

Factores de riesgo de la muerte fetal anteparto

A. Elvira, A. Oyarzabal, M. Lure y A. Becerro

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Donostia. Donostia-San Sebastián. Guipúzcoa. España.

ABSTRACT

Fetal death represents more than half of perinatal deaths. Morbidity is highest in newborns who associate prematurity and low birth weight. Adverse pregnancy outcomes show a marked tendency to be repeated. We present two cases of fetal death and review the most frequent causes of this adverse outcome and their influence. Study of maternal, fetal and placental alterations can sometimes establish the etiology of fetal death.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud define la muerte fetal como la muerte antes de la completa expulsión o extracción de los productos de la concepción independientemente de la duración del embarazo.

La muerte fetal supone más de la mitad de las muertes perinatales en países desarrollados¹ y su incidencia es de 3-6,7/1.000 nacidos de más de 500 g²⁻⁴.

Las causas no son bien conocidas. Durante décadas, las más frecuentes han sido la sífilis, la isoimmunización Rh, la preeclampsia y la diabetes^{5,6}. Hoy en día parecen haberse modificado, y como las más frecuentes se consideran las malformaciones fetales, las infecciones intrauterinas, el desprendimiento prematuro de placenta, el retraso del crecimiento y las de causa no identificable^{2,5}.

El antecedente de restricción del crecimiento parece ser uno de los factores que más pueden influir en el aumento de riesgo de muerte fetal, así como la prematuridad². También hay otros factores, como los so-

ciodemográficos y la calidad asistencial⁵, que aumentan el riesgo en mayor o menor grado.

Aunque la tasa de muertes fetales ha disminuido mucho en las últimas décadas, ésta no ha decrecido tanto como la de muertes neonatales⁶⁻⁹.

Se presentan 2 casos de muerte fetal y se realiza una revisión de la etiología y los factores asociados.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Gestante de 27 años, con antecedentes de reflujo vesicoureteral y espina bífida oculta, que acude por muerte fetal intrauterina en la 36 + 2 semanas. Ecográficamente corresponde con 30-31 semanas y se evidencia oligoamnios grave. Se trata de una mujer controlada por retraso del crecimiento. En la ecografía del tercer trimestre, semana 33-34, presentaba un *decalaje* de 3-4 semanas con el Doppler de cordón normal.

Se realizan los siguientes estudios: analítica general, normal; grupo y Rh materno, A+; Coombs indirecto, negativo; grupo y Rh fetal, O+; estudio de trombofilia, normal; anticoagulante lúpico, anticardiolipina y ANA, negativos; cariotipo fetal, 46 XY; radiografía fetal, normal; serología, negativa; test de Kleihauer, negativo; autopsia fetal, desarrollo ponderal inadecuado para la edad gestacional (peso, 1.525 g [percentil menor de 3]), y estudio de la placenta, placenta con áreas de infarto (peso, 215 g).

Se estimó la causa de la muerte fetal anteparto secundaria a insuficiencia placentaria.

Caso 2

Primigesta de 22 semanas, sin antecedentes personales de interés, que acudió a urgencias generales por fiebre de 1 día de evolución (37,5-39 °C), sin ninguna

_____ **Aceptado para su publicación el 18 de diciembre de 2007.**

otra sintomatología acompañante. La exploración fue normal. Refería un viaje a Lanzarote la semana previa. Se instauró tratamiento con paracetamol y fue dada de alta. Varios días después acudió a urgencias de ginecología por persistencia del proceso febril, acompañado de náuseas, vómitos, diarrea y cefalea. Ecográficamente la actividad cardíaca fetal era negativa y se evidenciaba ascitis fetal. No presentaba alteraciones morfológicas asociadas.

Para la inducción del parto se administró misoprostol vía vaginal, tras la expulsión se practicó legrado uterino y se administró gammaglobulina anti-D por tratarse de una gestante Rh negativo.

