

Factores de riesgo maternos asociados a Malformaciones Congénitas en un hospital de Trujillo

Risk Factors Associated with congenital abnormalities in a Hospital of Trujillo, Perú

Marcio Concepción Zavaleta ^a, José Cortegana Aranda ^b, Francisca Zavaleta Gutierrez ^c, Cecilia Ocampo Rujel ^d, Luis Estrada Alva ^e.

RESUMEN

Introducción: Las malformaciones congénitas son defectos morfológicos o funcionales que se encuentran presentes al nacimiento de causa genética y/o ambiental, estas afectan entre el 2 – 5 % de los nacimientos. Con una prevalencia entre el 1,5 - 4%, porcentaje que puede incrementarse hasta un 7% durante el primer año de vida; en el Perú, la prevalencia de las malformaciones congénitas se encuentra en un 1.7%. **Objetivo:** Identificar los factores de riesgo materno asociados a malformaciones congénitas en recién nacidos. **Método:** Se realizó un estudio observacional de casos y controles, se utilizó la base de datos del Sistema de Información Perinatal del Hospital Belén de Trujillo, 2010-2012. El grupo de casos estuvo constituido por 145 recién nacidos con malformaciones congénitas y 435 recién nacidos sin malformaciones congénitas para el grupo de controles. **Resultados:** Se analizó la frecuencia de los factores de riesgo en ambos grupos, así como la fuerza de asociación entre factores y malformaciones, los factores que mostraron fuerza de asociación estadísticamente significativa fue la edad de la madre adolescente-añosa (OR=1,69) y la edad gestacional pretérmino (OR=4,5). **Conclusiones:** La edad gestacional pretérmino y la edad adolescente-añosa constituyen factores de riesgo para que un recién nacido desarrolle malformaciones congénitas. **Palabras Clave:** Malformaciones congénitas, anomalías congénitas, madre adolescente, edad gestacional pretérmino, anomalías congénitas.

SUMMARY

Introduction: Congenital malformations are morphological or functional defects that are present at birth because of genetic and / or environmental, they affect between 2-5 % of births. With prevalence between 1.5 to 4 %, which can be increased to 7% during the first year of life in Peru, the prevalence of congenital malformations is 1.7%.

Objective: To identify maternal risk factors associated with congenital malformations in newborns. **Methods:** An observational case-control study was performed, the database Perinatal Information System Hospital Belén de Trujillo, 2010-2012 was used. The case group consisted of 145 infants with birth defects and 435 infants without congenital malformations to the control group. **Results:** The frequency of risk factors in both groups, as well as the strength of association between factors and malformations, were analyzed the factors that force showed statistically significant association was teenage maternal age-advanced maternal age (OR = 1.69 IC95% 1.4-3.1) and preterm gestational age (OR = 4.5 IC95% 2.7-7.4). **Conclusions:** The preterm gestational age and

teen-advanced age maternal are risk factors for a newborn to develop birth defects. **Key Words:** Congenital malformations, teenage mother, preterm gestational age, advanced maternal age, anomalies congenital.

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas abarcan una amplia variedad de alteraciones del desarrollo fetal y en los últimos años han adquirido un rol importante en la mortalidad de los recién nacidos, calculándose cada año 270 000 muertes a causa de ellas. ¹

Las malformaciones congénitas son defectos morfológicos o funcionales que se encuentran presentes al nacimiento de causa genética y/o ambiental^{1, 2, 3}. La OMS, según el informe del grupo científico, la define como una de las muchas anomalía macroscópicas⁴, que pueden darse en el recién nacido, aun cuando estas no sean observables hasta después del nacimiento y afectan entre el 2 – 5 % de los nacimientos^{4,5,6}. La prevalencia de estas enfermedades oscila entre el 1,5-4%, este porcentaje puede incrementarse

a,b: Estudiantes de 5to año de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo

c: Médico Pediatra Neonatóloga del Hospital Belén de Trujillo

d: Médico Pediatra – Docente de Epidemiología de la Facultad de Medicina de la universidad Nacional de Trujillo

e: Doctor en Bioestadística – Docente de la Universidad Nacional de Trujillo

hasta un 7% durante el primer año de vida.^{4,5,6} En el Perú, la prevalencia de las malformaciones congénitas se encuentra en un 1.7%, no difiriendo de la prevalencia registrada a nivel mundial, al mismo este porcentaje aumenta a un intervalo de 7-10% en sus primeros años de vida de todos los niños que habían sido diagnosticado con al menos una anomalía congénita, el sexo femenino con un 58% muestra una mayor predisposición a presentar una malformación.^{7,8,10,13,14.}

