

Causas de muerte fetal: Un revisión de 38 pacientes

Causes associated to fetal death: A review study of 38 women

M. Núñez-Beltrán^a, A. Comins-Boo^a, J. Ochoa Grullón^a, K. Hernández Ilano^a, E. Rodríguez de Frías^a, M. Fernández-Arquero^a, M. A. Herraiz^b, P. Coronado^b, P. Gasca^b, S. Sánchez-Ramón^{a,c}.

^aDepartment of Clinical Immunology and ^bObstetrics and Gynaecology, Hospital Clínico San Carlos

^bObstetrics and Gynaecology, Hospital Clínico San Carlos

^cImmunology Unit, Hospital Ruber Internacional

RESUMEN

Introducción: La pérdida del embarazo que ocurre tras las veinte semanas de gestación, se denomina muerte fetal (MF); es un evento que causa un gran impacto psicoemocional en la pareja afectada. La literatura médica afirma que, en casi la mitad de estos casos, no hay una causa conocida. Las causas principales están relacionadas son: síndrome antifosfolípido obstétrico (SAF), otras alteraciones inmunológicas (OIA), otros factores que pueden causar infarto placentario por coagulación, rotura prematura de membranas, preeclampsia y trombosis en la circulación útero-placentaria.

Métodos: Revisamos cuidadosamente la historia clínica y los estudios inmunológicos de una cohorte de 38 pacientes que han sufrido MF.

Resultados: Treinta y ocho pacientes (edades 36-42 años) fueron estudiadas. En más de la mitad de los pacientes (57 %) se diagnosticó SAF. El hipotiroidismo autoinmune (26 %), el anticuerpo antinuclear (24 %) comprendió el grupo de OIA. Once de 38 pacientes mostraron diferentes mutaciones de trombofilias. La hiperhomocisteinemia estuvo presente en el 53 % de los pacientes.

Conclusión: Las alteraciones inmunológicas y la trombofilia se asociaron con una proporción significativa de nuestros casos de MF. El diagnóstico de las causas evitables es necesario para evitar complicaciones obstétricas en embarazos futuros.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2020; 37; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Palabras clave: *Anticuerpos antifosfolípido, pérdida embarazo, trombosis, Muerte Fetal, células asesinas naturales, alteraciones inmunológicas, alteraciones de la coagulación.*

Aceptado: 28-Octubre-2020

Correspondencia: María Núñez Beltrán

nunezbeltran86@gmail.com

Sección de Reproducción Humana Asistida del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

Imorenoo@salud.madrid.org

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: fertilidad@editorialmedica.com

SUMMARY

Introduction: Pregnancy loss that occurs after the twenty weeks of gestation, termed foetal death (FD), is a rare event of pregnancy causing great psycho-emotional impact on the affected couple. Medical literature states that in nearly half of these cases, there is no known cause. Leading causes are related to obstetric antiphospholipid syndrome (APS), other immunological alterations (OIA), other factors that may cause clotting placental infarction, premature rupture of membranes, preeclampsia, and thrombosis in the utero-placental circulation with subsequent FD.

Methods: We carefully reviewed the complete medical records and immunological studies of a cohort of 38 patients that have suffered FD.

Results: Thirty-eight patients (ages 36 - 42 years) were studied. In more than half of the patients (57%) APS was diagnosed. Autoimmune hypothyroidism (26%), antinuclear antibody (24%) comprised the group of OIA. Eleven out of 38 patients showed different thrombophilia mutations. Hyperhomocysteinemia was present in 53% of patients.

Conclusion: Immunological alterations and thrombophilia were associated with a significant proportion of our FD cases. Diagnosis of preventable causes of FD is necessary in order to avoid any obstetric complications in future pregnancies.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2020; 37; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Keyword: *Antiphospholipid antibodies, pregnancy loss, thrombosis, stillbirth, foetal death, NK cells, Immunological alterations, Clotting disorders*

INTRODUCCIÓN

Definición de muerte fetal

La muerte fetal (MF) ha sido definido como el cese de la vida fetal cuando no hay latido, flujo o pulsación del cordón umbilical, ni movimiento fetal después de las 20 semanas de gestación y peso de más de 500 gramos (1). En 2009, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, instauraba el corte de las 20 semanas de edad para llamarlo muerte fetal intrauterina, y si tenía menos aborto espontáneo. En 2011, la Academia Estadounidense de Pediatría proporcionaba una clasificación por basada en estadísticas que separa la MF en dos etapas: MF temprana, si ocurre entre las semanas 20 y 27 y MF tardía, si ocurre más allá de la semana 27 (2, 3).