Se aplicó el protocolo de muerte fetal: sedimento, urocultivo y cultivo vaginal, normales; analítica general, leucocitosis con desviación izquierda; anticoagulante lúpico, anticardiolipina, ANA, normales; cariotipo fetal, 46 XY; test de Kleihauer, negativo; Coombs indirecto, negativo; serologías: TORCH (toxoplasma, rubéola, citomegalovirus y herpes), parvovirus B19, varicela zóster, Coxsackie, *Leptospira*, negativas; hemocultivos, positivo a *Listeria monocytogenes*; radiografía fetal, normal; autopsia fetal, mínimos focos de necrosis peribronquial. En el estudio hepático y esplénico se observaron colonias bacterianas positivas para Giemsa y metenamina. Autólisis visceral generalizada. Peso, 560 g; estudio de la placenta, villitis, intervillitis y corioamnionitis aguda inespecífica. La causa de la muerte fetal fue la infección fetal por *Listeria*.

DISCUSIÓN

La muerte fetal supone más de la mitad de las muertes perinatales en países desarrollados¹ y su incidencia es de 3-6,7/1.000 nacidos de más de 500 g²⁻⁴. En Guipúzcoa, la incidencia de muertes fetales es de 2,8-3/1.000 nacidos de más de 500 g^{7,8}, ligeramente por debajo del rango encontrado en los artículos revisados²⁻⁴.

En Estados Unidos la mortalidad fetal ha disminuido mucho en los últimos años. En 1950 la tasa de muertes fetales era de 18-20/1.000 nacidos, sin embargo, en 2000, la tasa ha disminuido hasta 6,7/1.000 nacidos.

La tasa de muertes fetales ha descendido sustancialmente en las últimas décadas, pero no tanto como la de muertes neonatales⁹. Un número importante de casos son de etiología desconocida, sobre todo en el tercer trimestre⁶ y esta circunstancia ha permanecido constante en todo ese tiempo⁵.

Los factores que influyen en el aumento de riesgo de la muerte fetal residen en la interacción entre la

madre, la placenta y los factores fetales. Además hay factores de origen desconocido que no es posible identificar con los medios actuales.

– *Factores maternos*. Engloban enfermedades concomitantes con la gestación y otras enfermedades propias del embarazo: diabetes mellitus, que incrementa 2,5 veces el riesgo de pérdida fetal¹⁰; hipertensión arterial o preeclampsia; hemoglobinopatías; isoimmunización Rh; síndrome antifosfolípido; trombofilias hereditarias, aunque su asociación es inconstante⁶; edad materna mayor de 35-40 años^{4,11,12} o menor de 20 años; obesidad¹³, y rotura uterina⁴. Finalmente, es más común en las razas no blancas⁵.

La madre puede estar expuesta a factores externos, modificables o no, que influyen también en el riesgo de muerte fetal, como el consumo de tabaco, alcohol y drogas como la cocaína. El tabaco se ha asociado a muerte fetal temprana y bajo peso al nacer^{14,15}, y se estima como factor de riesgo cuando se fuman más de 10 cigarrillos al día². Lumley y Oliver¹⁵ realizaron una revisión que analizaba los efectos de intervenciones que promovían el abandono del hábito tabáquico durante el embarazo. Observaron que el abandono del tabaquismo reducía la probabilidad de bajo peso al nacer y de prematuridad. Los datos referentes al alcohol son controvertidos. Algunos autores afirman que aumenta el riesgo de muerte fetal por lesión directa y también por bajo peso, y otros no encuentran asociación^{5,16,18}. La cocaína se asocia a prematuridad, bajo peso, desprendimiento prematuro de placenta y muerte fetal^{6,12}. El mecanismo de acción es desconocido, pero se sabe que disminuye el flujo sanguíneo placentario produciendo hipoxia fetal⁵.

Los factores externos no modificables son las infecciones y los traumatismos. Las infecciones TORCH, *Listeria*, parvovirus B19, Coxsackie, *Leptospira*, sífilis y varicela zóster, pueden causar muerte fetal. Los traumatismos son causa rara pero importante de muerte fetal, produciendo más frecuentemente un desprendimiento prematuro de placenta, laceración o rotura uterina. El traumatismo directo sobre el feto es muy raro⁵ (tabla I).

– *Factores fetales*. Entre éstos se incluyen, en primer lugar, las malformaciones, las alteraciones genéticas, que en muchas ocasiones no se detectan en los análisis convencionales⁶, y las infecciones, como la del primer caso clínico presentado. Se ha estudiado la influencia del sexo fetal y de la gestación múltiple y los resultados son controvertidos³; sin embargo, la edad gestacional y el bajo peso fetal tienen una gran influencia (tabla II).

