



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
PUEBLA**

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL REGIONAL ISSSTE PUEBLA

TÍTULO DE LA TESIS
**PREVALENCIA DE COMORBILIDADES Y FACTORES ASOCIADOS
A COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS EN EMBARAZADAS DE
EDAD MATERNA AVANZADA, HOSPITAL REGIONAL ISSSTE
PUEBLA DEL 1 DE ENERO AL 31 DE DICIEMBRE DE 2016**

NO. DE REGISTRO: **056.2017**

TESIS QUE PARA OBTENER GRADO DE ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA

PRESENTA:
MARÍA GUADALUPE HERNÁNDEZ JUÁREZ

ASESOR EXPERTO:
DR. MANUEL GARCÍA ROMERO
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA

ASESOR METODOLÓGICO
MCMÍ JOSÉ LUIS GÁLVEZ ROMERO

PUEBLA, PUEBLA; SEPTIEMBRE DE 2017

**PREVALENCIA DE COMORBILIDADES Y FACTORES ASOCIADOS A
COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS EN EMBARAZADAS DE EDAD MATERNA
AVANZADA, HOSPITAL REGIONAL ISSSTE PUEBLA DEL 1 DE ENERO AL 31 DE
DICIEMBRE DE 2016**

TESIS PARA OBTENER GRADO DE ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Dra. Luz María Goti Rodríguez
Directora del Hospital Regional ISSSTE Puebla

Dr. Mario Alberto Sorcia Aguilar
Coordinador de Enseñanza e Investigación

Dr. José Alberto Díaz Anaya
Profesor Titular del Curso de Ginecología y Obstetricia

Dr. Manuel García Romero
Profesor Adjunto del Curso de Ginecología y Obstetricia y Asesor Experto

MCMi José Luis Gálvez Romero
Asesor Metodológico

Dra. Hernández Juárez María Guadalupe
Residente del Curso de Ginecología y Obstetricia

Número de Registro en el Departamento de Investigación
Registro de Protocolo de Investigación
056.2017

AGRADEDIMIENTOS

A Dios

Al darme la oportunidad única de existir, por guiar mis pasos a cada instante susurrándome al oído que no hay batalla más grande que el vivir y servir.

A Alejandro

Por ser el motor de mi vida y estar a mi lado en todo momento, con ese amor y paciencia que desde que te conozco me has brindado. Por no darte por vencido. Te amo.

A mis padres Lupita y Sergio

Por haberme ofrecido la vida y haber llenado toda mi existencia de dicha y amor. Por ser un ejemplo de vida y hacer una diferencia positiva en mi vida.

A mi hermano Manuel

Por ser mi compañero, cómplice, confidente y maestro en esta vida. Por ser ejemplo de lucha y perseverancia.

A mis amigos y familiares

Por haber creído en mí y haberme brindado aliento y esperanzas cuando más lo necesitaba.

A mis maestros

Por haberme brindado su tiempo, enseñanza, apoyo y sobre todo, su amistad y esperanza en mí.

Contenido

| | |
|---|----|
| RESUMEN | 1 |
| OBJETIVOS: | 1 |
| MATERIAL Y METODOS: | 1 |
| RESULTADOS | 1 |
| CONCLUSIONES | 1 |
| INTRODUCCIÓN | 2 |
| ANTECEDENTES GENERALES..... | 2 |
| ANTECEDENTES ESPECIFICOS..... | 9 |
| ENFERMEDAD HIPERTENSIVA EN EL EMBARAZO..... | 9 |
| DIABETES Y EMBARAZO..... | 10 |
| HIPOTIROIDISMO Y ABORTO | 12 |
| INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS EN EL EMBARAZO..... | 13 |
| JUSTIFICACIÓN..... | 15 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 15 |
| HIPÓTESIS..... | 16 |
| OBJETIVOS..... | 16 |
| OBJETIVOS GENERALES..... | 16 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 16 |
| INFRAESTRUCTURA FÍSICA Y HUMANA | 17 |
| HUMANOS:..... | 17 |
| MATERIALES:..... | 17 |
| FINANCIEROS:..... | 17 |
| ASPECTOS ÉTICOS | 17 |
| MATERIAL Y MÉTODOS..... | 18 |
| DISEÑO DEL ESTUDIO | 18 |
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN:..... | 18 |
| METODOLOGÍA GENERAL | 20 |

| | |
|--|----|
| TAMAÑO DE LA MUESTRA..... | 20 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... | 20 |
| RESULTADOS..... | 21 |
| COMPORTAMIENTO DEMOGRÁFICO DE LOS RESULTADOS..... | 21 |
| RESULTADOS DE ASOCIACIÓN | 23 |
| DISCUSIÓN | 25 |
| EDAD MATERNA AVANZADA Y ASPECTOS DEMOGRÁFICOS..... | 25 |
| ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO ASOCIADO A PARTO PERTÉRMINO Y ALTERACIONES EN EL DESARROLLO FETAL..... | 26 |
| DIABETES GESTACIONAL ASOCIADO A MACROSOMÍA Y POLIHIDRAMNIOS | 26 |
| HIPOTIROIDISMO Y ABORTO | 27 |
| INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS ASOCIADO A AMENAZA DE ABORTO Y AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO..... | 27 |
| FORTALEZAS | 28 |
| LIMITACIONES Y SESGOS DEL ESTUDIO..... | 28 |
| CONCLUSIONES..... | 29 |
| BIBLIOGRAFÍA | 30 |

RESUMEN

OBJETIVOS:

Identificar la morbilidad y mortalidad materna y perinatal, así como complicaciones obstétricas en mujeres embarazadas con edad materna avanzada (igual o mayor a 35 años) en el Hospital Regional ISSSTE Puebla del 1 de enero – 31 de diciembre 2016

MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrolectivo en el Hospital Regional ISSSTE Puebla. Se incluyeron todas las pacientes con edad materna avanzada (igual o mayor a 35 años), que recibieron atención o control prenatal durante el periodo del 1 de enero al 31 de diciembre de 2016. Se realizó la revisión de expedientes, buscando los datos y variables de interés. Finalmente, se realizó un análisis descriptivo, las variables nominales se expresaron en prevalencia y porcentajes, las variables numéricas se expresaron con media y desviación estándar. Para el análisis de asociación se calculó Odds Ratio (OR). Se empleó paquete estadístico de EPI INFO versión 7.

RESULTADOS

Se incluyeron en el análisis a 308 pacientes. La edad promedio en años fue de 37.6 ± 2.4 DE. El 92.9% tenían licenciatura. El 2.3% presentó embarazo gemelar, el 4.5% presentó miomatosis. El 3.6% presentaron diabetes pregestacional y el 3.2% hipertensión arterial sistémica. El 6.8% presentó ruptura prematura de membranas. Otras complicaciones: placenta previa (3.2%), trombocitopenia gestacional (12.6%), anemia (10.3%), hemorragia obstétrica (5.7%), hemotipo RH negativo (4.6%), incompetencia istmocervical (3.4%) e infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) (2.3%). Se observó 0.6% de muerte fetal y 0.3% de muertes neonatales. La resolución del nacimiento se llevó a cabo por cesárea en el 79.1%.

En relación a las comorbilidades estudiadas, se encontró que el hipotiroidismo (3.6%) se asoció con una OR de 7.51 para abortos espontáneos, la infección de vías urinarias (23.7%) se asoció con un OR de 9.6 para amenaza de aborto y con un OR de 6.4 para amenaza de parto pretérmino; en relación a la enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo (14.3%) se asocia con una OR de 6.58 para alteraciones en el desarrollo fetal y con una OR de 3.08 para parto pretérmino. Finalmente, las embarazadas de edad materna avanzada con diabetes gestacional (3.9%) se asoció con una OR de 19.4 para feto macrosómico y con una OR de 49 para polihidramnios.

CONCLUSIONES

Las embarazadas de edad materna avanzada del Hospital Regional ISSSTE Puebla, presentan prevalencia elevada de morbilidades tales como hipertensión inducida por el embarazo, diabetes gestacional, distiroidismo e infección de vías urinarias; estas comorbilidades incrementan el riesgo de presentar complicaciones obstétricas tales como amenaza de aborto, amenaza de parto pretérmino, aborto, parto pretérmino, alteraciones en el desarrollo fetal y una asociación muy importante de diabetes gestacional con polihidramnios.

INTRODUCCIÓN

En 1958, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia definió como “edad materna avanzada” a aquella en la cual la mujer queda embarazada después de los 35 años, sin embargo, no hay una definición universal.

Durante las últimas cuatro décadas, a nivel mundial se ha observado una tendencia en el retraso de la maternidad en la población femenina, secundario a factores personales, profesionales, sociales, e incluso económicos, constituyendo un grupo de alto riesgo obstétrico, el cual se ha asociado a alteraciones en la fertilidad, aborto espontáneo, cromosomopatías, anomalías congénitas, trastornos hipertensivos (previos o durante el embarazo), diabetes pregestacional o gestacional, embarazo múltiple, y alteraciones placentarias, de las cuales se derivan complicaciones perinatales como parto pretérmino, productos con peso bajo al nacimiento, restricción del crecimiento intrauterino y muerte fetal.

ANTECEDENTES GENERALES

En 1958, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia definió como “edad materna avanzada” a aquella en la cual la mujer se embaraza después de los 35 años, sin embargo, no hay una definición universal. (1) (2)

Actualmente, el retraso en la maternidad parece ser un fenómeno mundial, ya que en las última tres décadas, la edad materna ha ido aumentando, aunque las tasas de natalidad han ido disminuyendo. (3)

En las últimas décadas, los censos de diversos países confirman el aumento gradual de la edad a la que se embaraza la población femenina. En Canadá, entre 1995 y 2003, la edad promedio de las mujeres al primer parto se incrementó de 28.8 a 29.6 años, en la Unión Europea de 1980 a 1993 aumentó de 27.1 a 28.6 años. En Chile, el promedio de edad de las pacientes obstétricas primíparas aumentó de 25 años en 1972 a 27 años en el 2005. En Estados Unidos, la tasa de nacimientos de hijos de mujeres entre 35 y 39 años de edad se incrementó de 47.3 por cada mil nacimientos en 2006 a 47.5 por cada mil nacidos en el 2007 y se ha mantenido en aumento en los últimos 29 años. La tasa de nacimientos de hijos de madres primíparas de 40 a 44 años de edad en el 2007 fue de 9.5 por cada mil nacidos; es decir, que se incrementó en 1% en relación con el año previo. (1) (2) (4) (5) (6)

