



Alteraciones genéticas y estrategias diagnósticas en muerte fetal

Daniela Medina Castro,* Javier Castro Llamas,** Patricia Grether González,*** Mónica Aguinaga Ríos****

RESUMEN

Antecedentes: la muerte fetal sucede en 1 de cada 1000 embarazos. Las causas pueden ser maternas, fetales o placentarias. Sin embargo, en la mitad de los casos no puede determinarse la causa. Las alteraciones genéticas pueden ser causa de muerte fetal en 25 a 35% de los fetos con estos defectos.

Objetivos: describir los defectos congénitos encontrados en casos de muerte fetal registrados en el Instituto Nacional de Perinatología en un periodo de tres años; encontrar los factores de riesgo en cada embarazo, y proponer un enfoque de estudio para el diagnóstico apropiado de entidades genéticas definidas relacionadas con la muerte fetal.

Material y métodos: estudio retrospectivo de serie de casos de muertes fetales con defectos congénitos valorados entre enero de 2008 y diciembre de 2010 en el departamento de Genética del Instituto Nacional de Perinatología.

Resultados: se valoraron 55 muertes fetales con defectos congénitos. El 31% tuvo múltiples defectos; en 14.5%, aislados; en 20%, enfermedad monogénica; en 14.5%, alteraciones cromosómicas; en 9%, procesos disruptivos; en 7%, hidrops fetal no inmunitario, y en 4% embarazo gemelar. En todos los casos se obtuvo cariotipo de amniocentesis y en la mitad de cordón umbilical. En 95% de los casos se confirmaron los hallazgos por ultrasonido prenatal y en 74.5% en la necropsia.

Conclusiones: el ultrasonido, el cariotipo, la necropsia y la revisión por un médico genetista permitieron la integración diagnóstica en 81% de los casos. El diagnóstico preciso permite proporcionar un adecuado asesoramiento genético a los padres y contribuye a disminuir la muerte fetal por causas inexplicables.

Palabras clave: muerte fetal, óbito, defectos congénitos.

ABSTRACT

Background: Stillbirth occurs in about 1 in 1000 pregnancies. The causes are maternal, fetal, and placental; but in half of the cases, no cause can be determined. Genetic disease, a common cause of stillbirth, is diagnosed in 25-35% of patients with birth defects.

Objective: Describe birth defects found in stillbirth cases at the Instituto Nacional de Perinatología in a period of 3 years, analyze risk factors in each pregnancy, and propose an adequate approach to effectively reach the proper diagnosis of defined genetic entities related to stillbirth.

Material and methods: All stillbirths cases presenting birth defects and assessed by the Department of Genetics from January 2008 to December 2010 were included in this study.

Results: We evaluated 55 stillbirths with birth defects. 31% of them showed multiple defects; 14.5%, single defects; 20%, single gene disorders; 14.5%, chromosomal abnormalities; 9%, disruptive processes; 7%, non-immune fetal hydrops, and 4% twin pregnancy. The karyotype was obtained in all cases from amniocentesis, and in half of them from umbilical cords as well. In 95% of the cases prenatal findings were confirmed through prenatal USG, and necropsy was performed in 74.5% of them.

Conclusion: Ultrasound, karyotype, autopsy and assessment by a medical geneticist allowed an accurate diagnosis in 81% of cases. Genetic counseling helps reduce parental anxiety and stillbirth from unknown causes.

Keywords: stillbirth, fetal death, birth defects.

RÉSUMÉ

Antécédents: la mort fœtale survient dans 1 en 1000 grossesses. Les causes peuvent être de la mère, du fœtus ou du placenta. Cependant, dans la moitié des cas ne peut pas déterminer la cause. Les altérations génétiques peuvent causer la mort fœtale dans 25 à 35% des fœtus atteints de ces défauts.

Objectifs: Décrire les anomalies congénitales trouvés dans les morts foetales inscrits à l'Institut national de la périnatalogie dans une période de trois ans, trouver les facteurs de risque à chaque grossesse, et de proposer une approche pour étudier le diagnostic correct de la définis entités génétiques liées avec la mort du fœtus.

Méthodes: série rétrospective de cas de morts foetales avec des malformations congénitales évalués entre Janvier 2008 et Décembre 2010 dans le Département de Génétique, Institut national de la périnatalogie.

