

# SIMPOSIO FERTILIZACIÓN ASISTIDA EN MUJERES DE EDAD AVANZADA

1. Médico ginecoobstetra. Profesor principal Facultad de Medicina Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Presidente Comité Posgrado Ginecología y Obstetricia UNMSM. Ex presidente Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología (SPOG). Ex Presidente Sociedad Peruana Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología (SPUOG). Ex Director General Hospital Nacional Docente Madre-Niño San Bartolomé. ORCID 0000-0003-4597-1049

Conflicto de interés: Ninguno

Financiamiento: Autofinanciado

Recibido: 1 octubre 2023

Aceptado: 5 octubre 2023

Publicación en línea: 18 octubre 2023

Correspondencia:

Santiago A. Cabrera Ramos

✉ drcabrera@hotmail.com

Citar como: Cabrera Ramos SG. Complicaciones obstétricas y edad materna avanzada. Rev peru ginecol obstet. 2023;69(3). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v69i2553>

## Complicaciones obstétricas y edad materna avanzada Obstetric complications and advanced maternal age

Santiago G. Cabrera Ramos<sup>1</sup>

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v69i2553>

### RESUMEN

La edad materna avanzada guarda relación directamente proporcional con el riesgo de complicaciones obstétricas y no obstétricas durante la gestación, tanto para la gestante como para el feto. Esto es particularmente importante debido a que a las tasas de fecundidad de las mujeres de mayor edad han aumentado. En Estados Unidos, el 10% del primer nacimiento y el 20% de todos los nacimientos ocurren en mujeres con 35 años o más. Históricamente la edad materna avanzada se ha definido como una edad mayor o igual a 35 años, punto de corte que sustentado en la disminución de la fecundidad y el mayor riesgo de anomalías genéticas en la descendencia de las mujeres mayores a esta edad. Sin embargo, los efectos relacionados al aumento de edad son continuos y el riesgo es mayor mientras mayor sea la edad al momento de la concepción más que como efecto de pasar el umbral de los 35 años. Diferentes investigaciones han mostrado que las gestantes añosas tienen mayor riesgo de complicaciones tempranas de la gestación como aborto espontáneo, embarazo ectópico, anomalías cromosómicas y malformaciones congénitas, así como, preeclampsia, diabetes gestacional, patología placentaria, parto pretérmino, peso bajo al nacer, mortalidad perinatal, embarazo múltiple, parto distócico, parto por cesárea y mortalidad materna. En este artículo se revisa publicaciones recientes sobre el tema y se incluye estadística de un importante hospital de Lima, Perú, y de la Encuesta Nacional de Demografía y Salud Familiar - ENDES 2022.

**Palabras clave.** Edad materna, Diabetes mellitus, Preeclampsia, Mortalidad materna, Mortalidad perinatal, Cesárea

### ABSTRACT

Advanced maternal age is directly proportional to the risk of obstetric and non-obstetric complications during gestation, both for the pregnant woman and the fetus. This is particularly important because the fertility rates of older women have increased. In the US, 10% of first births and 20% of all births occur to women 35 years of age or older. Historically, advanced maternal age has been defined as an age greater than or equal to 35 years, a cutoff point that is supported by declining fertility and the increased risk of genetic abnormalities in the offspring of women older than this age. However, the effects related to increasing age are continuous and the risk is greater the older the age at conception rather than as an effect of passing the 35 years threshold. Research has shown that older pregnant women are at increased risk of early pregnancy complications such as miscarriage, ectopic pregnancy, chromosomal abnormalities and congenital malformations, as well as, preeclampsia, gestational diabetes, placental pathology, preterm delivery, low birth weight, perinatal mortality, multiple pregnancy, dystocic delivery, cesarean delivery and maternal mortality. This article reviews recent publications on the subject and includes statistics from a major hospital in Lima, Peru, and from the National Demographic and Family Health Survey - ENDES, 2022.

**Key words:** Maternal age, Diabetes mellitus, Preeclampsia, Maternal mortality, Perinatal mortality, Cesarean delivery

### INTRODUCCIÓN

La edad materna avanzada tiene una relación inversamente proporcional con la fecundidad, especialmente a partir de los 30 años, y directamente proporcional con el riesgo de complicaciones obstétricas y no obstétricas durante la gestación, tanto para la gestante como para el feto<sup>(1,2)</sup>. A pesar de ello, la evidencia señala que la mayor parte de gestantes mayores de 40 a 50 años<sup>(3,4)</sup> tienen resultados favorables y son capaces de afrontar el estrés físico y emocional relacionados a la gestación y la crianza de su descendencia<sup>(5)</sup>.



A pesar del descenso global de las tasas de fecundidad en la mayoría de los grupos de edad, las tasas en las mujeres de mayor edad han aumentado<sup>(6)</sup>. En Estados Unidos, aproximadamente 1 de cada 10 de los primeros nacimientos y 1 de cada 5 de todos los nacimientos ocurren en mujeres con 35 años o más<sup>(7)</sup>. Asimismo, la edad promedio de la madre al nacimiento del primer hijo se ha incrementado en la mayoría de países en los últimos años y varía según las latitudes: 27,1 años en Estados Unidos, 29,6 años en Canadá, 28 años en muchos países de Europa<sup>(8)</sup> y 22,2 años en el Perú<sup>(9)</sup>.

Estas cifras respaldan la importancia de reconocer el riesgo de complicaciones en los embarazos en las etapas posteriores de la edad reproductiva. La presente revisión tiene como objetivo proporcionar información actualizada sobre las complicaciones obstétricas en gestantes con edad materna avanzada, para así detectarlas, entenderlas y tratarlas a tiempo.

## DEFINICIÓN

Históricamente, la edad materna avanzada ha sido definida como una edad mayor o igual a 35 años para la fecha estimada de parto. La selección de este punto de corte se sustentó en la disminución de la fertilidad y la inquietud por el mayor riesgo de anomalías genéticas identificadas a finales del siglo pasado en la descendencia de mujeres mayores a esta edad<sup>(10)</sup>. La evidencia de mayor nivel, como el estudio FASTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk)<sup>(11)</sup> y el estudio NBDPS (National Birth Defects Prevention Study)<sup>(12)</sup>, ha demostrado una asociación significativa de las anomalías cromosómicas y posibles malformaciones congénitas en la descendencia de mujeres de 35 años o más.

Sin embargo, los efectos relacionados al aumento de la edad parecen ser continuos, de modo que el riesgo es mayor mientras mayor sea la edad al momento de la concepción, más que como un efecto de umbral al pasar la edad en cuestión<sup>(12,13)</sup>. Aún no existe una definición universal de edad materna reproductiva avanzada en las mujeres, de tal forma que el umbral de 35 años usado en la mayoría de los estudios es arbitrario<sup>(14)</sup>.

Asimismo, las investigaciones que evalúan el efecto de ciertas condiciones médicas crónicas

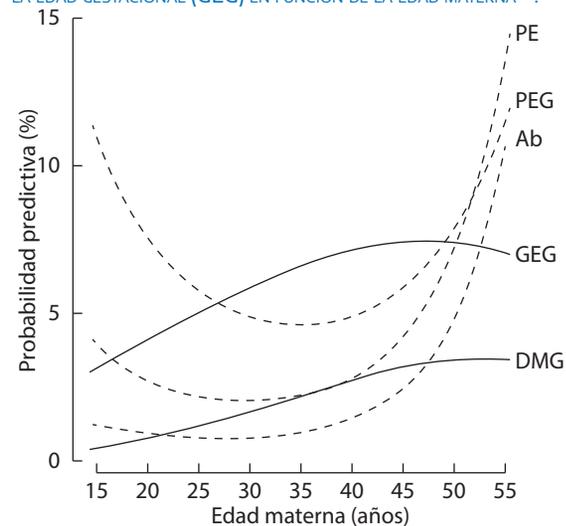
como la diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad que pueden exacerbar la morbilidad relacionada a la gestación, parecen mostrar un riesgo creciente a medida que aumenta la edad en el momento del embarazo<sup>(15-18)</sup>. Por lo tanto, reconociendo la posibilidad de un riesgo progresivo relacionado con la edad, las investigaciones más recientes suelen estatificar la edad de las gestantes a partir de los 35 años en incrementos por quinquenios: 35 a 39 años, 40 a 44 años, 45 a 49 años y 50 años a más<sup>(14)</sup>.

