



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**SECRETARÍA DE SALUD**

HOSPITAL DE LA MUJER

**“EDAD MATERNA AVANZADA Y MORBILIDAD OBSTÉTRICA”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

**DULCE MARÍA PATIÑO RODRÍGUEZ**

ASESORES:

DRA. JACQUELINE ROSALES LUCIO

MTRO. NILSON AGUSTIN CONTRERAS CARRETO

MÉXICO, D.F.

FEBRERO. 2014.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

**DRA. MARÍA DE LOURDES MARTÍNEZ ZÚÑIGA**  
DIRECTORA

---

**DR JOSÉ JESÚS PRADO ALCAZAR**  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

---

**DR. ESTEBAN GARCÍA RODRÍGUEZ**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

---

**DRA. JACQUELINE ROSALES LUCIO**  
ASESOR

---

**MTRO. NILSON AGUSTIN CONTRERAS CARRETO**  
ASESOR

## **DEDICATORIA**

Sabiendo que jamás existirá una forma de agradecer toda una vida de lucha, sacrificio y superación constante, solo deseo que entiendan, que mis ideales, esfuerzos y logros han sido también suyos e inspirados en ustedes y que constituyen la herencia más valiosa que podría recibir.

Con cariño y respeto.

Dulce María Patiño Rodríguez

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres con respeto, amor y cariño, Miguel Patiño Mandujano y Alicia Rodríguez Silva por todo su apoyo y espera, ya que sin ellos no hubiera podido realizar este sueño.

A mis hermanos que siempre estuvieron a mi lado Martín Patiño Rodríguez y Miguel Ángel Patiño Rodríguez.

A mis maestros y residentes de mayor jerarquía por todas sus enseñanzas, y paciencia.

A mi escuela y *alma mater*, la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y a mi Hospital de la Mujer, gran Institución, formadora de médicos gineco-obstétricos.

A mis amigos y compañeros especialmente por su apoyo, a Itzel Guadalupe Frías Guzmán, Héctor Guadalupe López Guerrero, Arturo Trinidad Martínez e Israel Rodríguez Trejo.

## **ÍNDICE.**

I. Marco teórico.	6
1.1 Introducción.	6
1.2 Cambios secundarios al envejecimiento reproductivo.	10
1.2.1 Envejecimiento uterino.	10
1.2.2 Envejecimiento del eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario.	11
1.2.3 Envejecimiento ovárico.	11
1.2.4 Envejecimiento del ovocito y del pool folicular.	12
1.2.5 Envejecimiento secundario al microambiente folicular.	15
1.2.6 Envejecimiento secundario a fenómenos metabólicos y estrés oxidativo.	17
1.3 Complicaciones maternas asociadas a la edad materna avanzada.	18
1.3.1 Trastornos hipertensivos asociados a embarazo.	18
1.3.1.1 Hipertensión arterial crónica.	21
1.3.2 Trastornos metabólicos relacionados con los carbohidratos.	24
1.3.2.1 Diabetes gestacional.	24
1.3.2.2 Diabetes pregestacional.	27
1.3.3 Hemorragia obstétrica de la segunda mitad del embarazo.	29
1.3.4 Resolución del embarazo.	31
1.3.5 Mortalidad materna.	33

II. Justificación.	34
III. Planteamiento del problema.	35
IV. Objetivos.	37
4.1 Objetivos generales.	37
4.2 Objetivos específicos.	37
V. Material y método.	38
5.1 Diseño.	38
5.2 Criterios de inclusión.	38
5.3 Criterios de exclusión.	38
5.4. Variables.	38
VI. Resultados.	40
VII. Discusión.	42
VIII. Conclusiones.	45
IX. Bibliografía.	46
X. Anexo.	51

## **I. MARCO TEÓRICO.**

### **1.1 Introducción.**

El objetivo de la medicina maternofetal es lograr que todo embarazo y parto culminen con una madre y un hijo sanos. Valorar la eficacia y calidad de los cuidados obstétricos es y será la máxima preocupación de cualquier hospital o institución.

En nuestro medio, la mujer tiene su familia a edad temprana. Sin embargo cada día parece más decidida a cambiar esta circunstancia, a manera de poder realizar estudios superiores y trabajar profesionalmente. Por ello, difiere su matrimonio y los hijos para más adelante. De este modo se observan gestaciones y partos en mujeres con edad cada vez mayor.<sup>1, 4</sup>

Los cambios en el estilo de vida y la situación económica-laboral, han dado lugar a una permanencia de los jóvenes en sus hogares y retraso en la edad del matrimonio. Es decir, la edad en la que las mujeres y los hombres se casan, tiende a incrementarse notablemente en los últimos años, esto se debe principalmente a



dos motivos: por una parte existe una mayor tendencia tanto por parte de los hombres como de las mujeres a proseguir con sus estudios durante más tiempo antes de iniciar a trabajar y tener una fuente de ingresos que les proporcione una estabilidad económica para plantearse la independencia familiar, el matrimonio y la maternidad, por otro lado; una vez que se empieza a trabajar, priorizan su carrera profesional en parte para optar por mayores ingresos a largo plazo.<sup>1,2</sup>

Por los motivos comentados, en los países occidentales existe una tendencia a retrasar el primer embarazo, con las consecuencias que ello conlleva. Muchas mujeres deciden posponer la maternidad, pero mientras esto pasa su sistema reproductor va envejeciendo, incrementando las complicaciones maternas y fetales como trastornos hipertensivos, diabetes gestacional, restricción del crecimiento intrauterino, prematurez, mayor índice de cesáreas, puntuación baja de Apgar, muerte perinatal y bajo peso al nacer.<sup>4</sup>

Es así que en las últimas décadas, los censos de diversos países confirman el aumento gradual de la edad a la que se embarazan las mujeres. En Canadá, entre 1995 - 2003, la edad promedio de las mujeres al primer parto se incrementó de 28.8 - 29.6 años, en la Unión Europea de 1980 - 1993 aumentó de 27.1 - 28.6 años.<sup>3</sup>

En Chile, el promedio de edad de las pacientes obstétricas primíparas pasó de 25 años en 1972 - 27 años en 2005. En Estados Unidos, la tasa de nacimientos de hijos de mujeres entre 35 - 39 años de edad se incrementó de 47.3 por cada mil nacidos en 2006 - 47.5 por cada mil nacidos en 2007 y se ha mantenido constante en los últimos 29 años. La tasa de nacimientos de hijos de madres primíparas de 40 - 44 años de edad en 2007 fue de 9.5 por cada mil nacimientos; es decir, que se incrementó en 1% en relación con el año previo.<sup>3</sup>

El embarazo a edades mayores a 35 - 40 años aumenta en 1 - 2.5%, respectivamente, el riesgo de malformaciones no cromosómicas, a partir de la basal de 3.5% en mujeres menores de 25 años. Jacobsson *et al*, reportaron un significativo incremento en el riesgo de diabetes gestacional en mujeres de 40 - 44 años.<sup>4, 11</sup>

En cuanto al crecimiento fetal, la tasa de los nacidos pequeños para la edad gestacional (< 10) es 66% más alta en mujeres mayores de 40 años cuando se compara con mujeres entre 20-24 años. Simchen reportó que en mujeres mayores de 50 años los recién nacidos fueron significativamente más pequeños en comparación con las pacientes de entre 45 - 49 años y también tuvieron mayor incidencia de partos prematuros y en edades gestacionales más tempranas.<sup>3, 13</sup>

En México, Romero *et al*, realizan una evaluación comparativa de 134 pacientes de embarazo de alto riesgo, de ellas 63 primigestas con un grupo control de jóvenes, encontrando una elevada incidencia de cesáreas, sin morbilidad estadísticamente significativa, otros autores realizan estudios comparativo en embarazos de 35 - 39 años y > de 40 años, en pacientes primigestas reportando un incremento en el número de cesáreas hasta en un 90%, los resultados perinatales fueron satisfactorios a pesar del aumento de los factores de riesgo durante el embarazo.<sup>2</sup> Por tradición el embarazo complicado con edad materna avanzada, ha sido catalogado como de alto riesgo y más aún si es el primero.<sup>4, 13</sup>

Cabero Roura en su texto: “Riesgo elevado obstétrico”, señala que la nuliparidad a los 36 o más años aumenta 3.3 veces el riesgo de complicaciones materno-fetales, valor no alcanzado, por ningún antecedente personal, ni patología médica asociada.<sup>2</sup>

La definición tradicional del embarazo en mujeres añosas o la gestación de edad materna avanzada, es aquella que ocurre a una edad materna igual o superior a los 35 años (FIGO, 1958).<sup>3, 4</sup>

Parece evidente la tendencia a retrasar la maternidad, dándose sobre todo a partir de 30 - 34 años. Pero aun es más destacable el hecho del aumento de mujeres

que tiene hijos a edades superiores a los 35 años a la que en décadas anteriores era prácticamente anecdótico.<sup>1, 20</sup>

## **1.2 Cambios secundarios al envejecimiento reproductivo.**

El proceso natural del envejecimiento sucede también en los órganos reproductivos, dando como consecuencia una disminución en la secreción hormonal gonadal por parte del eje hipotálamo-hipofisario y del ovario, así como la sucesión de cambios en el útero, todo ello lleva a un estado de subfertilidad.<sup>1, 25</sup>

La eficacia reproductiva permanece estable hasta los 31 años, disminuyendo progresivamente desde entonces, este deterioro inicia a los 25 - 30 años y se hace más evidente a partir de los 35 años; a los 38 años la eficacia es solo la cuarta parte de la existente antes de los 30 años.<sup>1</sup>

### **1.2.1 Envejecimiento uterino.**

Ante la disminución de hormonas tróficas para el útero se produce una menor vascularización dando lugar a una inadecuada proliferación endometrial y el

consecuente fallo de implantación. Por lo tanto el índice de implantación permanece estable hasta los 40 años, disminuyendo a partir de entonces y aumentando, la tasa de abortos a partir de los 40 años.<sup>1</sup>

### **1.2.2 Envejecimiento del eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario.**

El principal signo es la pérdida de la ciclicidad, por refractariedad del feedback positivo de la exposición a estrógenos y alteraciones de la pulsatilidad en la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRh) con el consecuente ascenso de la hormona folículo estimulante (FSH).<sup>1</sup>

### **1.2.3 Envejecimiento ovárico.**

Es el factor más importante y queda patente por la relación temporal existente entre los cambios observados en el pool folicular y la pérdida del potencial reproductor así como por los exitosos resultados obtenidos en mujeres con fertilidad disminuida, tras la donación de ovocitos de mujeres jóvenes, demostrando la recuperación de la fertilidad asociada a la edad. La causa puede ser intrínseca del propio folículo o extrínseca por alteración del microambiente

folicular. Como en todos los órganos, la mal función asociada al envejecimiento se debe a la acumulación de daños irreparables en las biomoléculas con su consecuente efecto secundario sobre el metabolismo.<sup>1</sup>

El declive de la función ovárica se caracteriza por gradual depleción, de los folículos ováricos, principalmente por fenómenos apoptóticos y por la falta de capacidad de producir ovocitos óptimos, para la fecundación y posterior desarrollo.<sup>1, 23</sup>

#### **1.2.4 Envejecimiento del ovocito y del pool folicular.**

Se desconoce cómo y cuándo ocurren los cambios secundarios a la edad; en el desarrollo folicular suceden numerosos acontecimientos muchos de ellos cruciales, durante la meiosis existen pasos importantes, la replicación de ADN, el emparejamiento de los cromosomas homólogos, la recombinación cromosómica y el excepcional caso de la gametogénesis femenina, la retención durante años del ovocito en la profase I, cuya pérdida de control provoca incremento de oocitos fragmentados, tras la ovulación, en todos estos casos pueden suceder errores que llevan al ovocito a entrar en apoptosis y si esta no se produce en aneuploidias, el oocito mayor presenta un estado poco saludable, con un elevado potencial

apoptótico y alteraciones en la expresión genética que afectan a su homeostasis, reduciendo su capacidad para alcanzar el nivel de maduración nuclear y citoplasmático adecuado para la fertilización y mantener el desarrollo embrionario.