EPIDEMIOLOGÍA

Según la OMS, en 2009 hubo más de 2,6 millones de casos de MF, con más de 8.200 muertes por día en todo el mundo. Lo más curioso es que la mayoría de estas muertes ocurren en países en desarrollo (4). Aproximadamente cada año se informan 25.000 MF de las cuales el 60 % representan la mortalidad perinatal en los EE. UU., país con más muertes intra-útero y periparto. Lancet en 2011, recogió estimaciones globales a nivel mundial de entre 1995 a 2009; se estimó una reducción de la tasa de MF de una 14,5 %. Estos datos muestran la grave problemática que aun existe para la salud pública en todos los países. En España, según la OMS en 2009, se describieron un aumento de los casos descritos de hasta total de 1,620 (5-8). Para frenar este aumento de los

casos los problemas deben detectarse tempranamente para evitar consecuencias físicas y psicológicas.

El impacto psicológico tiene un efecto negativo en el funcionamiento diario, las relaciones y el empleo ocasionando graves problemas de salud (6). Las mujeres que padecen MF no se recuperan psicológicamente hasta 9 meses después de la pérdida, incluso durante el duelo mantenían altos niveles de ansiedad y falta de confianza que en algunos casos precisaban tratamiento (9, 10).

ETIOLOGÍA

En los últimos años hemos ido conociendo factores de riesgo como la edad avanzada del embarazo, la obesidad en los países desarrollados, las enfermedades hematológicas preexistentes maternas, los trastornos endocrinos, autoinmunes, inmunológicos o las infecciones sin cribado durante el embarazo. A pesar de ello, no ha sido tan relevante la reducción de MF hasta que se avanzó en la detección precoz de anomalías inmunológicas que se desarrollan durante el embarazo como el síndrome antifosfolípido (SAF) y otros factores del estado de la coagulación (11, 12).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyó en el estudio a un total de 38 mujeres que habían sufrido una MF. Los pacientes fueron incluidos por el inmunólogo clínico del Hospital Ruber Internacional y del Hospital Clínico San Carlos. Inicialmente, se confirmó la evaluación ginecológica dentro de la normalidad y posteriormente una revisión del cribado de fertilidad de los 2

miembros de la pareja. Esta revisión incluyó: historia clínica completa, exploración física, análisis hormonal, evaluaciones genéticas que incluyeron el cariotipo de ambos padres, pruebas para trastornos de trombofilias hereditarios (factor V, Leiden, mutación de protrombina G20210A, homocisteína sérica y deficiencias de los anticoagulantes proteína C, proteína S y antitrombina III) y anticoagulante lúpico (AL). El cribado inmunológico incluyó la medición de anticuerpos anticardiolipina y anti-β2-glicoproteína (IgG e IgM) (aPL) con técnica multiplex (BioPlex 2200, Biorad, Hercules, CA, Estados Unidos); Usamos puntos de corte de: indeterminado (5 - 10), bajo (10 - 20), medio (20 - 80) y alto (> 8,0) (22) (Nuñez-Beltrán M. European congress immunology 2015); Células asesinas naturales (CD16 + y CD56 +) (NKc), anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-tiroideos (aTa): anti-peroxidasa tiroidea y anti-tiroglobulina y anticuerpos de la celiacía (ac): anti-transglutaminasa tisular y anti-gliadina.

RESULTADOS

La mediana de edad de los pacientes fue de 38 +/- 5 años. 34 mujeres habían padecido 1 sola MF (90 %) y 4 (10 %) 2

MF. 12 (31 %) mujeres tenían al menos descendencia viva unos años antes de la MF. Se utilizaron técnicas de reproducción asistida en 23 mujeres con un mínimo de 2 ciclos de fecundación in vitro (FIV). La donación de óvulos fue necesaria en 3 (8 %). 21 (57 %) mujeres dieron positivo en aPL. 10 mujeres no tenían alteraciones hematológicas, pero 4 (40 %) de ellas eran aPL positivas y 6 (60 %) de ellas no tenían toda la información. 13 (33 %) de las mujeres tenían elevadas las células Natural Killer, 6 (16 %) estaban asociadas con aPS. 9 (23 %) fueron positivos para ANA, pero solo 4 (10 %) tuvieron especificidades antigénicas. 10 (26 %) de las mujeres fueron positivas para aTa: anti-tiroperoxidasa positivo: 8 (21 %) anti-tiroglobulina: 2 (5 %). 20 (53 %) de las mujeres tenían hiperhomocisteinemia. 15 (39 %) de las mujeres tenían alguna trombofilia congénita (Tabla 1).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