## COMPLICACIONES TEMPRANAS DEL EMBARAZO

Las complicaciones asociadas a la edad materna avanzada son las mismas que pueden ocurrir en mujeres más jóvenes, pero el riesgo se incrementa con la edad. Entre las complicaciones tempranas destacan el aborto espontáneo, embarazo ectópico, anomalías cromosómicas y malformaciones congénitas.

Las gestantes de mayor edad experimentan una mayor tasa de abortos espontáneos (figura 1), siendo la edad mayor a 35 años el factor de riesgo más importante por su fuerte asociación con anomalías cromosómicas fetales<sup>(19-21)</sup>. Estas pérdidas pueden ser trisómicas o euploides y se deben principalmente a la disminución de la calidad de los ovocitos, así como a los cambios en la función uterina y hormonal. En un estudio de cohorte prospectivo en más de 421 mil embarazos, se encontró que el riesgo de aborto espon-

FIGURA 1. PROBABILIDAD PREDICTIVA DE ABORTO ESPONTÁNEO (Ab), PREECLAMPSIA (PE), FETO PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG), DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG) Y FETO GRANDE PARA LA EDAD GESTACIONAL (GEG) EN FUNCIÓN DE LA EDAD MATERNA<sup>(21)</sup>.





táneo fue del 10% en personas de 25 a 29 años, además el riesgo aumentó considerablemente después de los 30 años y alcanzó un máximo de 53% en mujeres de 45 años o más. La mayoría de los casos ocurre entre las 6 y 14 semanas de gestación<sup>(19)</sup>.

El riesgo de un eventual aborto espontáneo en mujeres de edad avanzada es significativo incluso tras demostrar actividad cardíaca fetal mediante ecografía transvaginal<sup>(22,23)</sup>. Esto se puso de manifiesto en un estudio de más de 148 mil embarazos obtenidos con tecnologías de reproducción asistida, en el que la tasa de abortos espontáneos tras mostrar actividad cardíaca fetal a las 7 semanas, según la edad materna fue 9,9% en menores de 33 años, 11,4% a los 33 a 34 años, 13,7% a los 35 a 37 años, 19,8% a los 38 a 40 años, 29,9% a los 41 a 42 años y 36,6% en mayores de 42 años<sup>(23)</sup>. La presencia de actividad cardíaca fetal muestra que el aumento de la tasa de pérdida de embarazos no se limitó a las gestaciones no evolutivas.

Por otro lado, el embarazo ectópico también se relaciona con la edad materna. La edad materna de 35 años o más se asocia a 4 a 8 más riesgo de embarazo ectópico en comparación con mujeres más jóvenes<sup>(20,24)</sup> (tabla 1). Esta alta incidencia en mujeres de mayor edad puede ser un reflejo de factores de riesgo acumulativos a lo largo del tiempo. Adicionalmente, la mortalidad por embarazo ectópico está muy influenciada tanto por la edad materna avanzada como por las desigualdades raciales<sup>(25)</sup>.

El análisis del cariotipo de abortos espontáneos, interrupciones de embarazos, amniocentesis y recién nacidos vivos y muertos muestra un aumento constante en el riesgo de aneuploidía a medida que la mujer envejece<sup>(10,14,26)</sup> (tabla 2).

Los errores relacionados con la edad parecen aumentar el riesgo a que la no disyunción dé lugar a productos cromosómicos desiguales al

TABLA 1. PORCENTAJES DE COMPLICACIONES EN LA CONCEPCIÓN SEGÚN LA EDAD MATERNA.

Edad materna	Aborto espontáneo* (%)	Embarazo ectópico (%)	Mortalidad neonatal (tasa / 1000)
12 a 19	13,3	2,0	5,0
20 a 24	11,1	1,5	4,2
25 a 29	11,9	1,6	4,0
30 a 34	15,0	2,8	4,4
35 a 39	24,6	4,0	5,0
40 a 44	51,0	5,8	6,7
>= 45	93,4	7,0	8,2

\*El total de abortos espontáneos se estimó utilizando el supuesto que solo el 80% de las mujeres con abortos en embarazos reconocidos fueron hospitalizadas<sup>(20)</sup>.

finalizar la división. Estos errores relacionados con la edad pueden estar asociados con el estrés oxidativo acumulativo, el agotamiento del número de ovocitos normales y el acortamiento de los telómeros de los ovocitos<sup>(27,28)</sup>.

Teóricamente, la selección previa a la implantación de embriones normales, tanto cromosómica como morfológica, podría aumentar las posibilidades de una implantación exitosa y de un embarazo continuo, así como evitar nacimientos cromosómicamente anormales. A pesar del elevado número de embriones aneuploides excluidos de la transferencia mediante este procedimiento, los datos de ensayos aleatorios y controlados han mostrado que la selección previa a la implantación no mejora la tasa de implantación ni la tasa de nacidos vivos, pero disminuye las tasas de gestación múltiple<sup>(29-31)</sup>.

Asimismo, el riesgo de anomalías congénitas parece aumentar con la edad materna. Históricamente, el aumento de las anomalías congénitas con el avance de la edad materna se ha atribuido al aumento de aneuploidías y a la asociación de fetos aneuploides con anomalías estructurales<sup>(13,32)</sup>. Sin embargo, varios estudios han sugerido que el riesgo de anomalías no cromosómicas también aumenta a medida que las mujeres envejecen. En particular, las anomalías cardíacas

TABLA 2. ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN GESTACIONES DE ACUERDO A LA EDAD MATERNA\* <sup>(14)</sup>.

Edad materna	Trisomía 21	Trisomía 18	Trisomía 13	Aneuploidía sexual (45X0, XXX, XXY)	Todas las alteraciones cromosómicas
20	1:1,250	1:5,000	1:10,000	1:294	1:122
25	1:1,000	1:5,000	1:10,000	1:294	1:119
30	1:714	1:2,500	1:5,000	1:294	1:110
35	1:294	1:1,111	1:2,500	1:285	1:84
40	1:86	1:333	1:714	1:196	1:40

\*No todas las alteraciones cromosómicas aumentan con la edad materna.



parecen aumentar con la edad materna, independientemente de la aneuploidía<sup>(33)</sup>.

El estudio NBDPS es un estudio de casos y controles que incluyó a más de 20 mil lactantes como casos y 8 mil controles, y excluyó las anomalías cromosómicas. En comparación con el grupo de mujeres de 25 a 29 años, los hijos de mujeres de 40 años o más tenían un mayor riesgo significativo de sufrir varios tipos de defectos cardíacos (OR = 2,9), así como de atresia esofágica (OR = 2,9), hipospadias (OR = 2,0) y craneosinostosis (OR = 1,6)<sup>(12)</sup>.

Otros estudios observacionales han concluido que el riesgo de algunas anomalías congénitas no cromosómicas, como anomalías cardíacas, pie equinovaro, hernia diafragmática, entre otras, aumentaba a medida que avanzaba la edad materna<sup>(34)</sup>. Sin embargo, estos resultados no han sido consistentes<sup>(12,35,36)</sup>, posiblemente por las diferencias entre los diseños metodológicos, las definiciones de caso y los posibles factores de confusión.

### COMPLICACIONES TARDÍAS DEL EMBARAZO

Entre las complicaciones tardías resaltan la preeclampsia, diabetes gestacional, patología placentaria, morbilidad (parto pretérmino y peso bajo al nacer) y mortalidad perinatal (muerte fetal y neonatal), embarazo múltiple, parto distócico, parto por cesárea y mortalidad materna.