En 2011, el 14% de nacimientos en Estados Unidos fueron recién nacidos de mujeres ≥ 35 años, y una de cada doce mujeres tuvo su primer hijo a esa edad. Se registró un incremento de 4 años

en la media de edad al tener un primer hijo de 1970 a 2011 (de 21.4 años a 25.6 años). En otros países desarrollados, tales como Canadá (media de 29.6 años), Suiza (media de 28,3 años), y Holanda (28.7 años) también está sucediendo este fenómeno. En México, la edad promedio es de 21.2 años, y según la Encuesta Nacional de Dinámica Demográfica del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) de México en 2009, un poco más de 12% de los nacimientos fue en mayores de 35 años. (7) (8)

La fertilidad declina al avanzar la edad, especialmente después de los 32 años, con un descenso más rápido alrededor de los 37 años, y la mujer que concibe tiene un alto riesgo de presentar complicaciones maternas y fetales durante el embarazo. Esto está relacionada principalmente con la mala calidad de los ovocitos por el envejecimiento (anomalías cromosómicas, anomalías morfológicas, anomalías funcionales), disminución de la reserva ovárica (un menor número de ovocitos), y un ambiente hormonal alterado resultando en una disfunción ovulatoria. (9) (10) (11) (12) (13) (14)

Además de los factores relacionados al ovario, las mujeres mayores probablemente han adquirido condiciones médicas y quirúrgicas, como enfermedades crónico-degenerativas, endometriosis, infección pélvica, pólipos endometriales, miomas, lo que puede afectar la fertilidad. (15) (16)

La mayor incidencia de nacimientos a edad materna avanzada se ha asociado al incremento de la población de mujeres de 35 a 45 años, así como al matrimonio tardío, segundas nupcias, la disponibilidad de métodos anticonceptivos más eficaces y más oportunidades para la educación y la promoción profesional en la mujer. (17)

La educación materna es uno de los predictores más importantes de la periodicidad materna para embarazarse y del número total de hijos que la madre concebirá. Así, las mujeres con estudios universitarios tienden a tener bajos índices de natalidad por primera vez a los 20 años, pero mayores tasas de nacimiento en sus primeros 30, mostrando así una tendencia al retraso en la maternidad relacionada a mayores oportunidades de realizar una carrera profesional. En las encuestas las mujeres han citado el deseo de lograr objetivos educativos, financieros y personales, así como la estabilidad en una relación matrimonial, antes de planear un embarazo. (1) (17)

Tradicionalmente, el embarazo en edad materna avanzada ha sido considerado de alto riesgo y más aún si es el primero. Obregón y Yáñez mencionan que la nuliparidad en edad > 36años aumenta 3.3 veces el riesgo de complicaciones materno-fetales, tales como anormalidades congénitas, abortos, óbitos, diabetes, macrosomía, enfermedad hipertensiva del embarazo, menor calificación en la escala de Apgar y anormalidades en la inserción placentaria. (18)

La mujer de edad avanzada experimenta un riesgo incrementado de aborto espontáneo. Estas pérdidas son por trisomías o en fetos euploides, principalmente por disminución de la calidad del

ovocito; los cambios uterinos y la función hormonal también pueden jugar un papel importante. La mayoría de las pérdidas ocurren entre las 6 y las 14 semanas de gestación. (19)

Andersen y colaboradores en el año 2000, reportaron que el promedio total de aborto espontáneo manejado en hospitales fue de aproximadamente 11%. El riesgo calculado de pérdida espontánea en cada grupo de edad fue en <30 años (12 %), 30 a 34 años (15 %), 35 a 39 años (25 %), 40 a 44 años (51 %), y \geq 45 años (93 %). (20)

En un estudio prospectivo realizado por Farr y colaboradores de 148,000 embarazos por técnicas de reproducción asistida, la tasa de pérdida a pesar de la demostración de la actividad cardíaca fetal a la séptima semana de gestación fue en mujeres <33 años de 9.9 %, 33 a 34 años de 11.4 %, 35 a 37 años de 13.7 %, 38 a 40 años de 19.8 %, 41 a 42 años de 29.9 %, y en > 42 años de 36.6 %. Esto sugirió que el aumento en la tasa de la pérdida del embarazo no está confinado sólo a un óvulo de mala calidad. (21)

Está comprobado el riesgo de aneuploidias en estas pacientes; la más común es la trisomía autosómica. La edad materna se relaciona con la aparición de errores que incrementan el riesgo de no disyunción dando lugar a productos cromosómicos desiguales. Estos errores pueden estar asociados a la acumulación del estrés oxidativo, depleción en el número normal de ovocitos disponibles para la maduración, y el acortamiento de los telómeros de los ovocitos. (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29)

El Estudio Nacional para la prevención de defectos al nacimiento en E.U.A. (NBDPS) realizado de 1997 a 2007 por Gill y colaboradores, fue un estudio de casos y controles que evaluó la asociación entre defectos al nacimiento y edad materna, ajustada por raza/etnia, índice de masa corporal, uso de ácido fólico, gravidez, educación, tabaquismo y edad paterna. El estudio incluyó 20,377 casos de infantes con malformaciones y 8169 controles y excluyó infantes con anomalías cromosómicas reconocidas o con alta sospecha o desórdenes de un gen. En comparación con el grupo de referencia de mujeres de 25 a 29 años de edad, hijos de mujeres \geq 40 años tuvieron un riesgo incrementado de 2.2 a 2.9 de presentar varios tipos de defectos cardíacos, así como de 2.9 veces más riesgo para atresia esofágica e hipospadias y 1.6 mayor riesgo de craneosinostosis. (29)

Algunas complicaciones obstétricas en mujeres de edad avanzada parecen estar relacionadas sólo con el proceso de envejecimiento, mientras que otras lo están con factores coexistentes tales como gestación múltiple, alta paridad y condiciones médicas crónicas, las cuales son probablemente menos observadas en la mujer joven. Como datos de alta calidad no están disponibles, es difícil comparar el resultado perinatal de una primigesta de edad avanzada con los de una joven. Resultados de series pequeñas sugieren que la primigesta de edad avanzada de bajo riesgo

generalmente tiene resultados perinatales alentadores, pero no equivalentes a aquellos en las primigestas jóvenes. (30) (31)

La edad avanzada se asocia con el incremento en la prevalencia de embarazo gemelar, el cual se relaciona con un mayor riesgo de gemelos concebidos de forma natural y un mayor uso de técnicas de reproducción asistida. Curiosamente, en contraste con los embarazos únicos, el resultado de los embarazos múltiples en las mujeres mayores es tan favorable como el resultado en mujeres jóvenes. (32) (33)

La prevalencia de enfermedades médicas o quirúrgicas, tales como cáncer, enfermedad cardiovascular, renal, autoinmunitaria, diabetes y la obesidad se incrementa con la edad materna avanzada. Por esta razón la mujer ≥ 35 años puede presentar de dos a tres veces mayores tasas de hospitalización, parto por cesárea, y embarazo complicado que en pacientes jóvenes. (26) (34) (35) (36)

Las dos patologías que más complican el embarazo de estas pacientes son la hipertensión (preexistente y relacionada al embarazo) y la diabetes (pregestacional y gestacional). Ambas condiciones se presentan más frecuentemente en mujeres de edad avanzada, especialmente aquellas quienes tienen sobrepeso. (37)

La hipertensión es el problema médico más común encontrado en el embarazo y es particularmente frecuente en las mujeres mayores. La probabilidad de ser diagnosticadas con hipertensión crónica es de dos a cuatro veces más alta en mujeres ≥ 35 años de edad que en mujeres de 30 a 34 años. La incidencia de preeclampsia en la población general obstétrica es de 3 a 4 %, esta incrementa a 5 a 10 % en la mujer sobre los 40 años y es tan alta como 35% en mujeres mayores de 50 años. (38) (39)

La morbilidad y la mortalidad materna relacionada a trastorno hipertensivo durante el embarazo puede disminuir con un monitoreo cuidadoso y una intervención apropiada, pero con el secundario incremento en el parto pretérmino, infantes pequeños para la edad gestacional y nacimiento vía cesárea. (40) (41) (42)

La prevalencia de la diabetes aumenta con la edad maternal avanzada; las tasas de ambas, pregestacional y gestacional se incrementan de tres a seis veces más en mujeres de 40 años en comparación con mujeres de 20 a 29 años. La incidencia de diabetes gestacional en la población obstétrica general es 3%, elevándose al 7 a 12% en mujeres mayores de 40, y 20 % en mayores de 50 años. (26) (38) (39) (40)

La diabetes preexistente se asocia con incremento en el riesgo de anomalías congénitas, morbilidad y mortalidad perinatal, mientras que la principal complicación de la diabetes gestacional es la macrosomía y sus secuelas. (43)

La prevalencia de problemas placentarios, tales como desprendimiento prematuro de placenta y la placenta previa, está elevada en mujeres con edad materna avanzada. La edad, así como la paridad, parecen ser factores de riesgo independientes para presentar placenta previa. Las mujeres nulíparas ≥ 40 años tienen diez veces más riesgo de placenta previa comparado con nulíparas de entre 20 a 29 años, aunque el riesgo absoluto es pequeño. (0.25 vs 0.03%). (41)

La edad materna avanzada es responsable de manera sustancial de una mayor tasa observada en los últimos años de productos con bajo peso al nacimiento y parto pretérmino (40) (44) (45) (46) (47) (48)

Cnattingius y colaboradores, realizaron un estudio de cohorte prospectivo de 173.715 mujeres nulíparas que comparó los resultados perinatales de mujeres de 35 a 40 años con los de mujeres de 20 a 24 años. Las características demográficas, tabaquismo, historia de infertilidad y otras condiciones médicas fueron tomadas en cuenta al calcular el riesgo. La edad materna avanzada se asoció con un riesgo significativamente mayor de bajo peso al nacimiento (OR = 1.7), pequeño para la edad gestacional (OR = 1.7) y parto pretérmino (OR = 1.2); posteriormente se realizó el ajuste de confusores tales como gestación múltiple, tabaquismo, paridad y enfermedad médica materna. Las tasas de parto pretérmino en gestación < 32 semanas para mujeres de 20 a 29, 40 a 44, y ≥ 45 años fueron 1.01, 1.80, y 2.24 %, respectivamente. (45)

Un estudio basado en una serie canadiense comparó tasas de peso al nacimiento y parto pretérmino entre mujeres de ≥ 35 y menores de 35 años. Entre las madres de mayor edad, el peso al nacer fue ligeramente más bajo en todos los grupos (< 2500 g, < 1500 g, < 1250 g, < 1000 g) (OR 1.1 a 1.6), al igual que la tasa de parto pretérmino (< 37 , < 35 , < 32 , y < 30 semanas de gestación) (OR 1.1 a 1.3). (49) (44)

Aunque madres con edad materna avanzada presentan más partos pretérmino, dichos neonatos no tienen riesgo incrementado de morbilidad comparado con los neonatos pretérmino de madres jóvenes. Kanungo y su grupo, publicó un estudio de cohorte basado en una población canadiense de 12,000 neonatos menores de 33 semanas de gestación en la UCIN y observó tendencia de mayores tasas de supervivencia neonatal sin morbilidad en la edad materna avanzada (OR ajustada de 1.047). (50)

