

Mortalidad perinatal por defectos estructurales congénitos: Un estudio de sitio

MARÍA HERNÁNDEZ-TREJO,^a ISABEL LLANO-RIVAS,^b
ANTONIETA RIVERA-RUEDA,^a MÓNICA AGUINAGA-RÍOS,^b DORA GILDA MAYEN-MOLINA^b

RESUMEN

Objetivo: Identificar los factores de riesgo maternos que pudieran estar asociados a la mortalidad perinatal por defectos estructurales congénitos en una institución de salud reproductiva de la Cd. de México.

Población y métodos: Se realizó un estudio transversal en el que se analizaron variables maternas, neonatales y fetales de todos los casos de muerte perinatal por defecto estructural, ocurridos en tres años en el Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes (INPerIER).

Resultados: En el periodo 1999 a 2001 se registraron 259 muertes neonatales y 409 fetales (óbitos). La primera causa de la mortalidad neonatal, encontrada en 87 casos (33.5%), fue la asociada a defectos estructurales congénitos. Esta misma condición, en frecuencia, fue la segunda causa de las muertes fetales con 59 casos (14.4%). El riesgo de morir por un defecto anatómico fue 14.6 veces mayor en los neonatos (IC 95%: 1.8, 122) y 38.3 veces más alto en los fetos (IC 95%: 4.3, 311) cuando la madre era portadora de una alteración cromosómica balanceada, que cuando no lo era. Las embarazadas con 17 años o menos tuvieron 14.2 veces más riesgo de óbito por defecto anatómico (IC95% 2.5, 79), pero no más riesgo de muerte neonatal. Cuando la edad materna fue mayor de 35 años, se obtuvo un exceso de riesgo 500% mayor para óbito y 730% más alto para muerte neonatal. Finalmente, las portadoras de diabetes *mellitus* o gestacional tuvieron 320% mayor mortalidad fetal por defectos anatómicos mayores.

Conclusión: Este estudio evidencia, en concordancia con las estadísticas internacionales, el incremento importante de los defectos estructurales congénitos como causa principal de la mortalidad perinatal, siendo ahora la primera causa en nuestro medio.

PALABRAS GUÍA: *Riesgo materno, mortalidad perinatal, defectos estructurales congénitos.*

^a Médica Pediatra. Instituto Nacional de Perinatología.
^b Médica Genetista. Instituto Nacional de Perinatología.

Correspondencia:
Dra. María Hernández-Trejo.
Montes Urales 800. Col. Lomas Virreyes, Torre de Investigación
5o. piso. México, D.F., 11000, Tel.: 5520-9900 exts. 256 y 160.
Correo electrónico: mariquitilinda@prodigy.net.mx

Recibido: 11 de junio de 2007.
Aceptado: 22 de junio de 2007.

INTRODUCCIÓN

Los esfuerzos para reducir la mortalidad perinatal en los países en desarrollo, van de la mano con el acceso que tienen las sociedades a las nuevas tecnologías y con los recursos que poseen para obtenerlas y ponerlas en práctica. Es por esto que la disminución de las tasas nacionales de muerte fetal y neonatal ha sido lenta, en relación con los reportes



médicos de países desarrollados, aunque existen variaciones locales e institucionales.

De acuerdo con los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud, la muerte perinatal es la que ocurre desde el periodo fetal a partir de la semana 22 de gestación y hasta antes de los primeros siete días de vida extrauterina de la etapa neonatal.¹

