



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Análise da mortalidade perinatal no Complexo Hospitalario Universitario da Coruña entre 2019 e 2023.

Análisis de la mortalidad perinatal en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña entre 2019 y 2023.

Perinatal mortality analysis in A Coruña's University Hospital Complex between 2019 and 2023.

Autor/a: Guillermo Villar Núñez

Titor/a: María Rosaura Leis Trabazo

Cotitor/a: Jesús Alberto Fuentes Carballal

Departamento: Ciencias Forenses, Anatomía Patolóxica, Xinecoloxía e Obstetricia e Pediatría

Área de coñecemento: Pediatría

Xuño 2024

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

A mi abuela Natalia, por ayudarme a llegar hasta aquí.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	3
ÍNDICES DE FIGURAS Y GLOSARIO DE ABREVIACIONES.....	4
ÍNDICE DE TABLAS.....	4
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	4
GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	4
RESÚMENES.....	5
RESUMEN.....	5
RESUMO.....	6
ABSTRACT.....	7
1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1. EPIDEMIOLOGÍA.....	8
1.2. CAUSAS.....	9
1.3. FACTORES DE RIESGO.....	10
1.4. EVALUACIÓN.....	11
2. OBJETIVOS.....	14
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
4. RESULTADOS.....	15
4.1. SUBGRUPO DE PACIENTES GRANDES INMADUROS (22-26 SEMANAS)..	19
4.2. SUBGRUPO DE PACIENTES FALLECIDOS A CAUSA DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETARDADO.....	21
4.3. SUBGRUPO DE PACIENTES FALLECIDOS POR INFECCIÓN.....	24
5. DISCUSIÓN.....	26
6. CONCLUSIONES.....	32
7. REFERENCIAS.....	33

ÍNDICES DE FIGURAS Y GLOSARIO DE ABREVIACIONES

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características generales de la serie de casos y por momento de muerte.....	15
Tabla 2: Tasas de mortalidad perinatal y por momentos de muerte	15
Tabla 3: Condicionantes maternos de mortalidad perinatal según momento de la muerte..	18
Tabla 4: Condicionantes maternos de MFI en función de si se conoce la causa de muerte	18
Tabla 5: Análisis de subgrupo de pacientes grandes inmaduros.....	19
Tabla 6: Análisis de subgrupos de muerte por causa CIR.	22
Tabla 7: Análisis de subgrupo de muerte por causa infección.....	24

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: causas de mortalidad fetal intraútero según las categorías del ICD de la OMS.	16
Gráfico 2: causas de mortalidad intraparto según las categorías ICD de la OMS.....	16
Gráfico 3: causas de muerte neonatal según las categorías ICD de la OMS.....	17
Gráfico 4: condicionantes maternos de mortalidad perinatal, categorías del ICD.	18
Gráfico 5: corioamnionitis clínica en grandes inmaduros.	20
Gráfico 6: momento de muerte en grandes inmaduros.....	20
Gráfico 7: rotura prematura de membranas en grandes inmaduros	21
Gráfico 8: distribución de edad materna en función de si la causa de muerte fue el CIR.....	22
Gráfico 9: frecuencia de hipertensión arterial en casos que fallecieron por CIR.....	23
Gráfico 10: frecuencia de infartos placentarios objetivados en AP en casos CIR.....	23
Gráfico 11: edad gestacional en casos que fallecieron por infección.....	24
Gráfico 12: frecuencia de MIP en casos que murieron por infección	25
Gráfico 13: frecuencia de MFI en casos que murieron por infección	25
Gráfico 14: frecuencia de corioamnionitis/villitis en AP en muerte por infección.	25

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AP: anatomía patológica. **CIE-10 (o ICD-10):** clasificación internacional de enfermedades, 10ª edición. **CHUAC:** Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. **CIR:** crecimiento intrauterino retardado. **DM:** diabetes mellitus. **DPPNI:** desprendimiento prematuro de placenta normoinsera. **EG:** edad gestacional. **FIV:** fecundación in vitro. **HTA:** hipertensión arterial. **IMC:** índice de masa corporal. **INE:** instituto nacional de estadística. **IVE:** interrupción voluntaria del embarazo. **MP:** mortalidad perinatal. **MFI:** mortalidad fetal intraútero. **MIP:** mortalidad intraparto. **MN:** mortalidad neonatal. **RPM:** rotura prematura de membranas.

RESÚMENES

RESUMEN

Introducción y objetivos: la mortalidad perinatal, que abarca muertes fetales intraútero, intraparto y neonatales, representa un desafío significativo en la atención obstétrica y neonatal. Los hospitales deben implementar protocolos rigurosos, incluyendo análisis genético, examen anatomopatológico placentario y necropsia fetal, para abordar las causas de mortalidad perinatal (especialmente la desconocida). Este estudio tiene como objetivo describir la mortalidad perinatal en un centro hospitalario entre 2019-2023 y analizar algunos subgrupos de interés para mejorar la comprensión y la atención en este campo.

Material y métodos: se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo utilizando la base de datos de mortalidad perinatal de un centro hospitalario en el período 2019-2023, con N=88. Se describieron las principales variables prenatales, del parto y neonatales, así como las variables maternas de interés. Se realizó análisis bivariante de subgrupos específicos: prematuros extremos (menos de 26 semanas), muertes por infección y muertes por crecimiento intrauterino retardado, para identificar asociaciones y patrones relevantes.

Resultados: la *tasa de mortalidad perinatal* fue de 7,57/1000 nacidos vivos, y por momento de muerte fueron 3,26/1000 nacidos vivos para la *mortalidad fetal intrauterino*, 1,53/1000 nacidos vivos para la *mortalidad intraparto* y 2,78/1000 nacidos vivos para la *mortalidad neonatal*. Se observaron diferencias significativas en los subgrupos, con asociaciones con trastornos como hipertensión o corioamnionitis y presencia de alteraciones anatomopatológicas en la placenta.

Conclusiones: los resultados destacan la importancia de implementar y aplicar protocolos efectivos para abordar la mortalidad perinatal (especialmente la causa desconocida) y mejorar la atención obstétrica y neonatal. A pesar de algunas tasas ligeramente elevadas de mortalidad, se identificaron prácticas positivas, como el alto porcentaje de necropsias realizadas. Los resultados resaltan la necesidad de un análisis anatomopatológico exhaustivo de la placenta para una mejor comprensión de las causas de mortalidad perinatal y una atención más efectiva.

Palabras clave: mortalidad perinatal, muerte fetal intraútero, muerte intraparto, muerte neonatal, análisis placentario, necropsia fetal.

RESUMO

Introdución e obxectivos: a mortalidade perinatal, que abarca as mortes fetais intraútero, intraparto e neonatais, representa un desafío significativo na atención obstétrica e neonatal. Os hospitais deben implementar protocolos rigorosos, incluíndo análise xenética, exame anatomopatolóxico placentario e necropsia fetal, para abordar as causas da mortalidade perinatal (especialmente a descoñecida). Este estudo ten como obxectivo describir a mortalidade perinatal nun centro hospitalario entre 2019-2023 e analizar algúns subgrupos de interese para mellorar a comprensión e a atención neste campo.

Material e métodos: levouse a cabo un estudo descritivo retrospectivo utilizando a base de datos de mortalidade perinatal dun centro hospitalario no período 2019-2023, con N=88. Describíronse as principais variables prenatais, do parto e neonatais, así como as variables maternas de interés. Realizouse análise bivariante de subgrupos específicos: prematuros extremos (menos de 26 semanas), mortes por infección e mortes por crecemento intrauterino retardado, para identificar asociacións e patróns relevantes.

Resultados: a *taxa de mortalidade perinatal* foi de 7,57/1000 nados vivos, e por momento de morte foron 3,26/1000 nados vivos para a *mortalidade fetal intraútero*, 1,53/1000 nados vivos para a *mortalidade intraparto* e 2,78/1000 nados vivos para a *mortalidade neonatal*. Observáronse diferenzas significativas nos subgrupos, con asociacións con trastornos como hipertensión ou corioamnionitis e presenza de alteracións anatomopatolóxicas na placenta.

Conclusións: Os resultados destacan a importancia de implementar e aplicar protocolos efectivos para abordar a mortalidade perinatal (especialmente a causa descoñecida) e mellorar a atención obstétrica e neonatal. A pesar dalgunhas taxas lixeramente elevadas de mortalidade, identificáronse prácticas positivas, como o alto porcentaxe de necropsias realizadas. Os resultados resaltan a necesidade dunha análise anatomopatolóxica exhaustiva da placenta para unha mellor comprensión das causas da mortalidade perinatal e unha atención máis efectiva.

Palabras chave: mortalidade perinatal, morte fetal intraútero, morte intraparto, morte neonatal, análise placentario, necropsia fetal.

ABSTRACT

Introduction and Objectives: Perinatal mortality, which includes intrauterine fetal deaths, intrapartum deaths, and neonatal deaths, presents a significant challenge in obstetric and neonatal care. Hospitals must implement rigorous protocols, including genetic analysis, placental anatomopathological examination, and fetal necropsy, to address the causes of perinatal mortality (especially the unknown cause). This study aims to describe perinatal mortality at a health centre between 2019-2023 and analyze some subgroups of interest to enhance understanding and care in this field.

Materials and Methods: A descriptive retrospective study was conducted using a hospital's perinatal mortality database for the period 2019-2023, with N=88. Key variables, such as prenatal, birth and neonatal data, as well as maternal variables of interest, were described. Bivariant analysis of specific subgroups: extreme preterm births (less than 26 weeks), deaths due to infection, and deaths due to fetal growth restriction, was performed to identify relevant associations and patterns.

Results: The *perinatal mortality rate* was 7.57/1000 live births, and by death moment they were 3.26/1000 live births for *intrauterine fetal mortality*, 1.53/1000 live births for *intrapartum mortality* and 2.78/1000 live births for *neonatal mortality*. Significant differences were observed in subgroups, with associations with disorders such as hypertension or chorioamnionitis and the presence of anatomopathological alterations in the placenta.

Conclusions: The results highlight the importance of implementing and applying effective protocols to address perinatal mortality (especially the unknown cause) and improve obstetric and neonatal care. Despite some slightly elevated mortality rates, positive practices were identified, such as the high percentage of necropsies performed. The results emphasize the need for exhaustive anatomopathological analysis of the placenta for a better understanding of the causes of perinatal mortality and more effective care.

Key terms: perinatal mortality, intrauterine fetal death, intrapartum death, neonatal death, placental examination, fetal necropsy.

1. INTRODUCCIÓN

La mortalidad perinatal se define como aquella que sucede en el espacio temporal que rodea al nacimiento. Resulta de la suma de la mortalidad fetal intraútero, la mortalidad intraparto y la mortalidad neonatal.

La *muerte fetal intraútero* (MFI) incluye aquellas **muertes que suceden en el periodo a partir de la semana 22 de gestación hasta el parto**. Es importante considerar que existe una alta variabilidad en las definiciones de MFI: en nuestro país generalmente se considera la muerte fetal a partir de las 26 semanas (aunque existe variabilidad autonómica) y no se incluyen las interrupciones voluntarias del embarazo. Algunos consideran la semana 28 como el inicio de la MFI, considerado en el pasado el límite de la viabilidad. Otros países tienen en cuenta el peso fetal, además de las semanas de gestación. Este trabajo seguirá la terminología más inclusiva, desde la semana 22, para la muerte fetal intraútero. (1,2)

La *muerte intraparto* (MIP) sucede **desde que comienza el trabajo de parto hasta el fin de la reanimación en la sala de partos**. (1)

Finalmente, la *muerte neonatal* (MN) es aquella que acontece **desde el nacimiento hasta el día 28 de vida** (se subdivide en neonatal precoz, desde el nacimiento hasta el 7º día; y tardía, desde el 8º hasta el 28º día). (1)

Es importante conocer cómo es la mortalidad perinatal en cada centro hospitalario, de cara a poder efectuar acciones sobre los puntos que se consideren más decisivos, ya que la distribución de los factores de riesgo puede variar enormemente dependiendo de la zona (nivel socioeconómico, etnia, enfermedades que afectan a esa población...). Para reducir la mortalidad perinatal, las estrategias deben ir enfocadas a los puntos mejorables que se identifiquen en cada momento (muerte fetal intraútero, muerte intraparto y muerte neonatal).

