



TRABAJO DE FIN DE GRADO

2024-2025

IMPACTO DE LA EDAD MATERNA AVANZADA EN LA EFICACIA DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA Y EN LA SALUD DE LA DESCENDENCIA

AUTORA: ALICIA GARCÍA-ARROBA ANDRÉS

TUTOR: RICARDO USATEGUI MARTÍN



IMPACTO DE LA EDAD MATERNA AVANZADA EN LA EFICACIA DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA Y EN LA SALUD DE LA DESCENDENCIA.

1. RESUMEN

Introducción: en las últimas décadas se ha producido un aumento progresivo de los embarazos en mujeres de edad materna avanzada (AMA). Este fenómeno, favorecido por cambios socioculturales y el desarrollo de técnicas de reproducción asistida (TRA), plantea importantes implicaciones clínicas y bioéticas.

Objetivos: analizar el impacto de la AMA en la eficacia de las TRA, en la salud materna durante el embarazo y en los posibles efectos sobre la descendencia, así como revisar las estrategias terapéuticas actuales y emergentes para mejorar el pronóstico reproductivo en estas pacientes.

Métodos: se realizó una revisión narrativa mediante búsqueda en PubMed, seleccionando artículos publicados entre 2020 y 2025, priorizando revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se incluyeron 45 publicaciones en inglés y español.

Resultados: la AMA se asocia con una disminución de la fertilidad, menor eficacia de las TRA, aumento del riesgo de aneuploidías y complicaciones obstétricas como preeclampsia, parto prematuro, diabetes gestacional y cesárea. También se relaciona con mayores tasas de alteraciones epigénéticas, alteraciones en neurodesarrollo y enfermedades de la impronta en la descendencia. Técnicas como la criopreservación de ovocitos, la ovodonación y nuevas estrategias como el rejuvenecimiento ovárico, las terapias celulares y el uso de inteligencia artificial muestran resultados prometedores.

Conclusiones: la edad materna avanzada representa un desafío creciente en medicina reproductiva. Es fundamental un abordaje integral, que incluya asesoramiento individualizado, evaluación del riesgo, acceso a tratamientos seguros, y más investigación para optimizar los resultados reproductivos y neonatales en este contexto.

2. INTRODUCCIÓN:

Planteamiento del problema:

En las últimas décadas, los embarazos de edad materna avanzada han aumentado considerablemente en los países desarrollados. Esto es debido a múltiples factores entre los que destacan el cambio en el modelo social de la mujer, el aplazamiento de la maternidad para priorizar la educación y el desarrollo profesional, la mayor autonomía de las mujeres para decidir cuándo quedarse embarazadas mediante los métodos de anticoncepción, y el avance significativo de las técnicas de reproducción asistida (TRA), que permiten gestaciones en edades muy avanzadas mediante la ovodonación (1,2).

Según el Instituto Nacional de Estadística Español, en 2023, la edad media de las madres al momento del parto fue de 32,6 años. Para las madres españolas, esta media se situó en 33,1 años, mientras que para las madres extranjeras fue de 30,5 años. El porcentaje de nacimientos de madres de 40 años o más ha aumentado significativamente en la última década. En 2013, representaban el 6,8% de los nacimientos, mientras que en 2023 ascendieron al 10,8% (3) **ANEXO 1**

El impacto de la edad materna en la calidad de los ovocitos y en el éxito de las técnicas de reproducción asistida es significativo. La edad materna avanzada (AMA), generalmente definida como 35 años o más, está asociada con una disminución en la reserva ovárica y la calidad de los ovocitos, que presentan un aumento de alteraciones cromosómicas como la aneuploidía, lo que reduce las tasas de fertilización, implantación y nacimientos vivos (4). Incluso con la transferencia de embriones euploides, las tasas de éxito son menores en mujeres de AMA, lo que sugiere que otros factores relacionados con la edad también influyen en los resultados (5). Además, la AMA está asociada con mayores riesgos de complicaciones obstétricas durante el embarazo, como diabetes gestacional, preeclampsia o abortos espontáneos (1).

El manejo de la fertilidad en mujeres de AMA incluye opciones como la preservación de la fertilidad mediante la congelación de ovocitos o embriones, la fecundación in vitro (FIV) con o sin cribado genético preimplantacional, y la donación de ovocitos o embriones; no obstante, es crucial ofrecer un asesoramiento detallado sobre los riesgos, tasas de éxito, y las implicaciones éticas y legales de estos tratamientos (4).

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

Se plantea la hipótesis de que el progresivo retraso en la edad de maternidad dificulta la consecución del embarazo y se asocia a un incremento de las complicaciones gestacionales, las cuales podrían tener consecuencias adversas tanto para la madre como para la salud de sus hijos.

El objetivo de esta revisión narrativa es analizar cómo la edad materna avanzada influye en la reproducción asistida y en sus tasas de éxito; revisar la evidencia sobre el impacto de la salud tanto en la gestante como en la descendencia; y explorar las últimas actualizaciones sobre las alternativas terapéuticas: la ovodonación y el rejuvenecimiento ovárico.

4. MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica, llevando a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed. Las palabras clave empleadas fueron los términos MeSH: “Advanced maternal age”, “AMA”, “Assisted reproduction”, “TRA”, “Obstetric outcomes”, “Childbirth outcomes”, “Offspring outcomes”, “Ovary senescence”, “Aneuploidy”, “Oocyte quality”, “Oocyte donation”, “Fertility preservation”, “Epigenetics” y “Artificial intelligence”. Se aplicaron filtros para restringir los resultados a publicaciones de los últimos cinco años (2020-2025), aunque también se incluyeron dos artículos anteriores por su relevancia en el contexto.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: artículos en inglés o español, disponibles en texto completo. Se priorizaron revisiones narrativas, revisiones sistemáticas y metaanálisis, incluyendo también algún estudio interesante. Se excluyeron artículos duplicados, publicaciones en idiomas no comprendidos (chino), y aquellos sin acceso al texto completo.

La selección de artículos se realizó de forma manual mediante lectura del título, abstracto y texto completo. Finalmente se incluyeron un total de 45 publicaciones que cumplían con los criterios establecidos y aportaban evidencia relevante para los objetivos del trabajo. **ANEXO 2**

Dado que se trata de una revisión narrativa, sin intervención directa ni recolección de datos confidenciales, no fue necesaria la aprobación por un comité de ética.

5. RESULTADOS

A) FISIOLÓGÍA DE LA FERTILIDAD FEMENINA

El envejecimiento reproductivo se relaciona con una menor fertilidad y puede dificultar la concepción, el mantenimiento de un embarazo, el parto y, posiblemente, tener consecuencias negativas para el feto en desarrollo (1).

Senescencia ovárica

La infertilidad relacionada con la edad tiene varias causas, de las cuales las más relevantes se relacionan con defectos a nivel de los ovocitos. La calidad y cantidad de los ovocitos son los principales factores limitantes en el éxito reproductivo femenino. La senescencia ovárica puede ser parte del envejecimiento biológico normal, donde factores ambientales y genéticos influyen en su inicio y determinan la edad de la menopausia. La insuficiencia ovárica primaria IOP se define como el cese de la función ovárica antes de los 40 años (6).

Reserva ovárica

Uno de los factores más determinantes de la fertilidad es la reserva ovárica, es decir, la cantidad de ovocitos disponibles en los ovarios. Desde antes del nacimiento, esta reserva es limitada: durante el segundo trimestre de la gestación se alcanza un pico de alrededor de 7 millones de ovocitos, que descienden a 1-2 millones al nacer, y a unos 400.000 en la pubertad. De ellos, solo alrededor de 400 serán ovulados durante toda la vida fértil. A medida que pasan los años, esta reserva disminuye de forma progresiva y acelerada, especialmente a partir de los 35 años, debido a la atresia folicular y la apoptosis de ovocitos (6).

Calidad de los ovocitos

La calidad de los ovocitos también se ve afectada con la edad. Esto tiene un impacto directo en la fertilidad, ya que los ovocitos envejecidos presentan una mayor tasa de errores durante la meiosis, lo que incrementa el riesgo de aneuploidías y fallos en el desarrollo embrionario. Estos cambios explican por qué la fertilidad femenina comienza a declinar significativamente a partir de la tercera década de vida, y por qué incluso técnicas como la fecundación in vitro (FIV) tienen tasas de éxito considerablemente menores en mujeres mayores de 35 años (6).

Mecanismos de senescencia ovárica **ANEXO 3**

Detrás de este deterioro funcional se encuentran diversos mecanismos celulares y moleculares de senescencia. Uno de los más relevantes es el **estrés oxidativo**, provocado por el desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y los sistemas antioxidantes del

organismo. Con la edad, las células ováricas (especialmente las células de la granulosa) acumulan daño oxidativo, lo que interfiere en la maduración ovocitaria, la ovulación y la respuesta hormonal. El estrés oxidativo también está involucrado en la producción de productos finales de glicación avanzada (AGEs), que se acumulan en el entorno ovárico y contribuyen a la inflamación, hipoxia y disfunción metabólica (6).

Otro mecanismo importante es el **daño en el ADN**, que con el tiempo se acumula en las células reproductoras. En condiciones normales, las células poseen sistemas eficaces de reparación del ADN, pero estos se vuelven menos eficientes con la edad. Genes clave como **BRCA1**, **CHEK2** y **ATM**, implicados en la reparación de rupturas en doble cadena, muestran una disminución de su expresión en mujeres mayores, lo que se ha asociado con un menor número de ovocitos y una peor calidad de los mismos (6).

El **acortamiento de los telómeros** es otro proceso vinculado al envejecimiento ovárico. Cada división celular provoca una ligera reducción en la longitud telomérica, y cuando los telómeros alcanzan una longitud crítica, se activa una respuesta de daño en el ADN que conduce a la detención del ciclo celular dependiente de p53. En los ovocitos, este acortamiento se acelera por el estrés oxidativo y por la pérdida de actividad de la telomerasa, y se ha relacionado con errores cromosómicos y alteraciones en la meiosis (6).

También contribuyen las **disfunciones mitocondriales**. A medida que el ovocito envejece, su capacidad para producir energía disminuye, lo que compromete procesos esenciales como la formación del huso meiótico. La mitocondria, al ser la principal fuente de ROS, también es uno de los principales blancos del daño oxidativo (6). Disminuye además la autofagia. La quinasa diana de la rapamicina en mamíferos (m TOR) inhibe la autofagia y ayuda a regular la SASP en células senescentes (6).

Otro aspecto cada vez más estudiado es el papel del **fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP)**, caracterizado por la liberación de citoquinas proinflamatorias, factores de crecimiento y metaloproteinasas. Estos factores no solo promueven la senescencia en células vecinas, sino que también alteran el microambiente ovárico y endometrial, disminuyendo la receptividad al embrión e interfiriendo con la implantación. Se cree que la citocina proinflamatoria IL-6 es el principal mediador de la fibrosis ovárica asociada a la edad. Esta fibrosis contribuye a la ovulación deficiente y a la cicatrización de heridas ováricas (6).

Vías apoptóticas

La apoptosis es un mecanismo fisiológico por el cual las células se autodestruyen de manera controlada cuando están dañadas o envejecidas. En el ovario este proceso ocurre tanto en etapas fetales (en los ovocitos), como en la vida adulta (en células de la granulosa de los folículos secundarios y antrales). La apoptosis es crucial para el control de la calidad ovocitaria, la regulación del ciclo ovárico, la prevención de tumores y el mantenimiento del equilibrio hormonal. Sin embargo, tiene consecuencias negativas a largo plazo como la depleción de la reserva ovárica, la disminución de la longevidad reproductiva y la sensibilidad a factores externos (6).

Cuando se utilizan técnicas de reproducción asistida (TRA), se considera que la FIV es uno de los métodos más eficaces para combatir la infertilidad. Sin embargo, se necesitan aproximadamente de tres a cuatro ciclos de FIV para que una mujer se quede embarazada, ya que alrededor del 75 % de los embriones no se implantan en el endometrio. Este amplio margen de error generalmente se atribuye a una respuesta endometrial defectuosa y a una señalización inadecuada entre el feto y el endometrio (6). Además, en mujeres mayores, incluso usando ovocitos donados, se ha visto una menor tasa de implantación, lo que sugiere que el envejecimiento del endometrio por sí solo puede limitar el éxito reproductivo, independientemente de la calidad embrionaria (7).

El útero proporciona el entorno para el desarrollo embrionario temprano, la implantación, la placentación y el desarrollo fetal. Como ocurre con la mayoría de los tejidos, se pueden observar diversos cambios asociados con la edad en el tejido uterino.

Los niveles hormonales pueden variar, pero lo más relevante es la disminución en la expresión de sus receptores (ER y PR), lo que compromete la decidualización y la maduración del endometrio durante la fase secretora, crucial para la implantación (6,7).

El envejecimiento tisular se acompaña de acumulación de células senescentes, que secretan citoquinas proinflamatorias, quimioquinas y metaloproteinasas (fenotipo SASP). En un entorno joven, estas células son eliminadas por el sistema inmune, pero con la edad, el sistema inmunitario pierde eficacia (deficiencia de células Treg y NK) y las células senescentes se acumulan, alterando la estructura del tejido, la comunicación celular y la remodelación endometrial.

También se modifica la expresión epigenética del endometrio (miARN y ARNInc), lo que influye en la invasión inadecuada del trofoblasto y fallos de implantación (8). Estas alteraciones contribuyen a fibrosis tisular, pérdida de elasticidad y cambios morfológicos que afectan la capacidad del útero para albergar un embarazo exitoso (6,7). Se ha demostrado que una reducción de las fibras nerviosas adrenérgicas y noradrenérgicas y de los neurotransmisores, especialmente en el segmento uterino inferior, provoca disfunción del músculo liso miometrial e incapacidad para lograr contracciones adecuadas durante el parto vaginal, lo que explica en parte la mayor frecuencia de cesáreas y partos distócicos en embarazadas de mayor edad (1).

