



## EDAD MATERNA AVANZADA

### INTRODUCCIÓN

La postergación de la maternidad es una realidad que poca discusión tiene en los momentos actuales. Para nadie es desconocido el rol de la mujer en el ámbito laboral, social y cultural a nivel mundial. Los patrones demográficos relacionados con los nacimientos han cambiado, no solo las mujeres mayores tienen hijos sino que muchas tienen su primer hijo alrededor de los 40 años.

La literatura reciente determina los 40 años para definir la edad materna avanzada. Para Colombia en el año 2005 el 10.62% de los nacimientos se presentaron en mujeres de 35 años y el 2.47% correspondieron a mujeres mayores de 40 años.<sup>1</sup>

Todo ello sumado al desarrollo de la medicina reproductiva en especial de la fertilización in Vitro a partir del año 1978 y de la donación de ovocitos en el año 1983 es lo que ha permitido la consecución de embarazos en mujeres menopáusicas, por ello compartimos el hecho de que los embarazos a edades maternas avanzadas no son más que la consecuencia de cambios socio culturales y el progreso médico.<sup>2,3</sup>

La edad materna avanzada esta asociada con un riesgo significativamente elevado de complicaciones del embarazo, hay consenso en que la edad materna avanzada se asocia con un incremento en las complicaciones obstétricas secundario a una alta incidencia de enfermedades médicas, disminución de la reserva cardiovascular y disminución de la habilidad de adaptarse al estrés físico



que acompaña a la edad, Sin embargo, las mujeres que han concebido espontáneamente podrían comportarse diferente a las que conciben por técnicas de reproducción asistida, este riesgo se debe tener en cuenta cuando se realiza consejería a mujeres mayores durante el tratamiento de la infertilidad y su seguimiento subsiguiente antenatal.<sup>4, 5</sup>


Este artículo pretende mostrar la realidad actual de los embarazos en esta etapa de la vida y sugerir que sean los 50 años el límite máximo para ofrecer donación de ovocitos con algunas excepciones entre los 50 a 55 años, siempre y cuando cumplan con un adecuado estado psicológico, socio cultural y médico para la consecución del embarazo a estas edades.

### **Resultados reproductivos y obstétricos.**

Si bien no parece existir un impacto significativo en los resultados reproductivos si parece existirlo en los resultados obstétricos. Tasas de embarazo de un 38 a 52.9 %, de abortos entre el 5.5 a 25.7 % con rangos de edad en las receptoras entre los 48 a 63 años han sido reportados como puede verse en la <sup>23-27</sup>

A diferencia de los buenos resultados reproductivos una de las mayores controversias está en los resultados obstétricos y perinatales. Un mayor número de complicaciones obstétricas y perinatales han sido encontradas en estos embarazos independientemente de su indicación.<sup>26-29</sup>

Un estudio comparativo entre receptoras de donación de ovocitos y embarazos por concepción natural de embarazos simples, muestra como existe un mayor riesgo de amenaza de aborto, pérdida gestacional precoz, trastorno hipertensivo

 <p>UNIDAD DE PERINATOLOGIA Y TERAPIA FETAL DEL CARIBE</p>	<p><b>MANUAL DE PROTOCOLOS DE UNIDAD DE PERINATOLOGIA Y TERAPIA FETAL DEL CARIBE PERINATOLOGIA</b></p>	<p>Página 3 de 17</p>
---	--	-----------------------

del embarazo, placenta previa, RCIU, parto pretermino y bajo peso al nacer, en embarazos por donación de ovocitos<sup>28</sup>

De igual manera un mayor porcentaje de trastornos hipertensivos del embarazo, diabetes gestacional y un aumento en la tasa de cesáreas, se encuentran en embarazos de mujeres menopausicas.<sup>26, 27, 29</sup>

No obstante lo anterior, los resultados obstétricos y perinatales de embarazos en mujeres menopausicas por donación de ovocitos son generalmente buenos y el tiempo y calidad de vida de la relación madre e hijo que para efectos de esta revisión llamaremos tiempo de crianza, se constituye en el principal obstáculo para ofrecer donación de ovocitos en este grupo de mujeres.<sup>30</sup>

## **EFFECTOS DE LA EDAD MATERNAL SOBRE EL EMBARAZO**

¿Hasta qué punto es realista hoy, para una mujer joven, retrasar su primer hijo hasta la década de los 40, e incluso los 50, mientras prosigue su carrera profesional? El efecto de la edad maternal en el resultado de una gestación puede ser evaluado examinando 5 factores específicos\_ que pueden afectar negativamente el deseado resultado de un embarazo, es decir, un hijo sano y una madre sana:

### **1. DECLIVE DE LA FERTILIDAD**

La **fertilidad** se define como la tasa de gestaciones en una población dada. Las tasas de fertilidad en una población que no practica la contracepción es la que mejor se aproxima a la capacidad de las mujeres para concebir. La fertilidad permanece relativamente estable hasta los 30 años de edad, con más de 400 gestaciones por 1000 mujeres fecundadas por año, y partir de esa edad



comienza a disminuir sustancialmente. A los 45 años de edad la tasa de fertilidad es sólo de 100 gestaciones por 1000 mujeres expuestas.

## 2. PÉRDIDA ESPONTÁNEA DE LA GESTACIÓN

La pérdida espontánea de la gestación se define como la que se produce antes de la semana 20 del embarazo. Aproximadamente en dos tercios de estas pérdidas los productos de la interrumpida concepción muestran anomalías cromosómicas.

## 3. ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Los riesgos del Síndrome de Down y de anomalías cromosómicas, de acuerdo con la edad materna, son los siguientes:

Edad materna	Riesgo Síndrome Down	Riesgo anomalía cromosómica
20 años	1/1667	1/526
25 años	1/1200	1/476
30 años	1/952	1/385
35 años	1/378	1/192
40 años	1/106	1/66
45 años	1/30	1/21

El deterioro en la **calidad de los óvulos** relacionado con la edad "avanzada" se considera responsable del declive en la fertilidad y del incremento del riesgo de las anomalías cromosómicas. Experiencias recientes con la fertilización in vitro utilizando óvulos de donantes más jóvenes apoyan esta hipótesis.

## 4.- COMPLICACIONES HIPERTENSIVAS

Las complicaciones hipertensivas del embarazo se clasifican en dos categorías:

1. La hipertensión crónica que antecede al embarazo, aunque puede ser diagnosticada al inicio de la atención prenatal.



2. La hipertensión inducida por el embarazo que ocurre durante la segunda mitad de una gestación e incluye la hipertensión sin *proteinuria* (albúmina en la orina) y las muchas variantes de la denominada *pre-eclampsia*.

Todas las formas de hipertensión pueden complicar la gestación limitando el crecimiento del feto e incluso pueden necesitar de un parto prematuro, si la salud de ambos (madre y feto) se encuentran en peligro. El riesgo de complicaciones hipertensivas aumenta con la edad (doble de riesgo en las mujeres de 40 años o más).

#### **5.- PARTO DE UN FETO MUERTO**

Parto de un feto muerto a partir de las 20 semanas de la gestación: La edad maternal avanzada aumenta significativamente el riesgo de ésta posibilidad relativamente infrecuente. La tasa de parto de feto muerto es de 4 por 1000 embarazos en la edad maternal entre 20 y 29 años y aumenta a 10 por 1000 embarazos después de los 40 años de edad.

#### **SCREENING PRE-NATAL DE CROMOSOMOPATÍAS. DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS**

El diagnóstico prenatal de las cromosomopatías , ya sea por cultivo de células de líquido amniótico o por biopsia de vellosidades coriónicas, es un procedimientos invasivo que conlleva cierto riesgo de pérdida del embarazo (estimado en un 1%). Es necesario entonces establecer indicaciones precisas para el diagnóstico prenatal de cromosomopatías.



Surge entonces el concepto de test de screening, con la finalidad de detectar en aquella población de bajo riesgo (madres jóvenes sin antecedentes de trisomías), aquellos embarazos que presentan un riesgo mayor y en los cuales sería conveniente realizar un análisis diagnóstico (cariotipo fetal por cultivo de vellosidades o líquido amniótico).

Estos métodos permiten seleccionar, basados en un aumento del riesgo para Trisomía 21 respecto al riesgo por edad, a aquellas pacientes a las cuales se justificaría realizar un estudio invasivo.

