



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Traballo de  
fin de grado

**Complicacións materno-fetais en mulleres  
embarazadas maiores de 45 anos**

**Complicaciones materno-fetales en mujeres  
embarazadas con más de 45 años**

**Maternal-fetal complications in pregnant women  
over 45 years old**

**Autor/a:** Marta Barbosa Lopes

**Titor/a:** Carlos Nicolas Lopez Ramón y  
Cajal

**Cotitor/a:** Elena Marin Ortiz/ Vanesa  
Rodríguez Fernandez

**Departamento:** Obstetricia y Ginecología  
Hospital Álvaro Cunqueiro

Xuño 2024

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

## Índice

1. Introducción .....	12
1.1. Definición de edad materna avanzada .....	13
1.2. Evolución de la maternidad .....	13
1.2.1 Maternidad a nivel mundial.....	13
1.2.2 Maternidad en España.....	15
1.2.3 Maternidad en Galicia.....	16
1.3. Variación de la fertilidad según la edad materna .....	17
1.3.1 Variación de la fertilidad mundial.....	17
1.3.2 Variación de la fertilidad europea.....	18
1.3.3 Variación de la fertilidad española.....	19
1.4 La edad materna y las técnicas de reproducción asistida.....	20
1.4.1 Técnicas de reproducción asistida en Europa.....	21
1.4.2. Técnicas de reproducción asistida en España.....	22
1.4.3 Técnicas de reproducción asistida en Galicia.....	23
1.5 Definición de las complicaciones maternas.....	24
1.5.1 Diabetes gestacional.....	24
1.5.2 Placenta previa.....	25
1.5.3 Trastornos hipertensivos del embarazo.....	25
1.5.4 Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta.....	26
1.5.5 Hemorragia obstétrica.....	26
1.5.6 Mortalidad y morbilidad materna.....	27
1.5.7 Histerectomía.....	27
1.5.8 Trastornos del metabolismo lipídico.....	28

1.5.9	Incompetencia cervical.....	28
2.	Objetivos.....	29
3.	Material y métodos.....	30
3.1	Protocolo.....	30
3.2	Criterios de elegibilidad.....	30
4.	Resultados.....	32
4.1	Diabetes gestacional.....	38
4.2	Placenta previa.....	39
4.3	Trastornos hipertensivos del embarazo.....	39
4.4	Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta.....	41
4.5	Hemorragia obstétrica.....	41
4.6	Mortalidad y morbilidad materna.....	42
4.7	Histerectomía.....	43
4.8	Trastornos del metabolismo lipídico.....	43
4.9	Incompetencia cervical.....	43
4.10	Cesárea y parto instrumental.....	43
4.11	Hospitalización.....	45
5.	Discusión.....	47
5.1.	Consideraciones acerca de algunas complicaciones.....	48
5.1.1.	Diabetes gestacional.....	48
5.1.2.	Trastornos hipertensivos del embarazo.....	48
5.1.3.	Hemorragia obstétrica.....	50
5.1.4.	Morbilidad y mortalidad materna.....	51
5.1.5.	Trastornos del metabolismo lipídico.....	51

5.1.6. Cesárea y parto instrumental.....	52
5.2. Secuelas maternas.....	53
5.3. Asesoramiento para las madres.....	53
6. Conclusiones.....	55
7. Referencias bibliográficas.....	57

## Índice de abreviaturas

Ab: Aborto espontáneo

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

CDC: Centers of Disease Control and Prevention

CID: Coagulación intravascular diseminada

CIR: Restricción del crecimiento intrauterino

CPT: Carnitina palmitoiltransferasa

DMG: Diabetes mellitus gestacional

DG: Diabetes gestacional

DPPNI: Desprendimiento prematuro de placenta

EMA: Edad materna avanzada

EMMA: Edad materna muy avanzada

EMEA: Edad materna extremadamente avanzada

FIV: Fertilización in vitro

FIV-OVODON: Fertilización in vitro-donación de ovocitos

GEG: Grande para la edad gestacional

HELLP: hemolytic anemia, elevated liver enzymes, low platelet count

ICSI: Inyección intracitoplasmática

OCI: Orificio cervical interno

PAD: Presión arterial diastólica

PAS: Presión arterial sistólica

PE: Preeclampsia

PEG: Pequeño para la edad gestacional

PP: Placenta Previa

TRA: Tecnologías de reproducción asistida

## Índice de Tablas

Tabla 1. Número de centros que ofrecen tratamientos de fertilidad y número de bebés nacidos tras tratamiento de fertilidad en Europa desde 2009 hasta 2019.....	21
Tabla 2. Resumen de los estudios seleccionados .....	32

## Índice de Figuras

Figura 1. Variación de la edad materna en el mundo, 1990-1995 y 2010-2015.....	14
Figura 2. Edad materna media al momento del parto y al nacimiento del primer hijo en la Unión Europea .....	15
Figura 3. Variación de la edad materna española desde 2012 hasta 2022 .....	16
Figura 4. Variación de la edad materna gallega al primer hijo desde 2012 hasta 2022.....	17
Figura 5. Variación de la fertilidad total por regiones, 1950-2100 .....	18
Figura 6. Variación de la fertilidad según la edad materna, en la Unión europea, 2001, 2011 y 2022 .....	19
Figura 7. Variación de la tasa de fecundidad de las mujeres españolas según su edad .....	20
Figura 8. Encuesta de fecundidad de 2018 .....	22
Figura 9. Probabilidad predictiva de aborto espontáneo, preeclampsia, feto pequeño para la edad gestacional, diabetes mellitus gestacional y feto grande para la edad gestacional en función de la edad materna .....	24
Figura 10. Diagrama PRISMA para la selección de los artículos.....	32
Figura 11. Probabilidad de preeclampsia según la edad materna .....	40
Figura 12. - Probabilidad de parto por cesárea según la edad materna .....	44

## **Resumen**

Las mujeres embarazadas con más de 45 años son una población obstétrica en crecimiento desde finales del siglo XX. Estas mujeres se benefician de una valoración obstétrica aun más cuidadosa ya que su edad biológica representa un factor de riesgo para el desarrollo de diversas complicaciones obstétricas. Dentro de estas complicaciones se incluyen: la Diabetes gestacional (DG) , la realización de cesáreas, la placenta previa (PP), los trastornos hipertensivos de la gestación (Preeclampsia, Eclampsia, síndrome de HELLP), aumento de la mortalidad materna, la hemorragia anteparto y posparto, el desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI), los trastornos del metabolismo lipídico y glucémico y la necesidad de hospitalización (bien sea durante el embarazo o en el postparto).

El objetivo de esta revisión sistemática es intentar establecer una relación de causalidad entre la edad materna superior a 45 años y las complicaciones obstétricas mencionadas, disponer información útil para la práctica clínica y proporcionar asesoramiento correcto para esta población obstétrica envejecida.

A partir de una búsqueda avanzada en PubMed se obtuvieron 88 artículos, de los cuales 15 fueron seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión. Según la búsqueda por citas, fueron incluidos 9 artículos. En total, fueron incluidos 24 artículos, seleccionados según el método Prisma.

Se concluyó que, en este rango de edad, además de haber un aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas como hipertensión arterial y diabetes mellitus, también hay un aumento de la incidencia de DG, trastornos hipertensivos del embarazo, cesáreas (principalmente urgentes), placenta previa, trastornos lipídicos, hospitalizaciones y morbimortalidad materna.

## **Palabras clave**

Edad materna muy avanzada, tecnologías de reproducción asistida, complicaciones obstétricas

## **Resumo**

As mulleres embarazadas con máis de 45 anos son unha poboación obstétrica en crecemento dende finais do século XX. Estas mulleres benefíciáanse dunha valoración obstétrica aínda máis coidadosa xa que a súa idade biolóxica representa un factor de risco para o desenvolvemento de diversas complicacións obstétricas. Dentro destas complicacións inclúense: a diabetes xestacional (DX), a realización de cesáreas, a placenta previa (PP), os

trastornos hipertensivos da xestación (preeclampsia, eclampsia, síndrome de HELLP), o aumento da mortalidade materna, a hemorraxia anteparto e posparto, o desprendemento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI), os trastornos do metabolismo lipídico e glucémico e a necesidade de hospitalización (xa sexa durante o embarazo ou no posparto).

O obxectivo desta revisión sistemática é tentar establecer unha relación de causalidade entre a idade materna superior a 45 anos e as complicacións obstétricas mencionadas, dispor de información útil para a práctica clínica e fornecer asesoramento correcto para esta poboación obstétrica envellecida.

A partir dunha busca avanzada en PubMed obtivéronse 88 artigos, dos cales 15 foron seleccionados segundo os criterios de inclusión e exclusión. Segundo a busca por citas, foron incluídos 9 artigos. En total, foron incluídos 24 artigos, seleccionados segundo o método Prisma.

Concluíuse que, neste rango de idade, ademais de haber un aumento da prevalencia de enfermidades crónicas como hipertensión arterial e diabetes mellitus, tamén hai un aumento da incidencia de DX, trastornos hipertensivos do embarazo, cesáreas (principalmente urxentes), placenta previa, trastornos lipídicos, hospitalizacións e morbimortalidade materna.

## **Palabras chave**

Idade materna moi avanzada, tecnoloxías de reprodución asistida, complicacións obstétricas

## **Abstract**

Pregnant women over 45 years old have been an increasing obstetric population since the late 20th century. These women benefit from even more careful obstetric evaluation since their biological age represents a risk factor for the development of various obstetric complications. These complications include gestational diabetes (GD), cesarean sections, placenta previa (PP), hypertensive disorders of pregnancy (preeclampsia, eclampsia, HELLP syndrome), increased maternal mortality, antepartum and postpartum hemorrhage, premature detachment of a normally implanted placenta (DPPNI), lipid and glucose metabolism disorders, and the need for hospitalization (either during pregnancy or postpartum).

The aim of this systematic review is to try to establish a causal relationship between maternal age over 45 years and the mentioned obstetric complications, provide useful information for clinical practice, and offer appropriate counseling for this aging obstetric population.

An advanced search in PubMed yielded 88 articles, of which 15 were selected according to inclusion and exclusion criteria. According to citation searching, 9 articles were included. In total, 24 articles were included, selected according to the Prisma method.

It was concluded that, in this age range, in addition to an increase in the prevalence of chronic diseases such as hypertension and diabetes mellitus, there is also an increase in the incidence of GD, hypertensive disorders of pregnancy, cesarean sections (mainly urgent), placenta previa, lipid disorders, hospitalizations, and maternal morbidity and mortality.

### **Key words**

Very advanced maternal age, assisted reproductive technology, maternal outcomes

## 1. Introducción

La sociedad ha cambiado de manera extraordinaria en las últimas décadas. Las variaciones, tanto a nivel económico, como social o cultural, han repercutido en muchos ámbitos, entre ellos el reproductivo. Cada vez son más las mujeres que retrasan la decisión de ser madres. Este cambio en la mentalidad de la sociedad lleva a que la edad materna avanzada sea hecho cada vez más prevalente no exento de riesgos (1–3).

La edad materna avanzada asocia múltiples complicaciones maternas y fetales. En tales complicaciones obstétricas se incluyen: la Diabetes gestacional (DG), la realización de cesáreas, defectos en la placentación como la placenta previa (PP), los trastornos hipertensivos de la gestación (Preeclampsia, Eclampsia, síndrome de HELLP), aumento de la mortalidad materna, la hemorragia anteparto y posparto, el desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI)/ abruptio placentae, los trastornos del metabolismo lipídico y glucémico y la necesidad de hospitalización (bien sea durante el embarazo o en el postparto (4).

Hay estudios que indican que las mujeres entre 45 a 54 años tienen 3,5 más riesgo de morbilidad materna grave en comparación con las mujeres entre 25 a 29 años, así como tasas más altas de parto por cesárea (82% vs 35% en mujeres de 20 a 24 años), preeclampsia, hemorragia postparto, diabetes gestacional y histerectomía (4). En mujeres con más de 35 años, las tasas de hospitalización son 2 a 3 veces más altas (4) , llegando a estar descritas cifras de 37,8% para este grupo de edad (5). En la población obstétrica general, la prevalencia de preeclampsia y diabetes gestacional son del 4% y 3% respectivamente mientras que en el grupo de mujeres de más de 50 años aumenta al 35% y 20% respectivamente(4). En cuanto a la patología placentaria, está descrito que las mujeres nulíparas con 40 años o más de parecen tener un riesgo 10 veces superior de tener placenta previa cuando comparadas con las mujeres de menor edad (4).

El retraso de la maternidad también se acompaña del aumento de incidencia de diversas complicaciones perinatales, que en el grupo de mujeres de más de 35 años es del 29,1% frente a la incidencia del 14,5% en el grupo de menor edad. Entre las complicaciones perinatales se incluyen: bajo peso al nacer, parto pretérmino, muerte fetal, mortalidad perinatal, restricción del crecimiento uterino (CIR), bajo puntaje de Apgar, predisposición a malformaciones congénitas y anomalías cromosómicas (4,5). El riesgo de muerte fetal intraútero en mujeres con más de 35 años es 65% superior en comparación con el grupo de mujeres de menos edad (5), siendo este riesgo el doble para mujeres con más de 40 años (5). El parto pretérmino (aquel que se produce por debajo de las 37 semanas), probablemente relacionado con los niveles bajos de progesterona asociados a la edad materna avanzada, también se demostró más frecuente en mujeres con edad superior a 35 años (44,9% vs 16,2% en las menores de 35 años) (5).

Todas estas complicaciones afectan tanto a la gestante como al feto, pudiendo estas repercutir gravemente en su estado de salud actual y futuro. Por esta razón, es importante informar a las mujeres acerca de los riesgos asociados a la edad materna avanzada y así permitir un correcto asesoramiento, control gestacional y prevención de las posibles complicaciones.

### **1.1. Definición de edad materna avanzada**

Los términos que clasifican y subdividen la edad materna son subjetivos, dependen de diversos factores como puede ser la cultura de la sociedad, el nivel de desarrollo de los países, etc. Por lo tanto, no hay un consenso claro acerca de los puntos de corte que definen cada término. De una manera general, la mayoría de las revisiones sistemáticas considera edad materna avanzada (EMA) una edad superior a los 35 años (4), pero el objetivo de esta revisión sistemática se enfocará en los siguientes grupos:

- Gestantes con  $\geq 45$  años: grupo de edad materna muy avanzada (EMMA).
- Gestantes con  $\geq 50$  años: grupo de edad materna extremadamente avanzada (EMEA).

El aumento de la edad de las embarazadas sigue una línea de progresión directa y, tal como indican los datos epidemiológicos (Figura 3 y Figura 4), esta es una tendencia que va a continuar en ascensión. Esta predisposición se verifica de una forma generalizada por toda la Europa y resto del mundo (Figura 1) (6).

Esta situación sociosanitaria que viene desarrollándose desde los finales del siglo XX (1–3) es justificada por diversos cambios, tanto en el ámbito social como en el ámbito de la medicina. El aumento del número de divorcios y de nuevos matrimonios con hijos en común, las altas tasas de desempleo juvenil, las brechas de género salariales y de contratos laborales, la mejoría de la asistencia sanitaria a las demandas de la población obstétrica (2,6–15) son algunos de los factores que favorecen el retraso de la maternidad y, consecuentemente, la aparición de los riesgos materno-fetales mencionados (2,6–15). Además de estos factores, un aspecto que también ha tenido un impacto importante en esta situación ha sido el desarrollo de las técnicas de reproducción asistida (TRA), con tasas de éxito cada vez mayores y una calidad asistencial pública y privada mejorada e individualizada.

### **1.2. Evolución de la maternidad**

#### **1.2.1 Maternidad a nivel mundial**

En las últimas décadas, se ha observado un retraso en la maternidad a nivel mundial.

Tal como se observa en la Figura 1, el aumento de la edad escogida para la maternidad es un hecho común en la mayoría de los países, siendo este aumento más abrupto en Oceanía, Norteamérica y Europa.

En los países en desarrollo, como África y Latinoamérica, no se han verificado estas cifras tan elevadas, permaneciendo la edad media de maternidad en cifras alrededor de los 27-28 años (16).