En mujeres mayores, la aparición de fibromas uterinos, también conocidos como leiomiomas, es más común. Aunque estos son típicamente neoplasias benignas, pueden afectar significativamente la fertilidad y conducir a complicaciones durante el embarazo, como aborto espontáneo, desprendimiento de placenta, parto prematuro, malposiciones fetales y malrotaciones (1).

La **placenta** envejecida tiene menor capacidad de adaptación a las demandas del embarazo. Esto puede deberse a una menor capacidad de remodelación vascular y disfunciones en las células trofoblásticas, así como la alteración de transporte de nutrientes y oxígeno que puede activar una respuesta inflamatoria crónica. Estas alteraciones están vinculadas a complicaciones como la restricción del crecimiento intrauterino (CIR) y la preeclampsia, incluso cuando se utilizan ovocitos

jóvenes. Esto indica que la salud del útero y la placenta es un componente independiente de la edad ovocitaria y fundamental para un embarazo saludable (6).

B) IMPACTO DE LA EDAD MATERNA EN LA EFICACIA DE LAS TRA Y LA SALUD EN LA DESCENDENCIA

RELACIÓN ENTRE LA EDAD MATERNA Y LAS TASAS DE ÉXITO EN TRA

Disminución de tasas de fecundación e implantación con la edad.

FIV: la edad de la paciente influye directamente en el éxito de la fecundación in vitro. En mujeres mayores de 40 años, más del 50 % de los ciclos de FIV resultan en respuesta ovárica pobre o cancelación. El número de ovocitos recuperados mediante FIV disminuye con la edad, con un promedio de 10 ovocitos recuperados en aquellas entre 25 y 29 años, en comparación con 7 en aquellas de 40 a 46 años. Las tasas de nacidos vivos también disminuyen: el 30% de los ciclos de FIV en mujeres ≤ 35 años dan como resultado un nacido vivo, en comparación con el 9% en aquellas de 40 años y el 1% en aquellas de >44 años (4). Incluso transfiriéndose embriones euploides, las tasas de éxito son menores en las mujeres de edad avanzada. La tasa de nacimientos vivos por cada embrión euploide transferido es del 53,4% en menores de 35 años, mientras que entre los 38 y 40 se sitúa en 37,1% y entre los 41 y 42 años es del 24,5% (5). Esto demuestra que además de las alteraciones cromosómicas, existen otros factores relacionados con la edad que influyen en la implantación.

Se está estudiando la posibilidad de utilizar modelos de aprendizaje automático que permitan predecir el éxito de la FIV en mujeres AMA. La calidad del embrión, la masa celular interna y el trofoectodermo, el número de ovocitos recuperados y el grosor endometrial son factores que predicen el éxito del ciclo. No obstante, incluso con embriones de buena calidad, la edad materna avanzada continúa siendo una importante limitación (9).

La **inseminación intrauterina** tiene resultados muy pobres en mujeres AMA. En una revisión sistemática de 42 estudios se observó que la tasa de nacimientos vivos por cada ciclo de inseminación en mujeres mayores de 40 años usando espermatozoides de pareja estaba entre 0%-8,5%, siendo en la mayoría menor del 4%. Sin embargo, en las mujeres menores de 35 años la tasa superaba el 15-20%. Aun utilizando espermatozoides de donante los resultados siguieron siendo malos. Por esta razón, la inseminación artificial es una técnica que rara vez está recomendada como primera opción en mujeres de edad avanzada (10).

Aumento de fallos de implantación y abortos espontáneos.

Fallos de implantación: se definen como la ausencia de embarazo tras la transferencia de embriones de buena calidad. Un estudio de más de 2000 ovocitos fecundados demostró que en mujeres mayores de 42 años el 75% de los embriones presentaban alteraciones en la compactación, disminución de la expresión de marcadores de polaridad celular y alteraciones en la expansión del blastocisto (11). Todo ello repercute en una disminución de la implantación en

mujeres mayores, que se sitúa en el 30% por embrión euploide, mientras que en mujeres jóvenes puede llegar al 60% (5).

Embarazos ectópicos: debido a una mayor incidencia de patologías tubáricas, menor motilidad ciliar y alteraciones en la contractilidad del miometrio en mujeres AMA, unido a la falta de coordinación hormonal; las tasas de embarazo ectópico alcanzan el 5% en mujeres de edad avanzada frente al <1% en jóvenes (1).

Abortos espontáneos: el aborto espontáneo es la complicación más frecuente en las mujeres AMA, ya que presentan mayor riesgo de aneuploidías (responsables del 60% de las pérdidas gestacionales tempranas). En menores de 35 años el riesgo de aborto es de un 10-15% mientras que en mayores de 40 asciende al 55% (4). Esto se puede observar también en ciclos con embriones euploides, lo que sugiere la existencia de otros mecanismos como alteraciones en la inmunotolerancia materna, fallos en la adaptación del trofoblasto o disminución de la expresión de factores angiogénicos. Se ha visto que pese a que la transferencia de blastocistos vitrificados de alta calidad se asocia con mejores tasas de implantación en mujeres AMA, las tasas de aborto siguen siendo superiores en comparación con mujeres jóvenes, incluso después del chequeo de variables como el grosor del endometrio o la calidad embrionaria (9).

Las mujeres con AMA que se someten a TRA deben evitar embarazos múltiples debido a las comorbilidades asociadas y deben someterse a una transferencia de un único embrión (4).

RIESGO DE ANOMALÍAS GENÉTICAS EN LA DESCENDENCIA

Relación entre edad y alteraciones cromosómicas (aneuploidías). ANEXO 5

La evaluación de embriones a través del diagnóstico genético preimplantacional muestra que las tasas de aneuploidía en embriones de día 5 son del 31,7% en mujeres menores de 35 años, del 44,2% entre los 35 y 37 años, del 43,1% entre los 38 y 40 años, del 76,3% entre los 41 y 42 años y del 84,8% en mujeres mayores de 42 años (4). Las aneuploidías son mucho más frecuentes en los óvulos que en los espermatozoides, y son una de las principales causas de infertilidad, abortos espontáneos y síndromes congénitos. Ya en mujeres jóvenes de entre 20 y 30 años, más del 20% de los óvulos son aneuploides. En marcado contraste, solo el 1-2% de los espermatozoides y menos del 1% de las células somáticas (12).

El riesgo de aneuploidía presenta una curva en forma de U: es bien conocido que la aneuploidía aumenta con la edad materna avanzada, pero trabajos recientes revelan que también es común en mujeres muy jóvenes. En los primeros años de la ovulación, las mujeres menores de 20 años experimentan tasas altas de errores de segregación cromosómica donde cromosomas homólogos completos se segregan mal en la meiosis I. También se observan más abortos espontáneos. A partir de los 20 años, los óvulos presentan menos errores que causan aneuploidía. Las tasas de errores van aumentando gradualmente acelerándose a partir de los 35 años (12). Esto es debido a fallos en la recombinación meiótica, modificaciones postraduccionales de las histonas (que promueven la unión incorrecta de los cinetocoros a los microtúbulos del huso), fallos en el mantenimiento de la cohesión de los cromosomas, disfunciones en el "spindle assembly

checkpoint" (SAC) y alteraciones mitocondriales; lo que conlleva a errores en la división meiótica (13).

Las causas de aneuploidía relacionadas con la edad son:

- Cambios en la estructura cromosómica: niveles disminuidos de cohesina, disociación prematura de los cromosomas o cromátidas, eliminación gradual de la cohesión entre la meiosis I y meiosis II, desapareamiento de cinetocoros hermanos durante la meiosis I, fragmentación del cinetocoro y uniones merotéticas.
- Mantenimiento genómico modificado: aumento del daño del ADN, desregulación epigenética y acortamiento de los telómeros
- Inestabilidad del huso ovárico en ovocitos mayores (12).

Se ha observado que niveles elevados de FSH basal se asocian a mayor aneuploidías en mujeres jóvenes, sin embargo, en mujeres de edad avanzada, la incidencia de aneuploidías es alta independientemente del nivel de FSH basal, lo que nos hace pensar que la edad es el principal determinante de riesgo (14).

Aumento del riesgo de Síndrome de Down y otras trisomías.

La AMA se asocia con un aumento de la incidencia de trisomías compatibles con la vida como el Síndrome de Down (cromosoma 21), Síndrome de Edwards (cromosoma 18) y el Síndrome de Patau (cromosoma 13).

El riesgo de tener un niño con Síndrome de Down pasa de un 0,1% en mujeres de 25 años a un 3% en mujeres de 40 años. También se ha demostrado con estudios de casos y controles que la mayoría de los errores cromosómicos en trisomías se originan en la meiosis materna:

- Trisomía 21: 70% errores en meiosis I
- Trisomía 18: 60% errores en meiosis II
- Trisomía 13: errores en meiosis I y meiosis II en igual proporción (13)

Las trisomías de los cromosomas somáticos son las más comúnmente implicadas, ya que el síndrome de Turner y las trisomías de las hormonas sexuales no son el resultado de errores en la meiosis de los ovocitos (1). Estas anomalías cromosómicas no solo provocan abortos espontáneos, si no que también llevan a complicaciones perinatales como bajo peso al nacer, parto pretérmino y necesidad de ingreso en UCI neonatal (1).

Diagnóstico genético preimplantacional (PGT-A) como estrategia de prevención.

Hoy en día el diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías es una estrategia fundamental en la práctica clínica, ya que se ha demostrado un aumento del 30% en la tasa de nacidos vivos tras la realización de PGT-A completo frente a quienes no lo realizaron (RR = 1.30; IC 95%: 1.03–1.65). Este beneficio fue especialmente evidente si el análisis se realizaba en el estadio de blastocisto mediante biopsia de trofoectodermo (RR = 1.36; IC 95%: 1.04–1.79) (15). El PGT-A requiere una biopsia para detectar aneuploidía cromosómica, alelos de enfermedades monogénicas o enfermedades mitocondriales. El ADN embrionario también puede aislarse del líquido del blastocelo y usarse para el PGT siendo esta técnica menos invasiva. Otros enfoques

no invasivos son el cribado embrionario mediante imágenes microscópicas para monitorear el tiempo del desarrollo embrionario (el tiempo de las divisiones embrionarias o la morfología de los pronúcleos parentales), o el cribado de las propiedades viscoelásticas de las membranas. El aumento de la tensión cortical del ovocito y el cigoto está relacionado con la función citoesquelética saludable y una mayor competencia de desarrollo. Se espera que la implementación de estas técnicas no invasivas emergentes en la clínica ayude aún más a seleccionar los embriones más saludables para la implantación (12).

La utilización de técnicas modernas como la secuenciación de nueva generación (NGS) mejora notablemente la tasa de nacidos vivos en mujeres AMA frente a las técnicas antiguas como la hibridación fluorescente in situ (FISH) que tenía tasas de errores más altas (15).

La NGS también puede utilizarse para la detección de variaciones en el número de copias, translocaciones desequilibradas y mutaciones puntuales (15).

RIESGOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES

Mayor riesgo de preeclampsia.

En mujeres AMA existe un envejecimiento endotelial, una disfunción del trofoblasto y placentación anómala que dificultan la adecuada remodelación de las arterias espirales, provocando hipoxia placentaria y liberación de factores angiogénicos. Esto conlleva a la aparición de preeclampsia (16–18). Las mujeres mayores de 40 años presentan un OR de 2,2 para preeclampsia (17). También existe riesgo aumentado de hipertensión gestacional y sus complicaciones a largo plazo como enfermedades cardiovasculares (19). La tasa de preeclampsia, pasa del 2% en mujeres menores de 30 años a más del 6% en mayores de 40 (1).

Es importante señalar que, si bien este aumento del riesgo es real y estadísticamente significativo, la magnitud del riesgo es similar a la que plantea la nuliparidad (2,1 veces mayor) y notablemente menor que la que plantea el IMC > 30 (2,8 veces mayor), la diabetes pregestacional (3,7 veces mayor) o la hipertensión preexistente (5,1 veces mayor) (18).

Debido a que la evidencia apoya el vínculo entre la preeclampsia y el riesgo de enfermedad cardiovascular futura, se necesita educación preconcepcional, prenatal y posparto adecuada, así como vigilancia y monitoreo, para mejorar la salud a largo plazo tanto de la madre como del bebé (19). A las mujeres con AMA se les debe ofrecer una prueba de detección eficaz de la preeclampsia y a aquellas con alto riesgo se les debe ofrecer profilaxis con aspirina (18).

Mayor riesgo de diabetes gestacional

La diabetes gestacional es una complicación mucho más frecuente en mujeres AMA (1).

Las mujeres mayores presentan envejecimiento y daño endotelial, mayor resistencia insulínica y una progresiva disfunción de las células beta del páncreas. Durante el embarazo, el lactógeno placentario exagera aún más esta resistencia (1,18,20).

En mujeres mayores de 40 años, el riesgo de diabetes gestacional es 2-3 veces mayor que en las mujeres jóvenes (OR 2,8-3,1) (20).

Tabla 1: OR para Diabetes Gestacional por rango de edad materna.

Edad materna	OR Diabetes Gestacional
30-39	1,66
40-44	2,80
>45	3,14

El riesgo de diabetes gestacional se relacionó positiva y significativamente con la edad materna incluso después del ajuste por los principales factores de confusión (obesidad, tabaquismo, paridad y uso de TAR), especialmente en mujeres ≥ 40 años (20).

Una complicación importante de la diabetes gestacional es la macrosomía (19).

Mayor riesgo de partos prematuros.

Debido al deterioro placentario, la inflamación crónica y una peor competencia cervical en las mujeres AMA, existe un aumento de los partos prematuros (17,18,20,21).

Se ha identificado una mayor tasa de parto pretérmino en nulíparas mayores de 40 años (OR 1,6; IC 95%: 1,3-2,0) (17). Aunque la evidencia no es del todo clara, es probable que los riesgos adicionales de parto prematuro por AMA se deban a indicaciones maternas y obstétricas para el parto, más que a un parto prematuro espontáneo (18).