Algunas complicaciones obstétricas en mujeres mayores parecen estar relacionadas únicamente con el proceso de envejecimiento, mientras otras lo están en gran medida con factores coexistentes como gestación múltiple, multiparidad y comorbilidades médicas crónicas, factores que son menos probables que se observen en mujeres más jóvenes. Ambos elementos pueden contribuir al aumento de la morbilidad materna relacionada con el embarazo.

En un estudio de cohorte retrospectivo de más 800 mil nacimientos únicos, las mujeres de 40 años o más tenían 8 veces más riesgo de embolia de líquido amniótico y 3 veces más riesgo de *shock* obstétrico en comparación con las mujeres de 25 a 29 años<sup>(37)</sup>. De la misma manera, otro estudio de cohorte retrospectivo en casi 37 millones de partos encontró que las mujeres entre 45 a 54 años tenían casi 3,5 veces más riesgo de

morbilidad materna grave en comparación con mujeres de 25 a 29 años, y tenían las tasas más altas de parto por cesárea, preeclampsia, hemorragia posparto, diabetes gestacional, trombosis e histerectomía tras el análisis ajustado<sup>(38)</sup> (figura 2).

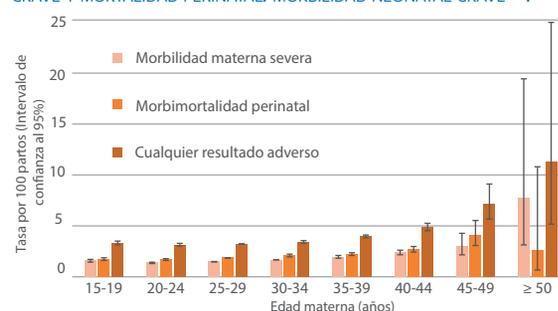
El intervalo intergenésico corto parece aumentar aún más el riesgo de eventos maternos adversos en las mujeres mayores. En un estudio de cohorte de más de 148 mil embarazos, el riesgo de morbilidad grave y mortalidad materna aumentó en mujeres de 35 años o más que tuvieron intervalos intergenésicos de 6 meses en comparación con intervalos de 18 meses, pero no en mujeres de 20 a 34 años con los mismos intervalos de tiempo<sup>(39)</sup>.

Por otro lado, la prevalencia de enfermedades médicas y quirúrgicas como neoplasias, enfermedades cardiovasculares, renales y autoinmunes, así también la obesidad, aumentan con la edad. Por esta razón, las mujeres de 35 años o más experimentan tasas entre 2 y 3 veces más altas de hospitalización, parto por cesárea y complicaciones relacionadas con el embarazo, que sus contrapartes más jóvenes<sup>(13,40,41)</sup>. Asimismo, el tabaquismo se ha asociado con una mayor morbilidad perinatal y muerte fetal en todos los grupos de edad; el riesgo es particularmente alto en las fumadoras de mayor edad<sup>(42,43)</sup>.

Las dos patologías médicas más frecuentes que complican el embarazo son la hipertensión arterial (preexistente y relacionada con el embarazo) y la diabetes mellitus (pregestacional y gestacional). Ambas condiciones aumentan en las mujeres mayores, especialmente en aquellas con sobrepeso y obesidad.

La hipertensión arterial es la patología médica más frecuente encontrada durante el embarazo

FIGURA 2. TASAS ESPECÍFICAS POR EDAD DE MORBILIDAD MATERNA GRAVE Y MORTALIDAD PERINATAL/MORBILIDAD NEONATAL GRAVE<sup>(37)</sup>.





y es particularmente común en mujeres mayores. La probabilidad de ser diagnosticada con hipertensión crónica es 2 a 4 veces mayor en mujeres de 35 años o más en comparación con mujeres de 30 a 34 años<sup>(17,41)</sup>. La incidencia de preeclampsia en la población obstétrica general es del 3 a 4%. No obstante, esto aumenta de 5 a 10% en mujeres mayores de 40 años y llega hasta el 35% en mujeres mayores de 50 años<sup>(44,45)</sup> (figura 1). A pesar de este ascenso con la edad de la incidencia, la morbilidad materna y fetal relacionadas con los trastornos hipertensivos durante el embarazo pueden ser reducidas a través del seguimiento cuidadoso y la intervención oportuna, a expensas de un aumento de partos pretérminos, recién nacidos pequeños para la edad gestacional y de partos por cesárea<sup>(14)</sup>.

Así también, la prevalencia de diabetes mellitus aumenta con la edad materna. Las tasas de diabetes mellitus preexistente y diabetes gestacional aumentan de 3 a 6 veces en mujeres de 40 años o más en comparación con mujeres de 20 a 29 años<sup>(13,44-46)</sup>. La incidencia de diabetes gestacional en la población obstétrica general es del 3%, aumentando de 7 a 12% en mujeres mayores de 40 años y alcanzando el 20% en mujeres mayores de 50 años<sup>(44,45)</sup> (figura 1). Además, la diabetes preexistente se asocia con mayores riesgos de anomalías congénitas y morbilidad perinatal, mientras que la principal complicación de la diabetes gestacional es la macrosomía y sus secuelas<sup>(47)</sup>.

El Hospital Nacional Docente Madre-Niño San Bartolomé de Lima, Perú, es un hospital nivel III que recibe pacientes de referencia a nivel nacional. De un total de 4,872 partos, se observa que las mujeres de 20 a 24 años tuvieron diabetes en 2,5% frente al 17,3% en mujeres mayores de 45 años. Así mismo, el porcentaje de hemorragias por atonía uterina aumentó de 7,8% en mujeres de 20 a 24 años al 26% en las mayores de 45 años (figura 3).

En la Encuesta Nacional de Demografía y Salud Familiar del Perú (ENDES 2022) se observa que hay un incremento de las hemorragias por grupo etario (figura 4).

La patología placentaria, como desprendimiento de placenta y placenta previa, es mayor entre las mujeres mayores<sup>(48)</sup>. La multiparidad representa exceso de riesgo de ambos trastornos. No existe una correlación significativa entre la edad materna y el desprendimiento cuando se tienen en cuenta la paridad y la hipertensión. Por el contrario, la edad y la paridad parecen ser factores de riesgo independientes de placenta previa. Las mujeres nulíparas de 40 años o más tienen 10 veces más riesgo de placenta previa, en comparación con las mujeres nulíparas de 20 a 29 años, aunque el riesgo absoluto es pequeño (0,25 y 0,03%, respectivamente)<sup>(49)</sup>.

La edad materna avanzada se asocia al aumento de la tasa de peso bajo al nacer y de parto

FIGURA 3. COMPLICACIONES DE LA GESTACIÓN SEGÚN EDAD - HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO "SAN BARTOLOMÉ", 2022.

