

# Recomendaciones Para El Manejo De Embarazos

## Con Edad Materna Avanzada

### (Diciembre 2014)

#### **Autores:**

Prof.Dr. Eduardo Valenti\*

Dra. Cristina Latorra \*\*

Dra. Jessica Campos Flores\*\*\*

Dra. Erica Swistak\*\*\*\*

Dra. Ingrid Di Marco \*\*\*\*\*

\* Jefe Departamento Tocoginecología HMI Ramón Sardá- Profesor Titular Fac de Medic (UBA)

\*\* Jefa Unidad Internación Obstetricia HMI Ramón Sardá

\*\*\* Jefa de Guardia HMI Ramón Sardá

\*\*\*\* Médica de Planta Obstetricia HMI Ramón Sardá

\*\*\*\*\* Jefa de División Obstetricia HMI Ramón Sardá

## Índice

1. Introducción
  - 1.1. Objetivos
  - 1.2. GPC utilizadas
2. Definición
3. Prevalencia
4. Complicaciones del embarazo
  - 4.1. Complicaciones tempranas
  - 4.2. Complicaciones tardías
  - 4.3. Mortalidad materna
  - 4.4. Mortalidad perinatal
  - 4.5. Complicaciones del parto
5. Manejo obstétrico
  - 5.1 Asesoramiento preconcepcional
  - 5.2 Control prenatal
    - Primer trimestre
    - Segundo trimestre
    - Tercer trimestre
    - Control de salud fetal
6. Criterios de internación
7. Finalización del embarazo
8. Recomendaciones para el Puerperio
9. Algoritmo: Manejo para finalización del embarazo en pacientes con EMA
10. Anexos
  - 10.1. Screening de Aneuploidías: Marcadores ecográficos  
Marcadores bioquímicos
  - 10.2. Predicción de Preeclampsia
11. Referencias bibliográficas

## Abreviaturas

GPC: Guía de práctica clínica  
EMA: Edad Materna Avanzada  
ECO: Ecografía  
FUM: Fecha de Última Menstruación  
ACO: Anticonceptivos orales  
LCC: Longitud Céfalo Caudal  
DBP: Diámetro Biparietal  
RCIU: Restricción del Crecimiento Intrauterino  
FM: Feto muerto  
TA: Tensión Arterial.  
HTA: Hipertensión arterial  
PE: Preeclampsia

DBT: Diabetes  
IMC: Índice de Masa Corporal  
LA: Líquido amniótico  
LAM: Líquido amniótico meconial  
Índice de Phelan, ILA o AFI: Suma de líquido amniótico en cuatro cuadrantes  
PBF: Perfil biofísico fetal (monitoreo fetal, más AFI, movimientos corporales, respiratorios y tono)  
NST: Monitoreo fetal electrónico anteparto  
MFIU: Mortalidad fetal intrauterina  
TN: Traslucencia nuchal  
HN: Hueso nasal  
DPPNI: Desprendimiento Prematuro de Placenta Normoinsera

**Usuarios de esta Guía:** Médicos Obstetras y Ginecólogos especialistas y Residentes, Lic en Obstetricia y Residentes de la Licenciatura de Obstetricia, Lic en Psicología, Médicos Neonatólogos Especialistas y Residentes, Médicos clínicos, Médicos genetistas, etc.

## 1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad muchas mujeres postergan su maternidad por múltiples razones, incluyendo elecciones de estudio y laborales, status financiero, matrimonio tardío y nuevo matrimonio. Además, el tratamiento exitoso de las mujeres previamente estériles mayores de 40 años continúa en aumento. La realidad es que cada vez más mujeres deciden concretar su maternidad después de estas edades.<sup>1, 2, 4, 5, 6, 7, 16</sup>

El aumento en la edad materna ocurre tanto en mujeres primigestas como en multíparas, y esto se debe a distintas causas sociales.

En países subdesarrollados cerca del 35% de las mujeres de más de 35 años se embarazan, sobre todo debido a los altos índices de: analfabetismo, bajo nivel de educación, pobreza, desempleo, y falta de acceso a los sistemas de salud. En general esto sucede en mujeres multíparas, donde la primera gesta ocurre a edades tempranas, y que por diferentes razones no acceden a métodos anticonceptivos con lo cual

reiteran embarazos superados los 35 años.

En países desarrollados por lo generales debido al deseo de las mujeres de finalizar estudios superiores o universitarios, a la espera de una mejor situación socioeconómica, emocional o laboral, la realización de metas personales, etc.

En general son mujeres nulíparas que planifican su embarazo a edades más avanzadas. En ambos casos el aumento de separaciones de pareja ha influenciado para que muchas mujeres deseen tener un hijo con una nueva pareja.<sup>1, 2, 4</sup>

El embarazo a estas edades trae aparejado condiciones y circunstancias donde la gestante presenta mayores riesgos de morbilidad y mortalidad materna y perinatal, ya que la maternidad tardía se asocia generalmente a complicaciones de patologías preexistentes, que inevitablemente se incrementan con la edad y a la asociación con patologías propias del embarazo.<sup>1, 4, 5, 6, 7, 16</sup>

### **OBJETIVOS:**

- Poner de manifiesto los riesgos del embarazo a partir de los 35 años de edad.
- Implementar las acciones destinadas a la detección precoz de las anomalías cromosómicas y las malformaciones congénitas en estos embarazos.
- Implementar las acciones destinadas a minimizar los riesgos fetales, neonatales y maternos, desde el período preconcepcional, durante el embarazo, el nacimiento y el puerperio.

Esta guía ha sido desarrollada sobre la base del Consenso 2013/2014 de la Maternidad Sardá y actualizada según la mejor evidencia disponible proveniente de la búsqueda bibliográfica específica, sistemática y no sistemática, realizada para su elaboración.

Cuadro 1: Niveles de evidencia

<b>Fortaleza de la recomendación</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Diseño</b>
A	1 <sup>a</sup>	Metaanálisis de ICAs
	1b	ICA Individual (resultado primario)
B	2a	Metaanálisis de Cohortes
	2b	Cohorte Individual
	3a	Metanálisis de Casos-Control
	3b	Caso-Control Individual
C	4	Serie de Casos
D	5	Opiniones de Expertos sin una apreciación crítica explícita o basada en investigación fisiológica o básica. Revisiones Narrativas.

## 2. DEFINICIÓN

No hay una definición universal de edad materna avanzada. Algunos autores la consideran cuando el embarazo ocurre en mujeres a los 38-40 años o mayor, como es el caso de España, y otros, como la mayoría de países europeos y Cuba, la consideran cuando la edad supera los 35 años. Existe una tendencia internacional a considerar edad avanzada después de los 40 años. La edad media para concebir ha aumentado en las últimas 3 décadas, y este es un fenómeno que se observa tanto en países desarrollados como aquellos en vías de desarrollo.<sup>2, 4, 6</sup>

## 3. PREVALENCIA

En el último cuarto de siglo, las mujeres mayores de 35 años en los Estados Unidos han representado una proporción

cada vez mayor del total de embarazos y nacimientos: en el año 2008, poco más del 14 por ciento de todos los nacimientos en los Estados Unidos fueron de mujeres  $\geq 35$  años de edad.