Las malformaciones congénitas han sido clasificadas de muchas formas por diversos autores, para este estudio se utilizó el sistema de codificación del Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC)^{9,11,13}; esta clasificación toma en cuenta la etiología de las malformaciones congénitas, y tiene cinco grupos definidos: I. Origen genético simple, II. Interacciones entre tendencias hereditarias y no genéticas, III. Asociadas a anomalías cromosómicas, iv. Atribuidas a factores ambientales discretos y v. Causa no identificada que engloba al 60% de las anomalías congénitas¹².

La frecuencia de los factores de riesgo destacan como indicadores necesarios de su etiología y de su rápido diagnóstico; una de ellas, la edad materna, tanto la edad materna añosa^{14,18,24}, es decir cuando pasan el límite de los 35 años, y la edad materna adolescente (<17 años), han demostrado ser factores que influyen en el desarrollo de malformaciones congénitas.^{15,16,19,22,23} Los antecedentes de malformaciones congénitas en familiares también pueden ser determinantes para su presentación en recién nacidos. Esto ha sido demostrado en ciertas malformaciones congénitas como fisura labial, paladar hendido y la polidactilia. Muchos otros factores como el aborto previo, y la multiparidad, también han demostrado ser factores de riesgo de malformaciones congénitas^{16,17,19,20}.

Aún es muy poco lo que se sabe acerca de los factores de riesgo de las malformaciones congénitas, por ello con el desarrollo de este trabajo, se busca identificar cuáles son los factores de riesgo que con mayor frecuencia se asocian a la presentación de dichos defectos congénitos en recién nacidos.

METODOLOGIA

Se trata de un estudio observacional-analítico, de casos y controles. La población estuvo constituida por 12000 recién nacidos vivos en el

Hospital Belén de Trujillo durante el período Enero 2010 - Diciembre 2012. Para el presente estudio se tomó como muestra 640 recién nacidos. 160 recién nacidos vivos durante dicho período con malformaciones constituyeron el grupo de casos y 480 recién nacidos vivos que no presentaron malformaciones congénitas constituyeron el grupo control. Del grupo de casos se excluyeron historias clínicas de recién nacidos con malformaciones congénitas que nacieron muertos, de recién nacidos con malformaciones congénitas referidos de otros centros médicos al Hospital Belén de Trujillo, así como historias clínica de recién nacidos vivos con malformaciones congénitas cuya historia clínica se encontraba incompleta para fines de estudio.

Análisis Estadístico:

Los resultados obtenidos serán agrupados en una tabla tetracórica:

Variable independiente*	Malformaciones Congénitas		Total
	Casos	Controles	
(Factor de riesgo)	a	b	F1 (a+b)
No factor de riesgo	c	d	F2 (c+d)
Total	C ₁ (a+c)	C ₂ (b+d)	N

*Factor de Riesgo: Edad materna adolescente-añosa, primiparidad-multiparidad, historia de aborto previo, edad gestacional pretérmino y sobrepeso-obesidad.

Para el análisis de variables dicotómicas se usará la prueba estadística no paramétrica de independencia de criterios Chi cuadrado. Para el análisis de variables ordinales se usará la prueba estadística no paramétrica Mantel-Hansen. Las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ($p < 0.05$). Se calculará el grado de asociación con el estadístico de riesgo ODDS RATIO (OR) y sus intervalos de confianza al 95% de los factores de riesgo significativos. Finalmente con los factores de riesgo que fueran significativos se hará un análisis multivariado empleando la regresión logística para determinar cuáles de los factores de riesgo implicados influyen más en el resultado.