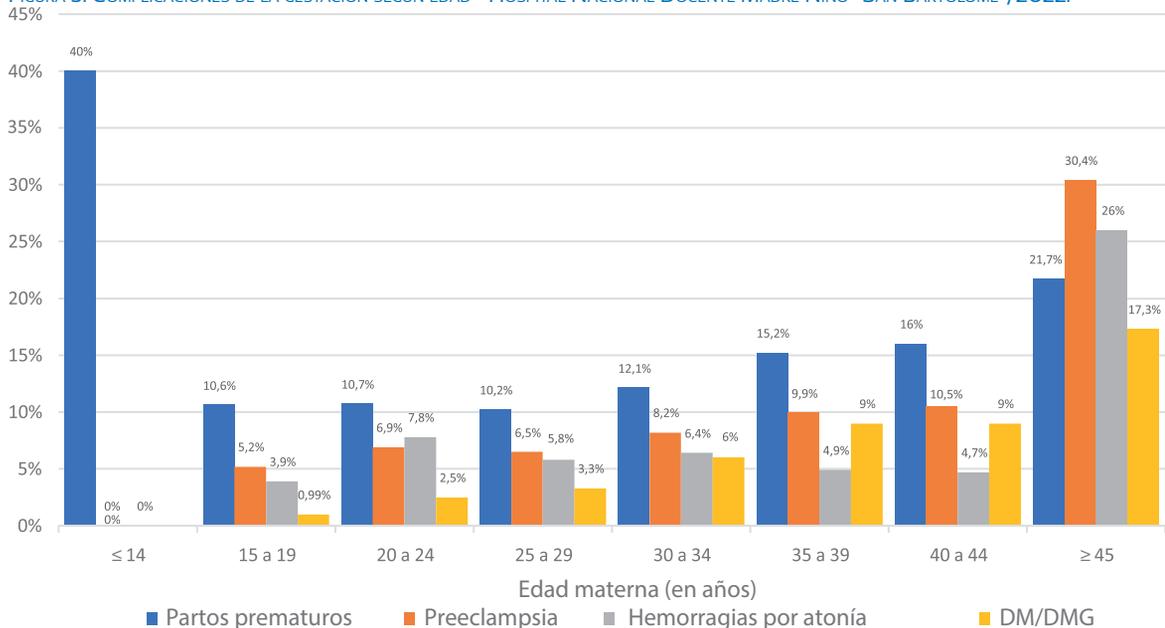
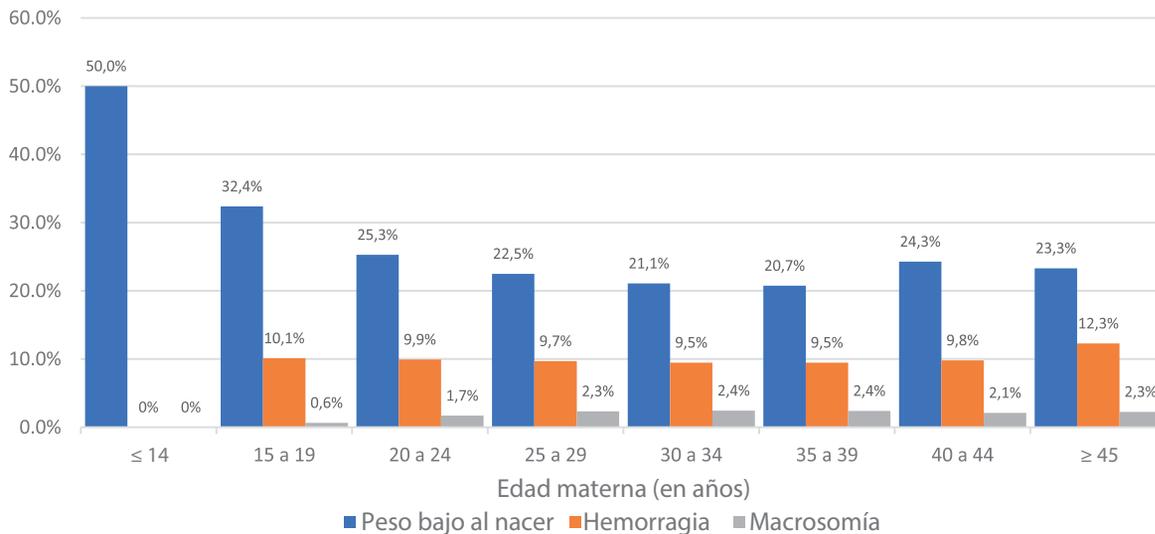




FIGURA 4. COMPLICACIONES DE LA GESTACIÓN SEGÚN EDAD - ENCUESTA DEMOGRÁFICA Y DE SALUD FAMILIAR (ENDES), 2017 – 2022.



pretérmino en los últimos años<sup>(4,13,50-52)</sup> (figura 1). En un estudio de cohorte prospectivo en más de 170 mil mujeres nulíparas sanas se observó que la edad de 35 a 40 años se relacionó significativamente con peso bajo al nacer (OR = 1,9), parto pretérmino (OR = 1,7) y pequeño para la edad gestacional (OR = 1,7), en comparación con la edad de 20 a 24 años<sup>(53)</sup>. Otro estudio prospectivo en más de 32 mil mujeres de 40 años o más confirmó el mayor riesgo de parto pretérmino en mujeres mayores, tras evidenciar parto pretérmino menor a 32 semanas en 1,01, 1,80 y 2,24% en mujeres de 20 a 29, 40 a 44 y 45 años o más, respectivamente<sup>(54)</sup>.

En la Encuesta Nacional de Demografía y Salud Familiar del Perú (ENDES 2022) no se observa un aumento significativo de peso bajo al nacer según grupo etario (figura 4).

En el Hospital San Bartolomé de Lima, Perú, de un total de 4,872 partos durante el año 2022, las gestantes de 20 a 24 años tuvieron 10,7% de partos prematuros frente a 21,7% en las mujeres mayores de 45 años (figura 3).

A pesar que las madres mayores tienen más riesgo de parto pretérmino, sus recién nacidos prematuros no tienen mayor riesgo de morbilidad, en comparación con los recién nacidos prematuros de mujeres más jóvenes. Esto se ilustró en un estudio de cohorte de más de 12 mil recién nacidos menores a 33 semanas de gestación admitidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales, donde se observó una tendencia de tasas más altas de supervivencia neonatal sin

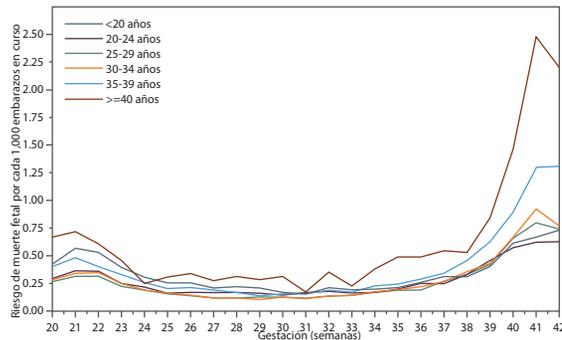
morbilidad con el aumento de la edad materna (OR = 1,047, IC 95%: 1,001 a 1,095)<sup>(55)</sup>.

En cuanto a las muertes fetales en el mundo, las mujeres de 35 años o más tienen un riesgo significativamente mayor de muerte fetal en comparación con las mujeres más jóvenes. Una revisión sistemática de casi 100 estudios estimó que la edad materna mayor de 35 años se asoció con un aumento del 65% del riesgo de muerte fetal en comparación con mujeres más jóvenes. Además, estimó que el riesgo continúa aumentando al incrementar la edad materna, siendo el doble en las mayores de 40 años<sup>(56)</sup>.

El exceso de mortalidad perinatal que experimentan las mujeres mayores se debe en gran medida a muertes fetales no anómalas, las cuales a menudo son inexplicables incluso después de controlar factores de riesgo como hipertensión, diabetes, hemorragia preparto, tabaquismo y gestación múltiple<sup>(54,57-59)</sup>. Un estudio de más de 5 millones de gestaciones únicas no anómalas halló que el riesgo de muerte fetal entre las semanas 37 y 41 para mujeres primíparas aumentaba significativamente con la edad materna. El riesgo de muerte fetal para mujeres menores de 35 años, de 35 a 39 años y mayores de 40 años fue de 3,73, 6,41 y 8,65 por 1 000 embarazos en curso, respectivamente. El mayor riesgo de muerte fetal con la edad persistió después de tener en cuenta las comorbilidades médicas. Este riesgo fue más evidente después de las 37 semanas de gestación y aumentó drásticamente a las 40 semanas de gestación, lo que sugiere que las mujeres mayores llegan al 'término' del embarazo antes que las mujeres más jóvenes<sup>(60)</sup> (figura 5).



FIGURA 5. RIESGO DE MUERTE FETAL EN NACIMIENTOS ÚNICOS SIN ANOMALÍAS CONGÉNITAS POR EDAD MATERNA Y EDAD GESTACIONAL<sup>(60)</sup>.