TABLA I. Factores de riesgo maternos de muerte fetal anteparto

Enfermedades maternas
Diabetes
Hipertensión o preeclampsia
Hemoglobinopatías
Isoinmunización Rh
Síndrome antifosfolípido
Edad materna
Trombofilias hereditarias
Factores externos modificables
Tabaco
Cocaína
Alcohol (según algunos autores)
Factores externos no modificables
Infecciones: TORCH, <i>Listeria</i> , parvovirus b19, Coxsackie, <i>Leptospira</i> , varicela, sífilis
Traumatismos

TORCH: toxoplasma, rubéola, citomegalovirus y herpes.

Los fetos pequeños para la edad gestacional se definen como menores del percentil 10 o 2 desviaciones estándar bajo la media. Estos fetos tienen un riesgo aumentado de muerte fetal¹⁹, sobre todo si son pretérmino²⁰. De la misma manera, el grupo de nacidos con mayor morbimortalidad neonatal corresponde a los que asocian prematuridad y bajo peso.

En Guipúzcoa, este grupo de riesgo es del 3,7-4,3%. La mortalidad neonatal de este grupo es de 36,0-40,7/1.000. Los recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional son el 6,1-7% de los nacidos de más de 500 g y representan el 55-76,5% de los fallecimientos en período neonatal^{7,8}.

El crecimiento normal del feto está genéticamente predeterminado y es modulado por factores fetales, maternos y externos. Los fetos con crecimiento intrauterino retardado tienen mayor riesgo de un mal resultado a corto y a largo plazo²¹.

El desarrollo anormal de las vellosidades y/o la defectuosa invasión del trofoblasto altera el paso de

nutrientes y desechos, y perturba la dinámica del flujo de sangre en la placenta. Es importante el momento en el que se produzcan estas alteraciones²². Si ocurren desde el primer trimestre, una interferencia importante en la angiogénesis da lugar a un fracaso en la adherencia de la placenta y, por lo tanto, a un aborto. Si la interferencia es menos grave, la placenta se desarrolla de una manera subóptima, el trofoblasto únicamente invade la porción decidual del miometrio, los vasos del útero no se transforman en vasos de baja resistencia^{23,24} y la hipoxia de la placenta da lugar a infartos placentarios, obliteración de vellosidades fetales y fibrosis que incrementará la resistencia al flujo sanguíneo²⁵⁻²⁸, lo que implicará un déficit en el traspaso de nutrientes desde el inicio de la gestación. Esto puede manifestarse ecográficamente con alteraciones en el flujo de los vasos feto-placentarios y de los vasos uterinos, restricción fetal del crecimiento, conducta fetal anormal, alteraciones del ritmo del corazón, descenso de la producción del líquido amniótico, muerte fetal, o como la combinación de todo lo anterior. Si la alteración dinámica del flujo de la sangre es menos grave, es probable que se establezcan mecanismos de compensación que eviten la muerte fetal, aunque debe tenerse en cuenta que la descompensación puede ocurrir en cualquier momento, por lo que se precisa una vigilancia exhaustiva de estos fetos.

Las mujeres que tienen un mal resultado en la primera gestación —feto pequeño para la edad gestacional, pretérmino o feto muerto— 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^{2,29,30}. También supone un aumento de riesgo de tener un parto pretérmino³¹ y bajo peso en la segunda gestación⁴.

Surkan et al² observaron que la incidencia de muertes fetales en la segunda gestación es de 2,4/1.000 nacidos entre las mujeres cuyos primeros fetos fueron a término y con adecuado peso fetal, frente a 19/1.000 nacidos cuyos primeros fetos fueron pretérmino y pequeños para la edad gestacional. Podría pensarse que la restricción del crecimiento fetal es un proceso etiológico de la muerte fetal.

Según Surkan, analizando el resultado de la primera gestación ajustado por edad gestacional (a término/pretérmino) observaron que tras haber tenido una muerte fetal en la primera gestación, la probabilidad de tener una segunda muerte fetal estaba aumentada sólo en los pretérmino, pero no en los fetos a término. Estos resultados se obtienen en los fetos de 28 sema-

TABLA II. Factores de riesgo fetales y placentarios de muerte fetal anteparto

Factores fetales
Malformaciones
Alteraciones genéticas
Infecciones
Edad gestacional
Bajo peso fetal
Factores placentarios
Desprendimiento prematuro de placenta
Prolapso de cordón
Rotura prematura de membranas
Anormalidades de implantación, estructurales o funcionales

nas o más, por lo que no son extrapolables a los fetos de menos de 28 semanas.

