

# Evolución del riesgo de mortalidad fetal tardía, prematuridad y bajo peso al nacer, asociado a la edad materna avanzada, en España (1996-2005)

Miguel Ángel Luque Fernández

Programa de Epidemiología Aplicada de Campo (PEAC), Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

(Trends in the risk of late fetal mortality, prematurity and low birth weight associated with advanced maternal age in Spain [1996-2005])

## Resumen

**Objetivos:** Describir la evolución de la fecundidad, la mortalidad fetal tardía, la prematuridad y el bajo peso al nacer, así como su asociación con la edad materna avanzada, en España, durante el período 1996-2005.

**Métodos:** Estudio ecológico. La prematuridad y el bajo peso en función de la edad materna se analizan mediante tablas de contingencia. La evolución de las tasas de mortalidad fetal tardía se analiza mediante una estandarización directa. El riesgo de mortalidad fetal tardía, ajustado por la edad materna y la prematuridad, se analiza mediante una regresión de Poisson.

**Resultados:** Las tasas de mortalidad fetal tardía y de fecundidad han aumentado en las mujeres de más de 35 años de edad, sobre todo en las mayores de 45 años. El riesgo de mortalidad fetal tardía es 2,7 veces superior para las mujeres a partir de los 45 años (razón de tasas: 2,7; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,8-3,0), con una fracción etiológica de la exposición del 69% (IC95%: 55,2-78,6). La prevalencia de prematuridad y de bajo peso para este mismo grupo es 3 veces superior, con una razón de prevalencias de prematuridad de 2,9 (IC95%: 2,7-3,1) y de bajo peso de 3,1 (IC95%: 2,9-3,3).

**Conclusiones:** El elevado riesgo de las mujeres de 45 o más años de edad se explica por el aumento de la proporción de embarazos en este grupo de edad. Se requieren nuevos estudios, en el ámbito de la epidemiología perinatal, que analicen el impacto de las técnicas de reproducción asistida en los embarazos a edades avanzadas, así como la dinamización de la puesta en marcha del registro nacional de técnicas de reproducción asistida.

**Palabras clave:** Edad materna. Mortalidad fetal tardía. Recién nacido de bajo peso. Recién nacido prematuro. Técnicas de reproducción asistida.

## Abstract

**Objectives:** To describe trends in fertility, fetal death rate, prematurity and low birth weight, as well as their association with advanced maternal age, in Spain from 1996 to 2005.

**Methods:** We performed an ecological study. The association between low birth weight and prematurity with maternal age was analyzed through contingency tables. The pattern of fetal mortality rate was analyzed through direct standardization. To study the risk of late fetal mortality, adjusted by age and prematurity, a Poisson regression model was used.

**Results:** The rates of fertility and late fetal mortality increased in women aged more than 35 years, especially in women aged more than 45 years. The risk of late fetal mortality was 2.7 times higher in women aged 45 years and above (rate ratio, 2.7; 95%CI: 1.8-3), with an etiological fraction of exposure of 69% (95%CI: 55.2-78.6). The prevalence rate of prematurity and low birth weight was three times higher in this age group, with a prevalence rate of prematurity of 2.9 (95%CI: 2.7-3.1) and of low birth weight of 3.1 (95%CI: 2.9-3.3).

**Conclusions:** The high risk found in women aged more than 45 years is explained by the increase in the proportion of pregnancies within this age group during the period analyzed. Further studies in perinatal epidemiology that analyze the impact of assisted reproduction techniques in pregnancies in older women are required, as well as a national registry of assisted reproduction techniques.

**Key words:** Maternal age. Fetal death rate. Low birth weight infant. Premature infant. Assisted reproduction techniques.

*Correspondencia:* Miguel Ángel Luque Fernández.

Programa de Epidemiología Aplicada de Campo (PEAC).

Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Sinieso Delgado, 6. Pabellón 12. 28029 Madrid. España.

Correo electrónico: [fmiguelangel@isciii.es](mailto:fmiguelangel@isciii.es)

*Recibido:* 27 de agosto de 2007. *Aceptado:* 16 de enero de 2008.

