



ORIGINAL

Impacto de la edad materna avanzada en las complicaciones obstétricas y perinatales de las gestaciones gemelares

R. Crespo^{a,*}, A. Alvir^b, M. Lapresta^a, M.P. Andrés^c, J.M. Campillos^d y S. Castán^e

^a Servicio de Obstetricia, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza, España

^b Servicio de Obstetricia, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^c Servicio de Obstetricia, Hospital San Jorge, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Huesca, España

^d Sección de Medicina Maternofetal, Servicio de Obstetricia, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza, España

^e Sección de Partitorios y Urgencias, Servicio de Obstetricia, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza, España

Recibido el 26 de enero de 2011; aceptado el 9 de marzo de 2011

Disponible en Internet el 8 de junio de 2011

PALABRAS CLAVE

Gestación gemelar;
Edad avanzada;
Resultados
perinatales;
Complicaciones
gestacionales

Resumen

Objetivo: La finalidad de este estudio es evaluar los resultados obstétricos y perinatales de las gestaciones gemelares en mujeres con edad mayor o igual a 35 años.

Material y métodos: Se diseñó un estudio de cohortes retrospectivo. Las complicaciones obstétricas, el tipo de parto y los resultados perinatales de 229 gestantes con edad igual o superior a 35 años en la fecha de parto se compararon con 374 gestantes con edad inferior a 35 años. El estudio se realizó a través de la base de datos informatizada y la revisión de las historias clínicas de las pacientes atendidas en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) desde enero de 2001 hasta diciembre de 2007.

Resultados: Se evidencia que la edad materna avanzada se asocia a un incremento del riesgo de embarazo tras técnicas de reproducción asistida, ($p > 0,001$), gestación bicorial ($p > 0,001$) y diabetes gestacional ($p = 0,007$; IC 95% 1,119-3,19). No se ha encontrado asociación significativa entre la edad materna avanzada y una mayor incidencia de parto prematuro, rotura prematura de membranas, retraso de crecimiento intrauterino, cesárea y mortalidad perinatal.

Conclusión: Basándonos en nuestros datos y los reflejados por estudios previos podemos decir que la edad materna avanzada en las gestaciones gemelares no parece incrementar de forma significativa las complicaciones obstétricas ni los resultados perinatales adversos.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raquel2crespo@hotmail.com (R. Crespo).

KEYWORDS

Twin pregnancy;
Older women;
Perinatal outcomes;
Pregnancy
complications

Impact of advanced maternal age on obstetric and perinatal complications in twin pregnancies**Abstract**

Objective: To evaluate the pregnancy and perinatal outcomes of twin gestations in women aged 35 or older.

Material and methods: We designed a retrospective cohort study. Maternal complications, mode of delivery and perinatal outcomes were compared in 229 women who delivered at age 35 or older and in 374 women who delivered at age less than 35 years. The computerized database and medical records of pregnant women attending the Miguel Servet University Hospital from January 2001 to December 2007 were retrospectively reviewed.

Results: Older women had an increased risk of conceptions after assisted reproductive techniques ($p > 0.001$), dichorionic pregnancies ($p > 0.001$) and gestational diabetes ($p = 0.007$; 95% CI: 1.119-3.19). There was no significant association between older maternal age and an increased incidence of preterm labor, premature rupture of membranes, fetal growth restriction, cesarean delivery or perinatal mortality.

Conclusion: Based on our data and previous studies, advanced maternal age in twin pregnancies does not seem to significantly increase obstetric complications or adverse perinatal results.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Tradicionalmente el embarazo en mujeres añosas o la gestación de edad materna avanzada se ha definido como aquella que ocurre con una edad materna igual o superior a 35 años (FIGO 1958). La reciente modificación del patrón reproductivo consecuencia de los cambios culturales, sociales y económicos acontecidos en nuestra sociedad durante el último tercio del siglo xx ha contribuido a que últimamente algunos estudios establezcan los 40 años, o incluso los 45 años, como punto de corte para diferenciar entre embarazadas jóvenes y añosas^{1,2}. Es por ello que en la actualidad en la literatura científica no existe consenso sobre la definición de edad materna avanzada². La mayor edad materna en el momento de la concepción y el auge de las técnicas de reproducción asistida (TRA) han conllevado un notable aumento de las gestaciones gemelares en mujeres de más de 35 años. La gestación múltiple es responsable de una de cada 8-10 muertes perinatales³ y de un importante consumo de recursos sanitarios. Parece un hecho demostrado que los embarazos simples en pacientes de edad avanzada se asocian a una mayor morbimortalidad que en mujeres más jóvenes^{4,5}. Sin embargo, la bibliografía publicada sobre el impacto de la edad materna en la incidencia de complicaciones obstétricas y perinatales en las gestaciones gemelares es escasa y poco consistente. Esto es debido al pequeño tamaño muestral de la mayoría de trabajos y a que muchos de ellos se realizan abarcando una horquilla muy amplia de años de estudio, en los que se ha producido un cambio importante de las condiciones socioeconómicas que debe tenerse en consideración^{6,7}.

