



ARTÍCULO ESPECIAL

Muerte fetal: avances en el estudio diagnóstico

Stillbirth: advances in the diagnostic study

Andrés Pons^a, Juan Luis Leiva^b, Ana Luisa Pérez M.^b✉

^a Jefe Departamento Ginecología Obstetricia, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^b Medicina Materno Fetal, Centro Especializado de Vigilancia Materno Fetal (CEVIM), Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 16 12 2022
Aceptado: 26 01 2023

Key words:

Fetal Deaths; Stillbirths;
Diagnosis.

Palabras clave:

Muerte Fetal;
Mortinato; Diagnóstico.

RESUMEN

La muerte fetal es un evento de gran repercusión afectiva para los padres involucrados y su entorno. Históricamente, por diferentes razones, casi en dos tercios de los casos no es posible determinar la causa, quedando el equipo de salud inhabilitado para realizar una consejería adecuada que permita brindar a los padres la tranquilidad suficiente para enfrentar un próximo embarazo. Numerosos esfuerzos se han hecho en las últimas décadas para estandarizar los sistemas de registro de muerte fetal y su causa para proponer políticas de salud efectivas en la prevención de un próximo evento. En este artículo se realiza una revisión narrativa sobre los factores de riesgo y los avances en el estudio diagnóstico de la muerte fetal in utero.

ABSTRACT

Fetal death is an event with great affective repercussions for the parents and those close to them. Historically, for different reasons, in almost two thirds of cases it is not possible to determine the cause, leaving the health team unable to carry out adequate counseling in order to give parents sufficient peace of mind to face a next pregnancy. Numerous efforts have been made in recent decades to standardize stillbirth registration systems and their cause in order to propose effective health policies to prevent a future event. In this article, a narrative review is carried out on the risk factors and the advances in the diagnostic study of in utero fetal deaths.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: aperezm@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2023.01.007>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2023 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN Y MAGNITUD DEL PROBLEMA

La muerte fetal es un evento devastador tanto para los padres como para el equipo médico, siendo el diagnóstico, estudio y manejo de esta de vital importancia para el proceso de duelo como también para la planificación y enfrentamiento de un futuro embarazo.

Históricamente se calcula que en la práctica clínica en cerca de dos tercios de los casos no se obtendrá la causa de muerte fetal. Este hecho deja tanto a los padres como a los proveedores de salud incapacitados para llevar a cabo una consejería adecuada en términos de pronóstico de un futuro embarazo, incrementando las probabilidades que este evento se repita. Asimismo, se menoscaba la utilización de herramientas de prevención tanto preconcepcionales como durante los cuidados del control de embarazo, exponiendo a los padres a una situación angustiada y, en muchos casos, a exámenes, controles e intervenciones innecesarias.

Cada año se producen en el mundo más de 2.000.000 de muertes prenatales, una cada 14 segundos¹, la tasa de mortalidad fetal global (≥ 28 semanas de gestación completa) se estima en 13,9 mortinatos por 1.000 nacimientos totales. La tasa de mortinatos muestra una gran disparidad geográfica, en 2019 variaron ampliamente entre regiones, desde 22,8 muertes fetales (19,8-27,7) por 1.000 nacimientos totales en África occidental y central hasta 2,9 (2,7-3,0) en Europa occidental reflejando la profunda diferencia de desarrollo y calidad de acceso en salud materno-fetal y planificación familiar que existe según el grado de desarrollo de las diversas naciones². Es así como tres cuartas partes de los mortinatos a nivel mundial se producen solo en las regiones de África subsahariana y el sur de Asia³.

En Chile, desde el año 2005, el Ministerio de Salud incluye dentro de las estadísticas de muerte fetal todo producto de la concepción nacido fallecido, es decir, no considera límite inferior de peso ni edad gestacional, ni la viabilidad extrauterina.

En los últimos 50 años en Chile, las cifras de mortinatalidad han mostrado un considerable descenso, especialmente a partir de la década de los 70, pasando de 19 x 1.000 nacidos vivos (NV) a 4,9 x 1.000 NV a inicios de este siglo. Desde entonces nos encontramos con una tendencia al alza en las cifras desde 5,7 por 1.000 NV en el 2003 a un 8,5 en el 2015.