De manera general se considera que las mujeres de mayor edad (≥ 35 años) tienen un mayor riesgo de muerte fetal en comparación con mujeres más jóvenes. Una revisión sistemática y meta-análisis calculó que una edad materna mayor de 35 años se asoció con un 65% de incremento significativo en la probabilidad de muerte fetal comparado con las mujeres jóvenes. El riesgo relativo de muerte fetal aumenta con el incremento de la edad materna (ejemplo, es más alto a los 40 años que a los 35) y es más notable después de las 37 semanas de gestación. (51) (52) (53)

La muerte perinatal registrada en la mujer de edad avanzada se debe en gran medida a las muertes fetales a menudo inexplicables, incluso después de controlar factores de riesgo como la hipertensión, diabetes, hemorragia anteparto, tabaquismo y gestación múltiple. Sin embargo, el riesgo absoluto de muerte fetal en países desarrollados es bajo, incluso a edades maternas muy avanzadas. (52) (54) (55) (56)

Un estudio prospectivo basado en una población sueca reportó riesgo absoluto para muerte intrauterina en gestaciones mayores de ≥ 28 semanas o muerte en producto nacido a las 28 semanas de vida de 1.1% en mujeres mayores de ≥ 40 años (343 muertes/31,662 nacimientos) y 1.7 % en mujeres ≥ 45 años (20 muertes/1205 nacimientos) después del ajuste de confusores tales como paridad, malformaciones congénitas, tabaquismo, y enfermedad materna. El riesgo absoluto de muerte fetal o neonatal en hijos de mujeres de 20 a 29 años de edad fue de 0.6 % (5246 muertes/ 876,361 nacimientos). (46)

Reddy y colaboradores, realizaron un análisis de más de 5 millones de embarazos con feto único no anómalo en los Estados Unidos y reportó que el riesgo de muerte fetal a las 37 a 41 semanas en primíparas se incrementó significativamente con la edad materna. El riesgo de muerte fetal para una mujer por debajo de los 35 años, 35 a 39 años y de más de 40 años fue 3.73, 6.41, y 8.65 por cada 1000 embarazos, respectivamente. El riesgo incrementado de muerte fetal con la edad materna avanzada persistió después del ajuste con la enfermedad médica y la raza/ etnia. En contraste al aumento del riesgo de muerte fetal, el riesgo de muerte neonatal entre neonatos pretérmino de madres añosas es más bajo que en neonatos de mujeres jóvenes. Tal es el caso del estudio de Kanungo mencionado con anterioridad, en una población de neonatos < 33 semanas admitidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales, la mortalidad neonatal disminuyó progresivamente con el aumento de la edad materna. Esto pudo haber sido resultado de las diferencias en los factores subyacentes, tales como un mayor uso de esteroides prenatales, nacimiento vía cesárea y tasas más bajas de abuso de sustancias en las mujeres añosas. (50) (52)

Respecto a la vía de resolución del embarazo, en la literatura se evidencia un incremento progresivo de cesáreas a partir de los 35 años, principalmente en primíparas, lo cual es un dato de alarma, pues podría deberse a operaciones no justificadas. (18)

Estudios muestran consistentemente que en mujeres ≥ 35 años es más probable se resuelva el embarazo vía cesárea que en mujeres jóvenes con un riesgo relativo de 1.4-2.8. La tasa de parto por cesárea en mujeres mayores de 40 a 45 años fue de un 50% y de casi 80% en mujeres de 50 años, en contraste con la tasa en la población obstétrica general del 25% en los Estados Unidos. (18) (39) (41) (57) (58)

Las razones que justifican la alta tasa de cesáreas en la mujer con edad avanzada son controvertidas, pero incluyen una prevalencia aumentada de complicaciones médicas, inducción del parto fallida, entre otras. Aunque la principal causa de indicación de cesárea es el antecedente de cesárea. (3) (59) (60)

Cuando indicaciones específicas para cesárea son evaluadas, la mujer de edad materna avanzada parece tener un riesgo incrementado de falla en el progreso normal de la labor de parto. El aumento casi lineal en la relación entre edad materna y disfunción uterina es un efecto progresivo en toda la edad fértil. Los reportes actuales del efecto de la edad sobre la duración de la primera etapa del parto no han informado hallazgos consistentes, mientras que la duración de la segunda etapa parece aumentar con la edad materna. Además, la mujer de edad avanzada que se somete a una prueba de trabajo de parto después de una cesárea previa parece tener riesgo incrementado de falla durante la labor y ruptura uterina. (61) (62)

La mujer con edad materna avanzada presenta un riesgo incrementado de muerte, sin embargo, tiene sólo un pequeño efecto en países desarrollados; el riesgo de muerte durante el parto es muy bajo en estas áreas. (63)

En los Estados Unidos de Norteamérica de 1991 a 1997, el riesgo de muerte materna relacionada a embarazo para mujeres de 35 a 39 años de edad fue más del doble que en mujeres de 25 a 29 años (21 vs 9 por 100,000 nacimientos); el riesgo en mujeres mayores de 40 años fue 5 veces más alto (46 vs 9 por 100,000 nacimientos). En países en desarrollo, sin embargo, la mortalidad materna sigue siendo un problema importante. La falta de atención adecuada contribuye sustancialmente a estas pérdidas maternas, pero las características maternas tales como aumento de la edad y la paridad son también contribuyentes importantes. (63) (64) (65)

ANTECEDENTES ESPECIFICOS.

ENFERMEDAD HIPERTENSIVA EN EL EMBARAZO

Las alteraciones hipertensivas son las complicaciones más comunes del embarazo. Complican aproximadamente el 10% de todos los embarazos y son de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las madres y neonatos a nivel mundial. Llegan a causar del 10-15% de las muertes de madres en los países en desarrollo. (66)

En un embarazo normal, la presión diastólica desciende en promedio 10mmHg, dentro de las primeras 13-20 semanas de gestación para después elevarse nuevamente alrededor del tercer trimestre. (66)

El término de hipertensión en el embarazo abarca una gran variedad de condiciones en las cuales la presión sanguínea varía enormemente:

- 1) Hipertensión crónica: presión arterial igual o mayor a 140/90mmHg antes del embarazo o diagnosticada antes de la semana 20 de gestación.
- 2) Hipertensión gestacional: presión arterial igual o mayor a 140/90mmHg sin proteinuria, que se desarrolla en etapas tardías del embarazo. Generalmente se resuelve en las primeras 12 semanas postparto. Si la hipertensión persiste después de este periodo, se realiza el diagnóstico de hipertensión crónica.
- 3) Preeclampsia: presión arterial igual o mayor a 140/90mmHg asociada a proteinuria igual o mayor a 300 mg en orina de 24 horas, después de las 20 semanas de gestación.
- 4) Preeclampsia sobreimpuesta en hipertensión crónica: presencia de proteinuria igual o mayor a 300 mg en orina de 24 horas en mujeres cuya presión arterial es igual o mayor a 140/90mmHg antes del embarazo o diagnosticada antes de la semana 20 de gestación pero que no presentaban proteinuria previamente.
- 5) Eclampsia: presencia de convulsiones en mujeres que cursen con preeclampsia, no atribuibles a alguna otra causa.

Fisiopatología. Una de las anormalidades más tempranas que se presentan es la falla de la segunda onda de invasión del trofoblasto hacia las arterias espirales del útero. Como resultado de este defecto de la placenta, existe una falla en las adaptaciones cardiovasculares (aumento del volumen plasmático y disminución en la resistencia vascular sistémica) características de un embarazo normal. En la preeclampsia, tanto el gasto cardíaco, como el volumen plasmático se encuentran disminuidos, mientras que las resistencias vasculares sistémicas se encuentran

aumentadas. Estos cambios producen una disminución en la perfusión de la placenta, los riñones, el hígado y el cerebro. La disfunción endotelial (vasoespasmos, alteraciones en la permeabilidad vascular y activación del sistema de coagulación sistémico) explica las manifestaciones clínicas de las mujeres con preeclampsia. La mayoría de las manifestaciones se deben principalmente a la disminución de la perfusión más que al daño vascular hipertensivo. Existe un vasoespasmos generalizado, activación del sistema de la coagulación y cambios en las regulaciones humorales para el control del volumen y presión arterial. En la preeclampsia existe una alteración en el balance de los vasoconstrictores y los vasodilatadores. (66)

Riesgos en madre y feto. Entre los principales riesgos de la mujer con preeclampsia se encuentran: las convulsiones, hemorragia cerebral, desprendimiento prematuro de placenta con coagulopatía intravascular diseminada, edema pulmonar, falla renal, hemorragia hepática y muerte. Los riesgos para el feto incluyen: retraso severo en el crecimiento, hipoxemia, acidosis, prematuridad y muerte. La frecuencia de estas complicaciones depende de la duración del trastorno, la presencia o ausencia de complicaciones médicas asociadas, la severidad de la preeclampsia y la calidad del tratamiento médico. (66)

La morbilidad y la mortalidad materna relacionada a trastorno hipertensivo durante el embarazo puede disminuir con un monitoreo cuidadoso y una intervención apropiada, pero con el secundario incremento en el parto pretérmino, infantes pequeños para la edad gestacional y nacimiento vía cesárea. En la literatura se reporta además asociación con parto pretérmino con una prevalencia en estas pacientes de hasta 24.8% y con restricción del crecimiento intrauterino hasta en un 12%. (40) (42) (67)

DIABETES Y EMBARAZO

La diabetes mellitus (DM) es la enfermedad médica que con mayor frecuencia coincide con la gestación. Algunas pacientes presentan DM previa al embarazo, o pregestacional (DPG), aunque en la mayoría de los casos (90%) el diagnóstico de esta patología se hace por primera vez durante la gestación (DG). En cualquier caso, la asociación de diabetes y embarazo conlleva un importante riesgo de complicaciones, en algunos casos muy graves, tanto para la madre como para el feto. La prevalencia de la diabetes aumenta con la edad materno avanzada; las tasas de ambas, pregestacional y gestacional se incrementan de tres a seis veces más en mujeres de 40 años en comparación con mujeres de 20 a 29 años. La incidencia de diabetes gestacional en la población

obstétrica general es 3%, elevándose al 7 a 12% en mujeres mayores de 40, y 20 % en mayores de 50 años. (68)

