



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO PARA MUERTE
FETAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA,
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN
MEDICINA MATERNO FETAL**

PRESENTA :

**NOMBRE DEL ALUMNO: ERIKA FERNANDA
RAÑA POHLS**

DRA. DULCE MARIA CAMARENA CABRERA
Directora de Tesis

DR. JUAN MANUEL GALLADRO GAONA
Asesor Metodológico



INPer

MEXICO, D. F.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso


DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

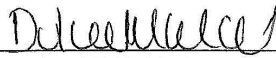
PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO DE MUERTE FETAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DR. ENRIQUE ALFONSO GÓMEZ SÁNCHEZ
Director de Educación en Ciencias de la Salud



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
Profesora Titular del Curso de Especialización en Medicina Materno Fetal



DRA. DULCE MARÍA CAMARENA CABRERA
Directora de Tesis



DR. JUAN MANUEL GALLARDO GAONA
Asesor Metodológico

FORMATO DE ARTÍCULO: REVISTA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (RIC).

Título, autores, adscripción de los autores y autor correspondiente con dirección, teléfono, fax y correo electrónico. Toda comunicación entre los editores y los autores se hará por fax o por correo electrónico.

TÍTULO:

PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO PARA MUERTE FETAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA, ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES.

AUTORES:

- Dra. Sandra Acevedo Gallegos.

Profesor titular del curso en Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología.

Adscrita al servicio de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología.

- Dra. Erika Fernanda Raña Pohls (Investigador Principal)

Residente de 6to año de la especialidad de Medicina Materno Fetal en el Instituto Nacional de Perinatología.

- Dra. Berenice Velázquez Torres.

Adscrita al servicio de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología.

- Dr. Juan Manuel Gallardo Gaona.

Adscrito al servicio de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología.

- Dr. José Antonio Ramírez Calvo.

Adscrito al servicio de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología.

Teléfono: 55-20-99-00 Ext. 112 y 114

Correo electrónico:

[dulcemariacamarena@gmail.com.](mailto:dulcemariacamarena@gmail.com),

efrp_md@yahoo.com.mx

RESUMEN

Objetivo: Identificar la prevalencia de posibles factores de riesgo de muerte fetal en el “Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes” (INPer), 2001 al 2013. **Material y Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de 1289 muertes fetales mayores de 22 semanas en el periodo del 2001 al 2013 donde se registró los principales factores de riesgo para muerte fetal basados en la clasificación “*Relevant Condition at Dead*” (ReCoDe) para disminuir los casos idiopáticos ocasionados por el subregistro y falta de protocolo de estudio. Posteriormente se dividieron en menores y mayores de 28 semanas para evaluar diferencias de proporciones. **Resultados:** De las variables demográficas la media de edad fue 28.8%, Gestas 2, Peso 67.1, Talla 1.54, Semanas de Ingreso: 22.41, Control prenatal: 75.1%, Pacientes de 1ra vez: 24.8%, Numero de Consultas 6.55. Los principales factores de riesgo de muerte fetal general fueron Malformaciones fetales con un 23.6%, Preeclampsia severa con 10.9% y Corioamnionitis con un 10.1%. Al dividir la población en menores y mayores de 28 semanas se encontraron diferencias entre los factores de riesgo. En menores de 28 semanas las causas principales fueron malformaciones fetales (18.5%) incluido hidrops fetal (8.41%) e Incompetencia Istmico cervical (10.7%). En mayores de 28 semanas las principales causas fueron: malformación fetal (29.5%), Preeclampsia severa (9.1%) y Diabetes Gestacional (5.6%).

Discusión: La tasa de muerte fetal en el INPER es de 37.6 por cada 1000, con una prevalencia de 3.76%. Elevando el punto de corte a 22 semanas, la prevalencia se ubica en 1.99%. El principal factor de riesgo en todos los casos fue malformación fetal, pero si se incluye el Sobrepeso y la Obesidad desplaza a las malformaciones

presentándose en un 70.5% de los casos, siendo un factor que provoca efectos perinatales adversos y es el mas fácilmente modificable. En las diferencias en los factores de riesgo en los diferentes grupos menores y mayores de 22 semanas algunos factores tuvieron diferencias importantes (p 0.005). Los menores de 22 semanas, sepresento mayor proporción de hipertensión crónica (p 0.004), Incompetencia Itsmico cervical (p 0.0001), Colocacion de Cerclaje (p 0.0001), Embarazo de alto orden fetal (p.0001), Ruptura prematura de membranas (p 0.0001), Trabajo de parto (p0.0002), Corioamnioitis (0.0001), Resolución por vía vaginal (p 0.002) y mayor numero de reportes histopatológicos con Infección (p 0.004). Los mayores de 28 semanas presentaron como factores significativos: Uso de dieta (p 0.003), Aumento de ultrasonidos no acorde a edad gestacional (p 0.0001), Mayor tasa de Cesárea (p 0.002). **Conclusiones:**. La muerte fetal es un problema de Salud Pública que yo no puede ser un problema invisible. La falta de datos, ausencia o disparidad de reportes histopatológicos y ausencia de protocolos de estudios es uno de los principales impedimentos para lograr la prevención de la mortalidad perinatal. La prevención de posibles factores como Obesidad, Diabetes Mellitus y de los Estados Hipertensivos, aunado a un adecuado control de los mismos en el control prenatal reducen considerablemente los riesgo de muerte fetal. Se requiere de la realización de un protocolo bien definido del abordaje de estudio de los casos de Muerte Fetal en el Instituto Nacional de Perinatología para reducir la proporción de casos idiopáticos

Palabras clave: Muerte fetal, Factores de riesgo, Clasificacion de muerte fetal, Protocolo de estudio.

SUMMARY

Objective: To identify the prevalence of potential risk factors of stillbirths in the "National Institute of Perinatology Isidro Espinosa de los Reyes" (INPer), 2001 to 2013.