Material y métodos

Esta investigación se fundamenta en la realización de un estudio analítico observacional de cohortes históricas de las

gestaciones gemelares finalizadas en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (HUMS) desde enero de 2001 hasta diciembre de 2007. La cohorte de riesgo está integrada por las gestaciones gemelares con edad materna mayor o igual a 35 años y la cohorte control la constituyen las gestaciones gemelares con edad materna inferior a 35 años. El estudio se ha llevado a cabo a partir de la base de datos elaborada por el Grupo de investigación B64 sobre el Embarazo Múltiple perteneciente al Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS). Además, se efectuó una revisión individualizada de las historias clínicas de todas las gestantes incluidas en el estudio. Toda la información ha sido analizada estadísticamente a través de la aplicación informática Statistics Process Social Sciences (SPSS) 15.0 para Windows (Copyright©SPSS Inc. 2006).

Se excluyeron las gestaciones con malformaciones mayores o muerte precoz de alguno de los gemelos antes de la semana 24, las gestaciones gemelares resultantes de una reducción embrionaria y las gestaciones con seguimiento o finalización fuera de nuestro centro.

Variables

Se analizaron las características epidemiológicas: edad materna, talla y peso previos a la gestación, hábitos tóxicos, antecedentes maternos médico-quirúrgicos y obstétricos. Otras variables analizadas fueron: gestación espontánea/tras TRA, tipo de TRA, corionicidad, placentación, edad gestacional, tipo de parto, peso al nacimiento y sexo de ambos gemelos, puntuación en el test de Apgar al minuto y a los 5 min y mortalidad perinatal. Para el análisis de las complicaciones obstétricas se emplearon las definiciones propuestas por el Grupo de Trabajo sobre Asistencia a la Patología Obstétrica de la Sección de Medicina Perinatal de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO).

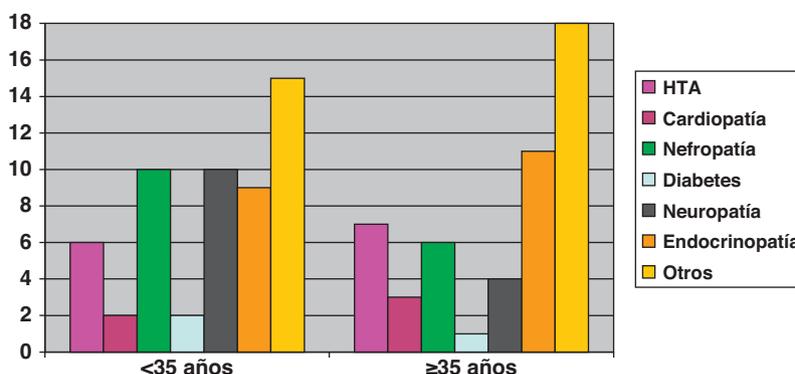


Figura 1 Antecedentes médicos.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se analizaron y compararon con el test estadístico de la ji al cuadrado. Las variables cuantitativas se analizaron con medidas de tendencia central (media aritmética, moda y parámetros de posición) y con variables de dispersión (rango y desviación estándar [DE]). Para compararlas se comprobó previamente si la muestra seguía una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En el caso de que las variables se ajustasen a una distribución normal, se utilizó como prueba de significación estadística el test de la t de Student. Cuando alguna de las variables no se ajustaba a la distribución normal se utilizó el test U de Mann-Whitney. Para la valoración de la magnitud de la asociación se utilizó el riesgo relativo (RR), y la precisión de la estimación del efecto se midió a través del intervalo de confianza (IC) del 95% del RR.