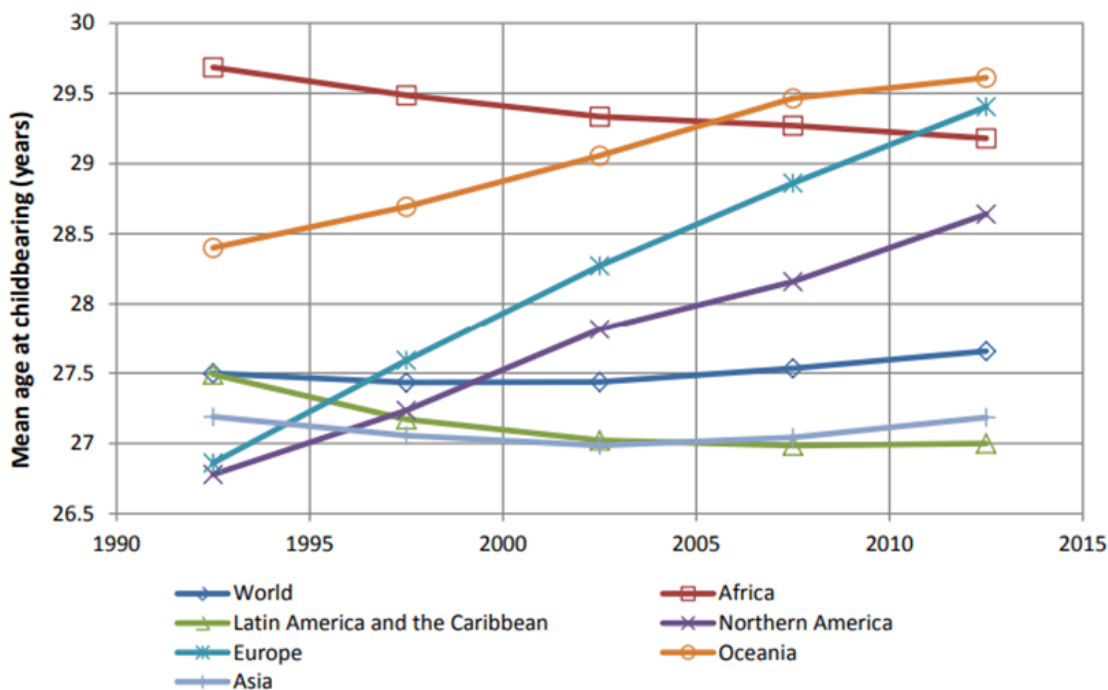


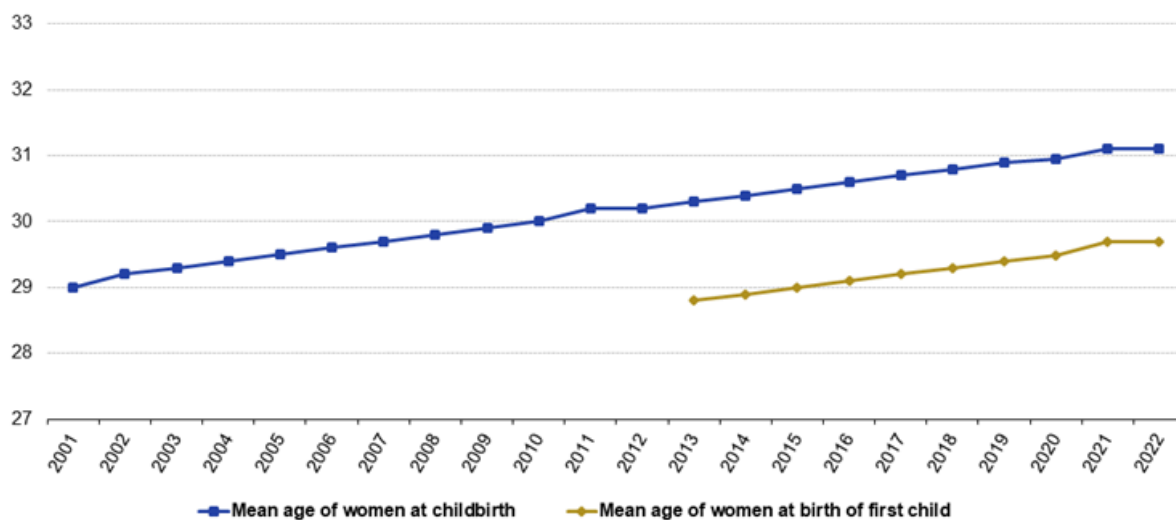
Figura 1- Variación de la edad materna en el mundo, 1990-1995 y 2010-2015. Fuente: Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat (2013a). World Population Prospects: The 2012 Revision. New York: United Nations (22)

Como se refleja en la Figura 1, en los Estados Unidos, el porcentaje de mujeres embarazadas con más de 45 años aumentó, pasando de 0.19% en 1999 al 0.26% en 2020 (8). Entre 2018 y 2020, 3.5% de los nacimientos fueron de mujeres con más de 40 años (6). También en Canadá, una quinta parte de los partos en 2011 fueron de madres con más de 35 años mientras que en 2012, el 35% de las primíparas era de edad avanzada (13).

Entre 2001 y 2022, la edad media de la maternidad en Europa incrementó casi 2,5 años (Figura 2), situación similar a lo que pasó en América del norte y Oceanía (Figura 1) (16,17).

Más concretamente en Francia, la mediana de la edad materna en 2016 estaba entorno a los 30,4 años (9), mientras que en los Países Bajos la edad materna al cara del primer hijo ha pasado de 24.3 años en 1970 para 31.2 años en 2017 (18).

## Mean age of women at childbirth and at birth of first child, EU, 2001–2022 (years)



Note: the axes do not start at 0. Break in time series in various years between 2010 and 2022.

Source: Eurostat (online data code: demo\_find)

eurostat

Figura 2- Edad materna media al momento del parto y al nacimiento del primer hijo en la Unión Europea, 2001-2022. Fuente: Eurostat (17)

### 1.2.2 Maternidad en España

A semejanza de la tendencia mundial y europea verificada en las Figuras 1 y 2, la edad media de maternidad de las mujeres españolas ha aumentado progresivamente a lo largo de los últimos años (19). En 2022, según los datos del Instituto Nacional de Estadística, esta cifra se encontraba alrededor de los 33.1 años (19) (Figura 3).

En 1975, la edad materna media al primer embarazo se encontraba alrededor de los 25.2 años y, en 2016, 38.7% de los nacimientos fueran de madres con más de 35 años y 8.39% de madres con más de 40 años (13).

De todos los países de Europa, España es el que tiene una mayor proporción de primeros hijos de mujeres con más de 40 años (11). En 2022, las mujeres de este grupo etario, correspondían a un 11% de todas las embarazadas mientras que en 2012 equivalían solo a 6.2%, lo que representa un incremento del 27.9% en los últimos 10 años (19).

Además, España también tiene una de las tasas de fecundidad más baja de todo el mundo, con cerca de 1,3 hijos por mujer en 2017 (11).

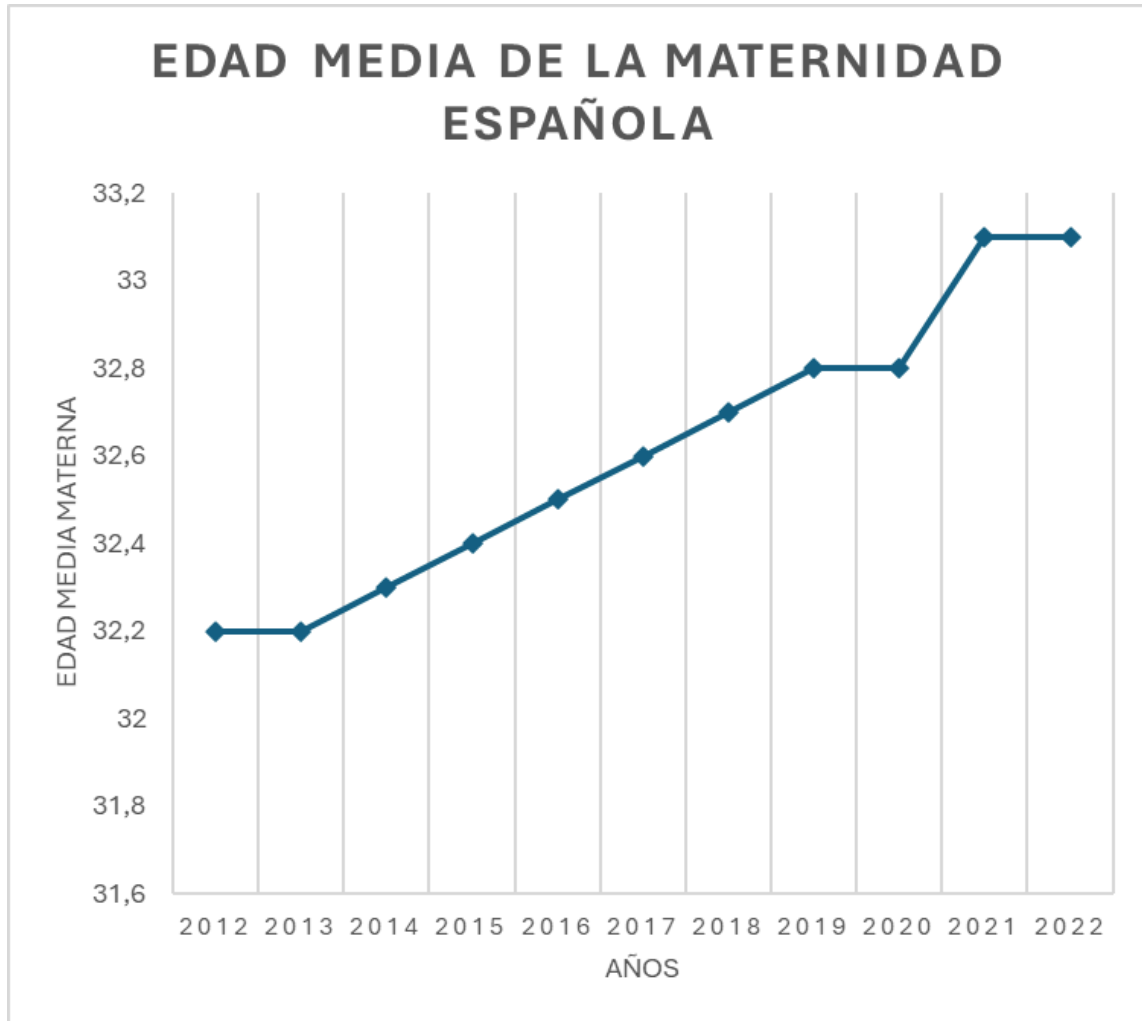


Figura 3- Variación de la edad materna española desde 2012 hasta 2022. Figura de elaboración propia. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE) (20)

### 1.2.3 Maternidad en Galicia

En Galicia, idéntico a lo que pasa en el resto de España, hay una propensión al retraso de la maternidad (Figura 4) (20).

En 2022, la edad materna gallega media al nacimiento del primer hijo (se encontraba en los 32,91 años mientras que en 2002 esta cifra rondaba los 29,54 años (21).

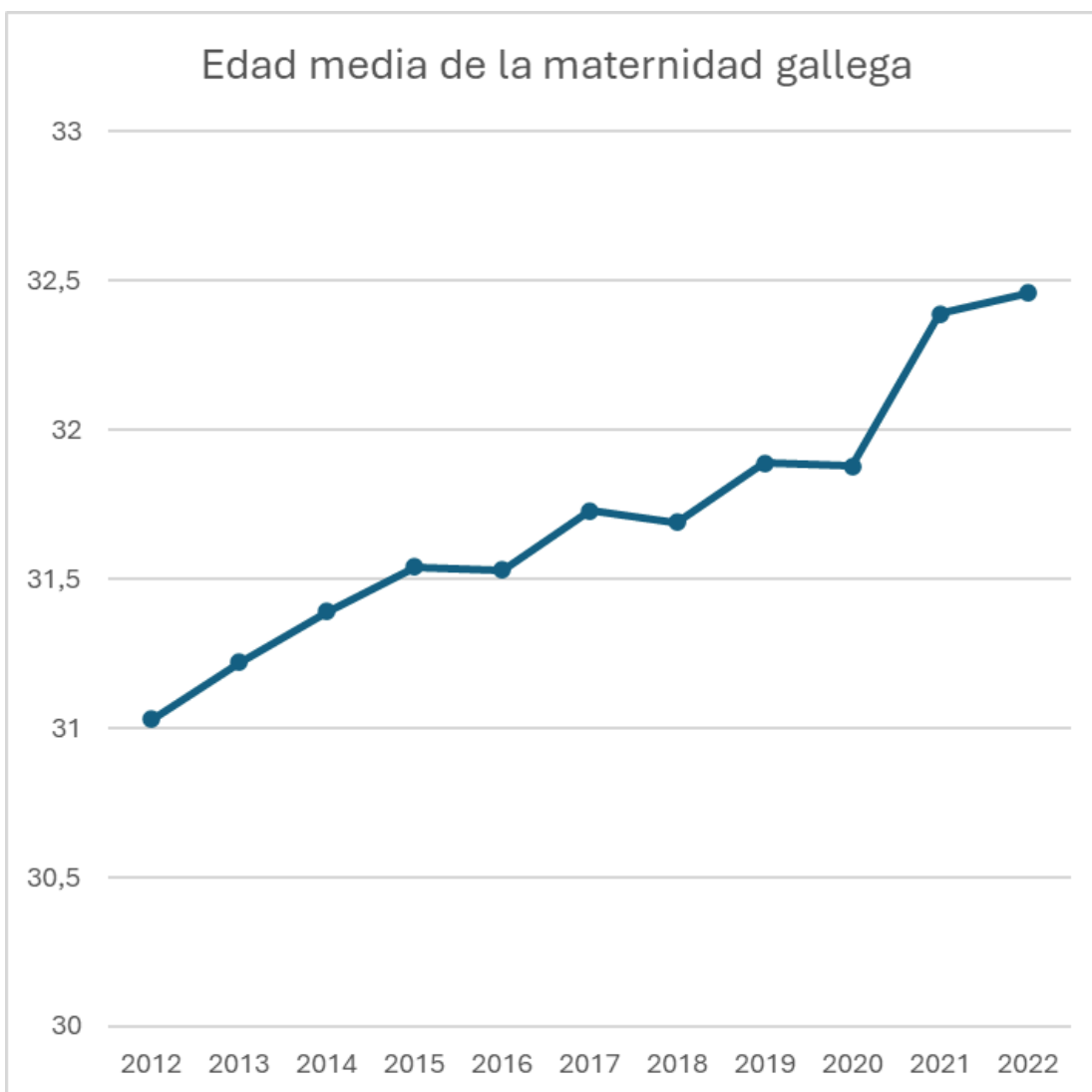


Figura 4- Variación de la edad materna gallega al primer hijo desde 2012 hasta 2022. Figura de elaboración propia. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE)

### 1.3. Variación de la fertilidad según la edad materna

#### 1.3.1 Variación de la fertilidad mundial

La tasa de fertilidad global se define como el número de hijos vivos nacidos por mujeres. Esta, a la semejanza de la edad de maternidad, tiende a disminuir progresivamente a lo largo de los años (Figura 5). Entre 1999 y 2019, la fertilidad global pasó de 3,2 a 2,5 nacidos vivos por mujer. Según las proyecciones, en 2050 y 2100 se espera alcanzar cifras de 2,2 y 1.9 nacidos vivos por mujer, respectivamente.

Uno de los motivos que justifican los bajos niveles de fertilidad es la utilización de métodos contraceptivos, verificándose un aumento progresivo de su uso desde 1990 hasta 2019 (22).

