller DS, Jacques SM, Keating S, Kelehan P, Maes A, McKay EM, Morgan TK, Nikkels PG, Parks WT, Redline RW, Scheimberg I, Schoots MH, Sebire NJ, Timmer A, Turowski G, van der Voorn JP, van Lijnschoten I, Gordijn SJ. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med.* 2016; 140 (7): 698-713.
25. Ernst LM. Maternal vascular malperfusion of the placental bed. *APMIS* 2018; 126: 551–560.
26. Redline RW, Ravishankar S. Fetal vascular malperfusion, an update. *APMIS.* 2018; 126 (7): 561-569.
27. Lewi L, Cannie M, Blickstein I, Jani J, Huber A, Hecher K, Dymarkowski S, Gratacós E, Lewi P, Deprest J. Placental sharing, birthweight discordance, and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197 (6): 587.
28. Diago Almela VJ, Perales Puchalt A, Cohen MC, Perales Marín A. Muerte fetal tardía. En: Ediciones Ergon. Libro Blanco de la Muerte Súbita Infantil, AEP. España. 2013: 29-36.
29. Ovalle S. Alfredo, Kakarieka W. Elena, Correa P. Ángel, Vial P. María Teresa, Aspillaga M. Carlos. Estudio anatomo-clínico de las causas de muerte fetal. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2005; 70 (5): 303-312.
30. Heras B, Gobernado J, Mora P, Almaraz A. La edad materna como factor de riesgo obstétrico. Resultados perinatales en gestantes de edad avanzada. *Progresos Obstet Ginecol,* 2011; 54 (11): 575-580.
31. Peña MS, Escribano M, López E. Macrosomía fetal: factores de riesgo y resultados perinatales. *Clin Invest Gin Obst,* 2021; 48 (3).
32. Man J, Hutchinson JC, Heazell AE, Ashworth M, Jeffrey I, Sebire NJ. Stillbirth and intrauterine fetal death: role of routine histopathological placental findings to determine cause of death. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 48 (5): 579-584.

- 33.** Pujadas RX, Viñals RLL. Enfermedad de células falciformes en el embarazo. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2016; 42 (2): 239-253.
- 34.** Diehl W, Glosemeyer P, Tavares De Sousa M, Hollwitz B, Ortmeyer G, Hecher K. Twin anemia-polycythemia sequence in a case of monoamniotic twins. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 42 (1): 108-111.
- 35.** Ptacek I, Sebire NJ, Man JA, Brownbill P, Heazell AE. Systematic review of placental pathology reported in association with stillbirth. *Placenta*. 2014; 35 (8): 552-562.

## ANEXOS

### Anexo 1. Datos estudiados incluidos en base de datos Excel.

Casos	Antecedentes maternos	Autopsia fetal	Estudio placentario
1	Infección por HVS1	Signos histológicos inespecíficos secundarios a muerte fetal	Malperfusión vascular materna (MVM)
2	Infección Parvovirus 19	Signos histológicos inespecíficos secundarios a muerte fetal	Corioamnionitis aguda
3	Embarazo gemelar monocorial biamniótico (gemelo 1)	Sin hallazgos de interés	Secuencia anemia- policitemia o TAPS
4	Embarazo gemelar monocorial biamniótico (gemelo 2)	Sin hallazgos de interés	Secuencia anemia- policitemia o TAPS
5	Tiroiditis de Hashimoto	Defecto SNC (Porencefalia) (ILE)	Sin hallazgos de interés
6	Anemia de células falciformes	Marcada maceración fetal	Sin hallazgos de interés
7	Infección HVS1	Signos histológicos inespecíficos secundarios a muerte fetal	Sin hallazgos de interés
8	Sin hallazgos de interés	Sin hallazgos de interés	Sin hallazgos de interés
9	Sin hallazgos de interés	Malformación cardíaca compleja (TGVS)	Sin hallazgos de interés
10	Preeclampsia	Signos histológicos inespecíficos secundarios a muerte fetal	Malperfusión vascular fetal
11	Sin hallazgos de interés	Secuencia POTTER (ILE)	Sin hallazgos de interés
12	Sin hallazgos de interés	Sin hallazgos de interés	Corioamnionitis aguda
13	Sin hallazgos de interés	Malformación cardíaca compleja (TGVS) (ILE)	Sin hallazgos de interés
14	CMV en líquido amniótico y serologías	Infección por CMV (ILE)	Infección por CMV
15	Sin hallazgos de interés	Signos histológicos inespecíficos secundarios a muerte fetal	Desprendimiento de placenta y hematoma retroplacentario (MVM)
16	Diabetes Mellitus	Defecto urinario (Displasia renal multiquística) y Macrosomía fetal	Sin hallazgos de interés
17	Sin hallazgos de interés	Signos histológicos inespecíficos secundarios a muerte fetal	Malperfusión vascular materna (MVM)
18	Sin hallazgos de interés	Signos histológicos inespecíficos secundarios a muerte fetal	Sin hallazgos de interés
19	Sin hallazgos de interés	Defecto SNC (Holoprosencefalia) y Defecto cardíaco (Tetralogía de Fallot)	Sin hallazgos de interés
20	Incompetencia cervical	Sin hallazgos de interés	Corioamnionitis aguda
21	Embarazo gemelar monocorial biamniótico (gemelo 1)	Marcada maceración fetal	Malperfusión vascular fetal (Oclusión del cordón)
22	Sin hallazgos de interés	Asfixia perinatal	No remitida para estudio
23	Sin hallazgos de interés	Sin hallazgos de interés	Malperfusión vascular materna (MVM)
24	Sin hallazgos de interés	Signos histológicos inespecíficos secundarios a muerte fetal	Malperfusión vascular materna (MVM)