## Introducción

En la década de los ochenta se inició en España un progresivo descenso de la natalidad. En 2006, con 1,3 hijos de media por mujer en edad reproductiva, se situaba en el grupo de países con el índice sintético de fecundidad más bajo del mundo, por encima de Ucrania y Grecia (entre otros), con 1,1 y 1,2 hijos por mujer, respectivamente<sup>1</sup>. El descenso de la fecundidad experimentado se produce sobre todo en las mujeres menores de 35 años, ya que en los últimos 20 años ha aumentado el número de embarazos en mujeres de más de 35 años, que representan el 21,2% de los embarazos del año 2006<sup>2</sup>. Los determinantes sociales de esta modificación del patrón reproductivo pueden explicarse por los cambios culturales, sociales y económicos acontecidos en nuestra sociedad durante el último tercio del siglo xx. La incompatibilidad de la conciliación entre la vida familiar y laboral, la ausencia durante años de políticas protectoras de la maternidad, y la progresiva medicalización del embarazo y el parto, se han propuesto como determinantes del descenso de la natalidad y del aumento de la edad media para el primer embarazo<sup>2,3</sup>. Las técnicas de reproducción asistida comenzaron a desarrollarse en España en la década de los setenta. En 1984 nació el primer niño fecundado *in vitro*<sup>4</sup>. La probabilidad de conseguir un embarazo disminuye con la edad, y a partir de los 35 años esta disminución es más marcada<sup>5</sup>. Las técnicas de reproducción asistida, entre otras muchas indicaciones, están utilizándose en los casos de disminución de la fertilidad debida a la edad materna avanzada y, por tanto, están contribuyendo al aumento del número de embarazos en mujeres mayores de 35 años. En los países desarrollados, se estima que alrededor del 1% de los nacimientos son fruto de la reproducción asistida<sup>6</sup>. En España, actualmente se desconoce el número exacto de niños nacidos mediante estas técnicas. La ley 14/06, de la que cabe destacar la creación del «Registro de actividad» de los centros de reproducción asistida, nos abre la posibilidad de controlar en un futuro este estadístico<sup>7</sup>. Son muchos los trabajos que han puesto de manifiesto la asociación entre la edad materna avanzada y el aumento de la mortalidad fetal tardía, la prematuridad y el bajo peso al nacer<sup>8-14</sup>. El presente estudio describe la evolución de la fecundidad, la mortalidad fetal tardía, la prematuridad y el bajo peso al nacer, así como su asociación con la edad materna avanzada, en España, para el período 1996-2005.

## Métodos

### Diseño

Estudio ecológico de tendencias para el análisis de la evolución de las tasas de fecundidad y de mortalidad fetal tardía, y transversal para la estimación de la prevalencia de prematuridad y de bajo peso al nacer.

### Población de estudio

Nacimientos de hijos de mujeres residentes en España durante el período 1996-2005.

### Descripción de las variables

Los datos agregados de este estudio se obtuvieron de las estadísticas de la base de datos del Movimiento Natural de la Población, y del padrón municipal de habitantes del Instituto Nacional de Estadística (INE) de España<sup>2</sup>. Las tasas de fecundidad y de mortalidad fetal tardía se calcularon como sigue:

$$\text{Tasa de fecundidad general} = \frac{\sum \text{Nacidos vivos}}{\sum \text{Mujeres de 15-49 años}} \times 1.000$$

Tasa de fecundidad específica por edad =

$$\frac{\sum \text{Nacidos vivos de madres de «X» años}}{\sum \text{Mujeres de «X» años de edad}} \times 1.000$$

Tasa de mortalidad fetal tardía =

$$\frac{\sum \text{Muertes fetales}}{\sum \text{Nacidos vivos}} \times 1.000$$

Desde 1975, el INE define como «nacimiento» todo recién nacido con vida, y como «muerte fetal tardía» todo feto muerto con 6 o más meses de gestación, antes de su completa expulsión o extracción del cuerpo de la madre. De igual forma, el INE define la «prematuridad» como el recién nacido de menos de 37 semanas, y el «bajo peso al nacer» como menos de 2.500 g<sup>15</sup>. Estos dos parámetros se calcularon como proporciones en las cuales el numerador lo componía el total de recién nacidos de bajo peso o de prematuros para ese año, y el denominador el total de nacidos vivos para el mismo año o período. La edad materna fue categorizada en 4 grupos: < 35, 35-39, 40-44 y ≥ 45 años. El grupo de menores de 35 años se tomó como referencia.

Luque Fernández MA. Evolución del riesgo de mortalidad fetal tardía, prematuridad y bajo peso al nacer, asociado a la edad materna avanzada, en España (1996-2005)

### Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las tasas de mortalidad fetal tardía, de fecundidad, de la proporción de prematuridad y del bajo peso al nacer. Para el análisis de la evolución de las tasas de mortalidad fetal tardía se llevó a cabo una estandarización directa. Como nos interesaba valorar la evolución temporal de la mortalidad, se tomó como referencia el año 1996, obteniendo las tasas de mortalidad estandarizadas de los años siguientes. Las tasas ajustadas así obtenidas se interpretaron como la mortalidad de la población, en el tiempo  $t$ , de no haber cambiado la estructura de edades de dicha población a lo largo del tiempo considerado<sup>16</sup>. En segundo lugar, se analizaron las tasas de fecundidad y de mortalidad fetal tardía en función de la edad materna para cada uno de los años del estudio, y para el total de los 10 años, calculando la razón de tasas (RT) como medida de asociación y la fracción etiológica debida a la exposición (FEE) como medida de impacto en la población. La FEE se calculó como la RT expresada en términos relativos (RT - 1/RT), con su respectivo intervalo de confianza del 95% (IC95%), interpretada como el porcentaje de riesgo de mortalidad fetal tardía atribuible a la edad materna. Para el cálculo de la RT de la mortalidad fetal tardía ajustada en función de la edad materna, para el período total de 10 años, se utilizó un primer modelo de regresión binomial negativa. La prematuridad se asocia con la mortalidad fetal tardía y, a su vez, con la edad materna, y no es un factor intermedio de la asociación entre la mortalidad fetal tardía y la edad materna. Por tanto, se con-

tró el efecto de la prematuridad introduciéndola como covariable en un segundo modelo de regresión de Poisson. Los dos modelos empleados fueron:

- Tasa de mortalidad fetal tardía =  $\beta_0 + \beta_1 \times$  edad materna.
- Tasa de mortalidad fetal tardía =  $\beta_0 + \beta_1 \times$  edad materna +  $\beta_2 \times$  prematuridad.