RESULTADOS:

TABLA N° 01. RECIÉN NACIDOS VIVOS SEGÚN EDAD MATERNA ADOLESCENTE-AÑOSA Y PRESENCIA DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS.				
MALFORMACIONES CONGÉNITAS				
EDAD MATERNA ADOLESCENTE - AÑOSA	Presencia		Ausencia	
	N°	%	N°	%
Si	50	34.5	89	20.5
No	95	65.5	346	79.5
Total	145	100.0	435	100.0
$\chi^2 = 11.74$ $p < 0.01$ $OR=2.0$ $1.4 < OR < 3.1$				

Fuente: Datos obtenidos de las historias clínicas de recién nacidos con y sin malformaciones congénitas. Hospital Belén de Trujillo. Enero 2010-Diciembre 2012.

TABLA N° 02 RECIÉN NACIDOS VIVOS SEGÚN EDAD GESTACIONAL PRETÉRMINO Y PRESENCIA DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS.				
MALFORMACIONES CONGÉNITAS				
EDAD GESTACIONAL PRETÉRMINO	Presencia		Ausencia	
	N°	%	N°	%
Si	39	26.9	33	7.6
No	106	73.1	402	92.4
Total	145	100.0	435	100.0
$\chi^2 = 37.3$ $p < 0.01$ $OR=4.5$ $2.7 < OR < 7.4$				

Fuente: Datos obtenidos de las historias clínicas de recién nacidos con y sin malformaciones congénitas. Hospital Belén de Trujillo. Enero 2010-Diciembre 2012.

TABLA N° 03 RECIÉN NACIDOS VIVOS SEGÚN HISTORIA DE ABORTO PREVIO Y PRESENCIA DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS.				
MALFORMACIONES CONGÉNITAS				
HISTORIA DE ABORTO PREVIO	Presencia		Ausencia	
	N°	%	N°	%
Si	40	27.6	93	21.4
No	105	72.4	342	78.6
Total	145	100.0	435	100.0
$\chi^2 = 2.37$ $p > 0,05$ $OR=1.4$ $0.9 < OR < 2.2$				

Fuente: Datos obtenidos de las historias clínicas de recién nacidos con y sin malformaciones congénitas. Hospital Belén de Trujillo. Enero 2010-Diciembre 2012.

TABLA N° 04. RECIÉN NACIDOS VIVOS SEGÚN PRIMIPARIDAD O MULTIPARIDAD Y PRESENCIA DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS.				
MALFORMACIONES CONGÉNITAS				
PRIMIPARIDAD O MULTIPARIDAD	Presencia		Ausencia	
	N°	%	N°	%
Si	88	60,7	267	41.8
No	57	39,3	168	58.2
Total	145	100	435	100.0
$\chi^2 = 0.02$ $p > 0.05$ $OR=0.9$ $0,7 < OR < 1.4$				

Fuente: Datos obtenidos de las historias clínicas de recién nacidos con y sin malformaciones congénitas. Hospital Belén de Trujillo. Enero 2010-Diciembre 2012.

TABLA N° 05				
RECIÉN NACIDOS VIVOS SEGÚN SOBREPESO-OBESIDAD MATERNA Y PRESENCIA DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS.				
MALFORMACIONES CONGÉNITAS				
SOBREPESO OBESIDAD MATERNA	Presencia		Ausencia	
	N°	%	N°	%
Si	69	47,6	182	61,4
No	76	52,4	253	38,6
Total	145	100	435	100
$\chi^2 = 1.46$ $p > 0.05$ $OR = 1.3$ $0.9 < OR < 1.8$				

Fuente: Datos obtenidos de las historias clínicas de recién nacidos con y sin malformaciones congénitas. Hospital Belén de Trujillo. Enero 2010-Diciembre 2012.