Es importante destacar que en los últimos años aproximadamente el 40% de los casos certificados corresponde a fetos menores de 500 g, por lo tanto más que a un aumento de la tasa en sí, corresponde a un cambio en el corte inferior de la medida que se mencionó previamente.

Para comprender la importancia de este problema en nuestro país, hay que considerar que de la tasa de 8,6 por 1.000 NV el año 2010, el 31% correspondió a fetos mayores de 32 semanas y el 23% a fe-

tos mayores de 2.000 g, es decir, fetos viables, que de nacer tenían amplias probabilidades de sobrevivir fuera del útero. Además, si se considera la definición más usada, es decir, sólo los fetos mayores a 500 g, la situación es aún más notoria, ya que el 54% de los fetos que murieron *in utero* tenían más de 32 semanas y el 40% más de 2.000 g⁴.

Si bien es cierta la existencia de una asociación entre muerte fetal y recurrencia en embarazos posteriores, la literatura sobre la recurrencia de los mortinatos es escasa y variada informando riesgos que van de dos a diez veces más en un embarazo posterior. Esto puede darse por múltiples razones, entre ellas que aunque la muerte fetal es un evento común, su recurrencia es rara, lo que hace que el diseño de los trabajos carezca de poder suficiente para delimitar este resultado. Lamont K. et al. publicaron en el año 2015 un metaanálisis que incluía 13 cohortes con datos de más de 3 millones de embarazos, demostrando que las mujeres que habían experimentado una muerte fetal en su primer embarazo llegaban a tener hasta 5 veces más riesgo de que esto ocurriese en un embarazo posterior⁵. Dadas las limitaciones existentes, este artículo realiza una exploración de la literatura publicada en relación al estudio etiológico de la muerte fetal centrada específicamente en los factores de riesgo modificables de importancia presentes en la población y que permitan intervenir en la recurrencia de la muerte fetal. Se agrega además información sobre los exámenes de laboratorio que aporten efectivamente en el estudio etiológico de la muerte fetal para así contribuir en la práctica clínica diaria.

FACTORES DE RIESGO DE MUERTE FETAL

Muchos de los esfuerzos destinados a prevenir las muertes fetales se basan en identificar los factores de riesgo corregibles e implementar así políticas de salud.

Es importante distinguir entre factores de riesgo y factores causales, ya que un factor de riesgo es una condición que puede estar presente en gran parte de los embarazos sin terminar en muerte fetal necesariamente (por ej. obesidad, hipertensión arterial (HTA)). En muchos casos la relación exacta del factor de riesgo con la muerte fetal se desconoce. Por su parte, los factores causales son los que provocan directamente el efecto adverso.

Un metaanálisis publicado por Flenady V. et al., basado en la revisión de 96 artículos publicados respecto a los factores de riesgo de muerte fetal de más de 500 g en 13 países desarrollados, determinó que, desde el punto de vista de impacto poblacional, los factores de riesgo más importantes son: obesidad, edad materna y tabaquismo. La edad materna aumenta el riesgo progresivamente a partir de los 35 años. Es así que, comparado con una madre menor a esta edad, la paciente tendrá un riesgo de 1,5 veces mayor si tiene entre 35 y 40 años; 2 veces mayor entre 40 y 45 años; y 3 veces más alto sobre los 45 años⁶.

Esto se replica en datos aportados en nuestro país, donde las embarazadas mayores a 35 años han aumentado en los últimos decenios contribuyendo con un 12 a 15% de los recién nacidos y con una mayor aporte a las cifras de mortalidad materna y fetal⁷.

De los factores de riesgo modificables los de mayor importancia son el uso de tabaco, que aumenta el riesgo de 1,5 a 3 veces; y la obesidad que incrementa el riesgo 2 veces. La ausencia de control prenatal tiene un odds ratio (OR) de 3,3. El uso de drogas ilícitas, de 1,9. El bajo nivel socioeconómico y el bajo nivel educacional tienen OR de 1,2 y 1,7 respectivamente⁶.