A través de los años, en varios países se ha percibido una tendencia al aumento de los defectos anatómicos congénitos y la mortalidad asociada. En los Estados Unidos de América (EUA) durante 1970 las alteraciones estructurales congénitas representaron 15% de la mortalidad infantil, cifra que se incrementó en 1997 a 22%.² En la década de los ochenta, Canadá reportó a los defectos estructurales congénitos como la tercera causa de muerte perinatal, sólo precedida de la infección *in útero* y el desprendimiento prematuro de placenta.³ La gran mayoría de los defectos estructurales congénitos son menores y no interfieren con la vida, sin embargo, las alteraciones anatómicas congénitas denominadas mayores, esto es, aquellas que involucran varios órganos o sistemas y/o que afectan de tal manera la función orgánica, son con frecuencia incompatibles con la vida (letales). Los orígenes de las alteraciones anatómicas en el ser humano pueden ser de causa genética y no genética. Entre las primeras están las debidas a alteraciones cromosómicas, como la trisomía 18 y los síndromes de origen monogénico-no-cromosómico de defectos múltiples, como el síndrome de Meckel-Gruber o las displasias esqueléticas. Por su parte, las de origen no genético, son: la secuencia de bandas amnióticas, la comunicación de la circulación placentaria entre gemelos, el oligohidramnios grave (fenotipo Potter), la coexistencia de embarazo y diabetes⁴ y la exposición a agentes teratógenos por adicciones (alcohol y cocaína), medicamentos e infecciones (rubéola, toxoplasmosis).⁵

El propósito de este trabajo es realizar un análisis de los factores de riesgo maternos asociados con la mortalidad perinatal por defectos estructurales (anatómicos) congénitos en el Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes (INPerIER), durante tres años consecutivos.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el INPerIER se registran y analizan sistemáticamente por el Comité de Mortalidad, los casos de defunción perinatal ocurridos dentro de la institución. Con estos datos se realizó un estudio

transversal retrospectivo de las siguientes variables: edad materna, enfermedades de la madre antes y durante el embarazo, antecedentes de pérdidas perinatales previas, momento de inicio del control prenatal en la institución, estudio citogenético del producto, vía y forma de nacimiento, sexo, edad gestacional y somatometría al nacer; así como los resultados del estudio anatomopatológico de todos los casos en que se dictaminó como causa de muerte, un defecto estructural congénito único o múltiple, durante el periodo de enero de 1999 a diciembre de 2001.

El análisis de los casos de muerte fetal y neonatal se efectuó por separado. Se usaron las siguientes definiciones operativas:

1. Muerte perinatal: es aquella que ocurre durante el embarazo posterior a las 22 semanas de gestación y antes de cumplir los primeros siete días de vida extrauterina.
2. Muerte fetal u óbito: es aquella que acontece posterior a la semana 22 de gestación y hasta el momento previo al nacimiento.
3. Muerte neonatal temprana: la que sucede desde el nacimiento y hasta antes de cumplir los siete días de vida extrauterina.¹

Los casos de muerte perinatal con defectos estructurales congénitos se agruparon en alguno de los siguientes cuatro grupos:

1. Localización del defecto principal en el sistema nervioso central, aparato cardiovascular, músculo-esquelético, genitourinario y renal.
2. Alteración cromosómica comprobada por estudio citogenético.
3. Defectos estructurales relacionados con embarazo gemelar.
4. Defectos congénitos múltiples o misceláneos no clasificables.

El análisis estadístico se efectuó con el paquete estadístico *SPSS 10 para Windows* (™Chicago, IL.) e incluyó el uso de estadísticas descriptivas: χ^2 de Pearson y la prueba exacta de Fisher, cuando las frecuencias eran pequeñas. Las diferencias se consideraron como significativas con un valor de $p < 0.05$. Los factores de riesgo se evaluaron mediante OR (*odds ratios* o razón de momios), con un intervalo de confianza al 95%.

RESULTADOS

En el periodo 1999-2001, los defectos estructurales congénitos en el INPerIER ocuparon la primera causa de mortalidad neonatal temprana y la segunda causa de muerte fetal, misma que sólo fue precedida por la hipoxia, antes o durante el trabajo de parto (Tabla 1).

En 26% de los casos de muerte fetal y 35% de las muertes neonatales tempranas hubo una gestación a término. La media del peso al nacer fue en los óbitos de 1,343 g ($\pm$ 784) y en los neonatos de 2,073 g ($\pm$ 863). En los casos de muerte por defecto estructural la mortalidad fetal fue ligeramente mayor para el

sexo femenino (56% vs. 44%). Lo contrario sucedió en los casos de mortalidad neonatal: 57% de los casos ocurrió en individuos del sexo masculino, 36.8% en el femenino y en 5.7% de los casos el sexo no fue determinado (Tabla 2).