TABLA N° 06			
MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA MULTIVARIADA DE FACTORES ASOCIADOS PARA PREDECIR LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN RECIÉN NACIDOS VIVOS. HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO ,2010 – 2012.			
1. FACTOR	2. COEFICIENTE B_1	3. SIGNIFICANCIA	4. OR
Madre adolescente o añosa	$B_1 = 0.527$	$p = 0.018$	1.69
Sobrepeso obesidad	$B_2 = 1.174$	$p = 0.403$	1.19
Madre primípara o múltipara	$B_3 = -0.261$	$p = 0.273$	0.77
Aborto previo	$B_4 = 0.476$	$p = 0.069$	1.61
Edad gestacional pre término	$B_5 = 1.370$	$p = 0.000$	3.94
Constante	$B_6 = -0.798$	$p = 0.018$	0.45
Eficacia modelo		76.4 %	

Fuente: Datos obtenidos de las historias clínicas de recién nacidos con y sin malformaciones congénitas. Hospital Belén de Trujillo. Enero 2010-Diciembre 2012

DISCUSIÓN

Las malformaciones congénitas contribuyen de manera importante en las discapacidades del desarrollo, causando 3,2 millones de discapacidades al año; así mismo, son causa importante de abortos espontáneos y muertes prenatales. Sus repercusiones abarcan las alteraciones funcionales con secuelas transitorias o permanentes, el aspecto estético o incluso la muerte. Estas requieren asesoramiento genético a fin de realizar acciones encaminadas a afinar el diagnóstico y en ocasiones ofrecer algún tratamiento médico o quirúrgico, asimismo orienta a los padres a entender las características del trastorno y el riesgo de recurrencia en embarazos posteriores. Por ello identificar su etiología, que en su mayoría se desconoce, es de suma importancia para los programas de vigilancia prenatal. En el estudio, en relación a la edad gestacional pretérmino (<37 semanas) se encontró una frecuencia de 26.9% en madres de recién nacidos que presentaron malformaciones congénitas. La edad gestacional promedio en el grupos de casos fue de 37.61 ± 2.17 semanas, mientras que en

el grupo de controles fue 38.79 ± 1.64 semanas, esta diferencia en ambos grupos es altamente significativa ($p=0.000$) con un $OR=4,5$ (IC 95% 2,7-7,4), resultados que son análogos a los hallados en el estudio realizado por Taboada et al, 2006 con un $OR=3.77$. Estudios demostraron su asociación con la presencia de malformaciones congénitas y el bajo peso al nacer²⁶, probablemente debido a trastornos del neurodesarrollo durante el último trimestre de la gestación, ocasionado por deficiencia de ácido docosahexaenoico (DHA)^{27,28}.

En cuanto a la edad materna adolescente-añosa, se encontró una frecuencia de 34.5% en madres de recién nacidos con malformaciones congénitas que son menores de 17 años y mayores de 35 años, mayor a la frecuencia obtenida en madres de recién nacidos con malformaciones congénitas entre las edades de 17 y 35 con un valor de 20.5%; resultando ser significativa ($p=0.018$) en nuestro estudio; similares a los encontrados en el estudio de Ana María Zarante et al, realizado por el ECLAMC 2012 también significativa ($p<0,001$). La vulnerabilidad de las adolescentes

cuando se embarazan se debe a un riesgo de origen nutricional; asimismo la búsqueda de identidad, la aceptación social y una creciente preocupación por su aspecto estético, propician que sus hábitos se vuelvan erráticos, eliminando comidas regulares y de esa manera no suministran nutrientes en cantidades necesarias para asegurar la salud y de su hijo; parte de esta ingesta baja ingesta de nutrientes fue demostrada por Carolina Herrera et al, encontrando un bajo consumo de ácido fólico (50%) por parte de las adolescentes embarazadas^{29,31,34}. Esta deficiencia de ácido fólico predispondrá a la acumulación de homocisteína, responsable de los defectos del tubo neural.^{30,31} Respecto a la edad materna añosa, este constituye un factor de riesgo, pues está demostrada la asociación que existe entre la edad materna > 35 años y el riesgo de tener un recién nacido con Síndrome de Down^{32,33,36} (30,8%), riesgo que va en aumento, de 1 en 600 nacimientos en el grupo de 20 a 29 años a 1/164 nacimientos en el grupo de 35 a 39 años y 1/33 nacimientos en el grupo de mujeres mayores de 39 años. 35 Por ello al encontrar anomalías cromosómicas estructurales en los recién nacidos, es necesario estudiar a los padres para identificar portadores de translocaciones balanceadas y poder proporcionar consejo genético, inclinándonos a favor de la edad materna avanzada (OR=8,3; $p < 0,00001$), Nazer, 2003.