Material and Methods: Observational study, descriptive, retrospective of 1289 fetal deaths greater than 22 weeks in the period from 2001 to 2013 where the main risk factors for stillbirth based on the classification "Relevant Condition at Dead" (ReCoDe) to decrease idiopathic cases caused by underreporting and lack of study protocol was recorded. Later, they were divided into younger and older than 28 weeks to assess differences in proportions. **Results:** From the demographic variables, the mean age was 28.8%, Parity 2 Weight 67.1, Size 1.54, Weeks: 22.41, Prenatal Control: 75.1%, 1st time Patients: 24.8% Number of Consultations: 6.55. The main risk factors of stillbirths were fetal malformations with 23.6%, severe preeclampsia 10.9% and chorioamnionitis with 10.1%. By dividing the population in younger and older than 28 weeks, differences between risk factors were found. In less than 28 weeks, the principle causes were fetal malformations (18.5%) including fetal hydrops (8.41%) and cervical incompetence Itsmico (10.7%). In over 28 weeks, the main causes were fetal malformation (29.5%), severe preeclampsia (9.1%) and Gestational Diabetes (5.6%). **Discussion:** The rate of fetal death in INPER is 37.6 per 1,000, with a prevalence of 3.76%. Raising the cut to 22 weeks, the prevalence is at 1.99%. The main risk factor in allcases was fetal malformation, but if weight and obesity are included, malformations appear in 70.5% of cases, a factor that causes adverse perinatal effects and is the most easily modifiable. On differences in risk factors in different age groups under 22 weeks some factors had significant differences (p 0.005). Under 22 weeks presented higher proportion of chronic

hypertension (p 0.004), cervical incompetence Itsmico (p 0.0001), cerclaje placement (p 0.0001), high fetal pregnancy order (p.0001), premature rupture of membranes (p 0.0001), labor (p0.0002), chorioamnionitis (0.0001), resolution via vagina (p 0.002) and greater number of histopathological reports with infection (p 0.004). Those over 28 weeks showed as significant factors: use of diet (p 0.003), Increase of ultrasounds not according to gestational age (p 0.0001), greater cesarean rate (p 0.002).

Conclusions: Fetal death is a public health problem that cannot be viewed as invisible. The lack of information, absence or disparity of histopathological reports and a lack of study protocols is one of the main impediments to achieve the prevention of perinatal mortality. The prevention of possible factors such as obesity, diabetes mellitus and the hypertensive states, coupled with an adequate control in prenatal care significantly reduces the risk of stillbirth. It requires the completion of a well-defined approach to study cases of fetal deaths at the National Institute of Perinatology to reduce the proportion of idiopathic cases **Keywords protocol:** fetal death, risk factors, classification of stillbirths, protocol study.

INTRODUCCION

La muerte fetal es un efecto perinatal adverso que ocurre en 3 millones de fetos en el tercer trimestre de la gestación cada año, el 98% ocurre en países en vías de desarrollo y no desarrollados. Aún con esto, es una patología invisible en las estadísticas de los sistemas de salud en todo el mundo. A diferencia de otros efectos perinatales adversos, como la mortalidad materna y neonatal, el óbito no está formalmente incluido en ningún programa global de enfermedad. Ninguno de las metas globales de desarrollo se menciona el óbito. Las intervenciones para reducir el óbito no están estandarizadas y los estudios y métodos para mejorar la salud materna y neonatal rara vez incluyen efectos que midan o estudien el óbito. La mayoría de los departamentos de salud de los diferentes sistemas de salud de los países de medio y bajo ingreso no estadifican a los óbitos. Si un efecto perinatal no es medido, este será ignorado en los marcadores políticos.

Muy a pesar de la poca intención y de los malos programas de salud, la disminución de las tasas de óbito en los países desarrollados es uno de los éxitos más importantes en la Obstetricia. 100 años atrás el óbito era tan alto como 50 por 1000 nacimientos, sin embargo, sus estadísticas han cambiado a 5 por 1000 nacimientos, con una reducción de más de 10 veces (1).

La muerte fetal en algunos países en vías de desarrollo y no desarrollados, especialmente en aquellos que la cobertura de salud y los cuidados prenatales son bajos, es la misma vista en países en desarrollo un siglo atrás (30-50 por 1000 nacimientos). No se puede negar, que ha existido una disminución en estos países, sin embargo, la velocidad con la que esta ocurre difiere mucho entre un lugar y otro.

Alrededor del mundo la muerte fetal ocurre principalmente en el pretérmino tardío y en los fetos de término. Mas de un millón de Óbitos ocurren durante el trabajo de parto, en fetos que hubieran podido tener una excelente oportunidad de sobrevivir y nacer sanos. En algunos estudios de los países de medio y bajos ingresos, cerca del 70% ocurren en el periodo intraparto y están asociados con emergencias obstétricas (2). Entre las principales causas esta la asfixia por distocias en el trabajo de parto, Abrupto placentario, Preeclampsia y Eclampsia, Infecciones especialmente Corioamnioitis, Sífilis y Malaria, y complicaciones del cordón umbilical (2). Contribuyen factores como tabaquismo, Obesidad, la edad materna de riesgo.

Por otra parte, factores como los geográficos, sobre todo en áreas rurales cuentan con mayor riesgo de muerte fetal. Cada población debe de entender sus causas locales de Óbito en el contexto en el cual estos ocurren lo que podría ser adecuado para la prevención e implementación de desarrollo de estrategias.

La meta para cualquier país debe de ser reducir su tasa de mortalidad perinatal en el 3er trimestre del embarazo a 5 por 1000 nacidos, el cual ha sido alcanzado por mas de 40 países. Para el 2020, países de medio y bajos ingresos deben de reducir sus tasas en un 50%. Para alcanzar una reducción sustancial en las tasas de óbito, así como en la mortalidad materna y perinatal, acciones deben ser encaminadas por regiones y por sus departamentos de salud, apoyados con organizaciones internacionales gubernamentales y no gubernamentales (WHO) para alcanzar esta meta del 2020

MATERIAL Y METODOS.

Es un estudio Observacional, retrospectivo, descriptivo, analítico, realizado en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo de 2001 al 2013, donde se analizarán los expedientes clínicos para recolectar los factores de riesgo de todas las pacientes atendidas por Muerte fetal en el periodo antes mencionado. Los criterios de inclusión Pacientes con embarazos únicos o múltiples con muerte fetal desde 22 semanas y hasta el inicio del trabajo de parto; y pacientes con diagnóstico de Muerte fetal que hayan iniciado su atención y control prenatal en el Instituto Nacional de Perinatología, desde Enero del 2001 a Diciembre del 2013. Los criterios de Exclusión fueron aquellos expedientes clínicos sin la información requerida y pacientes con embarazos menores a 22 SDG que presentaron Muerte Fetal. La captación de las pacientes se realizó apoyo del Departamento de Análisis y estadística del Instituto Nacional de Perinatología, para obtener la lista completa de todas las pacientes que hayan presentado una Muerte Feta que fueron atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología durante el periodo del 2000 al 2013. Se solicitara apoyo del Jefe de servicio de Consulta Externa y de Archivo clínico, para la revisión de expedientes de cada uno.

