

# Serie guías clínicas: Manejo de feto muerto *in utero*

Álvaro Sepúlveda-Martínez<sup>(1)</sup>, Enrique Valdés R.<sup>(1)</sup>, Jorge Hasbun H.<sup>(1)</sup>, Hugo Salinas P.<sup>(2)</sup>, Silvia Castillo T.<sup>(3)</sup>, Mauro Parra-Cordero<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Unidad de Medicina Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, HCUCH.

<sup>(2)</sup>Servicio de Obstetricia y Ginecología HCUCH.

<sup>(3)</sup>Servicio de Genética, Departamento de Medicina, HCUCH.

## OBJETIVOS DE LA GUÍA CLÍNICA

1. Conocer las principales etiologías causantes de muerte fetal.
2. Proponer una estrategia diagnóstica en la muerte fetal.
3. Identificar los factores de riesgo modificables en la prevención de muerte fetal.
4. Proponer un estudio etiopatogénico post parto del feto muerto *in utero* (MFIU).
5. Ante el antecedente de MFIU proponer estrategias de prevención de este accidente.
6. Proponer el manejo clínico del binomio madre hijo en MFIU.

## ¿A QUIÉN VA DIRIGIDA LA PRESENTE GUÍA CLÍNICA?

La siguiente guía va dirigida a matronas, estudiantes de Medicina, becados/residentes de Ginecología y Obstetricia, becados/residentes de Medicina Materno-Fetal, obstetras que se desempeñan en hospitales de 3° nivel y especialistas en Medicina

Materno-Fetal, con el fin de actualizar los conocimientos en el diagnóstico y manejo de gestaciones únicas afectadas por una muerte fetal intrauterina.

## NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

En la presente guía se utilizará la clasificación de nivel de evidencia y grado de recomendación propuesta por Harbour *et al.* <sup>(1)</sup>:

### Nivel de evidencia

- 1++: Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ERC o ERC con riesgo muy bajo de sesgo.
- 1+: Metaanálisis bien diseñados, revisiones sistemáticas de ERC o ERC con riesgo bajo de sesgo.
- 1-: Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ERC o ERC con alto riesgo de sesgo.
- 2++: Revisiones sistemáticas de estudios caso-control o cohorte de alta calidad o estudios de caso-control o cohorte de alta calidad con riesgo

muy bajo de factores confundentes o con alta probabilidad de que la relación sea causal.

- 2+: Caso-control o cohortes bien desarrollados con bajo riesgo de factores confundentes y una probabilidad moderada de que la relación sea causal.
- 2-: Estudios caso-control o cohorte con alto riesgo de factores confundentes y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
- 3: Estudios no analíticos, por ejemplo: reporte de casos o serie de casos.
- 4: Opinión de expertos.

#### **Grado de recomendación**

- A: Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ERC en categoría 1++ y directamente aplicable a la población objetivo o

Una revisión sistemática de ERC o un nivel de evidencia consistente principalmente de estudios en categoría 1+ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando consistencia global en los resultados.

- B: Cantidad de evidencia que incluya estudios en categoría 2++ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando consistencia global de los resultados o

Evidencia extrapolada de estudios en categoría 1++ o 1+.

- C: Cantidad de evidencia que incluye estudios en categoría 2+ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando consistencia global de los resultados o

Evidencia extrapolada de estudios en categoría 2++.

- D: Evidencia nivel 3 o 4 o

Evidencia extrapolada de estudios 2+.

## **INTRODUCCIÓN**

Mortinato es definido por el *Confidential Enquiry into Maternal and Child Health* (CEMACH) como un bebé nacido sin signos de vida, cuyo evento ocurre posterior a las 24 semanas de embarazo<sup>(2)</sup>. La muerte fetal fue definida por la FIGO el año 1982 como “la que se produce antes de la expulsión o total extracción del producto de la gestación, con independencia de la duración del embarazo”<sup>(3)</sup>. A su vez ésta es clasificada según la edad gestacional del evento en:

- Muerte fetal temprana (MFTe): producida antes de las 22 semanas o peso fetal menor a 500 g (aborto).
- Muerte fetal intermedia (MFI): producida entre las 22 y 27 semanas de gestación, con peso fetal al nacer entre 500 y 999 g.
- Muerte fetal tardía (MFT): muerte producida después de las 28 semanas o con peso al nacer sobre 1.000 g<sup>(3)</sup>.

La incidencia varía de acuerdo a la definición utilizada y a la calidad de los registros locales. En Estados Unidos la tasa descrita es de 6,5 x 1.000 RN<sup>(4)</sup>, mientras que en el Reino Unido la tasa ajustada de muerte fetal es de 3,9 x 1.000 RN<sup>(2)</sup>. En Chile el año 2004 la tasa de MFT fue de 3,7 x 1.000 RN<sup>(5)</sup>, siendo descrito en nuestro Hospital tasas de 4,8 x 1.000 RN<sup>(6)</sup>.

## **DIAGNÓSTICO**

### **¿Cuál es el mejor método diagnóstico de FMIU?**

- El ultrasonido 2D c/s Doppler color es la mejor herramienta para confirmar la ausencia de latidos cardíacos fetales. (D)
- La auscultación intermitente o el monitoreo electrónico no deben ser usados como método diagnóstico ante la sospecha de una MF. (D)

- Se recomienda siempre confirmar con una segunda opinión antes de establecer un diagnóstico categórico de MF. (D)
- Pacientes con diagnóstico de síndrome anticuerpos antifosfolípidos pregestacional deberían manejarse precozmente con aspirina y heparina fraccionada. (D)

La visualización directa del corazón fetal permite confirmar categóricamente el diagnóstico de FMIU. En pacientes con cicatriz abdominal, oligoamnios o adiposidad abdominal abundante, el uso del Doppler pulsado y Doppler color en corazón fetal o cordón umbilical ha demostrado ser una herramienta útil [4]<sup>(7)</sup>.

Una serie de casos evaluó a 70 fetos con latidos ausentes con el uso de estetoscopio de Pinard o Doppler portátil, demostrando que 22 de ellos presentaban latidos normales a la ecografía [2+]<sup>(7)</sup>.

La demostración de un desprendimiento placentario oculto puede identificarse a la ecografía en fetos con MFIU; sin embargo, la sensibilidad descrita es de sólo un 24 a 50% [3]<sup>(8,9)</sup>.

Signos ecográficos como la presencia de gas intrafetal, hidrops o signos de maceración pueden presentarse en fetos con MFIU, lo que dificultaría la evaluación ecográfica [3]<sup>(10-12)</sup>.