Llama la atención que el riesgo de muerte en la segunda gestación es menor cuando el primero nació muerto (7,6/1.000) que cuando nació vivo con bajo peso y pretérmino (19/1.000). Las causas que correlacionan estas tendencias no están claras. Esto puede deberse a que en el primer caso, la probable etiología de la muerte es múltiple, incluyendo causas que no dependen de la restricción del crecimiento y que, por lo tanto, podría no tener tendencia a repetirse (infecciones, malformaciones, etc.). Sin embargo, tras haber tenido un feto prematuro y de bajo peso para la edad gestacional se presupone una alteración, probablemente funcional placentaria, que podría tender a repetirse en una segunda gestación.

La influencia sociodemográfica en la muerte fetal fue analizada por Hodnett³², que realizó una revisión con más de 11.000 mujeres a las que ofreció asesoramiento, orientación (nutrición, descanso, estrés, drogas o alcohol) y ayuda concreta (traslado a consulta, ayuda en el hogar), y apoyo emocional. El apoyo social a embarazadas de alto riesgo no se asoció con mejorías en ningún resultado médico, pero sí en factores psicosociales inmediatos (ansiedad prenatal, disconformidad con el control prenatal, etc., excepto la depresión puerperal). Por lo tanto, aunque nadie duda de la utilidad de la información y del apoyo social, según el resultado de este trabajo, es probable que por sí solos no sean suficientes para contrarrestar los efectos de la pobreza y de la desventaja social en la prematuridad, el bajo peso o la muerte fetal.

– *Factores placentarios.* Engloban el desprendimiento prematuro de la placenta, el prolapso de cordón, la rotura prematura de membranas⁴, y anomalías estructurales o funcionales en la implantación³ (tabla II).

Después de una muerte fetal, y de cara al siguiente embarazo, se considera de gran utilidad un consejo genético y reproductor informando a la pareja de las posibles repercusiones para gestaciones posteriores que se considerarán de alto riesgo y donde los controles serán más exhaustivos que los de un embarazo normal. En este consejo, se analizan los factores fetales, placentarios y maternos que hayan podido influir en la muerte fetal intrauterina⁵ (tabla III).

CONCLUSIÓN

Hay múltiples factores de riesgo de la muerte fetal intrauterina, la mayoría de ellos no son controlables

TABLA III. Estudios que hay que realizar tras haber presentado muerte fetal intrauterina anteparto

Inspección fetal y placentaria
Estudio anatomopatológico de la placenta
Cultivo de placenta y membranas
Radiografía fetal
Autopsia fetal con cultivo de tejido pulmonar y hepático fetal
Fotografía fetal
Cariotipo fetal
Test de Kleihauer
Coombs indirecto
Estudio de diabetes
Estudio de hemoglobinopatías
Determinación de anticuerpos: ANA, anticoagulante lúpico y anticardiolipina
Estudio de trombofilia
Serología
Toxicología

por los obstetras. La restricción del crecimiento fetal y la prematuridad, junto con la tendencia a repetir el mal resultado fetal de la gestación anterior, tienen gran influencia en la muerte fetal anteparto.

La muerte fetal sigue siendo un problema con una incidencia nada desdeñable. El estudio sistemático y exhaustivo, así como el consejo genético, podrían evitar, en algunos casos, la muerte fetal intraútero en posteriores gestaciones.

RESUMEN

La muerte fetal supone más de la mitad de las muertes perinatales. El grupo con mayor morbilidad corresponde a los recién nacidos que asocian prematuridad y bajo peso. Hay una marcada tendencia a repetir el mal resultado de la gestación anterior. Se presentan 2 casos de muerte fetal, y se realiza una revisión de las causas más frecuentes y de su influencia. El estudio de las alteraciones maternas, fetales y placentarias puede, en algunos casos, establecer la etiología de la muerte fetal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cnathingius S, Haglund B, Kramer MS. Differences in late fetal death rates in association with determinants of small of gestational age fetuses: population based cohort study. *BMJ*. 1998;316:1483-7.
2. Surkan PJ, Stephansson O. Previous preterm and small-for-gestational-age births and the subsequent risk of stillbirth. *N Engl J Med*. 2004;350:777-85.
3. Zhang J, Klebanoff Mark A. Small-for-gestational-age infants and risk of fetal death in subsequent pregnancies. *N Engl J Med*. 2004;350:754-56.
4. Lindsey JL. Evaluation of fetal death. *E-medicine*. 2002. Disponible en: <http://www.emedicine.com/med/topic3235.htm>