Con la revisión inicial de los expedientes se procederá a seleccionar el grupo de pacientes de estudio con aquellos que cumplan con los criterios de inclusión, y se separara del estudio aquellas que tengan algún criterio de exclusión

En la revisión del expediente clínico se procederá a identificar aquellas pacientes que tuvieron una Muerte fetal e identificar posibles causas o factores de riesgo antes

establecidos, para lo cual se examinarán datos clínicos y de laboratorios registrados en el expediente clínico correspondientes al embarazo según la clasificación de ReCoDe.

Para identificar los factores de riesgo asociados a Muerte Fetal, se examinarán los datos registrados en los antecedentes, evoluciones clínicas y laboratorios durante la gestación en estudio, para luego valorarlos según las definiciones operacionales ya mencionadas, con lo que se determinará la presencia o ausencia de estos.

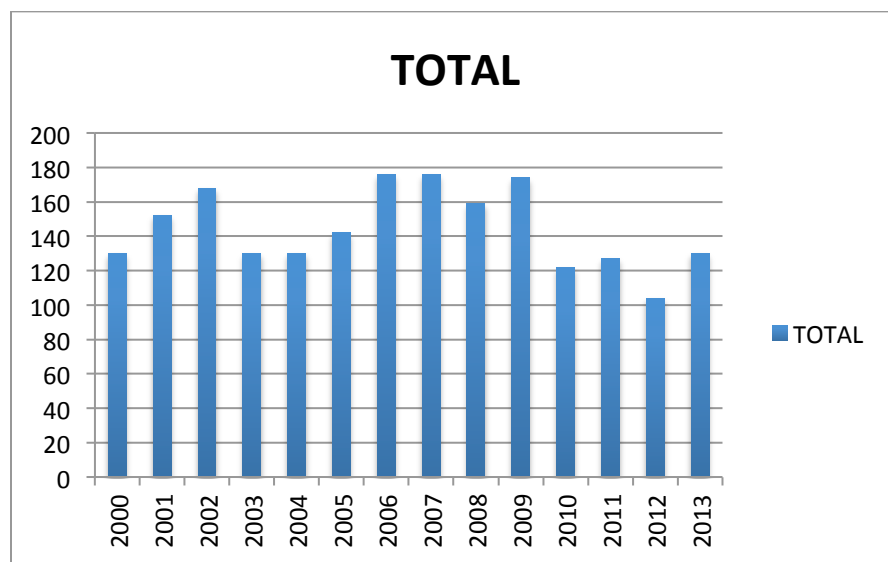
Los datos de los expedientes clínicos de las pacientes seleccionados, se recopilarán en un formulario diseñado para el presente estudio. Dichos resultados estarán bajo la responsabilidad del investigador quien comprobará que todos los datos solicitados estén registrados en la hoja de recolección de datos.

Se contará con una base de datos que involucren la filiación, antecedentes, características clínicas, exámenes de laboratorio y resultados de las gestantes que presentaron con estudio histopatológico de Muerte Fetal en el periodo del 2001 al 2013 en el Instituto Nacional de Perinatología.

El análisis de los datos Se realizó una base de datos con el programa Excel. Una vez terminado el periodo de recolección de la información se confeccionará una base de datos en el programa Excel, con el fin de poder analizar la información recopilada. De cada expediente clínico se obtuvieron variables demográficas como edad materna, nivel socioeconómico, Escolaridad, Raza. Los factores de riesgo se dicotomizaron como presente o ausente de acuerdo a las categorías que se observan en las tablas. En los factores de riesgo que tiene una variable numérica continua se dicotomizaron a un valor anormal presente o ausente de acuerdo a los reportados en la literatura.

RESULTADOS

En el Instituto Nacional de Perinatología el número de muertes fetales desde el 2001 al 2013 registradas por el servicio de Estadística fue de:



AÑO	NUMERO
2001	156
2002	172
2003	134
2004	133
2005	146
2006	180
2007	180
2008	163
2009	178
2010	126
2011	131
2012	108
2013	134
TOTAL	1941

Tabla 1. Tabla de número total de muertes fetales por año registrados en el servicio de Estadística de Instituto Nacional de Perinatología

Posterior a la revisión de los expedientes y a la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, el número de muertes fetales fue:

2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
99	107	90	146	87	100	108	90	75	72	89	97	129

TOTAL: 1289

Se construyó la base de datos según la clasificación de ReCoDe para identificar los principales factores de riesgo:

Las variables demográficas fueron:

	MEDIA	DS
EDAD	28.9	6.93
GESTAS	2.28	1.44
TALLA	1.54	0.57
PESO	67.15	12.22
IMC	27.9	4.87
SEMANAS DE INGRESO	22.41	6.94
NUMERO DE CONSULTAS	6.55	2.69

Tabla 2. Medias y Desviaciones Estándar de las características demográficas y semanas al ingreso.

GRUPO SANGUÍNEO:

GRUPO	NUMERO	PORCENTAJE
A	254	19.7%
B	70	5.43%
AB	23	1.80%
O	942	73.07%

Tabla 3. Número y porcentaje de tipos de grupo sanguíneo.

RH

RH	NUMERO	PORCENTAJE
POSITIVO	1241	96.1%
NEGATIVO	48	3.9%

Tabla 4. Numero y porcentaje de RH sanguíneo.

CONTROL PRENATAL

	NUMERO	PORCENTAJE
PACIENTES CONTROL PRENATAL	969	75.18%
PACIENTES DE 1RA VEZ	320	24.82%

Tabla 5. Número total de pacientes que contaron con control prenatal y aquellas que no contaban con control prenatal.

De la recolección de datos se incluyeron factores maternos como fetales.

MATERNOS:

Diabetes Mellitus	41 (3.18%)
Intolerancia a los Carbohidratos	43 (3.33%)
Diabetes Gestacional	63 (4.8%)
Hipertensión Arterial sistémica crónica	89 (6.9%)
Hipertensión gestacional	8 (0.62%)
Preeclampsia Leve	43(3.3%)

Preeclampsia Severa	141(10.9%)
Eclampsia	13(1.0%)
Síndrome de Hellp	9 (0.69%)
Alteraciones Inmunológicas	38(2.94%)
Infecciosas	22(1.7%)
- Corioamnioitis	131(10.1%)
Alteraciones Tiroideas	34(2.6%)
Trombofilias	1 (0.07%)
Colestasis Intrahepática:	5 (0.38%)
Alteraciones respiratorias	14(1.08%)
Isoinmunización:	15(1.16%)
Alteraciones Renales	36(2.79%)
Incompetencia Itsmico cervical	101(7.8%)
Antecedente de técnica de reproducción asistida	44(3.41%)
Genéticas	2(0.15%)
Otras	64(4.96%)

Tabla 6. Factores de riesgo maternos para muerte fetal.