Estudios morfológicos de los folículos primordiales y de los folículos primarios obtenidos por biopsia de ovarios en las mujeres sanas con una media de 40.8 años muestran un aumento de la vacuolización citoplasmática, menor proporción de mitocondrias, dilatación del retículo endoplásmico liso y del complejo de Golgi y aumento del número de células de la granulosa, con una reducción del número de las mitocondrias, estos cambios son diferentes a los cambios secundarios a atresia y reflejan las alteraciones metabólicas relacionadas con la edad.<sup>1,22, 23, 24</sup>

Se ha observado también que los folículos parecen entrar precozmente en la fase de crecimiento comparado con sus homólogas más jóvenes y se ha asociado al mayor número de la granulosa existente. Este crecimiento puede estar estimulado, por la FSH, los valores séricos de la cual son mayores en estas edades. La FSH además, acelera la depleción de folículos de la reserva ovárica rescatando folículos que en otras circunstancias serían excluidos de la selección, sacrificando la calidad final de los oocitos. La exposición a niveles elevados de FSH reduce el porcentaje de oocitos sanos.<sup>1, 22, 23, 24</sup>

Los folículos antrales de las mujeres de 38 años poseen menos células de la granulosa, producen menos esteroides y glicoproteínas, además contienen mayor número de deleciones en el ADN mitocondrial, mitocondrias alteradas y una menor cantidad de enzimas antioxidantes con respecto a los de las mujeres más jóvenes.<sup>1, 23</sup>

Las mitocondrias están directamente involucradas en diferentes procesos metabólicos y homeostáticos, su estatus funcional influye en la calidad de los oocitos y contribuye al proceso de fertilización y desarrollo embrionario.<sup>1, 24</sup>

Las mitocondrias poseen su propio genoma que es de transmisión materna, en los ovocitos maduros existen cambios en la expresión de genes involucrados en la función mitocondrial relacionados con la edad, también se ha observado menor cantidad de ATP, menor potencial eléctrico de la membrana interna y mayores puntos de mutaciones y realineaciones del ADNm.<sup>1, 22, 23, 24</sup>

Existe una fuerte evidencia que relaciona las aneuploidias secundarias a la edad con meiosis I aberrantes y uno de sus responsables puede ser el acortamiento telomérico, los errores de la meiosis a su vez, reflejan errores en el control del ciclo, sobre todo en la transición de metafase I a anafase I. La segregación de las cromátides o de cromosomas homólogos durante la anafase es un evento clave



durante la meiosis: cualquier error en este proceso puede ocasionar aneuploidias; para evitar estos errores las células disponen de un mecanismo de vigilancia: el control del huso, este detecta los cromosomas desalineados del huso y detiene el ciclo celular en metafase y proporciona tiempo para que los cromosomas se sitúen en la correcta orientación en el ecuador del huso antes de que se produzca la separación. La MAD2 es una proteína del control del huso que juega un papel importante en la meiosis I. La disminución de los niveles de MAD2 se relaciona con acortamiento de la meiosis I y aumento de las aneuploidias en el ovocito, otro mecanismo de prevención de las aneuploidias es la proteína de cohesión SMC beta 1 que se encarga de mantener la unión entre las cromátides hermanas y proporcionar una segregación ordenada de los cromosomas en la meiosis I y en la II. En los oocitos envejecidos la transcripción de MAD2 y SMCbeta 1 está disminuida, lo que los hace más propensos a fallos de la coordinación de los procesos meióticos.<sup>1, 22, 23, 24</sup>

### **1.2.5 Envejecimiento secundario al microambiente folicular.**

La regulación del crecimiento del folículo depende también de la existencia de una adecuado aporte vascular, para proporcionar tanto nutrientes como señales

reguladoras. La disminución del aporte vascular puede tener efecto deletéreo, a largo plazo en el pool folicular.<sup>1</sup>

Los folículos primordiales y los pre antrales, reciben vascularización por lo vasos estromales, en cambio los folículos antrales dependen de la vascularización por parte de capilares de recién formación en la teca. En los folículos dominantes la teca está mucho más vascularizada. La falta de vascularización y el consecuente déficit de oxígeno en los folículos de Graaf de oocitos en pacientes jóvenes, produce alteraciones en huso y en los cromosomas.<sup>1, 23, 24</sup>

Mediante estudio doppler se ha evidenciado que los oocitos que se originan de folículos con vascularización óptima son más fértiles y tienen mayor potencial de desarrollarse, se ha observado una correlación negativa entre edad y flujo perifolicular del ovocito en maduración.<sup>1</sup>

Las células de la granulosa y la teca segregan factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en respuesta a la gonadotropina para favorecer la angiogénesis en el folículo en crecimiento, y la adaptación al oxígeno, y así evitar la muerte celular. En las mujeres de mayor edad se ha observado niveles aumentados de VEGF en el líquido folicular, lo que sugiere que se encuentra ante una situación de

hipoxia secundaria a un aporte vascular deficitario, que las células de la granulosa y teca intentan compensar, por fenómenos adaptativos.<sup>1</sup>

### **1.2.6 Envejecimiento secundario a fenómenos metabólicos y estrés oxidativo.**

La mayoría de las teorías sobre el envejecimiento coinciden en recalcar la existencia de mal función secundaria a la acumulación fisiológica de daños biomoleculares y a la falta de capacidad de reparación de estos, las proteínas se pueden deteriorar por los radicales libres de oxígeno y por glicosilación, dando lugar a alteraciones estructurales, que les permiten realizar su función; la teoría más relevante sobre el envejecimiento ovárico implica una reducción de la capacidad de contrarrestar los radicales libres de oxígeno (ROS), por parte los ovocitos y de las células de la granulosa.<sup>1</sup>

En determinado rango de concentración, los ROS regulan la función celular, cuando se produce un desequilibrio entre la producción fisiológica de ROS y los mecanismos compensatorios se producen daños oxidativos, que estimulan la secreción de factores apoptóticos, los radicales libres de oxígeno se consideran los inductores fisiológicos del daño celular asociados a la edad, el aumento de la producción de los ROS con la edad parece atribuirse a una disminución de la

defensa enzimática antioxidante más que aun descenso de las defensa no enzimática.<sup>1</sup>

### **1.3 Complicaciones maternas asociadas a la edad materna avanzada.**

#### **1.3.1 Trastornos hipertensivos asociados a embarazo.**

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo común durante el embarazo, de presentación progresiva y que conlleva a complicaciones materno y perinatales.<sup>5, 6</sup>

Se caracteriza por vasoespasmo y activación endotelial y se define por la presencia de hipertensión y proteinuria, después de las 20 semanas de gestación.<sup>5</sup>

Afecta alrededor del 3 - 8% de todos los embarazos y aumenta el riesgo de morbilidad materna.<sup>6</sup> El 5% de las preeclampsias evolucionan finalmente a eclampsia y hasta un 19% pueden hacerlo como un Síndrome de HELLP, asociándose con mayor morbi-mortalidad.<sup>5, 6, 14</sup>

Los factores de riesgo asociados con la preeclampsia incluyen:<sup>6, 15</sup>

- Nuliparidad.
- Condiciones médicas preexistentes:
  - Hipertensión arterial crónica.
  - Diabetes mellitus.
  - Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
- Multigesta.
- Edad materna avanzada.
- Obesidad.

Los resultados maternos adversos se deben fundamentalmente a una disfunción en el sistema nervioso central, hepático, o renal (accidente cerebrovascular hemorrágico, ruptura hepática o falla renal aguda) y al sangrado asociado a trombocitopenia.<sup>5, 14, 16</sup>

Lamminpaa R. *et al.* en el 2012 estudió la preeclampsia complicada con la edad materna avanzada en la que comparó los resultados del embarazo en mujeres con preeclampsia de  $35 \geq$  años con aquellas  $<$  de 35 que también padecían preeclampsia, para examinar las complicaciones obstétricas.<sup>6</sup>

El grupo constaba de 690,555 mujeres y sus recién nacidos, siendo estas primíparas, con diagnóstico de preeclampsia y sin malformaciones, el cual dividió

en un grupo de estudio con 2,387 mujeres  $\geq 35$  años y un grupo control de 15,437 mujeres  $<$  de 35 años. Definiendo a la preeclampsia como períodos repetidos de elevación de la presión arterial  $> 140/90$ mmHg acompañado por proteinuria ( $>0.3$ g/día).<sup>6</sup>

En donde se observó, que la preeclampsia se identificó en un 9.4% con las mujeres de edad materna avanzada y en un 6.4% con aquellas menores de 35 años, (media del grupo control  $26.6 \pm 4.2$  años y  $37.5 \pm 2.3$  años del grupo de estudio).<sup>6</sup>

Además, se observó que en las mujeres  $\geq 35$  años se incrementaba la incidencia de cesárea, así como aumento en la tasa de parto prematuro antes de las 34 - 37 semanas, baja puntuación de Apgar a los 5 minutos, mayor número de fetos con sufrimiento fetal, y asfixia e incremento de ingresos a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Es decir, que las mujeres con edad materna avanzada (EMA) tuvieron 1.5 veces más probabilidad de tener preeclampsia en comparación con las  $<$  de 35 años, aunado a mayor incidencia de complicaciones durante el embarazo.<sup>6</sup>