Las madres de recién nacidos con malformaciones congénitas que han tenido como mínimo un aborto presentan una frecuencia de 27.6%, mientras que la frecuencia obtenida en aquellas madres de recién nacidos sin malformaciones congénitas fue de 21.4%; diferencia que no fue significativa ($p=0.069$). El odds ratio hallado fue de 1.4 (I.C: 0.9-2.2); resultados que reafirma lo encontrado por Pilar Almaguer et al en el 2002, con un OR=3.35 (I.C: 0.26-9.24).

Respecto a la primiparidad-multiparidad, en

aquellas madres que han tenido más de un parto, se obtuvo una frecuencia de 60.7% en las madres de recién nacidos con malformaciones congénitas, frecuencia que se acerca mucho al obtenido en madres de recién nacidos sin malformaciones congénitas con un valor de 61.4%; siendo la diferencia no significativa para nuestro estudio ($p=0.273$) con un OR=0.97 (I.C:0,7-1,4); a diferencia del hallado por Doria-Rose et al ($p > 0.05$) con un OR= 1,65 (IC 95%: 1,13-2,40); esto podría explicarse por la edad de la madre al primer embarazo; 13,3% de las multiparas empiezan a tener hijos a una edad menor de 18 años.³⁷

Los resultados encontrados con respecto al factor sobrepeso-obesidad en madres de recién nacidos con malformaciones congénitas nos da una frecuencia de 47.6%, mientras que el hallado en madres de recién nacidos que no presentan malformaciones congénitas se obtuvo una frecuencia de 41.8%, diferencia que no es estadísticamente significativa ($p=0.403$), rechazando así la hipótesis alternativa de una asociación entre las variables con un OR=1.3 (I.C 95% 0,9-1,8); resultados que contrastan con el estudio realizado por Pilar Almaguer et al, en el que si encuentran una diferencia significativa ($p < 0.05$) con un OR=5.67 (I.C 95% 1,05-34,4). Vasudevan en el 2010, concluye que existe un mayor riesgo de presentar malformaciones congénitas en recién nacidos de madres con obesidad, con un OR=1,12 (0,92 – 1,37); esto podría explicarse por la no adaptación metabólica de la gestante ante un aumento en la concentración de lípidos plasmáticos y de almacenamiento de grasa, lo que causa un aumento exacerbado en la secreción de adipocitocinas, lo que lleva a su vez, a un aumento de la liberación de mediadores inflamatorios como TNF, IL-1 y IL-6^{38,39,40}. Por lo tanto, la activación del sistema inmune junto con el aumento del estrés oxidativo, generan complicaciones en el desarrollo del feto y posteriormente la presencia de malformaciones congénitas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zarantel A, Gracia G, Zarante I. Evaluación de factores de riesgo asociados con malformaciones congénitas en el programa de vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas (ECLAMC) en Bogotá entre 2001 y 2010. *Univ. Méd. Bogotá (Colombia)*. Ene 2012;53(1):11-25.
- Struck A, Struck M, Vidal Y, Fernández F. Estudio del significado de las malformaciones congénitas y sus implicaciones en los programas de salud. *Revista Venezolana de Estudios de la Mujer - Caracas*. Dic 2008;13(31).
- García H, Salguero G, Moreno J, Arteaga C, Giraldo. Frecuencia de anomalías congénitas en el Instituto Materno Infantil de Bogotá. *Biomédica Bogotá*. May 2003;23:161-72.