De este modo obtuvimos la RT de mortalidad fetal tardía en función de la edad materna, ajustada por la prematuridad, con sus respectivos IC95%, para el conjunto de los 10 años en estudio. La bondad del ajuste de los modelos fue verificada mediante el estadístico de desviación y el contraste de verosimilitud. Finalmente, para el análisis de la proporción de recién nacidos prematuros y de bajo peso en función de la edad materna, se llevó a cabo un análisis de tablas de contingencia, calculando como medida de la fuerza de la asociación la razón de prevalencias (RP)<sup>17,18</sup>. El programa estadístico utilizado para el análisis de los datos fue el Stata v.10.0<sup>19</sup>.

### Resultados

Se observa una disminución progresiva de la tasa de mortalidad fetal tardía en España durante el período 1996-2005, a la vez que un aumento de la tasa de fecundidad general, debido a los nacidos vivos de madres de  $\geq 35$  años (tablas 1 y 2). Cabe destacar el in-

**Tabla 1. Análisis descriptivo: número absoluto de recién nacidos vivos en función de la edad materna, porcentaje de recién nacidos de madres mayores de 35 años, número absoluto de mujeres en edad fértil, número absoluto de muertes fetales tardías, TMFT, TME, TFG, prevalencia de recién nacidos de menos de 37 semanas de gestación y de recién nacidos de menos de 2.500 g, en el período 1996-2005, en España**

Año	Recién nacidos por grupos de edad materna (n):					Mujeres en edad fértil <sup>a</sup> (n)	MTF (n)	TMFT (‰)	TME (‰)	TFG (‰)	Prematuros n (%)	Bajo peso n (%)
	< 35 años	35-39 años	40-44 años	$\geq 45$ años	> 35 años (%)							
1996	324.160	34.402	3.932	132	10,6	10.306.679	1.423	3,9	Ref.	35,2	17.923 (4,9)	20.721 (5,7)
1997	326.720	37.964	4.217	134	11,5	SD	1.531	4,2	4,2	SD	24.889 (6,7)	21.829 (5,9)
1998	319.976	40.624	4.445	148	12,4	10.386.132	1.416	3,8	3,9	35,1	25.839 (7,1)	22.522 (6,2)
1999	329.496	45.245	5.201	188	13,3	10.418.963	1.463	3,8	3,7	36,5	27.578 (7,2)	24.423 (6,4)
2000	341.483	50.353	5.588	208	14,1	10.516.807	1.479	3,7	3,4	37,8	29.380 (7,4)	25.999 (6,5)
2001	345.262	54.473	6.395	250	15,0	10.677.807	1.541	3,8	3,4	38,0	29.710 (7,3)	27.760 (6,8)
2002	353.159	58.447	6.968	272	15,7	10.872.784	1.470	3,5	3,1	38,5	32.400 (7,7)	29.917 (7,1)
2003	369.423	64.364	7.793	301	16,4	11.075.129	1.494	3,4	2,7	39,9	34.278 (7,8)	31.649 (7,2)
2004	377.348	68.611	8.281	351	17,0	11.167.478	1.438	3,2	2,5	40,7	35.279 (7,8)	32.365 (7,1)
2005	384.681	71.874	9.422	394	17,5	11.358.283	1.538	3,3	2,6	41,0	34.620 (7,4)	33.658 (7,2)

MFT: muertes fetales tardías; TMFT: tasa de mortalidad fetal tardía; TME: tasa de mortalidad estandarizada; TFG: tasa de fecundidad general; SD: sin datos.

<sup>a</sup>Mujeres en edad fértil: de 15-49 años.

Fuente: INE (elaboración propia).

Luque Fernández MA. Evolución del riesgo de mortalidad fetal tardía, prematuridad y bajo peso al nacer, asociado a la edad materna avanzada, en España (1996-2005)

**Tabla 2. Evolución anual de las tasas de fecundidad específicas y de mortalidad fetal tardía en función del grupo de edad materna. Razón de tasas de mortalidad fetal tardía y fracción etiológica debida a la exposición, durante el período 1996-2005, en España**