En la tabla 3 se agrupan los defectos estructurales asociados con la muerte fetal u óbito. Resalta el predominio de los defectos congénitos múltiples, con más de 30% para cada grupo. La muerte neonatal se relacionó con un defecto estructural del sistema nervioso central en 19.5% de los casos y para los óbitos la proporción fue 14.3%. En 26.8%

Tabla 1
Principales Causas de Muerte Perinatal.
Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes, México, D.F., 1999-2001

Causa asociada directamente a la muerte	Fetal n (%)	Neonatal n (%)
Hipoxia anteparto	141 (34.4)	—
Hipoxia intraparto	112 (27.4)	—
Defectos estructurales congénitos	59 (14.4)	87 (33.5)
Retraso del crecimiento intrauterino	49 (12)	—
Inmadurez	—	72 (27.8)
Infección perinatal	10 (2.4)	41 (15.8)
Insuficiencia respiratoria	—	22 (8.5)
Asfixia grave al nacer	—	15 (5.8)
Misceláneas (diversas)	38 (9.3)	22 (8.5)
Total	409 (100)	259 (100)

Tabla 2
Mortalidad perinatal por defectos estructurales.
Características generales al nacimiento,
Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes, México, D.F., 1999-2001

Característica	Fetal n = 59 (%)	Neonatal n = 87 (%)
Peso en gramos (media $\pm$ DE*)	1343 $\pm$ 784	2073 $\pm$ 863
Semanas de edad gestacional (media $\pm$ DE*)	31 $\pm$ 6	34 $\pm$ 3.5
Gestación a término	18 (26)	28 (35)
Mujeres	33 (56)	32 (36.8)
Hombres	26 (44)	50 (57.4)
Sexo no determinado	—	5 (5.7)
Relación masculino/femenino	1 : 1.2	1.5 : 1

* DE: desviación estándar.



de los óbitos y 13.8% de los neonatos se comprobó una alteración cromosómica, de ellas, la trisomía 18, fue la primera causa de muerte fetal y segunda de muerte neonatal; mientras que la trisomía 13, fue la primera causa de muerte neonatal y la segunda de los óbitos.

Se buscó la asociación entre los defectos estructurales incompatibles con la vida y los factores maternos considerados como factores de riesgo: una mujer con una alteración cromosómica balanceada (fenotípicamente no aparente), tuvo un riesgo 38 veces mayor de tener con un óbito con defecto estructural (OR 38.3, IC95% 4.3-

Tabla 3
Mortalidad Perinatal. Localización de los
Defectos Estructurales Causales, INPerIER México, D.F., 1999-2001

Localización principal del defecto estructural	Fetos n (%)	Neonatos n (%)
Defectos congénitos múltiples	17 (30.4)	30 (34.5)
Sistema Nervioso Central	8 (14.3)	17 (19.5)
Genitourinario y Renal	7 (12.5)	15 (17.2)
Cromosomopatías	15 (26.8)	12 (13.8)
Trisomía 18	7 (12.5)	4 (4.5)
Trisomía 13	3 (5.4)	6 (7)
Monosomía X	3 (5.4)	1 (1.1)
Trisomía 21	1 (1.8)	0 (0)
Triploidía	1 (1.8)	1 (1.8)
Cardiovascular	4 (7.1)	7 (8)
Músculo-esquelético	2 (3.6)	4 (4.6)
Asociado a embarazo gemelar	3 (5.4)	2 (2.3)
TOTAL	56 (100)	87 (100)

Tabla 4
Mortalidad perinatal. Factores de riesgo materno de casos de óbito
por defecto estructural congénito (n = 409). INPerIER. México, D.F., 1999-2001

Factores maternos	Óbitos con defecto estructural n = 59 (%)	Óbitos sin defecto estructural n = 350 (%)	OR (IC 95%)	Valor de p*
Madre adolescente (< 17 años)	4 (7.7)	2 (0.6)	14.2 (2.5 - 79)	< 0.01
Madre con edad avanzada (> 35 años)	7 (12.7)	8 (2.3)	6 (2.1 - 17.4)	< 0.01
Madre portadora de alteración cromosómica balanceada (ACB)	5 (8.5)	0 (0)	38.3 (4.3 - 311)	< 0.05
Madre con diabetes mellitus	4 (6.8)	6 (1.7)	4.2 (1.2 - 15.2)	< 0.05

* χ^2 Pearson. OR: odds Ratio o Razón de Momios.

