



ARTÍCULO ORIGINAL

Factores de riesgo predictores de defectos congénitos en embarazadas de edad avanzada del municipio Camagüey

Predictor risk factors of congenital defects in pregnant women of advanced age in Camagüey municipality

Dayana Gómez-Ferrer¹  , Mayelin Hernández-Rodríguez¹ , Miriam Arelys Carvajal-Rivero¹ , Nelsa Díaz-González¹ , Kenia Pérez-de-Zayas¹ 

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Facultad de Medicina. Departamento de Ciencias Morfológicas. Camagüey, Cuba.

Recibido: 24 de marzo de 2022

Aceptado: 25 de junio de 2022

Publicado: 10 de noviembre de 2022

Citar como: Gómez-Ferrer D, Hernández-Rodríguez M, Carvajal-Rivero MA, Díaz-González N, Pérez-de-Zayas K. Factores de riesgo predictores de defectos congénitos en embarazadas de edad avanzada del municipio Camagüey. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 26(6): e5570. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5570>

RESUMEN

Introducción: el deseo de tener un embarazo después de los 35 años se ha convertido en un importante fenómeno social. Los determinantes de esta modificación del patrón reproductivo pueden explicarse por los cambios culturales, sociales y económicos acontecidos en el mundo actual. En Camagüey, los defectos congénitos ocupan el segundo lugar como causa de muerte en menores de un año, el riesgo se acrecienta en el hijo de la madre de edad avanzada.

Objetivo: determinar los factores de riesgo predictores de defectos congénitos en embarazadas de edad avanzada del municipio Camagüey de enero de 2016 a diciembre de 2020.

Métodos: se realizó un estudio analítico de caso control en 51 pacientes con diagnóstico de defectos congénitos en el producto de la concepción, e igual número sin este diagnóstico. Se empleó la estadística descriptiva y de la estadística inferencial la técnica de regresión logística.

Resultados: las cromosopatías fueron los defectos más frecuentes. La edad materna avanzada; antecedentes personales y familiares de defecto congénito; exposición a agentes físicos, dentro de ellos el calor; exposición a agentes químicos tales como medicamentos y el tabaco y las enfermedades maternas como la hipertensión y la diabetes, fueron los factores con asociación estadística.

Conclusiones: con mayor capacidad predictiva resultaron los antecedentes patológicos personales y familiares de defectos congénitos, la exposición al calor y la hipertensión arterial y se demostró la buena capacidad predictiva del modelo formado por estos factores de riesgo.

Palabras clave: Edad Materna; Anomalías Congénitas; Factores De Riesgo; Embarazo De Alto Riesgo.

ABSTRACT

Introduction: the desire to have a pregnancy after the age of 35 has become an important social phenomenon. The determinants of this change in the reproductive pattern can be explained by the cultural, social and economic changes that have taken place in today's world. In Camagüey, congenital defects occupy the second place as a cause of death in children under one year of age; the risk is increased in the child of an elderly mother.

Objective: to determine the risk factors predictive of congenital defects in elderly pregnant women in the municipality of Camagüey from January 2016 to December 2020.

Methods: an analytical case-control study was carried out in 51 patients with a diagnosis of congenital defects in the product of conception, and an equal number without this diagnosis. Descriptive statistics and inferential statistics using logistic regression technique were used.

Results: chromosomopathies were the most frequent defects. Advanced maternal age; personal and family history of congenital defect; exposure to physical agents, including heat; exposure to chemical agents such as drugs and tobacco and maternal diseases such as hypertension and diabetes, were the factors with statistical association.

Conclusions: personal and family pathological history of congenital defects, exposure to heat and arterial hypertension were the factors with the greatest predictive capacity, and the good predictive capacity of the model formed by these risk factors was demonstrated.

Keywords: Maternal Age; Congenital Abnormalities; Risk Factors; Pregnancy, High-Risk.