## FACTORES DE RIESGO DE MUERTE FETAL INTRAUTERINA

### ¿Existen factores de riesgo clínicos antenatales modificables que prevengan la MFIU?

- La identificación y prevención de factores de riesgo modificables como la obesidad materna antenatal y el tabaquismo, por medio de la aplicación de tablas de riesgo, deben ser recomendadas en el manejo de la embarazada. (A)
- Se enfatiza en el adecuado y precoz manejo de la hipertensión crónica y diabetes pregestacional como estrategia en disminuir las tasas de MFIU. (A)

Flenady V. *et al.* demostró recientemente en un metaanálisis de 96 estudios poblacionales de cohorte y caso-control en 13 países desarrollados, que dentro de los factores de riesgo modificables en pacientes con MF desde las 20 semanas, la obesidad fue la más frecuente, seguido de la edad materna sobre 35 años y el antecedente de tabaquismo [1-]<sup>(13)</sup>. Dentro de los factores de riesgo gestacionales, las patologías asociadas a insuficiencia placentaria (restricción de crecimiento fetal, preeclampsia) incrementan en forma considerable el riesgo de MFIU.

Las patologías crónicas son factores de riesgo elevado de MF. Allen *et al.* demostraron que la hipertensión crónica (HTA) con preeclampsia sobreagregada incrementa 4 veces el riesgo de muerte fetal en comparación con pacientes normotensas [3]<sup>(14)</sup>. Por otra parte, la preeclampsia severa y la hipertensión gestacional severa no proteinúrica demostraron por sí mismas tasas de MF de hasta 52 / 1.000 RN vivos [3]<sup>(15)</sup>.

El uso de aspirina en dosis bajas asociado a heparina no fraccionada en pacientes con SAAF está recomendada por un reciente panel de expertos para disminuir las complicaciones relacionadas a esta enfermedad [4]<sup>(16)</sup>.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) sintetizó recientemente las distintas tasas de MF según patología crónica en el embarazo (Tabla 1)<sup>(17)</sup>.

### ¿Es útil la evaluación con velocimetría Doppler de las arterias uterinas para predecir la MFIU?

- Debe implementarse un modelo local que incorpore el Doppler de arterias uterinas a las

11 – 14 semanas como un predictor de riesgo de MFT. (C)

- El Doppler de 22 – 24 semanas debiera incorporarse a los modelos predictivos locales de MFT, ya que ha demostrado ser superior predictor que los factores de riesgo clásicos. (C)
- Se debe asesorar a la paciente con respecto al riesgo de MFIU en fetos con translucidez nucal aumentada a las 11 – 14 semanas. (D)

Recientemente Iacovella *C et al.* evaluó el riesgo de MF posterior a las 34 semanas en pacientes con índices de resistencia de arterias uterinas a las 11 – 14 semanas sobre p90, demostrando que este grupo presenta un riesgo dos veces mayor que aquellos con Doppler normal (tasa de MF de 7,4 x 1.000 RN vivos y 2,3 x 1.000 RN vivos respectivamente) [2-]<sup>(18)</sup>.

Durante el segundo trimestre el grupo del King's College evaluó a 30.519 pacientes con Doppler de arterias uterinas entre las 22 y 24 semanas, identificando 109 MF. Aquellas con Doppler sobre p90 presentaron un riesgo 5 veces mayor de MF de origen placentario (preeclampsia, restricción de crecimiento o desprendimiento placentario) (HR 5,5; IC 95% 2,8 – 10,6) y 4 veces mayor de MF de cualquier causa (HR 4; IC 95% 2,4 – 6,5) que aquellas con Doppler normal [2+]<sup>(19)</sup>. Reforzando esta idea, Singh T. *et al.* recientemente evaluó en una cohorte de 15.835 pacientes la utilidad de incorporar el Doppler de arterias uterinas de segundo trimestre a un modelo multivariado que consi-

dera los factores de riesgo clínicos clásicos de MF. La tasa de MFIU global fue de 9,1 x 1.000 RN vivos; sin embargo, al evaluar según Doppler, las pacientes con Doppler de arterias uterinas alterado presentaron un riesgo 7 veces mayor de MF que el grupo con Doppler normal (tasa de MF 39,41 x 1.000 RN vs 5,36 x 1.000 RN). Al incorporar el Doppler en el modelo multivariado con los factores de riesgo clásico, estos últimos no demostraron utilidad en la predicción de FMIU [2+]<sup>(20)</sup>.

Souka *et al.* demostraron que en fetos con translucidez nucal (TN) aumentada a las 11 – 14 semanas y cariograma normal, el riesgo de muerte fetal/aborto aumenta proporcionalmente al valor de la TN [3]<sup>(21)</sup>.

## MANEJO DE MUERTE FETAL

### ¿En qué consiste el estudio etiológico de un FMIU?

- Se debe informar a los padres que en aproximadamente la mitad de los casos de MFIU la causa no va a poder ser determinada, siendo esto más frecuente a edades gestacionales mayores. (C)
- Se debe realizar evaluación clínica a la madre y estudios de laboratorio orientados a determinar la causa de muerte del feto. (D)
- En pacientes que optan por un manejo expectante, se recomienda evaluar con estudio de coagulación para diagnosticar eventual CID. Esta evaluación debe realizarse dos veces a la semana a partir de las 48 horas de la fecha pre-

**Tabla 1. Tasas de mortalidad fetal según patología materna (adaptado de referencia 17).**

Patología	Tasa Muerte Fetal (x1.000 RN vivos)	Odds Ratio
Hipertensión crónica	6 – 25	1,5 – 2,7
Diabetes mellitus con insulina	6 – 35	1,7 – 7
Lupus eritematoso sistémico	40 – 150	6 – 20
Trombofilia	18 – 40	2,8 – 5
Patología tiroidea	12 – 20	2,2 – 3
Enfermedad renal	15 – 200	2,2 – 30

sumible de ocurrido el óbito fetal. (D)

- Se recomienda adoptar localmente un sistema de clasificación de FMIU que incorpore causas maternas, fetales y placentarias. (D)
- Se recomienda utilizar curvas locales de estimación de peso fetal para detectar adecuadamente fetos con restricción de crecimiento fetal. (D)

El año 2005 una revisión de 113 artículos publicados durante los años 1995 al 2005 confirmó que la causa de MF fue desconocida en un 25 a 60% de las veces, siendo de aproximadamente un 40% con edades gestacionales sobre 37 semanas [3]<sup>(22)</sup>.