Résultats: Nous avons évalué 55 morts foetales avec des malformations congénitales. 31% présentaient des défauts multiples, dans 14,5%, isolé, dans 20%, maladie monogénique, dans 14,5%, les altérations chromosomiques, dans 9%, les processus de rupture, dans 7% anasarque non immunisés, et 4% en cas de grossesse gémellaire. Dans tous les cas on a obtenu caryotype de l'amniocentèse et le cordon du milieu. Dans 95% des cas ont été confirmés par les conclusions échographies prénatales et 74,5% lors de l'autopsie.

Conclusions: L'échographie, le caryotype, l'autopsie et l'examen par une intégration généticien médical de diagnostic a permis dans 81% des cas. Un diagnostic précis peut fournir un conseil génétique adéquat aux parents et aide à réduire les causes inexplicables mort fœtale.

Mots-clés: mort fœtale, malformations congénitales, de mortinatalité.

RESUMO

Antecedentes: A morte fetal ocorre em 1 em cada 1000 gravidezes. As causas podem ser materna, fetal ou placentário. No entanto, em metade dos casos não é possível determinar a causa. As alterações genéticas podem causar a morte fetal em 25 a 35% dos fetos com estes defeitos.

Objetivos: Descrever os defeitos congênitos encontrados em óbitos fetais registrados no Instituto Nacional de Perinatologia, em um período de três anos, encontrar os fatores de risco em cada gravidez, e propor uma abordagem para estudar o diagnóstico adequado de entidades definidas pelo genéticos relacionados com a morte fetal.

Métodos: série de casos retrospectiva dos óbitos fetais com defeitos de nascimento avaliados entre janeiro de 2008 e dezembro de 2010 no Departamento de Genética, Instituto Nacional de Perinatologia (Mexico).

Resultados: Foram avaliados 55 óbitos fetais com defeitos congênitos. 31% tiveram múltiplos defeitos, em 14,5%, isolado, em 20%, doença monogênica, em 14,5%, alterações cromossômicas, em 9%, os processos de ruptura, em 7% hidropsia fetal não imune, e 4% em gestação gemelar. Em todos os casos foi obtido cariótipo de amniocentese e do cabo de média. Em 95% dos casos foram confirmados por exames de ultra-som pré-natal e 74,5% na necropsia.

Conclusões: ultra-som, cariótipo autópsia, e revisão por um médico geneticista integração permitiu diagnóstico em 81% dos casos. O diagnóstico correto pode fornecer aconselhamento genético adequado para os pais e ajuda a reduzir as causas inexplicáveis morte fetal.

Palavras-chave: morte fetal, natimortos, nascimento defeitos.

La Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993 define como mortinato, o nacido muerto, al producto de la concepción proveniente de un embarazo de 21 semanas o más de gestación que después de concluir su separación del organismo materno no respira ni manifiesta signos de vida (latidos cardiacos o funiculares o movimientos definidos de músculos voluntarios).

La muerte fetal sucede, aproximadamente, en uno de cada mil embarazos viables.^{1,2} De los aproximadamente 3.2 millones de óbitos que cada año ocurren en el mundo, 97% suceden en países en vías de industrialización. A pesar de que la mayoría de los países industrializados tienen tasas de óbitos de 3 a 5 por cada 1000 nacimientos, la mayoría de los países en desarrollo tiene tasas 10 veces mayores.^{3,4}

Existen diversos factores de riesgo y causas de óbito: la edad materna joven y avanzada, el número de embarazo, la obesidad, etnia (afroamericanos), nivel socioeconómico bajo, tabaquismo y alcoholismo prenatal, uso de técnicas de reproducción asistida y condiciones médicas maternas, como preeclampsia-eclampsia, diabetes mellitus, lupus, trombofilias, enfermedad tiroidea y aumento en la concentración de hemoglobina, así como un inadecuado control prenatal y el antecedente de muerte fetal previa.^{1,5}

Las causas de muerte fetal pueden clasificarse en tres grupos: a) maternas, b) fetales y c) placentarias y de cordón umbilical. Aproximadamente la mitad de los óbitos permanece sin causa explicable y la proporción de esta categoría aumenta con la edad gestacional. Sin embargo, el estudio de necropsia, placenta y cariotipo disminuyen significativamente el porcentaje de estas causas.⁵

Entre las causas fetales, los defectos congénitos son una causa significativa de muerte. De los casos de necropsia de muertes fetales, entre 25 a 35% tienen defectos congénitos que incluyen defectos aislados (40%), múltiples (40%) y deformaciones o displasias (20%). A una gran proporción

* Médica especialista en Genética médica. Alta Especialidad en Genética Perinatal. Miembro del Consejo Mexicano de Genética.