El 27 por ciento de estos nacimientos eran primigestas. La media de edad al primer parto (alrededor de 25 años de edad) se ha incrementado en casi cuatro años desde 1970. La edad media de la madres primerizas en otros países desarrollados es cada vez mayor, así: en Canadá (edad media 29.6 años), en Suecia (edad media 28.3 años), y en los Países Bajos (28.7 años).<sup>1</sup>

A continuación se presenta una estadística del HMMI Ramón Sardá donde observamos el incremento en el porcentaje de mujeres mayores de 34 y de 40 años a partir del 2008. (Tabla 2)

**Tabla 2:** Prevalencia edad materna mayor de 34 y mayor de 40 años. Período 2008-2010

Edad(años)	Año 2008	Año 2009	Año 2010
>34	10,2 %	10,9 %	10,4 %
>40	1,4 %	1,4 %	1,6 %

**Fuente:** Estadística SIP Maternidad Sardá

#### 4.COMPLICACIONES DEL EMBARAZO

##### 4.1.Complicaciones tempranas del embarazo

- **Aborto espontáneo**

Las mujeres arias tienen más riesgo de aborto espontáneo. Estas pérdidas

se asocian a trisomías y aneuploidías, y principalmente resultan de una calidad ovocitaria deficiente, aunque los cambios en la función uterina y hormonal pueden contribuir. La mayoría de estas pérdidas ocurren entre las 6y 14 semanas de gestación.

Tabla 3: Riesgo de Aborto espontáneo según edad materna<sup>1,2</sup>

Edad (años)	Riesgo de Aborto espontáneo
< 30	12 %
30 - 34	15 %
35 - 39	25 %
40 - 44	51 %
≥ 45	93 %

La influencia de la edad materna en el aborto espontáneo es independiente de la paridad y de la historia de abortos previos, aunque estas características también son factores de riesgo para estas pérdidas. El riesgo de aborto luego de las 10 semanas de edad gestacional es del 0.8% antes de los 35 años, y llega al 2.2% luego de los 40 años. También aumenta con la edad el riesgo de detención del embarazo luego de haberse demostrado actividad cardíaca embrionaria. <sup>1,2</sup>

- **Embarazo ectópico**

Es una causa de morbi-mortalidad materna en el embarazo temprano. La edad mayor o igual a 35 años está asociado a 4-8 veces mayor riesgo de embarazo ectópico si se compara con mujeres jóvenes. Esto

se debe a la suma de factores de riesgo como antecedentes de múltiples parejas sexuales, infecciones pélvicas y patología tubárica.<sup>1</sup>

- **Gestación múltiple**

La edad avanzada está asociada con un incremento en la prevalencia de gestaciones múltiples, que está relacionado tanto con la concepción natural, como con el aumento del uso de técnicas de reproducción asistida.<sup>1, 6</sup>

- **Anomalías cromosómicas**

El análisis de los cariotipos de los abortos espontáneos, muestran un incremento de riesgo de aneuploidías en mujeres arias. La edad incrementa el riesgo de Síndrome de Down y otras alteraciones cromosómicas, donde algunos autores plantean una incidencia de 1 en 1000 a los 34 años o menos, 1 cada 365 entre los 35 y 39 años, 1 cada 109 entre los 40 y 44 años, y de 1 cada 30 a partir de los 45 años.<sup>1,6</sup>

La edad aumenta el riesgo de fallas en la disyunción con errores en la división celular. Estos errores pueden estar relacionados con stress oxidativo, o defectos en las telomerasas.<sup>1, 2, 6, 12, 13, 14, 16</sup>

- **Malformaciones congénitas**

El riesgo de estas malformaciones aumenta con la edad materna, tanto para aquellas asociadas a anomalías cromosómicas/genéticas, como también aquellas anomalías no cromosómicas. Los trabajos estiman que en mujeres <35 años OR 1.7, entre 35-39 años OR 2.8, y en > 40 años OR 2.9.<sup>1,12,13.</sup>

Un ejemplo son las anomalías cardíacas que con la edad se incrementan independientemente de las aneuploidías, con un OR de 1.12 (IC 95% 1.03-1.22). Dentro de los defectos cardíacos los más

frecuentes son la atresia tricuspídea con OR 1.24 (IC 95% 1.05-1.5); los defectos del tracto de salida del corazón derecho, con un OR 1.28 (IC 95% 1.10-1.49).

Otras malformaciones no cromosómicas incluyen a las hipospadias con OR 1.85 (IC 95% 1.33-2.58), la craneosinostosis con OR 1.65 (IC 95% 1.18-2.3) y malformaciones genitales no hipospádicas con OR 1.25 (IC 95% 1.08-1.45).

El riesgo de las anomalías no cromosómicas están incrementadas en mujeres de <20 años (riesgo de 3.5%), y también en mujeres entre 35 y 40 años de edad (riesgo de 4.4%), y aún más a luego de los 40 años (riesgo de 5%).<sup>1, 12, 13</sup>

Teniendo en cuenta el riesgo incrementado de anomalías congénitas en mujeres arias, se recomienda realizar una Ecografía Morfológica detallada ( scan fetal ) durante el segundo trimestre para detección de anomalías estructurales mayores, y particularmente un ecocardiograma fetal para detectar defectos cardíacos.

#### **4.2. Complicaciones tardías del embarazo**

Algunas complicaciones obstétricas en mujeres arias parecen estar relacionadas únicamente con la edad materna, mientras que otras se relacionan con factores coexistentes tales como, gestación múltiple, patologías médicas crónicas, multiparidad, que son más observadas en mujeres luego de los 35 años de edad.

### **Efectos de las condiciones médicas**

**preexistentes:** La prevalencia de enfermedades crónicas como hipertensión arterial, diabetes, enfermedades renales, cardiovasculares, autoinmunes, cáncer, incrementan con la edad. Por este motivo las mujeres mayores a 35 años tienen 2 a 3 veces mayor riesgo de hospitalización durante la gestación, complicaciones relacionadas al embarazo y nacimiento por cesárea. <sup>1, 8, 9,27</sup>

### **-Hipertensión arterial y preeclampsia:**

Es una complicación frecuente durante el embarazo, especialmente en este grupo etario. Su detección es 2 a 4 veces más frecuente en mujeres añosas que en mujeres jóvenes (18.8% vs 9.6% respectivamente). La incidencia de preeclampsia en la población obstétrica general es de 3-4%, incrementando al 5-10 % luego de los 40 años, y al 35% luego de los 50 años (promedio de 17% luego de los 35 años de edad). La morbi-mortalidad materna y perinatal relacionada a los desórdenes hipertensivos pueden ser reducidos con un monitoreo cuidadoso de la gestación. <sup>1, 4, 5, 6, 8, 16, 21,27</sup>

**-Diabetes:** La prevalencia de la diabetes se incrementa con la edad; tanto la DBT pre gestacional como la gestacional aumentan entre 3 a 6 veces en mujeres luego de los 40 años de edad, comparado con mujeres entre 20 y 29 años. <sup>1, 5, 8, 9, 16, 21, 27</sup>