**Total fertility rate by region, estimates and projections, 1950-2100**

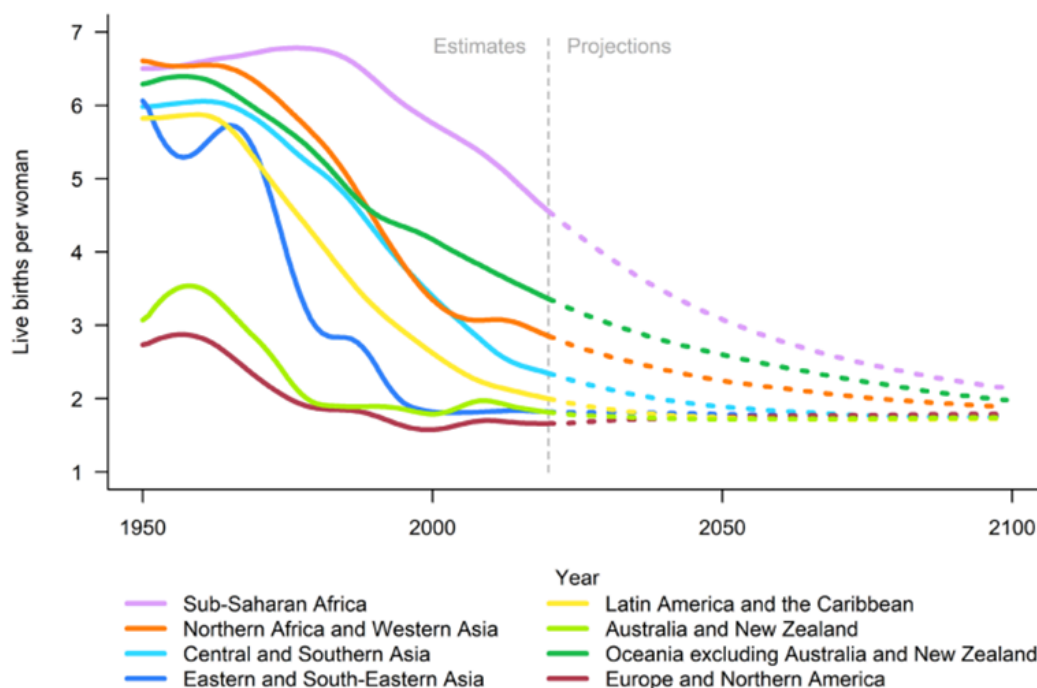


Figura 5- Variación de la fertilidad total por regiones, 1950-2100. Fuente: United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019a). World Population Prospects 2019. (22)

### 1.3.2 Variación de la fertilidad europea

La tasa de fertilidad en las mujeres con 20-24 años ha disminuido desde 2001 mientras que en las mujeres con más de 30 años ha aumentado (17) (Figura 6).

Además, a partir de la Figura 6, se concluye que, en 2001, la fertilidad máxima fue verificada en el grupo 25-29 años mientras que en 2022 esta residía en el grupo 35-39 años (17).

Estos datos demuestran que las mujeres tienen menos hijos a edad jóvenes mientras que la maternidad es retrasada para edades más avanzadas (17).

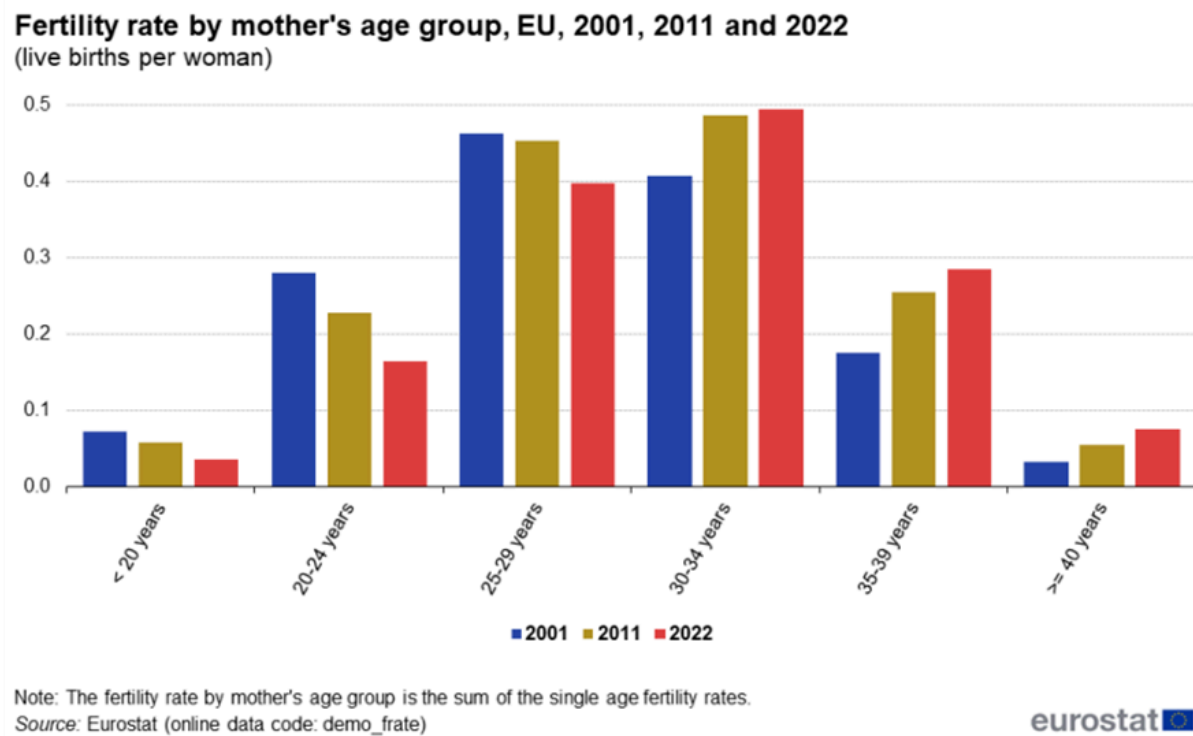


Figura 6- Variación de la fertilidad según la edad materna, en la Unión europea, 2001, 2011 y 2022. Fuente: Eurostat. (17)

### 1.3.3 Variación de la fertilidad española

Con el aumento de la edad materna, la fertilidad femenina disminuye gradualmente, siendo esto perceptible en la reducción de las tasas de fecundidad a estas edades (Figura 7).

Una mujer con 30 años tiene cerca de 20% de probabilidad mensual de quedarse embarazada mientras que una mujer de 40 años esta probabilidad está por debajo de los 5% (7). Esta disminución fisiológica de la fertilidad es debida a la atresia natural que los ovocitos sufren desde su periodo fetal y, consecuentemente, a la reducción de la reserva ovárica, siendo que el declino de su número es más significativo a partir de los 32 años y más rápido a partir de los 37 años (23).

La Figura 7 refleja estos datos ya que muestra un crecimiento de la tasa de fecundidad de las mujeres españolas desde los 25 años (38,06) hasta los 34 años (80,06),y que a partir de los 35 años hay una reducción gradual de la misma hasta llegar a valores mínimos (0,66) en los 50 o más años (24).

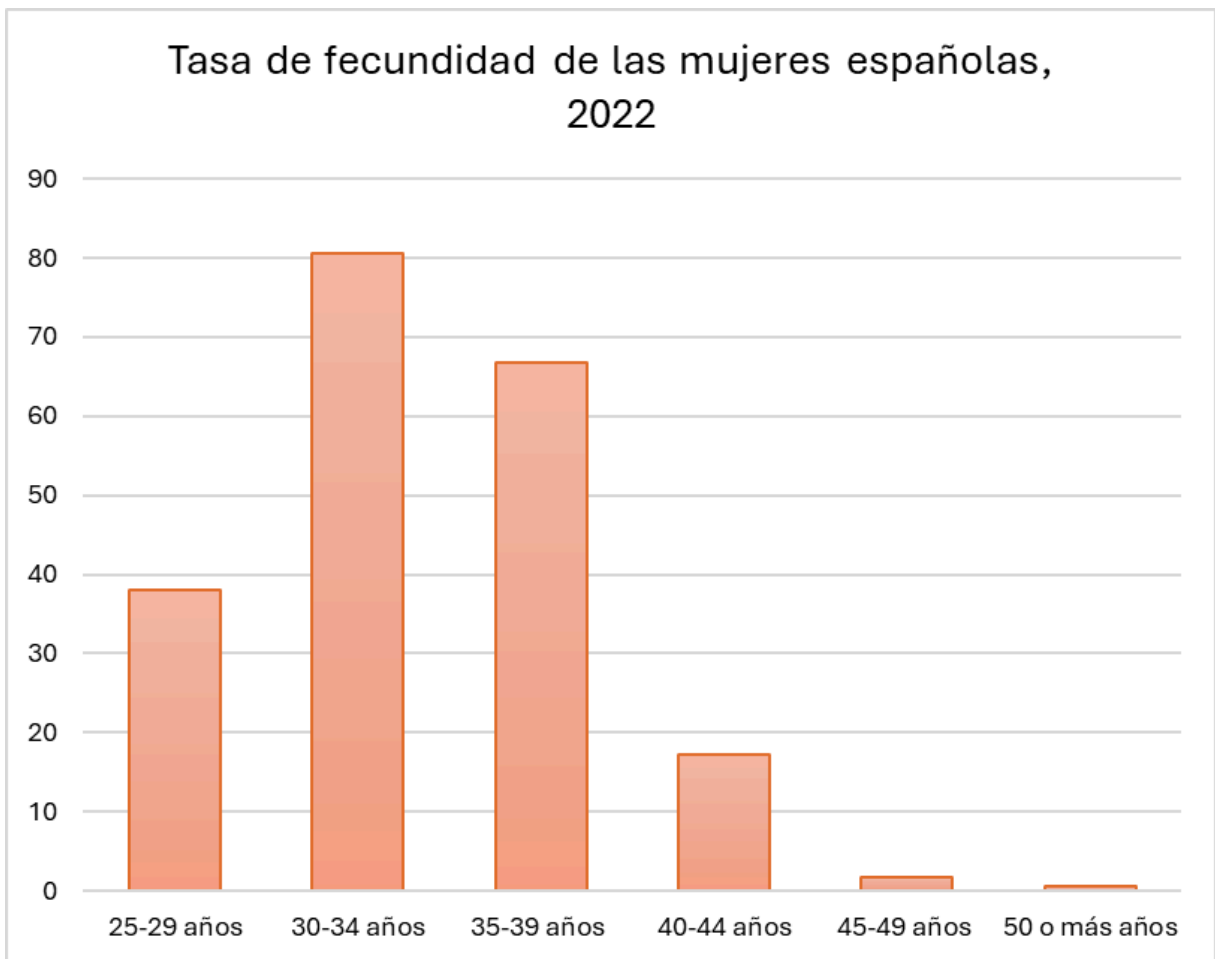


Figura 7- variación de la tasa de fecundidad de las mujeres españolas según su edad. Figura de elaboración propia. Fuente: Instituto nacional de estadística (INE) (24)

#### 1.4. La edad materna y las técnicas de reproducción asistida

El desarrollo de las técnicas de reproducción asistida ha venido en respuesta a problemas de infertilidad y esterilidad de las parejas así como solución al deseo de gestación a edades más avanzadas (25).

Debido al envejecimiento del sistema reproductor femenino (23), las mujeres con edad más avanzada recurren más frecuentemente a la medicina reproductiva (2,7,8,15,26,27), siendo la fecundación in vitro (FIV) el tratamiento más utilizado en España (11).

Son varios estudios los que reportan que la búsqueda de estas técnicas por las mujeres con más edad fue hasta 12 veces superior en comparación con las más jóvenes (7,8), llegando a cifras del 96% (FIV y donación de ovocitos, principalmente) en mujeres de EMMA como describen Ben-David A. et al (7).

Según los datos epidemiológicos, las TRA tienen un impacto enorme sobre las estadísticas de los embarazos en mujeres con más de 45 años y, por lo tanto, tienen influencia sobre las complicaciones que advienen de ellos. Así, mujeres con más de 45 años son la principal población obstétrica que recurre a estas técnicas y por lo tanto, que estimula su desarrollo (6–10,13–15,18,25–31). La edad materna no solo condiciona una mayor búsqueda de la gestación por esta vía si no también influye en sus tasas de éxito (porcentaje de inicios de ciclos de FIV que resultaron de nacimientos vivos: 41,5% en menores de 35 años, del 31,9% en mujeres de 35 a 37 años, del 22% en mujeres de 38 a 40 años, del 12,4% de mujeres de 41 a 42 años, 5% en mujeres de 43 a 44 años y 1% en mujeres con más de 44 años) (23).

Así, muchos de los embarazos tardíos son conseguidos gracias a tratamientos de fertilidad, por lo que también es responsabilidad de las unidades de reproducción asistida informar a las mujeres acerca de los riesgos de las gestaciones en edades avanzadas.

#### 1.4.1 Técnicas de reproducción asistida en Europa

La tabla 1 muestra que el número de clínicas disponibles en Europa para realizar un tratamiento de reproducción asistida es mayor cada año, así como el número de niños nacidos tras estos tratamientos (32).

En 2019, la Inyección Intracitoplasmática (ICSI) fue la tecnología más utilizada, siendo Rusia, España, Francia y Alemania los países donde más tratamiento se realizaron (32).

Tabla 1. Número de centros que ofrecen tratamientos de fertilidad y número de bebés nacidos tras tratamiento de fertilidad en Europa desde 2009 hasta 2019

Años	Número de centros que ofrecen tratamientos de fertilidad	Número de bebés nacidos tras tratamientos de fertilidad
2009	1005	109239
2010	991	120676
2011	1314	134106
2012	1354	143844
2013	1169	149466
2014	1279	170163
2015	1343	187542

2016	1347	195766
2017	1382	198215
2018	1422	215614
2019	1488	203665

Tabla de elaboración propia. Fuente: (32)

#### 1.4.2 Técnicas de reproducción asistida en España

Las mujeres españolas, principalmente las que tienen más edad, recurren frecuentemente a las TRA, tal como se comprueba en la Figura 8.

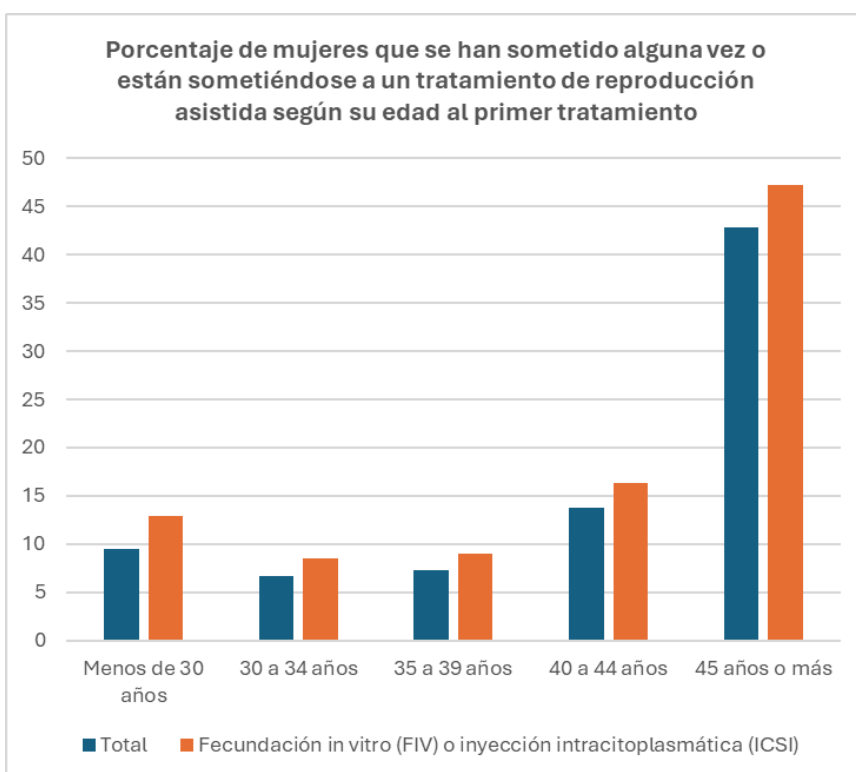


Figura 8- Encuesta de fecundidad de 2018. Figura de elaboración propia. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE)

En términos generales, el 5,4% de las mujeres españolas se ha sometido a por lo menos uno tratamiento de fertilidad hasta 2018 (639.922 mujeres) (33).