- Calderón J, Velandia J, Suescun O, Solano C. Determinación de los factores de riesgo en malformaciones congénitas en la ciudad de Medellín. *Escuela de Salud Pública de la Universidad de Antioquia*. Set 1980;2(4).
- Barboza M, Umaña L. Análisis de diez años de registro de malformaciones congénitas en Costa Rica. *AMC*. Oct-Dic 2008;50(4).
- Muñoz J, Bustos I, Quintero C, Giraldo A. Factores de Riesgo para Algunas Anomalías Congénitas en Población Colombiana. *Rev Salud Pública Bogotá*. Set-dic 2008;3(3).
- Masgo M. Malformaciones congénitas en recién nacidos vivos: morbimortalidad en el Honadomani San Bartolomé [Tesis]. Lima: Universidad Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina Humana; 2003.
- Nazer HJ, Cifuentes OL, Millán ZF, Vacarizas AP, Köbrich SS, Aguila RA. La edad paterna como factor de riesgo para malformaciones congénitas. *Rev méd Chile*. 2008;136(2):201-208.
- Nazer J, Cifuentes L. Malformaciones congénitas en Chile y Latino America: Una visión epidemiológica del ECLAMC del periodo 1995-2008. *Rev Med Chile*. 2011;139:72-78.
- Nazer HJ, Cifuentes OL, Águila RA, Ureta LP, Bello PM, Piedad CC. Edad materna y malformaciones congénitas: Un registro de 35 años 1970-2005. *Rev méd Chile*. Nov 2007;135(11):1463-1469.
- Almaguer SP, Fonseca HM, Romeo EM, Corona ML. Comportamiento de algunos factores de riesgo para malformaciones congénitas en la barriada de "San Lázaro". *Rev Cubana Pediatr*. 2002;74(1):44-9.
- Nazer HJ, Ramírez FR. Malformaciones congénitas en los hijos de madres diabéticas. *Rev méd Chile*. Set 2000;128(9):1045-1052.
- Flores NG, Valentina PT, Pérez BM. Malformaciones congénitas diagnosticadas en un hospital general. Revisión de cuatro años. *Acta Pediatr Mex*. 2011;32(2):101-106.
- Cortes MF. Prevención primaria de las malformaciones congénitas. *Rev Med Clin Condes*. 2007;18(4):338-343.
- Vázquez MV, Torres GC, González JG, Hernández del Sol Y, López RA, Barberis PG. Malformaciones congénitas mayores. Factores de riesgo relevantes. *Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos. Medisur*. 2008;6(1).
- Nazer HJ, Cifuentes OL, Ramírez RC, Seymour MC, Aguila RA, Ureta LP. Restricción del crecimiento intrauterino como factor de riesgo para malformaciones congénitas. *Rev chil obstet Ginecol*. 2009;74(6):366-371.
- Pardo RA, Nazer HJ, Cifuentes OL. Prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas y de menor peso de nacimiento en hijos de madres adolescentes. *Rev méd Chile*. Oct 2010;131(10):1165-1172.
- Montalvo G, Girón C, Camacho A, Martínez E, Toscano M, Sacoto A, et al. Frecuencia de malformaciones congénitas en hospitales ecuatorianos de la red ECLAMC. Período junio 2001-junio 2005. *Órgano Oficial de Difusión Científica H.C.A.M*. Ene-Jun 2006;5(9).
- García FY, Fernández RM, Rodríguez RM. Incidencia de las malformaciones congénitas mayores en el recién nacido. *Rev Cubana Pediatr*. Dic 2006;78(4)..
- Nazer HJ, García HM, Cifuentes OL. Malformaciones congénitas en hijos de madres con diabetes gestacional. *Rev Méd Chile*. May 2005; 133:547-554.
- Sánchez RE, Álvarez EO, Valdés SY, Ramírez RA, Robles GL, Arguelles GI. Factores de riesgo para cardiopatías congénitas en pacientes del municipio Holguín. *Correo Científico Médico de*