FETALES

Malformaciones fetales	305(23.66%)
Patología Gemelar	181(14.04%)
Síndrome transfusión feto feto	70(5.4%)
Embarazo de alto orden fetal	63(4.88%)
Restricción Selectiva	12(0.93%)
Restricción de Crecimiento	35(2.71%)

Tabla 7. Factores de riesgo fetales para muerte fetal

Es importante mencionar que algunos casos tenían 2 o mas factores de riesgo pero estos se registraron independientemente, por lo que no se puede mencionar que se encontró en todas las pacientes la causa.

Posterior a estos datos se registro los principales laboratorios que contaban las pacientes, incluyendo biometría hemática, tiempos de coagulación, química sanguínea, pruebas de función hepática y perfil trombofílico.

Los resultados fueron:

LABORATORIO	TOTAL DE PACIENTE QUE CONTABAN CON EL ESTUDIO	MEDIA	DS	MÁXIMOS	MÍNIMOS
Hemoglobina	1276	12.18	1.73	24.8	5.2
Hematocrito	1276	36.09	5.16	54.4	4.2
Leucocitos	1276	10.3	3.85	38.1	2.7
Plaquetas	1276	249.54	120.69	2018.7	3.95

Tiempo de Protrombina (TP)	1258	12.62	19.5	334	1.3
Tiempo de Tromboplastina Activado (TTP)	1258	30.12	14.44	270.3	10.4
Índice Internacional Normalizado (INR)	1258	1.44	6.167	114	0.72
Glucosa	1059	92.86	39.17	476	48
Acido Úrico	724	6.93	17.22	176	1.9
Creatinina	1002	0.92	1.97	55	0.28
Bilirrubinas	401	0.90	3.94	62	0.03
Totales (BT)					
Transaminasa Glutámico Oxaloacética (TGO)	410	35.4	53.31	928	8
Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP)	410	32.81	47.93	611	2
Deshidrogenasa Láctica (DHL)	410	386.66	243.42	3208	98
Antitrombina III	83	99.74	54.11	493.7	43
Dímero D	160	763.9	714.66	5939	18.47
Fibrinógeno	194	470.4	151.6	866.4	84
Tiempo de Trombina	69	43.1	95.95	422.7	11.9

Tabla 8. Medias, DS y Rangos de los principales estudios de laboratorios.

DATOS DE ULTRASONIDO

	MENORES DE 28 SEMANAS	MAYORES DE 28 SEMANAS	VALOR p
NO ACORDE EDAD GESTACIONAL A FETOMETRIA POR USG*	178 (25.8%)	216 (36%)	0.001
ALTERACIONES DE LIQUIDO AMNIOTICO*	176 (25.5%)	228 (38%)	0.055
-OLIGOHIDRMANIOS*	89 (12.9%)	99 (16.5%)	
-POLIHIDRAMNIOS*	49 (7.1)	75 (12.5%)	
-ANHIDRAMNIOS*	38 (5.5%)	54 (9%)	
VALORADOS POR MEDICINA FETAL*	149 (21.6%)	239 (39.8%)	0.0001

Tabla 15. Medias y diferencias de proporciones de datos ultrasonograficos en embarazos menores y mayores de 28 semanas.

T de Student para variables cuantitativas

*X² para variables cualitativas

RESULTADOS AL NACIMIENTO

	MENORES DE 28 SEMANAS	MAYORES DE 28 SEMANAS	Valor p
SEMANAS AL NACIMIENTO	24.1	34.0	0.0001
RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS*	343 (49.7%)	138 (23%)	0.0001
TRABAJO DE PARTO+ PROLAPSO DE CORDON*	369 (53.5%)	172 (28.6%)	0.0002
CORIOAMNIOITIS*	2 (0.2%)	3 (0.5%)	0.559
PARTO*	102 (14.8%)	26 (4.3%)	0.0001
CESAREA*	633 (91.8%)	428 (71.3%)	0.002
PESO AL NACER	56 (8.12%)	172 (28.6%)	0.002
TALLA	667.5	1794.4	0.0001
SEXO *	32.3	41.3	0.0001
-MASCULINO	327 (47.4%)	287 (47.8%)	0.003
-FEMENINO	323 (46.8%)	290 (48.3%)	0.002
-INDEFINIDO	39 (5.6%)	23 (3.8%)	

Tabla 16. Medias y diferencias de proporciones de los datos al nacimiento en embarazos menores y mayores de 28 semanas.

T de Student para variables cuantitativas

*X² para variables cualitativas

RESULTADOS DE ESTUDIO DE ANATOMOPATOLÓGICOS FETALES Y DE PLACENTA

	MENORES DE 28 SEMANAS	MAYORES DE 28 SEMANAS
ESTUDIOS REALIZADOS	304 (44.1%)	293 (48.8%)

Tabla 17. Medias de pacientes que contaron con estudio anatomopatológico.

	MENORES DE 28 SEMANAS	MAYORES DE 28 SEMANAS	
INFECCIÓN*	177 (25.6%)	67 (11.1%)	0.004
HIPOXIA*	286 (41.5%)	250 (41.6%)	0.096

Tabla 18. Medias y diferencias de proporciones de los resultados anatomopatológicos para infección e hipoxia en embarazos menores y mayores de 28 semanas.

T de Student para variables cuantitativas

*X² para variables cualitativas

DISCUSIÓN

La mortalidad perinatal es un problema global, un 98% de las muertes fetales ocurren en países en desarrollo y la muerte perinatal es 5 veces mayor que en países de ingresos bajos. La tasa de muerte fetal a nivel mundial va en descenso cada año y en México esto, aparentemente ha sido un factor muy difícil de monitorizar ya que el grado de subregistro es alarmante aunado a la falta de estudio posmortem para determinar factores causales.