Según la encuesta de fecundidad hecha en 2018, el 42,82% de las mujeres con más de 45 años se sometió a algún tratamiento de fertilidad (33).

Según la legislación de ese año, semejante a la actual, por el sistema público solo pueden acceder a estas técnicas mujeres con menos de 40 años (recordando que esta cifra cambia para algunas comunidades autónomas) (34). De hecho, la edad materna máxima permitida en España para acceder a estos tratamientos por el sistema público cambia según la comunidad autónoma, por ejemplo, en la comunidad de Madrid esta se encuentra en los 43 años (35) e incluso actualmente se está intentando prolongar este límite hasta los 45 años en varias comunidades, como es el caso de Madrid y Galicia. En cambio en el sistema privado de salud, no hay ninguna restricción de edad para los tratamientos mientras no haya contraindicaciones médicas, por lo que España es uno de los países con menos restricciones a la hora de realizar los tratamientos de fertilidad (11,36). Debido a esto, el 11% de los tratamientos hechos en territorio nacional son de mujeres extranjeras (11,36). Por lo tanto, uno de los grupos mayoritarios de usuarias de técnicas de fertilidad, las mujeres de más de 45 años los hace en clínicas privadas.

### **1.4.3 Técnicas de reproducción asistida en Galicia**

Actualmente en Galicia, a semejanza de otras comunidades autónomas, en el ámbito del sanidad pública, las unidades de Medicina reproductiva sólo ofertan asistencia a quien cumpla los siguientes requisitos: que sea una pareja heterosexual con esterilidad de más de un años de evolución (o menos en los casos en que haya una patología conocida) o mujeres sin pareja o homosexuales, mujeres mayores de 18 años y menores de 40 y hombre mayores de 18 años y menores de 55 años en el momento del inicio del estudio de esterilidad, personas o parejas sin hijos (en común en el caso de las parejas) previos y sanos, casos de pérdida gestacional recurrente y mujeres con riesgo acreditado de pérdida prematura de la función ovárica por causa oncológica (34).

Según el informe estadístico de reproducción asistida publicado por la Sociedad española de fertilidad (SEF), en 2021, en Galicia habían 15 centros disponibles para la realización de inseminación artificial (4 públicos y 11 privados) mientras que para la realización de FIV estaban disponibles 13 centros (2 públicos y 11 privados) (37).

## 1.5. Definición de las complicaciones maternas

Muchas de las complicaciones materno-fetales mencionadas surgen por la incapacidad de adaptación del cuerpo femenino ya envejecido a los cambios fisiológicos del embarazo. Estos riesgos no son exclusivos de un grupo de edad en específico pero sí que pueden ser más frecuentes en madres con más edad, tal como se comprueba en la Figura 9 (4).

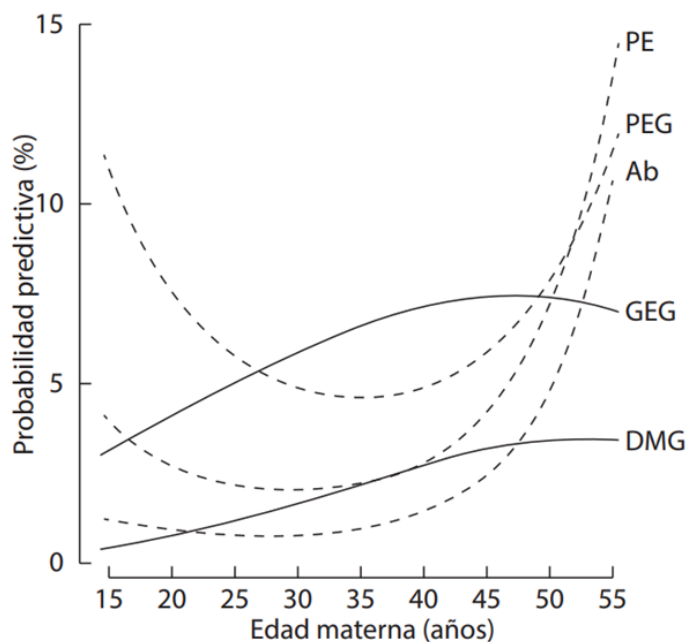


Figura 9- Probabilidad predictiva de aborto espontáneo (Ab), preeclampsia (PE), feto pequeño para la edad gestacional (PEG), diabetes mellitus gestacional (DMG) y feto grande para la edad gestacional (GEG) en función de la edad materna. Fuente: Rev Peru Ginecol Obstet. 2023;69(3) (4)

### 1.5.1 Diabetes gestacional

La diabetes gestacional es un trastorno del metabolismo de los azúcares que se diagnostica durante el embarazo y es favorecida por la presencia de sobrepeso/obesidad, sedentarismo, diabetes gestacional previa, resistencia periférica a la insulina y por cambios hormonales típicos del embarazo (aumento de la hormona del crecimiento placentario, lactógeno placentario humano, prolactina y hormona del crecimiento), entre otros (38).

Todas estas alteraciones, además del daño endotelial por el envejecimiento fisiológico materno condicionan la aparición más prevalente de esta enfermedad metabólica en las poblaciones obstétricas más envejecidas (Figura 9) (5).

Una edad materna superior a 35 años es un factor de riesgo para desarrollar esta patología, así que estas mujeres son candidatas a la realización del cribado (test de O'Sullivan) ya en el primer trimestre de la gestación (39).

### **1.5.2 Placenta previa**

Se define placenta previa como una placenta anormalmente inserta en la porción inferior del útero, en algunas situaciones llegando a ocluir por completo el orificio cervical interno (OCI) uterino. Su desarrollo es favorecido por una modificación en el proceso de decidualización y aumento de la remodelación vascular, por lo que los sangrados uterinos son frecuentes a lo largo de todo el embarazo (40).

Esta entidad clínica está asociada al parto inducido, a la interrupción del embarazo, a la cesárea y, sobre todo, a embarazos tardíos (40). Uno de sus principales factores de riesgo es la edad materna, siendo esta complicación más frecuente cuando más alta es la edad de la madre (41).

### **1.5.3 Trastornos hipertensivos del embarazo**

La edad materna avanzada, en conjunto con otras causas como la hipertensión crónica, diabetes pregestacionales, síndrome antifosfolipídico, obesidad, historia de tratamientos de fertilidad, entre otros, favorecen la existencia de defectos en la placentación temprana y producción excesiva de factores antiangiogénicos. De esto modo, de forma secundaria al envejecimiento materno surgen los trastornos hipertensivos del embarazo (preeclampsia, eclampsia y síndrome HELLP) (42).

La hipertensión gestacional consiste en el aumento de la presión arterial durante el embarazo (43).

La preeclampsia, según el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), se define como la presencia de, en una embarazada con más de 20 semanas de gestación, hipertensión (PAS superior o igual a 140 mmHg o PAD superior o igual a 90 mmHg) y proteinuria (proteínas superiores o igual a 300 mg/dl en orina de 24h, ratio proteínas/creatinina superior o igual a 0.3 o lectura de la varilla medidora igual a 1+) o presencia de característica de severidad (PAS superior o igual a 160 mmHg o PAD igual o superior a 110 mmHg, trombocitopenia (menos de 100.000  $\mu$ L), transaminasas al menos el doble de su valor normal o dolor severo persistente del hipocondrio derecho o epigastrio, edema pulmonar, creatinina sérica superior a 1,1 mg/dl o su duplicación en ausencia de enfermedad renal y síntomas cerebrales o visuales de nuevo) (42).

La eclampsia consiste en la aparición de nuevo de convulsiones tónico-clónicas generalizadas o coma en mujeres embarazadas con diagnóstico de preeclampsia o de hipertensión gestacional. Por lo tanto, se considera así una forma grave de preeclampsia (44).

El síndrome de HELLP es la forma más severa de preeclampsia, que se caracteriza por hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia y, tal como acontece en otras patologías como por ejemplo en el síndrome urémico hemolítico atípico, este síndrome surge por una desregulación del sistema del complemento (42).

#### **1.5.4 Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta**

Una de las principales causas de sangrados del segundo y tercer trimestre y consecuentemente de morbilidad materna y mortalidad fetal, es la aparición de DPPNI, también llamado abrupcio placentae (45). Esta patología se define como la separación parcial o completa de una placenta normoinserta y puede tener graves consecuencias clínicas, tanto para la madre como para el feto. Entre estas consecuencias se encuentra la hemorragia obstétrica, coagulación vascular diseminada (CID), necesidad de cesárea urgente o histerectomía, parto prematuro, restricción del crecimiento fetal (CIR) o muerte fetal (45).

Aunque esta sea una patología multifactorial, se cree que esta pueda tener cierta relación con la edad materna (45).

#### **1.5.5 Hemorragia obstétrica**

Una hemorragia obstétrica, según el momento en que se presenta, se puede clasificar en hemorragia anteparto o hemorragia postparto.

La hemorragia anteparto es el sangrado que ocurre entre la semana 24 de gestación y el nacimiento del feto y que está muy asociada a parto prematuro y parálisis cerebral perinatal (46). Entre las causas más importantes se encuentran el DPPNI y la placenta previa que están relacionadas con la edad materna avanzada (47).

Respecto a la hemorragia postparto, hay diversas definiciones aceptadas por los expertos pero la más utilizada es que la que define este sangrado como pérdidas hemáticas superiores a 500mL tras un parto vaginal o a 1000mL tras una cesárea (48) (estos valores cambian ligeramente en algunos estudios, Carolan MC. et al. considera una pérdida superior a 750 mL tras una cesárea (8)).

En la práctica clínica, la cuantificación exacta de los sangrados obstétricos es un trabajo difícil, si no imposible, y subjetivo, por lo que los clínicos se basan en la presencia de síntomas y signos de pérdida de volumen plasmático para su diagnóstico (48). Cuanto más

precoz sea la hemorragia más grave para la madre, siendo esta causada principalmente por 4 factores: trauma (desgarros del canal del parto, rotura/inversión uterina), atonía uterina (sobredistensión uterina, corioamnionitis, agotamiento muscular), trastornos de la coagulación (adquiridos o congénitos) y retención de tejidos (restos de placenta o coágulos) (48).

### **1.5.6 Mortalidad y morbilidad materna**

La morbilidad materna es definida por el *Centers of Disease Control and Prevention (CDC)* como un conjunto de 21 diagnósticos que condicionan problemas de salud a corto-largo plazo para la madre, como infarto agudo del miocardio, aneurismas, embolismo de líquido amniótico/aéreo/trombótico, necesidad de transfusiones sanguínea, coagulopatía intravascular diseminada, trastornos cerebrovasculares puerperales, shock, histerectomía, entre otros (49).

La mortalidad materna, según la Organización Mundial de Salud, representa “el fallecimiento de una mujer durante el periodo de embarazo y hasta 42 días después del parto o del término de la gestación, con independencia de la duración y el lugar de la misma, debido a cualquier causa relacionada con el embarazo o agravada por el mismo o su manejo, pero no por causas accidentales o incidentales” (50), siendo esta muchísimo más prevalente en los países en vías de desarrollo (51). Los trastornos hipertensivos tiene un gran impacto en estas cifras de mortalidad materna ya que son responsables por un 30% de ellas (26). Además, las hemorragias postparto, las infecciones y abortos no medicalizados también tienen un papel importante en la cifra de mortalidad materna (51). Algunas de estas causas mencionadas pueden ser complicaciones de embarazos tardíos, por lo que estos embarazos pueden contribuir para el porcentaje de muertes maternas.

Afortunadamente, desde 2000 a 2020, las cifras de mortalidad materna demuestran una regresión, lo que puede indicar una mejoría en las condiciones de salud en países más desfavorecidos económicamente (51).

### **1.5.7 Histerectomía**

La histerectomía obstétrica, generalmente realizada en contexto de urgencia médica, consiste en la extirpación del útero. Esta puede ser debido a complicaciones del embarazo, parto o puerperio o por el agravamiento de patologías preexistentes. Por lo tanto, puede tener una naturaleza multifactorial, siendo la edad materna avanzada uno de los factores de riesgo descrito (52).

### **1.5.8 Trastornos del metabolismo lipídico**

Respecto a los trastornos metabólicos de los lípidos abordados en este trabajo se incluyen los cambios significativos en los valores de: triglicéridos séricos, lipoproteínas de alta densidad (HDL-c), lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) y colesterol sérico total (53).

### **1.5.9 Incompetencia cervical**

Se define incompetencia cervical como una dilatación indolora del cérvix uterino, en ausencia de contracciones uterinas y fuera del momento del parto (54). Puede surgir en el contexto de enfermedades congénitas o de procesos adquiridos, como es el caso de traumatismos, conizaciones y procesos inflamatorios, entre otros (54). (54). Esta entidad puede ocurrir debido a una desregulación entre factores endógenos y exógenos, siendo la edad materna un posible factor a estudio en la precipitación de esta patología (8).

## 2. Objetivo

El **objetivo** de esta revisión sistemática es intentar establecer una relación de causalidad entre la edad materna superior a 45 años y las complicaciones obstétricas que pueden surgir.

La mayor parte de los artículos científicos publicados hasta hace escasos años se centraban en mujeres de edad superior a 35 años (4) pero esta cifra ha quedado desfasada por los cambios sociales en nuestro entorno asociados al deseo y al momento elegido para la maternidad. Cada vez más mujeres eligen tener hijos en la cuarta y quinta décadas de la vida (6–10,26,28,55,56), lo que va acompañado por el aumento de procesos asociados a la edad y a las consecuencias obstétricas en estas gestaciones.

Así, este trabajo pretende informar acerca de los riesgos obstétricos asociados al retraso de la maternidad, transmitir información útil que pueda ser aplicada tanto en atención primaria como especializada y asesorar mujeres con elevado riesgo de sufrir alguna complicación obstétrica derivada de su edad.

### 3. Material y métodos

#### 3.1. Protocolo

Esta revisión sistemática se ha realizado de acuerdo con las guías PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis), tal como se muestra en la Figura 10. Usando los criterios PICO descritos a continuación (Population, Intervention, Comparison, Outcomes, Setting), se ha planteado la siguiente pregunta: ¿Las mujeres con más de 45 años tienen más complicaciones materno-fetales?

- Paciente: Mujeres embarazadas.
- Intervención: Mujeres embarazadas con más de 45 años.
- Comparación: Mujeres embarazadas con edad inferior a 45 años.
- Resultados: Aumento de las tasas de complicaciones materno-fetales.

La búsqueda de bibliografía se hizo a partir de un banco de datos, más específicamente en PubMed con la siguiente estrategia de búsqueda avanzada: (*"advanced maternal age"*[Title/Abstract] OR (*"advance"*[All Fields] OR *"Advanced"*[All Fields] OR *"advancement"*[All Fields] OR *"advancements"*[All Fields] OR *"advances"*[All Fields] OR *"advancing"*[All Fields]) AND *"maternal age"*[MeSH Terms]) OR (((*"geriatric"*[All Fields] OR *"geriatrics"*[MeSH Terms] OR *"geriatrics"*[All Fields]) AND *"pregnancy"*[Title/Abstract]) OR (*"geriatric"*[All Fields] OR *"geriatrics"*[MeSH Terms] OR *"geriatrics"*[All Fields]) AND *"pregnancy"*[MeSH Terms])) AND (*"pregnancy outcomes"*[Title/Abstract] OR *"pregnancy outcome"*[MeSH Terms])) AND (*middleagedaged*[Filter]) AND (2018:2023[pdat])). Esta búsqueda fue hecha hasta noviembre de 2023.

#### 3.2. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

- o Estudios publicados en los últimos 5 años (2018-2023).
- o Artículos con traducción para inglés o español.
- o Estudios que incluyeron en su población mujeres con más de 45 años.

Criterios de exclusión:

- o estudios fuera del periodo de los 5 años (con la excepción de los artículos identificados a partir de una búsqueda por citas);
- o estudios sin traducción para el inglés o español;
- o artículos duplicados en la base de datos;
- o estudios cuyos resultados no responden a la pregunta PICO de este trabajo.