Aumento de cesáreas y complicaciones en el parto.

En las mujeres AMA aumenta mucho la necesidad de cesáreas electivas puesto que tienen menos contractilidad miometrial, mayor rigidez del tejido conjuntivo cervical y mayores complicaciones placentarias (1,20–22). También se puede apreciar que los obstetras tienen un umbral inferior para realizar cesáreas en estos embarazos (1). Otra posible causa del aumento de cesáreas electivas podría ser la solicitud materna de esta técnica (16). El riesgo de cesárea de emergencia secundaria a distocia del parto para mujeres > 40 años es más del doble que en la población más joven, y este hallazgo es válido tanto para mujeres nulíparas como multíparas (18). En un estudio multicéntrico se observó que la tasa de cesáreas en mayores de 43 años superaba el 20% mientras que en mujeres de 25-30 años era del 6,7% (21). Al asesorar a las mujeres de AMA individualmente, parece razonable asegurarles que los riesgos absolutos de muerte fetal son bajos y están influenciados por otros factores además de la edad, pero que la inducción del parto a partir de las 39 semanas, especialmente para el grupo de mayores de 40 años, reduce el riesgo de muerte fetal a término sin aumentar la probabilidad de un parto operatorio (18). La mortalidad materna periparto es tres veces mayor en las mujeres mayores de 35 años (1). En un estudio poblacional, las mujeres mayores de 40 años mostraron un riesgo ocho veces mayor de embolia de líquido amniótico y un riesgo tres veces mayor de choque obstétrico en comparación con las mujeres de 25 a 29 años (19).

Problemas placentarios

El desprendimiento de placenta y la placenta previa son eventos frecuentes en embarazadas AMA. Las primíparas mayores de 40 años presentan un riesgo 10 veces mayor de placenta previa que las primíparas jóvenes. El desprendimiento de placenta se atribuye a la hipertensión y es más frecuente en mujeres mayores con embarazos múltiples (1). Hay evidencia de un aumento de la

disfunción placentaria en embarazos con AMA, que podría ser la causa de un mayor riesgo de restricción de crecimiento fetal (18).

Complicaciones postparto

La hemorragia postparto es hasta 14 veces más frecuente en mujeres mayores de 35 años. La trombosis y la histerectomía son morbilidades muy prevalentes en estas pacientes (1).

La prevalencia de depresión postparto fue significativamente mayor en el grupo de 40 a 44 años que en el de 30 a 35 años (OR ajustada: 3,72; intervalo de confianza del 95 %: 2,15-6,41) (19).

Existe una mayor tasa de depresión postparto y estrés en mayores de 35 años. Sin embargo, estas mujeres se adaptan más fácilmente a los requisitos de la maternidad, muestran mejores habilidades y tienen más apoyo social. Algunos estudios han demostrado que los hijos de madres mayores tienen mejor desempeño escolar que los de padres jóvenes (16).

Morbilidad neonatal

Existe una mayor incidencia de bajo peso al nacer por disfunción placentaria, mayor prematuridad, morbilidad, mayor necesidad de ingreso en UCIs neonatales, y mayor riesgo de asfixia perinatal e infecciones. Aunque no se han encontrado diferencias significativas en parámetros inmediatos como el Apgar o el pH de cordón (19,21,23).

EFFECTOS EN LA SALUD INFANTIL

Malformaciones fetales

Existe mayor riesgo de presentar defectos como cardiopatías congénitas, atresia esofágica, hipospadias y craneosinostosis en los hijos de mujeres mayores (1). No obstante, dada la alta frecuencia de anomalías congénitas en fetos cromosómicamente anormales, es importante controlar la aneuploidía como posible factor de confusión antes de sacar conclusiones sobre una asociación independiente entre AMA y anomalías congénitas en fetos euploides (18).

Riesgo de trastornos del neurodesarrollo (autismo, TDAH).

Como consecuencia de la hipoxia uterina y alteraciones epigenéticas, existe un riesgo aumentado de desarrollar enfermedades del espectro autista en los hijos de madres mayores de 40 años (1,18,19). Varios autores plantean que las técnicas de reproducción asistida podrían alterar la metilación genética influyendo en el desarrollo de enfermedades neurológicas, incluyendo el autismo (24).

Posible impacto en la longevidad y metabolismo de la descendencia

La exposición fetal a hiperglucemia y preeclampsia condiciona metabólicamente al feto para afecciones futuras. Los hijos de madres AMA presentan mayor riesgo de obesidad, diabetes tipo 2 e hipertensión (1,8,19). Debido a un posible cambio en el metabolismo materno con alteración de la resistencia a la insulina, se produce un mayor aporte de nutrientes al feto con hiperinsulinemia y un mayor crecimiento hipertrófico. La resistencia a la insulina produce hipertrigliceridemia materna, lo que conlleva un mayor aporte de ácidos grasos libres al feto. Dado que la obesidad también se

presenta con mayor frecuencia en embarazadas de mayor edad, esto podría ser una razón para el aumento de recién nacidos obesos (23). Los cambios epigenéticos provocados por la edad materna podrían afectar a los mecanismos metabólicos esenciales en la descendencia, alterando significativamente su riesgo metabólico y cardiovascular a largo plazo (8).

Cambios en la epigenética y riesgo de enfermedades de la impronta genética. *ANEXO 6*

La epigenética es el estudio de los cambios en la expresión génica que no implican alteraciones en la secuencia del ADN.

En los ovocitos envejecidos ocurren errores en los procesos epigenéticos como en la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y el control del ARN no codificante (como los microARN). Esto afecta a la función ovárica y la calidad embrionaria, y altera la expresión de genes importantes para el desarrollo (8).

Algunos estudios indican que los protocolos de estimulación ovárica, las condiciones de cultivo y la manipulación embrionaria durante las TRA pueden inducir modificaciones epigenéticas en ovocitos, células de la granulosa y embriones. Se observaron que las anomalías en la metilación de histonas en embriones tratados con TRA dificultan la activación transcripcional de genes específicos que provoca una detención en el desarrollo (8). Se han asociado las TRA con un aumento de epimutaciones (OR combinado de 3,67) (25).

La impronta genómica es un fenómeno epigenético que resulta en la expresión monoalélica de un gen dependiendo del origen parental. Consiste en la silenciación de uno de los dos alelos y se lleva a cabo por mecanismos epigenéticos (principalmente metilación del ADN) durante la gametogénesis. Este proceso es crucial para el desarrollo normal y su alteración conlleva a diferentes enfermedades (8). La regulación es llevada a cabo por regiones metiladas específicas del ADN que se llaman regiones diferencialmente metiladas (DMRs) (25). En estas mujeres existe un mayor riesgo de enfermedades de la impronta como Beckwith-Widemann y Síndrome de Angelman; y de alteraciones en la programación metabólica y neurológica (8).

Tabla 2: Resumen de elaboración propia sobre las enfermedades de la impronta genética relacionadas con las TRA. GOM: ganancia de metilación. LOM: pérdida de metilación. UPD: disomía uniparental (25).

SÍNDROME	CROMOSOMA	ALTERACIÓN	OR EN ART	SÍNTOMAS PRINCIPALES
BECKWITH-WIEDEMANN	11	GOM materna en H19/IGF2 o LOM materna en KCNQ1OT1 → menos expresión de CDKN1 (represor del crecimiento)	5.8	Macroglosia, sobrecrecimiento, hemihipertrofia, tumores embrionarios
SILVER-RUSSELL	11	LOM materna en H19/IGF2	11.3	Retraso crecimiento intrauterino, cara triangular, asimetría corporal
ANGELMAN	15	LOM materna en SNURF → pérdida de expresión de UBE3A o UPD paterna	4.7	Ataxia, risa frecuente, discapacidad intelectual, convulsiones
PRADER-WILLI	15	GOM materna en SNURF o UPD materna	2.2	Hipotonía, obesidad, hiperfagia, retraso mental, hipogonadismo

C) IMPACTO DE LA EDAD DEL PADRE

Después del ajuste por edad materna, una edad paterna ≥ 45 años se asoció con un mayor riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer. Además, se encontró que la edad paterna avanzada estaba relacionada con muertes fetales, síndromes musculoesqueléticos, macrosomía, paladar hendido, leucemia linfoblástica aguda, retinoblastoma y trastornos del desarrollo neurológico en el espectro autista, así como esquizofrenia futura y trastornos bipolares. La diabetes gestacional en las madres también se asoció con la edad avanzada del padre (16,26–29).

D) ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS PARA MEJORAR LA FERTILIDAD EN EDAD AVANZADA

CRIOPRESERVACIÓN DE OVOCITOS PROPIOS:

La congelación de óvulos es una estrategia en la que los óvulos en meiosis II se recuperan del ovario y se almacenan criogénicamente hasta que la mujer esté lista para quedarse embarazada. Los óvulos almacenados criogénicamente evitan la exposición a factores biológicos y ambientales, incluida la quimioterapia, que de lo contrario comprometen la calidad de los ovocitos dentro del ovario (12). El objetivo de la criopreservación planificada de ovocitos es posponer la maternidad sin renunciar al material genético propio, combatiendo así el declive reproductivo que comienza a acelerarse a partir de los 35 años (30,31). Con la técnica de vitrificación se alcanza una supervivencia ovocitaria superior al 78% con una tasa de fertilización del 72% y de nacidos vivos del 28% por cada paciente, lo que demuestra una mejoría notable en comparación con los antiguos métodos de congelación lenta (32). La tasa de nacidos vivos depende fuertemente de la edad de la mujer en el momento de la criopreservación, siendo del 52% en menores de 35 años, del 34% entre 36-39 años y tan solo del 19% en mayores de 40 años (32). El número de ovocitos también es importante, necesitando recuperar un mínimo de 8-10 ovocitos para lograr el embarazo (30). En un estudio de 446 mujeres, solo el 13% regresó para usar los ovocitos congelados y la tasa de nacidos vivos fue del 27%, sin embargo en mayores de 40 años fue del 9% (33). El hecho de que no regresen a por sus ovocitos se puede deber a que muchas de estas mujeres deciden empezar el proceso por presión social, prioridades académicas o laborales, o ausencia de pareja estable. Se enfrentan a dilemas éticos y dudas sobre el coste y la toma de decisiones en relación con la maternidad tardía (30).

La HFEA publicó las tasas de éxito de natalidad para mujeres que utilizan sus propios óvulos en un ciclo de descongelación (datos de 2016) que fueron de alrededor del 18%, lo cual es significativamente inferior a la FIV en general (26%) (4).

La regulación de esta técnica es diferente en cada país y plantea conflictos éticos, económicos y sociales, ya que hay quien pone en duda la indicación de esta técnica para las mujeres que no tienen ninguna afección médica (30).

VITRIFICACIÓN DE EMBRIONES:

Tras la fertilización in vitro de los ovocitos, los embriones resultantes se cultivan durante 5-6 días hasta el estadio de blastocisto, momento en el cual los de mejor calidad se vitrifican. Consiste en una congelación ultrarrápida que evita la formación de cristales de hielo intracelulares preservando

mejor la viabilidad. La principal ventaja es el uso de estos embriones para realizar transferencias en ciclos diferidos (4,9,31).

Un estudio centrado en más de mil ciclos de transferencia de blastocistos vitrificados en mujeres AMA identificó una tasa de nacidos vivos del 30%, que es un resultado muy prometedor. Este estudio usó también modelos de inteligencia artificial que lograron predecir las tasas de éxito a partir de factores predictivos clave entre los que se encontraban la calidad de la masa celular interna, calidad del trofoectodermo, número de ovocitos recuperados, grosor endometrial y presencia de blastómeros al tercer día (9).

La congelación permite acumular varios embriones teniendo así más oportunidades. Este procedimiento permite además aplicar las técnicas de diagnóstico preimplantacional antes de la transferencia, siendo un punto muy fuerte a favor de las mujeres AMA (4).

Se ha demostrado que el uso de embriones vitrificados tiene mejores tasas de implantación y supervivencia tras la descongelación que el uso de ovocitos. El problema es que requiere de una pareja o un donante de espermia, lo que supone una limitación para mujeres sin una decisión reproductiva consolidada (4,31).

Las decisiones sobre el destino de los embriones criopreservados también pueden dar lugar a importantes diferencias de opinión o conflictos legales, en particular en caso de divorcio o separación de la pareja o en caso de que un donante de espermia retire su consentimiento para la creación de embriones (4).

OVODONACIÓN

La donación de ovocitos permite a mujeres mayores acceder a embriones generados con óvulos de donantes jóvenes. Esta técnica se utiliza cada vez más en mujeres AMA, ya que como hemos comentado en varias ocasiones, el factor ovárico es el más importante en estas pacientes. Las tasas de éxito de la FIV con ovodonación en mujeres AMA superan el 50% por ciclo, en comparación con el 10% con ovocitos propios (4).

Al usar gametos jóvenes, las tasas de éxito se mantienen altas incluso en pacientes mayores de 45 años, llegando a tasas de nacimientos vivos del 40-50% por cada transferencia. Los resultados son mejores con ovocitos recién donados (frescos) que con ovocitos descongelados (24,34). El problema es que se ha demostrado que esta técnica presenta riesgos obstétricos superiores. En comparación con los embarazos espontáneos y otros embarazos mediante TRA, los embarazos con donación de óvulos conllevan un mayor riesgo de trastornos hipertensivos, como preeclampsia, hemorragia postparto, placenta previa, desprendimiento placentario, parto prematuro y bajo peso gestacional; siendo este riesgo aun mayor en mujeres AMA. Se ha relacionado con mecanismos inmunológicos que desarrolla la madre receptora contra el embrión con el que no comparte carga genética **ANEXO 7**. Esto afecta también a la formación de la placenta y al remodelado de las arterias espirales contribuyendo a la preeclampsia (16,24,34). La ausencia de cuerpo lúteo y la falta de la hormona relaxina (responsable de adaptación del sistema cardiovascular al embarazo y del aumento de la filtración glomerular necesaria durante el mismo) también podrían desempeñar un papel en el aumento del riesgo de preeclampsia, no obstante se necesitan más estudios sobre los

efectos de la ausencia del cuerpo lúteo (34). Se ha observado también una disminución en la expresión de trombomodulina placentaria en los embarazos con ovocitos donados, que podría ser la responsable de complicaciones como la apoptosis en los sincitiotrofoblastos, aumento de inflamación, coagulación y un mayor depósito de fibrina (24).