5. Sims MA, Collins KA. Fetal death: A 10-year retrospective study. *Am J Forensic Med Pathol.* 2001;22:261-5.
6. Silver RM. Fetal death. *Obstet Gynecol.* 2007;109:153-67.
7. Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la CAV. Área de base de Guipúzcoa. 2003.
8. Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la CAV. Área de base Guipúzcoa. 2004.
9. Zhang J, Cai W. Risk factors with antepartum fetal death. *Early Hum Dev.* 1992;28:93-200.
10. Cundy T, Gamble G. Perinatal mortality in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2000;17:33-9.
11. Nyho Andersen AM. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BM Petitti D. The epidemiology of fetal death. BMJ.* 2000;320:1708-12.
12. Bateman BT, Simpson LL. Higher rate of stillbirth at the extremes of reproductive age: a large nationwide sample of deliveries in United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194:840-5.
13. Kristensen J, Vestergaard M, Wisborg K. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *BJOG.* 2005;112:403-8.
14. Petitti D. The epidemiology of fetal death. *Clin Obstet Gynecol.* 1987;30:253-8
15. Lumley J, Oliver S. Intervenciones para promover el abandono del hábito de fumar durante el embarazo. *Cochrane Library Plus.* 1998.
16. Kesmodel U, Wisborg K. Moderate alcohol intake during pregnancy and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol.* 2002;155:305-12.
17. Whitehead N, Lipscomb L. Patterns of alcohol use before and during pregnancy and the risk of small-for-gestational-age birth. *Am J Epidemiol.* 2003;158:654-62.
18. Morild I, Stajic M. Cocaine and fetal death. *Forensic Sci Int.* 1990;47:181-9.
19. Clausson B, Gardosi J, Francis A. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population based birth weight standards. *Br J Obstet Gynecol.* 2001;108: 830-4.
20. Gardosi J, Mul T, Mongelli M. Analysis of birth weight and gestational age in antepartum stillbirths. *Br J Obstet Gynecol.* 1998;105:524-30.
21. Baschat AA. Pathophysiology of fetal growth restriction. Implications for diagnosis and surveillance. *Obstet Gynecol Survey.* 2004;59:617-27.
22. Pardi G, Marconi AM, Cetin I. Placental-fetal interrelationship in IURGR fetuses- a review. *Placenta.* 2002;23 Suppl A:S136-41.
23. Brosens I, Dixon HG, Robertson WB. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Br J Obstet Gynecol.* 1977;84:656-63.
24. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynecol.* 1994;101:669-74.
25. Aardema MW, Oosterhof H, Timmer A, van Rooy I, Aarnoudse JG. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta.* 2001;22:405-11.
26. Ferrazzi E, Bulfamante G, Mezzopane R, et al. Uterine Doppler velocimetry and placental hypoxic-ischaemic lesion in pregnancies with fetal intrauterine growth restriction. *Placenta.* 1999;20:389-94.
27. Sebire NJ, Talbert D. The role of intraplacental vascular smooth muscle in the dynamic placenta: a conceptual framework for understanding uteroplacental disease. *Med Hypotheses.* 2002;58:347-51.
28. Kingdom JC, McQueen J, Connell JM, Whittle MJ. Fetal angiotensin II levels and vascular (type I) angiotensin receptors in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol.* 1993;100:476-82.
29. Greenwood R, Samms-Vaughan M, Golding J. Past obstetric history and risk of perinatal death in Jamaica. *Pediatr Perinat Epidemiol.* 1994;8 Suppl 1:40-53.
30. Samueloff A, Xenakis EM. Recurrent stillbirth: significance and characteristics. *J Reprod Med.* 1993;38:883-6.
31. Robson S, Chan A. Subsequent birth outcomes after an unexplained stillbirth: preliminary population-based retrospective cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynecol.* 2001;41: 29-35.
32. Donet ED. Apoyo durante el embarazo a mujeres con mayor riesgo de recién nacidos de bajo peso al nacer. *Cochrane Library Plus.* 1995.