De la misma forma, las mujeres con edad materna avanzada fueron significativamente más propensas a tener partos prematuros antes de las 34 - 37 semanas, y tener hijos pequeños para la edad gestacional (PEG), con un 70% de

partos prematuros antes de las 34 sdg y un 40% de parto prematuro antes de las 37 sdg y sufrimiento fetal agudo. En segundo lugar las mujeres EMA tuvieron un riesgo dos veces mayor de cesárea, finalmente estos riesgos obstétricos incrementan hasta en un 50% o más la asfixia neonatal y en un 40% el ingreso a UCIN.<sup>6, 11, 14</sup>

Estos autores concluyeron que la edad materna avanzada era un factor de riesgo independiente para la aparición temprana de preeclampsia y restricción del crecimiento fetal, y que se encuentra ligada a un incremento de padecer hipertensión crónica, y tener fetos con bajo peso al nacer así como prematuros.<sup>6, 14, 15</sup>

Por lo tanto se concluye que a mayor edad materna, mayor riesgo de gestaciones cortas, esto en relación al envejecimiento de los vasos sanguíneos del útero.<sup>6</sup>

### **1.3.1.1 Hipertensión arterial crónica.**

Esta patología complica el 3% de los embarazos. En la mayoría de los casos se trata de una hipertensión arterial sistémica esencial, y por esta razón es más frecuente en mujeres obesas con edad > a los 35 años; sin embargo debe

descartarse una hipertensión arterial secundaria, principalmente la estenosis de la arteria renal y coartación aórtica.<sup>15</sup>

En las mujeres con hipertensión arterial sistémica esencial de grado ligero-moderado. Hasta un 75% de los embarazos pueden transcurrir sin complicaciones, salvo por el aumento en la incidencia de bajo peso al nacer del recién nacido (RN). Los problemas pueden surgir en la hipertensión arterial grave.<sup>15</sup>

Su prevalencia durante la gestación varía del 1 - 5%, según el grupo étnico, y el área geográfica que se estudie en Estados Unidos de América (USA). Se estima que en el transcurso de este milenio, la prevalencia de hipertensión arterial crónica en las mujeres que se embarazan, será del 3%, lo que indica que por lo menos habrá 120,000 mujeres gestantes con este padecimiento.<sup>6, 11</sup>

En México, según la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000, que existen 15.2 millones de personas hipertensas, lo que implica una prevalencia global de hipertensión arterial crónica en mujeres del 26.3%.<sup>15, 16</sup>



Las embarazadas con hipertensión arterial crónica tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones, como preeclampsia (4.7 - 52%), desprendimiento prematuro de placenta (0.45 - 10 %) y descontrol del cuadro hipertensivo (13%).<sup>16</sup>

Las complicaciones para el feto son: peso bajo para la edad gestacional (8 - 15.5%), parto pretérmino (12 - 34.4%) y muerte perinatal (3%). Esto guarda una correlación directa con las cifras tensionales maternas.<sup>16</sup>

Sibai observó que cuando no existe preeclampsia concomitante, las pacientes no muestran deterioro alguno en el curso clínico del embarazo, ni hallazgos de laboratorio o resultados perinatales.<sup>16</sup> Según Iñigo *et al*, esto se debe a la prescripción rutinaria de agentes antihipertensivos, en embarazadas con hipertensión arterial crónica leve, no es necesaria, ya que pueden afectar la perfusión uteroplacentaria.<sup>16</sup>

“López-Llera *et al* sostiene que el tratamiento antihipertensivo tiene ventajas maternas, aunque no se han demostrado beneficios fetales. Estos autores sugieren que las bajas tasas de morbilidad perinatal se debieron más a la detección temprana del problema, que al tipo y a la dosis de medicamento antihipertensivo.<sup>16</sup>

### **1.3.2 Trastornos metabólicos relacionados con los carbohidratos.**

#### **1.3.2.1 Diabetes gestacional.**

La diabetes gestacional (DG) es una de las complicaciones más comunes durante el embarazo, su incidencia se ha incrementado en las últimas décadas, hecho atribuible en parte a la epidemia de la obesidad.<sup>7, 8</sup>

Esta patología es un trastorno de la tolerancia a los carbohidratos, que conduce a una hiperglucemia de gravedad variable, cuyo comienzo o primer diagnóstico se genera durante el embarazo.<sup>8</sup>

Se estima que la DG complica del 3-5% de los embarazos en todo el mundo, el cual se asocia con consecuencias graves y a largo plazo tanto como para la madre como para el hijo. Se ha encontrado que aquellas mujeres con DG existente tienen mayor riesgo de presentar preeclampsia y mayor incidencia cesáreas, en comparación con mujeres embarazada sin DG.<sup>9</sup>

Los factores de riesgo que aumentan su padecimiento son: <sup>9</sup>

- Edad materna avanzada.
- Antecedente de familiares diabéticos.
- Hipertensión preexistente.
- Obesidad.
- Tabaquismo durante el embarazo.
- Gestación múltiple.
- Multiparidad.

Al comienzo del segundo trimestre del embarazo aparece una insulinoresistencia que se acentúa en forma progresiva durante el 3er trimestre. Dicho fenómeno puede resultar de la combinación de un aumento de la masa adiposa materna y de un efecto antiinsulínico de los humanos producida por la placenta (progesterona, lactogeno placentario humano, prolactina, cortisol, leptina). En estas pacientes la reserva de células B pancreáticas se encuentran reducida durante el embarazo pero también fuera de él. La limitación de la reserva insulínica, produce una hiperglucemia durante el embarazo únicamente cuando las reservas de insulina ya no compensan las necesidades.<sup>8</sup>

Los principales riesgos fetales se relacionan con la macrosomía fetal, considerado como un peso fetal igual o superior al percentil 90 para la edad gestacional, con un riesgo entre 17 - 30% en pacientes con diabetes gestacional, mientras que en población general es del 10%. El peso fetal está directamente relacionado con la glucemia materna, con lo cual aumentaría en forma lineal, la distocia de hombros es la complicación más temida representa el 0.2 – 2,8% de los nacimientos encontrándose con peso de 4,500g en el 50% así como incremento del riesgo de hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, hipercalcemia, insuficiencia respiratoria neonatal.<sup>7, 9, 11</sup>

En cuanto a los riesgos maternos estos se relacionan con mayor proporción de cesáreas, la cual se incrementa hasta un 22 - 30%, comparado con un 17% de la población general, con mayor incremento en los trastornos hipertensivos primordialmente preeclampsia.<sup>8, 10, 13</sup>

Dervelle P. *et al* en 2009 encontró que la edad materna avanzada es el factor que más contribuye a la diabetes gestacional, en este se reportó que el 45% de las mujeres embarazadas de 35 - 45 años tenían diabetes gestacional. Así como en mujeres primíparas mayores de 35 años en las que se encontró hasta un 83 % de probabilidad para padecer diabetes gestacional en comparación con mujeres menores de 35 años. En este estudio también se observó que las mujeres que se

habían embarazado mediante técnicas de reproducción asistida, con embarazos gemelares tenían mayor riesgo de desarrollar intolerancia a los carbohidratos. Concluyendo que en aquellas mujeres con reproducción asistida menores de 25 años presentaron una prevalencia de diabetes gestacional de 5.1% en comparación con mujeres mayores de 35 años, que también habían usado método de reproducción asistida se encontró una prevalencia de 13.5% para padecer DG.<sup>8</sup>

### **1.3.2.2 Diabetes pregestacional.**

A pesar de los tratamientos actuales, las mujeres embarazadas con diabetes preexistente están en mayor riesgo de malformaciones congénitas, complicaciones materno-fetales, anomalías placentarias.<sup>9, 11</sup>

Las complicaciones durante el embarazo en la madre son (hipertensión gestacional y / o preeclampsia, cesárea) y el feto (macrosomía o restricción del crecimiento intrauterino, distocia de hombro, la hipoglucemia y la dificultad respiratoria).<sup>9, 11, 14</sup>

A pesar del mejor control glucémico a nivel materno, los cambios estructurales y funcionales de la placenta diabética a término pueden ocurrir independientemente

del tipo de diabetes. El área superficial de la placenta se incrementó en particular en la periferia de las vellosidades. La distancia de difusión entre las circulaciones sistémica materna y fetal se incrementa debido a un engrosamiento de la membrana basal trofoblástica con mayores cantidades de colágeno, predominantemente de tipo IV.<sup>9, 14</sup>

En la diabetes, se ha demostrado que el suministro de oxígeno materno-placentario se reduce. Además del suministro insuficiente de oxígeno, aumenta la demanda de oxígeno del feto. Este fenómeno podría explicarse por el metabolismo aeróbico que es estimulado por la hiperinsulinemia fetal. Los niveles de oxígeno bajos fetales resultantes regulan al alza la síntesis de los factores de transcripción proangiogénicos tales como, la leptina, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o el factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF2). En exceso, estos factores promueven la proliferación de células endoteliales de la placenta.<sup>9</sup>

En Diabetes gestacional (DG) y en Diabetes Mellitus (DM) tipo 1, alteraciones en los niveles fetales de proangiogénico, factores anti-angiogénicos (TNF- $\alpha$ , VEGF, FGF2, leptina e IGF<sub>2</sub>), la hipoxia han sido reportado. Ambos tipos de diabetes se caracterizan por un aumento de la vascularización.<sup>9</sup>

La interacción endocrina entre la madre, el feto y la placenta se ejemplifica por el efecto de la insulina materna y fetal en la placenta. La insulina materna afecta el desarrollo de la placenta a través de receptores expresados en la membrana de las microvellosidades del sincitiotrofoblasto. La insulina fetal afecta a la expresión de genes en las células endoteliales de las arterias y venas placentarias, lo que afectará el desarrollo de la placenta.<sup>17</sup>

La morbilidad y mortalidad perinatal se relacionan en forma directa con el tiempo de evolución y la gravedad de la diabetes materna, con el objeto de estimar el riesgo neonatal se ha realizado la siguiente clasificación: clasificación de White (1949), la cual se basa en factores existentes antes de la gestación, edad de comienzo, duración, así como las complicaciones vasculares tardías.<sup>19</sup>

En las mujeres que presentan una diabetes previa al embarazo, el tratamiento preconcepcional es esencial, para reducir el riesgo de embriopatía.<sup>19</sup>

### **1.3.3 Hemorragia obstétrica de la segunda mitad del embarazo.**

Los embarazos complicados con placenta previa son propensos para el sangrado durante el segundo trimestre que aumenta el riesgo de resultado materno y

perinatal adverso en comparación con la población general. Estos pacientes están especialmente en un mayor riesgo de histerectomía periparto por lo general realizado debido a una hemorragia incontrolada, cuyo resultado evidente es la pérdida de fertilidad en el futuro.<sup>11, 12, 13</sup>

Varios estudios intentaron definir los factores de riesgo para la placenta previa y señaló una asociación con la EMA, la paridad, el tabaquismo materno, tratamientos de fertilidad, partos por cesárea previos y abortos recurrentes.<sup>10</sup>

Rosenberg T. *et al* en el 2010 realizó un análisis crítico de los factores de riesgo y resultados de placenta previa, este se asoció significativamente con la EMA, etnia judía y menor edad gestacional.<sup>10</sup>

En donde se encontró que la placenta previa se asoció significativamente con la edad materna avanzada, etnia judía y menor edad gestacional.<sup>10</sup>



#### 1.3.4 Resolución del embarazo.

La EMA  $\geq 35$  o más años se consideró un factor asociado, con mayor incremento en las complicaciones obstétricas y perinatales como los son las alteraciones en la presentación, situación, trabajo de parto prolongado, mayor número de partos instrumentados, así como mayor mortalidad perinatal.<sup>12</sup>

En cuanto a la inducción del trabajo de parto en mujeres EMA, se observó que existe una gran variedad de agentes, pero ninguno es el ideal, ya que el éxito de estos depende de:<sup>12</sup>

- Edad gestacional.
- Paridad.
- Puntuación del cérvix en el momento de la inducción (Índice de Bishop).