Resultados

De los 29.889 partos registrados durante los 7 años de estudio, 713 correspondieron a partos gemelares y tras la aplicación de los criterios de selección expuestos anteriormente, la población objeto del estudio se redujo a 603 partos gemelares. De estas 603 gestaciones, 374 (62%) se produjeron en mujeres menores de 35 años y 229 (38%) en mujeres con edad mayor o igual a 35 años. La edad media de las pacientes fue de 32, 87 años, con una DE de 4, 57. En la muestra estudiada el 56,72% (n=342) de las gestantes eran nulíparas frente al 43,28% (n=261) que eran multiparas. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes al estudiar el peso, la talla y los hábitos tóxicos (tabaquismo, alcoholismo y drogadicción). El número de abortos previos era mayor en la cohorte de gestantes con edad igual o superior a 35 años (65,9 vs 34,1%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p < 0,001). La cohorte de riesgo presentó también una mayor proporción de antecedentes reproductivos adversos (p < 0,001). Sin embargo, pese a identificarse más enfermedad médica y quirúrgica en este grupo, las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas (fig. 1). El 57,21% de las gestaciones en mujeres añosas fueron conseguidas mediante TRA, mientras que en la cohorte control sólo el 33,69% (p < 0,001) (fig. 2). Las diferencias

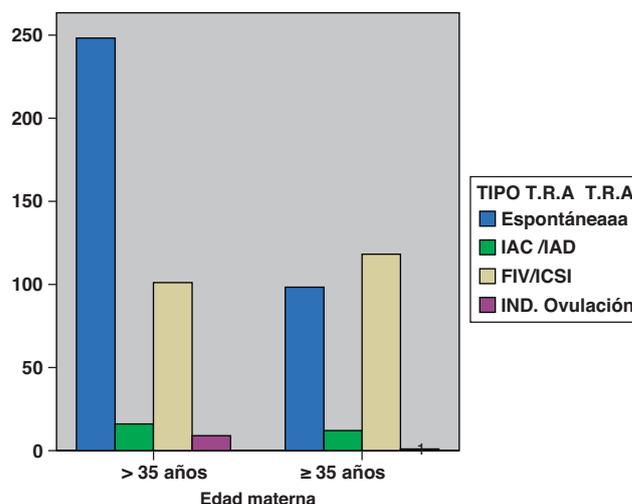


Figura 2 Tipo y porcentaje de las técnicas de reproducción asistida.

en la corionicidad y tipo de placentación entre ambas cohortes fueron estadísticamente significativas siendo mayor el número de gestaciones monocoriales en el grupo control (p < 0,001) (fig. 3). Se analizaron las principales complicaciones obstétricas relacionadas con la gestación múltiple y con la edad materna (tabla 1) y los resulta-

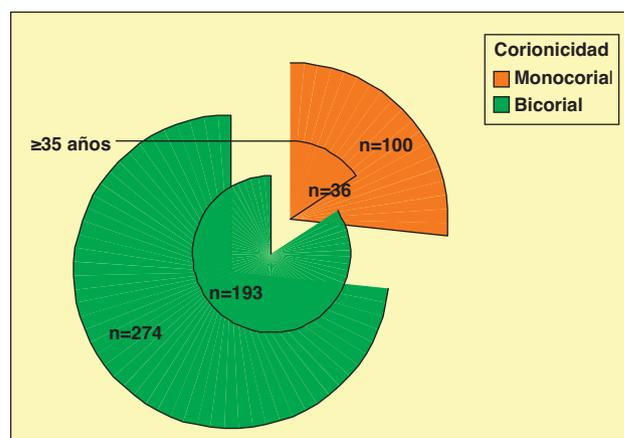


Figura 3 Corionicidad.

Tabla 1 Complicaciones obstétricas

VARIABLES	< 35 años	≥ 35 años	p	RR (IC 95%)
CIR 1.º gemelo	4,3%	2,6%	> 0,05	0,602 (0,232-1,561)
CIR 2.º gemelo	7%	5,2%	> 0,05	0,740 (0,366-1,498)
STFF	2,1%	0,9%	> 0,05	0,403 (0,085-1,915)
Amenaza de parto prematuro	25,4%	24,4%	> 0,05	0,863 (0,586-1,271)
RPM pretérmino	16,3%	19,2%	> 0,05	1,220 (0,795-1,873)
Polihidramnios	9,1%	8,3%	> 0,05	0,905 (0,503-1,625)
Oligoamnios	5,6%	4,8%	> 0,05	0,848 (0,401-1,793)
Preeclampsia	7%	8,3%	> 0,05	1,212 (0,654-2,242)
Diabetes gestacional	9,9%	17,5%	0,007	1,928 (1,191-3,19)
Malformaciones fetales	2,4%	2,6%	0,870	1,091 (0,383-3,107)