** Licenciado en Biología. Adscrito al departamento de Genética del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, México, DF.

*** Médica especialista en Genética médica. Jefa del Departamento de Genética del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, México, DF. Investigadora en ciencias médicas A. Profesora asociada del curso de especialidad en Biología de la Reproducción Humana.

**** Médica especialista en Genética médica. Investigadora en Ciencias Médicas C. Profesora titular del curso de alta especialidad en Genética perinatal.

Correspondencia: Dra. Mónica Aguinaga Ríos. Departamento de Genética. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Montes Urales 800, colonia Lomas Virreyes México 11000 DF.

Recibido: 7 de diciembre 2011. Aceptado: 12 de abril 2012

Este artículo debe citarse como: Medina-Castro D, Castro-Llamas J, Grether-González P, Aguinaga-Ríos M. Alteraciones genéticas y estrategias diagnósticas en muerte fetal. Ginecol Obstet Mex 2012;80(5):313-319.

de muertes fetales se les atribuyen causas genéticas y de éstas la mayor parte son alteraciones cromosómicas, que representan entre 6 y 15% de los casos. La proporción de alteraciones cromosómicas es mayor en fetos con defectos estructurales; las más comunes son la monosomía X (23%), trisomía 18 (21%) y trisomía 13 (8%).^{2,3,4,6}

El propósito de este estudio es describir los principales defectos congénitos encontrados en pacientes con muerte fetal registrados durante dos años en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPer), conocer los factores de riesgo existentes en cada embarazo y proponer un enfoque de estudio para llegar al diagnóstico certero de alteraciones genéticas definidas.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo de serie de casos efectuado con base en la revisión de los expedientes clínicos de las pacientes atendidas entre enero de 2008 y diciembre de 2010 en el departamento de Genética referidas por alguna alteración encontrada en los ultrasonidos prenatales y que sufrieron la muerte del feto.

Se revisaron las siguientes variables de estudio: edad materna, número de gestaciones, edad gestacional, número de fetos, enfermedad materna, antecedente de abortos, muertes fetales o muertes neonatales, defectos congénitos, estudio de necropsia y cariotipo. La edad gestacional se calculó por fecha de la última menstruación y con ultrasonido cuando hubo duda.

Los defectos congénitos se clasificaron en siete grupos: múltiples, aislados, síndromes monogénicos, alteraciones cromosómicas, procesos disruptivos, hidrops fetal no inmunitario y embarazo gemelar con malformaciones congénitas.

RESULTADOS

Se valoraron 55 casos de pacientes con muerte fetal y defectos congénitos. En 54 (98.2%) pacientes se detectaron antes del nacimiento alteraciones estructurales y un caso se valoró por anomalías al nacimiento. El sexo fenotípico a la revisión fue de 23 (41.8%) masculinos, 27 (49.1%) femeninos y 5 (9.1%) de sexo indefinido. La edad materna, el número de embarazo y la edad gestacional en que sucedieron las muertes fetales se muestran en la Figura 1.