En 2006, Sahin Z. *et al* realizaron un estudio en donde se evaluaron a 100 mujeres  $\geq 35$  años, con índice de Bishop  $< 6$  puntos.<sup>12</sup>

Los resultados que se obtuvieron en este estudio no mostraron que la inducción del trabajo de parto con misoprostol en embarazos de edad avanzada aumente significativamente la incidencia de complicaciones en los períodos intra y periparto.<sup>12</sup>

Bayrampour H.*et al* en 2010, realizó un estudio para evaluar la relación entre edad materna avanzada y cesárea en mujeres nulíparas y multíparas. En el estudio se encontró que la relación entre cesárea electiva y secundaria a urgencia fue la misma para mujeres de 35 - 39 años, incrementando el índice de estas en mujeres  $\geq 40$  años. Otros autores encontraron que en multíparas con cesárea previa y EMA, se incrementaba el riesgo de resolución del embarazo vía abdominal. El incremento en la tasa de cesáreas en mujeres EMA podría deberse a una ineficiencia del miometrio, secundario al envejecimiento, así como a falta de progresión del trabajo de parto.<sup>13, 14</sup>

La EMA por sí misma puede afectar la decisión sobre el tipo de resolución, al ser etiquetado como una gestación de alto riesgo, aunado a la ansiedad materna. Diversos autores han identificado la solicitud materna como uno de los factores que contribuye a aumentar el número de cesáreas.<sup>14</sup>

### **1.3.5 Mortalidad materna.**

A pesar de su decremento gracias a la calidad actual del seguimiento prenatal, la mortalidad materna aumenta con la edad. Las causas más importantes de mortalidad son: hemorragias obstétricas, los accidentes cerebrovasculares, las embolias amnióticas, las infecciones y las miocardiopatías. <sup>11</sup>

## **II. JUSTIFICACIÓN.**

En la actualidad se ha incrementado el número de mujeres que postergan la maternidad con el objetivo de priorizar planes económicos y profesionales. Debido a esto, se ha observado un aumento gradual de la edad a la que se embaraza la mujer.

La importancia de los embarazos en mujeres mayores de 35 - 40 años, radica en el aumento del 1 - 2.5%, el riesgo de malformaciones no cromosómicas. También se ha observado un incremento significativo en el riesgo de diabetes gestacional en mujeres de 40-44 años, así como aumento en la incidencia de preeclampsia del 17% en mujeres > 35 años. En cuanto a la mortalidad perinatal se ha observado que pacientes  $\geq 40$  años tenían la más alta incidencia de muerte fetal.

Con el incremento de la morbilidad maternofetal en mujeres embarazadas con EMA, se requiere un control prenatal oportuno y adecuado desde el primer trimestre, con la finalidad de disminuir la morbimortalidad asociada a EMA.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El embarazo en los extremos de la vida reproductiva de la mujer, tanto en la adolescencia como en >35 años, se relaciona con un riesgo aumentado de complicaciones obstétricas, lo que conlleva el aumento de la morbi-mortalidad materno-perinatal. En la práctica diaria, la apreciación por parte de la paciente y del obstetra, de la existencia y la magnitud de los riesgos del embarazo en EMA, influyen sobre distintos aspectos de los cuales los más importantes son: la decisión de continuar o no con el embarazo, la práctica de estudios invasivos, y la conducta obstétrica. De acuerdo a autores como Gilbert y Nesbitt las complicaciones obstétricas que se presentan con mayor frecuencia son: aborto espontáneo, cromosomopatías, malformaciones; además de estados hipertensivos, placenta previa, parto pretermino y desprendimiento prematuro de placenta normoinsera. Así mismo estas pacientes presentan la mayor tasa de cesáreas y partos instrumentados.

En vista del impacto de esta entidad nosológica, se plantearan las siguientes interrogantes:

- **¿Es la Edad Materna Avanzada un factor de riesgo independiente, por sí mismo para producir complicaciones materno-perinatales?**
- **¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes secundarias a este fenómeno?**

## **IV. OBJETIVOS.**

### **4.1 Objetivos generales.**

- Evaluar el resultado obstétrico de pacientes embarazadas con EMA ( $\geq 35$  años).

### **4.2 Objetivos específicos.**

- Determinar la incidencia de embarazo en EMA.
- Determinar las principales comorbilidades en pacientes embarazadas con EMA.
- Determinar la morbilidad obstétrica en pacientes embarazadas con EMA.
- Determinar la vía de resolución del embarazo más frecuente en este grupo de pacientes.

## **V. MATERIAL Y MÉTODO.**

### **5.1 Diseño.**

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico en pacientes embarazadas  $\geq 35$  años, con resolución del embarazo en el Hospital de la Mujer de la Ciudad de México, DF; durante el período comprendido del 1º de enero de 2011 al 31 de enero de 2012.

### **5.2 Criterios de inclusión.**

- Pacientes con resolución del embarazo en el hospital  $\geq 35$  años de edad.

### **5.3 Criterios de exclusión.**

- Mujeres que no cuenten con los criterios de inclusión.
- Expediente clínico incompleto por las variables seleccionadas

### **5.4. Variables.**

- Demográficas:
  - Edad.
  - Estado Civil.
  - Escolaridad.
  - Ocupación.



- Antecedentes ginecoobstétricos:
  - Control prenatal (operativamente, se define esta variable según el Nuevo Modelo de Control Prenatal de la OMS 2003  $\geq 5$  consultas NOM-007-SSA2-1993.
  - Obstétricos:
  - Comorbilidades.
  - Complicaciones en el embarazo.
- Neonatales:
  - Semanas de gestación.
  - Peso al nacer.
  - Apgar al minuto 1 y 5.

## **VI. RESULTADOS.**

Se obtuvo una muestra de 113 pacientes, con rango de edad 35–45 años (**Gráfica 1**). Gestaciones  $3.37 \pm 1.57$  rango 1–10, primigestas 8.0% (n=9), multigestas 92.0% (n=104) (**Gráfica 2**). Partos  $1.19 \pm 1.36$ , rango 0–6 partos. Nulíparas 42.50% (n=48), primíparas 22.10% (n=25), multíparas 35.40% (n=40) (**Gráfica 3**). Cesáreas  $0.65 \pm 0.83$ , rango 0-3 cesáreas. Sin antecedente de cesárea 54.9% (n=62), con antecedente de una cesárea 27.40% (n=31), dos o más cesáreas 17.7% (n=20). Abortos  $0.47 \pm 0.88$ , rango 0-4 abortos. Sin antecedente de aborto 72.60% (n=82). Con antecedente de un aborto 14.20% (n=16), dos o más abortos 13.20% (n=16).

En cuanto a escolaridad: analfabeta 1.80% (n=2), nivel básico 76.20% (n=86), medio superior 14.20% (n=16), superior 8.0% (n=9) (**Gráfica 4**). Estado civil: solteras 19.50% (n=22), unión libre 35.40% (n=40), casadas 45.10% (n=51) (**Gráfica 5**). Ocupación: ama de casa 80.50% (n=91), comerciantes 17.70% (n=20), empleada doméstica 1.80% (n=2) (**Gráfica 6**).

Control prenatal (operativamente, se define esta variable según el Nuevo Modelo de Control Prenatal de la OMS 2003  $\geq 5$  consultas): el 70.80% (n=80) tuvieron un control adecuado según la norma oficial (NOM-007-SSA2-1993) (**Gráfica 7**).

Enfermedades Previas: sin comorbilidades 93.80% (n=106), DM2 2.70% (n=3), Hipertensión arterial sistémica (HAS) 2.70% (n=3), Lupus Eritematoso Sistémico (LES) 0.90% (n=1) (**Gráfica 8**).

Complicaciones del embarazo: no se presentaron comorbilidades durante el primer trimestre de la gestación. En el segundo trimestre el 25.66% (n=29) tuvo alguna complicación: DG 49.37% (n=12), hipertensión gestacional (HG) 20.68% (n=6), ruptura prematura de membranas (RPM) 37.95% (n=11) (**Gráfica 9**). En el tercer trimestre, el 8.84% (n=10) presentaron las siguientes complicaciones: preeclampsia severa 10.0% (n=1), placenta previa 30.0% (n=3), oligohidramnios severo 50.0% (n=5), trombosis venosa profunda (TVP) 10.0% (n=1) (**Gráfica 10**).

El 24.80% (n=28) abortaron durante el primer trimestre. Se obtuvieron 85 recién nacidos vivos, de los cuales el 38.82% (n=33) la resolución del embarazo fue parto y 61.18% (n=52) por cesárea (**Gráfica 11**). El 55.30% (n=47) fueron mujeres y 44.70% (n=38) hombres. Peso al nacer  $2724.54 \pm 785.49$ g, rango 930.0 - 3570.0g. Semanas de gestación  $36.77 \pm 3.33$  SDG, rango 29.0 - 40.0 SDG. Apgar minuto 1:  $7.54 \pm 1.05$  puntos, rango 5 - 8 puntos. Apgar minuto 5:  $8.91 \pm 0.29$  puntos, rango 8 - 9 puntos.

## **VII. DISCUSIÓN.**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido el término “salud reproductiva” como “una condición de bienestar físico, mental y social” en los aspectos relativos al sistema reproductivo, en todas las etapas de la vida, con ello implica la libertad de decidir, en cada mujer, si quieren tener hijos, cuando y con qué frecuencia. De esta manera las gestaciones en los extremos de la vida, se han asociado a resultados perinatales adversos, considerándose como embarazo de alto riesgo obstétrico, tanto para la madre como para el feto; por lo que se ha visto que aquellas mujeres de >35 años, con más de cuatro gestaciones, un nuevo embarazo representaría un grave riesgo para el binomio. Este grupo de pacientes tiene una alta incidencia de patologías como: bajo peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino, prematuridad, incremento de la mortalidad perinatal, preeclampsia, diabetes gestacional, alteraciones del líquido amniótico entre otras.