Las guías de manejo de FMIU del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, actualizadas el año 2009, recomiendan la evaluación materna en busca de factores de riesgo o causales (infección, preeclampsia, enfermedad autoinmune, uso de drogas, maniobras abortivas, etc.), evaluación de placenta y estudio del feto según protocolo establecido [4]<sup>(17)</sup>.

Las guías de RCOG recomiendan que la vigilancia para descartar CID en pacientes con evolución espontánea debiera considerar evaluación con pruebas de coagulación, fibrinógeno y recuento plaquetario al menos dos veces a la semana [4]<sup>(7)</sup>.

Debido a la diversidad de sistemas de clasificación de MF (todas con potencialidades y debilidades), se debe adoptar localmente la que se considere más adecuada a nuestra realidad. En nuestro Departamento se adoptará la Clasificación INCODE propuesta por Dudley *et al* <sup>(23)</sup>.

Las curvas de estimación de peso locales suavizadas por características tanto maternas (talla, paridad) como fetales (sexo fetal) ofrecen la mejor detección de fetos con restricción de crecimiento. La curva poblacional chilena presenta el inconveniente de subdiagnosticar el 50% de aquellos fetos con

un peso bajo el percentil 10, al compararlo con la curva suavizada de Dra. Juez [3]<sup>(24)</sup>. Hasta no tener curvas locales validadas, se utilizará la propuesta por Milad *et al.* (curva Alarcón-Pittaluga), que ha demostrado resultados superiores que la Curva Poblacional Ministerial<sup>(25)</sup>.

### **¿Qué exámenes deben solicitarse para identificar la etiología de la MFIU?**

- Los exámenes a solicitar deben ser enfocados en las causas demostradas con evidencia científica. (A)
- Pacientes afectadas por una MF deben realizarse precozmente el test de Kleihauer-Betke para determinación de hemorragia feto-materna y administrar inmunoglobulina anti-Rh (D) en caso de madre Rh (-) y test de Kleihauer (+). (C)
- Se recomienda realizar estudio anatómo-patológico del óbito como *gold standard* para determinar la etiología de la MF. (D)
- En pacientes que rechacen estudio anatómo-patológico fetal, se recomienda plantear la evaluación con RNM y/o TAC de cuerpo total. (D)

Las causas de MF se pueden agrupar en maternas, fetales y placentarias. Dentro de éstas, la evidencia ha identificado como las más frecuentes las asociadas a alteración de la placentación (preeclampsia, restricción de crecimiento, desprendimiento placentario)<sup>(26-28)</sup>, las infecciones virales<sup>(29)</sup>, las alteraciones genéticas/cromosómicas<sup>(30)</sup> y las patologías maternas crónicas<sup>(31)</sup>.

Para el estudio de las distintas causas de MF, Silver *et al.* proponen una evaluación sistemática según la Tabla 2<sup>(32)</sup>.

Moise recientemente ratificó en una revisión de la literatura que ante cualquier evento de sospecha de transfusión feto-materna, con Coombs indirecto negativo, la paciente debiera recibir una dosis profiláctica de inmunoglobulina anti-RhD, siendo útil hasta 72 horas post parto [4]<sup>(33)</sup>.

Biankin *et al.* demostró en una serie de casos de MFIU de causa inexplicada la presencia de hemorragia fetomaternal objetivada por signos clínicos a la autopsia fetal de hipovolemia aguda y confirmada por test Kleihauer-Betke (+) [3]<sup>(34)</sup>.

La autopsia tanto del óbito como de la placenta ha demostrado ser el *gold standard* en diversas series de casos tanto prospectivas como retrospectivas, logrando un diagnóstico seguro de la causa de muerte en el 59% a 100% de los casos, incluso detectando un 20% más de alteraciones menores no diagnosticadas antenatalmente en la ecografía [3]<sup>(35-37)</sup>.

Una revisión reciente de serie de casos de FMIU evaluados por RNM y/o TAC de cuerpo total demostró ser una herramienta alternativa válida en situaciones que los padres no autoricen una autopsia fetal convencional [3]<sup>(38)</sup>.

Las figuras 1 y 2 muestran los pasos a seguir en el estudio de un FMIU según HCUCH y ACOG<sup>(17)</sup>.

### **¿Qué consideraciones deben ser adoptadas al momento de solicitar un estudio citogenético del óbito?**

- Se recomienda enviar la mayor cantidad de muestra a estudio citogenético, tanto fetal como placentario. (D)
- La evaluación citogenética de líquido amniótico por amniocentesis es una evaluación útil en la determinación de causas cromosómicas de MFIU. (D)
- Se recomienda solicitar consentimiento informado a la paciente, previo a la determinación de muestra para evaluación citogenética. (D)
- Si la paciente acepta, se recomienda estudio con *microarray* de DNA debido a su superioridad sobre el cariotipo en la detección de anomalías genéticas, especialmente en tejidos macerados. (C)

En la obtención de muestras para estudio citogenético de óbitos, se ha utilizado rutinariamente la muestra de tejidos sólidos obtenidos del feto *post mortem*. Sin embargo, existe evidencia que ha demostrado la baja efectividad en los cultivos celulares de muestras de tejido fetal.

Khare *et al.* compararon en 230 muestras enviadas a estudio citogenético (126 muestras de tejido fetal, 81 amniocentesis y 23 biopsias de vellosidades coriales), y demostraron que la obtención exitosa del cariotipo fetal se logró solo en un 13,5% de las muestras de tejido fetal, en comparación con un 90% en líquido amniótico y 100% en BVC. Incluso, solo un 50% de las muestras de tejido fetal cumplieron los estándares para poder ser cultivadas [3]<sup>(39)</sup>.

A pesar de lo expuesto previamente, las guías del RCOG recomiendan tomar la mayor cantidad de muestras posibles, tanto fetales como placentarias<sup>(7)</sup>.

El estudio con *microarray* de DNA ha tenido un gran impacto en la evaluación de FMIU, debido a que no requiere la presencia de células vivas para su análisis, siendo incluso posible estudios en tejidos macerados, detectando un número mayor de desbalances genómicos no detectados por estudio citogenético tradicional<sup>(40)</sup>. Reddy *et al.* comparó en 533 FMIU la utilidad del *microarray* de DNA con el estudio citogenético tradicional y demostró con el primero un incremento de un 41,9% en la detección de anomalías genéticas en FMIU global (8,3% vs 5,8%; p=0,007) y de un 53,8% en los FMIU con malformaciones congénitas (29,9% vs 19,4%; p=0,008) [2-]<sup>(41)</sup>.