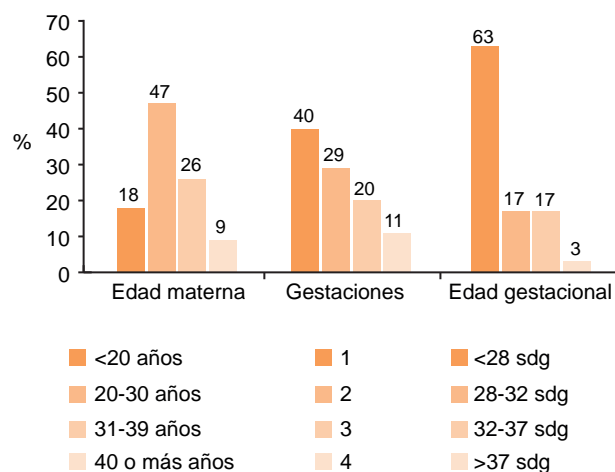


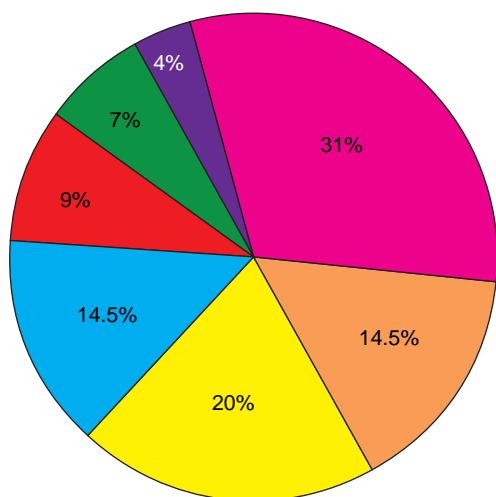
Figura 1. Rango de edad materna, número de embarazo y edad gestacional a la que se presentó la muerte fetal.

En 13 (23.6%) casos las madres tenían alguna enfermedad; seis madres tenían diabetes descontrolada durante el embarazo. Veintidós pacientes (40%) eran primigestas y 33 (60%) tenían uno o más hijos previos. Diecinueve (34.5%) tenían el antecedente de pérdida previa, entre las que 10 (18%) tenían antecedente de aborto, cinco (9%) de óbito y cuatro de (7%) muerte neonatal temprana. Tres de estas últimas tenían antecedente de dos o más pérdidas previas.

De las 55 pacientes, en 43 (78%) se procesó una muestra para estudios citogenéticos, de las que fallaron 15 (35%) (14 de cordón umbilical y uno en piel). En los 28 (65%) estudios citogenéticos se obtuvieron 20 cariotipos con bandas GTG normales y 8 anormales. Se realizaron 41 (74.5%) necropsias con estudio macroscópico de placenta y 10 (18.2%) contaron con estudios de imagen fetal *post-mortem*.

La frecuencia de pacientes en cada grupo se muestra en la Figura 2. Se encontraron defectos múltiples en 17 (31%) casos, de los que en ocho fue posible realizar un estudio citogenético con resultado normal. En nueve pacientes se autorizó una necropsia; y en cinco de ellos, el estudio aportó datos adicionales que ayudaron a integrar el diagnóstico.

En cinco casos los defectos sugerían una alteración cromosómica que no pudo corroborarse por falla del estudio citogenético. Cuatro casos fueron fetos de madres con diabetes descontrolada durante el embarazo y con datos de embriopatía diabética. En tres casos se diagnosticó una



- Defectos múltiples
- Defectos únicos
- Síndromes monogénicos
- Alteraciones cromosómicas
- Procesos disruptivos
- Hidrops fetal no inmune
- Gemelares

Figura 2. Clasificación por grupos de los defectos congénitos observados.

asociación Vacterl, en uno sirenomelia y en otro secuencia de regresión caudal. En los tres pacientes restantes no fue posible integrar un diagnóstico específico; el primer caso tuvo holoprocencefalia y un defecto de pared abdominal con cariotipo normal; el segundo presentó alteración renal, polihidramnios y restricción del crecimiento sin cariotipo, y el tercer caso padeció ventriculomegalia y cardiopatía, cariotipo normal y no se autorizó el estudio de necropsia.

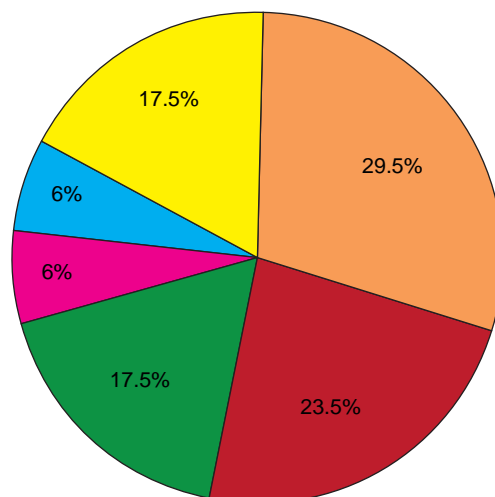
En la Figura 3 se muestra el grupo de defectos múltiples.