Tabla 5
Mortalidad Perinatal. Factores de Riesgo Materno de casos de muerte neonatal por defecto estructural congénito (n = 259). INPerIER, México, D.F., 1999-2001

Factores Maternos	Neonatos con defecto estructural n = 87 (%)	Neonatos sin defecto estructural n = 172 (%)	OR (IC 95%)	Valor de p*
Madre adolescente (< 17 años)	1 (1.1)	1 (0.6)	2.1 (0.13 - 33)	NS
Madre con edad avanzada (> 35 años)	4 (4.6)	1 (0.6)	8.3 (0.9 - 75)	< 0.05
Madre portadora de ACB	6 (7)	0 (0)	14.6 (1.8 - 122)	< 0.05

* χ^2 Pearson. OR: odds Ratio o Razón de Momios.

311) y 14 veces más alto de tener una muerte neonatal por la misma causa (OR 14.6, IC95% 1.8-122). Las mujeres menores de 17 años de edad tuvieron 14 veces más probabilidad de tener una muerte fetal con defecto estructural (OR 14.2, IC95% 2.5-79); mientras que este mismo riesgo, fue seis veces más alto si se trataba de una madre mayor de 35 años (OR 6; IC 95%: 2.1-17.4). En este mismo sentido, el riesgo de las mujeres menores de 17 años de edad, para muerte neonatal, no tuvo una asociación estadística (OR 2.1; IC 95%: 0.13-33.8), pero la edad de más de 35 años de edad aumentó la mortalidad neonatal por defecto anatómico en más de 700% (OR 8.3; IC 95%: 0.9-75.4). También se identificó una tasa mayor de muerte fetal si la madre era portadora de diabetes *mellitus* (OR 4.2; IC 95%: 1.2-5.2), pero sin asociación con muerte neonatal por defecto anatómico congénito (Tablas 4 y 5).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio sugieren que las alteraciones congénitas, específicamente los defectos estructurales, son una causa significativa de mortalidad perinatal en una institución de tercer nivel. Durante el periodo estudiado, fue la principal causa de muerte neonatal y la segunda para óbitos. La incidencia de defectos estructurales letales encontrada en la institución fue de 21.8%, cifra cercana a 24% que en 1988 hubo en Estados Unidos y que fue reportado por el Centro Nacional de Estadísticas en Salud de Estados Unidos.⁶

En 2005 se informó—de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud— que la mortalidad neonatal

comprende 40% de todas las muertes en niños menores de cinco años y que 99% de estas muertes ocurren en los países subdesarrollados o con economías dependientes.⁷ En este estudio se encontró que durante el periodo 1999-2001, la mortalidad neonatal temprana ocupó 38.8% de la mortalidad perinatal, con una tasa de 5.76 por mil recién nacidos vivos (rnv), cuando la tasa de mortalidad neonatal general fue 17.13 por mil rnv, en el mismo lugar y periodo.⁸

En lo que se refiere a las alteraciones genéticas, existen referencias en la literatura que muestran prevalencias de defectos congénitos parentales (genopatías obvias clínicamente) entre 3% y 5% de los casos,⁹ y hasta 11%, en regiones como Israel. Pero cuando los rearrreglos cromosómicos están balanceados, es decir, son fenotípicamente no evidentes, las prevalencias en los padres pueden alcanzar 52% entre parejas y hasta en 31% de los casos atribuirse sólo a la madre.¹⁰ La prevalencia en padres portadores en nuestro medio no se conoce. En la casuística que aquí reportamos, la contribución del rearrreglo cromosómico balanceado en la mortalidad neonatal por un defecto estructural fue 14 veces mayor y produjo un exceso de mortalidad fetal 38 veces más alto que la mortalidad promedio.