### **MANEJO DEL PARTO EN MUERTE FETAL INTRAUTERINA**

#### **¿Qué se recomienda con respecto al momento y vía de parto en embarazos con MFIU?**

- En pacientes afectadas por una MFIU, con membranas intactas, sin evidencia de CID ni signos de sepsis, se recomienda conducta expectante hasta

**Tabla 2. Evaluación de óbito fetal (adaptado de referencias 7 y 32)**

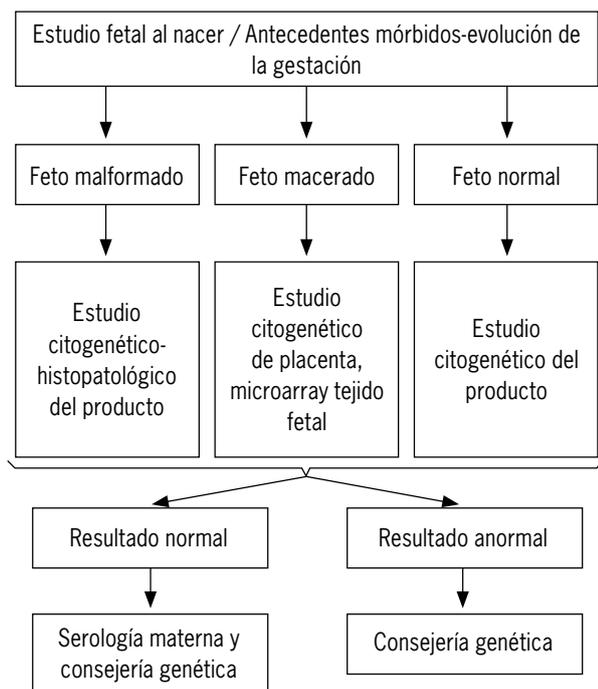
EXAMEN SOLICITADO	COMENTARIO
<b>Exámenes aceptados habitualmente</b>	
Evaluación <i>post mortem</i> (autopsia, fotos externas, rayos X)	Sólo con consentimiento paterno escrito. Evaluación externa debe medir y pesar (descartar RCF).
Evaluación placentaria	
Cariotipo fetal / placentario	Sólo con consentimiento paterno escrito. Enviar varias muestras (tejido fetal profundo, placenta, cordón, líquido amniótico).
Coombs indirecto	Ante presencia de hidrops fetal o <i>post mortem</i> .
VDRL	Sólo si no tiene examen previo.
Test Kleihauer-Betke	A todos los FMIU (no sólo pacientes Rh (-), idealmente anteparto).
Evaluación toxicológica	Con consentimiento firmado, si la historia clínica es sugerente.
Serología parvovirus B19	Ante presencia de hidrops no inmune.
Anamnesis médica y obstétrica acuciosa	
<b>Exámenes útiles en algunos casos</b>	
Serología lupus (ANA, Anti-Ro, Anti-La)	Indicada en hidrops fetal, calcificación nodo AV <i>post mortem</i> o fibroelastosis endomiocárdica.
Serología SAAF	En aborto recurrente o MFIU con feto anatómicamente normal, o PE severa de menos de 34 semanas.
Estudio trombofilias hereditarias	En caso de patología placentaria.
<b>Exámenes de utilidad limitada</b>	
TSH	Si está alterada solicitar T4I.
HbA1c	En pacientes con diabetes mellitus o diabetes gestacional.
Glicemia aislada	En búsqueda de diabetes oculta.
Estudio TORCH	Rutinario.
<b>Tecnología en desarrollo</b>	
Micro-array DNA	Discutirlo con genetista.
Estudio molecular de mutación génica aislada	Discutirlo con genetista.
Evaluación de mosaicismo placentario	Discutirlo con genetista.

RCF= restricción de crecimiento fetal; SAAF= síndrome anticuerpos antifosfolípidos; PE= preeclampsia; MFIU= muerte fetal intraútero.

- por tres semanas. Períodos mayores de evolución espontánea no son recomendados. (D)
- Pacientes que optan por conducta expectante por más de 48 horas, se recomienda evaluar aparición de CID dos veces a la semana. (D)
  - Las recomendaciones respecto al manejo de casos de MFIU deben tomar en cuenta las preferencias de la paciente. (C)
  - Se recomienda interrupción inmediata del embarazo ante presencia de sepsis, preeclampsia, rotura de membranas, desprendimiento de placenta o compromiso mayor materno. (D)
  - Se recomienda el parto vaginal, considerando la vía alta en casos justificados. (D)
- Con respecto a la conducta expectante en mujeres afectadas por una MFIU, Goldstein *et al.* demostró

que en un plazo de dos semanas aproximadamente el 80 a 90% de los casos presentaban inicio espontáneo de parto, pero desde las cuatro semanas el riesgo de CID se incrementa a un 10% [3]<sup>(42,43)</sup>, por lo que Parasnis *et al.* recomiendan la medición de pruebas de coagulación y fibrinógeno plasmático en forma seriada, especialmente en pacientes de riesgo como preeclampsia, sepsis o desprendimiento placentario [3]<sup>(43)</sup>.

En gran medida muchas pacientes optan por la inducción inmediata de un óbito dada la carga afectiva de portar un feto muerto<sup>(44)</sup>. Incluso, evidencia en un estudio caso control ha demostrado que intervalos mayores a 24 horas desde el diagnóstico y el inicio del trabajo de parto se asocia a riesgo 5 veces mayor de ansiedad materna [2+]<sup>(45)</sup>. Sin embargo, en pacientes que quieran optar a manejo expectante hay que señalar el riesgo bajo asociado si no se asocia a complicaciones maternas adicionales.



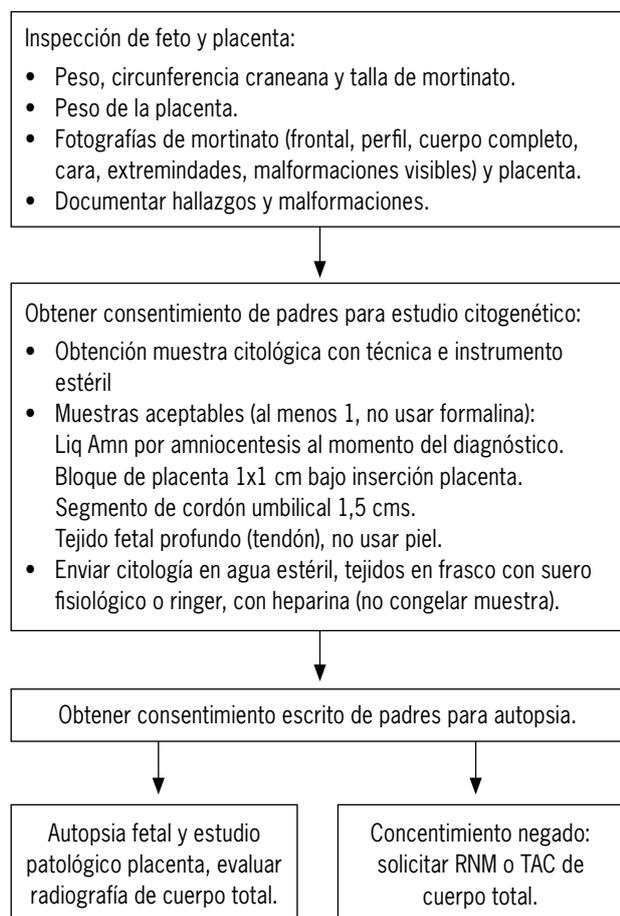
**Figura 1.** Enfoque general del manejo ante diagnóstico de feto muerto *in utero*.