El riesgo de muerte fetal en cada semana de gestación se estimó dividiendo el número de muertes fetales que ocurrieron durante esa semana por el número de embarazos en curso al comienzo de esa semana menos la mitad de los nacidos vivos en esa semana. En contraste con el mayor riesgo de muerte fetal a medida que aumenta la edad materna, el riesgo de muerte neonatal entre los recién nacidos prematuros es menor que en los bebés prematuros de mujeres más jóvenes. En el estudio de cohorte poblacional de recién nacidos menores a 33 semanas de gestación admitidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), la mortalidad neonatal disminuyó progresivamente con el aumento de la edad materna (OR = 0,922, IC 95%: 0,855 a 0,955)<sup>(65)</sup>. Esto puede deberse a diferencias en los factores subyacentes, como un mayor uso de esteroides prenatales y parto por cesárea en las mujeres mayores.

La edad avanzada se asocia con una mayor prevalencia de embarazos gemelares, lo que se relaciona con mayor riesgo de gemelos concebidos naturalmente y mayor uso de tecnologías de reproducción asistida. Paradójicamente, a diferencia de los embarazos únicos, el resultado de los embarazos múltiples en mujeres mayores es tan bueno o mejor que el resultado en mujeres más jóvenes<sup>(61)</sup>.

La edad gestacional óptima para el parto en mujeres de edad avanzada no está clara. El riesgo de muerte fetal aumenta con el aumento de la edad materna, de modo que las gestantes de 40 años o más tienen el mismo riesgo de muerte fetal a las 39 semanas de gestación que las pacientes de veintitantos años a las 41 semanas de gestación<sup>(62,63)</sup>. Si bien algunos datos respaldan el parto en la semana 39 de gestación, ello no se ha asociado con aumento del riesgo de parto por cesárea y parece tener un impacto neutral en el pronóstico<sup>(64-66)</sup>.

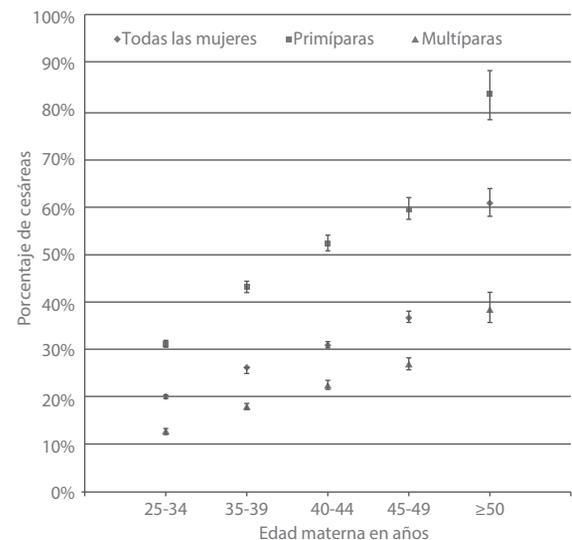
Los estudios informan consistentemente que las mujeres de 35 años o más tienen más probabilidades que las mujeres más jóvenes de experimentar distocia en el parto<sup>(67)</sup> y un parto por cesárea<sup>(46,68,69)</sup>. En un estudio de cohorte de más de 78 mil nacimientos únicos, la proporción de mujeres sometidas a un parto por cesárea primaria aumentó con la edad, tanto para las primíparas como para las múltiparas. Por años de edad, la tasa de parto por cesárea primaria fue del 20% para mujeres de 25 a 34 años, 26% para mujeres de 35 a 39 años, 31% para mujeres de 40 a 44 años, 36% para mujeres de 45 a 49 años y 61% para mujeres de 50 años o más<sup>(69)</sup>. A modo de comparación, la tasa general de parto por cesárea primaria para nacimientos únicos en los Estados Unidos fue aproximadamente del 22% durante un período similar<sup>(70)</sup> (figura 6).

En el Perú, según la Encuesta ENDES 2022 de una muestra de 18,898 partos, el parto por cesárea representó el 34%, mientras que el porcentaje de partos vaginales fue de 66% (figura 7).

Y si clasificamos por grupo etario, la tasa de cesárea se incrementó de 26,9% en mujeres de 20 a 24 años al 41,0% en las de 40 a 44 años (figura 8).

En el Hospital San Bartolomé de Lima, Perú, de un total 4,872 partos en el año 2022, el 55,5% fueron partos vaginales y el 44,5% fueron por cesárea (Figura 9). Y si consideramos la tasa de cesáreas por grupo etario, observamos que en

FIGURA 6. PARTOS POR CESÁREA SEGÚN PARIDAD Y EDAD MATERNA<sup>(69)</sup>.





este hospital, las mujeres de 20 a 24 años tuvieron 35% de cesáreas, contrastando con el 82% en las mayores de 45 años (figura 10).

La razón de la alta tasa de partos quirúrgicos en mujeres mayores es controversial. Incluye una mayor prevalencia de complicaciones médicas, inducción del parto y malposición fetal o un umbral más bajo entre las pacientes y los médicos para realizar un parto por cesárea. Asimismo, la solicitud materna de parto por cesárea se está volviendo más común, particularmente entre las grávidas de mayor edad<sup>(71)</sup>.

Cuando se evalúan las indicaciones específicas para el parto por cesárea, las mujeres mayores parecen tener un mayor riesgo de que el trabajo de parto no avance normalmente. El aumento casi lineal en la relación entre la edad materna y la disfunción uterina es un efecto continuo a lo largo de los años fértiles<sup>(72,73)</sup>. Los estudios contemporáneos sobre el efecto de la edad en la duración de la primera etapa del parto no han encontrado hallazgos consistentes, mientras que la duración de la segunda etapa parece aumentar con la edad<sup>(74,75)</sup>. Sin embargo, a pesar del impacto de la edad en la función uterina, un metanálisis de cinco ensayos que incluyeron a más de 2,600 mujeres informó que la inducción

FIGURA 7. PORCENTAJE DE CESÁREAS SEGÚN LA EDAD MATERNA. TOTAL DE NACIDOS 18,898 Y CESÁREAS 6,447. ENCUESTA DEMOGRÁFICA Y DE SALUD FAMILIAR (ENDES), 2017-2022.

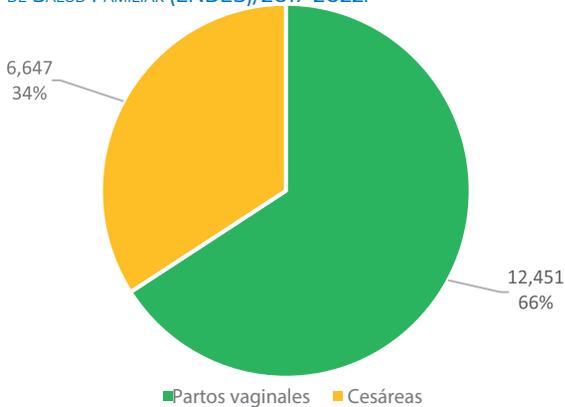


FIGURA 9. TIPO DE PARTO DE UN TOTAL DE 4,872 PARTOS. HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO "SAN BARTOLOMÉ" 2022.

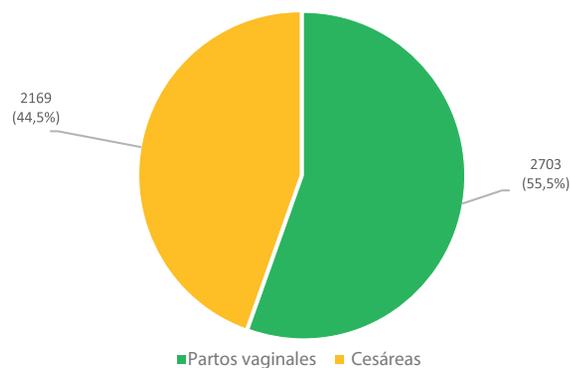


FIGURA 8. PORCENTAJE DE CESÁREAS SEGÚN LA EDAD MATERNA. TOTAL DE PARTOS 18,898 Y CESÁREAS 6,447. ENCUESTA DEMOGRÁFICA Y DE SALUD FAMILIAR (ENDES), 2017 – 2022.