En el Instituto Nacional de Perinatología durante el periodo del 2001 al 2013, hubo 64756 nacimientos de los cuales 2434 eran muertes fetales igual o mayor de 20 semanas, resultado en una tasa de muerte fetal de 37.6 por cada 1000, con una prevalencia de 3.76%. Elevando el punto de corte a 22 semanas, la muestra fue de 1289 pacientes, ubicando la prevalencia en 1.99%, siendo mucho mas alta que la reportada en la literatura; quizá esto debido por ser centro de referencia; las pacientes pueden contar con múltiples factores de riesgo para Muerte Fetal.

A pesar de los intentos por contar con un expediente clínico completo, se dificulta obtener con datos precisos sobre estos factores de riesgo debido a protocolos de investigación post mortem inadecuados y a las diferencias en los enfoques de clasificación, como se demostró a través de la amplia variación en la proporción informada de casos muerte fetal intrauterina desconocida que se encuentra entre un 10% y el 70%. La falta de un protocolo de estudio definido de la muerte fetal en el INPER nos lleva a un 65% de causas idiopáticas, según información presentada por el departamento de estadística, siendo de las mas altas registradas en la literatura.

Durante el estudio se utilizó la clasificación ReCoDe para realizar el análisis retrospectivo de los expedientes. Se ha informado que esta clasificación reduce el número de muertes previamente clasificadas como inexplicadas a un 15%, aunado a que esta clasificación ya incluye la Restricción de Crecimiento como una entidad asociada a muerte fetal. Al aplicar la clasificación en el estudio se redujó la proporción de casos inexplicables hasta en un 9%

Se clasificó la edad gestacional al momento del nacimiento como muerte fetal temprana de las 22 a las 28 semanas de gestación y muerte fetal tardía posterior a las 28 semanas encontrando que en que el 53.4% de muertes fetales son tempranas, que según la OMS, estos casos no se puede asegurar su sobrevivencia por los diferentes factores asociados a su mortalidad mientras que los fetos mayores de 28 semanas deberían tener la infraestructura para una mayor tasa de sobrevivencia, constituidas por 46.4%.

En los factores demográficos estudiados fueron edad materna, número de embarazos, grupo sanguíneo, IMC, semanas de Ingreso y número de consultas. En países en desarrollo, los principales factores de riesgo asociados a muerte fetal son nuliparidad, edad materna de riesgo y Obesidad. Por las características de la población del Instituto es un criterio de ingreso tener mayor de 35 años, sin embargo, en los resultados se observó que la media es de 27.6 años, con un promedio de 21.7% de las pacientes. Número de embarazos fueron 2, descartando nuliparidad. En el IMC el 71.5% contaba con IMC mayor de 25 (sobrepeso) y el 30.17% tenían IMC mayor de 30 (Obesidad).

La obesidad y el sobrepeso se presentó en el 71.5% de las pacientes, constituyendo un factor de riesgo muy importante para efectos perinatales adversos, sin embargo, esta variable presenta las desventajas que es difícil demostrar una asociación real por existir múltiples variables intercurrentes que puedan estar modificando el pronóstico fetal. Independientemente de esto, no se puede ignorar el hecho que desde una perspectiva de salud pública, la Obesidad es el principal factor de riesgo modificable para efectos perinatales adversos, siendo así, los esfuerzos en el control prenatal en todas las mujeres embarazadas deben estar encaminados en disminuir su frecuencia y no solo en etapas gestacionales, si no también en mujeres en edad reproductiva llevándonos a programas de planificación familiar y prevención. Si se lograra disminuir la prevalencia de la Obesidad en población mexicana nos llevaría a la modificación de otras patologías íntimamente relacionadas con la mortalidad fetal como son los estados hipertensivos del embarazo y la Diabetes Mellitus, tanto gestacional como preexistente. Como se ha comentado en el marco teórico, estos 2 factores de riesgo juegan un papel primordial en el pronóstico fetal. Con este panorama que se acaba de exponer nos podemos dar cuenta como la Obesidad es una pieza clave en nuestra población y que es responsabilidad de diferentes áreas médicas para ver un verdadero cambio en las estadísticas nacionales de Muerte Fetal.

La Diabetes y la Hipertensión son las 2 principales patologías asociadas a complicaciones en el embarazo (afectando de 7-10% y del 3-5% de las mujeres respectivamente). Estudios poblacionales han mostrado de 2 a 4 veces el riesgo de muerte fetal en mujeres con Diabetes Mellitus, sin embargo, múltiples reportes de diferentes centros han mostrado que con un adecuado control el riesgo de muerte fetal

es apenas un poco mayor que la población general y esto es aparentemente lo que ocurre en el INPER. Las diferentes medidas aplicadas en el control prenatal en este centro incluye la toma de CTGO a todas las pacientes, Calculo y vigilancia de por Nutrición de cada una de las pacientes, la aplicación de tratamiento medico ya sea con esquema de Insulina o Hipoglucemiantes orales, la vigilancia de bienestar fetal con pruebas sin estrés cada 72 horas o cada semana según si se encuentran en tratamiento con Insulina o Hipoglucemiantes orales y dieta respectivamente. Estas medidas has representado una modificación en las estadísticas de muerte fetal ya que únicamente se presentó muerte fetal asociado a Diabetes Mellitus en el 3.18%.

Los principales factores de riesgo de muerte fetal general fueron Malformaciones fetales con un 23.6%, Preeclampsia severa con 10.9% y Corioamníoitis con un 10.1%, mostrando que el Instituto Nacional de Perinatología cuenta con una estadística similar a países desarrollados, esto por su naturaleza de ser centro de referencia lo que responde a la gran cantidad de casos con malformación fetal, sin embargo, es de llamar la atención que en segunda causa en países desarrollados se encuentra es restricción de crecimiento, comparado con el bajo registro prenatal de Restricción de Crecimiento que nosotros contamos, únicamente se registraron 2.7%, lo cual muestra que aun hay una gran cantidad de casos no diagnosticados como se mostro con ultrasonidos no acorde (6.5%) siendo probables casos de Restricción de crecimiento.

Las Malformaciones fetales fueron el principal factor de riesgo fetal constituyendo 23.6%. Las 5 principales malformaciones, excluyendo el Hidrops no inmune, fueron:

1. Higroma Quístico (1.86%)
2. Trisomía 13 (1.78%)

3. Gastrosquisis (1.62%)
4. Secuencia de Bandas amnióticas (1.16%)
5. Acranea / Excencefalia (1.98%)

Con respecto a la patología gemelar constituyó el 23.6% de las pacientes. En embarazos gemelares monocoriales el síndrome transfusión feto feto fue el principal factor de riesgo para muerte fetal constituyendo el 5.4% sobretodo en los años posterior a 2010 al 2013 en el que la mayoría de ellos había tenido alguna intervención como Fotocoagulación o Amniodrenaje.