Año	Edad (años)	TFE, ‰ (IC95%)	TMFT, ‰ (IC95%)	RT (IC95%)	FEE (IC95%)
1996	< 35	51,1 (50,9-51,3)	3,8 (3,6-4)	Ref.	Ref.
	35-39	23,4 (23,2)	4,7 (3,9-5,3)	1,2 (1-1,4)	16,3 (1-29)
	40-44	3,1 (3-3,2)	6,9 (4,5-9,9)	1,8 (1,2-2,6)	44,2 (18,5-61,9)
	≥ 45	0,10 (0,09-0,12)	15,2 (1,8-54,7)	3,9 (0,9-15,5)	74,5 (-0,1 a 93,6)
1997	< 35	ND	4 (3,8-4,2)	Ref.	Ref.
	35-39	ND	5 (4,3-5,73)	1,2 (1,1-1,4)	19,6 (6,4-31)
	40-44	ND	8,5 (5,9-11,8)	2,1 (1,5-2,9)	53 (34,6-66,1)
	≥ 45	ND	7,5 (1,9-4,2)	1,9 (0,3-1,3)	46,2 (-2,8 a 92,3)
1998	< 35	50,1 (50,7-51,1)	3,8 (3,6-4)	Ref.	Ref.
	35-39	26,9 (26,6-27,1)	4,7 (3,9-5,3)	1,3 (1,1-1,5)	24,6 (12,5-35,1)
	40-44	3,7 (3,6-3,8)	6,9 (4,5-9,9)	1,7 (1,2-2,5)	43,1 (0,17-60,5)
	≥ 45	0,15 (0,12-0,17)	15,2 (1,8-54,7)	3,6 (0,9-14,3)	72,3 (-0,1 a 93)
1999	< 35	52,8 (52,6-53,0)	3,7 (3,5-3,8)	Ref.	Ref.
	35-39	29,4 (29,0-29,6)	4,6 (4,0-5,3)	1,2 (1,0-1,4)	20,0 (7,4-30,1)
	40-44	3,7 (3,6-3,8)	8,3 (6,0-11,1)	2,2 (1,6-3,0)	55,3 (34,6-67,0)
	≥ 45	0,13 (0,11-0,15)	10,6 (1,3-38,4)	2,9 (0,7-11,4)	62,5 (-0,4-91,2)
2000	< 35	54,8 (54,6-55)	3,5 (3,3-3,7)	Ref.	Ref.
	35-39	31,7 (31,5-32)	5,1 (4,5-5,7)	1,5 (1,3-1,7)	31,9 (22,1-40,5)
	40-44	3,9 (3,7-4)	6,3 (4,4-8,7)	1,8 (1,3-2,5)	44,4 (22,3-60,3)
	≥ 45	0,16 (0,14-0,18)	9,6 (1,2-34,7)	2,7 (0,7-10,1)	63,7 (-0,4 a 91)
2001	< 35	55,3 (55,1-55,5)	3,6 (3,4-3,8)	Ref.	Ref.
	35-39	33,4 (33-33,6)	4,5 (4-5,2)	1,2 (1,1-1,4)	20 (8-30,2)
	40-44	4,2 (4,1-4,3)	6,4 (4,6-8,7)	1,8 (1,3-2,4)	43,4 (22,8-58,5)
	≥ 45	0,19 (0,16-0,21)	12 (2,5-35,1)	3,3 (1,1-10,1)	70 (0,6-90,1)
2002	< 35	56,2 (56-56,4)	3,2 (3-3,4)	Ref.	Ref.
	35-39	34,7 (34,4-35)	4,6 (4,1-5,2)	1,4 (1,2-1,6)	29,9 (20-38,6)
	40-44	4,5 (4,4-4,6)	7,2 (5,3-9,4)	2,2 (1,6-2,9)	54,6 (39,8-65,7)
	≥ 45	0,2 (0,17-0,22)	11 (2,3-32,2)	3,4 (1,1-10,4)	70,3 (0,8-90,4)
2003	< 35	58,3 (58,2-58,5)	3,2 (3-3,4)	Ref.	Ref.
	35-39	36,9 (36,6-37,2)	4 (3,6-4,6)	1,2 (1,1-1,4)	20,2 (9-30,1)
	40-44	4,8 (4,7-4,9)	4,6 (3,2-6,4)	1,4 (1-1,9)	29,8 (2,4-49,6)
	≥ 45	0,21 (0,19-0,24)	6,6 (0,8-24)	2,0 (0,5-8,1)	51,1 (-0,9 a 87,7)
2004	< 35	59,8 (54,6-59,9)	2,9 (2,8-3,1)	Ref.	Ref.
	35-39	38,8 (38,5-39,1)	4 (3,5-4,5)	1,3 (1,2-1,5)	25,4 (14,9-34,6)
	40-44	5 (4,9-5,1)	4,3 (3-6)	1,5 (1-2)	31,4 (4,5-50,7)
	≥ 45	0,24 (0,21-0,27)	14,2 (4,6-33,2)	4,7 (1,9-11,3)	78,8 (49,4-91,2)
2005	< 35	60,6 (60,4-60,8)	3,1 (3-3,3)	Ref.	Ref.
	35-39	40 (39,7-40,3)	3,7 (3,3-4,2)	1,2 (1-1,3)	15,6 (3,7-26,1)
	40-44	5,5 (5,4-5,6)	5,8 (4,4-7,6)	1,8 (1,4-2,4)	46 (29,3-58,7)
	≥ 45	0,25 (0,23-0,28)	15,2 (5,6-33,1)	4,8 (2,2-10,6)	79,1 (53,7-90,6)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; FEE: fracción etiológica debida a la exposición; ND: no disponible; RT: razón de tasas de mortalidad fetal tardía; TFE: tasa de fecundidad específica; TMFT: tasa de mortalidad fetal tardía.