Tabla 2 Resultados perinatales

VARIABLES	< 35 años	≥ 35 años	p	RR (IC 95%)
Neonatos < 37 semanas	71,4%	72,9%	0,648	0,926 (0,641-1,338)
Neonatos < 32 semanas	11%	12,7%	0,527	0,849 (0,512-1,410)
1.º gemelo < 1.500g	10,4%	8,7%	0,487	0,822 (0,467-1,448)
2.º gemelo < 1.500g	13,6%	13,1%	0,851	0,955 (0,588-1,550)
Diferencia de peso > 500 g	15,2%	18,3%	0,319	1,249 (0,806-1,935)
Apgar a los 5 min < 7 del 1.º gemelo	2,4%	1,3%	0,550	0,538 (0,144-2,009)
Apgar a los 5 min < 7 del 2.º gemelo	3,5%	2,6%	0,559	0,77 (0,280-1,994)
Mortalidad perinatal 1.º gemelo	1,9%	3,5%	0,215	1,898 (0,679-5,305)
Mortalidad perinatal 2.º gemelo	2,7%	2,6%	0,968	0,979 (0,351-2,732)

dos perinatales (tabla 2). Las gestantes añosas presentaron 1,9 veces más riesgo de desarrollar una diabetes gestacional ($p=0,007$) (IC 95% 1,191-3,19). Sin embargo, no precisaron más ingresos hospitalarios por amenaza de parto prematuro (RR 0,863; IC 95% 0,586-1,271) o por rotura prematura de membranas pretérmino (RR 1,220; IC 95% 0,795-1,873). Tampoco se encontraron diferencias respecto a la incidencia de malformaciones fetales, síndrome de transfusión feto-fetal (STFF), retraso de crecimiento intrauterino (CIR), oligoamnios o preeclampsia. La edad gestacional media al parto fue en la cohorte de estudio fue de 34,76 semanas (DE 2,73) y en la cohorte control de 34,84 semanas (DE 2,68) ($p=0,735$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recién nacidos con edad gestacional inferior a 37 semanas ($p=0,684$) ni con edad gestacional inferior a 32 semanas ($p=0,527$). La media de peso del primer gemelo en la cohorte de riesgo fue de 2.205,98 g (DE 524,18) y en la cohorte control de 2.204,32 g (DE 522,01). La media de peso del segundo gemelo en la cohorte de riesgo fue de 2.147,29 g (DE 554,52) y en la cohorte control de 2.183,81 g (DE 557,81). El test no paramétrico U de Mann-Whitney no identificó estas diferencias como estadísticamente significativas ($p=0,866$; $p=0,308$). Las mujeres con edad igual o superior a 35 años no presentaron mayor número de recién nacidos de peso extremadamente bajo (< 1.500 g), ni de puntuaciones en el test de Apgar a los 5 min de vida inferiores a 7. Se contabilizaron 17 muertes perinatales en el grupo de riesgo y 14 en el control, no siendo las diferencias estadísticamente significativas. Tampoco fueron estadísticamente significativas las diferencias entre la forma de finalización de la gestación y el tipo de parto, si bien se observó una

Tabla 3 Tipo de parto ambos gemelos

	Tipo de parto	< 35 años	≥ 35 años	p
1.º gemelo	Parto normal	35,0%	25,3%	0,089
	Fórceps	2,9%	5,2%	
	Ventosa	2,9%	2,6%	
	Cesárea electiva	50,40%	54,6%	
2.º gemelo	Cesárea urgente	9,1%	12,2%	0,306
	Parto normal	28,7%	22,7%	
	Fórceps	1,9%	1,3%	
	Ventosa	1,1%	0,4%	
	Parto nalgas	9,9%	17,5%	
Cesárea electiva	50,0%	54,6%		
Cesárea urgente	9,4%	13,5%		

mayor tasa de cesáreas en la cohorte de riesgo (68,1 vs 59,4%) ($p=0,321$) (tabla 3).