Por otro lado, la obesidad, fuertemente relacionada con la diabetes pregestacional, uno de los trastornos médicos más comúnmente relacionados con muerte fetal, contribuye con el 3-5% de las muertes fetales a nivel poblacional, aumentando casi tres veces el riesgo de muerte fetal por sí misma, no así en el caso de la diabetes gestacional, donde no se encontró relación. Por otro lado, dicho metaanálisis muestra que la hipertensión preexistente a su vez se relaciona con un OR de 2,6⁶. Es por esto que, el enfrentamiento de la muerte fetal parte por una historia y examen físico detallado, incluyendo datos de la historia familiar y personal^{4,8}.

Respecto de las complicaciones del embarazo, el desprendimiento de placenta lidera los factores de riesgo según los datos publicados por Flenady et al.⁶ y la Guía Perinatal 2015 del Ministerio de Salud de Chile⁹. Tabla 1.

ESTUDIO DE LA MUERTE FETAL: EXÁMENES DIAGNÓSTICOS

Se ha demostrado que tras producirse la muerte fetal, los estudios clínicos que con mayor frecuencia ayudan a determinar la etiología de ésta son (en orden decreciente): 1) el estudio de la placenta; 2) la autopsia fetal; 3) las pruebas genéticas; 4) el estudio de anticuerpos antifosfolípidos; 5) las pruebas de hemorragia materno-fetal (HMF); 6) cribado de glucosa; 7) parvovirus y; 8) sífilis. La cuantía en que cada uno de ellos colabora en el análisis dependerá del contexto clínico de presentación, por lo que recomendamos priorizar caso a caso según los recursos disponibles en el medio.

Datos publicados por Page J. et al. en base a un análisis secundario de 512 mortinatos inscritos en la *Stillbirth Collaborative Research Network* de 2006 a 2008 muestran que el estudio anatomopatológico de la placenta y la autopsia del feto tienen una utilidad diagnóstica de 65% y 42% respectivamente, mientras que la utilidad de los estudios genéticos es del 12% y de los anticuerpos antifosfolípidos es de 11%¹⁰.

ESTUDIO DE LA PLACENTA Y AUTOPSIA FETAL

La autopsia fetal es muy valiosa, en general los estudios coinciden en que su aporte para determinar la causa de la muerte fetal llega a cifras de 40% e incluso 70%, aún más cuando esta se produce previo al parto. En el caso que la muerte fetal se dé en el contexto de la sospecha de una anomalía fetal por ecografía, el rendimiento

Tabla 1. Factores de riesgo maternos y riesgo estimado de mortinato

	OR	(IC 95%)	Prevalencia (%)	PAR (%)
DPPNI	18,9	(11,90 - 20,80)	1	15
Restricción de crecimiento fetal	3,9	(3,00 - 5,10)	10	23,3
Diabetes preconcepcional	2,9	(2,50 - 4, 19)	5	3 - 5
FIV-embarazo único	2,7	(1,60 - 4,70)	3,1	3
Mortinato previo	2,6	(1,50 - 4,60)	0,5	0,8
HTA crónica	2,58	(2,13 - 3,13)	10	7 - 14
Edad > 40 años	2,29	(1,54 - 3,41)	10	10
Obesidad tipo III (IMC > 40)	2,08	(1,58 - 2,73)	5	55
Drogas ilícitas	1,91	(1,20 - 3,00)	2,4	2,1
Edad > 35 años	1,65	(1,61 - 1,71)	20	6 - 8
Obesidad tipo II (IMC 35 a 40)	1,63	(1,35 - 1,95)	20	10
Preeclampsia	1,6	(1,10 - 2,20)	5,3	3,1
Tabaco (>10 cigarros al día)	1,36	(1,27 - 1,46)	10 - 20	4 - 7
Post-término (> 41 semanas)	1,3	(1,10 - 1,70)	0,9	0,3
Obesidad tipo I (IMC 30 a 35)	1,25	(1,09 - 1,38)	30	10

PAR: población atribuible al riesgo; DPPNI: desprendimiento placentario; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; HTA: hipertensión arterial. Modificado de Flenady V. et al.⁶ y la Guía Perinatal 2015 del Minsal⁹.

de la autopsia supera el 90%, acompañado de cerca, de los estudios genéticos (incluyendo cariograma y microarreglos (*array-CGH*) con un 87%. Por otro lado, el estudio de la placenta adquiere más peso en el contexto de muerte fetal relacionada con restricción de crecimiento fetal y trastornos hipertensivos del embarazo.