La DBT preexistente está asociada a mayor riesgo de anomalías congénitas, mortalidad perinatal, morbilidad perinatal; mientras que en la DBT gestacional la

mayor complicación es la macrosomía, polihidramnios y sus secuelas.<sup>21</sup>

En la Maternidad Sardá se observó en forma estadísticamente significativa una mayor frecuencia de diabetes en las mujeres de edad avanzada en comparación con las de 20 a 29 años.(OR 6.29;IC95% 4,8 a 9,65). <sup>21</sup>

**-Obesidad:** El peso materno tanto al inicio del embarazo, como al término, se incrementan a medida que avanza la edad materna. Independientemente de la edad, la obesidad incrementa la incidencia de preeclampsia, diabetes, inducciones al parto, y nacimiento por cesárea.<sup>27</sup>

**-Parto prematuro:** los estudios muestran resultados diversos en algunos se muestra un aumento del riesgo de parto pretérmino y en otros no. En la maternidad Sarda se encontró un mayor riesgo de parto pretérmino <37sem en las mujeres de edad avanzada OR 1.79 (IC95%1.3-2.46) en comparación con las de 20 a 29 años. En los partos menores a 34 semana OR 1.59(IC95%0.90-2.78) y menor de 32 semanas OR1.37(IC95%0.58-3.05)se observó que fue más frecuente en las primeras pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. <sup>21,27</sup>

**-Patología placentaria:** La prevalencia de problemas placentarios como desprendimiento de placenta y placenta previa son mayores entre las mujeres añosas.La incidencia de DPPNI luego de los 45 años es del 6.1%, comparado con 0.8% en mujeres jóvenes. La incidencia de Placenta Previa en mujeres luego de

los 45 años es de 4.4%, comparado con

### 4.3. Mortalidad materna

El riesgo de **mortalidad materna** también aumenta con la edad, presentándose entre los 35-39 años 3 veces más riesgo que antes de los 24 años, y luego de los 40 años de edad este riesgo aumenta 5 veces más respecto a la población de 24 años de edad.

Las mujeres de edad avanzada tienen mayor riesgo de mortalidad materna. En Estados Unidos de América (EUA) entre los años 1991 y 1997, el riesgo de mortalidad materna en mujeres entre 35 y 39 años fue de 21 versus 9 /100.00 nacidos vivos, en mujeres jóvenes (2 veces mayor), y de 46/100.000 nacidos vivos, en mujeres mayores a 40 años (4 veces mayor).<sup>1, 11</sup>

mujeres jóvenes que es del 1.6%.<sup>6, 27</sup>

En países en desarrollo, en cambio, la mortalidad materna es un problema importante, y depende de otras causas, aunque también la edad materna contribuye con estas muertes.<sup>5, 6</sup>

### 4.4. Mortalidad perinatal

La edad materna avanzada está asociada a un incremento de la tasa de muerte fetal intrauterina. En un estudio realizado entre 1989 y 2004 sobre un total de 126,402 nacimientos de embarazos únicos, donde se tomó como primer resultado a medir el riesgo de muerte fetal en diferentes edades gestacionales. Los resultados fueron: la EMA fue un factor de riesgo independiente para muerte fetal intrauterina, siendo los resultados estadísticamente significativos.<sup>22</sup> (Tabla 4)

**Tabla 4: Odds de Mortalidad Fetal (FM) en mujeres con edad materna entre 35-39 años y ≥ 40 años, comparado con el grupo de referencia. (Menores de 35 años).<sup>22</sup>**

Mortalidad Fetal según edad gestacional	Grupo control	Grupo de estudio	Grupo de estudio
	Edad <35 años (n=108,547)	Edad 35-39 años (n=13902)	Edad ≥40 años (n=3953)
<b>FM &lt;28 sem. AOR(95%IC), n=3,347</b>	referencia	1.14(0.92-1.41)	1.10(0.76-1.59)
<b>FM 28-31 sem. n=3019</b>	referencia	1.06(0.69-1.66)	2.93(1.75-4.92)
<b>FM 32-36 sem. n= 15,064</b>	referencia	2.03(1.54-2.69)	1.73(1.05-2.83)
<b>FM 37-39 sem. n= 55,728</b>	referencia	1.20(0.85-1.70)	1.63(0.97-2.75)
<b>FM 40-41sem. n= 41,735</b>	referencia	0.80(0.44-1.45)	2.28(1.82-4.40)

La mayoría de estas muertes corresponden a fetos sin anomalías fetales, que son inexplicadas.

En este estudio también se evaluaron resultados secundarios como parto prematuro y bajo y muy bajo peso al nacer siendo estos resultados estadísticamente significativos.

Un estudio de Suiza reportó que el riesgo absoluto de muerte fetal intrauterina en el 3er trimestre, o la muerte de recién nacidos dentro de los primeros 27 días de vida, fue de 1.1 en mujeres  $\geq 40$  años, y de 1.4 en mujeres  $\geq 45$  años, comparados con un riesgo de 0.6 en mujeres entre 20 a 29 años de edad.<sup>1,11</sup>

### **-Bajo peso al nacer**

Los recién nacidos de mujeres añosas han demostrado una incidencia significativamente mayor de bajo peso para la edad gestacional. En el trabajo publicado por M. Camille Hoffman y colaboradores se muestran los siguientes riesgos. Para bajo peso al nacer menor de 2500grs.<sup>22</sup>

- ✓ Para bajo peso al nacer: menor de 2500 grs.  
35-39 años OR 1.19 (95% 1.10-1.28)  
40-45 años OR 1.40 (95% 1.24-1.58).
- ✓ Para muy bajo peso al nacer: menor de 1500 grs.  
35-39 años: OR 1.45 (95% 1.25-1.69)  
40-45 años: OR 1.50 (95% 1.17-1.93)

La razón de este índice elevado es controversial, pero se relaciona con un incremento de la incidencia de enfermedades crónicas concomitantes, patologías del embarazo, inducciones al parto, malas presentaciones, como también al acuerdo entre la paciente y el médico. Se observó que estas mujeres tienen mayor porcentaje de fallas en la progresión del trabajo de parto, postulando como teoría etiológica el trabajo de parto disfuncional por deterioro de la función miometrial.

También se observó un mayor riesgo de rotura uterina.

En este grupo etario también es mayor la incidencia de cesárea de emergencia, debido al mayor riesgo de desprendimiento placentario, placenta previa, malas presentaciones, partos pretérminos, gestaciones múltiples, entre otras.<sup>1</sup>

## **4.5.COMPLICACIONES DEL PARTO**

### **• Cesárea y parto disfuncional**

La mayoría de los estudios muestran que las mujeres  $\geq 35$  años tienen más riesgo de cesárea que las mujeres más jóvenes (RR 1.4-2.8). Este riesgo llega al 50 % en mujeres entre 40 y 45 años, y al 80% en mujeres entre 50 y 63 años, comparado con el 25% de la población obstétrica general en Estados Unidos.<sup>2</sup>

### **• Malas presentaciones fetales**

Las malas presentaciones son más comunes en mujeres de edad avanzada, reportándose una incidencia de 11% luego de los 45 años de edad. Estas pueden ser secundarias a la presencia de leiomiomas uterinos, que son más frecuentes en este grupo etario.