MF es una de las peores experiencias para los padres que desean tener un hijo. Ya es terrible cuando ocurre antes de las 20 semanas, si sucede tras la misma el impacto emocional es insuperable durante más de 9 meses, hasta necesitar

TABLA 1

Resultados positivos en 38 mujeres que han sufrido MF		
Determinación	Resultados	Total N (%)
Anticuerpo antifosfolípido (Síndrome Antifosfolípido)	Indeterminado: 24%(9) Bajo positivo: 13%(5) medio positivo: 10%(4) anticoagulante Lupus : 8%(3)	TOTAL: 55% (21)
Anticuerpos anti-tiroides	Anti-tiroperoxidasa positiva: 21%(8) Anti-tiroglobulina: 5%(2)	TOTAL: 26%(10)
Anticuerpos antinucleares	Anti-Ro: 1 Anti-RNP: 1 Anti-M2: 1 Anti-DNA: 1 ANA sin especificidad: 5	TOTAL: 24%(9)
Natural Killer	Natural Killer: NK + APS: 16% (6) NK - APS: 18% (7)	TOTAL: 34%(13)
Hiperhomocisteinemia	Hiperhomocisteinemia: 53%(20)	TOTAL: 53%(20)
Trombofilias	Mutaciones en: Gen MTHFR : Heterocigoto: 39%(15); homocigoto: 8%(3) Gen Fc V Leiden : 5%(2) Gen Fc II : 5%(2) Gen Fc XII (C46T) : 10%(4) Gen Fc XIII : 8%(3)	TOTAL POSITIVOS DETERMINACIONES: 29 (15 pacientes): 39%

tratamiento farmacológico. Por lo que si podemos determinar y tratar la causa antes de que conciban nuevamente, podemos prevenir otras pérdidas futuras. Los estudios clínicos y la evaluación de laboratorio deben estar dirigidos a descartar causas de pérdida fetal prevenible y morbilidad materna. En este estudio se puede concluir que la gran mayoría (55 %) de los MF son causados por SAF obstétrico (13) con o sin otras causas congénitas de trombofilia (39 %) que también se presenta en estas mujeres (14).

El SAF es la causa más importante de MF ya que casi un 60 % de nuestra muestra la padecen. De manera similar, los pacientes presentan causas concomitantes que debemos considerar, como la enfermedad tiroidea (15), los trastornos de la coagulación (40 %) la hiperhomocisteinemia (53 %), las cuales proporcionan un mayor riesgo trombótico (14, 16). Por lo tanto, un paciente con SAF (17) o trombofilias congénitas (18-22) se aconsejan el tratamiento con aspirina y / o heparina de bajo peso molecular en dosis adecuadas y si además se asocia expansión NKc (23-26) sería necesario asociar un tratamiento inmunomodulador.

En conclusión, es prioritario verificar todas las causas probables de MF antes de sugerir una nueva gestación.