Defectos únicos (defectos aislados)

Se observaron ocho (14.5%) óbitos, cuatro con defectos de pared abdominal: tres con onfalocele y uno con gastrosquisis. En dos de los pacientes con onfalocele el cariotipo fue normal; la madre del paciente con gastrosquisis tenía el antecedente de hijo previo con el mismo diagnóstico. Dos pacientes tenían holoprocencefalia aislada con cariotipo normal; en ambos casos las madres tenían diagnóstico de diabetes descontrolada. Un paciente sufrió atresia esofágica con cariotipo normal complicado con polihidramnios e hidrops, y en otro se diagnosticó holoacránea.

Síndromes monogénicos

Se realizó el diagnóstico clínico de enfermedad monogénica en 11 casos (20%). Dos pacientes tenían antecedente



- Probable cromosómico
- Embriopatía diabética
- Asociación Vacterl
- Sirenomelia
- Secuencia de regresión caudal
- Otros

Figura 3. Porcentaje de cada uno de los defectos encontrados en el grupo de defectos múltiples.

de hijo previo con defectos congénitos múltiples, sin diagnóstico específico. El diagnóstico se realizó clínicamente mediante un estudio de necropsia y un estudio radiológico. En cuatro casos no se realizó cariotipo; en siete el cariotipo fue normal. En el Cuadro 1 se muestran los diagnósticos realizados.

Alteraciones cromosómicas

Ocho (14.5%) óbitos tuvieron cariotipo anormal realizado en líquido amniótico, líquido de higroma quístico o de orina fetal, cordón umbilical, piel o hígado fetal. Tres casos con diagnóstico prenatal de higroma cervical e hi-

Cuadro 1. Enfermedades monogénicas

Enfermedad monogénica	Número
Síndrome de Roberts	3
Anemia de Fanconi	1
Síndrome de Townes Brocks	1
Pterigium múltiple	1
Disostosis disegmentaria	1
Richieri Costa	1
Síndrome de Fraser	1
Síndrome de Fryns	1
Síndrome de Walker Warburg	1

drops tuvieron monosomía X. Dos pacientes presentaron trisomía 21; el primer caso se manifestó con hidrops fetal y el cariotipo mostró una trisomía regular (47,XY,+21); el segundo caso se encontró con translucencia nucal aumentada, onda A reversa y *notch* bilateral con trisomía 21 en mosaico (47,XY,+21[25]/46,XY[5]). En tres pacientes se diagnosticó trisomía 18; en dos de ellos se realizó el diagnóstico clínico prenatal y el tercero tuvo hidrops.

Procesos disruptivos

En los cinco casos (9%) con procesos disruptivos el diagnóstico fue prenatal por defectos grandes en la pared abdominal. A todos se les realizó necropsia; en tres se detectó cordón corto y en dos bandas amnióticas.

Hidrops fetal no inmunitario

Hubo hidrops fetal sin causa identificable en cuatro (7%) casos; no se obtuvo resultado de cariotipo en ninguno. Se realizaron tres necropsias; en dos se reportaron defectos que sugerían una alteración cromosómica.

Embarazos gemelares

Se observaron dos casos de embarazo gemelar doble que se consideraron feto por cada embarazo. El primero fue un embarazo gemelar onfalópago, monocorial, monoamniótico, la necropsia reportó que los óbitos compartían: pulmones, corazón, hígado y bazo. El segundo fue un gemelar monocorial monoamniótico en el que ambos presentaron craneorraquisquis.

DISCUSIÓN

La frecuencia de óbitos en nuestro país es, aproximadamente, de 11 muertes fetales por cada mil nacimientos. Este cálculo de frecuencia se basa en los óbitos con certificado de defunción.⁸ En los países en vías de industrialización las muertes fetales intraparto suponen de 24 a 37% de los casos. En la bibliografía se reporta que 50% de las muertes permanecen sin causa identificable; este porcentaje disminuye cuando se realiza un estudio integral con necropsia y cariotipo.^{3,4,5}

En nuestro estudio encontramos como factores de riesgo, la edad materna mayor de 38 años, que se encontró en los tres pacientes con trisomía 18. Sin embargo, la edad materna más frecuente estuvo entre 20 y 30 años; esto puede deberse a la variabilidad de los defectos reportados.

La edad materna avanzada se asocia con mayor riesgo de defectos congénitos y de muerte fetal, aun cuando se controlen otros factores de riesgo como la diabetes, la hipertensión y la obesidad. En 34.5% de los casos se tuvo el antecedente de aborto, óbito o muerte neonatal previa. El riesgo de recurrencia de óbito aumenta de 2 a 10 veces y un antecedente de óbito confiere mayor riesgo para óbito temprano subsecuente (20 a 28 semanas de gestación) que para óbito tardío (≥ 29 sdg); y para muerte fetal intraparto más que para muerte anteparto.