Patogenia. En la embarazada normal, desde el comienzo del segundo trimestre, se va desarrollando un aumento de la resistencia a la insulina y, secundariamente, una disminución de la tolerancia a la glucosa. La etiología del cambio en la sensibilidad a la insulina durante la gestación no está aclarada. La hipótesis más aceptada es que esta situación de diabetogenicidad puede estar en relación con un aumento de la resistencia periférica a la insulina, localizada en el ámbito del post-receptor y mediada, probablemente, por los elevados niveles en plasma de hormonas diabetógenas (prolactina, lactógeno placentario, progesterona y, especialmente, cortisol), así como por las mayores demandas energéticas y de insulina necesarias para que se produzca el incremento ponderal. (68)

Durante el embarazo la madre ingiere alimentos de manera periódica, pero debe suministrarlos al feto de forma continuada. Para asegurar este aporte, se producen cambios en el metabolismo materno, dirigidos a mantener los nutrientes después de la ingestión durante un tiempo más prolongado en la circulación materna y a movilizarlos desde los tejidos cuando está en ayunas. Estos fenómenos, que se han denominado anabolismo facilitado y ayuno acelerado, persiguen asegurar la utilización de glucosa y aminoácidos por parte del feto. Como respuesta a esta situación de resistencia a la acción de la insulina, se produce un incremento en la secreción de insulina, pero hay gestantes que no consiguen una respuesta compensatoria adecuada y por tanto desarrollarán DG. En las embarazadas con esta patología son características tanto la hiperglucemia postprandial como la hipoglucemia de ayuno. (68)

La mayoría de las hormonas referidas (cortisol, lactógeno placentario) tienen su pico máximo durante el embarazo alrededor de la semana 26, mientras que la progesterona, de potencia diabetógena elevada, presenta un incremento máximo en torno a la semana 32, lo que tiene implicaciones en la valoración del periodo más idóneo para realizar el diagnóstico. (68)

Repercusiones Perinatales. La expresión clínica más frecuente de la fetopatía diabética es la macrosomía (peso al nacer mayor de 4000 gramos, o bien, recién nacido con peso mayor del percentil 90 para su edad gestacional). La macrosomía se ha relacionado con un mal control metabólico durante la gestación, pero parece influir de manera decisiva el grado de control periconcepcional alcanzado. (68)

La importancia del excesivo incremento ponderal fetal está en relación con la mayor frecuencia de complicaciones obstétricas y con un aumento de la incidencia de traumatismos fetales y maternos en el momento del parto. Estos fetos tienen unas características particulares y diferentes de otros fetos macrosómicos. Son fetos grandes, pero obesos, con un marcado aumento de la

circunferencia abdominal y de la cintura escapular, lo que explica que en la valoración ecográfica del crecimiento de estos fetos nos encontremos con un feto disarmónico, con un crecimiento aumentado de la circunferencia abdominal. Aunque estos fetos tienen un riesgo elevado de desarrollar una macrosomía, no podemos olvidar que, en algunos casos, según las complicaciones asociadas a la diabetes que sufra la madre, ya sean vasculopatía por la enfermedad de base (neuropatía, hipertensión previa al embarazo), u obstétricas asociadas (hipertensión inducida por el embarazo), es posible la aparición de un retraso de crecimiento intrauterino. La macrosomía ocurre en un 20-35% de las pacientes diabéticas, llevando a una mayor tasa de trauma periparto, la cual se aumenta de 2-4 veces con respecto a un embarazo normal. (68)

La presencia de polihidramnios se relaciona con un mal control metabólico y puede ser indicador predictivo de macrosomía; se presenta en 5-30% de estas pacientes. Aunque se desconoce el mecanismo por el que se produce, se ha señalado que pudiera estar en relación con el incremento de la diuresis fetal secundaria a la hiperglucemia, pero la medida ecográfica de la diuresis horaria fetal no ha permitido confirmar esta hipótesis. El polihidramnios no se asocia con un incremento significativo de la morbimortalidad perinatal per se, su importancia radica en que puede ser desencadenante de amenaza de parto pretérmino y parto pretérmino, rotura prematura de membranas, prolapso de cordón y *abruptio placentae*. (26) (38) (40) (43) (68)

HIPOTIROIDISMO Y ABORTO

El hipotiroidismo se define como la hipersecreción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides. Se ha determinado que el factor autoinmunitario es la causa principal de esta entidad, y el agente causal es la tiroiditis de Hashimoto; sin embargo, también existen otras causas, como la escisión quirúrgica, la ablación radioactiva y los tumores. El cuadro clínico es variado y puede incluir uno o muchos de los siguientes síntomas: fatiga, aumento de peso, intolerancia al frío, pérdida de cabello, piel icterica, con o sin bocio y letargia, entre otros. La prevalencia de la enfermedad evidente es de aproximadamente 0.4 a 0.5%, mientras que el hipotiroidismo subclínico varía entre 2 y 4%. (69)

Fisiopatología. El sistema reproductor requiere una cantidad normal de hormona tiroidea para que funcione adecuadamente. Las mujeres con hipotiroidismo a menudo padecen trastornos menstruales (menometrorragia y oligomenorrea), que se han relacionado con casos de esterilidad; en las mujeres que consiguen embarazarse la hormona tiroidea es aún más importante, no sólo para el desarrollo fetal sino también para el mantenimiento del embarazo, ya que se asocia con un

alto índice de abortos espontáneos. Esto podría deberse a alteraciones de la función endocrina del trofoblasto, como consecuencia de un desequilibrio de las hormonas tiroideas. (69) (70)

El aborto es común, afectando aproximadamente uno de cada cinco embarazos. El aborto recurrente, definido como tres abortos consecutivos, afecta al 1% de las parejas. Teniendo en cuenta que las hormonas tiroideas desempeñan un papel importante en el desarrollo, especialmente el neurodesarrollo, y que hasta aproximadamente las 10 semanas de gestación el feto es dependiente de la transferencia placentaria de T4 de la madre. Se sabe que los receptores de hormonas tiroideas también están presentes en la placenta, lo que sugiere que puede tener un papel en el desarrollo de la placenta. (70)

Como la TSH es el mejor indicador de disfunción tiroidea, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y la Sociedad Endocrina desarrollaron una guía clínica práctica, en la que sugirieron que las concentraciones de TSH deben ser menores de 2.5 mcUI/mL en el primer trimestre de embarazo. En un estudio realizado en Hungría en 2010, después de medir en la primera consulta la TSH de 4,123 mujeres con ocho a nueve semanas de gestación y sin antecedentes de enfermedad tiroidea autoinmunitaria, se encontró que la tasa de pérdida gestacional en mujeres con valores menores de 2.5 mcUI/mL fue de 3.6% versus 6.1% en mujeres con valores entre 2.5 y 5.0 mcUI/mL. Según el análisis regresivo del estudio, estos valores son estadísticamente importantes porque el riesgo de aborto aumentó 15% por cada mcUI/mL que aumentó la concentración de TSH. Debe tenerse en cuenta que la detección se realizó casi a las 10 semanas de gestación, lo que sugiere que los valores podrían ser más altos en embarazos de menos semanas de gestación. Además, en el estudio realizado por Cifuentes, se reporta una frecuencia de 31% de abortos en las pacientes hipotiroideas. (71) (72) (69)

INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS EN EL EMBARAZO

La infección de vías urinarias (IVU) es una entidad clínica que se asocia frecuentemente al embarazo; las variantes clínicas son la bacteriuria asintomática, la cistouretritis y la pielonefritis.

Epidemiología. Después del inicio de la vida sexualmente activa, la diferencia en frecuencia de infección de vías urinarias entre mujeres y hombres se hace aún más marcada; en etapa de la edad reproductiva, la incidencia de infección urinaria es aproximadamente 30 veces más frecuente en mujeres que en hombres; se calcula que entre los 18 y 40 años de edad del 10 al 20% de la población femenina experimenta una infección urinaria sintomática alguna vez en su vida. (73)

Patogenia. Diversos factores predisponen a la mujer embarazada a una mayor frecuencia de infecciones urinarias; entre los principales tenemos: hidronefrosis fisiológica durante la gestación, uretra corta, cambios vesicales que predisponen al reflujo vesicoureteral, estasis urinaria y cambios fisicoquímicos de la orina. La compresión de los uréteres por el útero grávido y las venas ováricas lleva a la dilatación progresiva de los cálices, la pelvis renal y los uréteres, cambios que comienzan a finales del primer trimestre y progresan a lo largo de toda la gestación. Por otra parte, las influencias hormonales y la acción de las prostaglandinas juegan un papel significativo en la disminución del tono de la musculatura uretral y vesical, así como en la peristalsis de los uréteres. Estos fenómenos en su conjunto llevan a la estasis urinaria, la que representa un factor decisivo para el desarrollo de infección. (73)

Efectos perinatales. Diversos estudios han sido publicados de una asociación entre bacteriuria asintomática y el bajo peso al nacimiento. En el momento actual se puede concluir que existe asociación entre bacteriuria asintomática con el parto pretérmino y con el bajo peso al nacimiento. En un estudio de metaanálisis recientemente publicado, las madres con bacteriuria tuvieron un riesgo 54% mayor de tener un hijo con bajo peso al nacer y dos veces el riesgo de tener un hijo prematuro con relación a las madres que no tuvieron bacteriuria. Poco es conocido bacteriuria asintomática de los mecanismos biológicos que precipitan el trabajo de parto prematuro en mujeres con bacteriuria asintomática; no obstante, se ha considerado que la gestación, debido a los cambios hormonales que ocasiona, sensibiliza al útero y cuando el embarazo se complica con bacteriuria, las endotoxinas constituyentes de estos microorganismos pueden teóricamente precipitar actividad uterina. (70)

La mujer de edad avanzada experimenta un riesgo incrementado de aborto espontáneo. La mayoría de las pérdidas ocurren entre las 6 y las 14 semanas de gestación. Además, numerosos estudios han mostrado relación de amenazas de aborto con infección de vías urinarias, con una prevalencia de entre el 20-30%, de los cuales hasta el 50% termina en aborto. (73)

Un estudio basado en una serie canadiense comparó tasas de peso al nacimiento y parto pretérmino entre mujeres de ≥ 35 y menores de 35 años. Entre las madres de mayor edad, el peso al nacer fue ligeramente más bajo en todos los grupos (OR 1.1 a 1.6), al igual que la tasa de parto pretérmino (OR 1.1 a 1.3). En un metaanálisis de 2013, se encuentra una frecuencia de 30% de amenaza de parto pretérmino en las pacientes con infección de vías urinarias. (74)

JUSTIFICACIÓN

La edad materna avanzada es uno de los principales factores de alto riesgo durante el embarazo y constituye un sector predominante de las pacientes atendidas en el Hospital Regional ISSSTE Puebla, por lo que conocer la incidencia de las complicaciones maternas y perinatales aporta información a la casuística nacional, ya que se carece de datos claros y confiables a este respecto; lo que permitirá en un futuro mejorar las estrategias de vigilancia, pronóstico, diagnóstico y tratamiento de estas pacientes. Por otro lado, todas estas complicaciones, implican un gasto importante a las instituciones de salud, de tal manera que el costo total de un día de estancia hospitalaria en un tercer nivel es de aproximadamente \$4,557.23 pesos; un día de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos se acerca a \$10,810.00 pesos y en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales es de \$1,988.75 pesos; por lo que identificar oportunamente estos factores de riesgo, puede contribuir a mejorar conductas diagnósticas y terapéuticas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital Regional ISSSTE Puebla es una unidad hospitalaria de tercer nivel de atención y referencia para el control prenatal de embarazos de bajo y alto riesgo, ya que se cuenta con un módulo de Medicina Materno-Fetal. El grupo a estudiar constituye un sector predominante de la población, por lo que se considera elemental conocer la morbilidad y mortalidad en pacientes con edad materna avanzada y aportar información a la casuística de nuestro país, ya que se cuenta con pocos datos a este respecto, lo que permitirá en un futuro mejorar las estrategias de vigilancia, pronóstico, diagnóstico y tratamiento de estas pacientes. Por lo cual se originan las siguientes preguntas de investigación:

¿Cuál es la morbilidad y mortalidad materna y perinatal en mujeres con edad materna avanzada en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional ISSSTE Puebla?