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

Alrededor de 4 millones de neonatos fallecen cada año. El 99% de estas muertes suceden en países de bajo o medio nivel socioeconómico. (3) Similarmente, de los aproximadamente 2,65 millones de muertes fetales que suceden por año, el 98% se dan en países de bajo o medio nivel socioeconómico. (4)

En países de nuestro entorno, los números son mucho menores. En España, la tasa de muerte perinatal en el año 2022 fue de **4,08 defunciones por cada 1000 nacimientos** (2,96 en Galicia). (5) En cuanto a la muerte fetal tardía (mortalidad intraútero), la tasa fue de **2,82 defunciones por cada 1000 nacidos**. (6) La tasa de mortalidad neonatal en nuestro país ese mismo año fue de **1,74 defunciones por cada 1000 nacidos vivos** (0,76 en Galicia). (7) En este caso, la suma no da exactamente el número esperado, ya que el INE no incluye la mortalidad neonatal tardía dentro de la mortalidad perinatal. Además, se ha estimado que en España existe una infranotificación importante en los datos de mortalidad perinatal, especialmente en aquellos relativos a las muertes fetales intraútero. (8)

Un estudio realizado en Canadá concluyó que el diagnóstico prenatal de posibles patologías que resultarían mortales (y la consecuente interrupción de los embarazos afectados) ha causado un importante descenso en la muerte infantil debido a malformaciones congénitas. (9) Cabe pensar, por lo tanto, que potenciar el seguimiento prenatal del embarazo, para el diagnóstico precoz de patologías de cara a tomar decisiones que mejoren el pronóstico (si es posible) es una acción importante de cara a reducir la mortalidad perinatal.

1.2. CAUSAS

Existen múltiples causas que pueden provocar una muerte perinatal: síndromes genéticos, malformativos, infecciosos, trastornos placentarios, traumatismos...

Debido al amplio número de clasificaciones existentes, que dificultaban en gran medida las comparaciones entre centros y países, en el año 2016 la OMS publicó el sistema de clasificación **ICD-PM**, que definen las causas de mortalidad perinatal basadas en los códigos ICD-10 (o CIE-10: clasificación internacional de enfermedades, 10ª edición). Así, en función de si la muerte es fetal intraútero (o anteparto), se asigna la letra **A**; si es intraparto se asigna la letra **I** y si es neonatal se asigna la letra **N**. Dentro de cada una de estas categorías, se clasifican en distintas causas. Estas causas son las que se utilizarán en la exposición de los resultados, con información más específica en las causas más prevalentes: (10)

Muerte intraútero: **A1** (malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas), **A2** (infección), **A3** (evento agudo anteparto), **A4** (otros trastornos conocidos anteparto), **A5** (trastornos relacionados con el crecimiento fetal) y **A6** (muerte anteparto de causa desconocida).

Muerte intraparto: **I1** (malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas), **I2** (traumatismo obstétrico), **I3** (evento agudo intraparto), **I4** (infección), **I5** (otros trastornos conocidos intraparto), **I6** (trastornos relacionados con el crecimiento fetal), **I7** (muerte intraparto de causa desconocida).

Muerte neonatal: **N1** (malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas), **N2** (trastornos relacionados con el crecimiento fetal), **N3** (trauma obstétrico), **N4** (complicaciones de eventos intraparto), **N5** (convulsiones y trastornos del estado cerebral), **N6** (infección), **N7** (trastornos respiratorios y cardiovasculares), **N8** (otros trastornos neonatales), **N9** (bajo peso y prematuridad), **N10** (misceláneo), **N11** (muerte neonatal de causa desconocida).

La última causa en cada momento de muerte es la causa desconocida, siendo además un porcentaje elevado de la mortalidad perinatal. Como apoyo al diagnóstico, especialmente al de causa desconocida, la clasificación ICD-PM también incluye una categoría para codificar los trastornos maternos relacionados con la muerte perinatal, con la letra **M**: **M1** (complicaciones de placenta, cordón y membranas), **M2** (complicaciones maternas del embarazo), **M3** (otras complicaciones de trabajo de parto y parto), **M4** (condicionantes maternos médicos o quirúrgicos), **M5** (no condicionantes maternos). Además, pueden servir para encontrar más factores modificables que puedan influir sobre la mortalidad, pudiendo actuar sobre ellos.

De modo orientativo, a pesar de utilizar otro sistema de clasificación (recordemos la alta variabilidad que existe en las definiciones y clasificaciones respecto a la muerte perinatal), se exponen las causas más frecuentes de cada uno de los tres momentos en los que se divide la muerte perinatal en un país comparable a nuestro entorno. Es importante establecer la comparación con países de nivel socioeconómico similar al nuestro, porque en zonas en vías de desarrollo tanto la incidencia (extremadamente superior) como las causas presentan diferencias bastante grandes:

- Mortalidad intraútero: en Estados Unidos entre 2018 y 2020, las 5 principales causas asignadas fueron: **causa no especificada** (31,1%); **complicaciones de la placenta, cordón y membranas** (25,1%); **complicaciones maternas** (12,7%); **malformaciones congénitas** (10,5%) y **enfermedades maternas no asociadas al embarazo** (10,5%). El 10,2% restante se reparte entre el resto de las causas. El orden de las causas variaba según etnia, edad materna, etc. (11)

Las malformaciones congénitas se encuentran en hasta un 20% de las muertes fetales, con o sin anomalías cromosómicas. El pronóstico del embarazo difiere significativamente dependiendo del tipo de anomalía congénita, lo que puede guiar las decisiones en el embarazo una vez que se diagnostica. (12)

- Mortalidad intraparto: las principales causas son las **complicaciones de la placenta, cordón y membranas** (30,5%), **malformaciones congénitas** (27,8%), **causa no especificada** (11,8%), **complicaciones maternas del embarazo** (9,6%) y los **problemas médicos y quirúrgicos maternos** (8,8%). (13)
- Mortalidad neonatal: al contrario que a nivel global, en países de nuestro entorno es el principal contribuyente de la mortalidad infantil. Las principales causas son las **malformaciones congénitas**; el **parto pretérmino y bajo peso al nacer** y las **complicaciones maternas del embarazo**. (14)

Se puede observar que, especialmente en la muerte intraútero, la **muerte de causa desconocida es muy frecuente**. Una de las razones para estudiar la mortalidad perinatal es reducir al máximo posible el número de diagnósticos de causa desconocida, para poder comprender a qué se deben y tratar de reducirlas actuando sobre ellas.

1.3. FACTORES DE RIESGO

- **Etnia**: la mortalidad infantil en nacidos de raza negra es más de 2 veces mayor que en nacidos de raza blanca (14). El riesgo de muerte fetal sigue una relación similar, siendo especialmente alto en etapas tempranas (20-23 semanas). (15)
- **Edad gestacional**: la tasa de mortalidad infantil es mayor en niños que nacen postérmino (>42 semanas; 3,98 por cada 1000 nacidos vivos) que en aquellos que nacen a término (<42 semanas; 1,51 por cada 1000 nacidos vivos). Comparando la inducción del parto a las 39 semanas contra el manejo expectante, la inducción está asociada con un riesgo relativo de 0,27 en cuanto a la mortalidad. (14,16) Asimismo, la **prematuridad** es también un factor de riesgo importante para la mortalidad neonatal: a pesar de representar el 2% de los nacimientos en Estados Unidos, los partos antes de la semana 32 contribuyen 1/3 de la mortalidad infantil.

De estas muertes, la gran mayoría suceden en el primer día de vida, y menos del 10% suceden en el período posneonatal. (17)

- **Restricción de crecimiento intrauterino:** es uno de los factores de riesgo más importante. El riesgo de muerte fetal es mucho mayor cuando no se diagnostica de forma prenatal. Hoy en día la introducción del Doppler ha reducido de manera importante la mortalidad por esta causa. (18)
- **Edad materna** en los límites de la edad reproductiva (menor de 15 años o mayor de 35). (19)
- **Gestaciones múltiples.** (19)
- **Nuliparidad:** tienen además mayor riesgo de mortalidad intraparto. (13,19)
- **Muerte fetal previa.** (19)
- **Problemas de salud maternos:** obesidad, diabetes preexistente, hipertensión crónica, trombofilias adquiridas (síndrome antifosfolípido) ... (19)
- **Consumo de tóxicos:**
 - o El riesgo de muerte fetal, muerte neonatal y muerte perinatal aumentan de forma proporcional a la cantidad de tabaco fumado por la madre. La mortalidad neonatal también aumenta con el tabaquismo pasivo. (19–21)
 - o El alcohol también aumenta el riesgo de muerte fetal, y se ha encontrado que la exposición dual con el tabaco incrementa el riesgo de forma significativa. (19,22)
 - o El uso de cannabis durante el embarazo también se asocia a un aumento en el riesgo de muerte fetal. (21)

No todos estos factores de riesgo son **modificables**, pero algunos sí lo son: es importante conseguir que las madres cesen los hábitos tóxicos y sigan las indicaciones para reducir su riesgo de desarrollar enfermedades como la obesidad, la diabetes, la HTA; o bien que en caso de padecerlas su control sea óptimo. Esto se añade a lo ya descrito acerca de la inducción del parto para evitar ir más allá de la semana 39.

Si bien en algunos de los casos la muerte se clasifica como no explicada porque no se halla la causa que resulta en la muerte fetal, sí se han encontrado diversos factores de riesgo estadísticamente significativos: obesidad previa, peso elevado para la edad gestacional, número reducido de visitas de seguimiento, primíparas/múltiparas (por encima de 3), bajo nivel socioeconómico y circulares al cuello. (23)

1.4. EVALUACIÓN

Ante una muerte perinatal, los hospitales deben tener protocolos establecidos para intentar encontrar la causa y poder confortar a los padres tanto ayudándoles a poner una explicación a un hecho traumático como proporcionándoles un pronóstico de cara a futuras gestaciones. Nuestro centro dispone de dos protocolos, uno de muerte fetal (para determinar los estudios que hay que realizar ante una muerte intraútero o intraparto), y otro de duelo perinatal, tratando las acciones a realizar con las familias.

En el caso de la muerte intraútero, el diagnóstico dependerá de las características clínicas de cada caso. En todos los casos se deberá realizar una **historia clínica** en profundidad acerca de las circunstancias que rodearon a la muerte (como y cuando se identificó la muerte, en qué estado estaba la madre, historia clínica y obstétrica de la madre, historia

del embarazo actual y posibles complicaciones, fármacos y tóxicos, factores de riesgo asociados...) y realizar un **estudio necrópsico** (evaluar anormalidades, trastornos del desarrollo, anomalías morfológicas, signos de infección...), examinación macroscópica y microscópica de la **placenta** (en nuestro centro se hace en todos los casos de muerte fetal intraútero), **evaluación molecular/citogenética** (mediante cariotipo o *microarray*) y evaluación de **hemorragia fetomaterna**. (24)

Es posible que los padres no concedan el consentimiento para la autopsia fetal. En este caso, se han descrito en la literatura (no forman parte del protocolo de nuestro hospital, por el momento) diversas **alternativas** que se les pueden proporcionar, que, si bien tienen menor rentabilidad diagnóstica, pueden establecer el diagnóstico en algunos casos: (24)

- Resonancia magnética nuclear post mortem: algunos centros la realizan, y hay estudios que han descrito que es aceptada por prácticamente la totalidad de las familias. Tiene cierta rentabilidad diagnóstica, menor que la autopsia tradicional, que será preferible si existe consentimiento. (25,26)
- Autopsia mínimamente invasiva: combina pruebas de imagen (resonancia magnética post mortem) con toma de muestras histológica mediante métodos menos invasivos (toma percutánea o laparoscópica).
- Inspección limitada externa: se evalúan las anormalidades utilizando fotografías de cuerpo entero, cara, extremidades...