- Holguín. CCM 2011;15(4).
22. Zornoza A, Fernandez-Corona A, Gonzales-Garcia C. Índice de masa corporal y aumento de peso en el embarazo. Resultado obstétrico de la inducción de parto. Clin Invest Ginecol Obstet. 2012;39(05):199-202.
 23. Hesemann J, Lauer E, Ziska S, McCarty C, Raggio CL, Giampietro PF, et al. Analysis of Maternal Risk Factors Associated With Congenital Vertebral Malformations. SPINE. 2013;38(5):E293–E298.
 24. Dorland. Diccionario Enciclopedico Ilustrado de Medicina. 29 a Edición. Madrid. Editorial McGraw Hill Interamericana, 2003
 25. Tapia J, González A. Neonatología. 3ra Edición. Santiago, Chile. Editorial Mediterráneo, 2008.
 26. Sarasqueta P. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas y prematuridad en la Argentina: análisis de los criterios de reducibilidad. Arch Argent Pediatr 2006; 104(2):153-158.
 27. Valenzuela B, Nieto M. Ácido docosahexaenoico (DHA) en el desarrollo fetal y en la nutrición materno-infantil. Rev Méd Chile 2001; 129(10):1203-1211.
 28. Sanhueza Julio, Nieto Susana, Valenzuela Alfonso. ACIDO DOCOSAHEXAENOICO (DHA), DESARROLLO CEREBRAL, MEMORIA Y APRENDIZAJE: LA IMPORTANCIA DE LA SUPLEMENTACIÓN PERINATAL. Rev chil nutr 2004; 31(2):84-92.
 29. Herrera-Suárez CC, Vásquez-Garibay EM, Enrique Romero-Velarde E, Romo-Huerta H, De Alba García JE, Troyo-Sanromán R. Hábitos de alimentación y factores culturales en adolescentes embarazadas. ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NUTRICION. 2008; 58(01):19-26.
 30. Suárez Cabrera MC, Tapia Zerpa JL, Yan - Quiroz EF, Díaz Marchena AM. Factores de riesgo gestacionales asociados con anomalías congénitas del tubo neural en recién nacidos. Hospital de Belén de Trujillo. Enero 2002 - julio 2009. Acta Méd. Orreguiana Hampi Runa. 2010; 10(02):135-149.
 31. Calvo E, Biglieri A. Impacto de la fortificación con ácido fólico sobre el estado nutricional en mujeres y la prevalencia de defectos del tubo neural. Arch Pediatr Urug 2010; 81(01): 48-55.
 32. Ferrero Oteiza ME, Lotti F, Cendán Muñiz I, Ortiz J, Valle A y Estévez Lloret M. TENDENCIAS DEL SÍNDROME DE DOWN EN CUBA. SU RELACIÓN CON EDAD MATERNA Y TASA DE FECUNDIDAD. Rev Cubana Pediatr 1998; 70(03):141-147.
 33. Narberhaus A y Segarra D. Trastornos neuropsicológicos y del neurodesarrollo en el prematuro. Anales de Psicología. 2004; 20(02):317-326.
 34. Gerencia Regional de Salud de La Libertad. ANALISIS DE SITUACIÓN DE SALUD LA LIBERTAD 2011.
 35. Bendezú-Martínez G. GESTACIÓN EN EDAD AVANZADA. Ginecol Obstet (Perú) 2001; 47 (3): 166-170.
 36. Nazer HJ, Aguila RA, Cifuentes OL. Vigilancia epidemiológica del síndrome de Down en Chile, 1972 a 2005. Rev Méd Chile 2006; 134: 1549-1557.
 37. Doria-Rose P, Kim H, Agustine ET, Edwards K. Parity and the Risk of Down's Syndrome. Am J Epidemiol 2003; 158(06):503–508.
 38. Vasudevan CH, Renfrew M and McGuire W. Fetal and perinatal consequences of maternal obesity. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011;96:378-382.
 39. Álvarez-Dongo D, Sánchez-Abanto J, Gómez-Guizado G, Tarqui-Mamani C. Sobrepeso y obesidad: Prevalencia y determinantes Sociales del Exceso de peso en la población peruana (2009-2010). Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2012; 29(03):303-13.
 40. Ríos Mino A, Huamán Saavedra J. Prevalencia de sobrepeso y obesidad según edad y género en adultos de Trujillo – Perú. Rev Med Trujillo. 2013; 09(01).