¿Existen factores asociados a las complicaciones obstétricas más frecuentes en mujeres embarazadas con edad maternal avanzada?

HIPÓTESIS

La edad materna avanzada influye en el aumento de la morbilidad y mortalidad materna y perinatal, así como la prevalencia de complicaciones obstétricas

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

Identificar la morbilidad y mortalidad materna y perinatal en mujeres embarazadas con edad materna avanzada (igual o mayor a 35 años) en el Hospital Regional ISSSTE Puebla del 1 de enero al 31 de diciembre 2016

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Objetivo específico 1: Identificar la prevalencia de complicaciones obstétricas en mujeres de edad materna avanzada.

Objetivo específico 2: Identificar las alteraciones en el crecimiento fetal en mujeres de edad materna avanzada

Objetivo específico 3: Identificar las malformaciones en los fetos de mujeres de edad avanzada.

Objetivo específico 4: Identificar la prevalencia de parto pretérmino en mujeres de edad materna avanzada.

Objetivo específico 5: Identificar las vías de interrupción del embarazo en mujeres de edad materna avanzada.

Objetivo específico 6: Identificar las complicaciones neonatales más frecuentes en las mujeres de edad materna avanzada.

Objetivo específico 7: Identificar la mortalidad perinatal y materna en mujeres de edad materna avanzada.

Objetivo específico 8: Identificar los factores de asociación para complicaciones obstétricas en mujeres de edad materna avanzada.

INFRAESTRUCTURA FÍSICA Y HUMANA

HUMANOS:

Tesista y supervisores del proyecto, médicos adscritos del Hospital Regional ISSSTE Puebla

MATERIALES:

Se realizará en el Hospital Regional ISSSTE Puebla, empleando los expedientes de las pacientes incluidas en el estudio

FINANCIEROS:

No se requiere apoyo financiero

ASPECTOS ÉTICOS

Se cumplió con los aspectos éticos acorde a la declaración de Helsinki, con un riesgo nulo durante la realización de este estudio, puesto que únicamente se manejó la información contenida en los expedientes clínicos y respetando el principio de confidencialidad de datos personales.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Por el objetivo del estudio: Descriptivo
- Por asignación de la maniobra: Observacional
- Por la temporalidad del estudio: Transversal
- Por la captura de la información: Retrolectivo
- Por la conformación de grupos: Homodémico

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Mujeres embarazadas con edad materna avanzada (mayor o igual a 35 años) con datos requeridos registrados de manera completa en el expediente clínico.

Tabla 1. Variables de medición

| VARIABLE | DEFINICIÓN | CATEGORÍA | UNIDAD DE MEDIDA |
|------------------------|---|---------------------------------|---|
| Edad gestacional | Edad del embrión o feto a partir del primer día después de la menstruación. | Cuantitativa continua | Semanas |
| Malformación congénita | Defecto en el cual se daña la estructura o la función del órgano o sistema afectado | Cualitativa nominal dicotómica | Presente o ausente |
| Embarazo múltiple | Aquel en el que coexisten dos o más embriones | Cualitativa, nominal dicotómica | Presente o ausente |
| Comorbilidad Materna | Estados patológicos maternos asociados al embarazo | Politómica | Miomatosis DM2 HAS Diabetes gestacional EHIE Hipotiroidismo IVU Cervicovaginitis Trombocitopenia Anemia RH negativo Incompetencia istmocervical VIH |

| | | | |
|--|---|---------------------------------|--------------------|
| Numero de Gestas | Número de embarazos incluyendo aborto, parto, cesárea y el embarazo actual | Cuantitativa | Numero |
| Número de partos | Número de hijos nacidos por vía vaginal | Cuantitativa | Numero |
| Número de cesáreas | Número de hijos nacidos vía cesárea | Cuantitativa | Numero |
| Número de abortos | Número de pérdidas gestacionales antes de la semana 20 de gestación | Cuantitativa | Numero |
| Parto de parto pretérmino | Trabajo de parto en un embarazo entre las 20 y las 37 semanas de gestación | Cualitativa, nominal dicotómica | Presente o ausente |
| Vía de nacimiento | Vía de nacimiento del embarazo actual | Cualitativa nominal dicotómica | Parto o cesárea |
| Muerte materna | Muerte de una mujer durante el embarazo o dentro de los 42 días de la terminación de la gestación, con independencia de la duración o localización del mismo, a partir de cualquier causa relacionada o agravada por la gestación, pero no por causas accidentales o incidentales | Cualitativa nominal dicotómica | Presente o ausente |
| Pequeño para la edad gestacional | Peso fetal estimado debajo del percentil 10 para su edad gestacional sin alteraciones en la flujometría Doppler | Cualitativa nominal dicotómica | Presente o ausente |
| Restricción del crecimiento intrauterino | Grado de afección capaz de limitar en fase intrauterina el potencial de crecimiento intrínseco del feto definido estadísticamente como peso fetal estimado debajo del percentil 10 para su edad gestacional o menor del percentil 3 aunado a alteraciones en la flujometría Doppler | Nominal dicotómica | Presente o ausente |
| Calificación Apgar | Sistema de puntuación que permite valorar la gravedad de la depresión respiratoria y neurológica en el momento del nacimiento mediante la puntuación de ciertos signos físicos. Se valora al minuto y a los 5 minutos después del nacimiento | Cuantitativa discreta | Numérica |
| Muerte fetal | La muerte del producto de la gestación anterior a la completa expulsión o extracción de su madre después de la semana 9 de gestación | Cualitativa nominal, dicotómica | Presente o ausente |
| Muerte neonatal | Muerte del recién nacido vivo durante el periodo neonatal, es decir, los primeros 28 días de vida extrauterina | Cualitativa, nominal dicotómica | Presente o ausente |

METODOLOGÍA GENERAL

El estudio se llevará a cabo en el Hospital Regional ISSSTE Puebla.

Se realizó la revisión de expedientes de las pacientes con edad materna avanzada (mayor o igual a 35 años), que recibieron atención o control prenatal durante el periodo del 1 de enero al 31 de diciembre del 2016, posteriormente se llevó a cabo la búsqueda de los datos y variables de interés y se corroboró la información en el expediente del producto.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyeron todas las pacientes del Hospital Regional ISSSTE Puebla con edad materna avanzada (igual o mayor a 35 años), que recibieron atención o control prenatal durante el periodo del 1 de enero al 31 de diciembre de 2016.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo, en el caso de las variables nominales se expresaron en frecuencia y porcentajes, en el caso de las variables numéricas se expresaron con media y desviación estándar. Para el análisis de asociación se calculó Odds Ratio (OR) para la prevalencia. Se empleó paquete estadístico de EPI INFO versión 7.

RESULTADOS

COMPORTAMIENTO DEMOGRÁFICO DE LOS RESULTADOS.

Durante el período de análisis, comprendido entre el 1 de enero al 31 de diciembre de 2016, se atendió un total de 311 pacientes embarazadas con edad materna avanzada (>35 años). Se incluyeron en el análisis a 308 pacientes, fueron excluidas dos debido a que se trataban de embarazos mediante técnicas de reproducción asistida y se eliminó únicamente a una paciente, puesto que no contaba con información completa en el expediente.

Tabla 1. Datos demográficos de las gestantes de edad avanzada en el Hospital Regional ISSSTE Puebla de Enero a Diciembre de 2016

| Característica demográfica n: 308 | Resultado |
|---|--|
| Escolaridad <i>n</i> (%) | Licenciatura 286 (92.9%) Bachillerato 15 (4.9%) Técnica Superior 7 (2.3%) |
| Infertilidad <i>n</i> (%) | 2 (0.6%) |
| Alteraciones congénitas <i>n</i> (%) | 0 (0%) |
| Tipo de embarazo <i>n</i> (%) | Único 300 (97.4%) Gemelar 7 (2.3%) Alto orden fetal 1 (0.3%) |
| Vía de interrupción del embarazo <i>n</i> (%) | Cesárea 140 (79.1%) Parto 37 (20.9%) |
| Miomatosis <i>n</i> (%) | 14 (4.5%) |
| Diabetes pregestacional <i>n</i> (%) | 11 (3.6%) |
| Diabetes gestacional <i>n</i> (%) | 12 (3.9%) |
| Hipertensión crónica <i>n</i> (%) | 10 (3.2%) |
| Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo <i>n</i> (%) | 44 (14.3%) |
| Hipotiroidismo <i>n</i> (%) | 11 (3.6%) |
| Placenta previa <i>n</i> (%) | 10 (3.2%) |
| Feto pequeño para edad gestacional <i>n</i> (%) | 5 (1.6%) |
| Restricción del crecimiento intrauterino <i>n</i> (%) | 7 (2.3%) |
| Feto macrosómico <i>n</i> (%) | 8 (2.6%) |
| Muerte fetal <i>n</i> (%) | 2 (0.6%) |

| | |
|---|---|
| Muerte neonatal n(%) | 1 (0.3%) |
| Amenaza de aborto n(%) | 22 (7.1%) |
| Amenaza de parto pretérmino n(%) | 27 (8.8%) |
| Aborto diferido n(%) | 18 (5.8%) |
| Embarazo anembriónico n(%) | 7 (2.3%) |
| Aborto incompleto n(%) | 23 (7.5%) |
| Infección de vías urinarias n(%) | 73 (23.7%) |
| Cervicovaginitis n(%) | 15 (4.9%) |
| Ruptura prematura de membranas n(%) | 21 (6.8%) |
| Método de planificación familiar n(%) | OTB 111 (36%) DIU 11 (3.6%) Ninguno 186 (60.4%) |
| Estancia en UCIA n(%) | 7 (2.3%) |
| Estancia en UCIN n(%) | 17 (5.5%) |
| Cesárea Iterativa n(%) | 26 (18.8%) |
| Desproporción cefalopélvica n(%) | 13 (9.4%) |
| Oligohidramnios n(%) | 13 (9.4%) |
| Preeclampsia con criterios de severidad n(%) | 15 (10.8%) |
| Falta de progresión del trabajo de parto n(%) | 12 (8.6%) |
| Baja reserva placentaria n(%) | 6 (5.7%) |
| Trombocitopenia Gestacional n(%) | 11 (12.6%) |
| Pérdida gestacional recurrente n(%) | 14 (16.1%) |
| Anemia n(%) | 9 (10.3%) |
| Hemorragia obstétrica n(%) | 5 (5.7%) |
| Polihidramnios n(%) | 5 (5.7%) |
| RH negativo n(%) | 4 (4.6%) |
| Incompetencia istmocervical n(%) | 3 (3.4%) |
| VIH n(%) | 2 (2.3%) |
| Edad Materna años ($\bar{X} \pm DE$) | 37.6 \pm 2.4 |
| Edad Gestacional SDG ($\bar{X} \pm DE$) | 29 \pm 12.7 |
| APGAR al minuto ($\bar{X} \pm DE$) | 7.9 \pm 0.76 |
| APGAR a los 5 minutos ($\bar{X} \pm DE$) | 8.8 \pm 0.42 |

La edad promedio en años entre las pacientes de la muestra fue de 37.6 \pm 2.4 DE. La edad promedio en años del primer embarazo fue de 40.5 \pm 3.6 DE.