La mayoría de las mujeres de nuestro estudio eran primigestas (40%), mientras que el menor porcentaje (11%) tenían más de tres embarazos previos. La multiparidad y la nuliparidad son factores de riesgo conocidos de muerte fetal. En 63.5% de los casos la muerte fetal sucedió antes de las 28 semanas de gestación, dato que apoya que los defectos congénitos son una causa de óbito temprano.

Cuando ocurre un óbito en mujeres sanas y se les practican estudios antenatales la recurrencia de óbito es de 1 en 300. Se recomienda que estas mujeres tengan una adecuada evaluación de marcadores agudos y crónicos de bienestar fetal y un perfil biofísico de 32 a 36 semanas antes de la gestación.^{2,3,4}

Las enfermedades maternas se registraron en 23.6% de nuestras pacientes; la diabetes fue la enfermedad más frecuente seguida de las enfermedades hipertensivas. En seis pacientes el descontrol metabólico se consideró un factor de riesgo de muerte fetal. Se ha demostrado un riesgo de 2 a 5 veces mayor de muerte fetal en embarazadas con diabetes pregestacional sin control adecuado. La frecuencia de defectos congénitos tiene una relación directa con el valor de hemoglobina glucosilada.¹

Las causas de óbito son generalmente difíciles de identificar porque más de un factor puede estar involucrado. Existen, hasta la fecha, 32 sistemas de clasificaciones para el estudio de óbito; ninguno es universalmente aceptado. Sin embargo, su aplicación ha permitido disminuir las causas idiopáticas de muerte fetal. Los defectos congénitos ocupan el primer lugar de causas de muerte perinatal en nuestro medio; la bibliografía reporta que de 25 a 35% de óbitos presentan defectos congénitos.^{4,6,8} En este estudio, 98.2% de los casos valorados fueron referidos por alteraciones estructurales en el ultrasonido prenatal. Esto destaca la importancia de realizar un adecuado ultrasonido prenatal que permita el diagnóstico temprano de patología fetal.

No se obtuvo resultado en 15 (35%) casos de los 43 (78%) estudios de cariotipo. Este porcentaje es similar a los más bajos reportados en la bibliografía.⁷ Todos los estudios realizados en líquido amniótico tuvieron un resultado. La ACOG recomienda que para aumentar la tasa de resultados de cariotipo en muerte fetal se realice la amniocentesis antes del nacimiento. Ante una muerte fetal, se debe explicar a los padres la importancia de realizar este estudio para establecer la causa de óbito.⁵

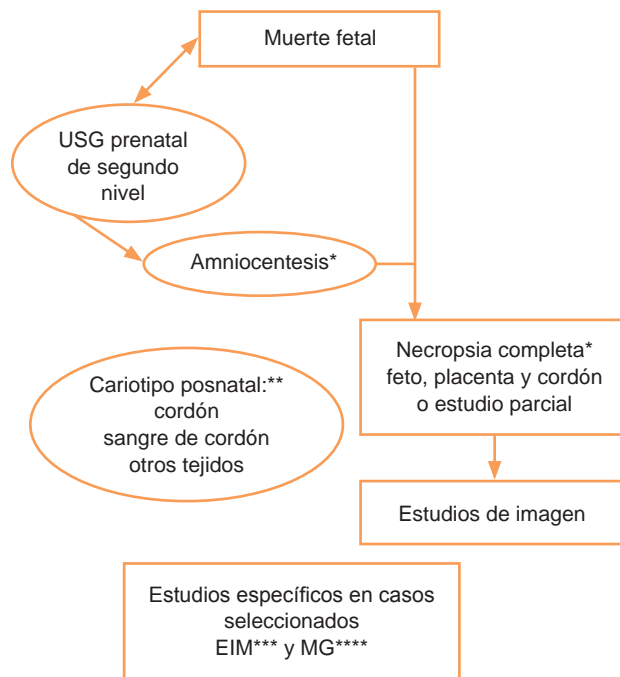
La evaluación *postmortem* es de gran importancia porque ayuda a los padres a comprender las razones de muerte del feto, a lograr un diagnóstico preciso en caso de muertes que no tendrían causa explicable y a establecer riesgos de recurrencia en futuros embarazos. El estudio detallado de la placenta y el cordón umbilical, parte regular de la autopsia fetal, puede revelar causas previamente no identificadas.^{9,10}