En este estudio las mujeres con diabetes *mellitus* durante la gestación tuvieron entre cuatro y cinco veces más probabilidad de tener un óbito cuya causa de muerte estuviera asociada con un defecto estructural mayor. Al respecto, se ha demostrado que los hijos de madres diabéticas, suelen tener cuatro



veces más riesgo de presentar anomalías estructurales del cerebro, corazón, riñones, intestino y esqueleto; anomalías que pueden originarse entre el periodo periconcepcional y hasta los dos meses de gestación, es decir durante la organogénesis, periodo en el que se ha confirmado una fuerte asociación entre el control glicémico materno y la incidencia de estos defectos.¹¹

En el diseño de este trabajo se estratificó la edad materna y se consideró a las adolescentes muy jóvenes (menores de 17 años) como portadoras de un riesgo más grande, el resultado fue que ellas tuvieron un exceso 14 veces mayor en la mortalidad fetal asociada con un defecto anatómico. Por otro lado, ser una madre menor de 17 años de edad, no tuvo efecto en la mortalidad neonatal, lo cual probablemente se haya debido al artificio del escaso número de casos con ambas características hallado en el presente estudio. El efecto de edades muy jóvenes de las madres sobre la mortalidad perinatal e infantil fue analizado en un estudio mexicano publicado por Schlaepfer y Bobadilla, encontraron que el exceso de mortalidad en los hijos de madres adolescentes es independiente del orden de nacimiento y del espaciamiento entre los embarazos, pero que aumenta a medida que se incrementa la edad perinatal, hallazgo que refuerza la idea de que la mortalidad perinatal e infantil de madres adolescentes se debe a problemas de orden social y de comportamiento, y que un retraso en el inicio de la vida reproductiva no alteraría *—per se—* la tasa de mortalidad fetal y neonatal en nuestro medio.¹² La hipótesis que relaciona las edades jóvenes de las madres con un aumento de la incidencia de recién nacidos con defectos estructurales y de la mortalidad perinatal secundaria, apoyada en una supuesta inmadurez del sistema reproductivo de estas mujeres es muy controvertida, pues no hay estudios clínicos que la sustenten; sin embargo, factores socioeconómicos como la escolaridad sí pueden ser determinantes, ya que se relacionan con la baja accesibilidad y la escasa calidad de los servicios de salud o su pobre utilización. Esto se vincula a la presencia de condiciones sociales y ambientales adversas, como la incidencia más alta de infecciones de transmisión sexual, mayor probabilidad de maltrato y consanguinidad,¹³ presencia de desnutrición, de

automedicación y de farmacodependencia. Todos estos factores pueden actuar como condicionantes, biológicamente plausibles, para el desarrollo de defectos estructurales congénitos en la descendencia.

En el otro extremo de la vida reproductiva, el efecto de la edad mayor de la madre (de 35 años) ha sido relacionado con un exceso en la mortalidad perinatal. Una casuística mexicana¹² halló un riesgo relativo de 1.6, Millar y cols.,¹⁴ reportaron el doble de la frecuencia de óbitos entre mujeres de ese grupo de edad y en el presente trabajo el riesgo alcanzó 3.8, en los casos de óbito con defecto. Las interpretaciones de este fenómeno son más de orden biológico que socioeconómico, aunque esta última condición pudiera actuar más bien de manera aditiva. En las mujeres mayores de 35 años existe una prevalencia más alta de patologías crónicas degenerativas como la diabetes, la hipertensión y las nefropatías, además de un creciente riesgo de no disyunciones cromosómicas y modificaciones genéticas en las células germinales, así como mayor probabilidad de cambios del medio uterino como miomatosis, sinequias e infecciones.¹⁵

Como limitaciones del estudio tenemos que las medidas de asociación presentadas son crudas y pertenecen a datos locales, con un número relativamente bajo de casos, por lo que no se pretende generalizar los resultados a una población mayor, pero pudieran ser útiles para planificar estudios prospectivos con análisis logístico que permitan reconocer el efecto real de las variables maternas sobre las alteraciones estructurales congénitas y sus consecuencias epidemiológicas.