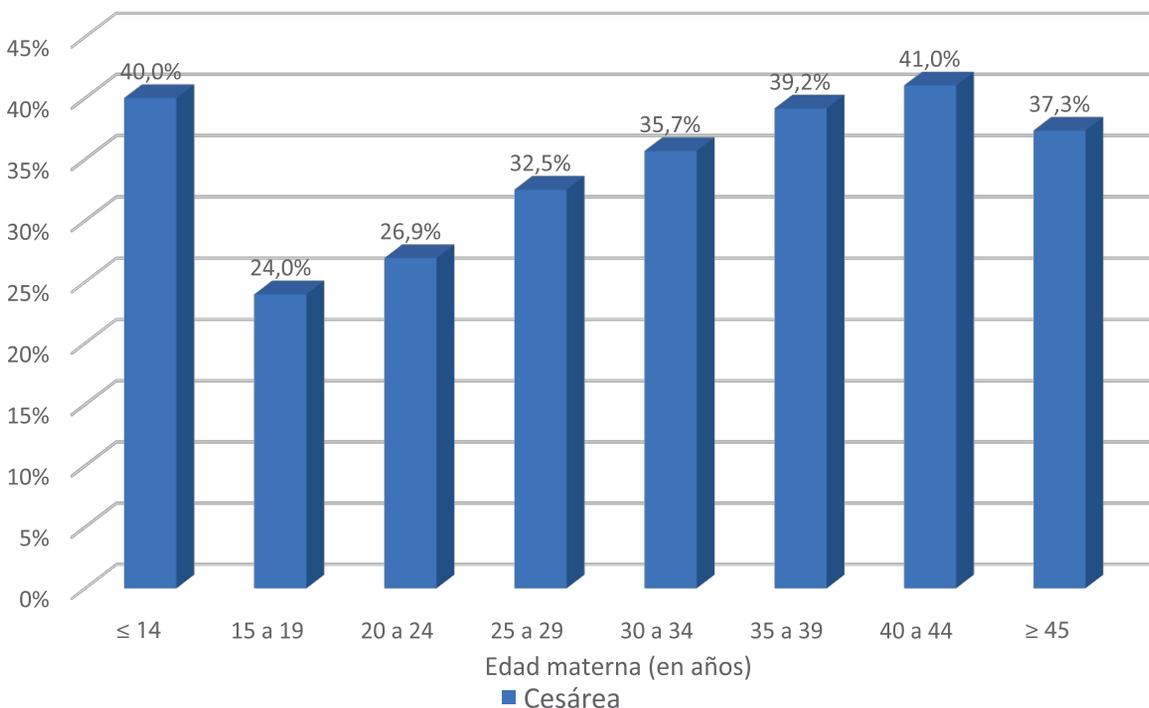
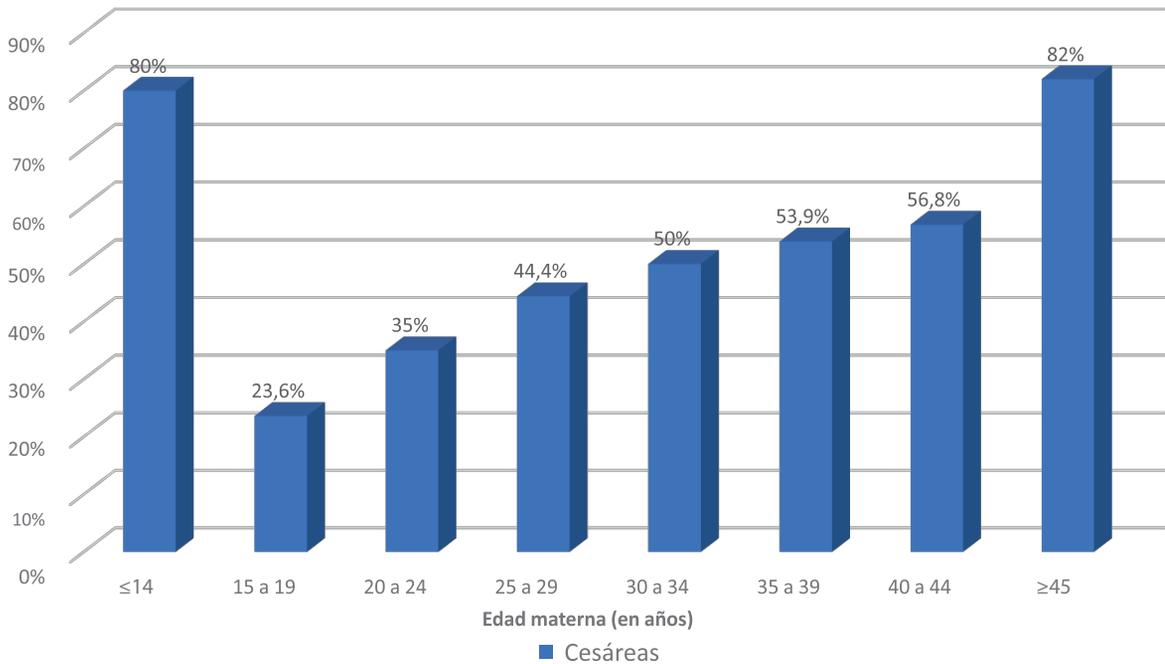




FIGURA 10. TASA DE CESÁREAS SEGÚN GRUPO ETARIO EN EL HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO "SAN BARTOLOMÉ" 2022.



del parto a término en mujeres de 35 años o más no aumentó la tasa de parto por cesárea en comparación con mujeres sometidas a manejo expectante<sup>(76)</sup>. Las mujeres mayores que se sujetan a una prueba de parto después de un parto por cesárea anterior parecen tener mayor riesgo de fracaso de la prueba y de rotura uterina<sup>(77)</sup>.

En cuanto a la mortalidad materna, las mujeres de 40 años o más tienen 6 veces más riesgo de muerte materna en comparación con las mujeres menores de 20 años<sup>(78)</sup>. Adicionalmente, en Estados Unidos existe una discrepancia adicional al evaluar estas cifras por raza, de forma que las mujeres afrodescendientes tienen 3 veces más probabilidades de morir durante el embarazo que las mujeres caucásicas. Las mujeres caucásicas de 40 años o más tienen una tasa de mortalidad relacionada con el embarazo de 51,5 por 100,000 nacidos vivos, mientras que las mujeres afrodescendientes de la misma edad tienen una tasa de 189,7 por 100,000<sup>(78)</sup>.