La vía de parto vaginal es una alternativa válida en pacientes sin cicatriz uterina previa. Wagaarachchi *et al.* demostró que tras 24 horas de inducción con prostaglandinas, el 87,5% de las pacientes obtiene un parto vaginal [2+]<sup>(46)</sup>, por lo que esta vía es lo más recomendado, si no existen contraindicaciones o negación de la paciente.

### ¿Cuál es el mejor método para la inducción de parto en pacientes con MFIU en gestantes sin antecedente de cesárea previa o cirugía uterina?

- La estrategia recomendada es la inducción con análogos de prostaglandinas (misoprostol), debido a su alta tasa de éxito en 24 horas y la baja prevalencia de complicaciones maternas. (A)
- La inducción con misoprostol vaginal en MF < 28 semanas es recomendada por sobre la oxitocina endovenosa debido a su mayor efectividad y menor costo. (A)
- Se recomienda ajustar la dosis de misoprostol según la edad gestacional al momento del diagnóstico de la MFIU. (A)
- Se recomienda la administración de misoprostol vía vaginal por sobre la vía oral, por presentar menos efectos adversos gastrointestinales. (A)
- Se le debe explicar a la paciente la asociación del uso de misoprostol vaginal con la posibilidad de presentar hipertermia. (A)

Recientemente una revisión Cochrane evaluó 38 estudios randomizados con 3679 pacientes; 9 estudios incluyeron exclusivamente inducción de parto en FMIU; 24, incluyeron inducciones por razones diversas (FMIU, anomalías cromosómicas o deseo de padres). Se concluyó que la inducción de parto al segundo y tercer trimestre con misoprostol vaginal es tan efectiva como otros métodos farmacológicos en lograr un parto vaginal dentro de las primeras 24 horas y con menos efectos gastrointestinales que fármacos usados por vía oral [1++]<sup>(47)</sup>.



**Figura 2.** Estudio feto muerto *in utero post mortem* según ACOG<sup>(17)</sup>.

Un metaanálisis reciente que incluyó 6 estudios randomizados, comparó la vía de administración sublingual y vaginal en el uso de misoprostol en gestaciones entre 13 y 28 semanas sometidas a inducción de aborto/parto, logrando tasas de éxito similares a las 24 horas de inducción, siendo superior para misoprostol vaginal en el subgrupo de las nulíparas. El grupo que recibió misoprostol vaginal presentó más fiebre (35% vs 28%, OR 0,69;  $p=0,003$ ), pero no hubo diferencias en sintomatología gastrointestinal [1-]<sup>(48)</sup>.

Van Mensel *et al.* <sup>(49)</sup> randomizó a 143 mujeres con abortos o MF entre las 14 y 42 semanas a misoprostol vaginal o sulprostona ev, demostrando una superioridad no significativa del misoprostol en lograr un parto vaginal dentro de las primeras 24

horas (91,4% vs 85,5%;  $p>0,05$ ), sin diferencias en los efectos gastrointestinales. Misoprostol se asoció a mayor frecuencia de hipertermia (24,3% vs 11,6%;  $p<0,05$ ) y mejor aceptabilidad por las pacientes [1-]. Interesantemente las dosis usadas de misoprostol vaginal fueron adaptadas según edad gestacional al momento del procedimiento de la siguiente manera:

Edad gestacional 14 – 26 semanas: 400 ug; 27 – 36 semanas: 100 ug; 37 – 42 semanas: 50 ug. Las guías inglesas del NICE recomiendan el siguiente esquema para misoprostol vaginal: edad gestacional < 26 semanas: 100 ug cada 6 horas; 27 semanas y más: 25 – 50 ug cada 4 horas<sup>(50)</sup>.

Un estudio randomizado realizado en África demostró que en gestaciones < 28 semanas el uso de misoprostol presentó un intervalo inducción/parto significativamente menor que con el uso de oxitocina (12,4 horas vs 23,3 horas respectivamente,  $p=0,004$ ), pero en MF sobre 28 semanas no se logró demostrar diferencias significativas. El uso de misoprostol además demostró ser significativamente más barato [1-]<sup>(51)</sup>.

### ¿Cuál es el mejor método para la inducción de parto en pacientes con MFIU y cesárea previa?

- El uso de dilatadores mecánicos como sonda Foley intracervical es una opción, ya que ha demostrado ser efectivo en lograr parto vaginal en mujeres con cicatriz segmentaria previa, pero no se ha evaluado específicamente en casos de MFT, por lo que es aconsejable su uso en contexto de protocolos de investigación hasta contar con más estudios que lo avalen. (D)
- Se desaconseja el uso de misoprostol vaginal en dosis habituales para la inducción de MF debido a su mayor asociación de ruptura uterina. (C)
- Dosis bajas de misoprostol podrían utilizarse para la inducción, considerando la opinión de

la paciente y contando con monitorización permanente materna y manejo precoz de las complicaciones. (D)

Khotaba *et al.* demostraron en una pequeña serie de casos que el uso de catéter endocervical en 34 mujeres con cicatriz de cesárea previa, logró un parto vaginal el 78,6% de las pacientes, pero sólo un 50% lo logró dentro de las primeras 30 horas. No hubo casos de ruptura uterina en la serie analizada [3]<sup>(52)</sup>.

Hoffman *et al.* demostraron en un estudio retrospectivo que pacientes con MFIU sobre 28 semanas y cicatriz de cesárea previa, la dilatación cervical con sonda Foley transcervical presenta tasas de ruptura uterina semejantes al inicio espontáneo de parto [3]<sup>(53)</sup>.