## **5.MANEJO OBSTETRICO**

Las acciones recomendadas para el cuidado y una mejora en la calidad de

atención de las mujeres que superen los 35 años por parte del equipo de salud pueden desplegarse en el desde el período preconcepcional, durante el embarazo, parto y puerperio.

### **5.1.ASESORAMIENTO PRECONCEPCIONAL**

En caso de que la paciente acuda a la consulta previamente a la concepción será necesario:

- Durante el control ginecológico o en caso que la paciente acuda a realizar una consulta preconcepcional, deberá recibir adecuada información sobre los riesgos que implica un embarazo posterior a los 35 años de edad, para una toma de decisiones de búsqueda de embarazo.
- Completo asesoramiento genético. Dada la edad materna informar acerca de los riesgos mayores de malformaciones fetales.
- Se le deben explicar los métodos diagnósticos para la detección de malformaciones y de los cuidados que deberá realizar durante el embarazo ni bien éste se concrete. Dar a conocer los métodos diagnósticos utilizados en el primer y segundo trimestre y derivar a una consulta con el servicio de genética
- Examen ginecológico completo, incluyendo evaluación mamaria, descartar patología ovárica y Papanicolaou/colposcopia
- Se aprovechará este espacio para detectar enfermedades preexistentes de la mujer,

diagnosticar su estatus serológico: VIH, Chagas, VDRL, Hepatitis B y C, Toxoplasmosis, Rubeola.

- Se completará, de ser necesario, el plan de vacunas correspondientes: hepatitis B y Rubeola.
- Se recomendará examen odontológico completo
- Realizar diagnóstico precoz de diabetes u otra endocrinopatía. Solicitar glucemia, TSH y T4 dada la alta prevalencia de hipotiroidismo después de los 40 años
- Control de Tensión Arterial para detección de hipertensión crónica y ante presencia o sospecha de HTA crónica solicitar laboratorio que incluya parámetros de función renal en sangre y orina. (Creatinina, Acido úrico, Urea, Proteinuria de 24 hs, Clearence de Creatinina)
- Anamnesis dirigida a eventual toma de medicación actual, para modificar drogas en el caso de sospechar efecto teratogénico (ej. Enalapril)
- Evaluar el IMC (Peso /Talla<sup>2</sup>),y en caso de sobrepeso u obesidad, solicitar interconsulta nutricional, para lograr optimizar peso antes del embarazo.
- Advertir sobre los riesgos de tabaquismo, alcohol y otras adicciones, en caso de detectar alguno de estos derivar al sector correspondiente.(Ej: Consultorio de Cesación Tabáquica)
- Indicar ácido fólico 1mg por día vía oral, o 5 mg en pacientes

diabéticas o con antecedentes de recién nacidos con defectos de cierre del tubo neural o cardiopatía.

## 5.2.CONTROL PRENATAL

### Primer trimestre

La paciente comenzará su control en un consultorio especializado en las pacientes embarazadas mayores a 35 años, donde se llevarán a cabo diferentes acciones que han demostrado beneficio para este grupo de pacientes:

- ✓ Asesoramiento e información detallados de los riesgos obstétricos relacionadas con la edad y la importancia de los controles prenatales
- ✓ Categorizar según riesgo socioeconómico y estatus marital
- ✓ Interrogar sobre forma de concepción natural o fertilización asistida, medicación que recibe por prescripción o automedicación (AAS, Antihipertensivos, Hipoglucemiantes orales, Anticoagulantes y/o otras).
- ✓ Detectar posibles adicciones, tabaquismo, drogas, alcoholismo, etc., asesorando sobre riesgos y orientar a programas de ayuda para su abandono, por ejemplo, derivación a consultorio de cesación tabáquica.
- ✓ Administrar ácido fólico en dosis de 1 mg/día o de 5 mg/día con antecedentes de niños con defecto de cierre de tubo neural o cardiopatías o de Diabetes Tipos 1 y 2, desde el período

preconcepcional, o en caso de no haber concurrido, iniciar la administración lo antes posible en el primer trimestre, hasta las 12 semanas.

- ✓ Evaluar estado nutricional materno, mediante cálculo de IMC y ganancia de peso.
- ✓ En caso de estados de desnutrición, sobrepeso u obesidad se solicitará interconsulta con Servicio de Nutrición
- ✓ Laboratorio habitual del embarazo. Evaluar si presenta un valor de glucemia en ayunas alterado, para solicitar de inmediato una nueva determinación, para hacer diagnóstico de Diabetes al inicio del embarazo. Incluir parámetros de función tiroidea: TSH, T4
- ✓ Control estricto de la TA. Con antecedentes de HTA o detección al inicio del embarazo, se solicitará un laboratorio de función renal
- ✓ Suplemento férrico vía oral si así lo requiere.
- ✓ Pesquisa de infecciones urinarias y bacteriuria asintomática, con solicitud de Urocultivo en la primera consulta
- ✓ Examen clínico mamario, colposcopia y Papanicolaou, en caso de no haberlo realizado en el chequeo preconcepcional reciente
- ✓ Se solicitarán, previo asesoramiento, métodos de tamizaje para cromosopatías ecográficas y bioquímicas

- **Screening de enfermedades cromosómicas**

Se debe asesorar y recomendar a las embarazadas sobre los métodos para la detección de enfermedades cromosómicas.

Métodos que identifican las aneuploidías:

1- Diagnóstico: Técnicas invasivas (amniocentesis, punción de vellosidades coriales),

2- Screening: Utilizando suero materno (PAPP-A y free B) y evaluación ultrasonográfica de la translucencia nucal y presencia de hueso nasal ajustando el riesgo en relación a edad materna. Las mujeres cuyo test de screening sugieren alto riesgo de aneuploidías deberían recibir información y recomendación para realizarse un test diagnóstico invasivo, mientras que las mujeres de bajo riesgo deberían evitar dichas técnicas, debido a que, si bien es bajo, existe riesgo de pérdida del embarazo relacionado con las técnicas invasivas. Existen otros marcadores ecográficos (además de TN y hueso nasal), como el ductus venoso y válvula tricúspide, que tienen especial importancia en la detección

precoz de cardiopatías, las cuales son más frecuentes en este grupo etario.

3- Diagnóstico no invasivo mediante determinación de ADN fetal en suero materno: no se encuentra aún accesible en la mayoría de las maternidades del país.

Estudio ecográfico como parte de la detección de cromosomopatías o malformaciones del primer trimestre (11 - 13,6 semanas). Los test de screening para síndrome de Down tienen altas tasas de detección y muchos falsos positivos en mujeres añasas.<sup>10, 12</sup>

- **Screening de Preeclampsia** con controles de tensión arterial y Velocimetría Doppler de Arterias Uterinas (11-14 semanas).

Evaluar administración de Aspirina 100 mg/día ante presencia de factores de riesgo para Preeclampsia (antecedente de Preeclampsia/Eclampsia, HTA Crónica, DBT Tipo 1 y 2, Trombofilia) con inicio antes de las 16-18 semanas, hasta las 36 semanas), con el objetivo de prevención de Preeclampsia.