La donación de ovocitos puede plantear retos psicológicos, emocionales y éticos, entre los que se incluyen aceptar que su hijo no tendrá material genético propio, decidir si revelar a su hijo cuál es su origen genético, y un temor a que el vínculo materno-filial no sea igual; aunque los estudios han demostrado que es similar o incluso más fuerte (32). En España la ley dicta que la donación es anónima, mientras que en otros países puede ser abierta o conocida.

Las técnicas de procesamiento y el cultivo de ovocitos, tanto autólogos como heterólogos, podrían resultar en una metilación génica alterada responsable de alteraciones epigenéticas (24).

Recientemente, se aprobó en el Reino Unido una técnica denominada tecnología de reemplazo mitocondrial. Este enfoque busca prevenir la herencia de enfermedades mitocondriales. Las enfermedades mitocondriales pueden heredarse a partir de las mitocondrias depositadas en el óvulo. Para prevenir la transmisión de enfermedades mitocondriales, se pueden transferir cromosomas del óvulo de una mujer afectada a un óvulo donado que contenga mitocondrias sanas, extrayéndose los cromosomas del óvulo donado (12).

REJUVENECIMIENTO OVÁRICO: ¿REALIDAD O ESPERANZA?

Terapia con PRP (plasma rico en plaquetas) para estimular la reserva ovárica.

La técnica de PRP consiste en extraer sangre periférica de la paciente y centrifugarla para separar y concentrar las plaquetas en el plasma. Las plaquetas son ricas en factores de crecimiento que ayudan a la regeneración tisular, angiogénesis, proliferación celular y reparación del daño ovárico. Tras la preparación, el PRP es inyectado en el ovario mediante punción transvaginal guiada por ecografía (35,36). El PRP contiene en sus gránulos factores de crecimiento como PDGF, TGF-beta, VEGF, IGF, EGF y FGF; así como proteínas bioactivas. Gracias a estos componentes se consigue modificar el microambiente ovárico activando las células madre y mejorando la funcionalidad de los folículos residuales (36,37).

Los últimos estudios demuestran un aumento de la hormona antimülleriana, aumento del estradiol, descenso de FSH (elevada en ovarios envejecidos), incremento del recuento folicular antral, del número de ovocitos recuperados y embriones generados; lo que se traduce en un aumento de las tasas de embarazo bioquímico (18-25%), de nacidos vivos (11%) y de embarazos espontáneos (7%) (35,36). Existe la posibilidad de que la punción con aguja de la corteza ovárica también afecte a los genes angiogénicos y contribuya a la mejora de la morfología folicular, lo que se conoce como estimulación mecánica (35). A pesar de que tiene un futuro esperanzador, la mayoría de estos estudios no cuentan con un protocolo fijo de preparación del plasma (activado o no activado), volúmenes inyectados, vías de administración y momento idóneo para iniciar los ciclos de FIV. Se necesitan más ensayos clínicos aleatorizados y de seguimiento a largo plazo para poder incluir esta técnica de forma rutinaria en la práctica clínica (35–37).

Esta novedosa técnica consiste en la utilización de células madre que tienen capacidad de diferenciarse en varios tipos celulares dependiendo del microambiente específico y la señalización que reciben; de secretar factores tróficos, inmunomoduladores, antiinflamatorios y exosomas, reparando tejidos dañados y reactivando la función folicular. Estas células pueden extraerse de la médula ósea, tejido adiposo, líquido amniótico, glándulas salivales, sangre menstrual y cordón umbilical. Se pueden administrar por inyección directa en ovario, intravenosa o trasplante intraperitoneal o intraovárico de células o vesículas extracelulares (38–40).

Se han realizado estudios con diferentes tipos de células mesenquimales:

- **Células mesenquimales de la médula ósea (BMSC):** son las más estudiadas. Tienen baja inmunogenicidad, son fácilmente aisladas in vitro y pueden migrar a ovarios dañados para secretar citocinas que mejoran la función ovárica mediante efectos antiapoptóticos, antifibrosis, antiinflamatorios e inmunomoduladores. Tienen un potencial de diferenciación limitado pero han logrado algunos resultados alentadores (40).
- **Células mesenquimales del cordón umbilical (UMSC):** tienen un alto potencial de autorrenovación y capacidad de diferenciación. Liberan exosomas que de forma paracrina modulan el entorno ovárico. Mejoran la angiogénesis, reparación celular y reducen la inflamación y el estrés oxidativo (41).
- **Células mesenquimales del tejido adiposo (ADSC):** fácilmente accesibles mediante liposucción. Han demostrado mejorar la morfología ovárica, reduciendo la apoptosis y aumentando la producción de estradiol y el número de folículos en modelos animales. También han demostrado eficacia en el tratamiento del daño endometrial (39,42).
- **Células mesenquimales de la membrana amniótica (HamsC):** menos invasivas, demostraron restaurar parcialmente la función ovárica mediante angiogénesis, liberación de exosomas y la regulación de la expresión de SIRT4 (40).
- **Células madre menstruales (MenSC):** presentan alta tasa de proliferación y capacidad de multidiferenciarse. Son más fáciles de obtener, pueden muestrearse repetidamente de manera no invasiva y tienen baja inmunogenicidad. Pueden ser estimuladas para diferenciarse en células similares al tejido ovárico y restaurar su función (40).

Las vesículas extracelulares derivadas de células mesenquimales son pequeñas estructuras que funcionan como mensajeros intercelulares transportando miRNAs (que regulan principalmente la vía ILK-PI3K/AKT), proteínas y lípidos. Modulan la expresión génica, inhiben la apoptosis y estimulan la proliferación celular. Destacan por su biocompatibilidad, baja toxicidad, inmunogenicidad mínima y permeabilidad de la membrana. Algunas estrategias novedosas incluyen el uso de exosomas modificados genéticamente que permiten modular la actividad de los miARN de forma precisa y dirigida (38,43).

Los modelos preclínicos en animales han evidenciado un aumento de folículos primordiales, primarios, antrales y maduros; elevación de hormonas antimülleriana y E2; disminución de FSH y aumento de embarazos y crías nacidas (38,39). Como los estudios en humanos son escasos, todavía no hay evidencia sobre los protocolos clínicos, las fuentes celulares, dosis, vías de

administración, momento del tratamiento y seguridad oncológica. Los resultados preclínicos son prometedores pero requiere aún una rigurosa validación científica con ensayos en humanos (38,42).

Otras estrategias terapéuticas:

Otra vía en investigación es la **creación de células germinales primordiales in vitro a partir de células pluripotentes inducidas**(40). El cultivo de células germinales primordiales generadas in vitro con células somáticas ováricas estimula su maduración en ovocitos. A partir de aquí, los ovocitos generados in vitro entran en meiosis y maduran en óvulos fertilizables. Utilizando un enfoque similar, un estudio reciente demostró que los ovocitos humanos tempranos también pueden generarse in vitro (12).

Se están investigando **fármacos senoterapéuticos** que frenen los mecanismos de senescencia ováricos:

Tabla 3: Resumen de elaboración propia sobre los tratamientos senoterapéuticos en investigación. (6)

	Tratamiento	Mecanismo de acción	Moléculas diana	Efectos adicionales	Evidencia
SENOLÍTICOS	Desatinib + Quercetina	Inhibición de vías antiapoptóticas (BCL-2, PI3K/AKT, p53/p21), reducción de ROS y fibrosis	BCL-2, PI3K/AKT, p53/p21/serpine	Mejora expresión de SIRT, antienvjecimiento uterino, sin cambios detectables en dilatación uterina	Modelos animales y humanos (limitada)
SENOSTÁTICOS	Rapamicina	Inhibición de m-TOR, activación de FOXO3a	m-TOR, FOXO3a	Mejora la calidad ovocitaria, reserva folicular, promueve autofagia	Modelos animales
	NAD+ y precursores (NMN, NR)	Activación de sirtuinas (SIRT1, SIRT2), mejora metabolismo y reparación del ADN	SIRT1, SIRT2	Previene anomalías en el huso meiótico, mejora calidad ovocitaria	Modelos animales
	Resveratrol	Activación de SIRT1, reducción de ROS y AGE	SIRT1	Mejora actividad de telomerasa, induce autofagia y síntesis mitocondrial, efectos negativos en decidualización	Modelos animales, algunos datos in vitro en humanos
	Melatonina	Estimulación antioxidante y antiinflamatoria, vía MT1/p53/AMPK	MT1, AMPK, SIRT1, SIRT 2, p53, Nrf2, NF-kB	Incrementa longitud telomérica, mejora calidad ovocitaria	Modelos animales
	Coencima Q10	Estimulación mitocondrial, antioxidante, reducción de ROS	Mitocondrias, antioxidante	Previene atresia folicular, mejora expresión génica mitocondrial, mejora respuesta ovárica en FIV-ICSI	Modelos animales y ensayos clínicos preliminares
	N-acetil-L-cisteína (NAC)	Eliminador de ROS, modulación de telómeros y sirtuinas	Telómeros, SIRT1, SIRT2	Mejora calidad ovocitaria y blastocistos, retrasa la disminución de fertilidad	Modelos animales, evidencia clínica limitada

Administrar proteína C1 de la superfamilia de kinesina exógena (KIFC1) a ovocitos humanos inmaduros podría mejorar la precisión del ensamblaje del huso y la segregación cromosómica, reduciendo el riesgo de aneuploidías (12).

Las intervenciones dietéticas y otras intervenciones bioactivas son un método prometedor y económico para prevenir la aneuploidía ovocitaria y merece mayor investigación (13).

La relevancia de la toxicología epigenética en los resultados de las TRA enfatiza la necesidad de enfoques individualizados que incluyan evaluaciones de riesgos ambientales. Las opciones dietéticas que evitan la obesidad, además de limitar la exposición a toxinas ambientales, son importantes. Reducir los ciclos de ovulación a lo largo de la vida o aumentar la ingesta de antioxidantes también podría ser beneficioso (12).

Futuros estudios que busquen **biomarcadores epigenéticos** para la clasificación de pacientes y el desarrollo de terapias epigenéticas personalizadas podrían mejorar la estimulación ovárica y los resultados de fertilidad. Se están investigando tratamientos enfocados en la epigenética como los inhibidores de la histona desacetilasa (HDACis) y los moduladores de la metilación del ADN. También las terapias basadas en miRNA buscan reparar la expresión desregulada de miRNA en las células de la granulosa, aumentando el crecimiento folicular y la calidad de los ovocitos (8).

En los últimos años la **inteligencia artificial (IA)** ha emergido como una herramienta prometedora en el ámbito de la reproducción asistida, con aplicaciones que abarcan desde la predicción de resultados hasta la optimización de cada fase del tratamiento. La IA ha demostrado mejorar significativamente la precisión en la selección embrionaria, el análisis espermático y la predicción de tasas de éxito, gracias al uso de algoritmos de aprendizaje. También permite personalizar la estimulación ovárica, ajustando la dosis de FSH de manera más precisa y automatizando decisiones como el mejor momento para desencadenar la ovulación. Estas innovaciones no solo aumentan la eficiencia y la reproducibilidad de los tratamientos, sino que también reducen la variabilidad interobservador y la carga de trabajo del personal. Aunque su implementación clínica generalizada aun requiere validación y regulación, la IA se perfila como un pilar fundamental para el futuro de las TRA, con potencial de transformar radicalmente el abordaje terapéutico de la infertilidad (44).

6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Los resultados de esta revisión confirman que la edad materna avanzada constituye un factor determinante en la fertilidad femenina, el éxito de las técnicas de reproducción asistida y los resultados obstétricos, neonatales y en la salud a largo plazo de la descendencia. La disminución progresiva de la reserva ovárica, junto con el deterioro en la calidad ovocitaria y los cambios moleculares y epigenéticos asociados al envejecimiento reproductivo, explican en gran parte la menor eficacia de las TRA en mujeres mayores de 35 años, incluso cuando se transfieren embriones euploides.

A pesar de los avances en TRA, los resultados muestran que la edad materna avanzada sigue asociándose con una menor tasa de implantación, un aumento de abortos espontáneos, embarazos ectópicos y complicaciones obstétricas como la preeclampsia, diabetes gestacional o parto prematuro. Además, los hijos de mujeres AMA tienen un riesgo aumentado de aneuploidías, defectos congénitos y trastornos del neurodesarrollo. Sin embargo, persiste la dificultad metodológica para diferenciar si

estas complicaciones derivan directamente de la edad, de las TRA, o de una combinación de ambos factores.

Las principales limitaciones de la evidencia disponible dificultan una interpretación completamente concluyente de los datos. En primer lugar, muchos estudios no incluyen a mujeres mayores de 45-50 años, debido al número reducido de pacientes con esta edad. En segundo lugar, los efectos a largo plazo en la salud de la descendencia están insuficientemente estudiados, ya que las TRA son técnicas relativamente recientes y con frecuencia se pierde el seguimiento de los pacientes a lo largo del tiempo.

Por otro lado, se requieren más investigaciones centradas en el factor uterino, dado que se ha demostrado que la receptividad endometrial disminuye con la edad, y esto podría limitar el éxito de las TRA incluso cuando se utilizan embriones de buena calidad. Existen además factores de confusión relevantes que no siempre se controlan adecuadamente, como la obesidad, el tabaquismo, la nuliparidad o la comorbilidad preexistente; todos ellos con impacto independiente en los resultados reproductivos.