Existen algunos casos donde la sospecha clínica puede dirigir hacia investigaciones adicionales que pueden ser útiles para llegar al diagnóstico: estudio de trombofilia, síndrome antifosfolípido, colestasis intrahepática del embarazo, infecciones... (24)

Merece también atención la evaluación genética: en un estudio reciente, hubo un 21% de casos donde la autopsia genómica resultó en un diagnóstico que la autopsia tradicional no fue capaz de hallar. Además, varias familias utilizaron los hallazgos genómicos para planificación reproductiva. La disponibilidad de análisis es cada vez mayor, y la expectativa es que lo siga siendo, con paneles genéticos para buscar causas en el caso de que no se llegue a un diagnóstico clínico, por lo que es importante tener un buen protocolo en funcionamiento para seleccionar bien en qué pacientes se debe realizar este estudio. (27)

La literatura es más escasa en el caso de las muertes neonatales (en las que también la causa tiende a ser más obvia y la investigación guiada por la clínica).

En nuestro hospital, el protocolo, que ha sido sujeto a múltiples cambios para mejorar en los últimos años, es homologable al de los principales centros de referencia en mortalidad perinatal. Resumidamente, incluye lo siguiente: (28)

- Diagnóstico mediante ecografía Doppler 2D e información a la pareja de forma empática, inmediata y donde puedan reaccionar en privado.
- El ingreso se realizará en la planta de ginecología (no en la planta de puerperio), y se informará de los beneficios de hacer un estudio sistemático amplio para determinar las causas y esclarecer las posibles implicaciones en futuros embarazo:
 - o Historia clínica materna.
 - o Laboratorio en función del momento de la muerte y de la historia médica y obstétrica:

- Hemograma, coagulación y bioquímica con función hepática.
- Citometría de flujo con envío de muestra a un centro externo. Ya no se realiza el test de Kleihauer-Betker.
- Tóxicos en orina.
- Serología de parvovirus B19, CMV, toxoplasma. En ciertos casos (historia de ITS, zonas de alta prevalencia, no determinación previa), determinación de sífilis, rubeola, HB, HC y VIH; así como serologías específicas de zonas endémicas en caso de estancia reciente.
- Estudios microbiológicos si: fiebre materna, síntomas gripales, flujo purulento o maloliente, RPM prolongada.
- Niveles de glucosa y hemoglobina glicosilada (mujeres en las que no se evaluó la diabetes gestacional o en diabéticas, tanto pregestacionales como gestacionales.
- Coombs indirecto.
- Estudio de trombofilias (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas, anti beta2 glicoproteína I) en casos de antecedentes de enfermedad tromboembólica, peso neonatal/placentario inferior a P10, DPPNI o preeclampsia precoz.
- Estudio ecográfico: ecografía morfológica para determinar la biometría fetal, descartar anomalías, valorar líquido y placenta y realización de estudio genético si no se hizo previamente.
- Estudio genético: se aconseja hacerlo lo antes posible en líquido amniótico, independientemente del momento de finalización de la gestación. En el caso de la MFI se realiza también con muestras obtenidas del feto fallecido.
- Parto: en principio el manejo es activo lo antes posible tras el diagnóstico, pero si no existen problemas médicos maternos serios no se debe presionar a los padres a tomar ninguna decisión, ya que lleva tiempo aceptar por completo la muerte del bebé. Será posible el manejo expectante en pacientes que lo deseen y cumplan los siguientes criterios: bolsa íntegra, ausencia de datos de corioamnionitis, ausencia de datos de preeclampsia, ausencia de desprendimiento de placenta y no evidencia de sepsis ni coagulación intravascular diseminada.
- Estudio placentario: se realiza en todos los casos por parte del servicio de Anatomía Patológica del hospital.
- Estudio necrópsico: se ofrece a todas las familias, y se realiza siempre que haya consentimiento por parte de ellas. Forma, junto al estudio placentario, el **gold standard** en el diagnóstico.

2. OBJETIVOS

Realización de un estudio descriptivo de la mortalidad perinatal en este hospital recogida en la base de datos por el Comité de muerte perinatal del CHUAC: tasa de mortalidad perinatal (y tasas que la componen: mortalidad fetal intraútero, mortalidad fetal intraparto, mortalidad neonatal). Descripción de las causas observadas para cada tipo de muerte en la cohorte. Características maternas encontradas en cada tipo de muerte (uso de tóxicos, patologías, edad, IMC, etc.).

Se realizará también un análisis bivariante de múltiples variables consideradas de interés en función de tres subgrupos que tienen especial relevancia en la muerte perinatal: la inmadurez extrema, el crecimiento intrauterino retardado y la muerte por infección.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la introducción, se realizó una búsqueda bibliográfica en la principal base de datos de literatura médica (MEDLINE) para hacer una revisión bibliográfica acerca del tema, que permite la comprensión de los resultados, así como la definición de objetivos para el estudio descriptivo y el análisis por subgrupos.

La redacción y maquetación del trabajo y de la presentación se realizó mediante el uso de distintos programas de la suite Office (Word, PowerPoint).

El apartado de resultados fue elaborado con ayuda del programa SPSS (versión 27), utilizando la base de datos recogida por el Comité de Mortalidad Perinatal del CHUAC. Con este programa se obtuvieron los datos presentados en las tablas, mediante estadísticos descriptivos para cada variable, y segmentando la base de datos en función de ciertas variables. El análisis bivariante por subgrupos fue realizado también con este trabajo, segmentando la base de datos en función del subgrupo de interés y aplicando la T de Student para muestras independientes (en el caso de variables numéricas, como la edad materna o el IMC) y la Chi-Cuadrado de Pearson (cuando se compararon proporciones de variables categóricas).

Las citas y referencias bibliográficas se apoyaron en el programa Mendeley Reference Manager, utilizando el estilo Vancouver.

Los datos recogidos para este trabajo forman parte de la base de datos de mortalidad perinatal del Complejo Hospitalario de A Coruña. La información recogida para la base de datos forma parte de la línea de investigación perinatal aprobada por el Comité de Ética de la investigación de A Coruña-Ferrol.

4. RESULTADOS

En la tabla 1 se exponen las características generales de la serie de casos.

	TOTAL: 88	MFI: 41	MIP: 18	MN: 29
Edad materna	34±6	33±5	35±6	34±6
IMC materno	26±6	25,2±3,5	27,7±8,9	26,5±6
Gestación	2±1 (0-8)	2±1 (0-5)	2±2 (0-8)	2±1 (0-5)
Fumadora	26 (29,5%)	16(39%)	7(39%)	3(10,3%)
FIV	10 (11,4%)	7 (14,9%)	2 (11,1%)	5 (17,2%)
Peso	1157±1090	1571±1020	1006±893	1770±1200
DM gestacional	6 (6,8%)	4 (9,7%)	0	2 (7,4%)
EG	208±43	211±43	184±40	218±42
Corioamnionitis	11 (12,5%)	9 (19,1%)	4 (22,2%)	5 (17,2%)
HT en esta gestación	13 (14,8%)	7 (17,1%)	3 (16,7%)	3 (10,3%)
Control gest.	78 (88,6%)	33 (80,5%)	17 (94,4%)	28 (96,6%)
Necropsia	54 (61,4%)	29 (70,7%)	8 (44,4%)	17 (58,6%)
Sexo (femenino)	38 (43,2%)	14 (34,1%)	5 (27,8%)	19 (65,5%)
Gemelar	10 (11,4%)	3 (7,3%)	4 (22,3%)	3 (10,3%)
RPM	20 (22,7%)	5 (12,2%)	12 (17,1%)	7 (24,1%)

Tabla 1: Características generales de la serie de casos y por momento de muerte. Control gest: embarazo controlado. DM: diabetes mellitus. EG: edad gestacional (días). FIV: fecundación in vitro. HT: hipertensión. IMC: índice de masa corporal. MFI: muerte fetal intraútero. MIP: muerte intraparto. MN: muerte neonatal. RPM: rotura prematura de membranas.

La tabla 2 muestra las tasas (absolutas y relativas, en proporción por cada mil nacidos) de mortalidad perinatal (total y dividida entre intraútero, intraparto y neonatal) del periodo a estudiar (y segmentadas por año). Se muestran también las tasas excluyendo las IVEs.

	2019-2023	2019-2023 (excl. IVEs)	2023	2022	2021	2020	2019
MP	88 (8,42)	81 (7,57)	18 (8,43)	12 (5,81)	24 (11,83)	20 (9,86)	14 (6,42)
MFI	41 (3,93)	34 (3,26)	7 (3,27)	6 (2,90)	12 (5,92)	10 (4,93)	6 (2,75)
MIP	18 (1,72)	16 (1,53)	3 (1,4)	2 (0,97)	7 (3,45)	3 (1,48)	3 (1,37)
MN	29 (2,78)	29 (2,78)	8 (3,75)	4 (1,94)	5 (2,47)	7 (3,45)	5 (2,29)

Tabla 2: Mortalidad intraútero (MFI), intraparto (MIP), neonatal (MN) y perinatal (MP) del periodo global de 5 años incluyendo y excluyendo las IVEs (interrupciones voluntarias del embarazo) y segmentadas por año. En paréntesis, tasa por cada 1000 nacidos vivos en ese periodo.

El Gráfico 1 representa las causas (acorde a las categorías del ICD) de mortalidad fetal intraútero en la serie de casos.

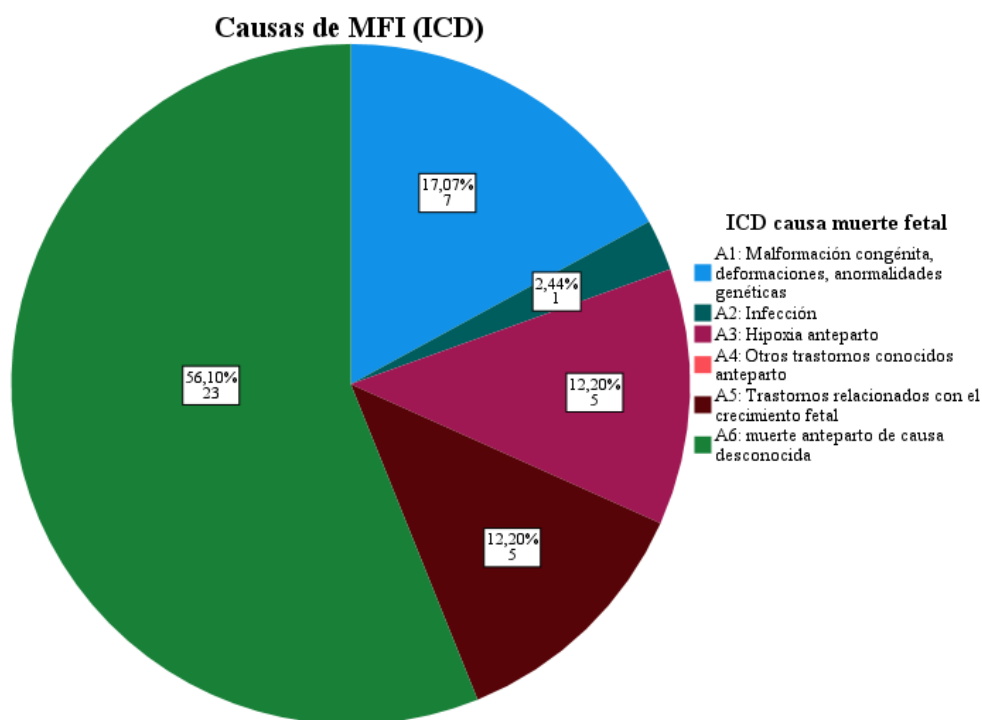


Gráfico 1: distribución de las causas de mortalidad fetal intraútero según las categorías del ICD de la OMS.

El Gráfico 2 muestra las causas de mortalidad intraparto de nuestra serie de casos.