Tradicionalmente se ha puesto mayor atención en prevenir y tratar los nacimientos prematuros, la infección perinatal y los síndromes neonatales de dificultad respiratoria para reducir la mortalidad perinatal, sin embargo, la importancia y la necesidad de otorgar un interés adicional a los cada vez más frecuentes nacimientos de niños con anomalías estructurales, muchas veces letales, debe ser uno de los objetivos principales de los servicios de salud. Si bien el mecanismo de la muerte en estos casos es puramente biológico, en su génesis subyacen factores médicos y sociales susceptibles de ser identificados y controlados, a modo de limitar el exceso de mortalidad perinatal que se produce por esta causa.

ABSTRACT

Objectives: Recognize the maternal risks factors that can be associated with perinatal mortality due to congenital birth defects in a reproductive health institution in México.

Methods: Maternal, neonatal and fetal variables were analyzed in a transversal study of cases with perinatal mortality with structural defects during a three year period at the Instituto Nacional de Perinatología (INPer), Mexico City.

Results: During the period 1999- 2001, 259 neonatal and 409 fetal deaths were reported. The principal cause of mortality death in the neonatal period found in 87 cases (33.5%) and the second cause of fetal death found in 59 cases (14.4%) was the presence of congenital birth defects. The risk of mortality with a structural defect was 14.6 times more in neonates (IC 95% .8, 122) and 38.3 times more in the fetal period (IC 95% 4.3, 311) when the mother was carrier of balanced structural chromosome rearrangement. The pregnant women with a maternal age of 17 or less years old had 14.2 times more risk of prenatal death with structural defects (IC 95% 2.5, 79), nevertheless they did not have an increased risk of neonatal death. When the maternal age was 35 years or more the risk of prenatal death was 500% more and have 730% more for neonatal death. The pregnant women with gestational diabetes or previous diabetes mellitus had 320% more fetal mortality because of major structural defects.

Conclusion: This study shows an increase of structural defects as primary cause of perinatal mortality according to other international statistics.

KEY WORDS: *Maternal risk, perinatal mortality, congenital structural defects.*

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. Vol. 2. 10a. Rev. Washington, D.C.: 1975.
2. Lee K, Khoshnood B, Chen L, Wall SN, Cromie WJ, Mittendorf L. Infant mortality from congenital malformations in the United States, 1970-1997. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 620-7.
3. Fretts C, Boyd ME, Usher RH. The changing pattern of fetal death, 1961-1988. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 35-9.
4. Polanco-Pone AC, Revilla-Monsalve MC, Palomino-Garibay MA, Islas-Andrade S. Efecto de la diabetes materna en el desarrollo fetal de humanos y ratas. *Ginecol Obstet Mex* 2005; 3: 544-52.
5. Curry CJR. Pregnancy loss, stillbirth and neonatal death. *Medical Genetics. Pediat Clin Nort Am* 1992; 39: 157-92.
6. National Center for Health Statistics. Vital Statistics of the United States, 1988. Vol II. Mortality, Part A. Washington, D.C.: Public Health Service. 1991.
7. Bhutta ZA, Darmstadt GL, Hasan BS, Haws RA. Community-based interventions for improving perinatal and neonatal health outcomes in developing countries: a review of the evidence. *Pediatrics* 2005; 115(2Suppl.): 519-617.
8. Rivera-Rueda M, Hernández-Trejo M, Hernández-Peláez M, LLano-Rivas I,



- DiCastro SP, Yllescas ME y cols. Análisis de la mortalidad neonatal precoz en el Instituto Nacional de Perinatología. *Perinatol Reprod Hum* 2005; 19: 13-21.
9. De Braekeller M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod* 1990; 5: 519-28.
 10. Carp H, Feldman B, Oelsner G, Schiff E. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage. *Fertility Sterility* 2004; 81: 1296-301.
 11. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin Nort Am* 2004; 51: 619-37.
 12. Schlaepfer-Pedrazzini L, Bobadilla JL. Relación entre patrones reproductivos y mortalidad infantil: interpretaciones alternativas. *Salud Pub Mex* 1990; 32: 381-94.
 13. Uzcátegui O. Embarazo en la adolescente precoz. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1997; 57: 29-35.
 14. Miller DA. Is advanced maternal age an independent risk factor for uteroplacental insufficiency? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1974-80.
 15. Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 983-90.