*\*Para mayor detalle: Ver Anexo: **Screening de Aneuploidías y Predicción de Preeclampsia***

### Segundo trimestre

- Doppler de arterias uterinas semanal o bisemanal para

predicción de hipertensión y preeclampsia y RCIU.

- Ecografía morfológica completa o Scan fetal ecográfico (entre las 20-22 semanas) para detección de anomalías congénitas
- Ecocardiografía fetal 24-26 semanas, para diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas
- Ecografía Obstétrica: Control de curva de crecimiento fetal, valoración de volumen de LA. , inserción, características y maduración placentaria.
- Detección de diabetes glucemia en ayunas, si es normal se solicitará prueba de sobrecarga con 75 gr de glucosa (P 75) en semanas 24 a 28.
- Estricto control de TA en cada visita prenatal
- Evaluar y asesorar sobre curva de aumento de peso en cada control, mediante el cálculo del IMC, para cada semana de edad gestacional. En caso de alteraciones, solicitar interconsulta con Servicio de Nutrición.
- Plan de inmunizaciones: igual al de población general de embarazadas
- Evaluar riesgo para eventos tromboembólicos para indicar profilaxis con heparinas de bajo peso molecular

- Solicitar ECG y evaluación cardiológica
- Asesorar acerca del Curso de Preparación Integral para la maternidad

### **Tercer trimestre**

- Considerar los factores de riesgo de muerte fetal, como la obesidad al inicio del embarazo, tabaquismo y patologías asociadas (HTA, RCIU, Colestasis Intrahepática Gravídica, Diabetes, etc)
- Solicitar evaluación preanestésica por Anestesiólogo, aún si se programe inicialmente finalización por parto vaginal.
- Asesoramiento en Salud Sexual y Reproductiva, incluyendo derecho de solicitar Ligadura Tubaria (Ley 26.130 )

### **Control de salud fetal:**

Tomando en consideración la asociación con mayor mortalidad fetal tardía (>39 semanas), bajo peso al nacer, mortalidad neonatal, se establecen por consenso los siguientes parámetros:

- **Menores de 40 años**

Monitoreo fetal electrónico anteparto (NST): semanal a partir de las 36 semanas hasta las 38 semanas, y cada 72 hs. entre 38 y 39 semanas.

- **40 años o más**

Monitoreo fetal electrónico anteparto (NST) semanal a partir de las 36 semanas hasta las 38 semanas., y cada 72 hs entre 38 y 39 semanas. Programar internación a las 39 semanas de edad gestacional.

Doppler obstétrico: Se reservará para aquellos casos con patologías asociadas (HTA, Preeclampsia, RCIU, etc)

## 6.CRITERIOS DE INTERNACION:

Si bien por definición se considera EMA a las embarazadas mayores de 35 años, tomando en consideración el incremento marcado en la asociación con la morbimortalidad fetal, materna y neonatal, fundamentalmente a partir de *40 años o mayor*, se tomará esta edad para decidir una internación anticipada para vigilancia materno-fetal estricta.

***En ausencia de patología médica u obstétrica concomitante*** se ha consensuado el manejo desde la internación para aquellas mujeres de 40 años o más, que cursen un embarazo de 39 o más semanas, para establecer un plan de finalización, debido a la fuerte asociación con un incremento de la curva de mortalidad fetal al término del embarazo en este grupo de mujeres.

Al ingreso de la paciente se actualizará una ecografía obstétrica con biometría fetal, valoración del volumen del líquido amniótico y madurez placentaria.

## 7.FINALIZACION DEL EMBARAZO

### Forma de terminación:

Debido a que a los embarazos de mujeres de edad avanzada se los considera como un “*postérmino*

*temprano*”, se recomienda la finalización del embarazo al término cuando las condiciones del cérvix sean favorables (Score de Bishop  $\geq 6$ ).

Se recomienda la maduración cervical si el Score de Bishop es desfavorable, mediante dinoprostona o misoprostol 25 mcg. intravaginal, según disponibilidad en la institución. El lapso de espera máximo para la finalización se recomienda dentro de las 72hrs desde el inicio de la inducción a la maduración del cérvix, con control de la vitalidad fetal con NST diario.

Se sugiere realizar la maduración cervical en el sector de observaciones, para detectar en forma temprana probables complicaciones relativas a la dinámica uterina y vigilancia fetal.

### Vía de finalización:

Se considerará según antecedentes, características obstétricas y patologías agregadas. *Se recomienda tener en cuenta la opinión de la madre, su pareja, su condición de primigesta añosa o múltipara y arribar a una toma de decisiones consensuadas para establecer el plan de nacimiento*

Detectar anomalías de posición y otros factores que indiquen finalización por cesárea.

## 8.Recomendaciones para el Puerperio

La edad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de Trombosis Venosa Profunda (TVP) en el puerperio. En mujeres de 35 años y más se ha demostrado que

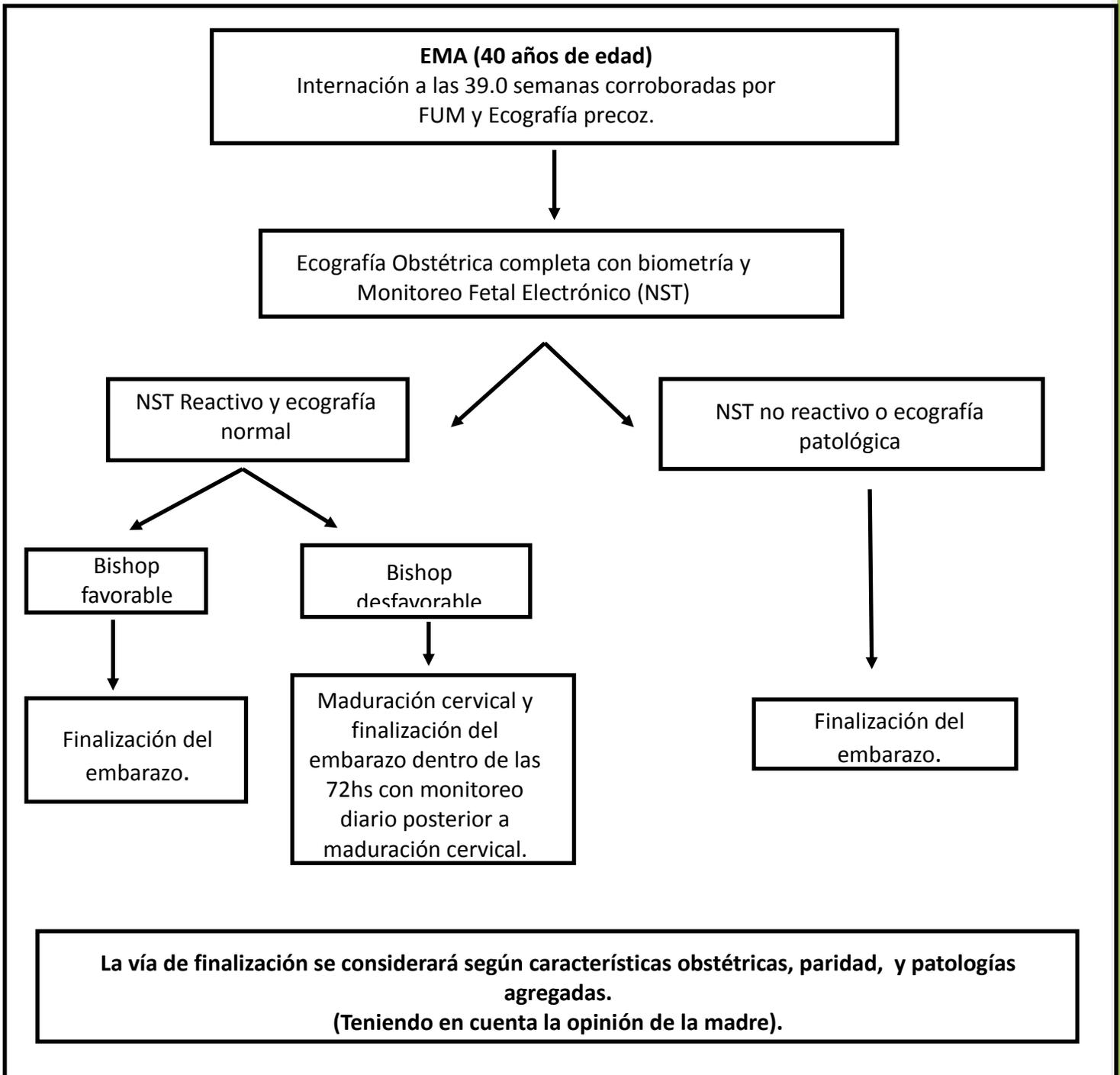
tienen un exceso en la tasa absoluta de TVP de alrededor de 1,6 por 1000 en comparación con las mujeres de 25-34 años, lo que equivale a un 70% de incremento relativo.<sup>23</sup>