A nivel internacional, la heterogeneidad legislativa en torno a la ovodonación y otras técnicas reproductivas, dificulta la comparación entre datos globales y puede introducir sesgos en la interpretación de la eficacia y los riesgos. Asimismo, las implicaciones éticas, legales y psicológicas de nuevas estrategias como la modificación epigenética o el uso de células madre aún no están completamente evaluadas, y requieren una regulación específica antes de incorporarse a la práctica clínica.

En cuanto a aspectos psicosociales, si bien algunas investigaciones reportan una mayor prevalencia de depresión postparto en mujeres AMA (16,19), también se ha observado una mejor adaptación al rol materno y mayor estabilidad personal (suele estar asociado al bienestar económico), lo que puede traducirse en beneficios en el desarrollo de los hijos (45). Todo ello refuerza la necesidad de un enfoque integral que contemple tanto los riesgos médicos como las dimensiones emocionales, sociales y éticas de la maternidad en edades avanzadas.

Por último, respecto a las perspectivas futuras de tratamientos, existen múltiples líneas de investigación prometedoras. El rejuvenecimiento ovárico con plasma rico en plaquetas o con células madre ha demostrado resultados alentadores. Paralelamente los tratamientos senoterapéuticos y las estrategias epigenéticas podrían ofrecer nuevas vías para mejorar la calidad ovocitaria y endometrial. Y existe una incipiente y potente herramienta que está en continuo desarrollo, que es la inteligencia artificial aplicada a la selección embrionaria y a la personalización de protocolos.

En conclusión, la AMA continúa siendo un reto clínico y social en aumento. La toma de decisiones reproductivas debe basarse en una información clara, honesta y actualizada, que contemple tanto las posibilidades que ofrecen las técnicas actuales como sus limitaciones reales. La educación reproductiva, la investigación multicéntrica de calidad y una política pública adaptada, son claves para afrontar de forma ética y eficaz este fenómeno creciente.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Sparić R, Stojković M, Plešinac J, Pecorella G, Malvasi A, Tinelli A. Advanced maternal age (AMA) and pregnancy: a feasible but problematic event. *Arch Gynecol Obstet*. septiembre de 2024;310(3):1365-76.
2. Glick I, Kadish E, Rottenstreich M. Management of Pregnancy in Women of Advanced Maternal Age: Improving Outcomes for Mother and Baby. *Int J Womens Health*. 2021;13:751-9.
3. INE [Internet]. [citado 21 de abril de 2025]. INEbase / Demografía y población / Fenómenos demográficos / MNP: Estadística de Nacimientos / Últimos datos. Disponible en: https://ine.es/dyngs/INEbase/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177007&menu=ultiDatos&idp=1254735573002
4. Seshadri S, Morris G, Serhal P, Saab W. Assisted conception in women of advanced maternal age. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. enero de 2021;70:10-20.
5. Vitagliano A, Paffoni A, Viganò P. Does maternal age affect assisted reproduction technology success rates after euploid embryo transfer? A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. agosto de 2023;120(2):251-65.
6. Secomandi L, Borghesan M, Velarde M, Demaria M. The role of cellular senescence in female reproductive aging and the potential for senotherapeutic interventions. *Hum Reprod Update*. 28 de febrero de 2022;28(2):172-89.
7. Pathare ADS, Loid M, Saare M, Gidlöf SB, Zamani Esteki M, Acharya G, et al. Endometrial receptivity in women of advanced age: an underrated factor in infertility. *Hum Reprod Update*. 2 de noviembre de 2023;29(6):773-93.
8. Voros C, Varthaliti A, Mavrogianni D, Athanasiou D, Athanasiou A, Athanasiou A, et al. Epigenetic Alterations in Ovarian Function and Their Impact on Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review. *Biomedicines*. 17 de marzo de 2025;13(3):730.
9. Liu L, Liu B, Liao M, Gan Q, Huang Q, Yang Y. Identifying key predictive features for live birth rate in advanced maternal age patients undergoing single vitrified-warmed blastocyst transfer. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 7 de octubre de 2024;22(1):120.
10. Nesbit CB, Blanchette-Porter M, Esfandiari N. Ovulation induction and intrauterine insemination in women of advanced reproductive age: a systematic review of the literature. *J Assist Reprod Genet*. julio de 2022;39(7):1445-91.
11. Ezoe K, Miki T, Akaike H, Shimazaki K, Takahashi T, Tanimura Y, et al. Maternal age affects pronuclear and chromatin dynamics, morula compaction and cell polarity, and blastulation of human embryos. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1 de marzo de 2023;38(3):387-99.
12. Charalambous C, Webster A, Schuh M. Aneuploidy in mammalian oocytes and the impact of maternal ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. enero de 2023;24(1):27-44.
13. Mikwar M, MacFarlane AJ, Marchetti F. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2020;785:108320.
14. Jacobs CK, Nicolielo M, Alegretti JR, Canto MD, Renzini MM, De Ponti E, et al. Basal FSH values are positively associated with aneuploidy incidence in pre-advanced maternal age (AMA) but not in AMA patients. *J Assist Reprod Genet*. septiembre de 2024;41(9):2397-404.
15. Shi WH, Jiang ZR, Zhou ZY, Ye MJ, Qin NX, Huang HF, et al. Different Strategies of Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidies in Women of Advanced Maternal Age: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 30 de agosto de 2021;10(17):3895.
16. Attali E, Yogev Y. The impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. enero de 2021;70:2-9.
17. Carducci ME, Izbizky G. Edad materna avanzada como factor de riesgo de resultados adversos maternos y perinatales. *Rev Fac Cienc Médicas*. 27 de marzo de 2024;81(1):24-39.
18. Frick AP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. enero de 2021;70:92-100.

19. Correa-de-Araujo R, Yoon SSS. Clinical Outcomes in High-Risk Pregnancies Due to Advanced Maternal Age. *J Womens Health* 2002. febrero de 2021;30(2):160-7.
20. Claramonte Nieto M, Meler Barrabes E, Garcia Martínez S, Gutiérrez Prat M, Serra Zantop B. Impact of aging on obstetric outcomes: defining advanced maternal age in Barcelona. *BMC Pregnancy Childbirth*. 23 de septiembre de 2019;19(1):342.
21. Hochler H, Lipschuetz M, Suissa-Cohen Y, Weiss A, Sela HY, Yagel S, et al. The Impact of Advanced Maternal Age on Pregnancy Outcomes: A Retrospective Multicenter Study. *J Clin Med*. 1 de septiembre de 2023;12(17):5696.
22. Saccone G, Gragnano E, Ilardi B, Marrone V, Strina I, Venturella R, et al. Maternal and perinatal complications according to maternal age: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. octubre de 2022;159(1):43-55.
23. Ratiu D, Sauter F, Gilman E, Ludwig S, Ratiu J, Mallmann-Gottschalk N, et al. Impact of Advanced Maternal Age on Maternal and Neonatal Outcomes. *Vivo Athens Greece*. 2023;37(4):1694-702.
24. Silvestris E, Petracca EA, Mongelli M, Arezzo F, Loizzi V, Gaetani M, et al. Pregnancy by Oocyte Donation: Reviewing Fetal-Maternal Risks and Complications. *Int J Mol Sci*. 11 de septiembre de 2023;24(18):13945.
25. Kagami M, Hara-Isono K, Sasaki A, Amita M. Association between imprinting disorders and assisted reproductive technologies. *Epigenomics*. abril de 2025;17(6):397-410.
26. Fang Y, Wang Y, Peng M, Xu J, Fan Z, Liu C, et al. Effect of paternal age on offspring birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Aging*. 20 de noviembre de 2020;12(24):25373-94.
27. Khandwala YS, Baker VL, Shaw GM, Stevenson DK, Lu Y, Eisenberg ML. Association of paternal age with perinatal outcomes between 2007 and 2016 in the United States: population based cohort study. *BMJ*. 31 de octubre de 2018;363:k4372.
28. Chung YH, Hwang IS, Jung G, Ko HS. Advanced parental age is an independent risk factor for term low birth weight and macrosomia. *Medicine (Baltimore)*. 1 de julio de 2022;101(26):e29846.
29. Zweifel JE, Woodward JT. The risky business of advanced paternal age: neurodevelopmental and psychosocial implications for children of older fathers. *Fertil Steril*. diciembre de 2022;118(6):1013-21.
30. Kynigopoulou S, Matsas A, Tsarna E, Christopoulou S, Panagopoulos P, Bakas P, et al. Egg Cryopreservation for Social Reasons-A Literature Review. *Healthc Basel Switz*. 2 de diciembre de 2024;12(23):2421.
31. Dolmans MM, Donnez J. Fertility preservation in women for medical and social reasons: Oocytes vs ovarian tissue. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. enero de 2021;70:63-80.
32. Hirsch A, Hirsh Raccach B, Rotem R, Hyman JH, Ben-Ami I, Tsafrir A. Planned oocyte cryopreservation: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update*. 1 de octubre de 2024;30(5):558-68.
33. Tsafrir A, Ben-Ami I, Eldar-Geva T, Gal M, Dekel N, Levi H, et al. Clinical outcome of planned oocyte cryopreservation at advanced age. *J Assist Reprod Genet*. noviembre de 2022;39(11):2625-33.
34. Berntsen S, Larsen EC, la Cour Freiesleben N, Pinborg A. Pregnancy outcomes following oocyte donation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. enero de 2021;70:81-91.
35. Vahabi Dastjerdi M, Sheibani S, Taheri M, Hezarcheshmeh FK, Jahangirian J, Jazayeri M, et al. Efficacy of intra-ovarian injection of autologous platelet-rich plasma in women with poor responders: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 1 de junio de 2024;309(6):2323-38.
36. Éliás M, Kónya M, Kekk Z, Turan C, das Virgens IPA, Tóth R, et al. Platelet-rich plasma (PRP) treatment of the ovaries significantly improves fertility parameters and reproductive outcomes in diminished ovarian reserve patients: a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res*. 17 de mayo de 2024;17(1):104.
37. Wu L, Su F, Luo P, Dong Q, Ma M, Ye G. The efficacy of platelet rich plasma on women with poor ovarian response: a systematic review and meta-analysis. *Platelets*. diciembre de 2024;35(1):2292612.

38. Firouzabadi SR, Mohammadi I, Ghafourian K, Mofidi SA, Firouzabadi SR, Hashemi SM, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles therapy for primary ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis of pre-clinical studies. *J Ovarian Res.* 14 de octubre de 2024;17(1):200.
39. Adventa YI, Rachmawati A, Tjahyadi D. The Potency of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells to Increase Ovarian Function in Primary Ovarian Insufficiency: A Systematic Review of in vivo Studies. *Gynecol Obstet Invest.* 18 de febrero de 2025;1-11.
40. Cui X, Jing X. Stem cell-based therapeutic potential in female ovarian aging and infertility. *J Ovarian Res.* 24 de agosto de 2024;17(1):171.
41. Tian C, Ye L, Zhao X, Zhu X, Xu J, Pan X. Umbilical cord mesenchymal stem cells: A novel approach to intervention of ovarian ageing. *Regen Ther.* junio de 2024;26:590-8.
42. Vakili S, Jafarinia M. Advances in Mesenchymal Stem Cell Research Applications for Female Infertility- Mechanisms, Efficacy Parameters, Challenges and Future Roadmap. *Galen Med J.* 2024;13:e3632.
43. Abdulmonem WA, Ahsan M, Mallick AK, Mohamed AH, Waggiallah HA, Shafie A, et al. The Role of Exosomal miRNAs in Female Infertility: Therapeutic Potential and Mechanisms of Action. *Stem Cell Rev Rep.* 24 de marzo de 2025;
44. Wu YC, Chia-Yu Su E, Hou JH, Lin CJ, Lin KB, Chen CH. Artificial intelligence and assisted reproductive technology: A comprehensive systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* enero de 2025;64(1):11-26.
45. Myrskylä M, Barclay K, Goisis A. Advantages of later motherhood. *Gynakologe.* 2017;50(10):767-72.

8. ANEXOS

A) ANEXO 1

Edad media de la madre
Total Nacional

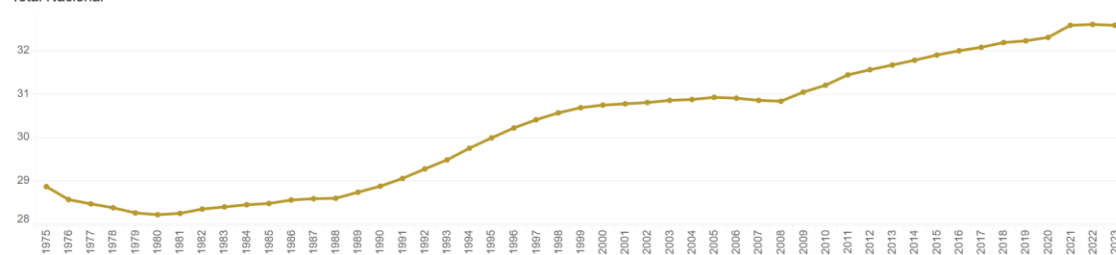


Figura 1: Gráfica que muestra la evolución de la edad media de las madres en España a lo largo de los últimos años. (3)

Nacimientos por edad de la madre en 2023
Total Nacional

K=1000

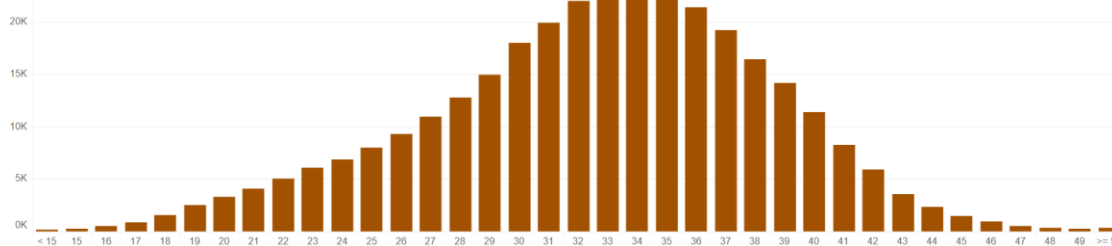


Figura 2: Gráfica que representa la distribución de los nacimientos por cada edad materna en España en el año 2023. (3)

B) ANEXO 2

Tabla resumen de las publicaciones en las que se basa esta revisión. En amarillo las revisiones y metaanálisis. En verde los estudios y cohortes. En morado aquellas publicadas hace más de 5 años.