El screening prenatal para Síndrome de Down (SD) en embarazadas se realiza desde aproximadamente 10-15 años involucrando el dosaje de marcadores bioquímicos en suero materno durante el segundo trimestre del embarazo.(1)

El triple test es un screening de segundo trimestre, se realiza entre las semanas 16 y 19 de embarazo. Dosa en suero materno AFP, BHCG y Estriol libre y, mediante la utilización de un algoritmo matemático, asocia los resultados de los distintos marcadores y los combina con el riesgo en función de la edad materna. En 1985 se describió la asociación entre el incremento del pliegue nuchal fetal (en el segundo trimestre del embarazo) con las alteraciones cromosómicas. Posteriormente se observó que ocurría lo mismo en el primer trimestre, llamándolo Translucencia Nuchal (TN). (2)(3)

El screening que permite calcular riesgo de cromosomopatías en el primer trimestre de embarazo, más específicamente en las semanas 10 a 13 de gestación, se basa en la medición de la translucencia nuchal (por ecografía), en la determinación en suero materno del valor de la Proteína A Plasmática Asociada al Embarazo (PAPP-A) y de la subunidad  $\beta$  libre de HCG ( $\beta$ - HCG).

La PAPP-A es una Glicoproteína secretada por el trofoblasto, en embarazos sin complicaciones su valor se incrementa a medida que avanza la edad gestacional. En embarazos afectados de Síndrome de Down se observan



valores disminuidos en el primer trimestre, obteniéndose valores similares a los de un embarazo no afectado o sólo ligeramente disminuidos en el segundo trimestre.

En mujeres no embarazadas y en hombres los valores son prácticamente no detectables.

$\beta$ -HCG es la subunidad beta libre de la gonadotrofina coriónica humana. La HCG es una hormona de la familia de las glicoproteínas, secretada por la placenta durante el embarazo. La HCG también es producida por células neoplásicas trofoblásticas y no trofoblásticas.

Es una molécula compuesta por dos subunidades: alfa y beta, que pueden aparecer en forma libre. La subunidad beta, a diferencia de la alfa, es específica y le confiere la actividad biológica. Como ya mencionamos en embarazos afectados de Síndrome de Down se obtienen valores mayores que en embarazos no afectados.

TEST	MEDICIONES	EFICACIA	SEGURIDAD
		TASA FALSOS %	PERDIDAS FETALES POR 100.000 DETS
TEST COMBINADO (PRIMER TRIMESTRE)	TN, PAPP-A Y B-HCG.	4,3	35
TRIPLE TEST (SEGUNDO TRIMESTRE)	AFP, ESTRIOL LIBRE, HCG.	6,2	45
TN (PRIMER TRIMESTRE)	TN	15,2	

## **AMNIOCENTESIS**



(*Centesis* se refiere a la punción con aguja, y la *Amnio* se refiere al saco amniótico) es la punción del saco amniótico mediante una aguja fina con el fin de extraer una pequeña cantidad de líquido amniótico y células fetales para su estudio. Es por ahora el único método diagnóstico 99.99% eficaz en la detección de patologías numéricas o estructurales de los cromosomas fetales. Las células fetales también pueden ser utilizadas para diagnosticar enfermedades hereditarias inscritas en el ADN fetal y el líquido puede ser utilizado para buscar marcadores de infección fetal in-utero.

Consiste en la punción de la cavidad amniótica con fines diagnóstico o terapéuticos. Esta última se utiliza para la evacuación de hidramnios agudos y la transfusión fetal intraútero en pacientes con sensibilización al factor Rh.<sup>14</sup>

Las indicaciones de esta técnica con fines diagnóstico deben realizarse después de un estudio preliminar que detecte previamente alguna alteración no visualizada por ultrasonido, por ejemplo, la alfafetoproteína alta o baja, que es un indicador masivo que permite seleccionar el grupo a quienes se les va a aplicar un ultrasonido más específico y selectivo. En este sentido, el falso positivo de la alfafetoproteína es muy elevado debido a embarazo gemelar, amenaza de aborto, madres Rh negativas sensibilizadas y otros, y la amniocentesis se aplicaría, en estos casos, para determinar el cariotipo fetal.<sup>2,15,16</sup>

La aplicación de la amniocentesis implica riesgos, por eso el médico debe explicar a la pareja los riesgos potenciales posibles y las ventajas, de forma que se pueda hacer una valoración de los beneficios sobre las desventajas que el procedimiento lleva implícito.<sup>14,17</sup>

Estos riesgos maternos incluyen: metrorragias, infección microbiana, punción de la víscera abdominal, hemorragia feto-materna e isoimmunización. Los riesgos



fetales implican pérdidas fetales o abortos, lesión fetal por punción, que se derivan de la pérdida de líquido amniótico, complicaciones del parto, complicaciones neonatales y tardías.<sup>18,19</sup>