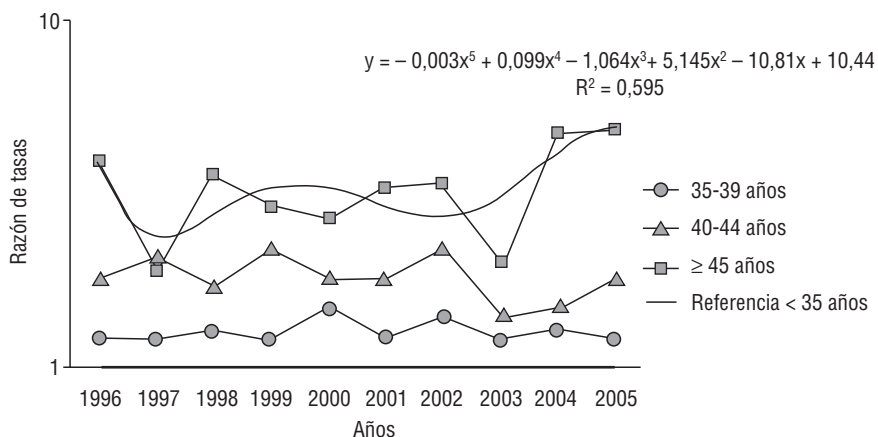
Fuente: INE (elaboración propia).

crecimiento del 60% de la tasa específica de fecundidad para las mujeres de  $\geq 45$  años en el año 2005 con respecto a 1996 (tabla 2). Si tomamos como población de referencia los recién nacidos del año 1996 y comparamos los siguientes años con éste mediante una estandarización directa de las tasas de mortalidad fetal tardía, se observa una clara y progresiva disminución

de las tasas estandarizadas (tabla 1). Por el contrario, podemos destacar un aumento progresivo de la prevalencia de prematuridad y de bajo peso al nacer durante los años del estudio. Desde 1996 a 2005, el incremento de la prematuridad y del bajo peso al nacer ha sido de un 20,8 y un 31%, respectivamente (tabla 1). El riesgo de mortalidad fetal tardía para cada año

Luque Fernández MA. Evolución del riesgo de mortalidad fetal tardía, prematuridad y bajo peso al nacer, asociado a la edad materna avanzada, en España (1996-2005)

**Figura 1. Evolución anual de la razón de tasas de la mortalidad fetal tardía en función de la edad materna, tomando como referencia el grupo de edad de menores de 35 años, durante el período 1996-2006 en España.**



Fuente: INE (elaboración propia).

del estudio se concentra en el grupo de mujeres de  $\geq 45$  años; en 5 de los 10 años nos encontramos con más de un 70% del riesgo de mortalidad fetal tardía atribuible a este grupo de edad. Así, la disminución global de las muertes fetales tardías que se produce durante este período no se acompaña de una distribución homogénea en función de la edad materna. Si bien disminuye en el grupo de menos de 35 años, sucede lo contrario para las mayores de esta edad y muy particularmente para las de  $\geq 40$  años (tabla 2 y fig. 1). Debido a la dispersión de las muertes fetales tardías, el modelo empleado para el cálculo de las razones de las tasas de mortalidad fetal tardía en función de la edad materna para el conjunto de los 10 años fue una regresión binomial negativa. Mediante el test de la razón de verosimilitud ( $\chi^2 = 11,28$ ;  $p < 0,001$ ) se comprobó que este modelo era equivalente a una regresión de Poisson. El modelo nos muestra que, a pesar de la clara disminución de las tasas de mortalidad fetal tardía durante el período

1996-2005, el riesgo de muerte fetal tardía se concentra en las mujeres mayores de 40 años, y muy particularmente por encima de los 45 años. En un segundo modelo de regresión de Poisson se introdujo la prematuridad controlando el efecto confusor descrito en la bibliografía para esta última variable<sup>8-14</sup>. De una RT en el primer modelo de 3,1 (IC95%: 2,1-4,5) para el grupo de edad de  $\geq 45$  años, pasamos a una RT ajustada de 2,7 (IC95%: 1,8-3), con una disminución global del efecto de la edad materna sobre la mortalidad de un 12,9% (tabla 3). La prevalencia de recién nacidos con bajo peso es significativamente mayor en las mujeres mayores de 35 años, y muy notable para las mujeres de  $\geq 45$  años. Se observa que a mayor edad materna mayor es la RP, lo cual apoya el criterio de consistencia causal de «gradiente biológico». Cabe destacar las RP de las mujeres mayores de 45 años a partir de 1999, con valores  $> 3$  (figs. 2 y 3). El grupo de mujeres mayores de 45 años tiene una RP 3,10 veces superior

**Tabla 3. Modelos de regresión binomial negativa y de Poisson: TMFT en función de la edad materna y la prematuridad, para el total del período 1996-2005 en España (n = 14.793)**

Período	Edad materna (años)	TMFT, ‰ <sub>100</sub> (IC95%)	RT <sup>a</sup> (IC95%)	RT <sup>b</sup> (IC95%)	FEE <sup>c</sup> (IC95%)
1996-2005	< 35	3,8 (3,7-3,9)	Ref.	Ref.	Ref.
	35-39	4,8 (4,6-4,9)	1,2 (1,1-1,3)	1,2 (1,1-1,3)	19,7 (16,1-23,2)
	40-44	6,9 (6-7,4)	1,7 (1,5-1,9)	1,5 (1,4-1,7)	42,5 (36,5-48,1)
	$\geq 45$	12,5 (8,3-18)	3,1 (2,1-4,5)	2,7 (1,8-3)	69 (55,2-78,6)
TMFT período		4,0 (3,9-4,1)			

IC95%: intervalo de confianza del 95%; FEE: fracción etiológica debida a la exposición; RT: razón de tasas de mortalidad fetal tardía; TMFT: tasa de mortalidad fetal tardía.