## CONCLUSIONES

Las mujeres con edad materna avanzada tienen un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales. Sin embargo, la definición de edad materna avanzada con el umbral histórico de 35 años o más ha llevado a investigaciones que, en muchos casos, dicotomizan la edad de las ges-

tantes entre menores de 35 años y 35 años o más. Como lo demuestran numerosos estudios observacionales, los riesgos relacionados con la edad aumentan con los años. Las investigaciones futuras deberían delimitar claramente el riesgo por categoría de edad para recomendaciones basadas en la evidencia. No hay datos sólidos que evalúen si la vigilancia fetal prenatal reduce el riesgo de muerte fetal en esta población, y hay datos limitados sobre el momento y la frecuencia de las pruebas. También hay datos limitados sobre las disparidades y si los riesgos asociados con la edad avanzada de una gestante aumentan en diferentes poblaciones, incluidas diferentes etnias como las de nuestro país.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luke B, Brown M. Contemporary risks of maternal morbidity and adverse outcomes with increasing maternal age and plurality. *Fertil Steril*. 2007 Aug;88(2):283-93. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.008. PMID: 17258214
2. Laopaiboon M, Lumbiganon P, Intarut N, Mori R, Ganchimeg T, Vogel J.P, et al. WHO Multicountry Survey on Maternal Newborn Health Research Network. Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment. *BJOG*. 2014 Mar;121 Suppl 1:49-56. doi: 10.1111/1471-0528.12659
3. Carolan MC, Davey M, Biro M, Kealy M. Very advanced maternal age and morbidity in Victoria, Australia: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013 Mar 27;13:80. doi: 10.1186/1471-2393-13-80
4. Salihu H, Shumpert M, Slay M, Kirby R, Alexander GR. Child-bearing beyond maternal age 50 and fetal outcomes in the



- United States. *Obstet Gynecol.* 2003 Nov;102(5 Pt 1):1006-14. doi: 10.1016/s0029-7844(03)00739-7
5. Steiner AZ, Paulson RJ. Motherhood after age 50: an evaluation of parenting stress and physical functioning. *Fertil Steril.* 2007 Jun;87(6):1327-32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.074
  6. National Center for Health Statistics Data Brief No. 232. Mean age of mothers is on the rise: United States, 2000-2014. 2016. PMID: 26828319
  7. Osterman M, Hamilton B, Martin J, Driscoll A, Valenzuela C. Births: Final Data for 2020. *Natl Vital Stat Rep.* 2021 Feb;70(17):1-50. PMID: 35157571
  8. Eurostat regional yearbook 2015. United Nations Economic Commission for Europe. 2015. ISSN 2363-1716.
  9. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar - ENDES 2022 - Nacional y Departamental. Instituto Nacional de Estadística e Informática. 2023.
  10. Hook E. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol.* 1981 Sep;58(3):282-5. PMID: 6455611
  11. D'Alton M, Cleary-Goldman J. First and second trimester evaluation of risk for fetal aneuploidy: the secondary outcomes of the FASTER Trial. *Semin Perinatol.* 2005 Aug;29(4):240-6. doi: 10.1053/j.semperi.2005.06.006
  12. Gill S, Broussard C, Devine O, Ridgely F, Rasmussen S, Reefhuis J, et al. National Birth Defects Prevention Study. Association between maternal age and birth defects of unknown etiology: United States, 1997-2007. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012 Dec;94(12):1010-8. doi: 10.1002/bdra.23049
  13. Cleary-Goldman J, Malone F, Vidaver J, Bola R, Nyberg D, Comstock C, et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. FASTER Consortium. *Obstet Gynecol.* 2005;105:983-90. doi: 10.1097/01.AOG.0000158118.75532.51
  14. Pregnancy at Age 35 Years or Older. *Obstetric Care Consensus No. 11.* American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2022;140:348-66. doi: 10.1097/AOG.0000000000004873. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2023 May 1;141(5):1030. PMID: 35852294
  15. Claramonte M, Meler E, García S, Gutiérrez M, Serra B. Impact of aging on obstetric outcomes: defining advanced maternal age in Barcelona. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019 Sep 23;19(1):342. doi: 10.1186/s12884-019-2415-3
  16. Schimmel M, Bromiker R, Hammerman C, Chertman L, Loscovich A, Granovsky-Grisaru S, et al. The effects of maternal age and parity on maternal and neonatal outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Apr;291(4):793-8. doi: 10.1007/s00404-014-3469-0
  17. Smithson S, Greene N, Esakoff T. Pregnancy outcomes in very advanced maternal age women. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2022 Jan;4(1):100491. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100491
  18. Marozio L, Picardo E, Filippini C, Mainolfi E, Berchialla P, Cavallo F, et al. Maternal age over 40 years and pregnancy outcome: a hospital-based survey. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 May;32(10):1602-8. doi: 10.1080/14767058.2017.1410793
  19. Magnus M, Wilcox A, Morken N, Weinberg C, Håberg S. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ.* 2019 Mar 20;364:l869. doi: 10.1136/bmj.l869
  20. Nybo A, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ.* 2000 Jun 24;320(7251):1708-12. doi: 10.1136/bmj.320.7251.1708
  21. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaidis K. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Nov 24;42(6):634-43. doi: 10.1002/uog.12494
  22. Spandorfer S, Davis O, Barmat L, Chung P, Rosenwaks Z. Relationship between maternal age and aneuploidy in in vitro fertilization pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2004;81:1265. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.09.057
  23. Farr S, Schieve L, Jamieson D. Pregnancy loss among pregnancies conceived through assisted reproductive technology, United States, 1999-2002. *Am J Epidemiol.* 2007;165:1380. doi: 10.1093/aje/kwm035
  24. Xu H, Guan N, Xue L, Wu WF, Ding J, Liu C. Ectopic pregnancy in China during 2011-2020: a single-center retrospective study of 9499 cases. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2022 Dec 10;22(1). doi: 10.1186/s12884-022-05269-8
  25. A, Shapiro-Mendoza C, Bish C, Zane S, Berg C, Callaghan W. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980-2007. *Obstet Gynecol.* 2011;117:837. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182113c10
  26. Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *JAMA.* 1983;249:2034. PMID: 6220164
  27. Hu X, Roberts J, Apopa P, Kan Y, Ma Q. Accelerated ovarian failure induced by 4-vinyl cyclohexene diepoxide in Nrf2 null mice. *Mol Cell Biol.* 2006 Feb;26(3):940-54. doi: 10.1128/MCB.26.3.940-954.2006
  28. Keefe D, Franco S, Liu L, Trimarchi J, Cao B, Weitzen S, et al. Telomere length predicts embryo fragmentation after in vitro fertilization in women--toward a telomere theory of reproductive aging in women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Apr;192(4):1256-60. doi: 10.1016/j.ajog.2005.01.036
  29. Mastenbroek S, Twisk M, van der Veen F, Repping S. Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update.* 2011 Jul-Aug;17(4):454-66. doi: 10.1093/humupd/dmr003. Erratum in: *Hum Reprod Update.* 2013 Mar-Apr;19(2):206. PMID: 21531751
  30. Munné S, Kaplan B, Frattarelli J, et al STAR Study Group. Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 2019 Dec;112(6):1071-1079.e7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.07.1346
  31. Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, Castillón G, Guillén A, Vidal C, et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. *Fertil Steril.* 2017 May;107(5):1122-1129. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.011
  32. Hoyert DL, Gregory E. Cause-of-death Data From the Fetal Death File, 2015-2017. *Natl Vital Stat Rep.* 2020;69:1. PMID: 32510316
- 10 Rev Peru Ginecol Obstet. 2023;69(3)