Según la literatura, se han detectado o producido abortos posteriores a la aplicación de la técnica y a su vez daños fetales, ya que del 1 al 3 % de los casos el feto debe ser tocado por la aguja, asimismo han aparecido casos de gangrena del vaso por lesión vascular, fístula ileo-cutánea, exanguinación por punción del cordón y otros. En la actualidad, gracias al concurso de la ecocardiografía, este procedimiento es muy seguro y prácticamente inocuo. *Terzic MM et al* sugieren que si se realiza la técnica correctamente, llega a ser exitosa y disminuyen los riesgos.<sup>19-21</sup>

La amniocentesis se lleva a la práctica, en una misma embarazada, a modo de confirmar sobre algún diagnóstico dudoso, sobre todo cuando el resultado del cultivo celular de otras técnicas de diagnóstico como la biopsia de vellosidades coriónicas indiquen mosaicismos. Cabe señalar que en la amniocentesis el riesgo de mosaicismo disminuye, ya que apenas se arrastran células maternas. En la actualidad, de acuerdo con la literatura revisada, la amniocentesis no puede ser asumida con la misma seguridad y exactitud que otras técnicas.<sup>13,18,22,23</sup>

## **PROCEDIMIENTOS GENERALES PARA LA APLICACIÓN DE LA AMNIOCENTESIS**

Esta técnica se realiza en régimen ambulatorio, y durante todo el período de gestación. De acuerdo con la semana de gestación en que se realicen existen 3 tipos de amniocentesis, las 2 primeras son las de mayor utilidad en el diagnóstico prenatal.<sup>24</sup>

### **AMNIOCENTESIS PRECOZ**

 <p>UNIDAD DE PERINATOLOGIA Y TERAPIA FETAL DEL CARIBE</p>	<p><b>MANUAL DE PROTOCOLOS DE UNIDAD DE PERINATOLOGIA Y TERAPIA FETAL DEL CARIBE PERINATOLOGIA</b></p>	<p>Página 10 de 17</p>
---	--	------------------------

Se realiza antes de la semana 20 y su finalidad suele ser un diagnóstico de enfermedades cromosómicas o hereditarias.

Las indicaciones de las amniocentesis precoz, *Nadler* las agrupa en 5 puntos:<sup>19</sup>

1. Edad materna superior a los 37 años.
2. Progenitor con translocaciones cromo-sómicas.
3. Hijo anterior con anomalías cromosómicas.
4. Familias con enfermedades recesivas autosómicas ligadas al sexo, cuyo diagnóstico sea posible a partir del líquido amniótico.
5. Hijo anterior con defecto del tubo neural.

**1.-Amniocentesis genética:** este es el uso más frecuente que se le dá al líquido amniótico. El líquido se coloca en medios especiales y se cultivan las células para obtener, al cabo de 2-3 semanas y luego de un proceso bioquímico y de microscopía, una imagen de los cromosomas fetales, el CARIOTIPO. Este resultado sirve para detectar enfermedades cromosómicas numéricas o estructurales que explican el 0.3-0.6% de las anomalías fetales.

**2.-Pruebas genéticas:** las células del líquido amniótico pueden ser evaluadas en busca de enfermedades genéticas heredables. Este tipo de enfermedades no se ven en un cariotipo cromosómico y requieren pruebas especializadas sobre el ADN celular. El procedimiento más utilizado es el PCR, que detecta secuencias genéticas del ADN afectado para cada enfermedad en estudio.

## **EL TIEMPO DE CRIANZA.**



Sumado al riesgo Obstétrico y perinatal, una de las mayores controversias para indicar donación de ovocitos en meno y postmenopausia es el tiempo y calidad de vida que tendrá la futura madre para el cuidado de su hijo y su crianza. Este punto es de importancia ya que no existe un acuerdo universal para saber ¿cual es la edad máxima de la receptora?.

Algunos Países como España ha sugerido a través de la Comisión Nacional de Reproducción Asistida que sean los 50 años el límite máximo para que una mujer reciba donación de ovocitos, nosotros compartimos esta posición con algunas pocas excepciones entre los 51 a 55 años. Pero, vale la pena preguntarse ¿porque 50 años?.

Al respecto, se considera que una vez cumplido los requisitos principalmente médicos y evaluados los riesgos, se puede estimar un tiempo aproximado de crianza según la edad a la cual se consiga el embarazo y la esperanza de vida al nacer que tenga la mujer. Para ello es necesario establecer una edad a partir de la cual la mayoría de mujeres estarán en menopausia.