- ✓ Se recomienda Tromboprofilaxis con Enoxaparina SC: 0.5 mg/Kg de peso/día, tanto en puerperio de parto vaginal, como en postoperatorio de cesárea, luego de 6 hs de removido el catéter epidural y deambulación precoz<sup>24, 25,26</sup>
- ✓ Apoyo y asesoramiento en lactancia materna exclusiva.
- ✓ Durante la internación en etapa puerperal se evaluará vínculo con

el recién nacido y se brindará apoyo de puericultura y psicológico, en caso de ser necesario.

- ✓ Se realizará consejería en anticoncepción post parto, de acuerdo a recomendaciones del Programa de Salud Sexual y Reproductiva
- ✓ Confirmación de diagnóstico de Diabetes Mellitus a las 6 semanas postparto en aquellas mujeres diagnosticadas con Diabetes Gestacional, con prueba de sobrecarga con 75 gramos de glucosa

**9.ALGORITMO N°1: Recomendaciones para el manejo en la finalización del embarazo en pacientes con EMA**



## 10. ANEXOS

### **ANEXO 1:** **Screening (Tamizaje) en Embarazadas** **de 40 años o mayores**

Los métodos de Screening o Tamizaje que podríamos realizar en estas pacientes son los siguientes:

#### **10.1. Screening Prenatal de Aneuploidias**

Los métodos de Screening intentan seleccionar la población que presenta riesgo de patología, en la cual usaremos métodos de diagnóstico más complejos, costosos e invasivos. (Punción de líquido amniótico o punción de vellosidad corial.) La ecografía precoz realizada entre las 11 y 13.6 semanas proporciona la posibilidad confirmación de la viabilidad fetal, el cálculo preciso de la edad gestacional, el diagnóstico precoz de anomalías mayores en el feto, y la detección de embarazos múltiples.

Toda mujer tiene un cierto riesgo de que su feto este afectado por una anomalía cromosómica. Para calcular el riesgo individual, es necesario tener en cuenta el riesgo inicial o riesgo *a priori*, que depende de la edad materna y la edad gestacional, y multiplicarlo por una serie de cocientes de probabilidad (*likelihood ratios*), que dependen de los resultados de una serie de pruebas de cribado que se han llevado a cabo a lo largo del embarazo para determinar el riesgo específico de cada paciente.

Cada vez que se realiza una prueba, el riesgo *a priori* se multiplica por el *cociente de probabilidad* de esa prueba para calcular un nuevo riesgo, que se convierte en el riesgo *a priori* de la siguiente prueba.<sup>16 17 18</sup>

#### **10.1.1.- Edad materna y edad gestacional.**

El riesgo de muchas de las anomalías cromosómicas aumenta con la edad materna. Además, dado que es probable que los fetos con anomalías cromosómicas mueran intraútero, el riesgo disminuye con la edad gestacional.

El riesgo de las trisomías 13,18 y 21 aumenta con la edad materna.

El riesgo del síndrome de Turner y la triploidia no cambia con la edad materna.

En las trisomías 18 y 13 y en el síndrome de Turner, el porcentaje de muertes fetales entre las semanas 12 y 40 es de aproximadamente un 80%.

La tasa de detección solo por edad materna es de un 30% de trisomía 21.<sup>1</sup>

La Tabla 4 muestra la comparación de las tasas de detección (TD), para una tasa de falsos positivos del 5%, de los diferentes métodos de cribado para la trisomía 21.<sup>17 18</sup>

**Tabla 4: Métodos de cribado y sus tasas de detección**

Método de cribado	Tasa de Diagnóstico (%)
Edad Materna (EM)	30
EM y bioquímica en suero materno a las 15-18 semanas	50-70
EM, translucencia nucal (TN) a las 11-13.6 sem	70-80
EM, TN y $\beta$ -hCGlibre y PAPP-A en suero materno a las 11-13.6 semanas	85-90
EM, TN y hueso nasal (HN) a las 11-13.6 sem	90
EM, TN,HN y $\beta$ -hCGlibre y PAPP-A en suero materno a las 11-13.6 semanas	95

**Recurrencia**

Si existe el antecedente de un feto o hijo con Trisomía 21, el riesgo en el embarazo actual es un 0.75% mayor que su riesgo a priori.

La recurrencia es cromosomo-específica, lo que sugiere como mecanismo la presencia de mosaicismo parenteral<sup>17-18</sup>

**10.1.2. Marcadores Ecográficos:**

**Translucencia nucal (TN)**

Es la apariencia ecográfica del acumulo subcutáneo de líquido detrás del cuello fetal en el primer trimestre del embarazo. Realizada adecuadamente es el marcador aislado más importante para sospecha de aneuploidía. Importa más el grosor que la apariencia. Independientemente de la presencia de septos, o de si está limitada al cuello o envuelve a la totalidad del feto. Se considera aumentada cuando su medida está por encima del Percentil 95. De acuerdo a las guías de la Fetal Medicine Foundation la TN se considera aumentada si sus valores son:

2.3 mm o más en fetos con LCN entre 45 y 55mm

2.5 mm o más en fetos con LCN entre 56 y 67mm

2.8 mm o más en fetos con LCN entre 68 y 84mm

En el 2º trimestre generalmente resuelve, o puede evolucionar a edema nucal, higroma quístico, con o sin hidrops.