33. Reefhuis J, Honein M. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta--1968-2000: teenager or thirty-something, who is at risk? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70:572. doi: 10.1002/bdra.20065
34. Hollier L, Leveno K, Kelly M, Mcintire D, Cunningham F. Maternal age and malformations in singleton births. *Obstet Gynecol*. 2000;96:701. doi: 10.1016/s0029-7844(00)01019-x
35. Loane M, Dolk H, Morris J. EUROCAT Working Group. Maternal age-specific risk of non-chromosomal anomalies. *BJOG* 2009; 116:1111. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02227.x
36. Ahn D, Kim J, Kang J, Kim Y, Kim K. Congenital anomalies and maternal age: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022 May;101(5):484-98. doi: 10.1111/aogs.14339
37. Lisonkova S, Potts J, Muraca G, Razaz N, Sabr Y, Chan W, et al. Maternal age and severe maternal morbidity: A population-based retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2017;14:e1002307. doi: 10.1371/journal.pmed.1002307
38. Sheen J, Wright J, Goffman D, Kern-Goldberger A, Booker W, Siddiq Z, et al. Maternal age and risk for adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219:390.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2018.08.034
39. Schummers L, Hutcheon J, Hernandez-Diaz S, Williams P, Hacker M, VanderWeele T, et al. Association of Short Interpregnancy Interval With Pregnancy Outcomes According to Maternal Age. *JAMA Intern Med*. 2018;178:1661. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4696
40. Seoud M, Nassar A, Usta I, Melhem Z, Kazma Alia, Khalil A. Impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Am J Perinatol*. 2002;19:1. doi: 10.1055/s-2002-20175
41. Luke B, Brown MB. Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age. *Hum Reprod*. 2007 May;22(5):1264-72. doi: 10.1093/humrep/del522
42. Salihu H, Shumpert M, Aliyu M, Kirby R, Alexander G. Smoking-associated fetal morbidity among older gravidas: a population study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;4:329. doi: 10.1111/j.0001-6349.2005.00552.x
43. Aliyu M, Salihu H, Wilson R, Alio A, Kirby R. The risk of intrapartum stillbirth among smokers of advanced maternal age. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;278:39. doi: 10.1007/s00404-007-0529-8
44. Paulson R, Boostanfar R, Saadat P, Mor E, Tourgeman D, Slater C, et al. Pregnancy in the sixth decade of life: obstetric outcomes in women of advanced reproductive age. *JAMA*. 2002;288:2320. doi: 10.1001/jama.288.18.2320
45. Yogev Y, Melamed N, Bardin R, Tenenbaum-Gavish K, Ben-Shitrit G, Ben-Haroush A. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:558.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2010.07.039
46. Fitzpatrick K, Tuffnell D, Kurinczuk J, Knight M. Pregnancy at very advanced maternal age: a UK population-based cohort study. *BJOG*. 2016. doi: 10.1111/1471-0528.14269
47. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis *BMJ*. 2022;377:e067946. doi: 10.1136/bmj-2021-067946
48. Martinelli K, Garcia É, Santos N, Gama S. Advanced maternal age and its association with placenta praevia and placental abruption: a meta-analysis. *Cad Saude Publica*. 2018 Feb 19;34(2):e00206116. doi: 10.1590/0102-311X00206116
49. Gilbert W, Nesbitt T, Danielsen B. Childbearing beyond age 40: pregnancy outcome in 24,032 cases. *Obstet Gynecol*. 1999;93:9. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00382-2
50. Tough S, Newburn-Cook C, Johnston D, Svenson L, Rose S, Belik J. Delayed childbearing and its impact on population rate changes in lower birth weight, multiple birth, and preterm delivery. *Pediatrics*. 2002 Mar;109(3):399-403. doi: 10.1542/peds.109.3.399
51. Waldenström U, Cnattingius S, Vixner L, Norman M. Advanced maternal age increases the risk of very preterm birth, irrespective of parity: a population-based register study. *BJOG*. 2017 Jul;124(8):1235-1244. doi: 10.1111/1471-0528.14368
52. Goisis A, Remes H, Barclay K, Martikainen P, Myrskylä M. Advanced Maternal Age and the Risk of Low Birth Weight and Preterm Delivery: a Within-Family Analysis Using Finnish Population Registers. *Am J Epidemiol*. 2017 Dec 1;186(11):1219-26. doi: 10.1093/aje/kwx177
53. Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, Isotalo L. Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome. A population-based study. *JAMA*. 1992;268:886. PMID: 1640617
54. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 2004;104:727. doi: 10.1097/01.AOG.0000140682.63746.be
55. Kanungo J, James A, McMillan D, Lodha A, Faucher D, Lee S, et al. Canadian Neonatal Network. Advanced maternal age and the outcomes of preterm neonates: a social paradox? *Obstet Gynecol*. 2011 Oct;118(4):872-7. doi: 10.1097/AOG.0b013e31822add60
56. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Froen J, Smith G, Gibbons K, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;377:1331. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62233-7
57. Huang DY, Usher RH, Kramer MS, Yang H, Morin L, Fretts RC. Determinants of unexplained antepartum fetal deaths. *Obstet Gynecol*. 2000;95:215. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00536-0
58. Canterino JC, Ananth CV, Smulian J, Harrigan JT, Vintzileos AM. Maternal age and risk of fetal death in singleton gestations: USA, 1995-2000. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;15:193. doi: 10.1080/14767050410001668301
59. Miller DA. Is advanced maternal age an independent risk factor for uteroplacental insufficiency? *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:1974. doi: 10.1016/j.ajog.2005.02.050
60. Reddy U, Ko C, Willinger M. Maternal age and the risk of stillbirth throughout pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Sep;195(3):764-70. doi: 10.1016/j.ajog.2006.06.019
61. Delbaere I, Verstraelen H, Goetgeluk S, Martens G, Derom C, De Bacquer D, et al. Perinatal outcome of twin pregnancies in women of advanced age. *Hum Reprod*. 2008;23:2145. doi: 10.1093/humrep/den134



62. Dhanjal M, Kenyon A. Induction of Labour at Term in Older Mothers. Scientific Impact Paper No. 34, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; London, UK, 2013.
63. Page J, Snowden J, Cheng Y, Doss A, Rosenstein M, Caughey A. The risk of stillbirth and infant death by each additional week of expectant management stratified by maternal age. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:375.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2013.05.045
64. Nicholson JM, Kellar LC, Kellar GM. The impact of the interaction between increasing gestational age and obstetrical risk on birth outcomes: evidence of a varying optimal time of delivery. *J Perinatol.* 2006; 26:392. doi: 10.1038/sj.jp.7211528
65. Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Tita A, Silver RM, Mallett G, et al. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. *N Engl J Med.* 2018;379:513. doi: 10.1056/NEJMoa1800566
66. Einerson BD, Nelson RE, Sandoval G, Esplin MS, Branch DW, Metz TD, et al. Cost of Elective Labor Induction Compared With Expectant Management in Nulliparous Women. *Obstet Gynecol.* 2020;136:19. doi: 10.1097/AOG.0000000000003930
67. Waldenström U, Ekéus C. Risk of labor dystocia increases with maternal age irrespective of parity: a population-based register study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96:1063. doi: 10.1111/aogs.13167
68. Bayrampour H, Heaman M. Advanced maternal age and the risk of cesarean birth: a systematic review. *Birth.* 2010;37:219. doi: 10.1111/j.1523-536X.2010.00409.x
69. Richards MK, Flanagan MR, Littman AJ, Burke AK, Callegari LS. Primary cesarean section and adverse delivery outcomes among women of very advanced maternal age. *J Perinatol.* 2016;36:272. doi: 10.1038/jp.2015.204
70. Osterman MJ, Martin JA. Primary cesarean delivery rates, by state: results from the revised birth certificate, 2006-2012. *Natl Vital Stat Rep.* 2014;63:1. PMID: 24461076
71. Lin H, Xirasagar S. Maternal age and the likelihood of a maternal request for cesarean delivery: a 5-year population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:848. doi: 10.1016/j.ajog.2004.09.133
72. Main D, Main E, Moore D 2nd. The relationship between maternal age and uterine dysfunction: a continuous effect throughout reproductive life. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1312. doi: 10.1067/mob.2000.106249
73. Treacy A, Robson M, O'Herlihy C. Dystocia increases with advancing maternal age. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:760. doi: 10.1016/j.ajog.2006.05.052
74. Greenberg M, Cheng Y, Sullivan M, Norton M, Hopkins L, Caughey A. Does length of labor vary by maternal age? *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:428.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2007.06.058
75. Zaki M, Hibbard J, Kominiarek M. Contemporary labor patterns and maternal age. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1018. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a9c92c
76. Walker K, Malin G, Wilson P, Thornton J. Induction of labour versus expectant management at term by subgroups of maternal age: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;197:1. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.11.004
77. Bujold E, Hammoud A, Hendler I, Berman S, Blackwell S, Duperron L, et al. Trial of labor in patients with a previous cesarean section: does maternal age influence the outcome? *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:1113. doi: 10.1016/j.ajog.2003.09.055
78. Petersen EE, Davis NL, Goodman D, Cox S, Syverson C, Seed K, et al. Racial/Ethnic Disparities in Pregnancy-Related Deaths - United States, 2007-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68:762. doi: 10.15585/mmwr.mm6835a3