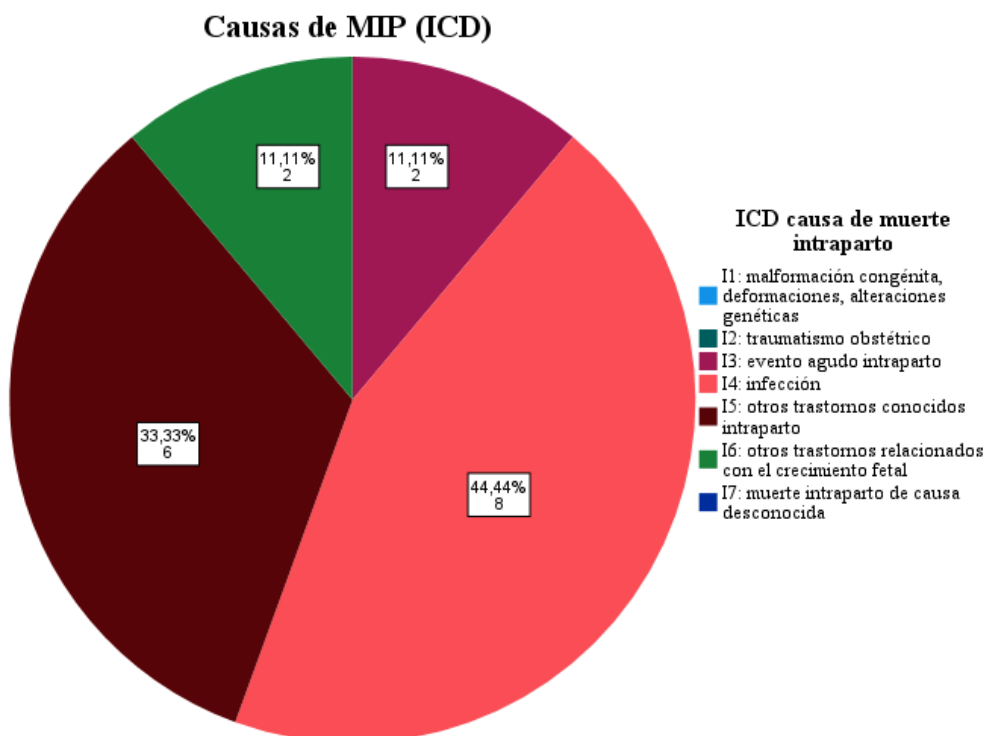


Gráfico 2: distribución de las causas de mortalidad intraparto según las categorías ICD de la OMS.

Además, ahondando un poco más en la causa “otros trastornos conocidos intraparto”, de estos 6 pacientes 3 eran grandes inmaduros y 2 presentaron hallazgos de corioamnionitis en el análisis anatomopatológico de la placenta.

El gráfico 3 enseña las causas de mortalidad neonatal de la serie de casos.

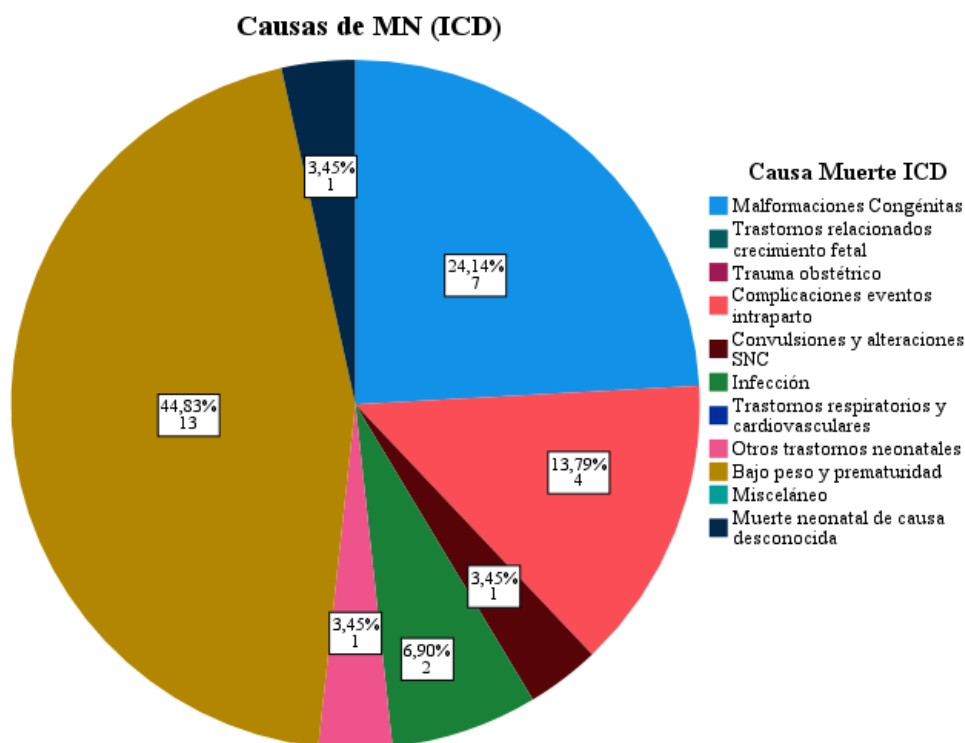


Gráfico 3: distribución de las causas de muerte neonatal según las categorías ICD de la OMS.

En cuanto a la causa “bajo peso y prematuridad”, que supone el 44,8% de los pacientes, podemos concretar más: 6 fueron partos pretérmino de grandes inmaduros (<26 semanas) que fallecieron por fracaso respiratorio grave, 3 fallecieron por shock séptico, 3 por hemorragia intraventricular grave y uno por sepsis/enterocolitis necrotizante. En 6 de los 13 fallecidos por la causa “bajo peso y prematuridad” se realizó una adecuación del esfuerzo terapéutico.

El gráfico 4 expone los condicionantes maternos que pudieron estar en relación con la muerte perinatal.

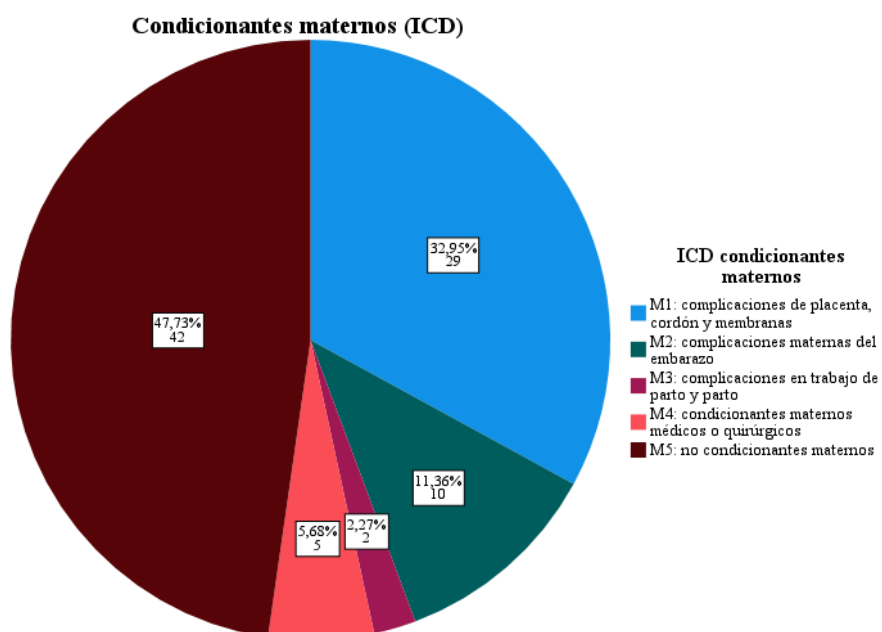


Gráfico 4: condicionantes maternos de mortalidad perinatal, de acuerdo a las categorías del ICD.

La tabla 3 segmenta los condicionantes maternos en función del tipo de muerte.

	MFI	MIP	MN
M1: complicaciones de placenta, cordón y membranas	12 (29,3%)	6 (33,3%)	11 (37,9%)
M2: complicaciones maternas del embarazo	5 (12,2%)	5 (27,8%)	0 (0%)
M3: complicaciones en trabajo de parto y parto	0 (0%)	1 (5,6%)	1 (3,4%)
M4: condicionantes maternos médicos o quirúrgicos	2 (4,9%)	2 (11,1%)	1 (3,4%)
M5: no condicionantes maternos	22 (53,7%)	4 (22,2%)	16 (55,2%)

Tabla 3: condicionantes maternos de mortalidad perinatal según momento de la muerte.

La tabla 4 compara los condicionantes maternos de muertes intraútero en función de si la causa de la muerte era desconocida o no.

Mortalidad fetal intraútero	Causa conocida	Causa desconocida
M1: complicaciones de placenta, cordón y membranas	8 (44%)	4 (17,4%)
M2: complicaciones maternas del embarazo	1 (5,6%)	4 (17,4%)
M3: complicaciones en trabajo de parto y parto	0 (0%)	0 (0%)
M4: condicionantes maternos médicos o quirúrgicos	0 (0%)	2 (8,7%)
M5: no condicionantes maternos	9 (50%)	13 (56,5%)

Tabla 4: condicionantes maternos de MFI en función de si se conoce la causa de muerte.

4.1. SUBGRUPO DE PACIENTES GRANDES INMADUROS (22-26 SEMANAS)

En la tabla 5 observamos las características generales de la muestra, así como las de los subgrupos a estudio: grandes inmaduros (fallecidos entre la semana 22 y 26 de la gestación) y no grandes inmaduros (fallecidos a partir de la semana 26 de la gestación). Se realiza análisis bivalente en algunas variables consideradas de interés.

	TOTAL: 88	No gran inmaduro (58)	Gran inmaduro (30)	Valor de p
Edad materna	34±6	34±6	35±5	0,225*
IMC	26±6	26±5	27±7	0,420*
Sexo femenino	38 (43,2%)	28 (48,3%)	10 (33,3%)	0,274**
Fumadora	26 (29,5%)	15 (26,3%)	11 (36,6%)	0,316**
FIV	10 (11,4%)	6 (10,6%)	4 (13,4%)	0,696**
DM gestacional	5 (5,7%)	5 (5,7%)	0 (0%)	
HT en esta gestación	13 (14,8%)	10 (17,2%)	3 (10%)	
IVE	9 (10,2%)	1/58 (1,7%)	8/30 (26,6%)	
Corioamnionitis clínica	11 (12,5%)	4 (6,9%)	7 (23,3%)	0,03**
MFI	41 (46,6%)	29 (50%)	12 (40%)	0,334**
MIP	18 (20,5%)	6 (10,3%)	12 (40%)	<0,001**
MN	29 (33,0%)	23 (39,6%)	6 (20%)	0,078**
RPM	20 (22,7%)	8 (13,8%)	12 (40%)	0,006**
Causa infección	15 (17%)	7 (12,3%)	8 (26,7%)	0,091**
MFI de causa desconocida	23 (26,1%)	19 (33,3%)	4 (13,3%)	0,059**

*Tabla 5: Características generales y de los subgrupos a estudio (grandes inmaduros y no grandes inmaduros) y análisis bivalente (*Prueba T de Student. **Prueba Chi-cuadrado de Pearson). En negrita, resultados estadísticamente significativos (p<0,05). DM gestacional: diabetes mellitus gestacional. FIV: fecundación in vitro. IMC: índice de masa corporal. IVE: interrupción voluntaria del embarazo. HT: hipertensión arterial. MFI: muerte fetal intraútero. MIP: muerte intraparto. MN: muerte neonatal. RPM: rotura prematura de membranas.*

El gráfico 5 ilustra la comparación del número de casos de corioamnionitis en grandes inmaduros y en pacientes no grandes inmaduros.