Discusión

La edad materna avanzada supone un descenso de la capacidad de concebir. La fertilidad permanece estable hasta los 30 años y a partir de esa edad comienza a disminuir, de modo que a los 45 años la tasa de fertilidad es tan sólo de 100 gestaciones por cada 1.000 mujeres. La edad materna avanzada aumenta el riesgo de aborto espontáneo y de anomalías cromosómicas⁸. Tanto el descenso de la

fertilidad como la presencia de peores antecedentes reproductivos implican un mayor requerimiento de TRA en este colectivo. Este hecho lleva implícito una mayor tasa de gestaciones múltiples que también comporta un aumento de la morbimortalidad maternofetal⁹. Con la edad se produce un incremento de la enfermedad médica crónica y la posibilidad de que ésta se agrave por los cambios fisiológicos del embarazo. La combinación de todos estos factores ha contribuido a que la gestante añosa sea considerada una paciente de alto riesgo obstétrico.

En el HUMS se encuentra el único servicio de reproducción del sistema sanitario público de toda la comunidad autónoma de Aragón con posibilidad de realizar una fecundación in vitro. Es por ello que aunque la incidencia de la gestación gemelar espontánea es aproximadamente del 1%, la tasa de embarazos gemelares en nuestro estudio es del 2,38%, cifra que concuerda con la referida por otros autores que trabajan en centros de características similares al nuestro¹⁰.

En esta investigación no se han encontrado diferencias en el peso, la talla y los hábitos tóxicos entre los grupos de estudio, otros autores tampoco han hallado diferencias a este respecto^{11,12}. En las gestantes de edad igual o superior a 35 años hubo un mayor porcentaje de esterilidad, infertilidad y cirugía ginecológica al analizar los antecedentes reproductivos, resultados similares se obtuvieron en varios estudios previos^{13,14}. La mayor incidencia de gestaciones bicoriales encontrada en las gestantes añosas está en relación con el mayor porcentaje TRA en este grupo. El mayor número de casos de STFF en las gestantes jóvenes puede ser explicado por la mayor proporción de gestaciones monocoriales, si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La única enfermedad que resultó más prevalente en las mujeres de más de 35 años fue la diabetes gestacional, hecho que también ha sido descrito en otros trabajos¹¹ y que parece atribuirse al aumento de la resistencia de los receptores periféricos a la insulina experimentado con la edad. El trabajo de Blickstein et al¹, uno de los más amplios para la valoración del peso fetal en las pacientes añosas con gestaciones gemelares, no ha demostrado que exista mayor proporción de recién nacidos de bajo peso en estas pacientes. Estos resultados son concordantes con los de nuestra investigación.

Una parte relevante del estudio consistía en analizar las principales complicaciones obstétricas. Del mismo modo que ocurre en los estudios de Zhang et al¹⁵ y Rao et al¹², los diagnósticos de CIR, amenaza de parto prematuro y rotura prematura de membranas pretérmino no presentaron diferencias en ambos grupos. Dado el riesgo de prematuridad que conlleva la gestación gemelar, nos pareció interesante estudiar si este aspecto podría verse influido por la edad materna. Los resultados de este estudio no muestran diferencias en el porcentaje de recién nacidos de menos de 37 semanas, ni de menos de 32 semanas, tampoco encuentran diferencias otros trabajos publicados^{12,16,17}. La mortalidad perinatal no se incrementó con la edad materna ni tampoco se relacionó con puntuaciones inferiores en el test de Apgar.

Para el análisis de la finalización de la gestación se diferenció entre parto espontáneo, parto inducido y cesárea electiva, sin encontrarse diferencias entre ambos grupos. La bibliografía publicada sobre el tipo parto presenta resultados discrepantes, de forma que hay estudios que al

igual que el nuestro no evidencian un incremento de la tasa de cesáreas en las pacientes añosas^{13,18} y otros que, sin embargo, demuestran lo contrario^{1,11}. El HUMS de Zaragoza es el centro aragonés que atiende el mayor número partos, para unificar la asistencia médica se sigue un protocolo para el manejo de la gestación gemelar. Esta forma de actuación puede contribuir a que la tasa cesáreas no se vea modificada puesto la que la cesárea electiva por deseo de la paciente no se contempla, ni tampoco otras indicaciones que no sean puramente obstétricas. Otro aspecto que se debe tener en consideración es que gran parte de los estudios que han encontrado una mayor tasa de cesáreas ha sido en pacientes nulíparas de más de 40 años⁷, por lo tanto los resultados no son comparables con los presentados en nuestro trabajo.

Esta investigación ha incluido únicamente fetos viables (por encima de las 24 semanas), por lo tanto no se han recogido los abortos de primer y segundo trimestre. Es bien conocido que tanto la gestación múltiple como la edad materna avanzada se asocian a una mayor tasa de abortos espontáneos, hecho que no ha podido ser evaluado y que puede suponer un sesgo.