Lo ideal es que el procedimiento, tanto de la autopsia como de la placenta sea realizado por un patólogo experto, en caso de no contar con este recurso, y si la situación lo permite, es preferible esperar a que el cuerpo del feto sea evaluado por un patólogo perinatal, ya que el tiempo con que se realiza la autopsia posterior a la muerte fetal no parece afectar el rendimiento de la autopsia para determinar la causa de muerte¹¹.

A pesar del gran valor que tiene la autopsia fetal, presenta una importante limitación, y es que el examen no es realizado con la frecuencia que se desearía en la muerte fetal, llegando a veces solo al 40-50% de los casos en países desarrollados. La frecuencia de autopsia en fetos y recién nacidos ha ido decayendo con el tiempo, a pesar de ser ofrecida de manera sistemática por los prestadores de salud. Esto se da fundamentalmente por la no autorización de los padres al procedimiento, ya sea por creencias propias o desconocimiento real del aporte de la técnica. Desde hace un par de décadas se ha empezado a desarrollar la resonancia magnética como técnica alternativa al examen anatomopatológico, solo o acompañado del examen clínico más muestras de sangre pero sin incisiones ni disecciones del feto, constituyendo una autopsia mínimamente invasiva (AMI). Esta se presenta como un examen que parece ser más aceptado por los padres que viven esta lamentable experiencia. En un estudio prospectivo que incluyó 277 fetos, se comparó la autopsia con la AMI, encontrando en el feto una correlación mayor a 80-90%, por lo que se proyecta como una excelente alternativa diagnóstica a desarrollar en nuestro medio¹².

ESTUDIOS GENÉTICOS

Cariotipos

Las anomalías cromosómicas están presentes en el 6 a 17% de los mortinatos. La distribución de los cariotipos o cariogramas anormales es similar a la de los fetos vivos, en orden de frecuencia: 23% monosomía X, 23% trisomía 21, 21% trisomía 18 y 8% trisomía 13. El resto se distribuye en mosaicos, monosomías autosómicas, deleciones y traslocaciones desbalanceadas¹³.

El rendimiento del estudio del cariograma es variable, llegando a no obtenerse resultado según el tejido estudiado hasta en un tercio de los casos o más. El mayor rendimiento es en líquido amniótico, logrando el crecimiento celular hasta en un 83% de los casos, por lo que sería recomendable la amniocentesis previo a la inducción del parto, ya que el rendimiento en placenta, piel y sangre fetal es por mucho, menor, esto dado la maceración de los cultivos o presencia de infección que dificulta el crecimiento de los cultivos celulares¹⁴.

Probablemente la prevalencia de los trastornos genéticos en los mortinatos es aún mayor y esto no se refleja en el cariograma, tanto como por su incapacidad de detectar variantes de número de copias tan pequeños, como por la dificultad inherente a la técnica.

Microarreglos

Frente a esto, ya se ha demostrado que el uso del *array-CGH* detecta aumento o disminución de material genético a partir de tejido fetal y placentario de al menos quinientas kilobases de tamaño.

En un estudio de 532 mortinatos, los microarreglos versus los cariotipos proporcionaron una mejor detección de anomalías genéticas (87,4 vs 70,5%) de los casos, este incremento en el rendimiento diagnóstico es aún más notorio cuando la muerte fetal se produce previo al parto o en el contexto de anomalías fetales. Es así como los *array-CGH* tienen un incremento diagnóstico de anomalías genéticas, respecto al cariograma de 41% en todos los mortinatos, 34,5% en los anteparto y 53,8% en aquellos con anomalías congénitas, transformándolo en la técnica de elección, solo limitado por el costo¹⁵.

Posee, además, la ventaja de poder procesarse de manera diferida, guardando una muestra del DNA en laboratorios de citogenética, a la espera de que los padres tomen decisiones en un momento más prudente.