Analizando las diferencias entre los 2 grupos; las principales causas de fetos entre las 22 y las 28 semanas se encontró malformaciones fetales (18.5%) incluido hidrops fetal (8.41%) e Incompetencia Istmico cervical (10.7%) con p de 0.001 mostrando una significancia estadística. Por otra parte, sabemos que un factor de riesgo importante a esta edad gestacional son las Infecciones perinatales, como Parvovirus y Toxoplasmosis, sin embargo, solo algunos de los casos contaban con perfil TORCH ya que contaban con antecedente de pérdida gestacional recurrente o fue solicitado como protocolo de estudio para Fetos con alguna Malformación y solamente en un caso se pudo atribuir la muerte fetal a Toxoplasmosis.

Las Malformaciones fetales en menores de 28 semanas constituyeron el 18.5% del total de estas. Las 5 principales causas fueron:

1. Higroma Quístico (2.61%)
2. Trisomía 18 (1.8%)
3. Acranea / Excencefalia (1.13%)

4. Agenesia Renal (0.87%)
5. Secuencia de Bandas Amnióticas (0.72%)

Los principales factores de riesgo mayor a 28 semanas se encontró nuevamente la malformación fetal como la principal causa con un 29.5%, en segundo lugar Preeclampsia severa con 9.1% y Diabetes Gestacional 5.6%.

Las malformaciones fetales en mayores de 28 semanas constituyeron el 29.5%. Las 5 principales causas fueron:

1. Gastrosquisis (2.66%)
2. Trisomía 18 (1.66%)
3. Trisomía 13 (1.3%)
4. Onfalocele (1.16%)
5. Higroma Quístico, Agenesia Renal y Mielomeningocele (1%)

No se realizó análisis de diferencia de proporciones ya que las malformaciones fetales no son dependiente de la edad gestacional.

Comparando los 2 diferentes grupos se encontraron diferencias en el numero de casos obteniendo p menores de 0.005. Se observo un mayor numero de pacientes contaban con una dieta especifica cuando eran mayores a 28 semanas (p 0.003), lo que nos habla de un mayor porcentaje de pacientes que cuentan con un control prenatal (p 0.0024). Esto va de la mano con el mayor numero de pacientes con uso de Insulina, sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En los Estados Hipertensivos hay varios puntos a resaltar. En aquellos embarazos menores de 28 semanas el mayor numero de casos de Hipertensión crónica se encontraba en este grupo con una p de 0.004, al igual que Preeclampsia severa, sin

embargo esta conto con un valor de p de 0.050. En los embarazos mayores de 28 semanas hubo 6 veces mas casos de Hipertensión gestacional y el doble de caos de Síndrome de Hellp pero en ninguno hubo significancia estadística. Eclampsia se mantuvo igual entre los 2 grupos.

En el grupo de pacientes menores de 28 semanas se encontró mayor numero de pacientes con Infecciones, patología renal y alteraciones de la fertilidad, pero ninguno de ellos contó con significancia estadística. En el grupo de mayores de 28 semanas las alteraciones inmunológicas tuvieron un mayor grupo de casos, pero la p no fue significativa. El resto de las patologías maternas como alteraciones tiroideas, respiratorias, trombofilias, Colestasis Intrahepática, Genéticas entre otras se mantuvieron igual entre ambos grupos.

Con lo que respecta a factores demográficos y antecedentes maternos de importancia para muerte fetal como tabaquismo, alcoholismo y toxicomanías no se conto con ninguna diferencia entre los grupo.

Cerca de las 2 décadas pasadas, la tasa de embarazos gemelares se ha incrementado casi al doble y de 6 a 12 veces mas en embarazos de alto orden fetal. La tasa de muerte feta en estos embarazos es de 4 veces mas que en embarazos únicos (19.6 por 1000 vs 4.7 por 1000, respectivamente). Esta alta tasa de muerte fetal es secundaria a las múltiples patologías que afecta a los embarazos múltiples (como síndrome transfusión feto feto) y un incremento de patologías placentarias especialmente restricción de crecimiento. Los embarazos gemelares son un factor que contribuye importantemente en la mortalidad perinatal y es una área con mucho campo para la prevención. El numero de embarazos gemelares se ha incrementado por un aumento

del uso de técnicas de reproducción asistida y aumento de la edad materna lo que es también reflejado en las estadísticas Institucionales. De forma general la patología de embarazo gemelar y múltiple constituyo el 14.2% de todas las muertes fetales en los últimos 13 años, de los cuales el 4.8% fue de alto orden fetal. En el INPER, esta entidad contribuyo de una manera importante en el numero de casos, de hecho, llama la atención que en los últimos años se convirtió en una de las primeras causas de muerte fetal. En la patología monocorial se mostro el Síndrome transfusión feto feto en el 5.5% de los casos y restricción selectiva en el 0.85% . Cuando se comparó las diferencias de proporciones entre los 2 grupos menores y mayores de 28 semanas no hubo significancia estadística en ninguno de los 2 casos; sin embargo, cuando se comparó el embarazo de alto orden fetal se encontró una mayor proporción de estos en embarazo de menores de 28 semanas con una p de 0.0001, lo que corrobora lo referido en la literatura de que estos embarazos tienen mayor riesgo de parto pretérmino.

La isoimmunización fetal no constituyo una causa predominante y no hubo diferencias entre ambos grupos.

Dentro de los laboratorios referidos, se tomó en cuenta 3 valores principalmente ya que se han asociado a muerte fetal que son Anemia materna (10.5%), Hiperglucemia (21.7%) y Creatinina mayor a 0.8 (23.4%). No existió ninguna diferencia entre ambos grupos de menores y mayores de 28 semanas.

Como ya se mencionó previamente, en los datos ultrasonográficos, la proporción de ultrasonidos no acorde a edad gestacional es de 30.5%, siendo mayor la proporción en embarazos mayores de 28 semanas (p 0.001) lo que podría reflejar la mayor

prevalencia de restricción de crecimiento, sin embargo, con los datos mencionados no podemos establecer una asociación, además de que no se especifica en reportes de patologías la probabilidad del tiempo de muerte fetal, con lo que no se cuenta con información precisa para saber el momento exacto de la defunción fetal. Con respecto a las alteraciones del líquido amniótico, se observó un mayor número de casos en mayores de 28 semanas, tanto para Polihidramnios, Oligohidramnios y Anhidramnios, sin embargo, ninguno presentó diferencias estadísticamente significativas.