El 92.9% de las mujeres gestantes añosas tenían estudios de nivel licenciatura. En relación a las complicaciones obstétricas: 2.3% presentó embarazo gemelar espontáneo y el 0.3% presentó embarazo de alto orden fetal, el 4.5% de la muestra presentó miomatosis uterina (el 71.5% entre 35 y 39 años).

El 3.6% de las pacientes presentaron diabetes pregestacional (edad entre 35 y 38 años) y el 20% de las pacientes que presentaron hipertensión arterial sistémica (3.2%) cursaron con preeclampsia grave.

El 6.8% de todas las pacientes presentó ruptura prematura de membranas.

Otras complicaciones: anormalidad en la inserción placentaria (3.2%), trombocitopenia gestacional (12.6%), anemia (10.3%), hemorragia obstétrica (5.7%), hemotipo RH negativo no isoimmunizada (4.6%), incompetencia istmocervical (3.4%) y VIH (2.3%).

El 0.6% de la muestra presentó muerte fetal y sólo un 0.3% de muertes neonatales.

En relación a las vías de interrupción del embarazo, se encontró que el 79.1% fueron cesáreas y 20.9% parto. Las indicaciones más frecuentes fueron cesárea iterativa (18.8%), preeclampsia con criterios de severidad (10.8%), desproporción cefalopélvica (9.4%), oligohidramnios (9.4%) y falta de progresión del trabajo de parto (8.6%).

En cuanto al método de planificación familiar, únicamente 3.6% optaron por el dispositivo intrauterino, 36% por oclusión tubárica bilateral y el 60.4% no eligió ningún método.

Finalmente, únicamente el 2.3% de las pacientes requirieron de hospitalización en el área de Cuidados Intensivos; mientras que el 5.5% de los recién nacidos requirieron estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

RESULTADOS DE ASOCIACIÓN

Las pacientes con hipotiroidismo (3.6%) presentaron un alto riesgo para abortos espontáneos (36.6%) con un OR de 7.51.

La infección de vías urinarias (%) se asoció con un OR de 9.6 para amenaza de aborto (7.1% de las pacientes de las cuales el 77.3% se encontraban en el primer trimestre) y con un OR de 6.4 para amenaza de parto pretérmino (8.8%).

La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo (14.3%, de las cuales 34.1% presentaron preeclampsia con criterios de severidad) se asocia a alteraciones en el desarrollo fetal (feto pequeño para edad gestacional y restricción del crecimiento intrauterino) con un OR de 6.58 y a parto pretérmino con un OR de 3.08.

En cuanto al antecedente de diabetes gestacional (3.9%); se encontró asociado con una OR de 19.4 para feto macrosómico y con una OR de 49 para polihidramnios.

Tabla 2. Factores de Asociación para Complicaciones Obstétricas en Embarazadas de Edad Avanzada

| Factor Asociado | Complicación Asociada | Prevalencia de Enfermedad (%) | Prevalencia de Exposición (%) | Prevalencia de Enfermedad en Expuestos (%) | Prevalencia de Enfermedad en No Expuestos (%) | OR |
|--------------------------------------|--|-------------------------------|-------------------------------|--|---|------|
| Infección de vías urinarias | Amenaza de Aborto | 7.14% | 18.83% | 24.13% | 3.2% | 9.62 |
| Infección de vías urinarias | Amenaza de Parto Pretérmino | 8.7% | 19.15% | 25.42% | 5.02% | 6.44 |
| Hipotiroidismo | Aborto | 8.11% | 3.57% | 36.36% | 7.07% | 7.51 |
| Diabetes Gestacional | Feto Macrosómico | 2.59% | 3.89% | 25% | 1.68% | 19.4 |
| Diabetes Gestacional | Polihidramnios | 1.62% | 3.89% | 25% | 0.67% | 49 |
| Enfermedad hipertensiva del embarazo | Parto Pretérmino | 10.71% | 14.28% | 22.72% | 8.71% | 3.08 |
| Enfermedad hipertensiva del embarazo | Alteraciones del desarrollo fetal (PEG y RCIU) | 3.89% | 14.61% | 13.33% | 2.28% | 6.58 |

DISCUSIÓN

EDAD MATERNA AVANZADA Y ASPECTOS DEMOGRÁFICOS

El interés por disminuir las cifras de morbilidad perinatal ha propiciado la realización de estudios encaminados a identificar posibles factores de riesgo que influyen en la aparición de resultados obstétricos y neonatales desfavorables, siendo considerada la edad materna como uno de ellos por muchos autores. El límite de edad que se estima adecuado para un embarazo ha ido variando con el tiempo y no existe unanimidad al respecto. En este estudio se ha seguido el criterio de los 35 años de acuerdo con la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y otros autores que se han ocupado del problema. (8)

Actualmente, el retraso en la maternidad parece ser un fenómeno mundial, ya que, en las últimas tres décadas, la edad materna ha ido aumentando, aunque las tasas de natalidad han ido disminuyendo. En México, la edad promedio del primer embarazo es de 21.2 años, y según la Encuesta Nacional de Dinámica Demográfica del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) de México en 2009, un poco más de 12% de los nacimientos fue en mayores de 35 años. (7) (8)

La literatura actualmente reporta un retraso en el inicio de la maternidad; tal como lo refiere Baranda-Nájera en 2014 en el Hospital de la Mujer de México, cuya edad media en años fue de 37.8 ± 2.59 DE, similar a lo encontrado en este estudio. Esto se trata de un fenómeno mundial, ya que se encuentran reportes de Estados Unidos, con una tasa de nacimientos de hijos de mujeres entre 35 y 39 años de edad que incrementó de 47.3 por cada mil nacimientos en 2006 a 47.5 por cada mil nacidos en el 2007 y se ha mantenido en aumento en los últimos 29 años (4) (64). Cabe destacar en nuestro estudio, que la población cuenta con recursos socioeconómicos suficientes para tener una buena calidad de vida.

En cuanto a la escolaridad, la literatura internacional marca que la educación materna es uno de los predictores más importantes de la periodicidad materna para embarazarse; así las mujeres con estudios universitarios muestran altos índices de natalidad en sus primeros 30 años, mostrando así una tendencia al retraso en la maternidad relacionada a mayores oportunidades de realizar una carrera profesional; esto concuerda con lo identificado en el presente estudio, ya que casi en su totalidad las mujeres con edad materna avanzada tenían al menos nivel licenciatura. (1) (17)

Respecto a la vía de resolución del embarazo, el estudio de Baranda reporta que 61.18% se resolvió por cesárea y el 38.82% por vía vaginal; lo que contrasta con los resultados arrojados por

este estudio, reportando un número aún mayor de cesáreas. La literatura indica que el obstetra tiende a realizar extracción ante la aparición de la menor complicación, lo que impacta significativamente en el incremento del índice de cesáreas. Nolasco asevera que la principal causa de indicación de cesárea es arbitrariamente el antecedente de cesárea y el trabajo de parto en fase latente prolongado (64) (65) Nuestro estudio muestra una alta resolución mediante operación cesárea; por lo cual habrá que investigar las buenas prácticas clínicas de nuestro hospital

ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO ASOCIADO A PARTO PERTÉRMINO Y ALTERACIONES EN EL DESARROLLO FETAL

Acorde a lo encontrado en la literatura, una de las principales comorbilidades en las pacientes de edad avanzada es la enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, Nolasco-Blé y Sierra, reportan una prevalencia del 10.4% de estados hipertensivos del embarazo y preeclampsia en 10% de la población. Además, se encuentra una asociación de esta enfermedad con algunas complicaciones obstétricas; por ejemplo, Ramiro-Ramírez, encontró una prevalencia de 24.76% de parto pretérmino y 4.76% de restricción del crecimiento intrauterino en mujeres con hipertensión asociada al embarazo. Todo esto concordando con lo encontrado en nuestro estudio, ya que estas pacientes presentan un riesgo 3.08 veces mayor de tener parto pretérmino y 6.58 de alteraciones en el desarrollo fetal. Una teoría propuesta de la relación entre hipertensión y complicaciones obstétricas es que en los trastornos hipertensivos se expresa una falla de la segunda onda de invasión del trofoblasto hacia las arterias espirales del útero y en consecuencia, una falla en las adaptaciones cardiovasculares, un gasto cardíaco y volumen plasmático disminuidos, resistencias vasculares sistémicas aumentadas y disminución en la perfusión de la placenta, finalmente esto puede provocar alteraciones en el desarrollo fetal y aumento del riesgo de parto pretérmino. (2) (40) (65) (66) (67)

DIABETES GESTACIONAL ASOCIADO A MACROSOMÍA Y POLIHIDRAMNIOS

Otra de las comorbilidades más importantes en estas pacientes, acorde a la literatura, es la diabetes gestacional, presente con una frecuencia de 3.3 a 6.2%; se asocia como principal complicación a la macrosomía y sus secuelas. Campo-Campo refiere que la macrosomía ocurre en un 20-35% de las pacientes diabéticas gestacionales, llevando a una mayor tasa de trauma periparto, la cual se aumenta de 2-4 veces con respecto a un embarazo normal. Además, la

presencia de polihidramnios se relaciona con un mal control metabólico y puede ser indicador predictivo de macrosomía; se presenta en 5-30% de estas pacientes. En nuestro este estudio, identificamos un riesgo 19.4 veces mayor de macrosomía y 49 veces mayor de polihidramnios en las mujeres diabéticas gestacionales. Ambas complicaciones están relacionadas a un mal control metabólico durante la gestación, de manera natural existe un anabolismo facilitado durante el embarazo, el cual se encuentra alterado en las pacientes diabéticas gestacionales, produciendo un incremento ponderal en el feto; mientras que en el caso del polihidramnios, existe la teoría de que el aumento de líquido amniótico se debe a un aumento de la diuresis fetal derivado de la hiperglucemia, pero no se ha sido corroborado. (2) (8) (43) (68). Nuestro estudio sugiere una relación alarmante entre diabetes gestacional y polihidramnios; por lo cual, al margen de una investigación más profunda, se deben mejorar las estrategias para el diagnóstico y tratamiento adecuados del descontrol metabólico durante la gestación.