Secuenciación de exoma

Especial mención requiere la secuenciación completa del exoma (WES) que promete un desarrollo importante en esta área. Ya se ha documentado claramente que esta técnica tiene cerca de un 30% de incremento diagnóstico respecto a los microarreglos en los casos de diagnóstico genético de fetos hidrópicos, proponiéndose como la segunda línea posterior al cariograma en estos casos¹⁶. Es muy posible que en la medida que la tecnología avance en el conocimiento de los fenotipos prenatales asociados a los polimorfismos de variantes de número de copias, y se haga más asequible a los países con menores ingresos, tenga un importante lugar en el estudio de los mortinatos.

ESTUDIOS DE SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS, HEMORRAGIA MATERNO-FETAL E INFECCIONES CONNATALES

Síndrome antifosfolípidos

Los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos asociados con fenómenos tromboembólicos y complicaciones obstétricas relacionadas con insuficiencia placentaria tales como preeclampsia y muerte fetal. Existen múltiples autoanticuerpos antifosfolípidos, pero hay consenso en que el diagnóstico del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) se basa en los criterios clínicos más la medición de anticuerpos anticardiolipinas IgG e IgM, anticuerpos anti-Beta2glicoproteína I, y anticoagulante lúpico¹⁷.

La prevalencia del SAF en la población general es desconocida, aunque se ha estimado en un 0,5 a 1%. En mujeres sanas en edad reproductiva los anticuerpos pueden ser detectados en un 1 a 5%, y en alrededor de un 40% en mujeres con lupus eritematoso sistémico (LES). En mujeres con morbilidad obstétrica varía ampliamente del 5 al 50%.

En un estudio multicéntrico poblacional caso/control de anticuerpos antifosfolípidos que incluía 582 mortinatos se determinó que la presencia de estos anticuerpos por sí misma aumentaba de 3 a 5 veces el riesgo de muerte fetal¹⁸.

Si bien es cierto que tradicionalmente las guías clínicas han recomendado el estudio de trombofilias hereditarias frente a la ocurrencia de una muerte fetal, estudios con buen diseño experimental solo han correlacionado la presencia de la mutación del factor V Leiden con la muerte fetal, no así con las otras trombofilias hereditarias¹⁹.

Hemorragia materno-fetal

La hemorragia materno-fetal se ha implicado entre el 1 al 13% de las muertes fetales inexplicadas. Se debe considerar la prueba de Kleihauer-Betke o citometría de flujo para la detección y cuantificación de la HMF según disponibilidad²⁰.

Los estudios de sífilis y parvovirus podrían ser de utilidad dirigida, en ciertos casos por ejemplo, pero por sí mismos y de rutina no agregan más de un 0,2 a 0,4% al estudio etiológico de la muerte prenatal¹⁰.

En la tabla 2 se resumen los estudios utilizados para determinar la causa de una muerte fetal.

DISCUSIÓN

La definición de mortinato y la múltiple terminología usada en la literatura internacional hacen difícil aunar criterios y comparar las cifras para definir correctamente las causas médicas, no médicas y factores relacionados con los eventos a modo de planificar estrategias útiles para la prevención de la muerte fetal. Como muestra, una revisión sistemática de 142 trabajos, identificó al menos siete sistemas de clasificación de muerte prenatal, aplicándose solamente en el 22% de los estudios que podrían haber utilizado un sistema de clasificación, cualquiera fuese este²¹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), para efectos de comparación internacional recomienda notificar las muertes fetales tardías, que se producen antes del parto o durante este, con un peso al nacer igual o superior a los 1.000 g o al menos 28 semanas de gestación y una longitud igual o mayor a 35 cm, siendo la edad gestacional prioritaria frente al peso al nacer, ya que esta se correlaciona de manera más correcta con la viabilidad que el peso al nacer, independiente de la región o el grado de desarrollo del país en el que se esté notificando. Es así como se considera el umbral de las 28 semanas adecuado para países de ingresos bajos o medios, y en países con mayor nivel de ingresos y desarrollo económico como EE.UU. se considera mortinato aquella muerte fetal que se produce con 20 o más semanas de gestación¹.