Se estimó de los estudios de ultrasonidos el personal que lo realizaba. Se encontró que el mayor número de valoraciones por médicos fetales es en los embarazos mayores de 28 semanas ($p < 0.0001$) lo que ayuda a valorar con hemodinámicas fetales la curva de crecimiento y catalogar adecuadamente la restricción de crecimiento; por desgracia, para los embarazos menores de 28 semanas aún no se ha podido establecer un programa adecuado para que las pacientes con embarazos menores de 28 semanas tengan acceso rápido al servicio de medicina fetal y a su vez modificar el protocolo de ingreso al Instituto, ya que las semanas de ingreso para menores de 28 semanas fue de 20.4 semanas y para mayores de 28 semanas fue de 24.6 semanas ($p < 0.0001$) lo que aparenta una contradicción porque si las pacientes con embarazos menores de 28 semanas ingresan antes al Instituto deberían tener un mejor control prenatal y más valoraciones por medicina fetal en semanas más tempranas.

Al nacimiento se registraron diferentes factores como Ruptura de Membranas, si se había registrado el inicio de trabajo de parto, vía de nacimiento, peso y talla al nacer.

La Ruptura Prematura de Membranas (RPM) se presentó en el 37.3% de los casos, siendo mucho más frecuente en embarazos menores de 28 semanas ($p < 0.0001$),

trabajo de parto (p 0.0002), Corioamnioitis (p 0.0001) y resolución por vía vaginal (p 0.002). Con respecto a los embarazos mayores de 28 semanas solo se observó una mayor tasa de cesáreas (p 0.002).

Por último, se analizaron los reportes histopatológicos de aquellos fetos en los que se aceptó el estudio. Se contaron con un total de 597 estudios de patología (46.31%), de los cuales no se mostró ninguna diferencia en la proporción de casos realizados por edad gestacional.

Uno de los mayores problemas para el análisis y comparación de estudios de patología es que no cuentan con una nomenclatura para realizar el reporte. Se encontró hasta 14 formas de descripción de algún grado de hipoxia; hasta 19 formas de describir infección, tanto fetal como placentaria. En los reportes de defectos fetales algunas veces eran reducidos a solo mencionar el tipo de defecto y en algunos otros casos mencionaban tamaño, forma y malformaciones asociadas si se contaba con ellas. La forma del reporte depende completamente del médico patólogo que está realizando el estudio por lo que no es posible realizar comparaciones entre ellos, solo se pudo utilizar hipoxia e infección. Algún grado de infección fue registrado en el 18.9% de los casos y de hipoxia en el 41.5%. Entre ambos no se encontró diferencia significativa en embarazos menores y mayores de 28 semanas.

Con todo lo ya mencionado, si se logra disminuir la obesidad, mejorar el control prenatal desde etapas tempranas del embarazo se podrá cumplir la meta establecida por la OMS para la muerte fetal en el 2020, en el que los países de bajo y medio ingreso deberán reducir la tasa de muerte fetal hasta en un 50%. Para conseguir lograr dicha meta, así como la disminución materna y neonatal, se deberá dar acción a diferentes

instituciones incluyendo instancias nacionales, regionales y locales, siendo una tarea grupal de todo aquel que este en contacto con las áreas Obstétricas.

CONCLUSIONES

- La muerte fetal ya no puede ser un problema invisible. Los profesionales de la salud deben reportar número de casos, causa y posibles soluciones para su prevención.
- Las asociaciones gubernamentales y organizaciones internacionales deberán realizar campañas para el estudio y atención de la muerte fetal especialmente en países de bajos recursos lo que reducirá el número de casos sustancialmente.
- Se requiere de una mayor conciencia de los factores de riesgo de la muerte fetal a nivel de la comunidad, de los profesionales de la salud y de las políticas.
- La falta de datos es uno de los principales impedimentos para lograr la prevención de la mortalidad perinatal. La proporción de casos de muerte fetal cuya causa no tiene explicación asociados para los cuales no se lleva una investigación adecuada sigue siendo elevada.
- Se necesita urgentemente mejorar la investigación y las prácticas de presentación de informes, incluidos el consenso sobre la definición y los sistemas de clasificación.
- La implementación de una auditoría de la mortalidad perinatal a nivel nacional e institucional podría reducir considerablemente la muerte fetal a través de la mejora de la calidad de los datos y de los estándares de la atención materna.
- La prevención de posibles factores como Obesidad, Diabetes Mellitus y de los Estados Hipertensivos, aunado a un adecuado control de los mismos en el control prenatal reducen considerablemente el riesgo de muerte fetal.

- Se requiere de la realización de un protocolo bien definido del abordaje de estudio de los casos de Muerte Fetal en el Instituto Nacional de Perinatología para reducir la proporción de casos idiopáticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldenberg Robert L Robert L Goldenberg, Elizabeth M McClure, Zulfiqar A Bhutta, José M Belizán, Uma M Reddy, Craig E Rubens, Hillary Mabeya, Vicki Flenady, Gary L Darmstadt,. Stillbirths: the vision for 2020. *Lancet* 2011; 377: 1798 – 805.
2. Joy E Lawn, Hannah Blencowe, Robert Pattinson, Simon Cousens, Rajesh Kumar, Ibinabo Ibiebele, Jason Gardosi, Louise T Day, Cynthia Stanton,. The Lancet's Stillbirths Series steering committee. Stillbirths: Where? When? Why? How to make the data count? *Lancet* 2011; 377: 1291.
3. Linda Dodds, Will D. King, Deshayne B. Fell, B. Anthony Armson, Alexander Allen, y Carl Nimrod. Stillbirth risk Factors According to Timing of Exposure. *Annals of Epidemiology*, Agosto 2006; Vol.16, No. 8: 607-613.
4. J Frederik Froen, Joanne Cacciatore, Elizabeth M. McClure, Oluwafemi Kuti, Abdul Hakeem Jokhio, Monir Islam, Jeremy Shiffman, *The Lancet*. Stillbirths: why they matter. *Lancet* 2011; 377: 1353 – 1366.
5. WHO. ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems—instruction manual. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2010: Vol.2.
6. ACOG Practice Bulletin, Management of Stillbirth. Numero 102, Marzo 2009.
7. SOGC Clinical Practice Guideline. Stillbirth and Bereavement: Guideline for Stillbirth Investigation. No. 78, Junio 2006.