Mazouni *et al.* demostraron en un estudio caso-control con 252 pacientes con interrupción programada del embarazo entre las 15 y 34 semanas (50 casos con cesárea previa y 28 casos de MF), que la inducción con misoprostol o mifepristone con edad gestacional sobre las 24 semanas se asociaba a una mediana al parto de 11,3 horas. Al comparar con el grupo sin inducción farmacológica, el uso de misoprostol se asoció a mayor riesgo de ruptura uterina (4% vs 0%;  $p=0,004$ ) y retención de restos placentarios (70% vs 52,5%;  $p=0,025$ ) [2-]<sup>(54)</sup>. En esa misma línea, Cayrac *et al.*<sup>(55)</sup> revisaron retrospectivamente una serie de 67 pacientes con cesárea previa y con indicación de interrupción del embarazo durante el segundo y tercer trimestre (21% por FMIU), demostrando un parto vaginal en el 95,5% de los casos, pero con tasas de ruptura uterina de 4,8% [3].

Las guías NICE, en concordancia con una revisión reciente<sup>(56)</sup>, consideran la posibilidad de utilizar dosis bajas de misoprostol para la inducción de FMIU; sin embargo, esto se contrapone con las guías canadienses que contraindican el uso de

inducción farmacológica con el antecedente de una cesárea previa [4]<sup>(57)</sup>.

### **CONSEJERÍA PARA PRÓXIMO EMBARAZO EN MUERTE FETAL TARDÍA**

#### **¿Es recomendable la consejería genética a parejas afectadas previamente por una MFIU?**

- Se recomienda la evaluación por genetista en toda paciente con óbito > 20 semanas, feto con estigmas dismórficos, malformaciones mayores fetales o muerte fetal de causa desconocida. (D)
- Se recomienda la evaluación por genetista en paciente o pareja con antecedente de genopatía / cromosomopatía, aborto recurrente, consanguinidad o antecedente de exposición a teratógenos. (D)

Wallerstedt *et al.*<sup>(58)</sup>, en una revisión de la evidencia disponible respecto a la consejería de embarazos afectados por una MF previa, establece que la derivación a consejería genética debiera hacerse en los siguientes casos:

Pérdidas gestacionales recurrentes (3 abortos espontáneos de 1° trimestre, o un aborto espontáneo de 1° trimestre y un óbito > 20 semanas); MFT previa, muerte neonatal previa relacionada con malformaciones, alteración del desarrollo o alteraciones bioquímicas; paciente con complicaciones genéticas; historia familiar de enfermedades genéticas; exposición a teratógenos; consanguinidad o edad materna mayor a 35 años [4].

#### **¿Qué se recomienda para un próximo embarazo luego de una MF de causa desconocida?**

En pacientes con obesidad pregestacional se recomienda descartar diabetes gestacional y optimizar el peso previo a un nuevo embarazo. (B)

Se recomienda registrar toda la información de la MF previa en la ficha clínica de la paciente para evaluación en próximo embarazo. (D)

Un metaanálisis reciente que evaluó estudios de cohorte o caso-control relacionados con obesidad materna y complicaciones perinatales, demostró que la obesidad materna presenta un riesgo 2 veces mayor de muerte fetal que embarazadas de peso normal [1-]<sup>(59)</sup>.

Robson *et al.* a su vez demostró en un estudio observacional que la diabetes gestacional fue 4 veces mayor en un grupo de pacientes con MF de causa desconocida [2+]<sup>(60)</sup>.

Rowe *et al.* evaluó retrospectivamente a 26 familias afectadas por una MF los últimos 10 a 22 meses, identificando a un 23% con duelo prolongado y un 6% refirió sentirse muy disconforme con la información recibida y la forma de recibirla [3]<sup>(61)</sup>. En esta misma línea, Cacciatore *et al.* demostró que las pacientes afectadas por una MF que percibieron un apoyo familiar posterior al episodio presentaron niveles significativamente menores de ansiedad y depresión [2-]<sup>(62)</sup>.

Wisborg *et al.* evaluó en una cohorte de 25.102 nacimientos en Dinamarca y demostró que el antecedente de tabaquismo durante el embarazo se asoció a un riesgo 2 veces mayor de MF que el grupo que no fumó (OR = 2; IC 95% 1,4 – 2,9) [2-]<sup>(63)</sup>.

### **¿Existen estrategias efectivas de prevención de recurrencia de FMIU en gestaciones futuras?**

- Se debe informar a los padres que el riesgo de recurrencia es mayor que en población general. (D)
- No se recomienda el uso profiláctico de heparina en pacientes con aborto recurrente sin antecedente de trombofilia. (A)
- En pacientes con síndrome antifosfolípidos se recomienda tratamiento con aspirina dosis bajas y heparina bajo peso molecular en próximo embarazo. (D)
- En pacientes con antecedente de FMIU secundario a patología placentaria se recomienda el

uso de aspirina dosis bajas desde antes de las 16 semanas de embarazo. (A)

- En pacientes con patología médica crónica se recomienda compensar patología de base previo a nuevo embarazo. (D)
- Se recomienda que nuevo embarazo sea manejado por equipo de Medicina Materno-Fetal. (D)

Reddy *et al.* en una revisión de la evidencia demostraron que el antecedente de un FMIU previo aumenta el riesgo de recurrencia 2 a 10 veces, asociándose también a un mayor riesgo de prematuridad y muerte neonatal [3]<sup>(64,65)</sup>.

Kaandorp *et al.* randomizaron a 364 pacientes con historia de aborto recurrente de causa no conocida, con al menos una muerte fetal tardía, a tratamiento profiláctico con aspirina dosis bajas, asociado a heparina de bajo peso molecular, aspirina sola o placebo, no logrando demostrar diferencias significativas en las tasas de RN vivo al nacer en ninguno de los grupos estudiados [1+]<sup>(66)</sup>.

A pesar que diversos estudios randomizados no demostraron utilidad consistente en la prevención de FMIU en pacientes con SAAF tratadas con aspirina con o sin heparina bajo peso molecular [1+]<sup>(67)</sup>, expertos recomiendan utilizar estos dos fármacos durante un nuevo embarazo ante la presencia de un SAAF confirmado [4]<sup>(16)</sup>.

Siendo la preeclampsia severa y la restricción de crecimiento una de las principales causas de FMIU, estrategias destinadas a prevenir la recurrencia de estas patologías es fundamental en la asesoría de las pacientes para un futuro embarazo. Bujold *et al.* el 2010 en un metaanálisis demostraron que en pacientes con alto riesgo de preeclampsia (antecedentes médicos de riesgo o historia obstétrica previa) el uso de aspirina en dosis bajas se asocia a una disminución de 91% de preeclampsia severa y 56% de restricción de crecimiento [1+]<sup>(68)</sup>. Un

metaanálisis reciente del mismo grupo además demostró que el uso de aspirina antes de las 16 semanas disminuye un 59% el riesgo de muerte perinatal (RR 0,41; IC 95% 0,19 – 0,92) [1++]<sup>(69)</sup>.