Los artículos incluidos en esta revisión sistemática son del tipo: metaanálisis y revisiones sistemáticas (29,31,57), cohortes retrospectivos (3,6,7,9,13,14,25,27,56,58), revisión sistemáticas (10), cohortes (18,28), estudios descriptivos (2,53) y estudio observacional (15).

## 4. Resultados

Inicialmente, en la búsqueda avanzada en PubMed (ver apartado 3.1) se obtuvieron 88 resultados. De estos 88 artículos, se excluyeron 2 por duplicación en la base de datos, 56 por la lectura del título y 15 por los criterios de exclusión. Según la estrategia de búsqueda por cita se encontraron 11 artículos, habiendo sido excluido uno por imposibilidad de recuperación y el por los criterios de exclusión (Figura 10).

En total, en esta revisión fueron incluidos 24 estudios (Tabla 2).

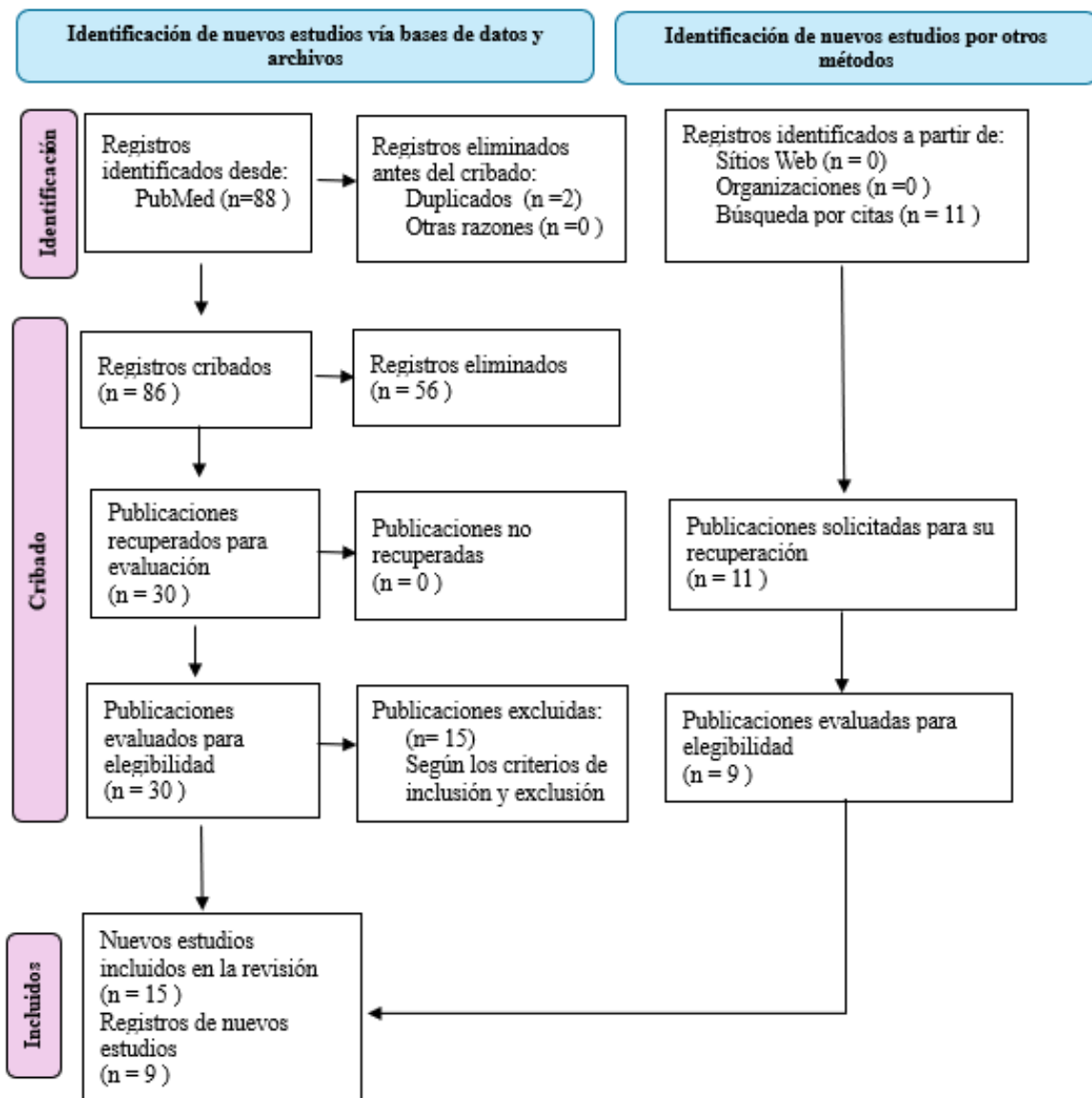


Figura 10- Diagrama PRISMA para la selección de los artículos. De la base de datos fueron identificados 88 artículos y 11 artículos por búsqueda de citas. De estos, 24 en total fueron incluidos en esta revisión sistemática.

Tabla 2. Resumen de los estudios seleccionados

Autor	Año	Tipo de estudio	Tamaño muestral	Principales resultados
Arya S. et al (27)	2018	Cohorte retrospectivo	96879 partos	Mayor prevalencia en mujeres con más edad de DG, diabetes pregestacional, hipertensión crónica trastornos hipertensivos del embarazo, gestación múltiple, placenta previas, hemorragia posparto y muerte fetal intraútero
Ben-David A. et al (7)	2016	Cohorte retrospectivo	222 primíparas con más de 45 años	Mayor prevalencia de patologías crónicas, DG, hipertensión gestacional y preeclampsia en mujeres $\geq 45$ años
Mary Carolan (30)	2013	Revisión sistemática	10 artículos	Aumento de las tasas de hipertensión preexistente, DG, hipertensión gestacional, preeclampsia y cesáreas
Carolan MC. Et al (8)	2013	Cohorte retrospectivo	133, 359 mujeres	Mujeres $\geq 45$ años sufren más de DG, hemorragia anteparto, placenta previa y cesáreas

Claramonte Nieto M. et al (13)	2019	Cohorte retrospectivo	25054 embarazos	Mujeres $\geq$ 45 años tenían mayor incidencia de comorbilidades previas y mayor riesgo de DG, cesárea y placenta previa
Kanmaz AG. Et al (9)	2019	Estudio retrospectivo	42008 mujeres, 76 de ellas con más de 45 años	Cesárea, DG y preeclampsia fue más frecuente en mujeres de edad avanzada
Kean N. et al (14)	2020	Cohorte retrospectivo	84,698 mujeres, 285 de ellas con más de 45 años	Aumento de las tasas de hipertensión y diabetes crónicas, cesáreas y mala presentación fetal y disminución del parto instrumental
Khatibi A. et al (2)	2018	Estudio descriptivo	170 embarazos en mujeres con más de 50 años	Elevada frecuencia de complicaciones obstétricas y neonatales en mujeres con edad extremadamente avanzada
Leader J. et al (10)	2018	Revisión sistemática	Incluidos 20 estudios	Mujeres con más de 45 años tuvieron mayor probabilidad de tener parto por cesárea, hemorragias periconcepción y

				de complicaciones obstétricas
Lopian M. et al (26)	2023	Revisión sistemática		Mujeres con edad avanzada tienen mayor probabilidad de tener trastornos hipertensivos durante el embarazo
Maoz-Halevy E. et al (28)	2020	Estudio cohorte	242,771 partos, 558 de ellos en mujeres 45-49 años y 68 en mujeres con 50 o más años	Embarazos en mujeres mayores de 50 años están asociados a tasas más elevadas de DG y cesáreas
Marozio L. et al (6)	2019	Cohorte retrospectivo	56 211 mujeres, 257 de ellas con más de 45 años	La edad materna es un factor de riesgo para DG y preeclampsia temprana
Rademaker D. et al (18)	2021	Cohorte retrospectivo	3 700 326 mujeres, 4631 con 45-50 años y 157 con 50 o más años	Aumento de la mortalidad materna en multíparas con más de 50 años. Aumento de tasas de DG y cesáreas en mujeres con más de 45 años
Saccone G. et al (31)	2022	Revisión sistemática	31 090 631 mujeres, 733 327 con más de 40 años	El riesgo de mortalidad materna y de cesáreas aumenta en mujeres con más de 40 años

Corina Schoen y Todd Rosen (55)	200	Revisión sistemática	16 estudios incluidos	Aumento de la incidencia de cesáreas, hipertensión gestacional, DG y mortalidad perinatal en mujeres con $\geq 44$ años
Schwartz A. et al (56)	2020	Cohorte retrospectivo	83,661 mujeres, 593 con 45-49 años y 65 con más de 50 años	Aumento de incidencia de hipertensión crónica, preeclampsia de características severas y cesáreas electivas en mujeres $\geq 50$ años
Sheen JJ. et al (58)	2018	Cohorte retrospectivo	36,944,292 mujeres, 58,739 con m45-54 años	Mujeres con más de 45 años tenían más complicaciones durante el parto hospitalizado
Smithson SD. Et al (3)	2022	Cohorte retrospectivo	45,435 mujeres, 449 con 45 años	Aumento de las tasas de trastornos hipertensivos del embarazo y de cesáreas en mujeres $\geq 45$ años
Sugai S. et al (57)	2023	Revisión sistemática	24 estudios incluidos	Cesáreas, DG, placenta previa, abruptio placentae, DPPNI han sido más frecuentes en mujeres $\geq 45$ años

Sugai S. et al (29)	2023	Revisión sistemática	11 estudios incluidos	Cesárea, DG y parto pretérmino han sido más frecuentes en mujeres $\geq 50$ años
Vandekerckhove M. et al (15)	2021	Cohorte retrospectivo	23,291 mujeres, 77 mujeres $\geq 45$ años	Aumento de incidencia de hospitalización materna, cesáreas, preeclampsia, DG con el retraso de la maternidad
Wu Y. et al (25)	2019	Cohorte retrospectivo	386,023 mujeres, 3,266 mujeres con $\geq 43$ años	Aumento del riesgo de preeclampsia y abrupcio placentae en mujeres con más edad. TRA como factor de riesgo para complicaciones maternas
Yong HEJ. Et al (59)	2023	Revisión sistemática	77+50	Metabolismo placentario disminuye con la edad, lo que contribuye para el desarrollo de complicaciones en mujeres con más edad

Zhang M. et al (53)	2021	Estudio descriptivo	400 mujeres, 103 mujeres con $\geq 45$ años	Aumento de incidencia de DG, complicaciones por leiomioma, hipertensión gestacional, placenta previas, abruptio placentae, anemia y hemorragia postparto en mujeres con $\geq 45$ años
------------------------	------	------------------------	---	--

#### 4.1. Diabetes gestacional

Diversos estudios describen una relación de los embarazos a edades tardías con la aparición más frecuente de diabetes mellitus gestacional (2,6–10,13,14,18,25,27,28,53,57,58). Es importante tener en cuenta que estos resultados pueden ser, en parte, favorecidos por los casos no diagnosticados de diabetes pregestacional (7).

Otros estudios, en cambio, no encontraron un incremento de la diabetes gestacional en mujeres con más de 50 años, habiendo incluso un ligero descenso en comparación con mujeres de 45-49 años (18,28).

Una posible explicación para esta discordancia es que a estas edades, debido también a la mayor dificultad para el embarazo, las mujeres tienen una mayor adhesión a los cuidados de prenatales así como una mayor conciencia acerca de sus problemas de salud en general (28). De esta manera, las mujeres tienen un mayor control sobre sus patologías de base, llevan a cabo modificaciones de estilo de vida beneficiosas para ellas y también tienen un control más estricto del embarazo ya que muchas de ellas son controladas en unidades de reproducción asistida (28).

A semejanza de estos datos, Sugai S. et al. tampoco encontró un incremento significativo en los grupos  $\geq 50$  años y 45-49 años (29). A pesar de esto, una mujeres con más de 50 años se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de esta patología (28) e incluso algunos estudios lo consideran la edad superior a 45 años (6,7).

También se observó que el número de personas con diabetes gestacional que necesitaron hospitalización aumentó gradualmente con la edad (15).

#### **4.2. Placenta previa**

En relación a la placenta previa, se observó un aumento de su incidencia simultáneamente al aumento de la edad materna (6–8,10,13,25,27,28,53,57). Carolan MC. et al. reportó hasta 4 veces más casos de placenta previa en mujeres con más de 45 años frente al grupo de mujeres de entre 30 - 34 años (8).

Claramonte Nieto M. et al. valoró la influencia que diferentes cofactores (cesárea previa, paridad, tabaco, embarazo por técnicas de reproducción asistida) podrían tener sobre este síndrome clínico y concluyó que, ajustando los resultados por esas variables, esta patología continuaba siendo significativamente más frecuente en mujeres de mayor edad (13).

A partir de los 50 años, la prevalencia de esta patología se mantuvo estable en comparación con el grupo 45-49 años (odds ratio de 3.1), aunque este rango de edad solo fue estudiado por Maoz-Halevy E. et al. (28).

#### **4.3. Trastornos hipertensivos del embarazo**

Los trastornos hipertensivos del embarazo engloban diferentes entidades clínicas como la hipertensión arterial gestacional, la preeclampsia y la eclampsia y estos parecen que están más presentes en mujeres embarazadas de edad superior a 45 años (3,6–10,14,15,18,27–30,57,58).

Sheen JJ. et al. describe una distribución en U para la **preeclampsia**, con valores mínimos en los 30-34 años, con aumento progresivo a ambos lados de este punto, alcanzando valores máximos en los 45-54 años (58). Otros estudios apoyan estos datos e indican que a partir de los 32 años, el riesgo de preeclampsia empieza a aumentar a una tasa de 4% por año, siendo de 8% a los 35-39 años y 50% a partir de los 40 años (26).

En comparación con mujeres con 40-49 años, las que tienen más de 50 años tienen el doble del riesgo (Figura 11) (26,30). En mujeres con más de 50 años, la prevalencia de preeclampsia alcanza cifras de 16,9% vs 10,7% en el grupo 45-49 años, teniendo las primeras más complicaciones derivadas de la hipertensión gestacional (29).

Por otro lado, hubo algunos estudios no compartieron estos resultados, obteniendo cifras inferiores a las esperables para el rango etario (2,28). La justificación dada para estos resultados fue una mayor preocupación por la salud a estas edades y, consecuentemente, un embarazo más saludable (2). Además, estos resultados provienen de una población del norte de Europa, ya conocida por sus buenos hábitos de salud y por el acceso a un sistema de salud

de muy alta calidad, por lo que estas cifras disminuidas podrán estar sesgadas por estos factores (2).

Claramonte Nieto M. et al tampoco encontró asociación de la edad materna con la preeclampsia (temprana o tardía), siendo estos resultados ajustados por cofactores, como hipertensión crónica, paridad, tabaco, embarazo por técnicas de reproducción asistida y obesidad (13).