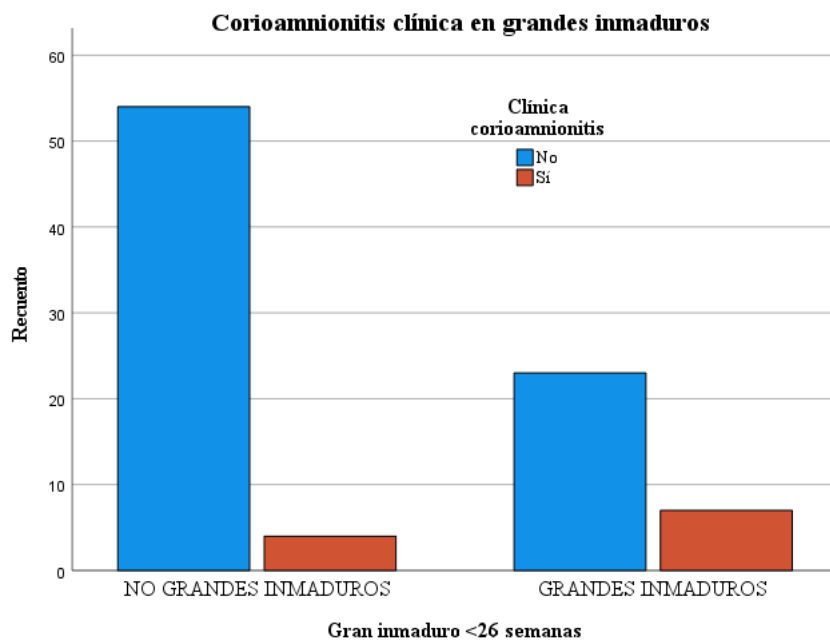


Gráfico 5: diagrama de barras agrupadas comparando la frecuencia de corioamnionitis clínica en grandes inmaduros y en no grandes inmaduros.

El gráfico 6 muestra un diagrama de barras de la frecuencia de muerte intraparto en función de la presencia de gran inmadurez.

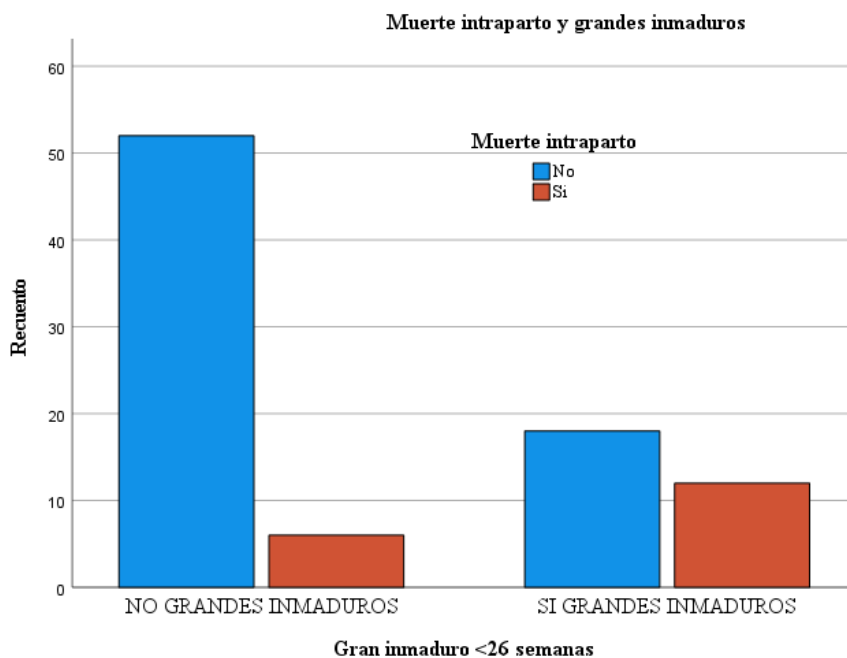


Gráfico 6: diagrama de barras agrupadas comparando el momento de muerte en grandes inmaduros y en no grandes inmaduros.

El gráfico 7 representa la frecuencia de rotura prematura de membranas en grandes inmaduros y en no grandes inmaduros.

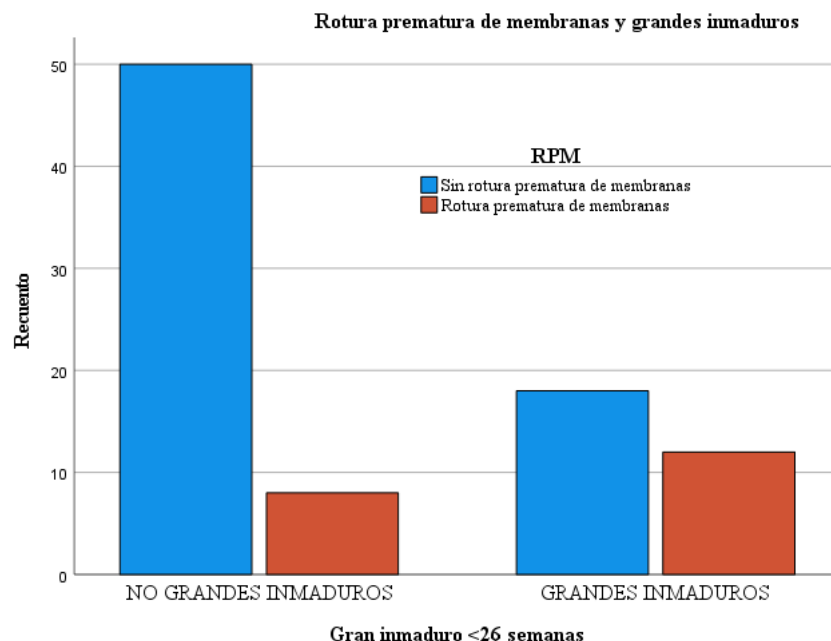


Gráfico 7: diagrama de barras agrupadas comparando la frecuencia de rotura prematura de membranas en grandes inmaduros y en no grandes inmaduros.

4.2. SUBGRUPO DE PACIENTES FALLECIDOS A CAUSA DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETARDADO

La tabla 6 muestra las características generales y del subgrupo de pacientes fallecidos por causa CIR (crecimiento intrauterino retardado) comparándolas con aquellas muertes que no fueron CIR.

	TOTAL: 88	Causa no CIR (77)	Causa CIR (11)	Valor de p
Edad materna	34±6	34 ± 6	36 ± 8	0,168*
IMC	26±6	26±6	27±7	0,693*
Sexo (femenino)	38 (43,2%)	35 (45,5%)	3 (27,3%)	0,360**
Fumadora	26 (29,5%)	23 (29,9%)	3 (27,3%)	0,860**
MFI	41 (46,6%)	36 (46,8%)	5 (45,5%)	0,936**
MIP	18 (20,5%)	15 (19,5%)	3 (27,3%)	0,549**
MN	29 (33,0%)	26 (33,8%)	3 (27,3%)	0,668**
CIR previo	5 (5,7%)	5 (6,5%)	0 (0%)	0,384**
Edad gestacional	208±43	210±45	193±17	0,225*
DM gestacional	5 (5,7%)	4 (5,2%)	1 (9,1%)	0,628**
FIV	10 (11,4%)	7 (9,1%)	3 (27,3%)	0,076**
HT en esta gestación	13 (14,8%)	6 (7,8%)	7 (63,6%)	<0,001**

Infarto placentario	13/63 (20,6%)	5/53 (9,4%)	8/10 (80%)	<0,001**
Edad >40 años	16 (18,2%)	12 (15,6%)	4 (36,4%)	0,095**

Tabla 6: Características generales y de los subgrupos a estudio (causa CIR y NO CIR) y análisis bivariable (*Prueba T de Student. **Prueba Chi-cuadrado de Pearson). En negrita, resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$). CIR: crecimiento intrauterino retardado. DM gestacional: diabetes mellitus gestacional. FIV: fecundación in vitro. IMC: índice de masa corporal. HT: hipertensión arterial. MFI: muerte fetal intraútero. MIP: muerte intraparto. MN: muerte neonatal.

El gráfico 8 muestra las distribuciones de la edad materna en aquellos casos en los que la causa de muerte fue el CIR y en los que no.

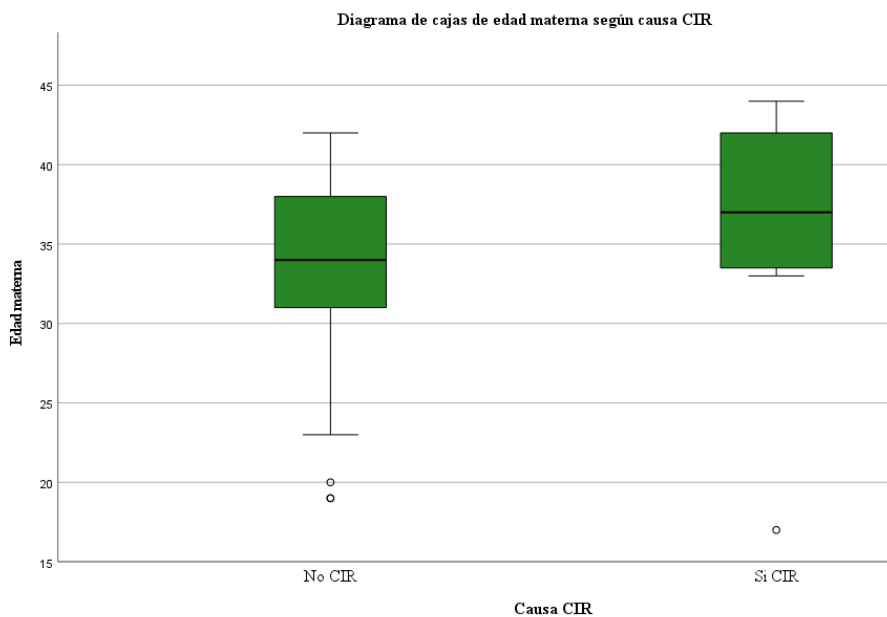


Gráfico 8: diagrama de cajas comparando la distribución de edad materna en función de si la causa de muerte fue el CIR o no.

El gráfico 9 ilustra las frecuencias de hipertensión materna en la gestación actual en aquellos casos que fallecieron por CIR y en los que no.

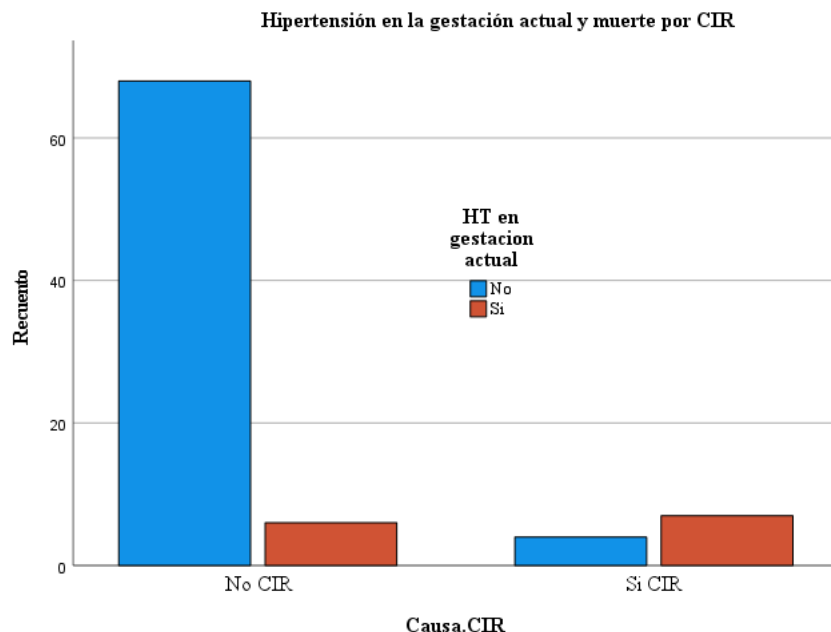


Gráfico 9: gráfico de barras agrupadas que compara la frecuencia de hipertensión arterial en las madres de casos que fallecieron por CIR y en los que fallecieron por otra causa.

El gráfico 10 representa las frecuencias de infartos placentarios como hallazgos anatomopatológicos en casos que fallecieron por CIR y en los que no.