Probablemente la edad avanzada en las gestaciones tras TRA tenga un significado distinto que en las gestaciones espontáneas, puesto que habitualmente son pacientes con mayor nivel socioeconómico y con un seguimiento estrecho del embarazo desde etapas muy tempranas. El acceso a las técnicas de diagnóstico prenatal y un buen diagnóstico ecográfico posibilitan la interrupción precoz de las cromosomopatías y de las malformaciones congénitas, lo que reduce la mortalidad perinatal. La combinación de todos estos factores ha determinado que paradójicamente la edad materna avanzada en las gestaciones múltiples se asocie a mejores resultados perinatales^{19,20}.

Como conclusión final, coincidiendo con la mayoría de los estudios citados a lo largo de la discusión, la edad materna igual o superior a 35 años no supone un aumento de riesgo de complicaciones obstétricas y resultados perinatales adversos en las gestaciones gemelares. En estas pacientes el embarazo gemelar por sí mismo es el principal factor de riesgo de morbimortalidad maternofetal, si bien el establecimiento de otros puntos de corte para definir la edad materna avanzada sí que puede implicar un mayor riesgo, especialmente a partir de los 45 años de edad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Blickstein I, Goldman RD, Mazkereth R. Incidence and birth weight characteristics of twins born to mothers aged 40 years or more compared with 35-39 years old mothers: a populations study. *J Perinat Med*. 2001;29:128-32.
2. Oleszczuk JJ, Keith LG, Oleszczuk AK. The paradox of old maternal age in multiple pregnancies. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2005;32:69-80.
3. Briceño-Pérez C, Briceño-Sanabria L. Morbimortalidad fetal y neonatal en embarazo gemelar. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2005;65:1-8.

4. Berkowitz GS, Skovron ML, Lapinski RH, Berkowitz RL. Delayed childbearing and the outcome of pregnancy. *N Engl J Med.* 1990;322:659-64.
5. Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, Isotalo L. Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome. A population-based study. *JAMA.* 1992;268:886-90.
6. Spellacy WN, Miller SJ, Winegar A. A pregnancy after 40 years of age. *Obstet Gynecol.* 1986;68:452-4.
7. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. Childbearing beyond age 40: pregnancy outcome in 24,032 cases. *Obstet Gynecol.* 1999;93:9-14.
8. Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol.* 1981;58:282-5.
9. Martin JA, Park MM. Trends in twins and triplets births: 1980-1997. *Natl Vital Stat Rep.* 1999;47:1-16.
10. Tóth-Pál E, Papp C, Beke A, Bán Z, Papp Z. Genetic amniocentesis in multiple pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2004;19:138-44.
11. Bianco A, Stone J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz G, Berkowitz RL. Pregnancy outcome at age 40 and older. *Obstet Gynecol.* 1996;87:917-22.
12. Rao A, Sairam S, Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18:557-76.
13. Bernasko J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz RL. Twin pregnancies conceived by assisted reproductive techniques: maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 1997;89:368-72.
14. Daniel Y, Ochshorn Y, Fait G, Geva E, Bar-Am A, Lessing JB. Analysis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived twin pregnancies. *Fertil Steril.* 2000;74:683-9.
15. Zhang J, Meikle S, Grainger DA, Trumble A. Multifetal pregnancy in older women and perinatal outcomes. *Fertil Steril.* 2002;78:562-8.
16. Zuppa AA, Maragliano G, Scapillari ME, Crescimbin B, Tortorolo G. Neonatal outcome of spontaneous and assisted twin pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;95:68-72.
17. Olivennes F, Kadhel P, Rufat P, Fanchin R, Fernandez H, Frydman R. Perinatal outcome of twin pregnancies obtained after in vitro fertilization: comparison with twin pregnancies obtained spontaneously or after ovarian stimulation. *Fertil Steril.* 1996;66:105-9.
18. Prapas N, Kalogiannidis I, Prapas I, Xiromeritis P, Karagiannidis A, Makedos G. Twin gestation in older women: antepartum, intrapartum complications and perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2006;273:293-7.
19. Misra DP, Ananth CV. Infant mortality among singletons and twins in the United States during 2 decades: effects of maternal age. *Pediatrics.* 2002;110:1163-8.
20. Delbaere I, Verstraelen H, Goetgeluk S, Martens G, Derom C, de Bacquer D, et al. Perinatal outcome of twin pregnancies in women of advanced age. *Hum Reprod.* 2008;23:2145-50.