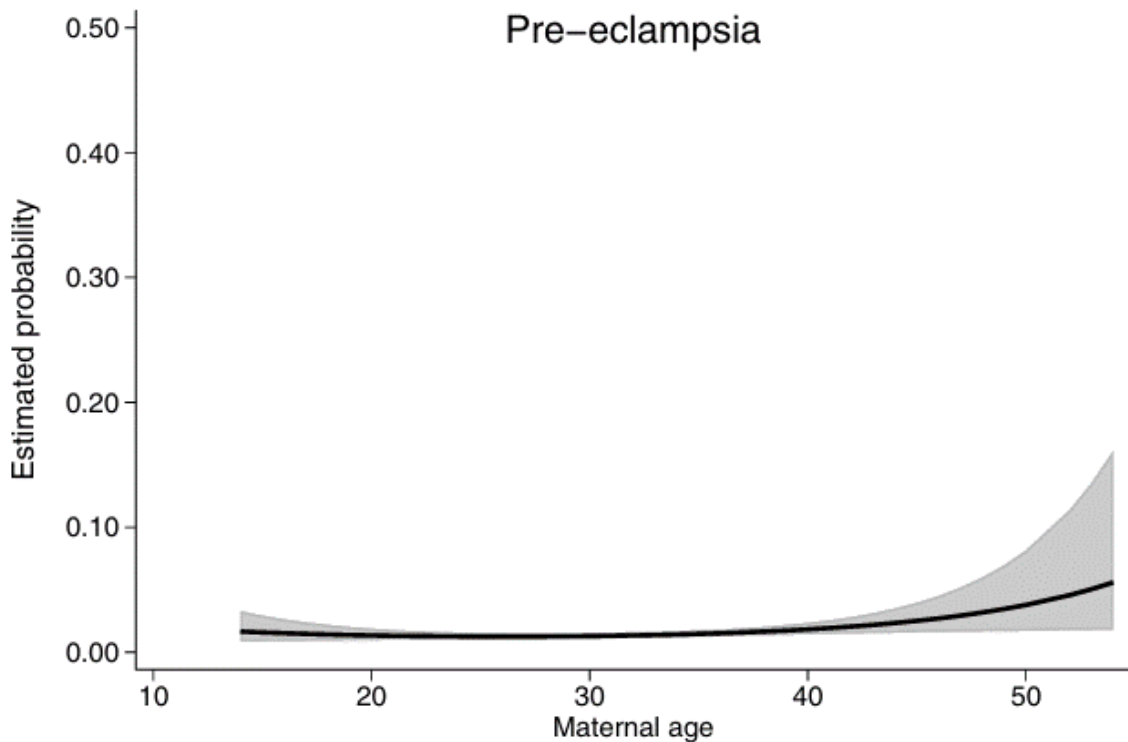


Figura 11- Probabilidad de preeclampsia según la edad materna. Fuente: Vandekerckhove et al. BMC Pregnancy Childbirth (2021) 21:732 (15)

Schwartz A. et al. no ha observado diferencias para la hipertensión o preeclampsia sin características graves en edades superiores a 45 años pero si mayor prevalencia de preeclampsia con características más graves en mayores de 50 años (muy probablemente relacionadas con las altas cifras de hipertensión arterial crónica en estas edades) (56). O sea, parece que a partir de los 50 años aumentan las complicaciones obstétricas derivadas de la hipertensión arterial así como su gravedad.

Según Lopian et al., 35% de los embarazos después de los 45 años son complicados con los trastornos hipertensivos mencionados, incluyendo el síndrome de hellp (26).

No obstante, Maoz-Halevy E. et al. constató una disminución de estas cifras en mujeres con más de 50 años, en comparación con el grupo de los 45-49 años, así como valores bajos de hipertensión arterial crónica y diabetes mellitus (28). La explicación de este fenómeno es la misma presentada para la disminución de la tasa de diabetes mellitus entre las mujeres con más de 50 años (28).

En cuanto al Síndrome de HELLP, el estudio analizado no parece encontrar un aumento de la prevalencia de esta patología en el grupo de mujeres de EMMA (3).

#### **4.4. Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta**

En los estudios de Sugai S. et al. (57) y de Zhang M. et al. (53), se encontró una posible relación del desprendimiento prematuro de placenta normoinserta con el aumento de la edad materna.

También Wu Y et al. obtuvo incidencias ligeramente superiores a medida que aumentaba la edad de las mujeres estudiadas (25).

Por otro lado, en otros estudios, se reportó que no hubo diferencias significativas en la incidencia de esta patología respecto a la edad materna (6,7,13).

#### **4.5. Hemorragia obstétrica**

En el estudio de Carolan MC et al. se observó una mayor incidencia de hemorragia anteparto en mujeres con más de 45 años (5.5% vs 3% en el grupo 30-35 años) mientras que no hubo diferencias respecto a la hemorragia postparto (8). El DPPNI o abruptio placentae una de las principales causas de hemorragia anteparto (53).

La hemorragia postparto es una complicación obstétrica que, como las demás mencionadas, parece ser influenciada por la edad materna. Hay estudios que afirman su predominancia en el grupo EMMA en comparación con el grupo EMA, con porcentajes de 10% y 4.4% respectivamente. Parece que la hemorragia postparto es más frecuente en mujeres de edades muy avanzadas (7,18,53,57,58).

Esta complicación sigue una distribución bimodal, con altas cifras para mayores de 45 años y para la edad de 15-17 años (a pesar que estas últimos los valores no sean tan altos) (58). En algunos estudios, esta entidad estuvo presente en 36,98% de las mujeres con más de 45 años (vs 14,14% en mujeres más jóvenes) (53).

No obstante, en algunos de los artículos estudiados no se encontraran diferencias significativas entre los varios rangos de edad respecto a esta entidad clínica (6,25,27).

Una de las principales causas de hemorragias postparto es la atonía uterina, siendo esta favorecida por la presencia de tejido fibrótico, más común en el útero de mujeres de edad avanzada. Esto hace que a la hora del parto, haya una mayor frecuencia de hemorragias postparto (53). De manera consecuente, como aumenta la hemorragia postparto en este rango de edad, también la anemia es un hallazgo más frecuente en estas mujeres (53).

#### **4.6. Mortalidad y Morbilidad materna**

Según el estudio de Saccone, G. et al., el aumento del riesgo de mortalidad materna para mujeres con más de 45 años es considerablemente alto. En este estudio, el riesgo relativo calculado para las madres con más de 45 años fue de 11.60, mientras que el aumento del riesgo relativo fue aún mayor para mujeres con más de 50 años (riesgo relativo de 42,76) (31). Esto quiere decir que, en este artículo, se verificó un aumento proporcional del riesgo de mortalidad materna para el rango de edades a estudio (40-45, 45-50,  $\geq 50$ ), o sea, a partir de los 40 años (31).

En el artículo de Rademaker D. et al, se diferencian los resultados de esta variable en función del número de embarazos que haya tenido (primigravida/primigesta si tuvo solo una gestación o multigravida/multigesta si tuvo varias gestaciones). En las primigestas no encontraron resultados significativos pero la misma conclusión no se aplica para las multigestas, ya que la mortalidad materna reportada en este grupo fue mayor en las embarazadas con más de 50 años (18). O sea, se observó una relación de aumento de la mortalidad en mujeres añosas que ya tenían gestaciones previas.

A pesar de esto, estos valores elevados en la mortalidad materna no se verifican en todos los artículos estudiados (25,27).

En cuanto a la morbilidad materna, en términos generales los resultados son semejantes. Las mujeres con edad superior a 45 años tienen una morbilidad 3 veces superior cuando comparadas con mujeres más jóvenes (25-29 años, considerando este el grupo control) (58). Mujeres con 15-17, 35-39 y 40-44 años también tuvieron un aumento del riesgo de morbilidad en comparación con el grupo control, aunque este aumento no fue tan acentuado como el encontrado en las mujeres con edad superior a 45 años (58). Al interpretar estos datos se evidencia que el riesgo de morbilidad materna severa sigue una progresión en U, con los valores más bajos correspondientes al rango de edad 25-29 y con valores progresivamente más altos en ambos lados de este punto de corte .

#### 4.7. Histerectomía

La histerectomía fue valorada en el estudio de Sheen JJ. et al. como parte de los diagnósticos que constituyen la definición de morbilidad maternal. En este, se observó aumento de su incidencia para mujeres de 45-54 años y con valores inferiores para madres jóvenes (58).

#### 4.8. Trastornos del metabolismo lipídico

Zhang M. et al. ha estudiado la posible relación de la edad materna ( $\geq 45$  años) con la presencia de un trastorno del perfil lipídico, que es definido por valores anormalmente elevados de colesterol total sérico, triglicéridos totales, HDL-c y LDL-c.

Para tal fin, se valoraron los análisis bioquímicos de las mujeres en las semanas 12 y 32 de gestación y en el día 3 de postparto, y se compararon los valores obtenidos con los valores del grupo control ( $\leq 45$  años). Uno de los criterios de exclusión de este estudio fue la presencia de hiperlipidemia preexistente, garantizando así la reproducibilidad del estudio a la población general. Se comprobó que las madres de más edad tenían niveles más altos de triglicéridos, HDL-c y de colesterol total en las 3 analíticas realizadas mientras que no hubo diferencia estadísticamente significativas respecto a los niveles de LDL-c (53).

#### 4.9. Incompetencia cervical

Esta condición clínica fue analizada por Ben David et al. que comprobó que la necesidad de cerclaje por incompetencia cervical era mayor en el grupo de las gestantes con más de 45 años (5,4%) (vs 0,5% en el grupo 30-35 años) (7).

#### 4.10. Cesárea y parto instrumental

La incidencia del parto por **cesárea** sigue una tendencia de proporcionalidad directa respecto a la edad de la madre, o sea, parece que cuanto mayor sea la edad de la mujer mayor es la posibilidad de tener un parto mediante cesárea (7-10,13,15,18,27,28,30,31,56,58) (Figura 12).

En el estudio hecho por Arya S. et al., en comparación con el grupo etario 35-39 años, las mujeres con 40-44 y 45-59 años tenían 14% y 29% más de probabilidad de someterse a una cesárea (27). Smithson SD. et al. obtuvo valores similares pero ligeramente más elevados, con 39,5% y 69,5% de las mujeres con más de 35 y 45 años respectivamente a someterse a cesárea (3). Entre 2012 y 2014, 62,8% de la población obstétrica con 45-54 años incluida en el estudio de Sheen JJ. et al. tuvo a sus hijos mediante cesárea (58).

De una manera sumaria, los resultados de los estudios nos dicen que las mujeres embarazadas con más de 45 años tienen un riesgo 4 (10) a 6 veces (18) superior en comparación con mujeres más jóvenes.

Como cabe esperar de una variable que parece seguir una progresión de proporcionalidad directa, las cesáreas son aún más frecuentes en las embarazadas con más de 50 años (18,29,56), alcanzando porcentajes que varían desde los 50% (2) hasta el 70.6% ( vs 51,8% en 45-49 años) (29). En este rango de edad, cerca del 79% de los partos de gestaciones múltiples se hacen por cesárea.

A pesar de esto, no hay unanimidad respecto a la incidencia de cesáreas en embarazadas con más de 50 años ya que en el estudio hecho por Maoz-Halevy E. et al. la incidencia en este grupo de edad fue ligeramente inferior a la obtenida para el grupo 45-49 años (28). No obstante, se consideró una edad superior a 50 años factor de riesgo independiente para la realización de este procedimiento quirúrgico (28,56).



Figura 12- Probabilidad de parto por cesárea según la edad materna. Fuente: Vandekerckhove et al. BMC Pregnancy Childbirth (2021) 21:732 (15)

Sugai S. et al. distingue sus resultados en función del *timing* de la cesárea (programada/electivas o urgente) y de la necesidad de instrumentalización el parto (57). Un parto instrumental es aquel que tiene lugar por vía vaginal pero con la utilización de elementos externos (fórceps o ventosas) que ayudan al nacimiento del niño (60). En este

estudio se concluyó que, aunque la cesárea programada fue más frecuente en mujeres con edad superior a 45 años, para este mismo grupo de edad, la incidencia del parto instrumentalizado y de cesárea urgente fue inferior, en comparación con madres más jóvenes (57).

Aquellos estudios que analizaron las indicaciones de las cesáreas programadas muestran que las que tenían una indicación médica fueron más frecuente en el grupo con menos de 45 años (llegando a cifras de 67%) mientras que las cesáreas que se realizaron por elección materna fueron más frecuente en el grupo con más de 45 años (6,7). Es decir, que las cesáreas programadas por no deseo de parto vaginal fueron más frecuentes en el grupo de gestantes de edad materna avanzada. También se observó que las cesáreas no programadas o urgentes (por riesgo de pérdida de bienestar fetal (RPBF), PEG, interferencias en la progresión del parto o por rotura prematura de membranas) fueron más frecuentes en mujeres con menor edad (7). Las mismas conclusiones se encontraron en otros artículos (13,56).

Marozio L. et al. no encontró diferencias significativas respecto a las cesáreas urgentes y el parto instrumental entre el grupo 40-44 años y  $\geq 45$  años (a pesar de que los porcentajes de esto último grupo son superiores al de las madres más jóvenes) (6).

Hubo un estudio que, al contrario de los que indican los otros demás mencionados, encontró tasas de cesárea urgente superiores en edades más avanzadas a pesar de que no se ha podido confirmar que estas se indicaron a fallos en la progresión del parto (14).

Las tasas de cesárea electiva en mujeres de edad superior a 50 años permanecieron altas en este grupo (51,1% vs 35,6% en 45-49 años) (56)

Ya Arya S. et al. no obtuvo diferencias significativas respecto al parto instrumentalizado (27).

Kanmaz AG. et al. observó que tan solo 27,2% y 28,2% de las mujeres con más de 45 años nulíparas y multíparas, respectivamente, tuvieron a su hijo por parto vaginal (9). Resultados semejantes respecto a los partos vaginales fueron hallados por Kean N. et al (14).

#### **4.11. Hospitalización**

Esta categoría se puede subdividir en hospitalización durante el embarazo o hospitalización postparto.

En cuanto a la hospitalización durante la gestación, varios de los artículos describen que las mujeres con más de 45 años tenían más probabilidad de ser ingresadas (34.2% vs 15.3% en las mujeres de 30-35 años) (7,13,15). Uno de ellos, el de Vandekerckhove et al. describió esta variable como una progresión en forma de U, o sea, más frecuente en los extremos de edades (15). Este tipo de hospitalización también fue más frecuente para en mujeres con más de una

condición crónica (siendo esta definida como cualquier condición médica persistente o recurrente que existía antes del embarazo) (7).

La hospitalización postparto fue más prolongada (más de 4 días tras parto vaginal o más de 7 tras cesárea), en el 44% de las mujeres con más de 45 años (vs 14.9% en las mujeres de 30-35 años), lo que significa que en ingreso fue 3 veces más frecuente en las mujeres EMMA (7). Claramonte Nieto M. et al demuestra la misma relación aunque con porcentajes de hospitalización prolongada más bajos (13) así como Vandekerckhove et al., (considerando este último en caso de hospitalización superior a 1 día) (15). Se considera las primigestas EMMA un factor de riesgo independiente para hospitalización durante embarazo y en el postparto (7).

En uno de los estudios también se vio que con la edad aumentaba la necesidad de hospitalización por la diabetes gestacional (15). Schwartz et. al. estableció una proporcionalidad directa entre la edad materna y el número de días que requería cuidados hospitalarios (56).

## 5. Discusión

En esta revisión sistemática se valoró si la edad materna avanzada podría tener alguna influencia sobre el desarrollo de complicaciones obstétricas, tales como: la diabetes mellitus gestacional, la placenta previa, , los trastornos hipertensivos de la gestación (preeclampsia, eclampsia, síndrome de HELLP), el desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, la hemorragia obstétrica (anteparto y posparto), la mortalidad y morbilidad materna, los trastornos del metabolismo lipídico, la incompetencia cervical, la realización de cesáreas (urgente y electiva) y parto instrumental y la necesidad de hospitalización (bien sea durante el embarazo o en el postparto) (4).

Respecto a la placenta previa, diversos estudios observaron un aumento de la incidencia en mujeres con más de 45 años (6–8,10,13,25,27,28,53,57). Para las gestantes con más de 50 años, esta incidencia se mantuvo estable aunque apuntar que este rango de edad sólo fue valorado por un estudio (28).

El desprendimiento prematuro de placenta normoinserta fue valorado por 6 estudios. En 3 de ellos se encontró relación de la edad materna con su aparición (25,53,57) mientras que en otros 3 no se encontró relación estadísticamente significativa (6,7,13).

La realización de histerectomía, aunque parece ser más incidente en mujeres con más de 45 años, fue valorada individualmente como consecuencia de la edad materna en tan solo uno de los estudios (58).

Al igual que la realización de la histerectomía, los trastornos del metabolismo lipídico, la morbilidad materna y la incompetencia cervical son patologías en las cuales se observó relación con la edad materna pero esta relación sólo fue estudiada por un estudio científico. Un punto negativo respecto a estos resultados es que, cada una de estas patologías, sólo fue valorada por uno estudios (no siendo el mismo estudios para todas las variables).

La hospitalización, de manera general, también fue más frecuente en mujeres con edad superior a 45 años (7,13,15).

Otras complicaciones obstétricas se detallan a continuación de manera más detallada.