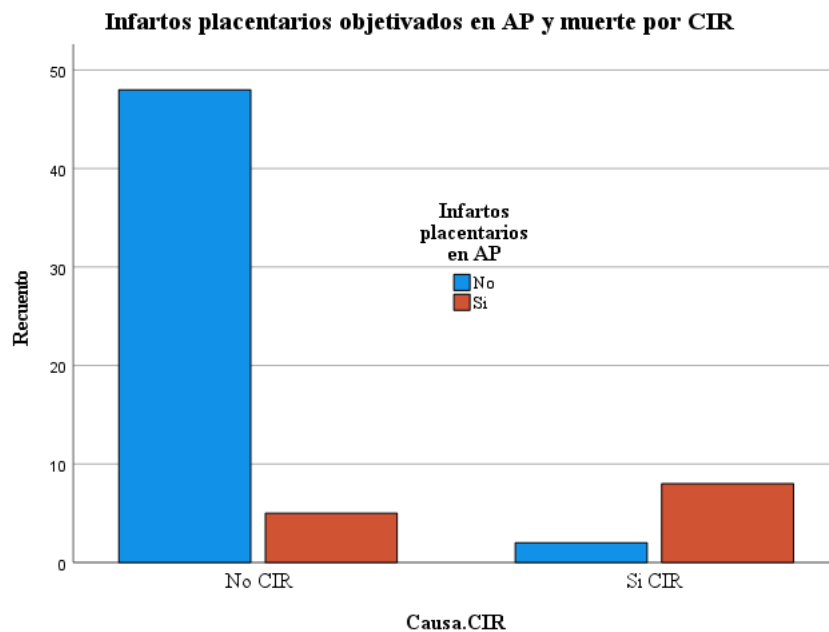


Gráfico 10: diagrama de barras agrupadas que compara la frecuencia de infartos placentarios objetivados en la examinación anatomopatológica de la placenta de los casos que fallecieron por CIR y en los que fallecieron por otra causa.

4.3. SUBGRUPO DE PACIENTES FALLECIDOS POR INFECCIÓN

En la tabla 7 se exponen las características generales de la muestra, así como las del subgrupo “muerte por infección” y por causa no infecciosa.

	TOTAL: 88	No infección (73)	Infección (15)	Valor de p
Edad materna	34±6	34±6	35±6	0,507*
Edad gestacional	208±43	212±44	189±37	0,066*
Sexo (femenino)	38 (43,2%)	31 (42,5%)	7 (46,7%)	0,053**
IMC	26±6	26±6	27±7	0,717*
MFI	41 (46,6%)	40 (54,8%)	1 (6,7%)	<0,001**
MIP	18 (20,5%)	10 (13,7%)	8 (53,3%)	<0,001**
MN	29 (33,0%)	23 (31,5%)	6 (40%)	0,524**
AP corioamnionitis	12/63 (19%)	5/53 (9,4%)	7/10 (70%)	<0,001**
Clínica corioamnionitis	11 (12,5%)	5 (6,8%)	6 (40%)	<0,001**
HT en esta gestación	13 (14,8%)	13 (17,8%)	0 (0%)	0,082**
DM gestacional	5 (5,7%)	5 (6,8%)	0 (0%)	0,306**
Gran inmaduro (<26 semanas)	30 (34,1%)	22 (30,1%)	8 (53,3%)	0,084**

Tabla 7: Características generales y de los subgrupos a estudio (causa infección y no infección) y análisis bivalente (*Prueba T de Student. **Prueba Chi-cuadrado de Pearson). En negrita, resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$). AP: anatomía patológica de la placenta. DM: diabetes mellitus. HT: hipertensión IMC: índice de masa corporal. MFI: mortalidad fetal intraútero. MIP: mortalidad intraparto. MN: mortalidad neonatal.

El gráfico 11 muestra las diferencias observadas en la distribución de la edad gestacional en el subgrupo de muerte por infección con respecto a los casos que fallecieron por otra causa.

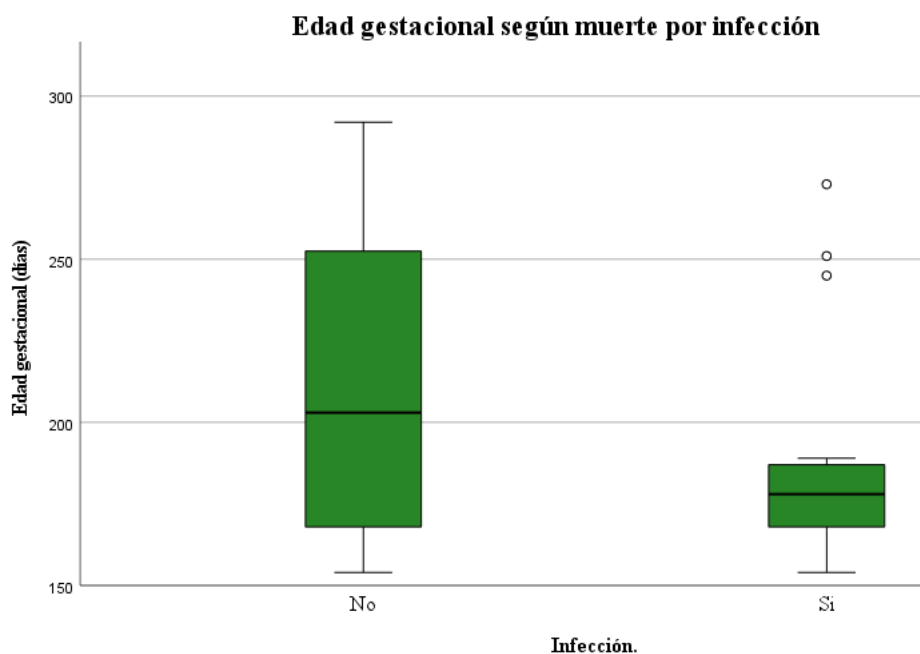


Gráfico 11: diagrama de cajas de la edad gestacional en función del subgrupo "muerte por infección" o no.

El gráfico 12 muestra, según si la muerte fue por infección o por otra causa, cuántas fueron intraútero. De la misma forma, el gráfico 13 compara en este caso la muerte intraparto en función de la causa “infección”.

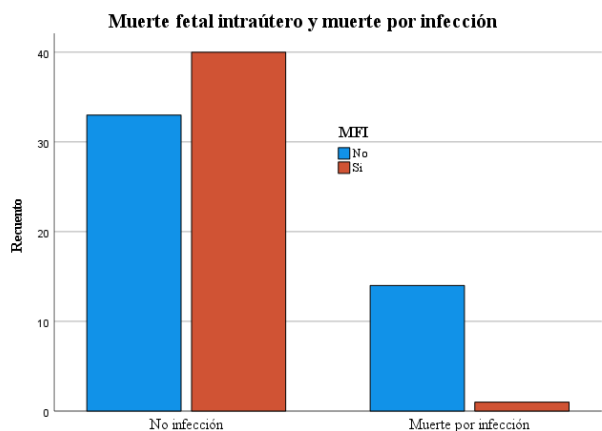


Gráfico 13: diagrama de barras agrupadas que compara la frecuencia de MFI en aquellos casos que murieron por infección y en los que murieron por otra causa.

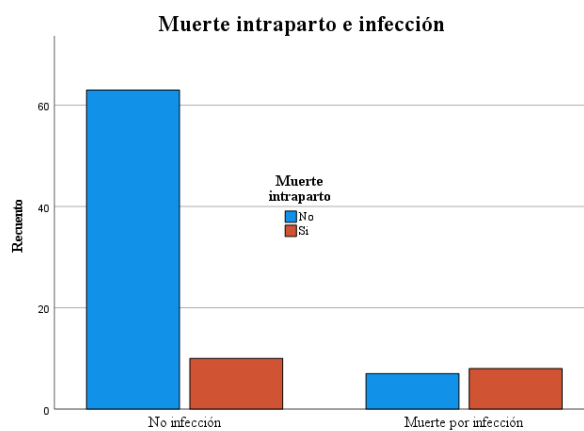


Gráfico 12: diagrama de barras agrupadas que compara la frecuencia de MIP en aquellos casos que murieron por infección y en los que murieron por otra causa.

El gráfico 14 muestra las diferencias en la presencia de signos de corioamnionitis o villitis en la examinación anatomopatológica de la placenta en los casos que murieron por infección y en los que murieron debido a otras causas.

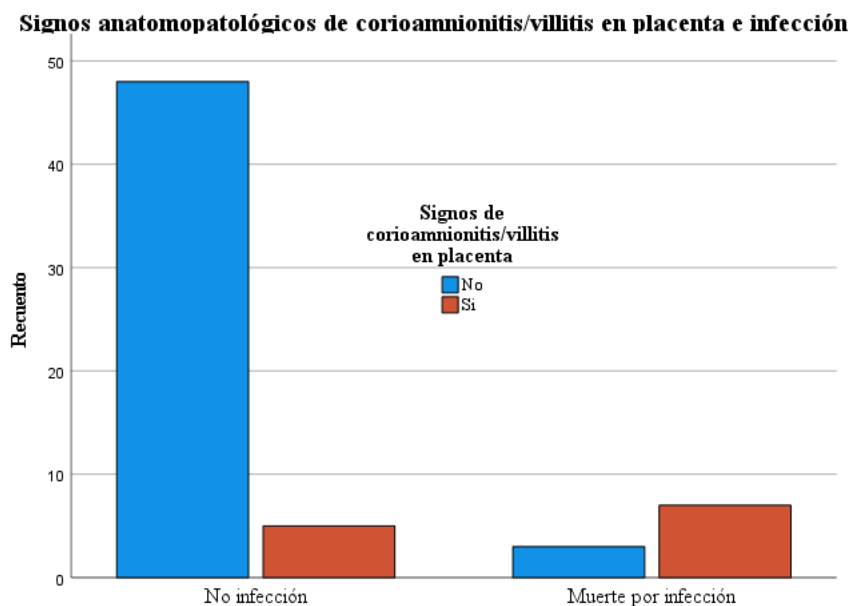


Gráfico 14: diagrama de barras agrupadas que compara la frecuencia de signos de corioamnionitis/villitis en anatomía patológica en los casos que murieron por infección y en los que murieron por otras causas.

5. DISCUSIÓN

En la **tabla 2** se detallan las *tasas de muerte perinatal, subdivididas por momentos de muerte y por año*. La mortalidad perinatal en el periodo a estudio fue de 88 pacientes, resultando una tasa de 7,57 defunciones por cada 1000 nacidos vivos (descontando IVES). Este número es superior a la media nacional (4,08) y gallega (2,96) (5), pero hay varios factores que tener en cuenta. Nuestra base de datos utiliza definiciones más inclusivas, aumentando así las diferencias: este trabajo considera la semana 22 como inicio de la MFI, incluyendo por tanto los fetos grandes inmaduros fallecidos y a los fetos periviables, mientras que a nivel nacional se utiliza la semana 26; y el dato global de mortalidad perinatal del INE no incluye la mortalidad neonatal tardía (desde el día 8º al 28º). Además, se estima que hay una infranotificación importante de datos, especialmente en cuanto a la mortalidad fetal intraútero, resultando en tasas inferiores a las esperables. (8)

Además, es necesario explicar que el CHUAC es centro de referencia de múltiples causas de mortalidad infantil, entre las que destacan las cardiopatías congénitas, por lo que cuando se realiza un diagnóstico prenatal se prefiere que el seguimiento y el parto se realicen ya en nuestro hospital (siendo embarazos de mayor riesgo con mucha más morbimortalidad). También, además, algunos de los fallecidos neonatales fueron niños nacidos en otros hospitales y trasladados a A Coruña por centro de referencia, no estando incluidos en el denominador, pero si en el nominador. Globalmente, es lógico concluir que estos factores aumentan “artificialmente” las tasas respecto a las esperadas.

En cuanto a los diversos componentes de la mortalidad perinatal:

- Mortalidad fetal intraútero (MFI): la tasa global es de 3,93 por cada 1000 nacidos vivos, disminuyendo a 3,26 al excluir las IVES. Se aproxima bastante a la tasa española del último año recogido (2,82), aun teniendo en cuenta todo lo explicado anteriormente acerca de los factores que aumentan las tasas en nuestro caso.
- Mortalidad intraparto (MIP): nuestra tasa global es de 1,72 por cada 1000 nacidos vivos (1,53 excluyendo las IVES). En el Reino Unido, en el año 2021, la tasa fue de 0,25. (29) Esta es una de las tasas más reducidas por los países desarrollados, mientras que representa casi la mitad de la mortalidad no neonatal en otros países. (30)
- Mortalidad neonatal (MN): tenemos una tasa global de 2,78 por cada 1000 nacidos, algo superior a la media española, pero debemos tener en cuenta la influencia del CHUAC como centro de referencia (algunas muertes son de pacientes que no nacieron en esta área sanitaria) y la mayor inclusividad de nuestra definición (con respecto al INE, que no tiene en cuenta la mortalidad neonatal tardía).