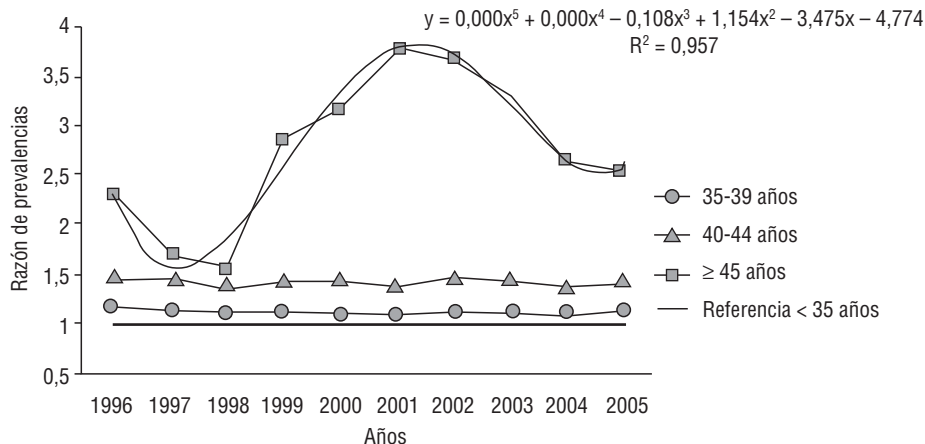
<sup>a</sup>RT en función de la edad materna obtenidas mediante un modelo de regresión binomial negativa.

<sup>b</sup>RT ajustadas por la edad materna y la prematuridad mediante un modelo de regresión de Poisson.

<sup>c</sup>Fracción etiológica debida a la exposición.

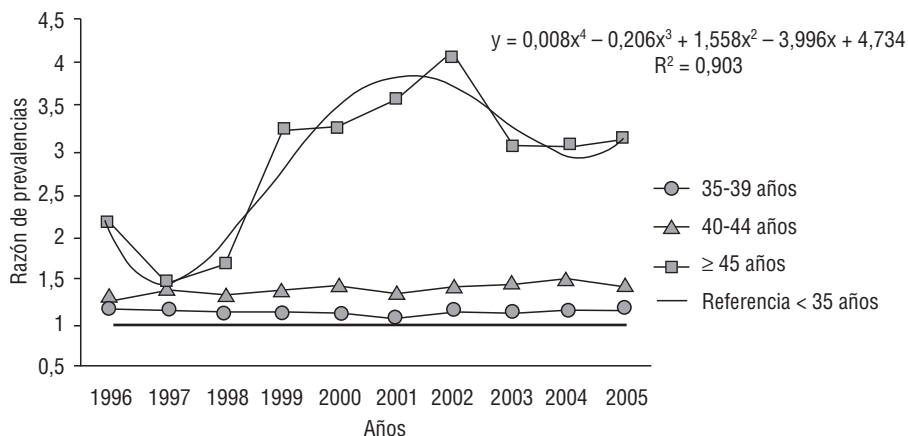
Luque Fernández MA. Evolución del riesgo de mortalidad fetal tardía, prematuridad y bajo peso al nacer, asociado a la edad materna avanzada, en España (1996-2005)

**Figura 2. Evolución anual de la razón de prevalencias de la prematuridad en función de la edad materna, tomando como referencia el grupo de edad de menores de 35 años, durante el período de 1996-2006 en España.**



Fuente: INE (elaboración propia).

**Figura 3. Evolución anual de la razón de prevalencias de bajo peso al nacer en función de la edad materna, tomando como referencia el grupo de edad de menores de 35 años, durante el período 1996-2006 en España.**



Fuente: INE (elaboración propia).

(IC95%: 2,86-3,33) de tener un recién nacido de bajo peso, frente al grupo de menores de 35 años, en el período 1996-2005 (tabla 4). La proporción de recién nacidos de menos de 37 semanas de gestación se comporta de manera semejante a la de bajo peso al nacer, con tan sólo pequeñas variaciones en los valores de RP. Cabe destacar las RP de las mujeres mayores de 45 años, que para el conjunto de los 10 años en estudio presentan una RP de prematuridad 2,92 veces superior (IC95%: 2,71-3,14) a la del conjunto de las mujeres menores de 35 años. La prevalencia de prematuridad para el total de los 10 años del estudio en este grupo de edad es destacablemente superior a

la del resto de las edades, con cifras cercanas al 20% (tabla 4).

## Discusión

La asociación entre la edad materna avanzada, el riesgo de mortalidad fetal tardía y la morbilidad neonatal es un hallazgo esperado que no difiere de los encontrados en la bibliografía revisada<sup>8-14</sup>. La disminución de la mortalidad fetal tardía se relaciona clásicamente con los avances sociales, económicos y de salud pública



Luque Fernández MA. Evolución del riesgo de mortalidad fetal tardía, prematuridad y bajo peso al nacer, asociado a la edad materna avanzada, en España (1996-2005)

**Tabla 4. Razón de prevalencias de la proporción de recién nacidos prematuros (n = 4.062.685 nacidos vivos, un 7,1% prematuros) y de bajo peso en función de la edad materna (n = 3.856.664 nacidos vivos; un 6,6% con bajo peso y un 5,07% sin peso declarado) para el período 1996-2005, en España**