Nº	AUTOR(ES)	TÍTULO	TIPO DE PUBLICACIÓN	AÑO
1	Spariç R et al.	Advanced maternal age (AMA) and pregnancy: a feasible but problematic event	Revisión	2024
2	Glick I et al.	Management of Pregnancy in Women of Advanced Maternal Age: Improving Outcomes for Mother and Baby	Revisión	2021
3	INE	Estadística de Nacimientos	Estadística oficial	2023
4	Seshadri S et al.	Assisted conception in women of advanced maternal age	Revisión	2021
5	Vitagliano A et al.	Does maternal age affect ART success rates after euploid embryo transfer?	Revisión sistemática y metaanálisis	2023
6	Secomandi L et al.	The role of cellular senescence in female reproductive aging	Revisión	2022
7	Pathare ADS et al.	Endometrial receptivity in women of advanced age	Revisión	2023
8	Voros C et al.	Epigenetic Alterations in Ovarian Function and Their Impact on ART	Revisión sistemática	2025
9	Liu L et al.	Key predictive features for live birth in AMA patients	Estudio retrospectivo	2024
10	Nesbit CB et al.	Ovulation induction and IUI in women of advanced reproductive age	Revisión sistemática	2022
11	Ezoe K et al.	Maternal age affects pronuclear and chromatin dynamics	Estudio observacional	2023
12	Charalambous C et al.	Aneuploidy in mammalian oocytes and maternal ageing	Revisión	2023
13	Mikwar M et al.	Mechanisms of oocyte aneuploidy with advanced maternal age	Revisión	2020
14	Jacobs CK et al.	Basal FSH and aneuploidy in AMA patients	Estudio clínico	2024
15	Shi WH et al.	PGT-A strategies in AMA women	Revisión sistemática y metaanálisis	2021
16	Attali E, Yogev Y	Impact of AMA on pregnancy outcome	Revisión	2021
17	Carducci ME et al.	AMA como factor de riesgo de resultados adversos	Revisión	2024
18	Frick AP	AMA and adverse pregnancy outcomes	Revisión	2021
19	Correa-de-Araujo R et al.	Outcomes in high-risk pregnancies due to AMA	Estudio clínico	2021
20	Claramonte Nieto M et al.	Impact of aging on obstetric outcomes	Estudio observacional	2019
21	Hochler H et al.	Impact of AMA on pregnancy outcomes	Estudio retrospectivo multicéntrico	2023
22	Saccone G et al.	Maternal and perinatal complications by age	Revisión sistemática y metaanálisis	2022
23	Ratiu D et al.	Impact of AMA on maternal and neonatal outcomes	Estudio clínico	2023
24	Silvestris E et al.	Pregnancy by oocyte donation	Revisión	2023
25	Kagami M et al.	Imprinting disorders and ART	Revisión	2025
26	Fang Y et al.	Effect of paternal age on birth defects	Metaanálisis	2020
27	Khandwala YS et al.	Paternal age and perinatal outcomes	Cohorte poblacional	2018
28	Chung YH et al.	Parental age and birth weight/macrosomia	Estudio observacional	2022
29	Zweifel JE, Woodward JT	Advanced paternal age: neurodevelopmental implications	Revisión	2022
30	Kynigopoulou S et al.	Egg Cryopreservation for Social Reasons	Revisión	2024
31	Dolmans MM, Donnez J	Fertility preservation: oocytes vs ovarian tissue	Revisión	2021
32	Hirsch A et al.	Planned oocyte cryopreservation	Revisión sistemática y metarregresión	2024
33	Tsafrir A et al.	Outcome of planned oocyte cryopreservation	Estudio clínico	2022
34	Berntsen S et al.	Pregnancy outcomes after oocyte donation	Revisión	2021
35	Vahabi Dastjerdi M et al.	PRP in poor responders: a meta-analysis	Metaanálisis	2024
36	Élías M et al.	PRP treatment in diminished ovarian reserve	Metaanálisis	2024
37	Wu L et al.	PRP efficacy in poor ovarian response	Metaanálisis	2024
38	Firouzabadi SR et al.	MSC-derived vesicles in ovarian insufficiency	Metaanálisis preclínico	2024
39	Adventa YI et al.	Adipose-derived MSCs in ovarian insufficiency	Revisión sistemática in vivo	2025
40	Cui X, Jing X	Stem cell-based therapy in ovarian aging	Revisión	2024
41	Tian C et al.	Umbilical cord MSCs for ovarian ageing	Revisión	2024
42	Wu W et al.	AI in assisted reproductive technology	Revisión sistemática	2025
43	Abdulmonem WA et al.	The Role of Exosomal miRNAs in Female Infertility: Therapeutic Potential and Mechanisms of Action	Revisión	2025
44	Vakili S, Jafarinia M	Advances in Mesenchymal Stem Cell Research Applications for Female Infertility	Revisión	2024
45	Myrskylä M, Barclay K, Goisis A	Advantages of later motherhood	Revisión	2017

C) ANEXO 3

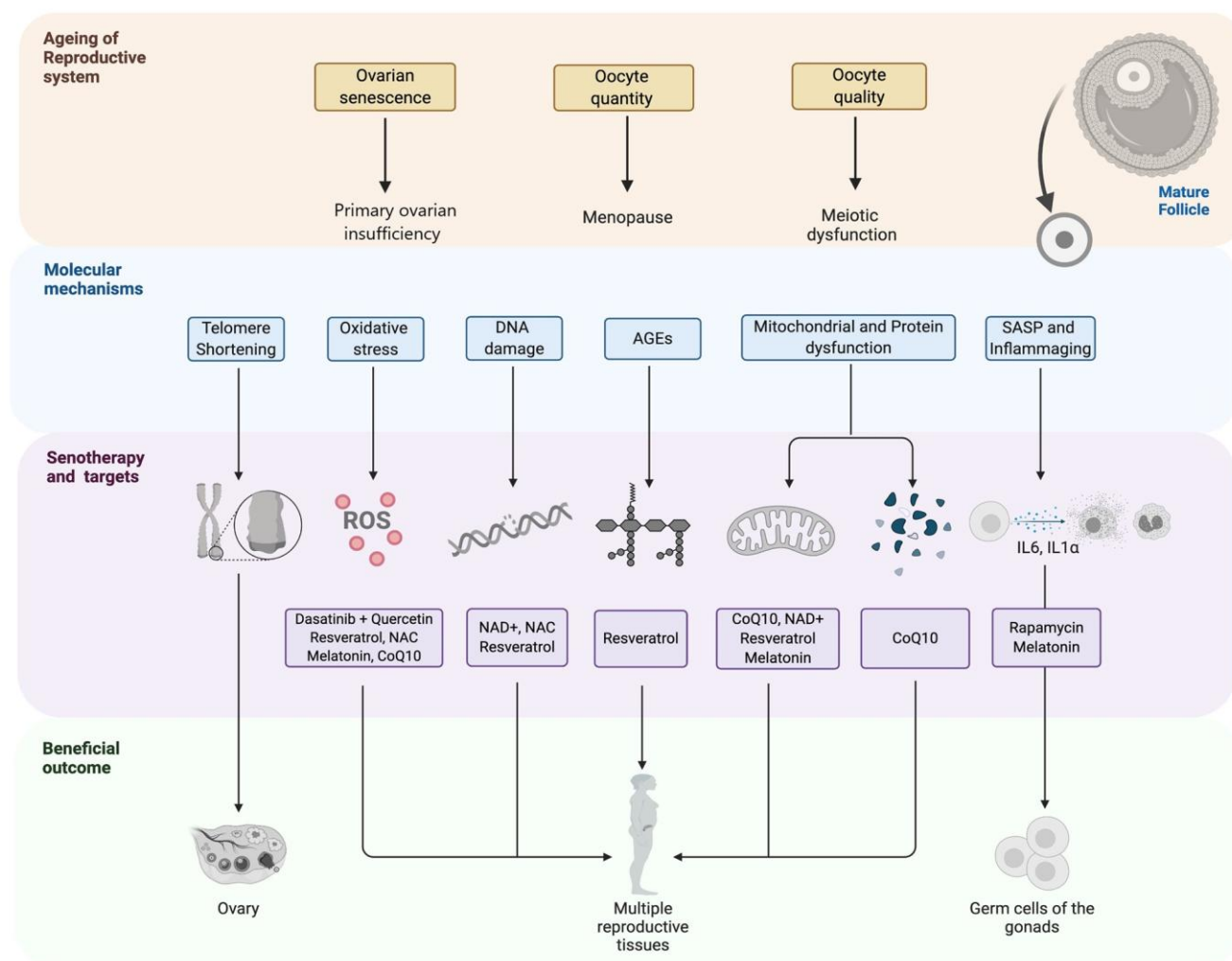
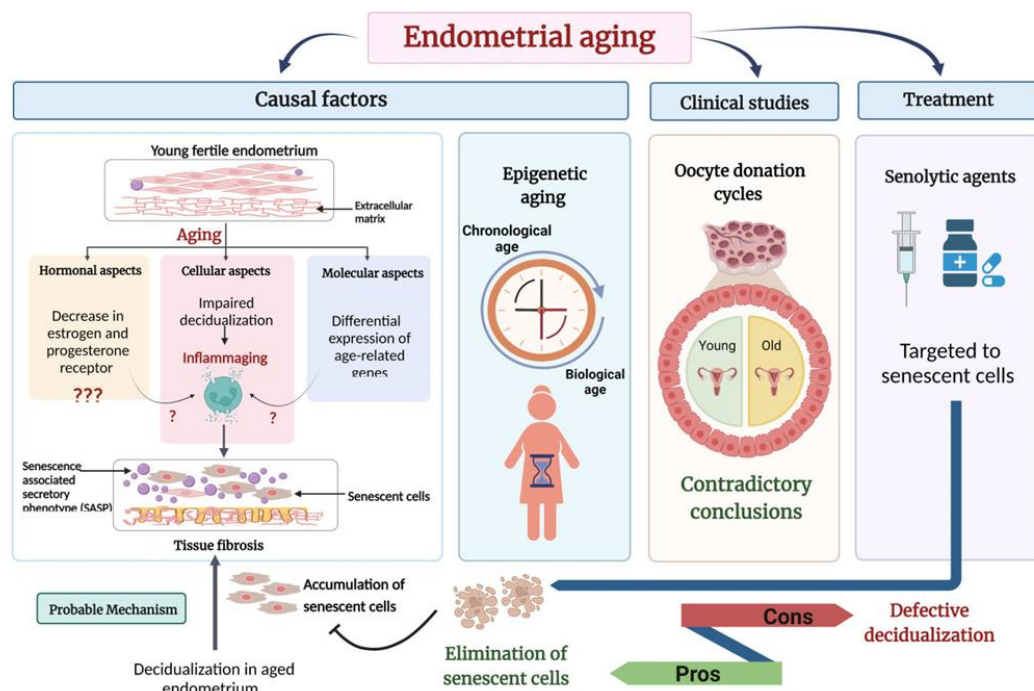
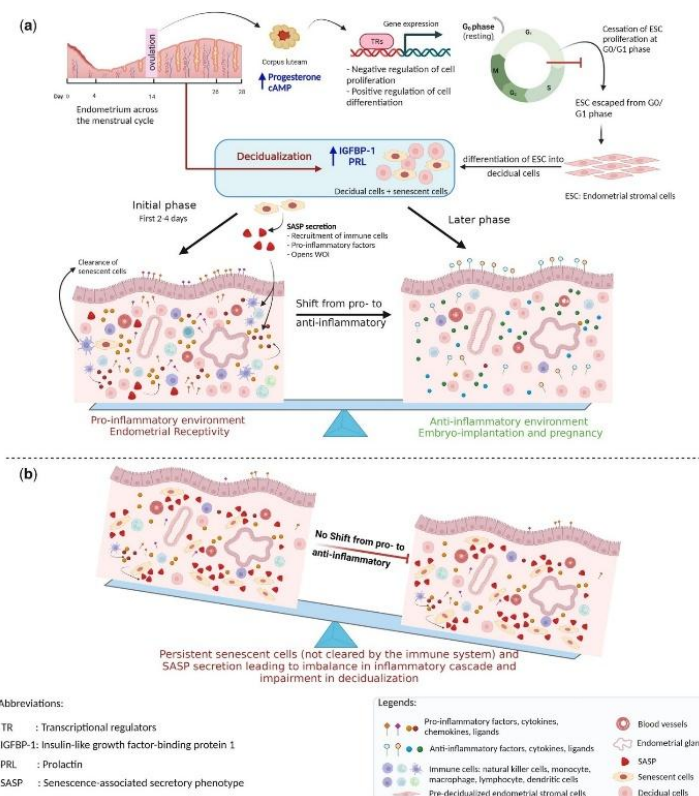
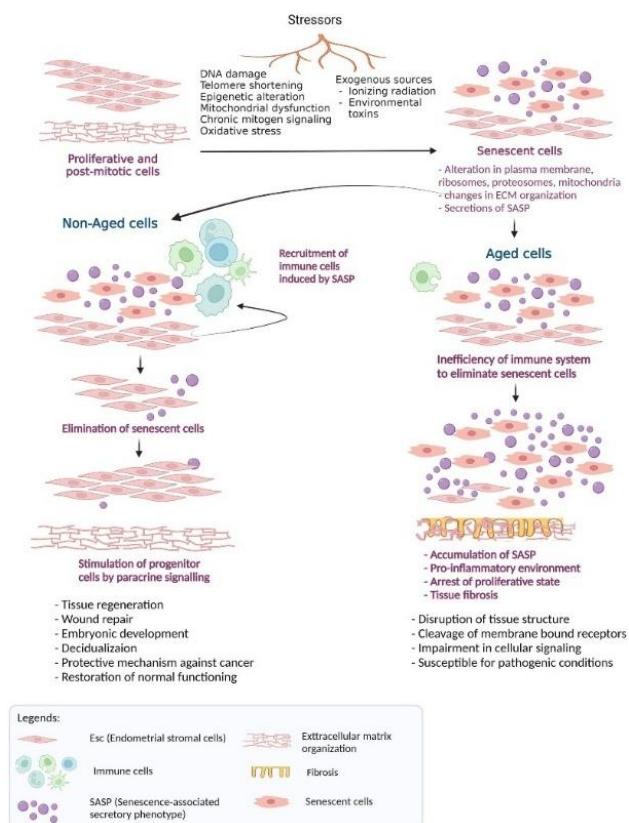