Tradicionalmente el embarazo con edad materna avanzada, ha sido catalogado como de alto riesgo y, más aún si es el primero. *Cabero Roura*, señaló que la nuliparidad a los 36 o más años aumenta 3.3 veces el riesgo de complicaciones materno fetales como lo son: anomalías congénitas, abortos, óbitos, diabetes, macrosomía, enfermedad hipertensiva, menor calificación en la escala de Apgar y anomalías en la inserción placentaria. En el estudio, observamos que las

pacientes multigestas alcanzaron el 92.0% (n=4) en comparación con las primigestas 8.0% (n=9).

En cuanto a escolaridad, la literatura internacional marca un mayor predominio en mujeres profesionistas, al retrasar su embarazo por sus estudios universitarios, contrario a lo que observamos en este estudio en donde el mayor grupo de mujeres perteneció al nivel básico 76.20% (n=86), comparadas con aquellas profesionistas 8.0%(n=9).

Las principales comorbilidades que se presentaron en el segundo trimestre fueron: diabetes gestacional con 49.37%, hipertensión gestacional 20.60%, RPM 37.95%, así como en el tercer trimestre preeclampsia severa 10.0%, placenta previa 30.0%, oligohidramnios severo 50.0%, TVP 10.0%. En comparación con las principales comorbilidades de la adolescente entre 17 y 19 años; *Minassian y cols*, encontró incremento de la mortalidad materna, mayor número de cesáreas (41%), infecciones de vías urinarias (30%), amenaza de parto pretermino (10%), RPM y desproporción cefalo-pelvica (8.6%) y abortos (2%).

En cuanto a aborto espontáneo, se observó que el 24.08% (n=28) abortaron durante el 1er trimestre; lo anterior es acorde a la literatura mundial. *Warbuton y cols*, observó que el índice de abortos espontáneos alcanza el 33.8% a partir de

los 40 años, frente a 11.7% entre los 30-34 años y 17.7% entre los 35 -39 años. Por encima de los 40 años, el porcentaje fue del 53.2%, relacionado hasta en un 60%, a anomalías cromosómicas.

En lo respecto a la vía de resolución del embarazo, el 61.18% (n=52) se resolvió por cesárea, el 38.82% (n=33) por vía vaginal. En la literatura, se evidencia un incremento de cesáreas a partir de los 35 años, siendo más importante en primíparas, alcanzando así también a las multíparas.

*Berkowitz y cols*, mencionan que otra indicación para realizar cesárea a partir de los 40 años es el trabajo de parto en fase latente prolongado. Según *Blum y cols*, de manera consciente o inconsciente, en las embarazadas con edad materna avanzada, el obstetra tiende a realizar extracción ante la aparición de menor complicación, impactando significativamente en el incremento del índice de cesáreas. *Nolasco y cols*, aseveran que la principal causa de indicación de cesárea es arbitrariamente el antecedente de cesárea.

## **VIII. CONCLUSIONES.**

Las pacientes embarazadas  $\geq 40$  años tienen una mayor incidencia de cesárea, el doble de riesgo de prematuridad y 7% más de diabetes gestacional que lo reportado para la población general.

El control prenatal estuvo presente en la mayoría de las pacientes con un 70.80% (n=86) pero, en aquellas que no llevaron vigilancia, se pudo haber logrado una detección oportuna de complicaciones y disminuir la elevada incidencia de aborto observada en este estudio.

Por lo tanto, concluimos que es de suma importancia informar a la población de los riesgos que conlleva un embarazo a edad materna avanzada. Se enfatiza así la necesidad de captar en forma temprana a las gestantes con EMA y ser enviadas lo más pronto a un hospital con servicio de medicina materno-fetal.

## **IX. BIBLIOGRAFIA.**

1. Colomé C, Carrasco M, Agramunt S, Checa MA, Carreras Collado R. Fertilidad en mujeres mayores de 40 años. *Ginecología y Obstetricia Clínica*. 2008; 9 (4): 216-227.
2. Obregón Yanez LE. Primigesta de edad avanzada. *Rev Obstet Ginecol. Venez.* 2007; 67 (3):152-166
3. Nolasco-Ble AK, Hernández Herrera RJ, Ramos González RM. Hallazgos Perinatales de embarazos en edad materna avanzada. *Ginecol Obstet Mex.* 2012; 80(4): 270-275.
4. Tipiani Rodríguez O. ¿Es la edad materna avanzada un factor de riesgo independiente para complicaciones materno-perinatales? *Rev Per Ginecol Obstet.* 2006; 52 (3):179-85.
5. Curiel-Balsera E, Prieto-Palomino MA, Muñoz Bono J, Ruiz E, Galeas JL, Quesada García G. Análisis de la morbimortalidad materna de las pacientes con preeclampsia grave, eclampsia y síndrome de HELLP que Ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos Gineco-Obstétrica. *Med Intensiva.* 2011; 35 (8): 478-483.



6. Lamminpaa R, Vehvilainen-Julkunen K, Gissler M, Heinonen S. La preeclampsia complicada por la edad materna avanzada: Un estudio basado en el registro de las mujeres primíparas en Finlandia 1997-2008. BMC Parto Embarazo. 2012; 12: 47-50.
  
7. Flores Le-Roux JA, Benaiges Boix D, Botet JP. Diabetes Mellitus Gestacional: Importancia del Control Glucémico Intraparto. Clin Invest Arterioscl. 2012; 11: 1-7.
  
8. Dervelle P, Clay JC, Cazaubiel M, Subtil D, Fontaine P, Vambergue A. Diabetes Gestacional. EMC- Ginecología-Obstetricia. 2009; 45:1 - 11.
  
9. Wang Y.A, Nikravan R, Smith HC, Sullivan EA. Higher prevalence of gestational diabetes mellitus following assisted reproduction technology treatment human reproduction. 2013; 28(9): 2554- 2561.
  
10. Rosenberg T, Pariente G, Sergienko R, Wiznitzer A, Sheiner E. Análisis crítico de los factores de riesgo y los resultados de placenta previa. Springer Link. 2010; 31: 1598- 1607.

11. Belaisch-Allart J. Embarazo y parto después de los 40 años. EMC-Ginecología-Obstetricia. 2008; 44: 1-9.
12. Sahin Z, Sahin GH, Sahin HA. La inducción del trabajo de parto con misoprostol en embarazo con edad materna avanzada. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Biology of Reproduction. 2006; 129 (2): 140-144.
13. Bayrampour H, Heaman M. Advanced maternal age and the risk of cesarean birth: A systematic review. Birth. 2010; 37: 3-9.
14. Schoen C, Rosen T. Los riesgos maternos y perinatales para mujeres mayores de 44 años: Una revisión. Maturitas. 2009; 64 (2): 109-113.
15. Marín IR, Pérez G, Álvarez N. Hipertensión arterial y embarazo. Nefro plus. 2011; 4(2):21-30.
16. Iñigo Riesgo CA, Torres Gómez LG, Vargas González A, Angulo Vázquez J, Espinoza Ortega MA. Hipertensión arterial crónica en 110 mujeres embarazadas. Ginecol Obstet Mex. 2008; 76(4):202-210.

17. Vambergue A, Fajardy I. Consecuencias de la diabetes gestacional y pregestacional sobre la función placentaria y el peso al nacer. *Mundial J. Diabetes*. 2011; 2(11); 196-203.
18. Jordán I, Audra P, Putet G. Recién nacidos de madre diabética. *EMC*. 2007; 4: 1 – 20.
19. Huang L, Sauve R, Birkett N, Fergusson D, Walraven CV. Edad materna y riesgo de muerte fetal: Una revisión sistemática. *CMAJ*. 2008; 178(2):165-172.
20. Lisonkovas S, Paré E, KSJ, ¿La edad materna avanzada conferir una ventaja de supervivencia para los niños nacidos a comienzo de la gestación. *BMC*. 2013; 9 (13):87.
21. Kanugo JMD, MBCB, Millán M, Douglas MD, Abhay MD, MD D, Lee SK, MBBS, Prakesh S. Edad materna avanzada y resultados de los recién nacidos prematuro: Una paradoja social? *Obstetrics and Gynecology*. 2011; 11: 872-877.
22. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, (CENETEC). Diagnóstico prenatal del síndrome de Down. IMSS-494-11. 2011. México: Secretaría de Salud. Consultada el 23.1.14 y disponible en [www.salud.gob.mx](http://www.salud.gob.mx).

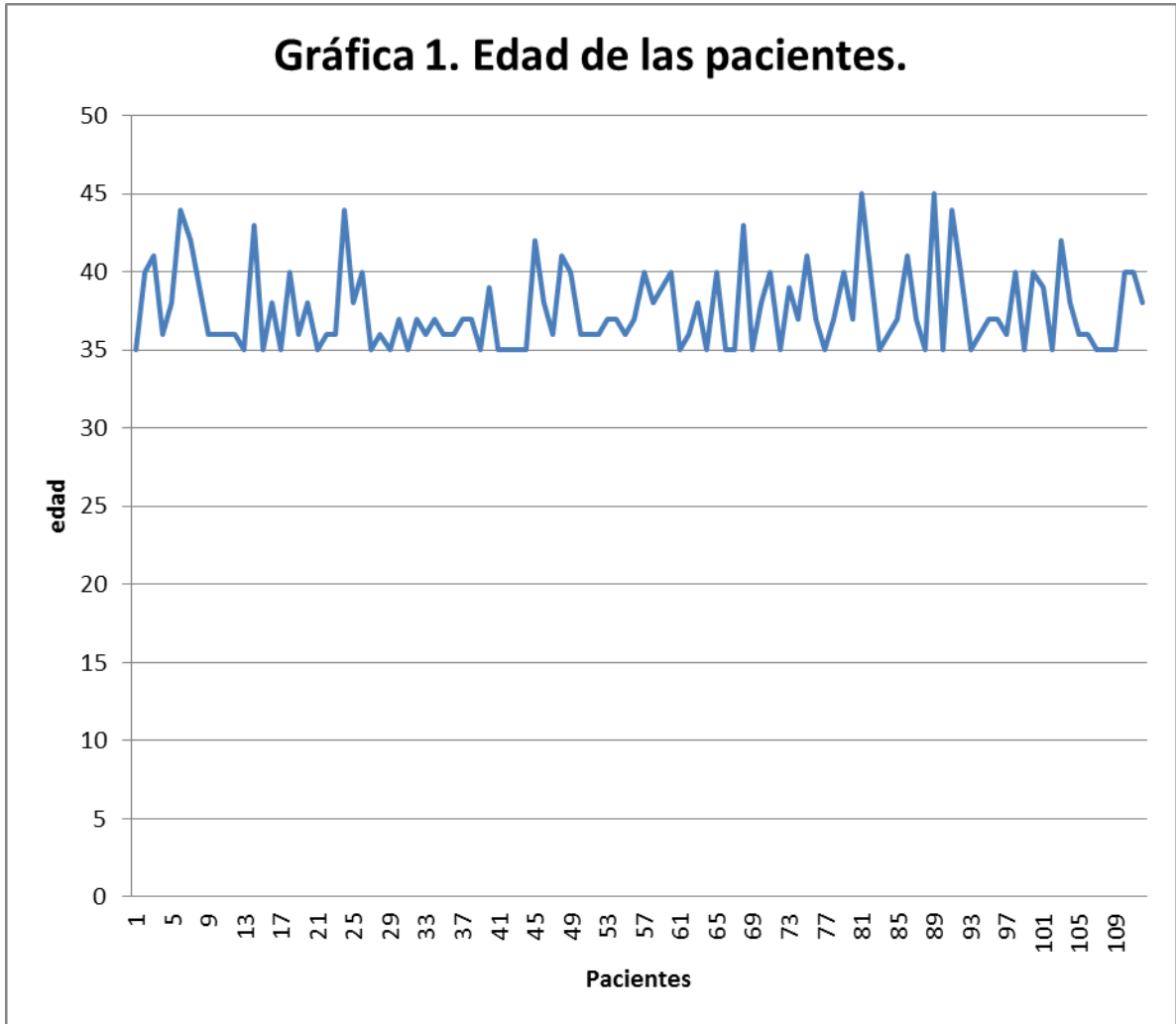
23. Valdez León FJ, Sessarego Tabja S, Rubio Peña K. Aneuploidia en mujeres de edad avanzada, ¿Cuál es el riesgo real? *Rev. Per Ginecol Obstet.* 2012; 58:17-22.