HIPOTIROIDISMO Y ABORTO

El hipotiroidismo, es reportado por la literatura con una prevalencia de aproximadamente 0.4 a 0.5%; el hipotiroidismo subclínico varía entre 2 y 4%. Cifuentes reporta una prevalencia de 31% de abortos espontáneos en pacientes hipotiroideas. En nuestro estudio identificamos una prevalencia aún mayor de abortos espontáneos asociados a hipotiroidismo, con un riesgo de 7.51 veces mayor. Esto gracias a que la hormona tiroidea es aún más importante durante el embarazo, no sólo para el desarrollo fetal sino también para el mantenimiento del embarazo, ya que se asocia con alteraciones de la función endocrina del trofoblasto. Se debe tener en cuenta que las hormonas tiroideas desempeñan un papel importante en el desarrollo, especialmente el neurodesarrollo, y que hasta aproximadamente las 10 semanas de gestación el feto es dependiente de la transferencia placentaria de T4 de la madre. (71) (72) (69). Nuestros resultados sugieren que se debe mejorar el diagnóstico y tratamiento oportuno del hipotiroidismo durante la gestación en la mujer de edad materna avanzada.

INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS ASOCIADO A AMENAZA DE ABORTO Y AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO

Otro factor de suma importancia asociado a complicaciones obstétricas, es la infección de vías urinarias, que acorde a la literatura se relaciona con amenaza de aborto en un 20-30% de los

casos, de los cuales hasta el 50% termina en aborto. Así, también su relación con amenaza de parto pretérmino, reportado por Maroto con una prevalencia del 30% en las pacientes que cursaron con infección de vías urinarias. Nuestro estudio muestra una prevalencia similar, con un riesgo 6.44 veces mayor de amenaza de parto pretérmino y 9.62 veces mayor de amenaza de aborto. Debido a que hay una mayor prevalencia de infección de vías urinarias en el primer trimestre y a la existencia de cambios hormonales propios del embarazo que sensibilizan al útero y cuando el embarazo se complica con bacteriuria, las endotoxinas constituyentes de las bacterias y las prostaglandinas pueden teóricamente precipitar la actividad uterina. (70) (73) (74). Nuestro estudio sugiere que se deben mejorar los cribados para identificar infección de vías urinaria en la mujer de edad materna avanzada.

FORTALEZAS

Una de las fortalezas de nuestro estudio es que, dada la homogeneidad de la población, se obtienen resultados verídicos de prevalencias de exposición y enfermedad, así como asociaciones que posteriormente pueden estudiarse a través de estudios más rigurosos para analizar la causalidad.

LIMITACIONES Y SEGOS DEL ESTUDIO

Una de las limitaciones de este estudio es que el análisis principal se llevó a cabo mediante la prevalencia de la razón de momios, que puede provocar que los resultados se sobreestimen. Además de que se requiere que la prevalencia del evento de interés sea relativamente alta, por lo que, si la enfermedad o exposición es rara, el análisis no puede llevarse a cabo.

Otra limitación del estudio es su imposibilidad para hacer referencias de causalidad, fundamentalmente por la ambigüedad temporal que surge al medir simultáneamente la exposición y la enfermedad.

En relación a los sesgos, este estudio puede presentar un sesgo de información, puesto que los datos fueron recolectados en el expediente electrónico y del archivo, lo cual no puede ser verificado o corroborado directamente con las pacientes.

CONCLUSIONES

Las mujeres embarazadas con edad materna avanzada del hospital regional ISSSTE Puebla, tienen un aumento en el riesgo de morbilidad materna y perinatal, así como de complicaciones obstétricas, encontrándose con mayor frecuencia diabetes gestacional, enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, parto pretérmino, infección de vías urinarias, alteraciones en el desarrollo fetal y amenaza de aborto.

Se encontró relación entre el diferimiento de la maternidad y la escolaridad de las pacientes incluidas en el estudio, ya que más del 92% de las pacientes cuentan con estudios universitarios; lo que nos muestra un comportamiento poblacional similar a los países de primer mundo.

Nuestro estudio muestra una alta resolución mediante operación cesárea; muy por arriba de lo sugerido por las normas institucionales. lo cual puede ser motivo de investigar, con la finalidad de homologar criterios entre el personal del servicio de Ginecología Obstetricia de este Hospital.

Se encontraron varios factores asociados a complicaciones obstétricas, llamando principalmente la atención la diabetes gestacional, cuya asociación con la macrosomía fetal y polihidramnios es sumamente elevada; lo que nos muestra que aún no se alcanza el control metabólico adecuado en estas pacientes y se deben llevar a cabo medidas para mejorar la detección y manejo oportunos, para evitar este tipo de complicaciones.

La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, fue la comorbilidad con mayor prevalencia en nuestro estudio y se asoció de manera importante con alteraciones en el desarrollo fetal y parto pretérmino; por lo que es importante detectar a las pacientes con alto riesgo de presentar esta patología, incluyendo estrategias que fomenten la toma de tensión arterial de manera rutinaria, incluso por las mismas pacientes en su domicilio.

En relación a la infección de vías urinarias, que aumenta el riesgo de amenaza de aborto y de amenaza de parto pretérmino; es de vital importancia cumplir con el cribado de urocultivos como parte del control prenatal y así poder identificar los microorganismos y drogorresistencia de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Advanced maternal age: are decisions about the timing of child-bearing a failure to understand the risks?* **KM, Benzie**. 2008, Can Med Assoc J, Vol. 178, págs. 183-184.
2. *Hallazgos perinatales de embarazos en edad materna avanzada.* **Nolasco-Blé A, Hernández-Herrera R, Ramos-González R.** 4, 2011-2012, Ginecol Obstet Mex, Vol. 80, págs. 270-275.
3. *The experiences of pregnant women at an advanced maternal age: an integrative review.* **Dias AJ, et al.** 3, 2016, Rev Esc Enferm USP, Vol. 50, págs. 509-518.
4. *Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review.* **Huang L, Birkett N, Fergusson D, Van Walraven C.** 2008, CMAJ, Vol. 178, págs. 165-170.
5. *Edad materna y malformaciones congénitas, un registro de 25 años 1970-2005.* **Nazer J, Cifuentes L, Aguila A, Ureta P, Bello MP.** 2007, Rev Med Chile, Vol. 135, págs. 1463-1469.
6. *Hallazgos perinatales de embarazos en edad materna avanzada.* **Nolasco A, Hernández-Herrera R, Ramos R.** 2012, Ginecol Obstet Mex, Vol. 80, págs. 270-275.
7. *Births: final data for 2011.* **Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al.** 2013, Natl Vital Stat Rep, Vol. 62, págs. 1-5.
8. *La edad materna como factor de riesgo obstétrico. Resultados perinatales en gestantes de edad avanzada.* **Heras PB, Gobernado TJ, Moa CP, Almaraz GA.** 11, 2011, Preg Obstet Ginecol, Vol. 54, págs. 575-580.
9. *Childbearing beyond maternal age 50 and fetal outcomes in the United States.* **Salihu HM, Shumpert MN, Slay M, et al.** 2003, Obstet Gynecol, Vol. 102, págs. 1006-1013.
10. *Pregnancy outcome after age 50.* **Simvhen MJ, Yinon Y, Moran O, et al.** 2006, Obstet Gynecol, Vol. 108, págs. 1084-1090.
11. *Postponed pregnancies and risk of very advanced maternal age.* **Shaslinger C, Stoiber B, Capana F, et al.** 2016, Swiss Med Wkly, Vol. 146, págs. 1-6.
12. *Contemporary risks of maternal morbidity and adverse outcomes with increasing maternal age and plurality.* **Luke B, Brown MB.** 2007, Fertil Steril, Vol. 88, págs. 283-290.
13. *Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women.* **Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, Soules MR.** 1996, Hum Reprod, Vol. 11, págs. 2217-2220.
14. *Aneuploidy in older women. Higher rates of aneuploidy in oocytes from older women.* **RR, Angell.** 1994, Human Reprod, Vol. 9, págs. 1199-1207.

15. *Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization.* **Van Rooij IA, Bancsi LF, Broekmans FT, et al.** 2003, *Fertil Steril*, Vol. 79, págs. 482-491.
16. *Fertility and a woman's age.* **T, Rowe.** 2006, *J Reprod Med*, Vol. 51, págs. 157-163.
17. *Informed and uninformed decision making-women's reasoning, experiences and perceptions with regard to advanced maternal age and delayed childbearing: a meta-synthesis.* **Cooke A, Mills TA, Lavander T.** 2010, *Int J Nurs Stud*, Vol. 47, págs. 1317-1332.
18. *Pregnancy outcome in late maternal age in a high-income developing country.* **Alshmi H, Kadasne A, Kalfan M.** 2011, *Arch Gynecol Obstet*, Vol. 289, págs. 1113-1116.
19. *Paternal aging and increased risk of congenital disease, psychiatric disorders and cancer.* **Conti SL, Eisenberg ML.** 2016, *Asian Journal of Andrology*, Vol. 18, págs. 420-424.
20. *Maternal age and fetal loss: population based register linkage study.* **Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al.** 2000, *BMJ*, Vol. 320, págs. 1708-1716.
21. *Pregnancy loss among pregnancies conceived through assisted reproductive technology, United States, 1999-2002.* **Farr SL, Scieve LA, Jamieson DJ.** 2007, *Am J Epidemiol*, Vol. 165, págs. 1380-1388.
22. *Differential effect of advanced age on prenatal diagnosis of trisomies 13, 18 and 21.* **Drugann A, Yaron Y, Zamir R, Elorahim S.** 1999, *Fetal Diagn Ther*, Vol. 14, págs. 181-189.
23. *Women with a reduced ovarian complement may have an increased risk for a child with Down syndrome.* **Freeman SB, Yang Q, Allran K, et al.** 2000, *Am J Hum Genet*, Vol. 66, págs. 1680-1691.
24. *Trisomic pregnancy and earlier age at menopause.* **Kline J, Kinney A, Levin B, Warburton D.** 2000, *Am J Hum Genet*, Vol. 67, págs. 395-402.
25. *Telomere length predicts embryo fragmentation after in vitro fertilization in women-toward a telomere theory of reproductive aging in women.* **Keffe DL, Franco S, Liu L, et al.** 2005, *Am J Obstet Gynecol*, Vol. 192, págs. 1256-1263.
26. *Impact of maternal age on obstetric outcome.* **Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, et al.** 2005, *Obstet Gynecol*, Vol. 105, págs. 983-990.
27. *Maternal age and malformations in singleton births.* **Hollier LM, Levono KJ, Kelly MA, et al.** 2000, *Obstet Gynecol*, Vol. 96, págs. 701-708.
28. *Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta-1968-2000: teenager or thirty-something, who is at risk?* **Reefhuis J, Honein MA.** 2004, *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, Vol. 70, págs. 572-577.