Una revisión reciente evaluó el manejo de distintas enfermedades maternas. Pacientes hipertensas han demostrado disminuir la mortalidad fetal con un adecuado control médico y obstétrico; sin embargo, el uso de antihipertensivos no ha disminuido significativamente las tasas de mortalidad fetal [3]<sup>(31)</sup>. Con respecto a la diabetes, la hiperglicemia se ha asociado a un mayor riesgo de muerte fetal, demostrando una disminución

de recurrencia con un control adecuado de la glicemia, con valores de HbA1c entre 5% y 6%, por lo tanto, en pacientes con diabetes pregestacional se debe estudiar repercusión de órganos blancos y evaluar cambio a insulina previo a nuevo embarazo [3]<sup>(31)</sup>. La obesidad ha demostrado asociarse a mayores tasas de mortalidad fetal y malformaciones congénitas que mujeres normopeso [1+]<sup>(70,71)</sup>. A pesar de recomendarse normalizar el peso previo a un próximo embarazo, aún no existen resultados de estudios randomizados que evalúen el impacto de disminuir la obesidad en la recurrencia de una muerte fetal.

*Fecha creación: 27/05/2013*

## REFERENCIAS

1. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323:334–6.
2. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Perinatal Mortality 2007: United Kingdom. CEMACH: London, 2009 <http://www.cmace.org.uk/getattachment/1d2c0ebc-d2aa-4131-98ed-56bf8269e529/Perinatal-Mortality-2007.aspx>.
3. FIGO. Standing Committee on Perinatal Mortality and Morbidity. Report of the FIGO Committee on Perinatal Mortality and Morbidity following a Workshop on Monitoring and Reporting Perinatal Mortality and morbidity, 1982.
4. Silver R, Varner M, Reddy U, Goldenberg R, Pinar H, Conway D *et al.* *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:433–44.
5. Valdés E, Preisler J, Toledo V. Muerte fetal: realidad en Chile entre 1995-2004. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2008;19:204–9.
6. Valdés E, Toledo V, Preisler J. Muerte fetal: experiencia de 10 años en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. *Prog Obstet Ginecol* 2008;51:656–63.
7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Late intrauterine fetal death and stillbirth. RCOG Green-top Guideline No. 55, 2010.
8. Glantz C, Purnell L. Clinical utility of sonography in the diagnosis and treatment of placental abruption. *J Ultrasound Med* 2002;21:837–40.
9. Oyelese Y, Ananth C. Placental abruption. *Obstet Gynecol* 2006;108:1005–16.
10. Zeit RM. Sonographic demonstration of fetal death in the absence of radiographic abnormality. *Obstet Gynecol* 1976;48 1 Suppl: 49S – 52S.
11. Weinstein BJ, Platt LD. The ultrasonic appearance of intravascular gas in fetal death. *J Ultrasound Med* 1983;2:451–4.
12. Rodríguez MM, Chaves F, Romaguera RL, Ferrer PL, de la Guardia C, Bruce JH. Value of autopsy in nonimmune hydrops fetalis: series of 51 stillborn fetuses. *Pediatr Dev Pathol* 2002;5:365–74.
13. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen J, Smith G, Gibbons K *et al.* Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011;377:1331–40.
14. Allen V, Joseph KS, Murphy K, Laura A Magee, and Arne Ohlsson. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004;4:1–8.
15. Simpson LL. Maternal medical diseases: risk of antepartum fetal death. *Semin Perinatol* 2002;26:42–50.
16. Branch W. Obstetric task force report of the obstetric APS task force: 13<sup>th</sup> international congress on antiphospholipid antibodies, 13<sup>th</sup> April 2010. *Lupus* 2011;20:158e64.
17. ACOG Practice Bulletin No. 102. Management of Stillbirth. *Obstet Gynecol* 2009;113:748–61.
18. Iacovella C, Franchi M, Egbor M, Bhide A, Thilaganathan B. Relationship of first-trimester uterine artery Doppler to late stillbirth. *Prenat Diagn* 2012;32:557–61.
19. Smith G, Yu C, Papageorgiou A, Cacho A, Nicolaides KH. Maternal uterine artery doppler flow velocimetry and the risk of stillbirth. *Obstet Gynecol* 2007;109:144–51.
20. Singh T, Leslie K, Bhide A, D'Antonio F, Thilaganathan B. Role of second-trimester uterine artery doppler in assessing stillbirth risk. *Obstet Gynecol* 2012;119:256–61.

21. Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:9–17.
22. Fretts R. Etiology and prevention of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1923–35.
23. Dudley D, Goldenberg R, Conway D, Silver R, Saade G, Varner M *et al.* A New System for Determining the Causes of Stillbirth. *Obstet Gynecol* 2010;116:254–60.
24. Carvajal J, Vera C, Vargas P, Jordán F, Patillo A, Oyarzún E. Subdiagnóstico de restricción de crecimiento fetal mediante la aplicación de las curvas de crecimiento intrauterino del Ministerio de Salud. *Rev Méd Chile* 2007;135:436–42.
25. Milad M, Novoa J, Fabres J, Samamé M, Aspillaga C. Recomendación sobre Curvas de Crecimiento Intrauterino. *Rev Chil Pediatr* 2010;81:264–74.
26. The Stillbirth Collaborative Research network writing group. Causes of death among stillbirths. *JAMA* 2011;306:2459–68.
27. Bukowski R. Stillbirth and fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:673–80.
28. Pinar H, Carpenter M. Placenta and umbilical cord abnormalities seen with stillbirth. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:656–72.
29. Williams E, Embleton N, Clark J, Bythell M, Ward Platt M, Berrington J. Viral infections: contributions to late fetal death, stillbirth, and infant death. *J Pediatr* 2013: en prensa.
30. Wapner R. Genetics of stillbirth. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:628–34.
31. Coletta J, Simpson L. Maternal medical disease and stillbirth. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:607–16.
32. Silver R, Varner M, Reddy U, Goldenberg R, Pinar H, Conway D *et al.* *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:433–44.
33. Moise KJ. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;112:164–76.
34. Biankin SA, Arbuckle SM, Graf NS. Autopsy findings in a series of five cases of fetomaternal haemorrhages. *Pathology* 2003;35:319–24.
35. Sankar VH, Phadke SR. Clinical utility of fetal autopsy and comparison with prenatal ultrasound findings. *J Perinatol* 2006;26:224–9.
36. Akgun H, Basbug M, Ozgun MT, Canoz O, Tokat F, Murat N *et al.* Correlation between prenatal ultrasound and fetal autopsy findings in fetal anomalies terminated in the second trimester. *Prenat Diagn* 2007;27:457–62.
37. Bonetti LR, Ferrari P, Trani N, Maccio L, Laura S, Giuliana S *et al.* The role of fetal autopsy and placental examination in the causes of fetal death: a retrospective study of 132 cases of stillbirths. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:231–41.
38. Thayyil S, Chitty LS, Robertson NJ, Taylor AM, Sebire NJ. Minimally invasive fetal postmortem examination using magnetic resonance imaging and computerised tomography: current evidence and practical issues. *Prenat Diagn* 2010;30:713–18.
39. Khare M, Howarth E, Sadler J, Healey K, Konje JC. A comparison of prenatal versus postnatal karyotyping for the investigation of intrauterine fetal death after the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2005;25:1192–5.
40. Reddy U, Page G, Saade G. The role of DNA microarrays in the evaluation of fetal death. *Prenat Diagn* 2012;32:371–5.
41. Reddy U, Page G, Saade G, Silver R, Thorsten V, Parker C *et al.* Karyotype versus Microarray Testing for Genetic Abnormalities after Stillbirth. *N Engl J Med* 2012;367:2185–93.
42. Goldstein DP, Reid DE. Circulating fibrinolytic activity—a precursor of hypofibrinogenemia following fetal death in utero. *Obstet Gynecol* 1963;22:174–80.