Se incluyen también columnas año a año, pero son números demasiado pequeños como para apuntar a una tendencia.

La **tabla 1** explica las *características generales de nuestro estudio*: la **media de edad materna** fue de 34 años, lo que nos da una idea de que es una muestra bastante añosa si consideramos que la edad materna mayor de 35 años es factor de riesgo. (19) Esto está

en probable relación con cambios sociales y económicos en nuestro país que retrasan la edad a la que las familias comienzan a tener hijos.

El **IMC materno** estaba en una media de 26, más de la mitad de las madres de la muestra tenían sobrepeso al inicio de la gestación. La mayoría de las madres eran secundigestas.

Llama la atención que casi el 30% de las madres de la muestra eran **fumadoras**: es un dato muy superior a la prevalencia del tabaquismo en embarazadas, que en Galicia se ha estimado en un 12%. (31) No es posible incluir esto en el análisis al ser datos que provienen de otro estudio, pero es muy probable que las diferencias fueran estadísticamente significativas, especialmente considerando que ese 30% se debe principalmente al aporte de las madres de muertes fetales intraútero e intraparto (alrededor del 40%); mientras que el dato en la muerte neonatal (10,3%) es bastante similar a la prevalencia estimada para todos los embarazos.

Un 11,4% de las muertes provenían de gestaciones **con fecundación in vitro**.

Solamente un 88,6% de las **gestaciones fueron controladas**, dato inferior a lo esperable especialmente en la MFI (80%). En nuestro medio, más del 95% de las gestaciones son controladas, según los datos de nuestra unidad.

54 casos, el 61%, tuvieron **necropsia**. Es un dato positivo, superior a países similares (por ejemplo, el porcentaje se estimó en un 42,4% en el Reino Unido). (24) La aplicación de protocolos con el objetivo de mejorar el estudio y control de la mortalidad fetal intraútero incluye la realización de estudios necrópsicos de forma sistemática, un factor positivo para lograr más diagnósticos.

En el **gráfico 1** vemos que la **causa desconocida** supone más del 50% de las muertes fetales intraútero. Es un porcentaje bastante superior al de países de nuestro entorno (en Reino Unido en el año 2021 fue del 33% (29), y en Estados Unidos en el periodo 2018-2020 fue de un 31,1% (11)), por lo que debemos de mejorar el proceso diagnóstico prenatal (estudios analíticos, necropsias, test genéticos...) para disminuir el peso de la causa desconocida. El uso de nuevos protocolos implantados en los últimos años debería, en principio, ayudar a alcanzar este objetivo.

La **tabla 4** compara la frecuencia de condicionantes maternos en muertes intraútero de causa conocida y desconocida. Hay más muertes sin ningún condicionante materno de causa desconocida (56,5%) que de causa conocida (50%), sin dar, por desgracia, ninguna sospecha clínica para avanzar hacia un diagnóstico.

El primer subgrupo, compuesto por **pacientes grandes inmaduros** (aquellos que fallecieron entre las semanas 22 y 26 de la gestación, 30 pacientes) está definido en la **tabla 5** y los **gráficos 5, 6 y 7**.

Observamos alguna diferencia que no llega a alcanzar la significación estadística, aunque no se puede descartar que con una muestra mayor que aumente la potencia estadística si que se encontrasen diferencias estadísticamente significativas:

- Sexo: mientras que en los pacientes no grandes inmaduros la distribución se aproxima al 50-50, en los grandes inmaduros la frecuencia de mujeres es del

36,6%, siendo por tanto casi el doble de probable que un gran inmaduro fallecido sea un varón.

- Tabaco: un 36,6% de los grandes inmaduros fallecidos tenían madres fumadoras, por un 26,3% del resto de pacientes.
- Infección: Se encuentra una diferencia cercana ($p=0,09$) a la significación estadística, posiblemente se beneficiaría de un mayor número de pacientes para aclararlo. Un 26,7% de los pacientes grandes inmaduros fallecieron a causa de una infección, mientras que en el resto de la base de datos es un 12,3%.
- Causa desconocida: también encontramos una diferencia muy cercana ($p=0,059$) a la significación estadística. Mientras que en los no grandes inmaduros un 33% del total de la base de datos es una muerte de causa desconocida, sólo en un 13,3% de los grandes inmaduros no conocemos la causa.

Finalmente, hay tres variables que presentaban **diferencias estadísticamente significativas** entre los grandes inmaduros y el resto. Estas tres variables están relacionadas entre ellas:

- Presencia de corioamnionitis clínica: relacionada con la infección, en la que también encontrábamos diferencias (si bien no significativas). Un 23,3% de las madres de grandes inmaduros fallecidos presentaron clínica sugestiva de corioamnionitis, por un 6,9% de las gestantes de no grandes inmaduros. Podemos ver estas diferencias de forma visual en el gráfico 5.
- Muerte intraparto: un 40% de los grandes inmaduros fallecieron intraparto, mientras que en el resto la muerte intraparto supone un 10,3% del total. El gráfico 6 ilustra estas diferencias.
- Rotura prematura de membranas: Similarmente al punto anterior, un 40% de las gestantes de grandes inmaduros fallecidos presentaron RPM, por un 13,8% del resto. El gráfico 7 muestra estos datos de forma visual.

Estas tres variables, entendidas en conjunto, explican la mayor parte de las muertes de grandes inmaduros: se produce una rotura prematura de membrana muy precoz en la gestación, con fetos periviables, que provoca una corioamnionitis que obliga a inducir el parto. Muchos de ellos fallecen ya en la sala de partos, sin ser capaces de adaptarse al medio extrauterino, debido a la enorme inmadurez que presentan. Esta secuencia acerca de la génesis de estas muertes también puede explicar la poca frecuencia de causa desconocida en este subgrupo. El correcto seguimiento de la gestación, evitando la rotura prematura de membranas (en la medida de lo posible) y la vigilancia infecciosa cuando se produce, con la utilización de profilaxis antibiótica, se postula como una vía importante para la reducción de la mortalidad por prematuridad extrema.

Para el análisis de la **mortalidad debida al crecimiento intrauterino retardado (CIR)** se segmentaron los datos en dos grupos, uno de ellos los casos fallecidos a causa del CIR (crecimiento intrauterino retardado, 11 pacientes) y en el otro todos los demás. Debido al número muy reducido de pacientes fallecidos por CIR (11 en total), hay ciertas variables que mostraron diferencias que no llegaron a la significación estadística, por lo que no son, con esta potencia, extrapolables a la población general, pero siguen siendo diferencias que existen en nuestra área sanitaria.

- Edad materna: las gestantes de casos con CIR, en nuestra muestra, tienen de media 2 años más (36) que las de casos no CIR (34). El rango en el caso del CIR es más amplio. El valor $p=0,168$, si bien lejano de la significación, merece que se le preste atención a la edad materna como posible factor de riesgo. En el gráfico 8 podemos ver las diferencias de nuestra muestra. Para aclarar esta diferencia, se introdujo una variable categórica binomial (edad mayor o menor de 40 años), con más de un 35% de las gestantes de casos CIR mayores de 40 años por un 15,6% de los casos no CIR, y un valor p de 0,095, bastante más cercano a la significación.
- Apreciamos de nuevo diferencias en el sexo, con los casos no CIR siguiendo una distribución 45,5% mujeres – 54,5% varones, mientras que en los casos CIR sólo un 27,3% eran mujeres (más del doble eran varones).
- Edad gestacional: las gestaciones de casos CIR duran de media 193 días, mientras que el resto duran 210 días. Esto tiene sentido, ya que los CIRes graves tienen una probabilidad importante de ser inducidos pretérmino (si hay signos de pérdida de bienestar fetal).
- FIV: la proporción de gestaciones mediante FIV en los casos CIR triplica (27,3%) a la del resto de los casos (9,1%). La FIV es un factor de riesgo conocido para la insuficiencia placentaria en el embarazo, debido a la implantación artificial en el útero. (32)

Hay dos variables en las que las diferencias que encontramos son estadísticamente significativas, incluso a pesar del reducido número de pacientes en el subgrupo:

- Hipertensión arterial en esta gestación: esta variable incluye la HT crónica, la HT gestacional y los diversos grados de preeclampsia y eclampsia. En un 63,6% de las gestantes de casos CIR estaba presente, mientras que sólo lo hacía en un 7,8% del resto. Podemos observar estas diferencias en el gráfico 9.
- Presencia de infartos placentarios en anatomía patológica: mientras que se pueden observar en un 80% de los casos CIR, solamente están presentes en un 9,4% del resto de los casos. Este caso también es explicado por la patogenia de la insuficiencia placentaria, que provoca isquemia placentaria. La gran magnitud de estas diferencias es fácilmente visible en el gráfico 10. Este dato manifiesta la especial importancia de la examinación anatomopatológica de la placenta, con una gran sensibilidad para el diagnóstico de la insuficiencia placentaria como causa de una muerte fetal.

De nuevo podemos observar, con las variables en las que encontramos diferencias en nuestra muestra, una secuencia lógica de eventos. Tanto la edad materna como la gestación concebida con métodos de reproducción asistida son factores de riesgo para desarrollar insuficiencia placentaria. (32) Una vez que se desarrolla esta insuficiencia placentaria, esta afecta tanto a la madre (liberación de mediadores angiogénicos que provocan hipertensión mediante el vasoespasmo y la disfunción endotelial, que da lugar a edemas y lesiones en órganos diana: riñón – proteinuria, hígado, sistema nervioso central... dando lugar a las manifestaciones de la preeclampsia y eclampsia) y al feto (provocando mediante la hipoperfusión un retraso en su crecimiento y en casos graves una pérdida de bienestar).

El CIR es una causa importante de mortalidad perinatal, y su diagnóstico prenatal ayuda a reducir la mortalidad por esta causa (18) (debido a inducir el nacimiento antes, reduciendo el sufrimiento fetal), siendo importante por tanto que la gestante realice los controles necesarios para detectar las manifestaciones de la insuficiencia placentaria en el feto (ecografía Doppler) y en ella misma (control de tensión, proteinuria, edemas...). Existe un cribado para insuficiencia placentaria (preeclampsia/CIR), utilizando datos clínicos y ecográficos. Desde el año 2020, nuestro centro utiliza la profilaxis con 150mg de ácido acetilsalicílico oral en los casos de alto riesgo. Con datos de más años, tanto anteriores como posteriores a 2020, es probable que pudiésemos estimar la repercusión de este cambio en la mortalidad por CIR.

El análisis del subgrupo de la **muerte por infección** se realizó comparando dos grupos, uno de ellos el de los casos cuya causa de muerte fue infección (n=15) y el otro todos los demás pacientes de la base. Al igual que en el caso anterior, el reducido número de casos dificulta encontrar la significación estadística en muchos casos que con mayor potencia podrían tenerla.

En algunas variables observamos diferencias reseñables en la muestra, si bien no llegan a la significación estadística:

- La edad gestacional es, de media, inferior en el subgrupo de casos fallecidos por infección (189 días frente a los 212 del resto). Es un valor muy cercano a la significación ($p=0,066$), probablemente explicado debido a la inducción del parto cuando hay una sospecha clínica de corioamnionitis. Las diferencias en este caso se muestran en el gráfico 11.
- No hubo ningún fallecido por infección que presentase algún tipo de hipertensión durante la gestación, mientras que un 17% del resto lo hicieron. Como vimos en el apartado anterior, esta variable tiene una fuerte asociación con el CIR/insuficiencia placentaria, y cabe pensar que no tenga ninguna relación con la infección y que si hubiese en algún caso fuese un hallazgo casual. Además, la menor duración de la gestación al ser inducida por la sospecha clínica da menos tiempo a que una posible insuficiencia placentaria llegue a generar un CIR o una preeclampsia.
- Gran inmadurez: un 53,3% de los fallecidos por infección eran grandes inmaduros (<26 semanas), por un 30,1% del resto. De nuevo, esto es probablemente debido a la inducción precoz del parto por la clínica infecciosa.