El grupo de defectos múltiples ocupó el mayor porcentaje (30.9%) de defectos congénitos observados. De los 17 pacientes, en ocho casos no se llegó a un diagnóstico específico por falta de resultados de cariotipo o necropsia. Cuatro pacientes tuvieron embriopatía diabética, lo que resalta la importancia de un adecuado control metabólico previo al embarazo. El diagnóstico de enfermedades monogénicas se realizó con los resultados clínicos pre y posnatales, el estudio de necropsia y los estudios radiológicos. En estos casos, el asesoramiento genético es de gran importancia para establecer los riesgos de recurrencia.

En otra categoría, 14.5% de los pacientes con translucencia nucal aumentada e higroma quístico penatal o hidrops fetal mostró cariotipo anormal. En tanto que 9% correspondió a procesos disruptivos; la realización de ultrasonido en el primer trimestre permite el diagnóstico temprano de estos defectos. Se presentó hidrops fetal sin causa identificable en cuatro (7%) casos; esto puede deberse a muchas causas. En aproximadamente 18% de los casos en los que se realiza un acercamiento adecuado no se llega a su origen, por lo que se han establecido algoritmos de estudio para el diagnóstico preciso.

Dos muertes fetales fueron producto de un embarazo gemelar. El promedio de muerte fetal en embarazos múltiples se ha reportado de 1.8% en dobles, 2.4% en triples, 3.7% en cuádruples y 5.6% en quíntuples.²

La evaluación integral de todos los óbitos debe ser una rutina porque permite llegar a un diagnóstico y asesoramiento preciso.^{9,10} Para esto, deben obtenerse todos los antecedentes pertinentes en cada caso y estudiar cada



*Estudios que requieren de un consentimiento informado

**Si no se realiza prenatalmente

*** EIM: Errores innatos del metabolismo; por ejemplo: en hidrops fetal no inmune sin causa

****MG: Enfermedades monogénicas

Figura 4. Algoritmo de estudio propuesto para pacientes con muerte fetal.

una de las variables. En México se tienen las herramientas diagnósticas necesarias para disminuir el porcentaje de causas inexplicables de muerte fetal; por ello debe alentarse a los médicos a realizar cada valoración de manera individual y detallada. En la Figura 4 se incluye una propuesta de algoritmo de estudio para pacientes con diagnóstico de muerte fetal.

REFERENCIAS

1. Salihi HM. Epidemiology of stillbirth and fetal central nervous system injury. *Semin Perinatol* 2008;32:232-238.
2. Silver RM, Varner MW, Reddy UM, Goldenberg R, Pinar H, Conway D et al. Workup-of stillbirth: A review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(5):433-444.
3. Reddy UM, Goldenberg R, Silver RM, Smith GCS, Pauli RM et al. Stillbirth Classification-Developing an International Consensus for research. *Obstet Gynecol*. 2009;114(4):901-914

4. Pauli RM. Stillbirth Fetal Disorders. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53(3):646-655.
5. ACOG Practice Bulletin No 102. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of Stillbirth. *Obstet Gynecol* 2009;113 (3):748-761.
6. Wapner RJ. Genetics of Stillbirth. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53(3):628-634.
7. Gutiérrez ME, Hernández RJ, Luna SA, Flores R, Alcalá LG, Martínez V. Mortalidad perinatal en el Hospital de Ginecoobstetricia núm. 23 de Monterrey, Nuevo León (2002 a 2006). *Ginecol Obstet Mex* 2008;76(5):243-248.
8. Hernández-Trejo M, Llano-Rivas I, Rivera-Rueda A, Aguinagoríos M, Mayén-Molina D. Mortalidad Perinatal por defectos estructurales congénitos. Un estudio de sitio. *Perinatol Reprod Hum* 2007;21:185-192.
9. Heazell AEP and Martindale EA. Can post-mortem examination of the placenta help determine the cause of stillbirth. *J Obstet Gynaecol* 2009;29(3):225-228.
10. Putman MA. Perinatal perimortem and postmortem examination. Obligations and considerations for perinatal, neonatal, and pediatric clinicians. *Adv in neonatal care* 2007;7(6):281-288.