Utilizando algoritmos especialmente diseñados de manera rigurosa para la evaluación de la muerte fetal como por ejemplo INCODE (*Initial Cause of Fetal Death*) se llega a encontrar una posible o probable causa de la muerte fetal hasta en el 76% de los casos. La dificultad en el estudio etiológico tiene múltiples causas, entre ellas la falta de registros o registros incompletos, sin los diagnósticos adecuados y la falta de necropsia, ya sea por desconocimiento del

Tabla 2. Estudio etiológico de muerte fetal

Estudio genético fetal	Estudio anatomopatológico	Estudio materno
Obtención muestras para cariotipo idealmente de amniocentesis para aumentar el rendimiento	Estudio de placenta SIEMPRE	Estudio trombofilias: Solicitar estudio SAAF (ac. antiBeta2glicoproteína I, anticardiolipinas, anticoagulante lúpico). Evaluar el factor V Leiden
Estudio de <i>array-CGH</i> /guardar DNA fetal	Ofrecer estudio anatomopatológico fetal por patólogo experto	Estudio serología materna infecciones fetales: citomegalovirus/toxoplasma/sífilis/parvovirus, evaluar según sospecha y epidemiología (ej. zika)
En caso de hidropesía fetal sin causa identificada y cariotipo normal, sugerir secuenciación de exoma si existe el recurso	Implementar estudio con resonancia magnética <i>post mortem</i>	En caso de no conocerse el estado de isoimmunización materno, se debe realizar el test de Coombs indirecto y citometría de flujo o test de Kleihauer-Betke según disponibilidad, frente a la sospecha de anemia fetal o hemorragia materno-fetal

personal, escasez de personal capacitado u oposición de los padres por diversos motivos.

Es importante mencionar que la mantención de registros estandarizados y el establecimiento de la causa de muerte fetal permiten realizar estrategias periconcepcionales y de cuidados del embarazo y parto que podrían disminuir hasta el 33% de las muertes fetales²². De aquí nace la importancia para los proveedores de salud de tener claridad respecto al diagnóstico, estudio etiológico, factores asociados y riesgos de recurrencia en el manejo de un futuro em-

barazo. Esto permite ofrecer una consejería adecuada y elaborar estrategias preventivas validadas que faciliten a los padres transitar de mejor manera por el proceso del duelo y manejar los niveles de ansiedad en un posible embarazo venidero.