La combinación de estudio genotípico y datos de la historia clínica como antecedentes de cirugía de seno, embarazos a termino e índice de masa corporal, para predecir la probabilidad de menopausia natural en mujeres blancas Americanas de cuatro grupos con características diferentes muestra con una probabilidad mayor del 90 % que la edad media a la menopausia natural fue de  $49.1 \pm 4.7$  años y todas las mujeres de los diferentes grupos presentaron su menopausia natural a partir de los 44.7 años, estos datos soportan el hecho de que la gran mayoría de mujeres presentaran su menopausia a partir de los 45 años.<sup>31</sup>



Ahora bien, Si observamos la esperanza de vida en diferentes partes del mundo incluido nuestro País, podemos promediar que la esperanza de vida al nacer en la mujer para el año 2005 es de 77años.<sup>32</sup> Con estos datos, podemos agrupar a las mujeres con indicación de donación de ovocitos por menopausia natural en 4 grupos según la edad a la cual consiga el embarazo a partir de los 45 años y calcular un tiempo aproximado de crianza en base a la suma de años hasta la esperanza de vida promedio de 77 años.

Como podemos ver, el mayor tiempo en años de crianza se logra cuando el embarazo es conseguido en las mujeres menopausicas entre los 45 a 50 años promediando 30 años, a medida que nos alejamos de el límite de los 50 años, el tiempo de crianza disminuye ostensiblemente hasta llegar ha promediar solo 9 años en mujeres mayores de 60 años. Todo ello es lo que hace sugerir los 50 años con muy pocas excepciones entre los 51 a 55 años donde el tiempo de crianza promediara 24 años.

## **CONCLUSIÓN**

Las pacientes embarazadas mayores de 35 años en el último trimestre, sufren de una mayor incidencia de trastornos hipertensivos, muertes fetales intra útero y cesáreas.

La mayoría de las mujeres entra en la menopausia al final de la década de los 40 e los 50. Dado que la tasa de concepción espontánea es baja, y el riesgo de pérdida espontánea de la gestación es elevado en las mujeres de 45 y más años, la mayoría de los embarazos en estas edades son el resultado de la fertilización in vitro utilizando óvulos donados por mujeres entre los 20 y los 35 años. La tasa de gestación en las mujeres mayores de 40 años que utilizan este método es excelente, y los riesgos (tanto de pérdida espontánea de la gestación

como de anomalías cromosómicas) se corresponden con la edad de la donante del óvulo, más que con la edad de la receptora.

No obstante, tras las radiantes caras que muestran las madres con edades "avanzadas" para la maternidad cuando posan con sus recién nacidos, se esconden tres verdades acerca de estos embarazos:

1. La primera es que en estas mujeres menopáusicas, antes de ser aceptadas para estos programas con implantación de óvulos de donantes, se ha de descartar la presencia de hipertensión, diabetes o historia de cáncer.
2. La segunda, que incluso en las mujeres sanas con edades "avanzadas" para la gestación, el porcentaje de complicaciones del embarazo es elevado (se ha comunicado que en un 35% de las mujeres embarazadas mediante fertilización in vitro de óvulos de donantes se presenta hipertensión inducida por la gestación).
3. La tercera, que el costo económico de esta reproducción asistida restringe su disponibilidad a un pequeño grupo de éstas mujeres que desean tener un hijo en edades "avanzadas".

Según la *American Society for Reproductive Medicine*, la década entre los 25 y los 35 años de edad es la ideal para la maternidad. Para mujeres entre los 35 y los 45 años de edad, para quienes la gestación a una edad más temprana no ha sido una opción, esta década es lo bastante segura para ser considerada como edad maternal, siempre que no exista contraindicación para la gestación.



No obstante, las mujeres deben tener conciencia de que, cuando pasan de los 40 años de edad, existe una fertilidad decreciente y un moderado incremento tanto del riesgo de interrupción espontánea de la gestación como de anomalías cromosómicas.

## **REFERENCIAS**

1. DANE – Estadísticas Vitales, nacimientos en Colombia en el año 2005, tomado de: [http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/nacimientos/nac\\_05/Cuadro9.xls](http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/nacimientos/nac_05/Cuadro9.xls)
2. Steptoe PC, Edwards, RG. Birth after the reimplantation of human embryo. *Lancet* 1978; 2: 366.
3. Trounson A, Leeton J, Besanko M, et al. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilized in vitro. *BMJ* 1983; 2:223.
4. R. Weissenberg, R. Landau, I. Madgar., Older Single Mother Assisted By Sperm Donation And Their Children. *Hum. Reprod* 2007 22(10):2784-2791.
5. L. Leunens, S. Celestin-Westreich, M. Bonduelle, I. Liebaers, I. Ponjaert-Kristoffersen., Follow up of cognitive and motor development of 10 year old singleton children born after ICSI compared with spontaneously conceived children. *Hum Reprod* 2008 23(1):105-111.
6. Society for Assisted Reproductive Technology and American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 1996 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 1999 May; 71(5):798-807.
7. Society for Assisted Reproductive Technology and American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United