Período	Edad materna (años)	Prematuro < 37 SG, n (%)	A término ≥ 37 SG (n)	RP (IC95%)
1996-2005	< 35	223.569 (6,9)	3.025.622	Ref.
	35-39	57.006 (8,1)	645.617	1,15 (1,14-1,16)
	40-44	10.459 (9,9)	95.567	1,46 (1,43-1,49)
	≥ 45	862 (17,8)	3.983	2,92 (2,71-3,14)
Período	Edad materna (años)	Bajo peso < 2.500 g, n (%)	Normopeso ≥ 2.500 g (n)	RP (IC95%)
1996-2005	< 35	207.770 (6,7)	2.874.227	Ref.
	35-39	52.781 (7,8)	617.237	1,14 (1,13-1,15)
	40-44	9.472 (9,4)	90.692	1,42 (1,40-1,45)
	≥ 45	820 (18,3)	3.665	3,10 (2,86-3,33)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; RP: razón de prevalencias; SG: semanas de gestación.

Fuente: INE (elaboración propia).

acontecidos durante el pasado siglo, entre los que cabe destacar la universalización y la gratuidad de los cuidados prenatales y los cambios estructurales, diagnósticos y terapéuticos que la perinatología experimentó en el último tercio del siglo xx<sup>20</sup>. Sin embargo, gracias a los resultados de este estudio se demuestra que la disminución global de las muertes fetales tardías para este período no se acompaña de una distribución homogénea en función de la edad materna: si bien disminuye en el grupo de edad de menos de 35 años, sucede lo contrario para las mayores de 35, y muy particularmente para las de ≥ 45 años. Entre las limitaciones de este estudio hay que destacar el infraregistro de la mortalidad perinatal en las estadísticas oficiales de España<sup>21,22</sup>, circunstancia que puede haber desplazado los resultados hacia la no asociación. Otra limitación que hay que tener en cuenta, relacionada con el tipo de estudio realizado, es que las medidas de asociación y de impacto encontradas no pueden expresarse como el riesgo individual de una mujer de determinada edad, ya que incurriríamos en el principal sesgo de este tipo de estudios: la falacia ecológica. Los resultados de las medidas del riesgo expresadas en razones de tasas y fracciones etiológicas debidas a la exposición pueden estar confundidas con otros múltiples factores no controlados en este estudio, como las técnicas de reproducción asistida, los antecedentes obstétricos, los datos antropométricos, la enfermedad materna, la paridad, las gestaciones múltiples<sup>22,23</sup>, etc. De todos estos factores, la prematuridad y la edad materna fueron los únicos que se pudieron controlar en este estudio. Como consecuencia de la modificación de la normativa padronal de 1996, que establecía un nuevo sistema de gestión continua e informatizada de los padrones municipales, no disponemos de los datos de la población referidos a 1997 para el cálculo de la tasa

de fecundidad. Finalmente, nos encontramos con un 5% de pesos no declarados para los 10 años en estudio. A pesar de las limitaciones, el estudio nos ha mostrado un cambio en el patrón epidemiológico de la fecundidad y de las tasas de mortalidad fetal tardía para el período 1996-2005 en España. La relación entre la edad materna avanzada y el mayor riesgo de morbimortalidad fetal y neonatal, muy notable a partir de los 45 años de edad, está asociada con el incremento de la fertilidad de las mujeres mayores de 35 años. Por tanto, hay que preguntarse qué impacto están teniendo las técnicas de reproducción asistida en el aumento de la fertilidad de estos grupos de edad y si, independientemente de cualquier otro factor, aumenta el riesgo de morbimortalidad fetal y neonatal. En este sentido, una reciente revisión sistemática de la literatura médica y 3 metaanálisis encuentran un mayor riesgo de morbimortalidad fetal y neonatal en los recién nacidos concebidos mediante técnicas de reproducción asistida<sup>6,24-29</sup>. Estas técnicas se están utilizando, entre otras muchas indicaciones, para el caso de la fertilidad natural disminuida en las mujeres de edad avanzada. Sería importante establecer los riesgos de mortalidad fetal tardía y de morbilidad neonatal asociados a las técnicas de reproducción asistida, ajustados por la edad materna. Así, podríamos obtener el riesgo atribuible a ellas independientemente de la edad materna, y viceversa. El importante incremento del número de embarazos en las mujeres mayores de 35 años se está manifestando con un aumento de la morbimortalidad fetal y neonatal para este grupo de edad. En términos de impacto sobre la salud pública, esta situación se manifiesta con elevadas fracciones etiológicas de mortalidad fetal y altas prevalencias de prematuridad y bajo peso, para la edad materna avanzada, con el consiguiente efecto económico que supone la atención hos-

Luque Fernández MA. Evolución del riesgo de mortalidad fetal tardía, prematuridad y bajo peso al nacer, asociado a la edad materna avanzada, en España (1996-2005)

pitalaria de la morbimortalidad fetal y neonatal<sup>30,31</sup>. En el aspecto político, se debería incidir en la génesis de los determinantes sociales del aumento de la proporción de embarazos en edades muy avanzadas. Así, el Parlamento Europeo insta a tomar las medidas necesarias que faciliten y apoyen la toma de la decisión de tener hijos a edades más tempranas<sup>32</sup>.