24. Graves Allen E, Freeman SB, Druschel C, Hobbs CA, O Leary LA, Romitti PA, Royle MH, Torfs C, Sherman SL. Maternal age and risk for trisomy 21 assessed by the origin of chromosome nondisjunction: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Hum Genet*, 2009; 125(1): 41-52.

25. Lorenzo Osorno C, Cáceres W, Alonso Vázquez F, Dávila Velázquez J, Echeverría Eguilus M. Influencia de los antecedentes maternos en la mortalidad neonatal. *Ginecol Obstet Mex.* 2008; 76: 730-8.

26. Huang L, Sauve R, Birkett N, Fergusson D. Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review. *CMJ* 2008; 178(2): 165-172.

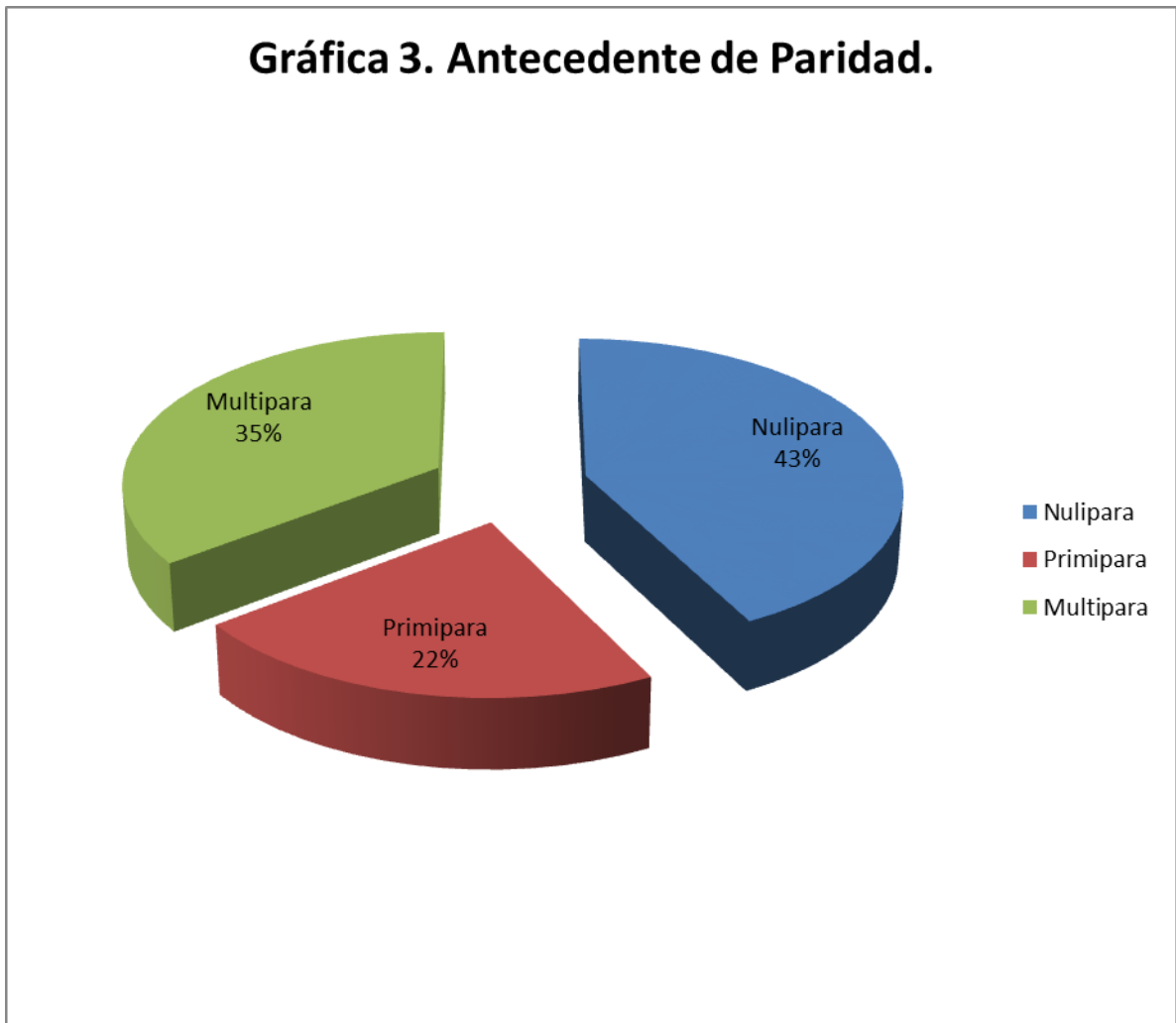
X. ANEXO.



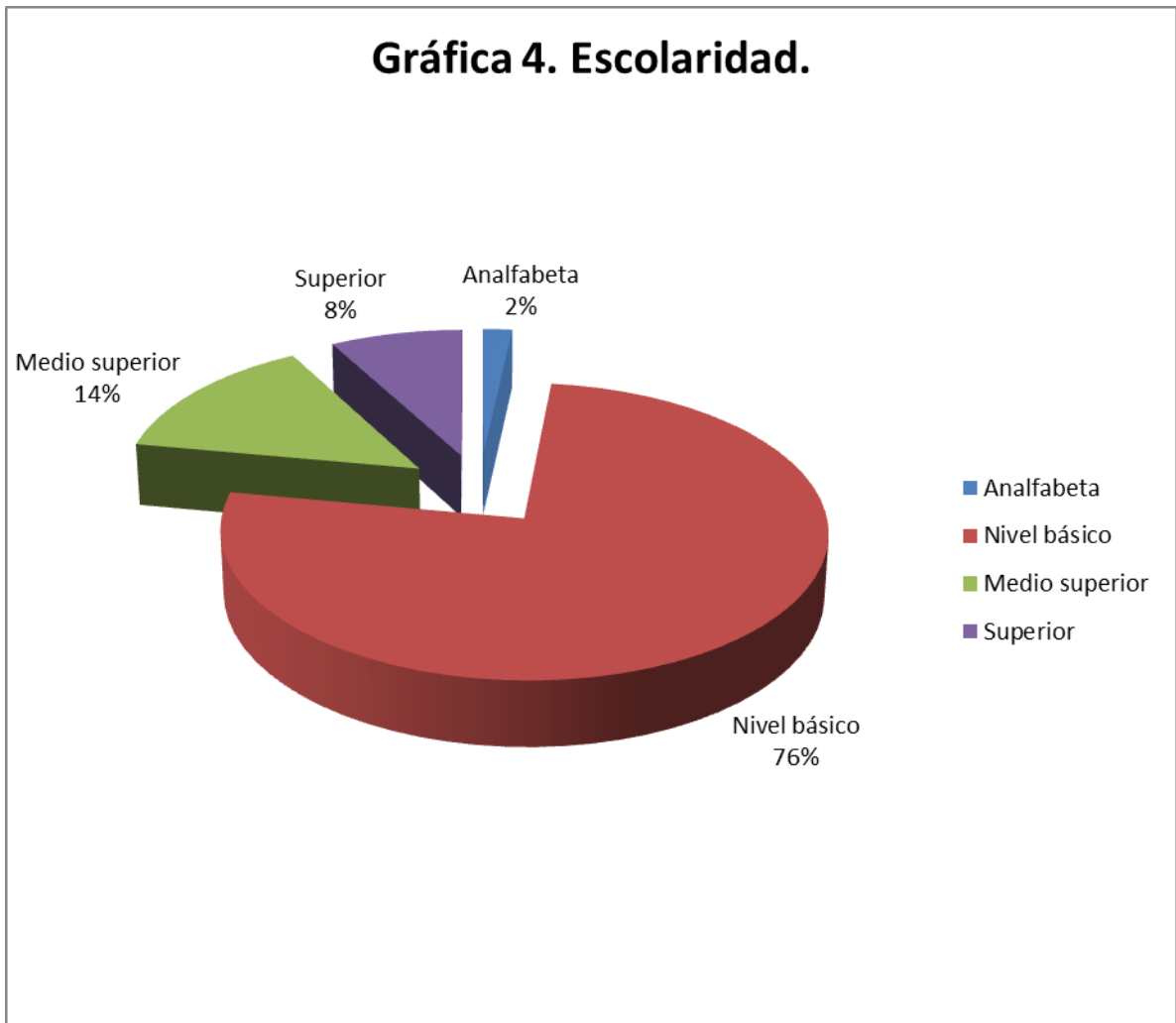
Distribución de pacientes por edad.



Distribución de pacientes por antecedente de gestaciones.