A mayor grosor de la TN, mayor es el cociente de probabilidad y, por lo tanto, mayor es el nuevo riesgo. Por el contrario, cuanto menor es el grosor de la TN, menor es el cociente de probabilidad y menor el nuevo riesgo<sup>17 18 19</sup>

<i>Fisiopatología del aumento de la TN<sup>18</sup></i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Fallo cardíaco.</li> <li>-Congestión venosa del cuello y la cabeza.</li> <li>-Alteración en la composición de la matriz extracelular.</li> <li>-Interrupción del drenaje linfático.</li> <li>-Anemia fetal.</li> <li>-Hipoproteinemia fetal.</li> <li>-Infecciones congénitas</li> </ul>

**TN aumentada con cariotipo normal**, El aumento de la TN es común en la T21 y en otras anomalías cromosómicas, pero también se asocia con la muerte fetal y un amplio espectro de malformaciones fetales, deformidades, disgenesias y síndromes genéticos. La probabilidad de dar a luz un RN sin anomalías mayores es alrededor del 97% cuando la TN está por debajo del Pc. 95, y del 93% cuando la TN está entre los Percentilos 95 y 99.<sup>17-18</sup>

### Hueso Nasal

El hueso nasal **NO** es visible en el 60-70% de los fetos con T21, en el 50% de los fetos con T18, en el 30% de los fetos con T13 y en el 2% de los fetos cromosómicamente normales.

TN + B-HCG + PAPP-A + Hueso nasal. Con una tasa de técnicas invasivas del 5%, posee una tasa de detección >95% para T21.<sup>17 18 20</sup>

### Ductus Venoso

Es un shunt único que dirige sangre oxigenada desde la vena umbilical hacia la circulación coronaria y cerebral gracias a un paso preferencial de sangre hacia la aurícula izquierda a través del foramen ovale.<sup>17 18</sup>

- Flujo anormal (**reverso**) del ductus a las 11-13.6 semanas, se asocia con anomalías cromosómicas, cardiopatías y resultados perinatales adversos.
- Anomalías en la onda de velocidad de flujo del ductus venoso se observa en el 80% de los fetos con T21, en el 5% de los fetos con cariotipo normal.

- En el 2º y 3º trimestre se observa flujo anormal en los casos de inminente o manifiesto fallo cardiaco.

### Otros marcadores ecográficos

#### **a.- Frecuencia Cardiaca Fetal**

*En embarazos normales*, la FCF aumenta desde 110 lpm a las 5 semanas, a 170 latidos x minuto a las 10 semanas y luego decrece gradualmente a 150 latidos x minuto a las 14 semanas.<sup>17 18</sup>

-Trisomía 21: levemente aumentada.

-Trisomía 18: levemente disminuida.

-Trisomía 13: sustancialmente aumentada.

#### **b.- Angulo Facial**

-Una línea trazada sobre la superficie superior del paladar.

-Una línea trazada desde la punta más anterior y superior del paladar que se extiende hasta la superficie de la frente, representada por los huesos frontales, o por una línea ecogénica bajo la piel y la sutura metópica, que está abierta normalmente en este momento gestacional.<sup>17 18</sup>

Feto Normal: Angulo facial agudo

Feto con trisomía 21: Angulo facial obtuso

#### **c.- Flujo tricuspídeo**

Se debe obtener una imagen de cuatro cámaras apical. Con Doppler posicionado a través de la válvula tricúspide.<sup>17 18</sup>

Patrón normal: no hay regurgitación en sístole.

La regurgitación tricúspide se asocia con aumento de las incidencias de anomalías cromosómicas.

### **10.1.3. Evaluación ecográfica de marcadores del segundo trimestre.**

La ultrasonografía permite sospechar la presencia de una anomalía cromosómica a través de la identificación de diversos signos.<sup>17, 18</sup>

Se recomienda la realización de un Scan ecográfico detallado o Ecografía Morfológica entre las 20 y 22 semanas.

#### **Marcadores malformativos o mayores**

Alteraciones estructurales mayores, cuya presencia se asocia fuertemente con alteraciones cromosómicas, que determinan la necesidad de realizar cariotipo fetal.

### **10.1.4. Marcadores Bioquímicos**

Se basa en la medición en el suero materno de la concentración de varios productos feto-placentarios.<sup>17, 18</sup>

Los más importantes son:

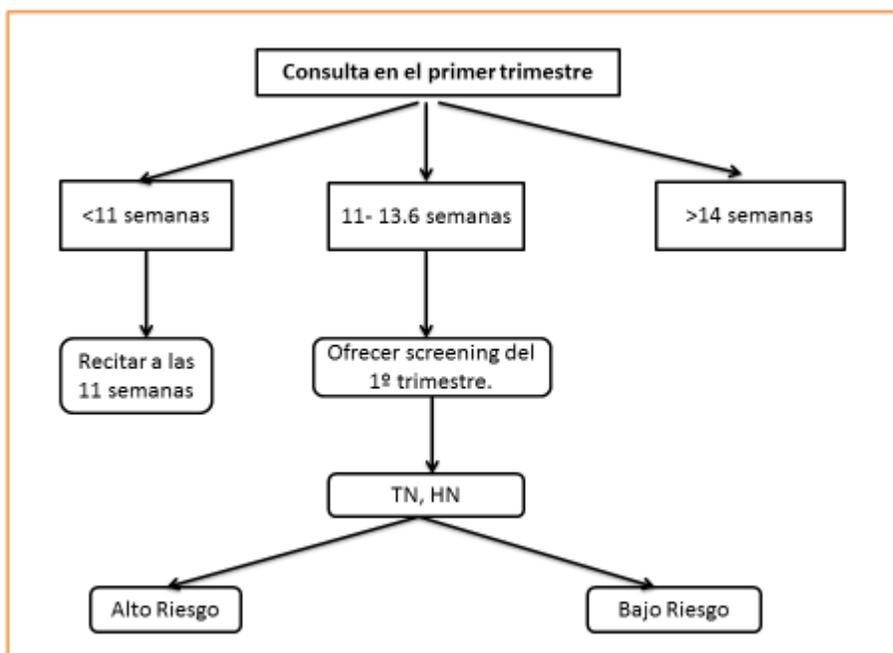
#### **a.- B-HCG Libre (free $\beta$ )**

- Glicoproteína heterodimérica sintetizada por células trofoblásticas.
- Su concentración disminuye hasta semana 20, en donde se mantiene estable hasta el término.
- Su concentración esta aumentada en fetos con trisomía 21 y disminuida en fetos con trisomías 13 y 18.

#### **b.- PAPP-A**

- Proteasa Zinc dependiente sintetizada por células trofoblásticas.
- Su concentración aumenta a medida que avanza el embarazo.
- Disminuida en gestaciones con fetos T21.
- Disminuida en pacientes fumadoras.
- Variaciones étnicas.
- Inversamente relacionada con peso materno

**Algoritmo N°2:** Recomendaciones para Screening del primer trimestre y detección de riesgo en mujeres con EMA



## 10.2. ANEXO 2:

### **Predicción de Preeclampsia (PE):**

El riesgo paciente-específico para el desarrollo de PE se puede predecir mediante la combinación de factores:

- ✓ Historia materna, que incluyen el grupo étnico, el índice de masa corporal y la historia familiar de PE
- ✓ Medición de la tensión arterial media
- ✓ Dosaje en suero de PAPPA-a
- ✓ y las siguientes mediciones ecográficas a las 11-13.6 semanas:

### **Doppler de arterias uterinas:** <sup>19</sup>

La forma de onda de la velocidad de flujo permanece con valores de resistencia elevados y persistencia del Notch o Muesca protodiastólico. (Patológico).