43. Parasnis H, Raje B, Hinduja IN. Relevance of plasma fibrinogen estimation in obstetric complications. *J Postgrad Med* 1992;38:183–5.
44. Silver R, Heuser C. Stillbirth workup and delivery management. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:681–90.
45. Rådestad I, Steineck G, Nordin C, Sjögren B. Psychological complications after stillbirth – influence of memories and immediate management: population based study. *BMJ* 1996;312:1505–8.
46. Wagaarachchi PT, Ashok PW, Narvekar NN, Smith NC, Templeton A. Medical management of late intrauterine death using a combination of mifepristone and misoprostol. *BJOG* 2002;109:443–7.
47. Dodd JM, Crowther CA. Misoprostol for induction of labour to terminate pregnancy in the second or third trimester for women with a fetal anomaly or after intrauterine fetal death. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD004901.
48. Cabrera Y, Fernández-Guisasola J, Lobo P, Gámir S, Alvarez J. Comparison of sublingual versus vaginal misoprostol for second-trimester pregnancy termination: A meta-analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51:158–65.
49. Van Mensel K, Claerhout F, Debois P, Keirse M, Hanssens M. A Randomized controlled trial of misoprostol and sulprostone to end pregnancy after fetal death. *Obstet Gynecol Int* 2009;2009:496320. doi: 10.1155/2009/496320.
50. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline no. 70: Induction of labour. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008 [<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG070NICEGuideline.pdf>].
51. Nakintu N. A comparative study of vaginal misoprostol and intravenous oxytocin for induction of labour in women with intra uterine fetal death in Mulago Hospital, Uganda. *Afr Health Sci* 2001;1:55–9.
52. Khotaba S, Volfson M, Tarazova L, Odeh M, Barenboym R, Fait V *et al.* Induction of labor in women with previous cesarean section using the double balloon device. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:1041–2.
53. Hoffman MK, Sciscione A, Srinivasana M, Shackelford DP, Ekblad L. Uterine rupture in patients with a prior cesarean delivery: the impact of cervical ripening. *Am J Perinatol* 2004;21:217–22.
54. Mazouni C, Provensal M, Porcu G, Guidicelli B, Heckenroth H, Gamerre M *et al.* Termination of pregnancy in patients with previous cesarean section. *Contraception* 2006;73:244–8.
55. Cayrac M, Faillie J, Flandrin A, Boulot P. Second- and third-trimester management of medical termination of pregnancy and fetal death in utero after prior caesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;157:145–9.
56. Gómez Ponce de León R, Wing D, Fialac C. Misoprostol for intrauterine fetal death. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99:s190–s193.
57. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines. Guidelines for vaginal birth after previous caesarean birth. Number 155 (Replaces guideline number 147), February 2005. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;89:319–31.
58. Wallerstedt C, Lilley M, Baldwin K. Interconceptional counseling after perinatal and infant loss. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2003;32:533–42.
59. Chu S, Kim S, Lau J, Schmid C, Dietz P, Callaghan W *et al.* Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:223–8.

60. Robson S, Chan A, Keane RJ, Luke CG. Subsequent birth outcomes after an unexplained stillbirth: preliminary population-based retrospective cohort study. *Aus N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41:29–35.
61. Rowe J, Clyman R, Green C, Mikkelsen C, Haight J, Ataide L. Follow-up families who experience a perinatal death. *Pediatrics* 1978;62:166–70.
62. Cacciatore J, Schnebly S, Froen JF. The effects of social support on maternal anxiety and depression after stillbirth. *Health Soc Care Community* 2009;17:167–76.
63. Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Olsen SF, Secher NJ. Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol.* 2001;154:322–7.
64. Reddy U. Prediction and prevention of recurrent stillbirth. *Obstet Gynecol* 2007;110:1151–64.
65. Surkan PJ, Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. Previous preterm and small-for-gestational-age births and the subsequent risk of stillbirth. *N Engl J Med* 2004;350:777–85.
66. Kaandorp S, Goddijn M, van der Post J, Hutten B, Verhoeve H, Hamulyák K. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010;362:1586–96.
67. Di Nisio M, Peters L, Middeldorp S. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD004734.
68. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S *et al.* Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy. *A Meta-Analysis.* *Obstet Gynecol* 2010;116:402–14.
69. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:491–9.
70. Rasmussen S, Chu S, Kim S, Schmid C, Lau J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:611–9.
71. Pathi A, Esen U, Hildreth A. A comparison of complications of pregnancy and delivery in morbidly obese and non-obese women. *J Obstet Gynaecol* 2006;26:527–30.

#### **CORRESPONDENCIA**



Dr. Mauro Parra-Cordero  
 Departamento de Obstetricia y Ginecología  
 Hospital Clínico Universidad de Chile  
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago  
 Fono: 2 2978 8880 / 2 2978 8881  
 E-mail: mcparra@hcuch.cl