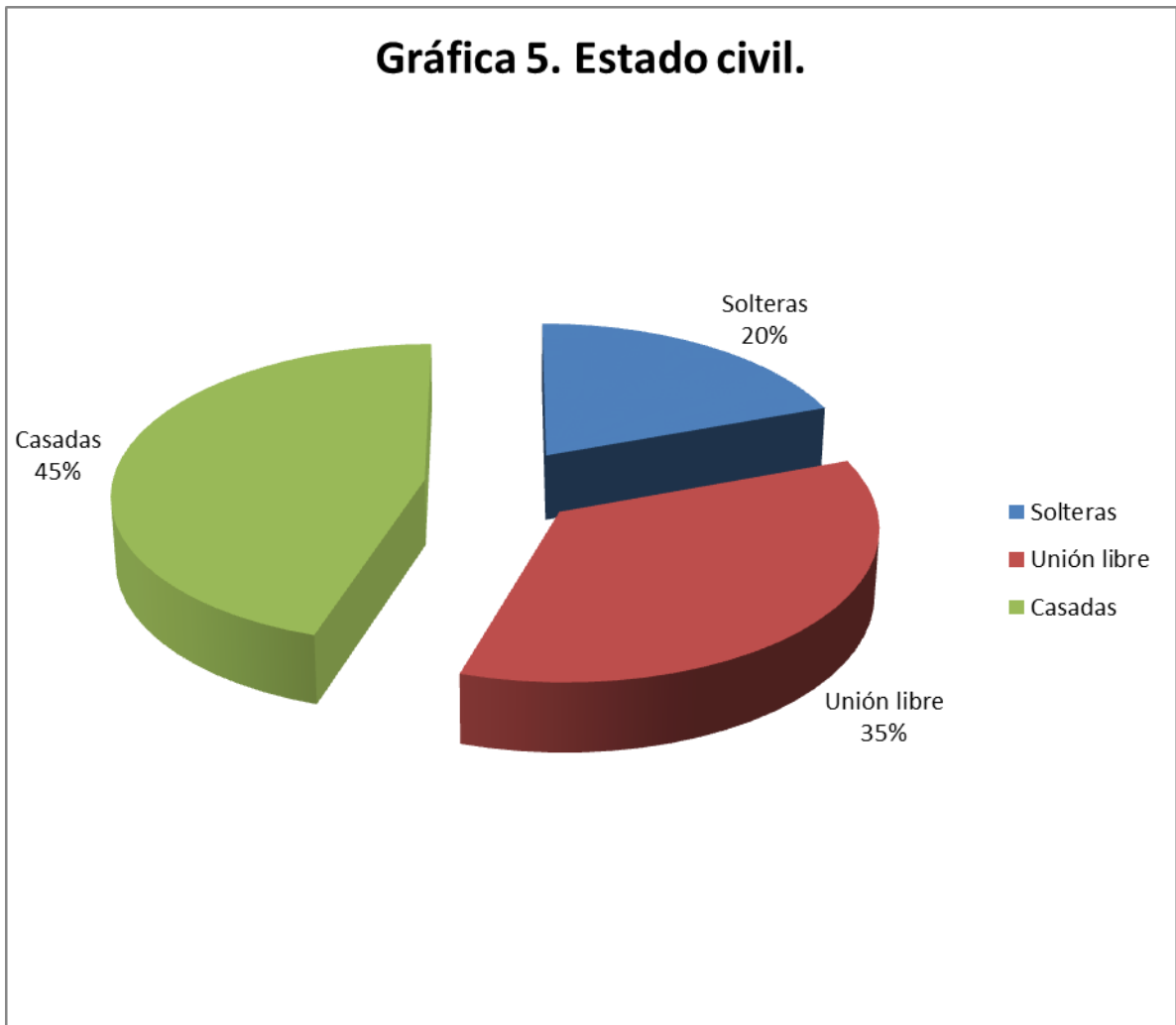


Distribución de pacientes por antecedente de paridad.

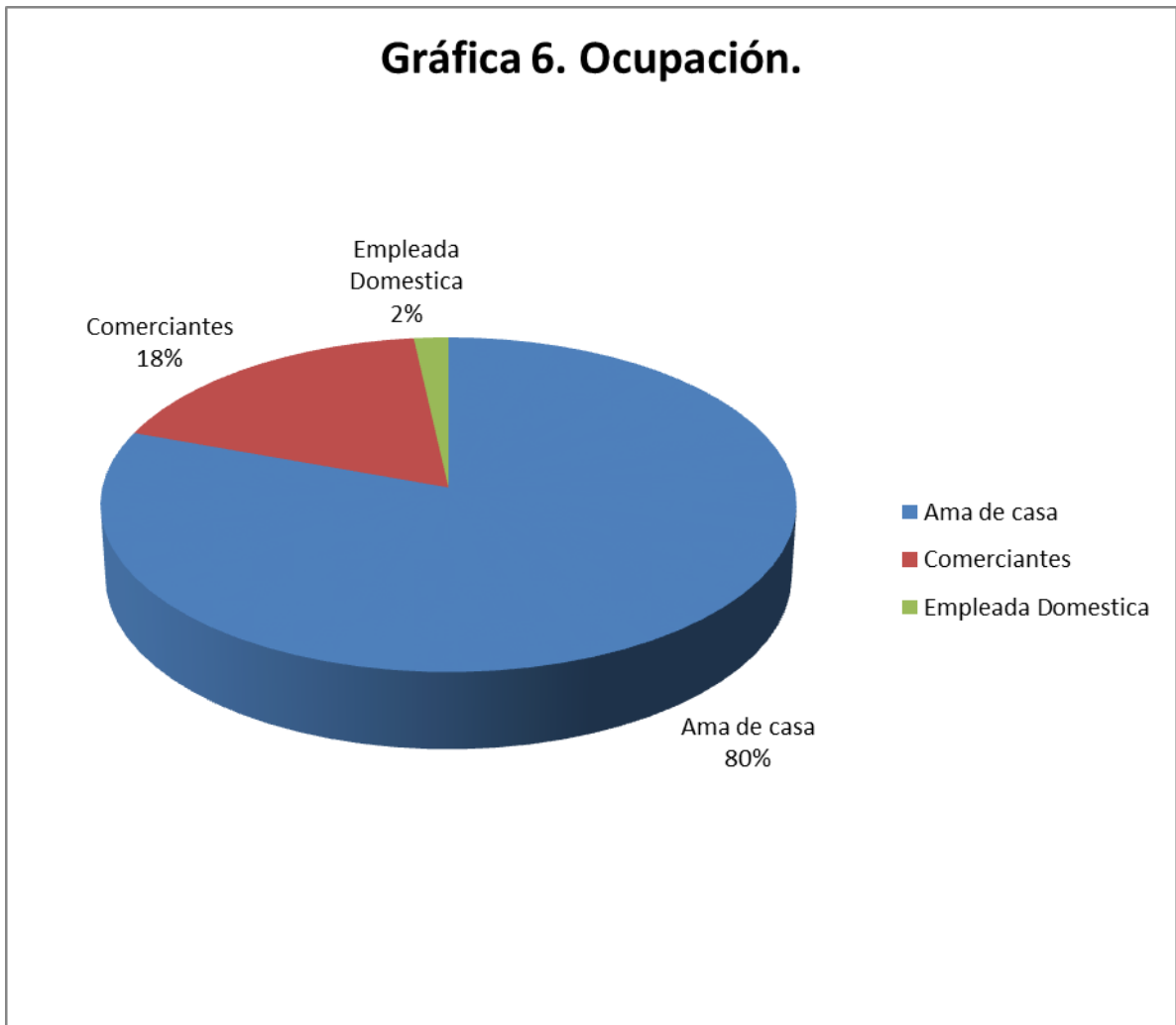


Distribución de pacientes con edad materna avanzada y escolaridad.