8. RCOG Green-top. Late Intrauterine Fetal Death and Stillbirth. No.55, Octubre 2010.
9. Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guideline: Stillbirth care. Mayo 2011.
10. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993, Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio.
11. Guía de Practica Clínica CENETEC. Diagnóstico y Tratamiento de Muerte fetal con Feto único: Secretaría de salud, 2010.
12. Critical care decisions in fetal and neonatal medicine: ethical issues. Nuffield Council on Bioethics, 2006. <http://www.nuffieldbioethics.org/neonatal-medicine>
13. Cynthia Stanton, Joy E Lawn, Hafi z Rahman, Katarzyna Wilczynska-Ketende, Kenneth Hill. Stillbirth rates: delivering estimates in 190 countries. *Lancet* 2006; **367**: 1487–94.
14. WHO. Perinatal and neonatal mortality for the year 2000: country, regional and global estimates. Geneva: World Health Organization, 2006.
15. Simon Cousens, Hannah Blencowe, Cynthia Stanton, Doris Chou, Saifuddin Ahmed, Laura Steinhardt, Andreea A Creanga, Özge Tunçalp, Zohra Patel Balsara, Shivam Gupta, Lale Say, Joy E Lawn. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis. *Lancet* 2011; 377: 1319-30.
16. Vergani P, Cozzolino S, Pozzi E, et al. Identifying the causes of stillbirth: a comparison of 4 classification systems. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:319-319.

17. McClure EM, Nalubamba-Phiri M, Goldenberg RL. Stillbirth in developing countries. *Int J Gynecol Obstet* 2006;94(2):82-90.
18. Ruth C. Fretts. Etiology and Prevention of Stillbirth. *Am J. Obstet Gynecol* 2005;192:3-35.
19. United Nations. General Assembly Resolution 55/2 United Nations Millennium Declaration. New York, NY: United Nations, 2001.
20. Vicki Flenady, Philippa Middleton, Gordon C Smith, Wes Duke, Jan Jaap Erwich, T Yee Khong, Jim Neilson, Majid Ezzati, Laura Koopmans, David Ellwood, Ruth Fretts, J Frederik Froen. Stillbirths: the way forward in high-income countries. *Lancet* 2011; 377: 1703-17.
21. Marian F. MacDorman. Race and Ethnic Disparities in Fetal Mortality, Preterm Birth, and Infant Mortality in the United States: An Overview. *Semin of perinatal* 2011; 35:200-208.
22. Ubaldo F. Cardoso, Carlos F. Nina, Leyda Peguero. Clasificación de Aberdeen para la mortalidad perinatal.
<http://www.bvs.org.do/revistas/rmd/1982/42/01/RMD-1982-42-01-060-070.pdf>
23. Boletín de Estadísticas Vitales 2011. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. México: INEGI, c2013.
24. Vicki Flenady, J Frederik Froen, Halit Pinar, Rozbeh Torabi, Eli Saastad y cols. An evaluation of classification systems for stillbirth. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9: 24.

25. Jason Gardosi, Sue M Kady, Pat McGeown, Andre Francis, Ann Tonks. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ* 2005; 331: 1113–17.
26. Marian Willinger, PhD; Chia-Wen Ko, PhD; Uma M. Reddy, MD, MPH Racial disparities in stillbirth risk across gestation in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:469.e1-8.
27. Carol J. Rowland Hogue, and Robert M. Silver. Racial and Ethnic Disparities in United States: Stillbirth Rates: Trends, Risk Factors, and Research Needs. *Semin Perinatol* 2011; 35:221-233.
28. Donald J. Dudley. Diabetic-Associated Stillbirth: Incidence, Pathophysiology, and Prevention. *Obstet Gynecol Clin N Am* 34 (2007) 293–307.
29. Melissa G. Roseitein, Yvonne W. Cheng, Jonathan M. Snowden, James M. Nicholson, Amy E. Doss, Aaron B. Caughey. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestacional age in woman with gestacional diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 309. e1-7.
30. Myriam A. J. Mondestin, Cande V. Ananth, John C. Smulian, and Anthony M. Vintzileos. Birth weight and fetal death in the United States: the effect of maternal diabetes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:922–6.
31. Mark B. Landon, Catherine Y. Spong, Elizabeth Thom, Marshal W. Carpenter, Susan M. Ramin y col. A multicenter, Randomized Trial of treatment for Mild Gestacional Diabetes. *N Engl J Med.* 2009 October 1; 361(14): 1339–1348

32. Tine D. Clausen, Elisabeth Mathiesen, Pia Ekbom, Ellinor Hellmuth, Thomas Mandrup-Pouls, Peter Damm. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:323–8.
33. Nir Melamed, Moshe Hod. Perinatal Mortality in pregestacional diabetes. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2009; 104: S20-S24.
34. Jeannet Lauenborg, Elisabeth Mathinsen, Per Ovensen, Jes G. Westergaard, Pia Ekbom, Lars Molsted-Pedersen, Peter Damm. Audit on Stillbirth in Woman with pregestational Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1385-1389.
35. Moshe Hod, Yariv Yogev. Goals of Metabolic Management of Diabetes Gestacional. *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30: 181-187.
36. Elisabeth R. Mathiesen, MD, DMSc, Professor, Lene Ringholm, MD, PhD a,b, Peter Damm, MD, DMSc, Professor. Stillbirth in diabetic pregnancies. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 25 (2011) 105–111
37. Lopa Leach, Alice Taylor and Flavia Sciota. Vascular dysfunction in the diabetic placenta: causes and consequences. *J. Anat.*(2009) 215, pp69–76.
38. Susan Y. Chu, Shin Y. Kim, Joseph Lau, Christopher H. Schmid, Patricia M. Dietz, William M. Callaghan, Kathryn M. Curtis. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.
39. Wapner RJ, Lewis D. Genetics and metabolic causes of stillbirth. *Semin Perinatol* 2002;26:70-4.
40. Robert M. Silver, Michael W. Varner, Uma Reddy, Robert Goldenberg, Halit Pinar, Deborah Conway, Radek Bukowski, Marshall Carpenter, Carol Hogue, Marian Willinger, Donald Dudley, George Saade, Barbara Stoll. Work-up of

stillbirth: a review of the evidence. American Journal of Obstetrics and Gynecology.
2007;5:433-444.

41. Gibbs RS. The origins of stillbirth: infectious diseases. Semin Perinatol
2002;26:75-8.