29. *Association between maternal age and birth defects of unknown etiology: United States, 1997-2007.* **Gill SK, Broussard C, Devine O, et al.** 2012, *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, Vol. 94, págs. 1010-1017.
30. *Obstetric outcome of elderly low-risk nulliparae.* **Smit Y, Scherjon SA, Knuist M, Treffers PE.** 1998, *Int J Gynaecol Obstet*, Vol. 63, págs. 7-16.
31. *Elderly nulliparae in midwifery care in Amsterdam.* **Smit Y, Scherjon SA, Treffers PE.** 1997, *Midwifery*, Vol. 13, págs. 73-80.
32. *The impact of maternal age on fetal death: does length of gestation matter?* **Haavaldsen C, Sarfraz AA, Samuelson SO, Eskild A.** 2010, *Am J Obstet Gynecol*, Vol. 23, págs. 554-560.
33. *Fetal death in women in the older reproductive age group.* **Fretts RC, Usher RH.** 1997, *Contemporary Reviews in Obstetrics and Gynecology*, Vol. 173, págs. 34-42.
34. *Impact of advanced maternal age on pregnancy outcome.* **Seoud MA, Nassar AH, Usta IM, et al.** 2002, *Am J Perinatol*, Vol. 19, págs. 1-9.
35. *The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older.* **Jolly M, Sebire N, Harris J, et al.** 2000, *Hum Reprod*, Vol. 15, págs. 2433-2442.
36. *Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age.* **Luke B, Brown MB.** 2007, *Hum Reprod*, Vol. 22, págs. 1264-1272.
37. *The effect of maternal age and parity on maternal and neonatal outcome.* **Schimmel MS, Bromiker R.** 2005, *Arch Gynecol Obstet*, Vol. 271, págs. 132-137.
38. *Pregnancy in the sixth decade of life: obstetric outcomes in women of advanced reproductive age.* **Paulson RJ, Boostanfar R, Saadat P, et al.** 2002, *JAMA*, Vol. 288, págs. 2320-2328.
39. *Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age.* **Yogev Y, Melamed N, Bardin R, et al.** 2010, *Am J Obstet Gynecol*, Vol. 203, págs. 558-565.
40. *Adverse perinatal outcomes for advanced maternal age: a cross-sectional study of Brazilian births.* **Almeida NK, Almeida RM, Pedreira CE.** 5, 2015, *J Pediatr*, Vol. 91, págs. 493-498.
41. *Does advanced maternal age affect pregnancy outcome in women with mild hypertension remote from term?* **Barton JR, Bergauer NK, Jacques DI, et al.** 1997, *Am J Obstet Gynecol*, Vol. 176, págs. 1236-1243.
42. *Are risk factors the same for small for gestational age versus other preterm births?* **Zeitlin JA, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Papernik E.** 2001, *Am J Obstet Gynecol*, Vol. 185, págs. 208-218.
43. *Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population.* **Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ.** 1997, *Obstet Gynecol*, Vol. 90, págs. 869-877.

44. *Delayed childbearing and its impact on population rate changes in lower birth weight, multiple birth and preterm delivery.* **Tough SC, Newburn-Cook C, Johnston DW, et al.** 2002, *Pediatrics*, Vol. 109, págs. 399-407.
45. *Maternal neonatal outcomes of spontaneously conceived pregnancies in mothers over 45 years: a review of the literature.* **Wong-Taylor L, Lawrence A, Cowen S, Jones H, Nauta M, Ramsay Z, Yoong W.** 2012, *Arch Gynecol Obstet*, Vol. 285, págs. 1161-1166.
46. *Advanced maternal age and adverse perinatal outcome.* **Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I.** 2004, *Obstet Gynecol*, Vol. 104, págs. 727-733.
47. *Maternal age at first childbirth and risk of low birth weight and preterm delivery in Washington State.* **Aldous MB, Edmonson MB.** 1993, *JAMA*, Vol. 270, págs. 2574-2581.
48. *Pregnancy late in life: a hospital-based study of birth outcomes.* **Delpished A, Brabin L, Attia E, Brabin BJ.** 2008, *J Womens Health (Larchmt)*, Vol. 17, págs. 965-972.
49. *Smoking-associated fetal morbidity among older gravidas: a population study.* **Salihu HM, Shumpert MN, Aliyu MH, et al.** 2005, *Acta Obstet Gynecol Scand*, Vol. 84, págs. 329-337.
50. *Advanced maternal age and the outcomes of preterm neonates: a social paradox?* **Kanungo J, James A, McMillan D, et al.** 2011, *Obstet Gynecol*, Vol. 118, págs. 872-879.
51. *Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis.* **Flenady V, Koopmans L, Middleton P, et al.** 2011, *Lancet*, Vol. 377, págs. 1331-1339.
52. *Maternal age and the risk of stillbirth throughout pregnancy in the United States.* **Reddy UM, Ko CW, Willinger M.** 2006, *Am J Obstet Gynecol*, Vol. 195, págs. 764-772.
53. *Higher rate of stillbirth at the extremes of reproductive age: a large nationwide sample of deliveries in the United States.* **Bateman BT, Simpson LL.** 2006, *Am J Obstet Gynecol*, Vol. 194, págs. 840-849.
54. *Is advanced maternal age an independent risk factor for uteroplacental insufficiency?* **DA, Miller.** 2005, *Am J Obstet Gynecol*, Vol. 192, págs. 1974-1981.
55. *Perinatal outcome of twin pregnancies in women of advanced age.* **Delbaere I, Verstraelen H, Goetgeluk S, et al.** 2008, *Hum Reprod*, Vol. 23, págs. 2145-2151.
56. *The impact of advanced maternal age (40 years) on birth outcomes among triples.* **Hamisu MS, Muktar HA, Tabia HA, Bosny J, Pierre-Louis, Russel S, Greg A.** 2005, *Arch Gynecol Obstet*, Vol. 271, págs. 132-137.
57. *Maternal age and the likelihood of a maternal request for cesarean delivery: a 5-year population-based study.* **Lin HC, Xirasangar S.** 2005, *Am J Obstet Gynecol*, Vol. 192, págs. 848-856.

58. *The impact of advanced maternal age and parity on obstetric and perinatal outcomes in singleton stations.* **Wang Y, Tambo T, Henriksen T.** 2011, *Arcg Gynecol Obstet*, Vol. 284, págs. 31-37.
59. *The relationship between maternal age and uterine dysfunction: a continuous effect throughout reproductive life.* **Main DM, Main EK, Moore DH.** 2000, *Am J Obstet Gynecol*, Vol. 182, págs. 1312-1321.
60. *Does length of labor vary by maternal age?* **Greenberg MB, Cheng YW, Sullivan M, et al.** 2007, *Am J Obstet Gynecol*, Vol. 197, págs. 428-435.
61. *Contemporary labor patterns and maternal age.* **Zaki MN, Hibbard JU, Kominiarek MA.** 2013, *Obstet Gynecol*, Vol. 122, págs. 1018-1026.
62. *Pregnancy-related mortality surveillance United States, 1991-1999.* **Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, et al.** 2003, *MMWR Surveill Summ*, Vol. 52, págs. 1-7.
63. *Maternal mortality at Y2K.* **Anderson FW, Johnson TR.** 2000, *Potsgrad Obstet Gynecol*, Vol. 20, págs. 1-6.
64. *Edad materna avanzada y morbilidad obstétrica.* **Baranda-Nájera N, et al.** 3, 2014, *Evid Med Invest Salud*, Vol. 7, págs. 110-113.
65. *Transcendencia perinatal de la edad materna avanzada.* **Sierra LN, Karchmer S.** 4, 2015, *Rev Latin Perinat*, Vol. 18, págs. 280-285.
66. *Hipertensión arterial en el embarazo.* **Noriega IMF, Arias SE, García LS.** 4, 2005, *Rev Invest Med Sur Mex*, Vol. 12, págs. 196-202.
67. *Enfermedad hipertensiva del embarazo recurrente y morbilidad asociada.* **Romero-Ramírez MJ, Pichardo-Cuevas M, Déciga-Rivera CI, Contreras-Carretero NA.** 2, 2012, *Rev Invest Med Sur Mex*, Vol. 19, págs. 56-59.
68. *Factores de riesgo para Diabetes Gestacional en población obstétrica.* **Campo-Campo MN, Posada-Estrada G.** 1, 2008, *Revista CES Medicina*, Vol. 2, págs. 59-69.
69. *Hipotiroidismo y riesgo de aborto.* **Cifuentes JC, et al.** 2, 2009, *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, Vol. 60, págs. 179-186.
70. *Infección de vías urinarias en la mujer embarazada. Importancia del escrutinio de bacteriuria asintomática durante la gestación.* **Estrada-Altamirano A, Figueroa-Damián R, Villagrana-Zesati R.** 3, 2010, *Perinatol Reprod Hum*, Vol. 24, págs. 182-186.
71. *Thyroid dysfunction and reproductive health.* **Jefferys A, Vanderpump m, Yasmin E.** 2015, *The Obstetrician and Gynaecologist*, Vol. 17, págs. 39-45.
72. *Hipotiroidismo e infertilidad femenina.* **Mateo-Sáñez HA, Hernández-Arroyo L, Mateo-Madrigal DM.** 1, 2012, *Rev Mex Reprod*, Vol. 5, págs. 3-6.

73. *Caracterización de la infección de vías urinarias en mujeres embarazadas atendidas en una entidad de primer nivel de atención (Manizales, Colombia), 2006-2010.* **Villegas-Arenas OA, et al.** 1, 2011, Arch Med (Manizales), Vol. 11, págs. 39-50.

74. *Prevalencia de infección de vías urinarias en pacientes hospitalizadas con amenaza de parto pretérmino.* **Acosta-Terriquer JE, Ramos-Martínez MA y Zamora-Aguilar LM, Murillo-Llanes J.** 2014, Ginecol Obstet Mex, Vol. 82, págs. 737-743.