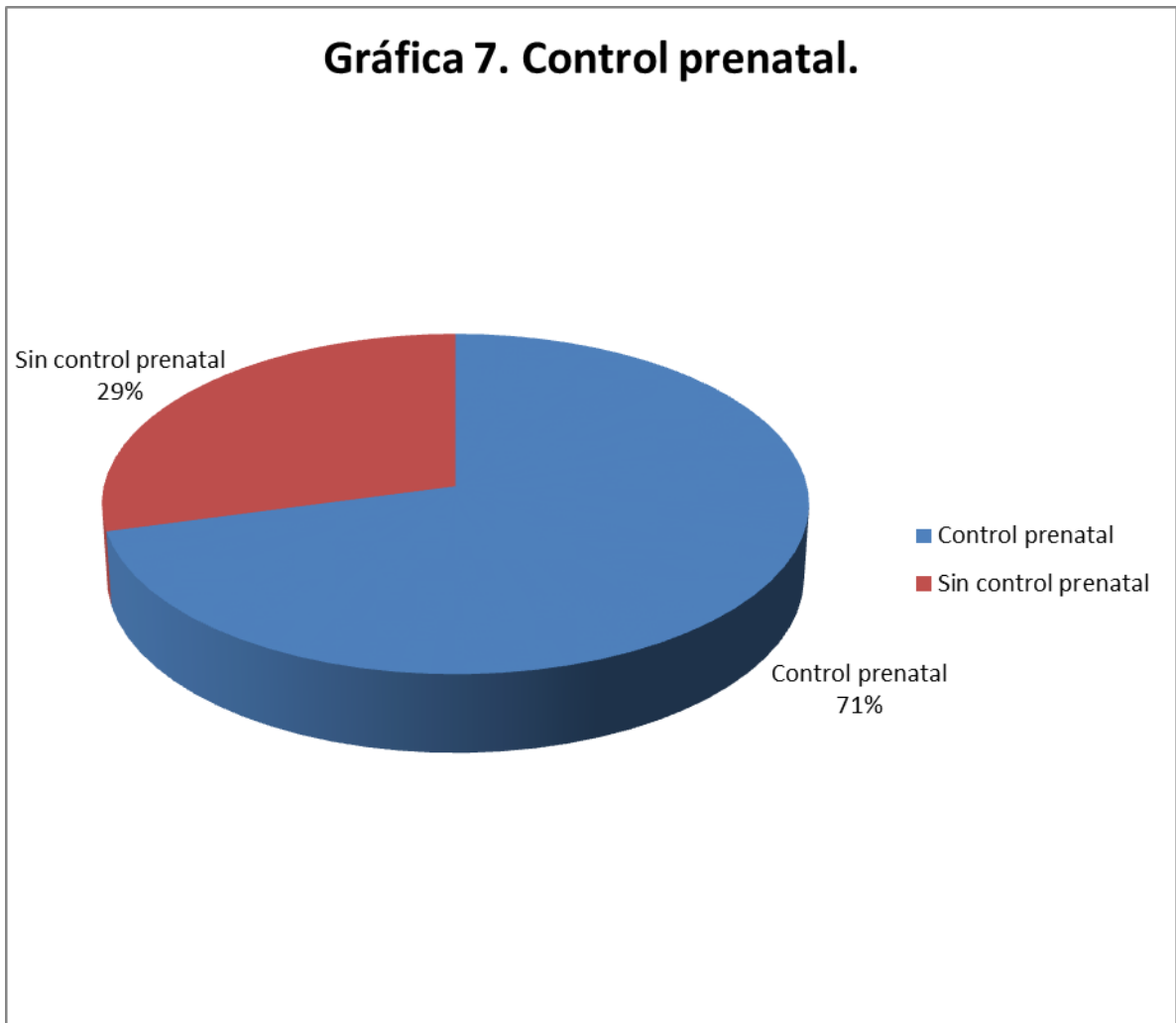




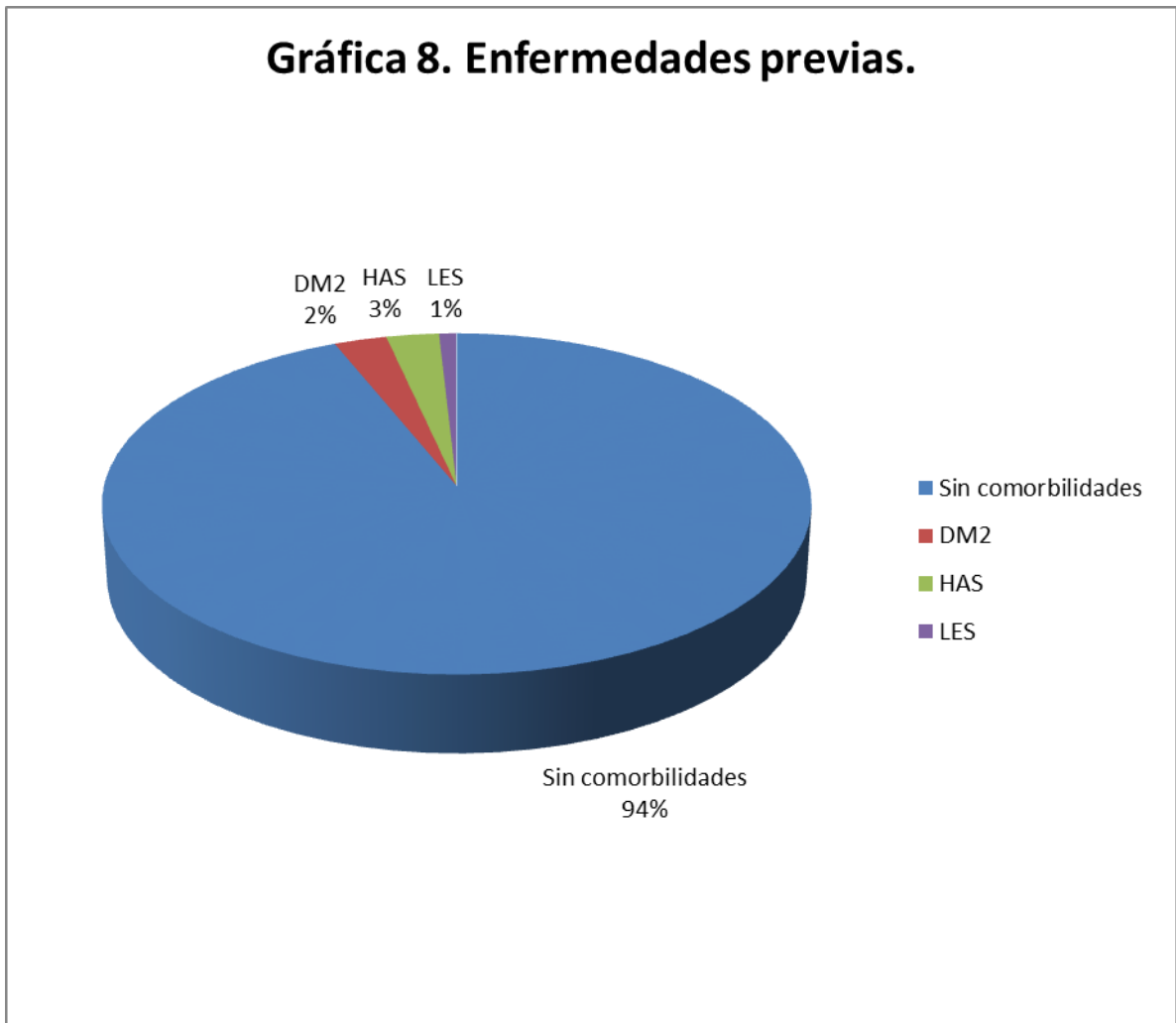
Distribución de pacientes con edad materna avanzada y estado civil.



Distribución de pacientes por ocupación.

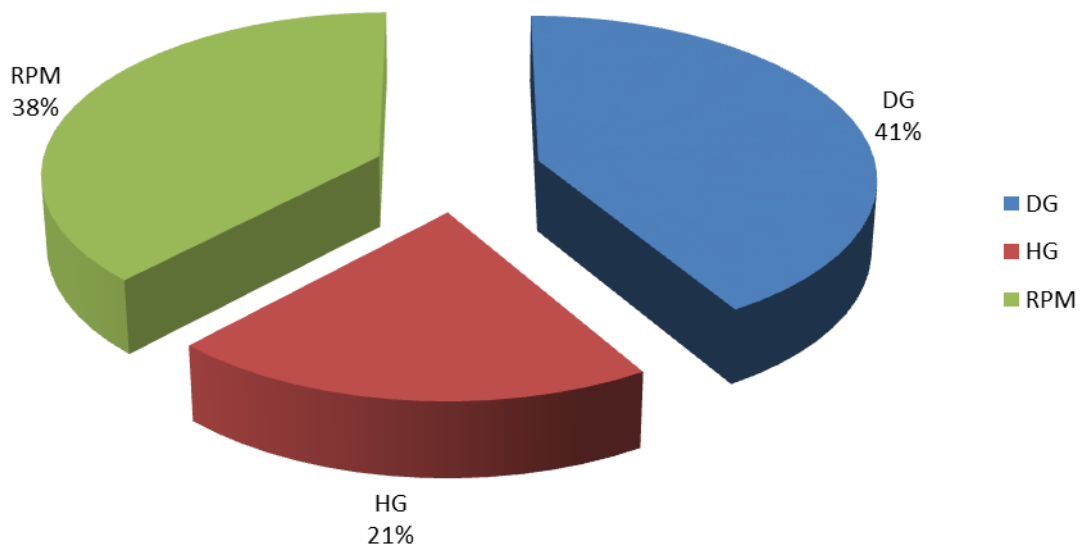


Proporción de pacientes que cumplieron con control prenatal según la NOM 007.

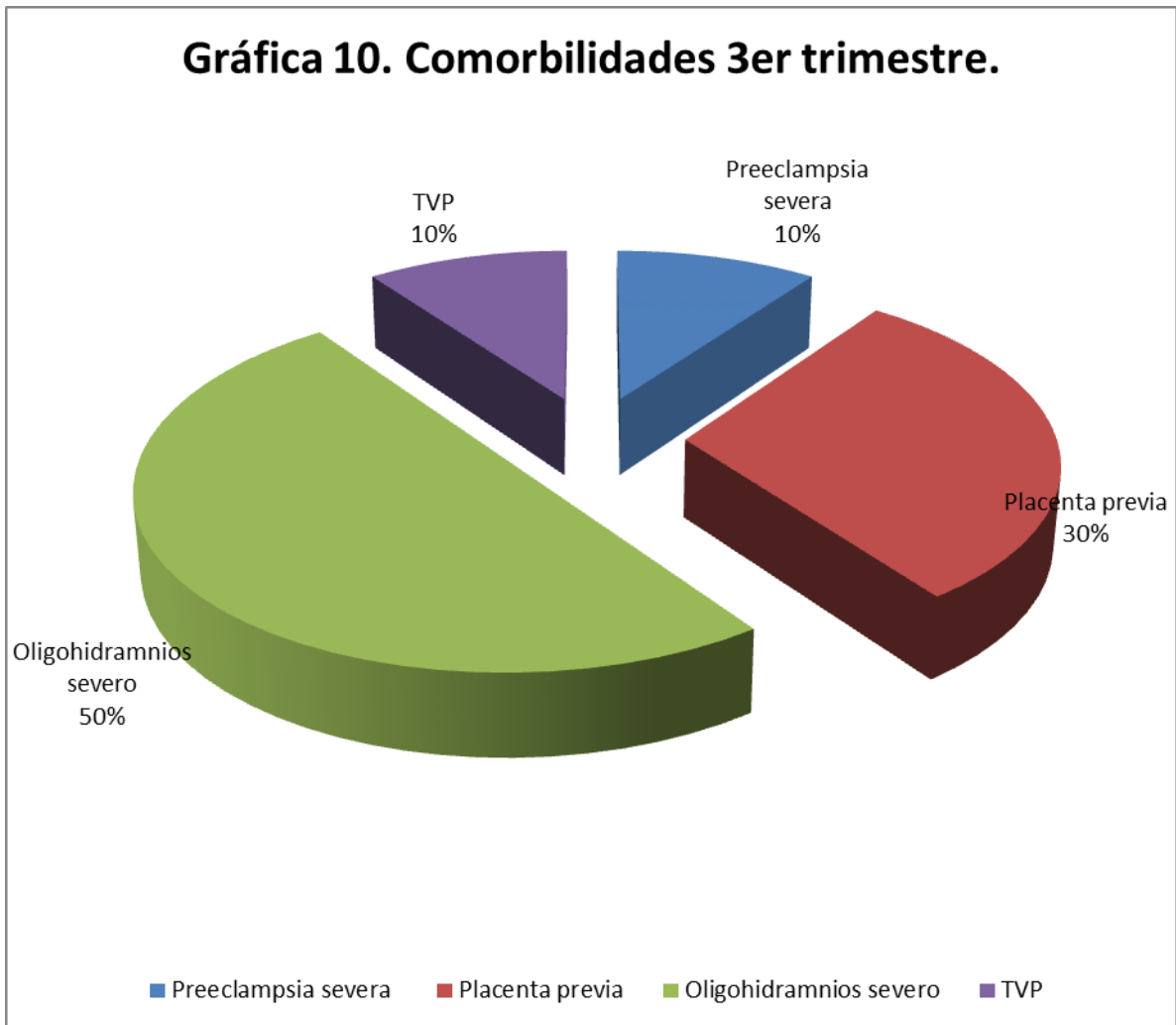


Distribución de enfermedades previas en mujeres con edad materna avanzada.

**Gráfica 9. Comorbilidades 2do trimestre.**



Patologías del segundo trimestre de la gestación.



Patologías del tercer trimestre de la gestación.

**Gráfica 11. Resolución del embarazo.**



Distribución de la resolución del embarazo.