Tal como ya había sido referido en la introducción, no existe un consenso claro acerca de los puntos de corte que distinguen las diferentes clasificaciones para la edad materna.

La gran mayoría de los artículos científicos que abordan este tema adopta los 35 años como el límite inferior para definir EMA (9,10,13–15,26–30,53,57,58), con la excepción de uno de los artículos seleccionados que lo considera para una edad superior a 40 años (18).

La mayor controversia reside en la definiciones de EMMA y EMEA. Mientras que la mayoría de los artículos consideran EMMA una edad superior a 45 años (3,7,8,10,18,27–30,53,57,58), otros lo consideran para una edad superior a 40 años (13,26,56) o superior a 43 años (25).

Respecto a la EMEA, la definen como una edad superior a 45 años (13,26,56) o a 50 años (18,29). Todas estas edades se corresponden con la edad de la madre cara al momento del parto.

## **5.1. Consideraciones acerca de algunas complicaciones**

### **5.1.1 Diabetes gestacional**

A medida que aumenta la edad materna, mayor es la probabilidad de que surja una disfunción de las células de los islotes pancreáticos, responsables por la producción de hormonas endocrinas como la insulina así como una disminución de los niveles circulantes de adipocina (53). Además, la edad avanzada también es un factor de riesgo cardiovascular importante ya que genera una mayor disfunción endotelial y aumenta la resistencia periférica a la insulina (9,13). Esto quiere decir que probablemente, cuanto más edad tenga la mujer menos insulina endógena está disponible y menor es la capacidad de acción al nivel de los receptores periféricos, traduciéndose esto en un aumento de prevalencia de diabetes mellitus en edades más avanzadas.

Otro factor que aumenta el riesgo de desarrollar trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono en este grupo de mujeres es que ya sólo la gestación provoca una hiperinsulinemia fisiológica y menor capacidad de adaptación a la resistencia de insulina (61)-

Estas bases fisiológicas apoyan los resultados de la gran mayoría de los estudios recogidos en esta revisión sistemática, estudios que encuentran una mayor probabilidad de desarrollar diabetes gestacional según se retrase la edad de la maternidad (2,6–8,10,13,14,18,25,27,28,53,57,58). A pesar de estos resultados, hay 3 estudios que afirman no haber aumento de incidencia de esta patología en mujeres mayores de 50 años (18,28,29).

### **5.1.2 Trastornos hipertensivos del embarazo**

El desarrollo de la preeclampsia aún no tiene una justificación aceptada por toda la comunidad científica pero hay diversas teorías que intentan explicarlo.

Una de las teorías más defendidas es la de la placentación anormal. De acuerdo con esta, la remodelación y transformación de las arteriolas espirales del útero por la migración del

trofoblasto es responsable por la aparición de este cuadro (26). Este defecto en la inserción de la placenta en la pared uterina crea un estado de hipoperfusión, hipoxia e isquemia que, debido a la liberación consecuyente de factores anti-angiogénicos (por ejemplo, el sFlt-1), favorece la lesión y disfunción endotelial sistémica y el apareamiento de hipertensión con lesión de órganos diana (6,25,26). Esta teoría se apoyó en el hecho de que la preeclampsia se cura unos días tras el alumbramiento. De forma semejante también se podía explicar los pobres resultados a nivel perinatal en estas placentas con aumento del estrés oxidativo (9,28).

Otra teoría intenta explicar que esta patología es secundaria a una disfunción cardíaca materna de base, no siendo posible la adaptación hemodinámica a los cambios esperables en el embarazo, siendo esto la causa de hipoperfusión uterina (26). La base de esta teoría está en los estudios que encontraron mayores tasas de preeclampsia en mujeres con problemas cardíacos congénitos y con débiles respuestas hemodinámicas (26).

Según la teoría inmunológica, hay una respuesta inmune materna frente a la invasión del trofoblasto que causa un defecto en la implantación de la placenta. Esto se apoya en la mayor prevalencia de preeclampsia en los casos de embarazos concebidos por donación de ovocitos (26).

Además, también se piensa que la preeclampsia puede estar favorecida por el aumento del estatus inflamatorio y disminución de los niveles circulantes de estradiol, siendo ambos factores presentes en mujer de edad más avanzada y que están implicados en la fisiopatología de esta enfermedad (26).

Todas estas teorías tienen algo en común: todas son más probables en mujeres con más edad, por lo tanto, la edad materna es considerada un factor de riesgo independiente para el desarrollo de preeclampsia- eclampsia e hipertensión gestacional (6,7).

La hipertensión crónica es el principal factor de riesgo para preeclampsia, siendo este proporcional al aumento de las cifras de tensión (26). La existencia de hipertensión gestacional, además de la hipertensión crónica, hace aumentar mucho el riesgo de desarrollar preeclampsia-eclampsia (hasta 4 veces más) en embarazos más tardíos, siendo este riesgo 30% mayor que en las mujeres con menos edad (7). Como estos datos (Ben David A. et al.) se refieren exclusivamente a mujeres primíparas y sus cifras obtenidas son mucho mayores que las obtenidas en otros estudios en los cual no se incluyen exclusivamente a las primíparas, por lo que concluyó que el hecho de que sean primíparas es un factor de riesgo independiente para desarrollar preeclampsia-eclampsia (7). Otra justificación para esto podría ser la posible relación con la FIV OVODON (fertilización in vitro-donación de ovocitos), que es más prevalente en mujeres de edades más avanzadas (7). Se encontraron resultados que demuestran una relación causal entre las tecnologías de reproducción asistida (más concretamente con la donación de ovocitos) con el desarrollo de los síndromes hipertensivos en el embarazo (2,6,7,25,26,29). Esto puede ser debido a la invasión defectuosa del trofoblasto que, a su vez, se debe a la estimulación ovárica habitual de estos tratamientos (26).

También se cree que esto se puede deber a la ausencia de cuerpo lúteo en estos procesos y, por eso, mayor desregulación hormonal (26). Esta relación entre las tecnologías de reproducción asistida y el aumento de prevalencia preeclampsia es especialmente significativo en mujeres con más edad (35).

Unos de los procedimientos que ocurren en la FIV es la implantación de múltiples embriones en útero de la mujer, siendo esto responsable de un mayor número de gestaciones gemelares (18). Este riesgo es aún mayor si el embrión procede de una donación de ovocito ya que este tiene potencial de implantación aún mayor (27). Esto quiere decir que el uso de las técnicas de reproducción asistida está acompañado de un aumento del número de embarazos gemelares (20-35% de las mujeres que llevan a cabo una TRA (18,30), siendo esto un factor de riesgo conocido para el desarrollo de síndromes hipertensivos durante el embarazo (26,30).

Con el envejecimiento, hay aumento de retención de grasa corporal, del IMC y una mayor prevalencia de hipertensión crónica (6-8,13,25,28,56) y de otras enfermedades crónicas, como por ejemplo diabetes mellitus (6,8,25,28,57,58), enfermedades cardíacas y problemas del metabolismo endocrino (25). Todo esto favorece que haya una mayor probabilidad de preeclampsia en embarazos tardíos, siendo por lo tanto importantes cofactores que hay que tener en cuenta en la valoración de los resultados de estos estudios (26). El control anticipado de todos estos factores es de suma importancia para evitar las complicaciones mencionadas y disminuir en la medida de lo posible los riesgos en el embarazo (26).

### **5.1.3. Hemorragia obstétrica**

Como ya se había comentado, muchos de los embarazos en estas edades tardías son debidos a la utilización de técnicas de reproducción asistida, resultando esto en una ausencia del cuerpo lúteo y consecuente desregulación de los niveles de progesterona (9). Esto podría explicar el aumento del riesgo relativo de tener un sangrado del primer trimestre de la gestación en este grupo de mujeres (9).

Respecto a la hemorragia postparto, aunque la mayoría de los estudios que aborda esta variable encuentra algún tipo de relación con la edad materna, hay otros que no lo hacen, como es el caso de Wu Y. et al. (25). Es necesario precaución a la hora de interpretar este dato ya que esta conclusión se saca a partir de una población muy pequeña de mujeres con edad superior a 45 años (25).

#### **5.1.4. Mortalidad y Morbilidad materna**

A pesar de haber resultados que encuentran la edad como posible factor de riesgo del aumento de la mortalidad materna, es importante aclarar que la mortalidad observada en todos los casos fue baja (alrededor de los 0,04%) (31).

La morbilidad materna severa, definida por la CDC, es valorada según la presencia de 21 diagnósticos indicadores tales como: infarto agudo del miocardio, ictus, trastornos cerebrovasculares puerperales, embolia de líquido amniótico, histerectomía, entre otros (58). Esta variable fue estudiada por Sheen JJ. et al. tiene como población de estudio mujeres que frecuentan ciertos hospitales americanos. Por lo tanto, hay que ser cauto a la hora de extrapolar estas conclusiones a la morbilidad materna para la población española. Estos resultados de Sheen JJ. et al. pueden ser influenciados por cofactores como el tipo de seguro de salud que tenían las pacientes en el momento del parto (58), ya que la calidad asistencial y resultados (sean positivos o negativos) del parto dependen, en parte, del mismo. Esto no es algo que pase en la sanidad pública española, ya que todas las embarazadas son atendidas de manera universal y uniforme, independientemente de si tienen seguro de salud o no. Otros países como Dinamarca y Suecia también tienen un sistema de salud público disponible para toda la población, teniendo esto algún impacto en las bajas tasas de cesárea observadas (11,5%) así como las mínimas intervenciones realizadas en el momento del parto (30).

Un punto negativo respecto a los resultados acerca de la morbilidad es que se basan en tan solo en un cohorte retrospectivo.

#### **5.1.5. Trastornos del metabolismo lipídico**

La carnitina palmitoiltransferasa (CPT) es una enzima que cataliza la síntesis de acilcarnitinas, facilitando de este modo el transporte de ácidos grasos de cadena larga hasta la membrana mitocondrial interna, donde tiene lugar la producción de energía (59). Esta enzima se encuentra en varios tejidos, como en el corazón, músculo esquelético y placenta y se vio que su actividad disminuye en mujeres con edad más avanzada y con exceso de peso (59). Este descenso es parcialmente responsable por la falta de flexibilidad metabólica a los cambios del embarazo e incapacidad de adaptación a ellos (59).

Una vez más, es necesaria precaución en la interpretación de los datos respecto a estos trastornos ya que se basan sólo en un estudio.

### 5.1.6. Cesárea y parto instrumental

El hecho de que entre las mujeres de edad avanzada haya un mayor número de primíparas, uso más frecuente de las técnicas de fertilidad y mayor número de complicaciones derivadas de la propia edad materna puede influir sobre las elevadas tasas de cesárea observadas en estos rangos de edad (10,30).

A mayor edad, menor es la capacidad contráctil de su miometrio, mayor es la arteriosclerosis de las arterias uterinas (13,14,53), menor la funcionalidad de sus receptores de oxitocina (13) y mayor es la frecuencia de presentación fetal anómalas (9,14). Todo este espectro de factores, justifican las tasas elevadas de cesárea observadas (57) así como a una disminución de los partos vaginales (9) en los tramos de edades superiores.

Las malformaciones uterinas y los leiomiomas también son dos hallazgos relativamente frecuentes en la población obstétrica envejecida que también pueden explicar parte de los número de cesáreas encontrados en diversos estudios (14).

Hay patologías obstétricas, como es el caso de la placenta previa y de la preeclampsia, que parecen ser más prevalentes en los embarazos tardíos y tienen cierta influencia sobre las tasas de cesáreas reportadas.

Hay artículos que reflejan que en el grupo de mujeres de edad avanzada, la mujer opta por la práctica de una cesárea electiva (7,9,14,56,57). Así, las embarazadas con más edad intentan menos una progresión natural del parto y recurren más a las cesáreas programadas, lo que también explica la baja incidencia del parto instrumental en estas edades (7,14,57).

Las cesáreas urgentes por afectación del estatus fetal/distrés fetal son más frecuentes en las mujeres más jóvenes (14).

Los embarazos múltiples, más frecuentes en este rango de edades debido a la utilización de técnicas de reproducción asistida (18), también son un factor importante a tener en cuenta cuando se busca una explicación para la gran frecuencia de cesáreas practicadas (2,7).

Así, es fácil de entender que, si las mujeres mayores hacen más tratamientos de reproducción asistida y que estos, juntamente con el factor edad avanzada, aumentan las probabilidades de embarazos gemelares, entonces el número de cesáreas realizadas también va a ser superior si comparamos con mujeres de menor edad sin estos tratamientos. Esta relación puede justificar entonces el número de cesáreas practicadas, incluso en madres con más de 50 años (29).

## **5.2. Secuelas materna**

Algunas de estas complicaciones obstétricas pueden tener repercusiones tardías en la salud materna, como es el caso de diabetes mellitus gestacional y los trastornos hipertensivos del embarazo.

Está descrito que las mujeres que tuvieron diabetes mellitus gestacional tienen un riesgo incrementado de 35% a 60% de desarrollar diabetes mellitus entre 10 a 20 años tras el embarazo (61). Así, estas mujeres tienen más probabilidad de tener diabetes mellitus en el futuro, hipertensión, preeclampsia y macrosomía fetal que, derivado de este último factor, aumenta la probabilidad de parto por cesárea.

A veces es muy difícil distinguir la diabetes mellitus de la diabetes mellitus gestacional ya que la primera puede pasar desapercibida si no se hace un previamente estudio adecuado a la embarazada (61).

Los síndromes hipertensivos del embarazo, además de tener una tasa de recurrencia del 20% al 50% en embarazos posteriores, también pueden tener consecuencias futuras en la salud cardiovascular de la mujer (43). Se constató que las mujeres que sufrirán de algún tipo de trastorno hipertensivo en la gestación tenían más probabilidades de desarrollar riesgos cardiovasculares y enfermedad cardiovascular en los 5 años posteriores al parto en comparación con mujeres que no desarrollaron este tipo de patología. Además, estas mujeres también tuvieron el riesgo aumentado para trastornos neurológicos, renales y metabólicos así como fenómenos de tromboembolismo venoso. Dentro de los trastornos metabólicos desencadenados por los síndromes hipertensivos, destaca el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, siendo su riesgo 2 a 3 veces superior que en las embarazadas sin estos trastornos de la tensión arterial (43).

Por todo esto, se puede pensar que las consecuencias derivadas del retraso de la edad materna, además de originar complicaciones durante la gestación y el parto, también pueden originar complicaciones maternas a largo a largo plazo, esencialmente aumentando el riesgo cardiovascular global de la madre.

## **5.3. Asesoramiento para la madres**

Es necesario tomar conciencia de que retrasar la maternidad hasta edades muy tardías aumenta la probabilidad de complicaciones maternas y fetales. Estas complicaciones, tal como ya se ha comentado, tienen repercusiones inmediatas y tardías.

Uno de los principales objetivos de este trabajo es obtener información de calidad que pueda ser utilizada en la práctica clínica. Informar a las mujeres debe ser parte de nuestra clínica. Por ejemplo, es necesario alertar sobre los riesgos de recurrencia de ciertas complicaciones,

como los trastornos hipertensivos y la diabetes gestacional, en embarazos futuros así como asesorar sobre posibles medidas preventivas.

Cambios del estilo de vida, destacando la importancia de realización de ejercicio físico y la adopción de una alimentación saludable, son algunas de las medidas que todas las embarazadas deben aplicar a lo largo de todo el embarazo, especialmente las embarazadas más añosas (43).

Además, se ha demostrado que el uso profiláctico de aspirina de algunas mujeres con alto riesgo para los trastornos hipertensivos puede ser benéfico (26,43).

Los cambios de estilo de vida (alimentación sana, dejar de fumar, ejercicio físico, etc) deben, preferencialmente, ser instaurados mismo antes de la concepción de modo a optimizar el estatus funcional durante el embarazo (26). Otro aspecto importante en el periodo de preconcepción es el control de las cifras tensionales en caso de hipertensión crónica ya que mujeres con cifras controladas tienen 20% menos riesgo de desarrollar preeclampsia (26).