- States: 1997 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. Fertil Steril 2000 Oct; 74(4):641-53.
8. Society for Assisted Reproductive Technology and American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 1999 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. Fertil Steril 2002 Nov; 78(5):918-31.
  9. Society for Assisted Reproductive Technology and American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 2000 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. Fertil Steril 2004 May; 81(5):1207 - 20.
  10. Society for Assisted Reproductive Technology and American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 2001 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology registry. Fertil Steril. 2007;82; 100-110.
  11. ESHRE. The European IVF monitoring programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 1998. Results generated from European Registers by ESHRE. Hum Reprod; 2001b: 16, 2459–2471.
  12. ESHRE. The European IVF monitoring programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 1999. Results generated from European Registers by ESHRE. Hum Reprod.2002; 17, 3260–3274.
  13. ESHRE. The European IVF monitoring programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted



- reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European Registers by ESHRE. Hum Reprod; 2004 19,490–503.
14. ESHRE. The European IVF monitoring programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from European Registers by ESHRE. Hum Reprod; 2005 20, 1158–1176.
  15. ESHRE . The European IVF monitoring programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2002. Results generated from European Registers by ESHRE. Hum Reprod; 2006 3,1-18
  16. Registro Latinoamericano de Reproducción asistida. Red Latinoamericana de Reproducción asistida. 2000
  17. Registro Latinoamericano de Reproducción asistida. Red Latinoamericana de Reproducción asistida. 2001
  18. Registro Latinoamericano de Reproducción asistida. Red Latinoamericana de Reproducción asistida. 2002
  19. Registro Latinoamericano de Reproducción asistida. Red Latinoamericana de Reproducción asistida. 2003
  20. International committee for monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART): World collaborative report on in vitro fertilization, 2000. Fertility Steril 2006 Jun;85(6):1586-622
  21. Sauer M, Paulson RJ, Ary BA, Lobo RA., Three hundred cycles of oocyte donation at the University of Southern California: assessing the effect of age and infertility diagnosis on pregnancy and implantation rates. J Assist Reprod Genet. 1994 Feb;11(2):92-6
  22. Remohi J, Gartner B, Gallardo E., et al., Pregnancy and birth rates after oocyte donation. Fertil Steril 1997 April; 64(4):717-23.



23. Sauer M, Paulso, R, Lobo, R. Pregnancy after age 50. application of oocytes donation to woman after natural menopause. Lancet. 1993;341;321-23.
24. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA., Pregnancy in women 50 or more years of age: outcomes of 22 consecutively established pregnancies from oocyte donation. Fertil Steril 1995 Jul; 64(1):111-5.
25. Borini A, Bafaro G, Violini F, et al., Pregnancies in postmenopausal women over 50 years old in oocyte donation program. Fertile Steril 1995 Feb;63(2):258-61
26. Antinori S, Gholami GH, Versaci C, et al., Obstetric and perinatal outcome in menopausal women: a 12 year clinical study. Reprod Biomed Online. 2003 Mar;6(2):257-261
27. Paulson RJ, Boostanfar R, Saadat P, Mor E, et al., Pregnancy in the sixth decade of life: obstetric outcomes in women of advanced reproductive age. JAMA 2002, Nov 13; 288(18):2320-3.
28. Vergara F, Andreu S, Diaz I, Alvarez JC., et al., Comparative study of obstetric and perinatal outcome in an oocyte donation programme. 15<sup>th</sup> Annual Meeting European Society of Human Reproduction and Embryology. Human Reproduction abstract book :1999; 715.
29. Chibber R. Child-bearing beyond age 50: pregnancy outcome in 59 cases “a concern?” Arch Gynecol Obstet 2005 Mar; 271(3):189-94.
30. Kortman M, Macklon N. Oocytes donation in postmenopausal women: medical and ethical considerations. Obstetrics and Gynecology and Reproductive Medicine: 2008;18:168-169.
31. Hefler L, Grimm C, Bentz E-K, et al. A model for predicting age at menopause in white women. Fertil Steril 2006; 85 : 451-54.
32. www. Unicef. Org. esperanza de vida al nacer.