BIBLIOGRAFÍA

- Vogelmann RA, Sánchez JE, Sartori MF, Speciale JD:** Muerte fetal intrauterina. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina 2008(188).
- Fretts R:** Stillbirth epidemiology, risk factors, and opportunities for stillbirth prevention. *Clinical obstetrics and gynecology* 2010, 53(3):588-596.
- Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, Amouzou A, Mathers C, Hogan D, Flenady V, Frøen JF, Qureshi ZU, Calderwood C:** Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *The Lancet* 2016, 387(10018):587-603.
- Obstetricians ACo, Gynecologists:** Management of stillbirth. ACOG practice bulletin no 102. *Obstet Gynecol* 2009, 113(3):748-761.
- Cousens S, Blencowe H, Stanton C, Chou D, Ahmed S, Steinhardt L, Creanga AA, Tunçalp Ö, Balsara ZP, Gupta S:** National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis. *The Lancet* 2011, 377(9774):1319-1330.
- Boo AC, Grullón JO, Coronado P, Herráiz MÁ, Sánchez-Ramón S:** Immunological Causes Associated to Foetal Death: An Update. *International Journal* 2014, 2(1):51.
- Barfield WD:** Standard terminology for fetal, infant, and perinatal deaths. *Pediatrics* 2016, 137(5):e20160551.
- Blencowe H, Cousens S, Jassir FB, Say L, Chou D, Mathers C, Hogan D, Shiekh S, Qureshi ZU, You D:** National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *The Lancet Global Health* 2016, 4 (2):e98-e108.
- Ogwulu CB, Jackson LJ, Heazell AE, Roberts TE:** Exploring the intangible economic costs of stillbirth. *BMC pregnancy and childbirth* 2015, 15(1):188.
- Gold KJ, Leon I, Boggs ME, Sen A:** Depression and posttraumatic stress symptoms after perinatal loss in a population-based sample. *Journal of Women's Health* 2016, 25(3):263-269.
- Martínez-Zamora MÁ, Cervera R, Balasch J:** Recurrent miscarriage, antiphospholipid antibodies and the risk of thromboembolic disease. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2012, 43(3):265-274.
- Mills T, Ricklesford C, Cooke A, Heazell A, Whitworth M, Lavender T:** Parents' experiences and expectations of care in pregnancy after stillbirth or neonatal death: a metasynthesis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2014, 121(8):943-950.
- Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML:** GAPSS: the global anti-phospholipid syndrome score. *Rheumatology* 2013:kes388.
- Perricone C, de Carolis C, Perricone R:** Pregnancy and autoimmunity: a common problem. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2012, 26(1):47-60.
- Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B:** 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *European thyroid journal* 2014, 3(2):76-94.
- Raziel A, Friedler S, Schachter M, Ron-El R, Kornberg Y, Sela B:** Hypercoagulable thrombophilic defects and hyperhomocysteinemia in patients with recurrent pregnancy loss. *American Journal of Reproductive Immunology* 2001, 45(2):65-71.
- Kwak Kim J, Agcaoli MSL, Aleta L, Liao A, Ota K, Dambaeva S, Beaman K, Kim JW, Gilman Sachs A:** Management of women with recurrent pregnancy losses and antiphospholipid antibody syndrome. *American Journal of Reproductive Immunology* 2013, 69(6):596-607.
- Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve L:** Pregnancy loss, polycystic ovary syndrome, thrombophilia, hypofibrinolysis, enoxaparin, metformin. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis* 2004, 10(4):323-334.
- Marchena MC, Elósegui JJH, García AC, Stefani CD, López JAL, Martí JMT:** La homocisteinemia materna como factor asociado al aborto espontáneo. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 2013, 56(4):181-189.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos A-M, Vandvik PO:** VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST Journal* 2012, 141(2_suppl):e691S-e736S.
- Monien S, Kadecki O, Baumgarten S, Salama A, Dörner T, Kiese-wetter H:** Use of heparin in women with early and late miscarriages with and without thrombophilia. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2009, 15(6):636-644.
- Carp H, Dolitzky M, Inbal A:** Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003, 1(3):433-438.
- Kwak Kim J, Gilman Sachs A:** Review article: clinical implication of natural killer cells and reproduction. *American journal of reproductive immunology* 2008, 59(5):388-400.
- Ramos Medina R, García Segovia Á, León JA, Alonso B, Tejera Alhambra M, Gil J, Caputo JD, Seyfferth A, Aguarón Á, Vicente Á:** New Decision Tree Model for Defining the Risk of Reproductive Failure. *American Journal of Reproductive Immunology* 2013, 70(1):59-68.
- Ramos Medina R, García Segovia A, Gil J, Carbone J, Aguarón de la Cruz A, Seyfferth A, Alonso B, Alonso J, León JA, Alecsandru D:** Experience in IVIg therapy for selected women with recurrent reproductive failure and NK cell expansion. *American Journal of Reproductive Immunology* 2014, 71(5):458-466.
- Lee SK, Kim JY, Han AR, Hur SE, Kim CJ, Kim TH, Cho BR, Han JW, Han SG, Na BJ:** Intravenous immunoglobulin G improves pregnancy outcome in women with recurrent pregnancy losses with cellular immune abnormalities. *American Journal of Reproductive Immunology* 2016, 75(1):59-68.