**Anexo 2.** Protocolo general de Autopsia Fetal utilizado en el Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario de Navarra.



N° Historia.....

N° Biopsia (placenta).....

## PROTOCOLO GENERAL DE AUTOPSIA FETAL

<b>Apellidos y nombre de la madre:</b>	
<b>Edad gestacional:</b>	<b>Servicio remitente:</b>
<b>Fecha de fallecimiento:</b>	<b>Hora:</b>
<b>Fecha autopsia:</b>	
<b>Realizada por: Dr./a.</b>	<b>Residente:</b>
<b>Revisada por: Dr./a.</b>	
<b>Fecha de protocolo:</b>	

Sexo	V/H	Gonadal	V/H
Peso	gr	Timo	Hígado
Cefálico		Tiroides	Bazo
Torácico		Pulmón D	Páncreas
Abdominal		Pulmón I	Suprarrenal D
V-coxis		Corazón	Suprarrenal I
V-talón		Tricúspide	Riñón D
Fontanela A		Pulmonar	Riñón I
Fontanela P		Mitral	
D intercantal int		Aórtica	
D intercantal ext		Ventriculo D	
Filtrum (altura)		Ventriculo I	
Cordón			
Pie			

Muestra congelación (músculo estriado o hígado).....

Muestra Microscopia Electrónica.....

Muestra para Microbiología.....

Estudio Radiológico.....

**NOTAS:**



### Anexo 3. Aprobación del comité de ética.

## INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Doña Olga Díaz de Rada Pardo, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra

### CERTIFICA

Que este Comité, de conformidad con la Orden Ley 14/2007, de 4 de julio, de Investigación Biomédica, por la que se regulan los proyectos de investigación, y con el resto de la normativa aplicable, ha evaluado en sesión plenaria del día 14/07/2021, la propuesta para la realización del estudio:

PI_2021/78	
Estudio clínico-patológico de las principales causas de muerte perinatal	
Protocolo v.2 HIP y CI v.2	
Investigador: Alba Larrea Ramírez	Centro: Complejo Hospitalario de Navarra

Que procede emitir **INFORME FAVORABLE** para la realización de dicho proyecto, dado que el Comité ha considerado que se ajusta a las normas éticas esenciales y a los criterios deontológicos necesarios para el desarrollo del mismo.

Que el CEIm, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

La composición de los miembros de la reunión mantenida, teniendo en cuenta el PNT 03B de funcionamiento de este CEIm, y atendiendo al punto 1 de "Conformación de las sesiones en situaciones excepcionales", tales como periodo estival, ha sido la siguiente:

Presidente José M<sup>a</sup> Arguiñano Pérez  
Vicepresidente Raquel Astiz Lizarraga  
Secretaria Olga Díaz de Rada Pardo  
Vocales Virginia Arrazubi Arrula  
Amaya Echeverría Gorriti  
José María Ayerra Lazcano

Y para que así conste, expido el presente certificado en Pamplona, a 16 de julio de 2021.

Olga  
Díaz de Rada  
Pardo

Fecha:  
2021.07.16  
14:14:17 +02'00'