Es importante esclarecer que el mantenimiento de estos cambios aplicados durante el embarazo son esenciales para la reducción del riesgo cardiometabólico materno. Además, el prolongamiento de la lactancia materna también es favorable para la reducción de este riesgo (43).

## 6. Conclusiones

1. El retraso de la edad materna es un hecho prevalente por todo el mundo.
2. El retraso de la maternidad es favorecido por cambios sociales y desarrollo de la medicina.
3. Las técnicas de reproducción asistida tienen un papel importante en el aumento de la edad materna.
4. La edad materna avanzada favorece el desarrollo de diversas complicaciones obstétricas y fetales.
5. Las enfermedades crónicas, como hipertensión arterial y diabetes mellitus son más prevalentes en mujeres con más edad, siendo estas factores de riesgo para el desarrollo de algunas complicaciones obstétricas.
6. La diabetes gestacional es más incidente para mujeres con más de 45 años mientras que en mujeres con más de 50 años esto no está tan claro ya que algunos estudios indican una disminución para este rango de edad.
7. El riesgo de placenta previa, hemorragia anteparto y posparto, morbimortalidad materna, trastornos hipertensivos del embarazo, trastornos del metabolismo lipídico, incompetencia cervical y hospitalización materna es superior en mujeres con más de 45 años.
8. El desprendimiento prematuro de placenta normoinserta parece tener relación con edades avanzadas pero hay estudios que contradicen esta información.

9. La realización de cesáreas es mucho más frecuente en mujeres con más de 45 años. En este grupo de edad prevalecen las cesáreas programadas mientras que las cesáreas urgentes son más frecuentes en mujeres de menor edad.
  
10. Es importante informar a las madres acerca de sus riesgos y medidas de afrontamiento de estas complicaciones, invistiendo en cambios del estilo de vida.

## 7. Referencias bibliográficas

1. Heras Pérez B, Gobernado Tejedor J, Mora Cepeda P, Almaraz Gómez A. La edad materna como factor de riesgo obstétrico. Resultados perinatales en gestantes de edad avanzada. *Prog Obstet Ginecol*. 2011;54(11):575-80.
2. Khatibi A, Andersen AMN, Gissler M, Morken NH, Jacobsson B. Obstetric and neonatal outcome in women aged 50 years and up: A collaborative, Nordic population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;224:17-20.
3. Smithson SD, Greene NH, Esakoff TF. Pregnancy outcomes in very advanced maternal age women. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022;4(1):100491.
4. Cabrera Ramos SG. Complicaciones obstétricas y edad materna avanzada. *Rev Peru Ginecol Obstet [Internet]*. 2023 [citado 10 de mayo de 2024];69(3). Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S2304-51322023000300012&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2304-51322023000300012&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
5. Flores-López B, Naves-Sánchez J, Sosa-Bustamante GP, González AP, Luna-Anguiano JLF, Paque-Bautista C. Morbilidades materna y perinatal asociadas a edad avanzada en gestantes. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc*. 2023;61(Supl 2):S83.
6. Marozio L, Picardo E, Filippini C, Mainolfi E, Berchiolla P, Cavallo F, et al. Maternal age over 40 years and pregnancy outcome: a hospital-based survey. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(10):1602-8.
7. Ben-David A, Glasser S, Schiff E, Zahav AS, Boyko V, Lerner-Geva L. Pregnancy and Birth Outcomes Among Primiparae at Very Advanced Maternal Age: At What Price? *Matern Child Health J*. 2016;20(4):833-42.
8. Carolan MC, Davey MA, Biro M, Kealy M. Very advanced maternal age and morbidity in Victoria, Australia: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13(1):80.
9. Kanmaz AG, İnan AH, Beyan E, Ögür S, Budak A. Effect of advanced maternal age on pregnancy outcomes: a single-centre data from a tertiary healthcare hospital. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(8):1104-11.
10. Leader J, Bajwa A, Lanes A, Hua X, White RR, Rybak N, et al. The Effect of Very Advanced Maternal Age on Maternal and Neonatal Outcomes: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(9):1208-18.

11. Alon I, Pinilla J. Assisted reproduction in Spain, outcome and socioeconomic determinants of access. *Int J Equity Health*. 2021;20:156.
12. Ye X, Baker PN, Tong C. The updated understanding of advanced maternal age. *Fundam Res* [Internet]. 2023 [citado 4 de marzo de 2024]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667325823003746>
13. Claramonte Nieto M, Meler Barrabes E, Garcia Martínez S, Gutiérrez Prat M, Serra Zantop B. Impact of aging on obstetric outcomes: defining advanced maternal age in Barcelona. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19:342.
14. Kean N, Turner J, Flatley C, ClinEpi M, Kumar S. Maternal age potentiates the impact of operative birth on serious neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(4):598-605.
15. Vandekerckhove M, Guignard M, Civadier MS, Benachi A, Bouyer J. Impact of maternal age on obstetric and neonatal morbidity: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):732.
16. United Nations. Department of Economic and Social Affairs, Population Division. Fertility levels and trends as assessed in the 2012 revision of World Population Prospects [Internet]. New York; 2013. Disponible en: [https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/fertility/Fertility-levels-and-trends\\_WPP2012.pdf](https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/fertility/Fertility-levels-and-trends_WPP2012.pdf)
17. Fertility statistics [Internet]. [citado 14 de mayo de 2024]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Fertility\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Fertility_statistics)
18. Rademaker D, Hukkelhoven CWPM, van Pampus MG. Adverse maternal and perinatal pregnancy outcomes related to very advanced maternal age in primigravida and multigravida in the Netherlands: A population-based cohort. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(5):941-8.
19. Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población (MNP) Indicadores Demográficos Básicos (IDB) Año 2022. Datos definitivos. [Internet] Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2022 [citado en 7 de marzo de 2024]. Disponible en: [https://www.ine.es/prensa/mnp\\_2022.pdf](https://www.ine.es/prensa/mnp_2022.pdf)
20. Instituto Galego de Estatística. Base de Datos Territoriais [Internet]. Santiago de Compostela: Instituto Galego de Estatística; [citado en 11 de mayo de 2024]. Disponible en: [https://www.ige.gal/igebdt/esqv.jsp?idioma=es&c=0201004&ruta=verTabla.jsp?OP=1&B=1&M=&COD=724&R=9915\[12\];0\[all\]&C=1\[15\]&F=&S=&SCF=](https://www.ige.gal/igebdt/esqv.jsp?idioma=es&c=0201004&ruta=verTabla.jsp?OP=1&B=1&M=&COD=724&R=9915[12];0[all]&C=1[15]&F=&S=&SCF=)

21. Instituto Galego de Estatística. Base de Datos Territoriais [Internet]. Santiago de Compostela: Instituto Galego de Estatística; [accedido en 10 de mayo de 2024]. Disponible en:  
[https://www.ige.gal/igebdt/esqv.jsp?idioma=es&c=0201004&ruta=verTabla.jsp?OP=1&B=1&M=&COD=727&R=1\[37\];0\[2022\]&C=9912\[12\]&F=&S=&SCF=](https://www.ige.gal/igebdt/esqv.jsp?idioma=es&c=0201004&ruta=verTabla.jsp?OP=1&B=1&M=&COD=727&R=1[37];0[2022]&C=9912[12]&F=&S=&SCF=)
22. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Fertility and Family Planning 2020: Highlights [Internet]. ew York; Disponible en: [https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/family/World\\_Fertility\\_and\\_Family\\_Planning\\_2020\\_Highlights.pdf](https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/family/World_Fertility_and_Family_Planning_2020_Highlights.pdf)
23. American College of Obstetricians and Gynecologists. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. 2014 Mar [citado 10 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2014/03/female-age-related-fertility-decline>
24. Instituto Nacional de Estadística (INE). Tasas de Fecundidad según nacionalidad (española/extranjera) y grupo de edad de la madre (29293) [Internet]. [citado en 10 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=29293&L=0>
25. Wu Y, Chen Y, Shen M, Guo Y, Wen SW, Lanes A, et al. Adverse maternal and neonatal outcomes among singleton pregnancies in women of very advanced maternal age: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):3.
26. Lopian M, Kashani-Ligumsky L, Many A. A Balancing Act: Navigating Hypertensive Disorders of Pregnancy at Very Advanced Maternal Age, from Preconception to Postpartum. *J Clin Med*. 2023;12(14):4701.
27. Arya S, Mulla ZD, Plavsic SK. Outcomes of Women Delivering at Very Advanced Maternal Age. *J Womens Health*. 2018;27(11):1378-84.
28. Maoz-Halevy E, Pariente G, Sheiner E, Wainstock T. Perinatal Outcomes of Women Aged 50 Years and Above. *Am J Perinatol*. 2020;37(1):79-85.
29. Sugai S, Sekizuka T, Haino K, Nonaka T, Sekine M, Yoshihara K, et al. Obstetrical outcomes of pregnant women 50 years and older compared to those aged 45–49 years: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023;49(7):1689-99.
30. Carolan M. Maternal age  $\geq 45$  years and maternal and perinatal outcomes: A review of the evidence. *Midwifery*. 2013;29(5):479-89.
31. Saccone G, Gragnano E, Ilardi B, Marrone V, Strina I, Venturella R, et al. Maternal and perinatal complications according to maternal age: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2022;159(1):43-55.

32. Smeenk J, Wyns C, De Geyter C, Kupka M, Bergh C, Cuevas Saiz I, et al. ART in Europe, 2019: results generated from European registries by ESHRE†. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2023;38(12):2321-38.
33. Instituto Nacional de Estadística (INE). INEbase / Demografía y población / Fenómenos demográficos / Encuesta de fecundidad / Últimos datos [Internet]. [citado en 10 de mayo de 2024]. Disponible en: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736177006&menu=ultiDatos&idp=1254735573002](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177006&menu=ultiDatos&idp=1254735573002)
34. Servicio Galego de Saúde (Sergas). Carteira de servizos da Unidade de Reprodución Humana - Área Sanitaria de Coruña e Cee (Hospitais, Centros de Saúde, Casas do Mar e Consultorios) [Internet]. [citado 10 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://xxicoruna.sergas.gal/Paxinas/web.aspx?tipo=paxtxt&idLista=4&idContido=901&migtab=452%3b847%3b848%3b901&idTax=12537>
35. Comunidad de Madrid. Reproducción asistida [Internet]. [citado en 10 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/reproduccion-asistida>
36. Sociedad Española de Fertilidad. Aumenta un 33% los nacimientos por reproducción asistida en España, según el registro de actividad de 2021 [Internet]. [citado 7 de marzo de 2024]. Disponible en: [https://www.sefertilidad.net/?seccion=blog&subSeccion=detalleBlog&id=O9prsUk\\_Y20sr1GCv7wHxCrMBAQXIxjXNICegOsXXg&title=Aumenta+un+33%25+los+nacimientos+por+reproducci%C3%B3n+asistida+en+Espa%C3%B1a%2C+seg%C3%BAn+el+registro+de+actividad+de+2021](https://www.sefertilidad.net/?seccion=blog&subSeccion=detalleBlog&id=O9prsUk_Y20sr1GCv7wHxCrMBAQXIxjXNICegOsXXg&title=Aumenta+un+33%25+los+nacimientos+por+reproducci%C3%B3n+asistida+en+Espa%C3%B1a%2C+seg%C3%BAn+el+registro+de+actividad+de+2021)
37. Sociedad Española de Fertilidad. Registro Nacional de Actividad 2021 - Registro SEF [Internet]. 2021 [citado 25 de mayo de 2024]. Disponible en: [https://www.registrosef.com/public/docs/sef2021\\_IAFIV.pdf](https://www.registrosef.com/public/docs/sef2021_IAFIV.pdf)
38. Lende M, Rijhsinghani A. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(24):9573.
39. Flores-López B, Naves-Sánchez J, Sosa-Bustamante GP, González AP, Luna-Anguiano JLF, Paque-Bautista C. Morbilidades materna y perinatal asociadas a edad avanzada en gestantes. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc.* 2023;61(Supl 2):S83-9.
40. Palacios-Jaraquemada JM. Caesarean section in cases of placenta praevia and accreta. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013;27(2):221-32.
41. López-Giménez MR, Gómez-Hidalgo NR, Parrilla-Paricio JJ, Moreno-Sanz C, Cuenca-Gallardo M. Hiperplasia endometrial atípica y cáncer de endometrio en pacientes infértiles. *Prog Obstet Ginecol.* 2013;56(7):343-349. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-progresos-obstetricia-ginecologia-151-pdf-S0304501313000812>

42. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia. *Circ Res.* 2019;124(7):1094-112.
43. National Institutes of Health (NIH). Hypertensive pregnancy disorders linked to future cardiac events [Internet]. 2024 [citado 25 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/hypertensive-pregnancy-disorders-linked-future-cardiac-events>
44. UpToDate. Eclampsia [Internet]. [citado 3 de marzo de 2024]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/eclampsia?search=eclampsia&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E128&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/eclampsia?search=eclampsia&source=search_result&selectedTitle=1%7E128&usage_type=default&display_rank=1)
45. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(2):140-9.
46. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Antepartum Haemorrhage - Green-top Guideline No. 63 [Internet]. [citado 30 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/antepartum-haemorrhage-green-top-guideline-no-63/>
47. Asturizaga P, Toledo Jaldin L. HEMORRAGIA OBSTÉTRICA. *Rev Médica Paz.* 2014;20(2):57-68.
48. Karlsson H, Pérez Sanz C. Hemorragia postparto. *An Sist Sanit Navar.* 2009;32:159-67.
49. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe Maternal Morbidity (SMM) Indicators and ICD Codes [Internet]. [citado 17 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/smm/severe-morbidity-ICD.htm>
50. Organización Mundial de la Salud (OMS). Protocolo de Mortalidad Materna [Internet]. 2017. [Citado 9 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://platform.who.int/docs/default-source/mca-documents/policy-documents/guideline/COL-MN-91-02-GUIDELINE-2017-esp-Protocolo-Mortalidad-Materna.pdf>
51. Organización Mundial de la Salud (OMS). Maternal mortality [Internet]. [citado 9 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>

52. Vega M. G, Bautista G. LN, Rodríguez N. LD, Loredó A. F, Vega M. J, Becerril S. A, et al. Frecuencia y factores asociados a la histerectomía obstétrica en un hospital de segundo nivel en México. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2017;82(4):408-15.
53. Zhang M, Wang Y, Qi X. Effect of Very Advanced Maternal Age on Pregnant Women and Fetuses. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP.* 2021;30(5):542-5.
54. National Center for Biotechnology Information (NCBI). Cervical Insufficiency [Internet]. [citado 28 de marzo de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525954/>
55. Schoen C, Rosen T. Maternal and perinatal risks for women over 44—A review. *Maturitas.* 2009;64(2):109-13.
56. Schwartz A, Many A, Shapira U, Rosenberg Friedman M, Yogev Y, Avnon T, et al. Perinatal outcomes of pregnancy in the fifth decade and beyond— a comparison of very advanced maternal age groups. *Sci Rep.* 2020;10:1809.
57. Sugai S, Nishijima K, Haino K, Yoshihara K. Pregnancy outcomes at maternal age over 45 years: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2023 [citado 6 de febrero de 2024];5(4). Disponible en: [https://www.ajogmfm.org/article/S2589-9333\(23\)00027-7/fulltext](https://www.ajogmfm.org/article/S2589-9333(23)00027-7/fulltext)
58. Sheen JJ, Wright JD, Goffman D, Kern-Goldberger AR, Booker W, Siddiq Z, et al. Maternal age and risk for adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(4):390.e1-390.e15.
59. Yong HEJ, Watkins OC, Mah TKL, Cracknell-Hazra VKB, Pillai RA, Selvam P, et al. Increasing maternal age associates with lower placental CPT1B mRNA expression and acylcarnitines, particularly in overweight women. *Front Physiol.* 2023;14:1166827.
60. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Assisted Vaginal Delivery [Internet]. [citado 14 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.acog.org/womens-health/faqs/assisted-vaginal-delivery>
61. National Center for Biotechnology Information (NCBI). Gestational Diabetes [Internet]. StatPearls Publishing; 2022. [citado 25 de mayo de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545196/>