Figura 1: resume las vías moleculares y dianas de la senescencia reproductiva . Se representan las estructuras reproductivas femeninas en proceso de envejecimiento y los procesos patológicos asociados con la senescencia inducida por estrés y daño. Se enumeran los mecanismos moleculares que desencadenan la senescencia celular (indicados en recuadros azules), además de los senoterapéuticos que pueden eliminar las células senescentes o mitigar sus efectos perjudiciales, proporcionando efectos beneficiosos a múltiples tejidos reproductivos (indicados en recuadros verdes). ROS: especies reactivas de oxígeno. AGE: productos finales de la glicación avanzada. SASP: fenotipo secretor asociado a la senescencia. NAD⁺: nicotinamida adenina dinucleótido. NAC: N-acetil- L- cisteína. CoQ10: coenzima Q10.(6)

D) ANEXO 4



Advanced age may negatively affect the endometrial functioning, therefore further research is needed to understand the exact mechanisms involved and impact on receptivity and pregnancy outcomes. Created with BioRender.com (<https://biorender.com/>).



Figuras que resumen los mecanismos de senescencia del tejido endometrial.

E) ANEXO 5

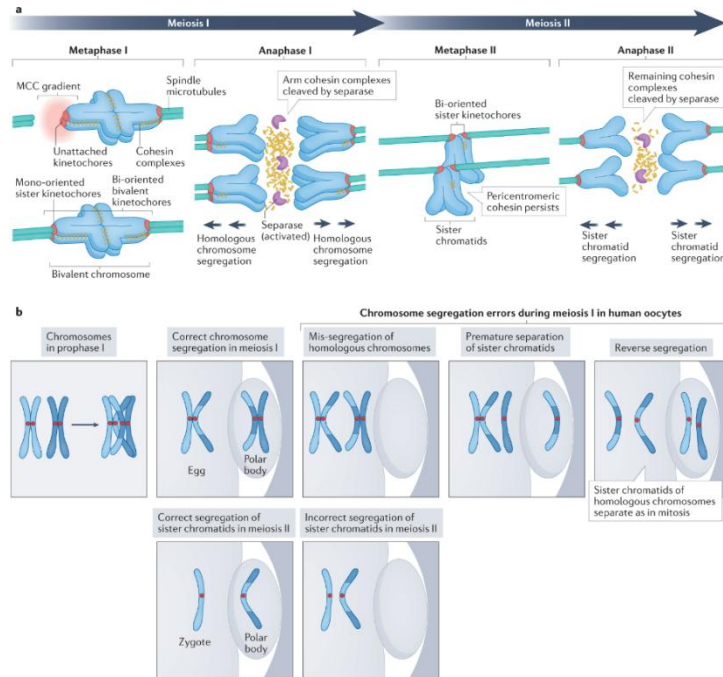
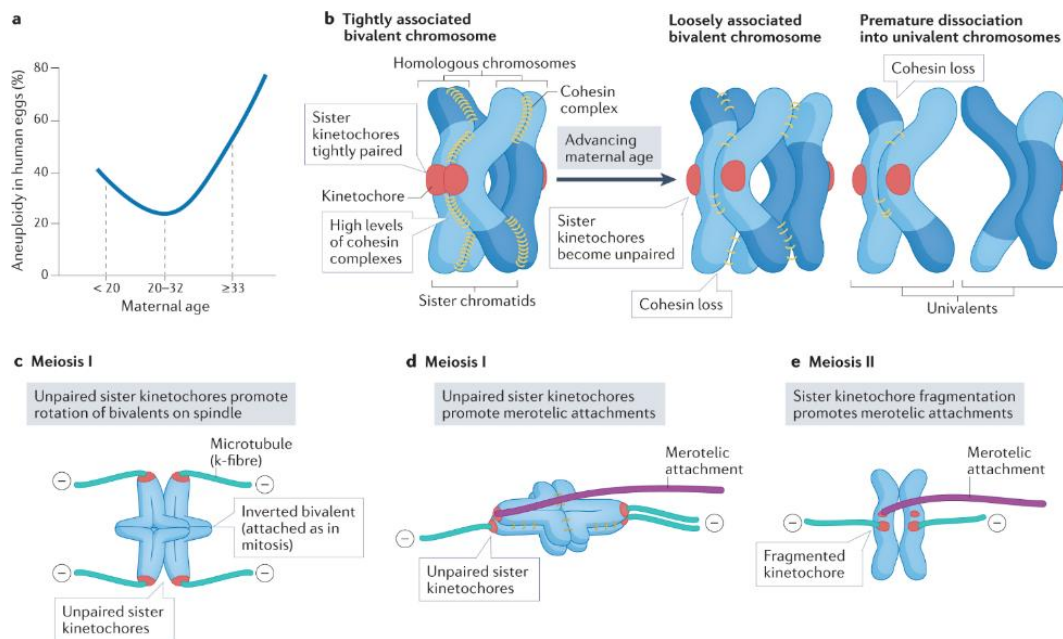


Figura 1: muestra las fases de la división meiótica y el mecanismo de segregación cromosómica en los ovocitos. (12)



a | El envejecimiento materno y la aneuploidia siguen una relación en forma de U. Los ovocitos de mujeres <20 años de edad experimentan tasas más altas de errores de segregación que los de mujeres de 20 a 32 años de edad. Las tasas de error de segregación aumentan a niveles más altos en ovocitos de mujeres >33 años de edad.

b | En los cromosomas bivalentes (representados con cruces), la cohesina une estrechamente a los cromosomas homólogos y asocia estrechamente los cinetocoros hermanos. A medida que avanza la edad materna, se pierde la cohesina, lo que lleva a la separación prematura de los cromosomas bivalentes en univalentes y cinetocoros hermanos separados por distancias mayores.

c | En la meiosis I, los cinetocoros hermanos separados promueven la rotación de los bivalentes en el huso, donde ambos pares de cromátidas hermanas están unidos a los polos opuestos del huso. Los bivalentes rotados pueden llevar al tipo de error de segregación inversa.

d | En la meiosis I, los cinetocoros hermanos separados pueden unirse a los microtúbulos del huso desde polos opuestos, lo que provoca uniones merotéticas, las cuales pueden causar una segregación cromosómica incorrecta y aneuploidia. La pérdida de cohesina también causa fragmentación del cinetocoro. En la meiosis II, los cinetocoros fragmentados se unen con mayor frecuencia a múltiples fibras del cinetocoro (fibras k), lo que provoca uniones merotéticas y errores de segregación cromosómica que causan aneuploidia, como cromosomas rezagados (12).

F) ANEXO 6

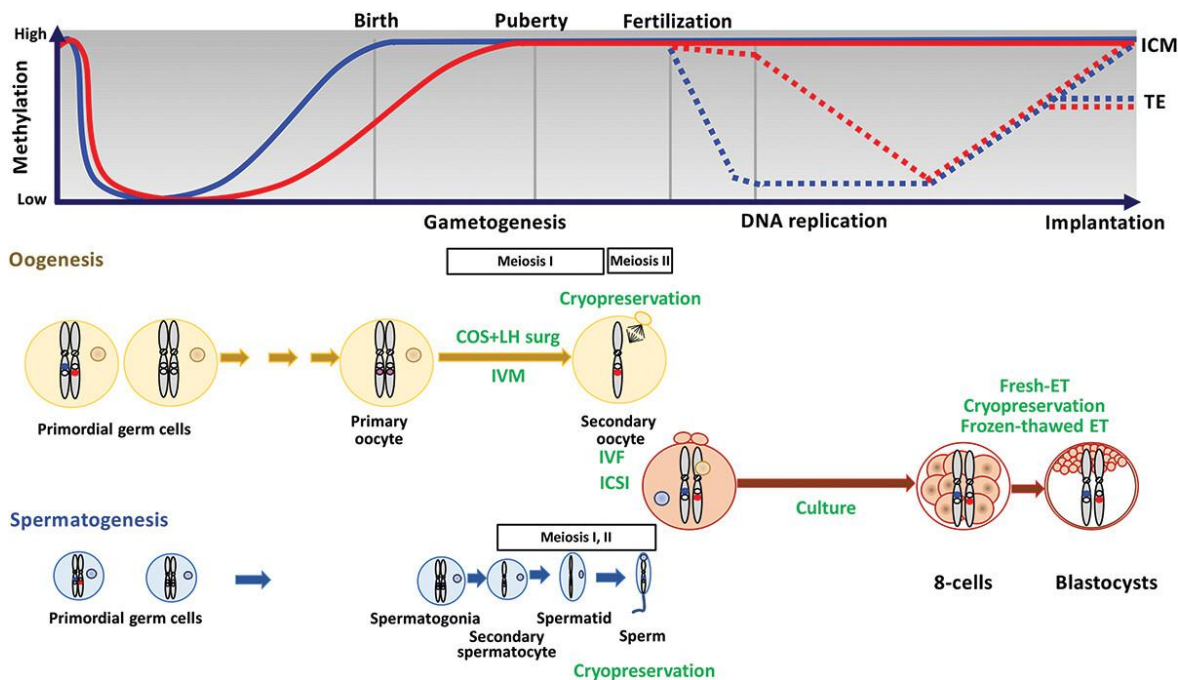


Figura 1: Cambio de metilación del ADN del DMR y el genoma completo durante la gametogénesis y el desarrollo embrionario temprano, y los procedimientos de TRA. La parte superior ilustra los cambios en los niveles de metilación del ADN en el gameto y cada alelo parental. La línea azul muestra los niveles de metilación de los DMR metilados paternalmente en el espermatozoide y el alelo paterno, y la línea roja muestra los niveles de metilación de los DMR metilados maternalmente en el ovocito y el alelo materno. La línea azul punteada muestra el nivel de metilación del genoma completo paterno distinto de los DMR metilados paternalmente, y la línea roja punteada muestra el nivel de metilación del genoma completo materno distinto de los DMR metilados maternalmente. La parte inferior muestra la gametogénesis, el desarrollo embrionario temprano y los procedimientos de TRA.

DMR, región metilada diferencialmente; ICM, masa celular interna; TE, trofotodermo; COS, estimulación ovárica controlada; LH surg, pico de hormona luteinizante; IVM, maduración ovocitaria in vitro; FIV, fertilización in vitro; ICSI, inyección intracitoplasmática de espermatozoides; TE, transferencia de embriones. (25)

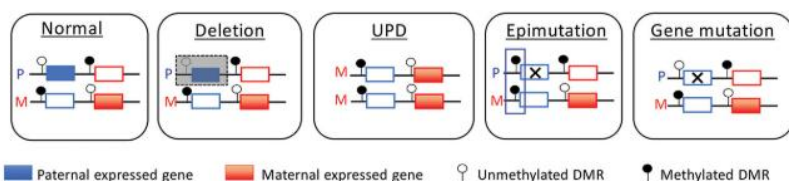


Figura 2: causas genéticas de los trastornos de la impronta. UPD: disomía uniparental. P: alelo paterno. M: alelo materno, DMR: regiones metiladas diferencialmente. (25)

G) ANEXO 7

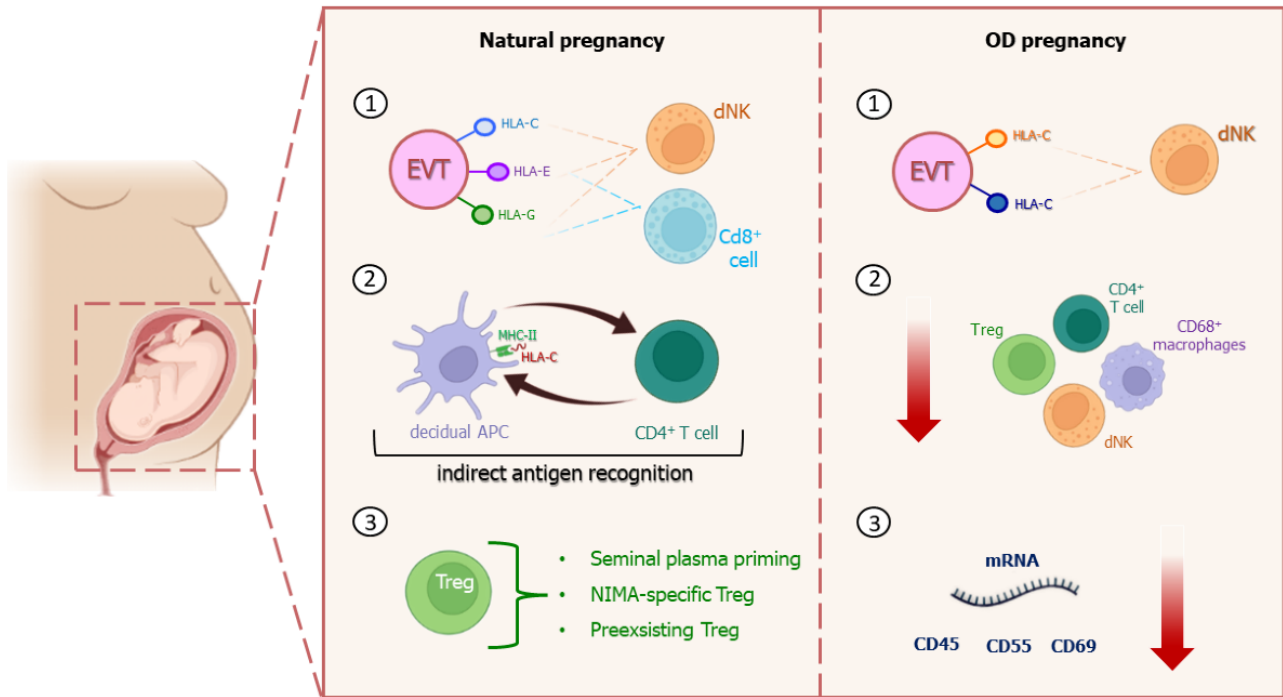


Figura 1: respuesta inmunitaria materna en embarazos con ovocitos donados. Sobreexposición del sistema inmunitario materno a un mayor número de antígenos HLA-C no propios (del padre y del donante) expresados en la superficie del embrión. Disminución de macrófagos CD68, linfocitos CD4 y linfocitos Treg. Disminución de la expresión placentaria de varias moléculas ARNm de la proteína reguladora del complemento. (24)