En varias variables sí observamos diferencias estadísticamente significativas:

- Momentos de muerte: como observamos en los gráficos 12 y 13, la muerte fetal intraútero es mucho menos común en los casos que mueren por infección, y por el contrario la muerte intraparto es mucho más común en los casos que mueren por infección. Esto es debido a la inducción precoz del parto al sospecharse una corioamnionitis, como se comentó anteriormente en este apartado y en el apartado de la gran inmadurez.
- Presencia de corioamnionitis/villitis en anatomía patológica: la examinación de la placenta confirma el diagnóstico en muchos casos, estando presente en el 70% de los casos que fallecieron por infección mientras que en el resto sólo lo está en el

9,4%. Podemos observarlo visualmente en el gráfico 14. Sucede lo mismo, si bien con menores diferencias, con la sospecha clínica de corioamnionitis, que está presente en el 40% de las muertes por infección frente al 6,7% del resto. Esto también sirve para poner en valor la importancia del análisis anatomopatológico de la placenta.

Como **fortalezas** de este trabajo de fin de grado, parece importante resaltar que es un tema original ya que no hay una gran cantidad de estudios perinatales (que por tanto engloben el embarazo, el parto y el periodo neonatal, relacionando un continuum de datos). Parte de una base de datos, de reciente creación, que recoge un elevado número de variables (274 en la versión utilizada para el trabajo), haciendo un análisis general y aprovechando la profundidad de la base de datos para realizar tres amplios análisis por subgrupos, de los que se pueden extraer conclusiones con utilidad para comprender los puntos fuertes y los eslabones más débiles de la atención perinatal en nuestra área sanitaria.

En cuanto a las **debilidades**, la principal es sin duda alguna el reducido número de pacientes (correspondientes a sólo 5 años de un único centro). Sin embargo, este problema será resuelto en el futuro, dado que la base de datos está en un proceso de ampliación para incorporar datos de años anteriores; sumado, lógicamente, a los de los próximos años conforme vayan sucediendo. Otra debilidad es la dificultad en la realización de comparaciones internacionales y nacionales debido a la disparidad terminológica existente.

6. CONCLUSIONES

1. Las tasas de mortalidad perinatal y por momento de muerte (mortalidad fetal intraútero, intraparto y neonatal) son ligeramente superiores a las observadas en la totalidad de nuestro país y países similares. Sin embargo, es muy probable que al menos una parte importante de estas diferencias sea debida a las definiciones más inclusivas y al estatus del CHUAC como centro de referencia de múltiples patologías pediátricas de elevada morbimortalidad.
2. El análisis anatomopatológico de la placenta es especialmente útil para el diagnóstico en casos de muerte por CIR e infección. El análisis anatomopatológico de la placenta, la necropsia y el análisis genético suponen, asimismo, los tres pilares sobre los que se puede reducir el porcentaje de muerte de causa desconocida, que es aún una parte muy importante de la mortalidad perinatal.
3. Algunas de las causas de muerte son modificables: mediante el control de la gestación, la adherencia de las gestantes a éste, y las actuaciones en salud que mejoran los factores de riesgo maternos se puede reducir la mortalidad, especialmente en el seno de los recién nacidos prematuros extremos y en el límite de la viabilidad, por causas como la infección, la insuficiencia placentaria y la prematuridad.

7. REFERENCIAS

1. Barfield WD. Standard terminology for fetal, infant, and perinatal deaths. *Pediatrics* [Internet]. 1 de mayo de 2016 [citado 9 de noviembre de 2023];137(5). Disponible en: [/pediatrics/article/137/5/e20160551/52158/Standard-Terminology-for-Fetal-Infant-and](#)
2. Joseph KS, Kinniburgh B, Hutcheon JA, Mehrabadi A, Dahlgren L, Basso M, et al. Rationalizing definitions and procedures for optimizing clinical care and public health in fetal death and stillbirth. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 24 de abril de 2015 [citado 10 de noviembre de 2023];125(4):784-8. Disponible en: https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2015/04000/rationalizing_definitions_and_procedures_for.5.aspx
3. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 Million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet*. 5 de marzo de 2005;365(9462):891-900.
4. Lawn JE, Blencowe H, Pattinson R, Cousens S, Kumar R, Ibiebele I, et al. Stillbirths: Where? When? Why? How to make the data count? *The Lancet*. 23 de abril de 2011;377(9775):1448-63.
5. INE. INE - Indicadores de mortalidad infantil. 2022 [citado 27 de marzo de 2024]. Tasa de Mortalidad Perinatal por comunidad autónoma según sexo. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1699>
6. INE. INE - Indicadores de Mortalidad Infantil. 2022 [citado 27 de marzo de 2024]. Tasa de Mortalidad Fetal tardía por comunidad autónoma, según sexo. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1696>
7. INE. INE - Indicadores de Mortalidad Infantil. 2022 [citado 27 de marzo de 2024]. Tasa de Mortalidad Infantil Neonatal por comunidad autónoma, según sexo. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1679>
8. Cassidy PR. Estadísticas y tasas de la mortalidad intrauterina, neonatal y perinatal en España. *Muerte y Duelo Perinatal* [Internet]. junio de 2018;4:23-34. Disponible en: www.umamanita.es23
9. Liu S, Joseph KS, Kramer MS, Allen AC, Sauve R, Rusen ID, et al. Relationship of Prenatal Diagnosis and Pregnancy Termination to Overall Infant Mortality in Canada. *JAMA* [Internet]. 27 de marzo de 2002 [citado 9 de noviembre de 2023];287(12):1561-7. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/194765>
10. World Health Organization. The WHO application of ICD-10 to deaths during the perinatal period: ICD-PM [Internet]. 2016 [citado 10 de marzo de 2024]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/mca-documents/maternal-nb/icd-pm.pdf?Status=Master&sfvrsn=9470cccf_2

11. Hoyert DL, Gregory ECW. Cause-of-death Data From the Fetal Death File, 2018–2020. *National Vital Statistics Reports* [Internet]. 2022;71(7). Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/products/index.htm>.
12. Groen H, Bouman K, Pierini A, Rankin J, Rissmann A, Haeusler M, et al. Stillbirth and neonatal mortality in pregnancies complicated by major congenital anomalies: Findings from a large European cohort. *Prenat Diagn* [Internet]. 1 de noviembre de 2017 [citado 10 de noviembre de 2023];37(11):1100-11. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pd.5148>
13. Ncube CN, McCormick SM, Badon SE, Riley T, Souter VL. Antepartum and intrapartum stillbirth rates across gestation: a cross-sectional study using the revised foetal death reporting system in the U.S. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 1 de diciembre de 2022 [citado 25 de enero de 2024];22(1). Disponible en: [/pmc/articles/PMC9706921/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39706921/)
14. Ely DM, Driscoll AK. Infant Mortality in the United States, 2017: Data From the Period Linked Birth/Infant Death File. *National Vital Statistics Reports* [Internet]. 2019 [citado 9 de noviembre de 2023];68(10). Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/products/index.htm>.
15. Willinger M, Ko CW, Reddy UM. Racial disparities in stillbirth risk across gestation in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 1 de noviembre de 2009;201(5):469.e1-469.e8.
16. Grobman WA, Caughey AB. Elective induction of labor at 39 weeks compared with expectant management: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Obstet Gynecol*. 1 de octubre de 2019;221(4):304-10.
17. Callaghan WM, MacDorman MF, Rasmussen SA, Qin C, Lackritz EM. The Contribution of Preterm Birth to Infant Mortality Rates in the United States. *Pediatrics* [Internet]. 1 de octubre de 2006 [citado 3 de enero de 2024];118(4):1566-73. Disponible en: [/pediatrics/article/118/4/1566/69026/The-Contribution-of-Preterm-Birth-to-Infant](https://pediatrics/article/118/4/1566/69026/The-Contribution-of-Preterm-Birth-to-Infant)
18. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ* [Internet]. 24 de enero de 2013 [citado 13 de noviembre de 2023];346(7893). Disponible en: <https://www.bmj.com/content/346/bmj.f108>
19. Metz TD, Berry RS, Fretts RC, Reddy UM, Turrentine MA. Obstetric Care Consensus #10: Management of Stillbirth. *Am J Obstet Gynecol*. 1 de marzo de 2020;222(3):B2-20.
20. Pineles BL, Hsu S, Park E, Samet JM. Systematic Review and Meta-Analyses of Perinatal Death and Maternal Exposure to Tobacco Smoke During Pregnancy. *Am J Epidemiol* [Internet]. 15 de julio de 2016 [citado 10 de noviembre de 2023];184(2):87-97. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/aje/kwv301>
21. Varner MW, Silver RM, Hogue CJR, Willinger M, Parker CB, Thorsten VR, et al. Association between stillbirth and illicit drug use and smoking during pregnancy.

- Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2014 [citado 13 de noviembre de 2023];123(1):113-25. Disponible en: https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2014/01000/association_between_stillbirth_and_illicit_drug.17.aspx
22. Odendaal H, Dukes KA, Elliott AJ, Willinger M, Sullivan LM, Tripp T, et al. Association of Prenatal Exposure to Maternal Drinking and Smoking With the Risk of Stillbirth. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2 de agosto de 2021 [citado 10 de noviembre de 2023];4(8):e2121726-e2121726. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2783302>
 23. Huang DY, Usher RH, Kramer MS, Yang H, Morin L, Fretts RC. Determinants of unexplained antepartum fetal deaths. *Obstetrics & Gynecology*. 1 de febrero de 2000;95(2):215-21.
 24. Nijkamp JW, Sebire NJ, Bouman K, Korteweg FJ, Erwich JJHM, Gordijn SJ. Perinatal death investigations: What is current practice? *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 1 de junio de 2017 [citado 9 de noviembre de 2023];22(3):167-75. Disponible en: <http://www.sfnmjournals.com/article/S1744165X17300203/fulltext>
 25. 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* [Internet]. 1 de agosto de 2010 [citado 3 de enero de 2024];30(8):713-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pd.2534>
 26. Cannie M, Votino C, Moerman P, Vanheste R, Segers V, Van Berkel K, et al. Acceptance, reliability and confidence of diagnosis of fetal and neonatal virtuopsy compared with conventional autopsy: a prospective study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 1 de junio de 2012 [citado 3 de enero de 2024];39(6):659-65. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.10079>
 27. Byrne AB, Arts P, Ha TT, Kassahn KS, Pais LS, O'Donnell-Luria A, et al. Genomic autopsy to identify underlying causes of pregnancy loss and perinatal death. *Nature Medicine* 2023 29:1 [Internet]. 19 de enero de 2023 [citado 9 de noviembre de 2023];29(1):180-9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-022-02142-1>
 28. Alvar Mantiñán B, Gil Piñeiro H, López Roca A, López Viñas B, Noya Pereira MS, Moldes Suarez LM, et al. Protocolo muerte fetal intraútero. *A Coruña*; 2020 feb.
 29. Draper ES, Gallimore ID, Smith LK, Matthews RJ, Fenton AC, Kurinczuk JJ, et al. MBRRACE-UK Perinatal Mortality Surveillance, UK Perinatal Deaths for Births from January to December 2021: State of the Nation Report. Leicester: The Infant Mortality and Morbidity Studies, Department of Population Health Sciences, University of Leicester. 2023;

30. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, Amouzou A, Mathers C, Hogan D, et al. Stillbirths: Rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *The Lancet* [Internet]. 6 de febrero de 2016 [citado 27 de marzo de 2024];387(10018):587-603. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S0140673615008375/fulltext>
31. Isolina Santiago-Pérez M, Pérez-Ríos MM, Malvar Pintos A, Hervada Vidal X. Consumo de tabaco en el embarazo: prevalencia y factores asociados al mantenimiento del consumo. *Rev Esp Salud Pública* [Internet]. 2019 [citado 27 de marzo de 2024];93:15-6. Disponible en: www.msc.es/resp
32. Dashe JS, Ambía AM. Fetal Growth Restriction. En: *StatsPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 27 de marzo de 2024]. p. 421-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562268/>