Lo cual nos llevaría a una mayor vigilancia del embarazo o instauración de medidas de prevención.

*El screening mediante Doppler de arterias uterinas podría identificar un 90% de mujeres que desarrollarán PE precoz (antes de las 34 semanas) y un 45% de pacientes que desarrollarán PE tardía (>34 semanas), con una tasa de falsos positivos del 5%. <sup>19</sup>*

### **Agradecimientos:**

Los autores expresan su agradecimiento a la Dra Andrea Faganello, de la División Obstetricia/ Diagnóstico Prenatal y al Dr Fernando López D'Amato de la División Urgencias de la Maternidad Sardá, por sus aportes a la revisión final de este documento.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Fretts RC, Schmittiel J, Mc Lean FH, et al. Effect of advanced age on fertility and pregnancy in woman. UpToDate, Wolters Kluwer Health- 2013-03-29. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/effect-of-advanced-age-on-fertility-and-pregnancy-in-woman>.
2. Fretts RC. Management of infertility and pregnancy in woman of advanced age. UpToDate, Wolters Kluwer Health- 2012-12-03. Disponible en: <http://www.uptodate.com/content/manegment-of-infertility-and-pregnancy-in-woman-of-advanced-age>.
3. Andina E, Larguía M, Di Marco I. Comentario a las estadísticas Sardá 2010. Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá 2012, 31 (1), 25-40.
4. Valls Hernandez M, Safora Enriquez O, Rodriguez A, Lopez Rivas J. Behaviour of pregnancy in over 40 years-old females. Rev Cubana ObstetGinecol v.35 n.1 Ciudad de la Habana ene.-mar. 2009.
5. Lampinen R, Vehviläinen-Julkunen K, Kankkunen P. Una mirada de género al embarazo después de los 35 años: experiencias de mujeres atendidas por la red de salud de Bogotá D.C. Abrir Nursing J. 2009; 3: 33-38.
6. Carolan M, Frankowska D. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome: A review of the evidence. Midwifery (2010), doi:10.1016/j.midw.2010.07.006. Disponible en: <https://www.elsevier.com/midw>
7. Aghamohammadi A, Nooritajer M. Maternal age as a risk factor for pregnancy outcomes: Maternal, fetal and neonatal complications. African Journal of Pharmacy and Pharmacology Vol. 5(2),pp. 264-269, February 2011. Disponible en: <https://www.academicjournals.org/ajpp>

8. Prysak M, Lorenz RP, Kisly A. Pregnancy outcomes in nulliparous women 35 years older. *ObstetGynecol*, 1995 Jan; 85 (1): 65-70.
9. Ziadeh SM. Maternal and perinatal outcome in nulliparous women aged 35 and older. *Gynecol Obstet Invest*. 2002; 54 (1):6-10.
10. Caughey AB, Musci TJ, Belluomini J, Main D, Otto C, Goldberg J. Nuchal translucency screening: how do women actually utilize the result? *PrenatDiagn*. 2007 Feb; 27(2):119-23.
11. Czeizel A. Maternal mortality, fetal death, congenital anomalies and infant mortality at an advanced maternal age. *Maturitas* 1988; Suppl 1:73-81.
12. Palomaki GE, Lee JE, Canick JA, McDowell GA, Donnenfeld AE; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Technical standards and guidelines: prenatal screening for Down syndrome that includes first-trimester biochemistry and/or ultrasound measurements. *Genet Med*. 2009 Sep;11(9):669-81. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181ad5246 . Erratum in: *Genet Med*.2009 Dec; 11(12):873.
13. Gagnon A, Wilson RD, Allen VM, Audibert F, Blight C, Brock JA, Désilets VA, Johnson JA, Langlois S, Murphy-Kaulbeck L, Wyatt P. Evaluation of prenatally diagnosed structural congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009 Sep; 31(9):875-81, 882-9.
14. Akkerman D, Cleland L, Croft G, Eskuchen K, Heim C, Levine A, Setterlund L, Stark C, Vickers J, Westby E. Routine Prenatal Care. Institute for Clinical Systems Improvement. Updated July 2012. Disponible en: [https://www.icsi.org/\\_asset/13n9y4/PrenatalInteractive0712.pdf](https://www.icsi.org/_asset/13n9y4/PrenatalInteractive0712.pdf)
15. ACOG. Folleto de Educación AP060 – Retrasar la maternidad. Disponible en: [www.womenshealthsection.com/content/print.php3?title=obsm005...](http://www.womenshealthsection.com/content/print.php3?title=obsm005...)
16. Audibert F, Gagnon A. Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies. SOGC Clinical Practice Guideline. N° 187, February 2007. *J Obstetric Gyneacol Can* 2007; 29(2)146-161.
17. Nicolaidis K, Falcon O, Nicolaidis KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, et al. La ecografía de las 11-13.6 semanas. Fetal Medicine Foundation. 2004. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304:867–9.

18. Sonek JD, Glover M, Zhou M, Nicolaidis KH. First trimester ultrasound screening: An Update. Review Article. Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, April-June 2010; 4(2):97-116.
19. Dezereca PV, Sepúlveda W, Schnapp C. Screening en el primer trimestre de la gestación. Rev. Med. Clin. CONDES – 2008;19(3)165–176.
20. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaidis KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11–14-week scan. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 23:218–23.
21. Valenti E, Grandi C, Barral R, Pensotti A, Gago A. Influencia de la edad materna avanzada y la edad gestacional sobre la muerte fetal: análisis por tablas de vida. Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá 2007, 26(4), 159-168.
22. Hoffman C, Jeffers S, Carter J et al. Pregnancy at or beyond age 40 years is associated with an increased risk of fetal death and other adverse outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2007 May;196 (5):e11-3
23. Donnelly J, D'Alton M. Pulmonary embolus in pregnancy. Semin Perinatol 37 (2013): 225 – 233
24. RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. REDUCING THE RISK OF THROMBOSIS AND EMBOLISM DURING PREGNANCY AND THE PUERPERIUM. Green-top Guideline No. 37a. November 2009. Disponible en:  
<https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg37areducinriskthrombosis.pdf>
25. Bowman Z. Thromboprophylaxis in Pregnancy. Contemporary Ob/Gyn. Jun 01, 2012. Disponible en:  
<http://contemporaryobgyn.modernmedicine.com/contemporary-obgyn/news/clinical/clinicalpharmacology/thromboprophylaxispregnancy?id=&pageID=1&sk=&date=>
26. Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, et al. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 2007;197:457.e1-457.e21.
27. Valenti E, Latorra C, et al. Obstetric Outcomes at Advanced Maternal Age. Journal of Gynecology and Obstetrics. Vol 2, No 1, 2014, pp7-11