El mayor riesgo de las mujeres mayores de 35 años, muy acentuado a partir de los 45 años, se explica por el aumento de la proporción de embarazos en este grupo de edad durante el período de estudio. Se requieren nuevos estudios, en el ámbito de la epidemiología perinatal, que nos proporcionen el porcentaje de embarazos en edades avanzadas atribuible a las técnicas de reproducción asistida, así como sus resultados. Es necesaria la dinamización de la puesta en marcha del registro nacional de técnicas de reproducción asistida, como elemento básico de vigilancia epidemiológica en el ámbito de la salud reproductiva.

#### Bibliografía

- Whosis [base de datos en internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud [citado 25 Jul 2007]. Disponible en: [http://www.who.int/whosis/database/core/core\\_select.cfm](http://www.who.int/whosis/database/core/core_select.cfm)
- INE [base de datos en internet]. España: Instituto Nacional de Estadística; 1975 [citado 25 Jul 2007]. Disponible en: <http://www.ine.es/inebase2/leer.jsp?L=0&divi=IDB&his=0>
- Maroto-Navarro G, Del Mar García-Calvente M, Mateo-Rodríguez I. The challenge of maternity in Spain: social and health difficulties. *Gac Sanit*. 2004;18:13-23.
- La Vanguardia [sede web]. La primera niña probeta de España cumple 20 años. Jueves 12 de julio de 2004 [citado 25 Jul 2007]. Disponible en: <http://www.lavanguardia.es/>
- Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol*. 2004;103:51-6.
- Sutcliffe AG, Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. *Lancet*. 2007;370:351-9.
- Ley sobre técnicas de reproducción humana asistida. Ley 14/06 de 26 de mayo. Boletín Oficial del Estado n.º 126 (27-05-2006).
- Nabukera S, Wingate MS, Alexander GR, Salihu HM. First-time births among women 30 years and older in the United States: patterns and risk of adverse outcomes. *J Reprod Med*. 2006;1:676-82.
- Forman MR, Meirik O, Berendes HW. Delayed childbearing in Sweden. *JAMA*. 1984;252:3135-9.
- Lee KS, Ferguson RM, Corpuz M, Gartner LM. Maternal age and incidence of low birth weight at term: a population study. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158:84-9.
- Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, Isolato L. Delayed childbearing and adverse perinatal outcome. A population based study. *JAMA*. 1992;268:886-90.
- Aldous MB, Edmonson MB. Maternal age a first childbirth and risk of low birth weight and preterm delivery in Washington state. *JAMA*. 1993;270:2547-77.
- Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod*. 2000;15:2433-7.
- Luke B, Brown MB. Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age. *Hum Reprod*. 2007;22:1264-72.
- Instituto Nacional de Estadística [sede Web]. Madrid: 2005 [citado 25 Jul 2007]. INE. Estadísticas del movimiento natural de la población. Metodología. Disponible en: <http://www.ine.es/metodologia/t20/t2030301.htm>
- Irala J, Martínez MA, Seguí M. Epidemiología aplicada. 1.ª ed. Barcelona: Ariel; 2004.
- Thompson ML, Myers JE, Kriebel D. Prevalence odds ratio or prevalence ratio in the analysis of cross sectional data: what is to be done? *Occup Environ Med*. 1998;55:272-7.
- Schiaffino A, Rodríguez M, Pasarín MI, Regidor E, Borrell C, Fernández E. ¿Odds ratio o razón de proporciones? Su utilización en estudios transversales. *Gac Sanit*. 2003;17:70-4.
- StataCorp. Stata Statistical Software, Release 10.0. College Station: Stata Corporation; 2007.
- Finnström O, Olausson PO, Sedin G, Serenius F, Svenningsson N, Thiringer K, et al. The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level care. *Acta Paediatr*. 1997;86:503-11.
- Ferrando J, Borrell C, Ricart M, Plasència A. Infradeclaración de la mortalidad perinatal: la experiencia de 10 años de vigilancia activa en Barcelona. *Med Clin (Barc)*. 1997;108:330-5.
- Revert M, Rué M, Moreno C, Pérez G, Borrell C, Foradada C, et al. Análisis del infrarregistro de la mortalidad perinatal y sus factores asociados en una región sanitaria de Cataluña. *Gac Sanit*. 1998;12:63-7.
- 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.
- Kirkup B. Perinatal mortality and associated morbidity. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1991;3:796-801.
- Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2004;328:261.
- Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004;103:551-63.
- McGovern PG, Llorens AJ, Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT. Increase risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2004;8:1514-20.
- Ludwig AK, Sutcliffe AG, Diedrich K, Ludwig M. Post-neonatal health and development of children born after assisted reproduction: a systematic review of controlled studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;127:3-25.
- Olivennes F, Fanchin R, Lédée N, Righini C, Kadoch IJ, Frydman R. Perinatal outcome and developmental studies on children born after IVF. *Hum Reprod Update*. 2002;8:117-28.
- Schmitt SK, Sneed L, Phibbs CS. Costs of newborn care in California: a population-based study. *Pediatrics*. 2006;117:154-60.
- Petrou S, Mehta Z, Hockley C, Cook-Mozaffari P, Henderson J, Goldacre M. The impact of preterm birth on hospital inpatient admissions and costs during the first 5 years of life. *Pediatrics*. 2003;112:1290-7.
- Resolución del Parlamento Europeo sobre los retos demográficos y la solidaridad entre generaciones. Parlamento Europeo. P6\_TA(2006)0115. Resolución del 23-03-2006.