H) ANEXO 8

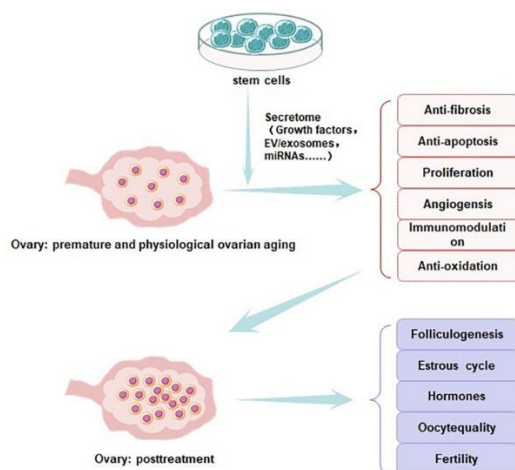


Figura 1: ilustración del efecto del tratamiento con células madre sobre la función ovárica. (40)

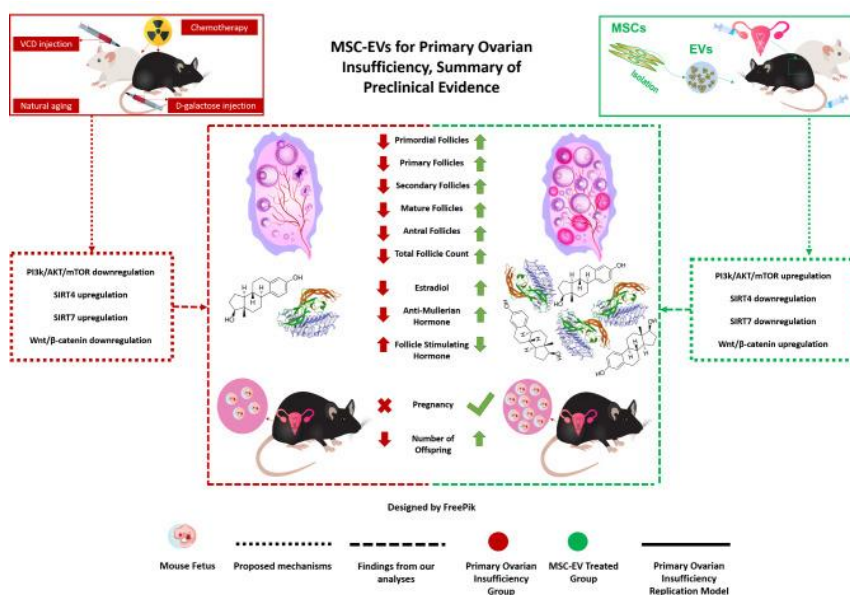


Figura 2: efecto de las vesículas extracelulares derivadas de células mesenquimales sobre la función del aparato reproductivo femenino en estudios preclínicos con animales. (38)

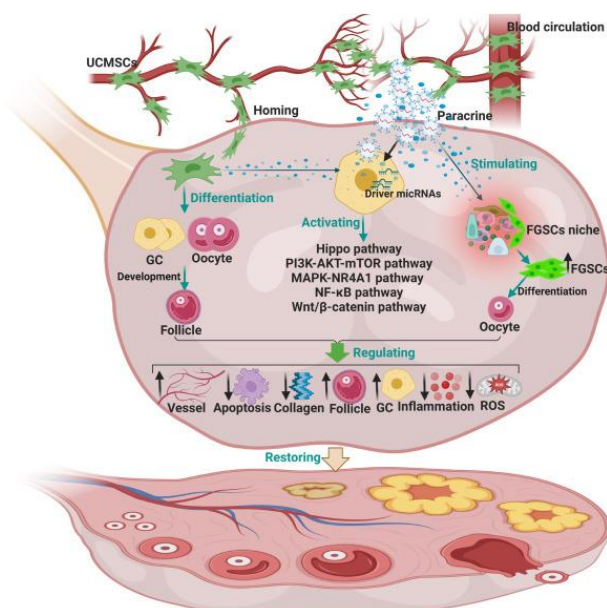


Figura 3: mecanismos de acción de las células mesenquimales derivadas del cordón umbilical. (41)

I) ANEXO 9

Tabla 1: recomendaciones para el manejo del embarazo en pacientes AMA. (16)

Period	Issue	Recommendation
Preconception	Chronic diseases	• Advice for healthy diet and regular activity • Treat, adapt treatment for pregnancy (eg ACEi) • Screen high risk population for occult T2DM • Screen high risk population for micro and macrovascular complications (ophthalmologist consult, proteinuria and echo-cardiography)
1st Trimester	ART	• Limit multiple pregnancy
	Ectopic Pregnancy	• Early US for determine location • Active management
2nd Trimester	Chromosomal aberration and congenital anomalies.	• Non-Invasive Screening • US for detection of fetal anomalies • Consider fetal echocardiography • Invasive Screening
	Gestational Diabetes	• Screen for GDM
3rd Trimester	Hypertension	• Screen for hypertension and proteinuria
	Placenta	• US for placental location
	Fetal Growth	• US for estimated fetal weight at 32, 34 and 36 G A
	Stillbirth	• Consider induction of labor at 39 GA.
	Mode of Delivery	• Controversial – some evidences advocate for planned vaginal delivery [30].
	Post-partum hemorrhage	• Manage actively 3rd stage of labor. • Not enough evidence for tranexamic acid prophylaxis treatment.

INTRODUCCIÓN

- En las últimas décadas, ha aumentado de forma significativa el número de embarazos en mujeres de edad materna avanzada (AMA) (≥ 35 años), especialmente en países desarrollados.
- Este fenómeno se debe a motivos educativos o laborales, el uso de métodos anticonceptivos y el desarrollo de técnicas de reproducción asistida (TRA).
- Sin embargo, la edad conlleva a un **deterioro progresivo de la fertilidad y un aumento del riesgo de complicaciones** tanto en la madre, como en su descendencia.
- Este contexto es cada vez más frecuente y plantea importantes **desafíos** clínicos, éticos y sociales en el manejo de la fertilidad.

OBJETIVOS

- Analizar cómo afecta la **AMA** a la eficacia de las **TRA**.
- Evaluar los **riesgos** obstétricos, neonatales y genéticos de la AMA.
- Revisar las **estrategias terapéuticas** actuales y emergentes para mejorar el pronóstico reproductivo de estas pacientes.

RESULTADOS

MÉTODOS

- Se realizó una **revisión narrativa** de la literatura mediante búsqueda en **PubMed**. Se utilizaron términos **MeSH** como “Advanced maternal age”, “Assisted reproduction”, “Oocyte quality”, “Epigenetics” y “Artificial intelligence”.
- Se incluyeron **45 artículos** publicados entre **2020 y 2025**, en inglés o español.
- Se priorizaron las revisiones sistemáticas y metaanálisis, incluyendo algún estudio relevante.
- Se **excluyeron** artículos duplicados, sin texto completo o en idiomas no comprendidos.

FISIOLOGÍA DE LA FERTILIDAD FEMENINA



Figura 1: gráfica que muestra la disminución de la reserva ovárica con la edad

Senescencia ovárica

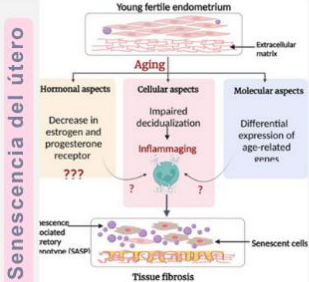


Figura 2: mecanismos de senescencia uterina

IMPACTO DE LA AMA EN LA EFICACIA DE LAS TRA

Tabla 1: Impacto de la AMA en TRA	JÓVENES	AMA
Nº de ovocitos recuperados	10	7
Ciclos de FIV con nacido vivo	30%	9%
Tasa de nacidos vivos con embriones euploides	53,40%	24,5-37,1%
Tasa de implantación por embrión euploide	60%	30%
Abortos espontáneos	10-15%	55%
Embarazos ectópicos	<1%	5%
Tasa de aneuploidias	31,70%	44-84%
Síndrome de Down	0,10%	3%

EDUCACIÓN Y VIGILANCIA

IMPORTANCIA DEL FACTOR UTERINO

DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL

Se ha demostrado un aumento del 30% en la tasa de nacidos vivos tras la realización de PGT-A frente a quienes no lo realizaron

RIESGOS OBSTÉTRICOS

Tabla 2: Riesgos obstétricos en AMA	JÓVENES	AMA
Tasa de preeclampsia	2%	6%
Diabetes gestacional		OR 2,8-3
Partos prematuros		OR 1,6
Cesáreas	7%	20%
Mortalidad materna		OR 3
Problemas placentarios		OR 10
Hemorragia postparto		OR 14
Depresión postparto		OR 3,72

IMPACTO EN LA DESCENDENCIA

- MORBILIDAD NEONATAL:** bajo peso al nacer, infecciones y mayor necesidad de ingreso en UCI
- MALFORMACIONES FETALES:** cardiopatías, atresia esofágica, hipospadias y craneostosis
- TRASTORNOS NEURODESARROLLO:** enfermedades del espectro autista
- LONGEVIDAD Y METABOLISMO:** mayor riesgo de obesidad, diabetes e hipertensión

Tabla 3: enfermedades de la impronta genética en TRA

ENFERMEDADES DE LA IMPRONTA	OR EN TRA
BECKWITH-WIEDEMANN	5,8
SILVER-RUSSEL	11,3
ANGELMAN	4,7
PRADER-WILLI	2,2

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

CRIOPRESERVACIÓN DE OVOCITOS PROPIOS

- La tasa de nacidos vivos depende fuertemente de la edad de la mujer en el momento de la congelación: 52% en menores de 35 y 19% en mayores de 40.
- Muchas mujeres no regresan para utilizarlos

VITRIFICACIÓN DE EMBRIONES

- Resultados muy prometedores, pero plantea importantes conflictos éticos

OVODONACIÓN

- Las tasas de éxito de la FIV con ovodonación en mujeres AMA superan el 50% por ciclo, en comparación con el 10% con ovocitos propios.
- Presenta riesgos obstétricos superiores, debido a mecanismos inmunológicos

REJUVENECIMIENTO OVÁRICO

- PLASMA RICO EN PLAQUETAS:** contiene factores de crecimiento que modifican el microambiente ovárico y mejora la funcionalidad de los folículos residuales. Posible estimulación mecánica.
- CÉLULAS MADRE:** de la médula ósea, cordón umbilical, tejido adiposo o menstruales. Tienen capacidad de diferenciarse. Destacan por su biocompatibilidad, baja toxicidad, inmunogenicidad mínima y permeabilidad de la membrana.
- FÁRMACOS SENOTERAPÉUTICOS:** Desatinib + Quercetina, Rapamicina, NAD⁺, Resveratrol, Melatonina, Coencima Q10, N-acetil-L-cisteína (NAC).
- KIFC1:** mejora ensamblaje y segregación cromosómica reduciendo aneuploidias.
- DIETA E INTERVENCIONES BIOACTIVAS:** evitar obesidad y limitar exposición a toxinas ambientales. Medida muy económica y prometedora.
- BIOMARCADORES EPIGENÉTICOS Y TERAPIAS PERSONALIZADAS:** modificadores de la epigenética y miRNA
- INTELIGENCIA ARTIFICIAL:** permite personalizar el manejo de cada paciente y mejorar el rendimiento de los profesionales.

DISCUSIÓN

- Dificultad para distinguir si los efectos derivan de la **edad**, de las **TRA** o de la **combinación** de ambas; así como factores de confusión como la obesidad o tabaquismo.
- Pocos estudios incluyen mujeres mayores de **45-50 años**.
- Efectos a **largo plazo** en la descendencia insuficientemente estudiados.
- Se requieren más investigaciones centradas en el **factor uterino**
- La **heterogeneidad** legislativa entre **países** dificulta la comparación de datos globales
- Las implicaciones **éticas, legales y metodológicas** de los nuevos enfoques terapéuticos aún no están evaluadas y requieren una regulación específica antes de incorporarse a la práctica clínica.

CONCLUSIÓN

La **AMA** continúa siendo un reto clínico y social en aumento. La toma de decisiones reproductivas debe basarse en una **información** clara, honesta y actualizada, que contemple tanto las posibilidades que ofrecen las técnicas actuales como sus limitaciones reales. La **educación** reproductiva, la **investigación** multicéntrica de calidad y una **política pública** adaptada, son claves para afrontar de forma **ética y eficaz** este fenómeno creciente.

BIBLIOGRAFÍA