En relación a los exámenes de laboratorio para determinar la causa de la muerte fetal, es importante considerar que se deben tener en cuenta varios aspectos tanto antecedentes personales, como factores de riesgo para poder hacer una elección más costo efectiva de los exámenes a solicitar.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Organización Mundial de la Salud. Para que cada bebé cuente: auditoría y examen de las muertes prenatales y neonatales [Making every baby count: audit and review of stillbirths and neonatal deaths] [Internet]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258699/WHO-RHR-16.11-spa.pdf;jsessionid=E09516607882BE53064EE47277CE519A?sequence=1>
2. Reinebrant HE, Leisher SH, Coory M, Henry S, Wojcieszek AM, Gardener G, et al. Making stillbirths visible: a systematic review of globally reported causes of stillbirth. *BJOG*. 2018;125(2):212-224. doi: 10.1111/1471-0528.14971.
3. Hug L, You D, Blencowe H, Mishra A, Wang Z, Fix MJ, et al.; UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation and its Core Stillbirth Estimation Group. Global, regional, and national estimates and trends in stillbirths from 2000 to 2019: a systematic assessment. *Lancet*. 2021;398(10302):772-785. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01112-0.
4. Pons A, Sepúlveda E, Leiva JL, Rencoret G, Germain A. Muerte Fetal. [Stillbirth]. *Rev Med Clin Condes*. 2014;25(6):908-916.
5. Lamont K, Scott NW, Jones GT, Bhattacharya S. Risk of recurrent stillbirth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h3080. doi: 10.1136/bmj.h3080
6. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;377(9774):1331-1340. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62233-7
7. Donoso E, Carvajal JA, Vera C, Poblete JA. La edad de la mujer como factor de riesgo de mortalidad materna, fetal, neonatal e infantil [Women age as a risk factor for maternal, fetal, neonatal and infant mortality]. *Rev Med Chil*. 2014;142(2):168-174. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872014000200004
8. Sepúlveda-Martínez Á, Valdés E, Hasbun J, Salinas H, Castillo S, Parra-Cordero M. Serie guías clínicas: Manejo de feto muerto in utero. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2014; 25: 162-177. Disponible en: <https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/870.pdf>
9. Guía Perinatal 2015. Subsecretaría de Salud Pública. División Prevención y Control de Enfermedades. Departamento de Ciclo Vital. Programa Nacional Salud de la Mujer. Disponible en: https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20PERINATAL_2015_%20PARA%20PUBLICAR.pdf
10. Page JM, Christiansen-Lindquist L, Thorsten V, Parker CB, Reddy UM, Dudley DJ, et al. Diagnostic Tests for Evaluation of Stillbirth: Results From the Stillbirth Collaborative Research Network. *Obstet Gynecol*. 2017;129(4):699-706. doi: 10.1097/AOG.0000000000001937
11. Man J, Hutchinson JC, Heazell AE, Ashworth M, Levine S, Sebire NJ. Stillbirth and intrauterine fetal death: factors affecting determination of cause of death at autopsy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(5):566-573. doi: 10.1002/uog.16016
12. Thayil S, Sebire NJ, Chitty LS, Wade A, Chong W, Olsen O, et al.; MARIAS collaborative group. Post-mortem MRI versus conventional autopsy in fetuses and children: a prospective validation study. *Lancet*. 2013;382(9888):223-233. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60134-8. Erratum in: *Lancet*. 2013;382(9909):1980. Erratum in: *Lancet*. 2013;382(9888):208.
13. Wapner RJ. Genetics of stillbirth. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53(3):628-634. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181ee2793
14. Marquès B, Benitez L, Peguero A, Madrigal I, Gómez O, Figueras F, et al. Cytogenetic Investigation in 136 Consecutive Stillbirths: Does the Tissue Type Affect the Success Rate of Chromosomal Microarray Analysis and Karyotype? *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(4):315-320. doi: 10.1159/000505399
15. Reddy UM, Page GP, Saade GR, Silver RM, Thorsten VR, Parker CB, et al.; NICHD Stillbirth Collaborative Research Network. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2185-2193. doi: 10.1056/NEJMoa1201569
16. Mone F, Eberhardt RY, Morris RK, Hurler ME, McMullan DJ, Maher ER, et al.; CODE Study Collaborators. COngenital heart disease and the Diagnostic yield with Exome sequencing (CODE) study: prospective cohort study and systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(1):43-51. doi: 10.1002/uog.22072
17. de Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, Andreoli L, Chighizola CB, Porter TF, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014;13(8):795-813. doi: 10.1016/j.autrev.2014.02.003
18. Silver RM, Parker CB, Reddy UM, Goldenberg R, Coustan D, Dudley DJ et al. Antiphospholipid antibodies in stillbirth. *Obstet Gynecol*. 2013;122(3):641-57. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a1060e

19. Silver RM, Saade GR, Thorsten V, Parker CB, Reddy UM, Drews-Botsch C, et al. Factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylene tetrahydrofolate reductase mutations and stillbirth: the Stillbirth Collaborative Research Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(4):468.e1-468.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2016.04.026
20. Page JM, Silver RM. Stillbirth: Evaluation and Follow-up. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020;47(3):439-451. doi: 10.1016/j.ogc.2020.04.008.
21. Aminu M, Unkels R, Mdegela M, Utz B, Adaji S, van den Broek N. Causes of and factors associated with stillbirth in low- and middle-income countries: a systematic literature review. *BJOG.* 2014;121 Suppl 4:141-153. doi: 10.1111/1471-0528.12995.
22. Bhutta ZA, Darmstadt GL, Haws RA, Yakoob MY, Lawn JE. Delivering interventions to reduce the global burden of stillbirths: improving service supply and community demand. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9 Suppl 1(Suppl 1):S7. doi: 10.1186/1471-2393-9-S1-S7