INTRODUCCIÓN

No hay placer comparado en el mundo con el que experimenta una madre al ver por primera vez al fruto de su vientre, este regocijo familiar y social implica una de las preocupaciones más frecuentes entre los padres que esperan: que pueda tener algún defecto.⁽¹⁾

Existe cierta controversia en la precisión de la edad óptima para ser madre. Desde el punto de vista fisiológico, hay expertos que la sitúan en un rango que va desde los 18 hasta los 30 años, otros autores refieren que la mejor edad para ser madre abarca desde los 20 hasta los 35 años, e incluso hay investigadores que no determinan de forma clara si el límite son los 35 o los 40 años.⁽²⁾

Hoy día existe una disyuntiva en la definición de edad materna avanzada. Algunos autores la consideran cuando el embarazo ocurre en mujeres de los 38 a 40 años o mayor, como es el caso de España; y otros, la mayoría de países europeos y Cuba, la consideran cuando la edad supera los 35 años. Hay una tendencia internacional a considerar edad avanzada después de los 40 años.⁽³⁾

El aumento en la edad materna ocurre tanto en mujeres primigestas como en múltiparas, y esto se debe a distintas causas sociales. El deseo de tener un embarazo después de los 35, e incluso a los 40 años, se ha convertido en un importante fenómeno social. Los determinantes de esta modificación del patrón reproductivo pueden explicarse por los cambios culturales, sociales y económicos acontecidos en el mundo actual.⁽⁴⁾

La edad se comporta como un factor de riesgo progresivo en el embarazo; los riesgos perinatales y maternos se incrementan a medida que la edad aumenta, y los maternos suelen predominar sobre los fetales. Existe una interrelación entre edad materna avanzada y defectos congénitos (DC) y esto se debe a que, al momento del nacimiento de la niña, los ovocitos primarios se encuentran en profase de la meiosis I, después de esto comienza una etapa de reposo; período de diploteno.

La meiosis se cree, es inhibida por una sustancia de maduración del ovocito (OMI) secretada por las células foliculares. Esta etapa de reposo dura hasta la pubertad y algunos ovocitos permanecen en el estado de diploteno por 40 años o más. La larga duración de la primera división meiótica (hasta los 45 años) puede explicar en parte la frecuencia relativamente elevada de errores en la meiosis, tales como la falta de disyunción (la falta de separación de las cromátidas emparejadas de un cromosoma), que tiene lugar en los casos en los que la mujer es madre a una edad avanzada.^(5,6)

A nivel mundial, entre el 2 y 3 % de todos los recién nacidos presentan algún defecto detectable al nacimiento, sin embargo, en más del 50 % de los casos no se han podido establecer explicaciones definitivas del por qué ocurren. Hoy se conoce que entre 30 y 40 % de estas malformaciones congénitas son de causa genética, las cromosómicas ocupan un 6 %; los defectos de un único gen 7,5 %; las ambientales entre 5 a 10 % y las multifactoriales 20 a 30 %.^(6,7)

En Cuba los defectos congénitos constituyen la segunda causa de muerte en niños menores de un año, por lo que son necesarios sistemas de vigilancia que permitan analizar el comportamiento de estas alteraciones. Cuba cuenta hace más de 25 años con el Registro Cubano de Malformaciones Congénitas (RECUMAC), que funciona como un programa de vigilancia clínico epidemiológica que permite detectar las variaciones en las frecuencias de estos defectos, lo que favorece así la identificación de posibles factores etiológicos y de riesgo para su prevención.⁽⁷⁾

Años después de haberse implementado el RECUMAC, se inició el Registro Cubano Prenatal de Malformaciones Congénitas (RECUPREMAC), en el que se encuentran todas las gestantes a las cuales se les ha detectado algún defecto del desarrollo en el producto de la concepción. Ante resultados anormales en los estudios prenatales se respeta la decisión de la pareja de continuar o interrumpir el embarazo, después de habersele facilitado todos los elementos disponibles para un juicio acertado y objetivo de las circunstancias.^(7,8)

En Cuba, en el año 2019, estas enfermedades representaron la segunda causa de muerte en los niños menores de un año con 89 fallecidos, la segunda entre los de uno a cuatro años de edad, con un aumento en su número respecto al 2017 en ambos grupos. Se estima que en Cuba la tasa de prevalencia de este grupo de enfermedades es de 0,9 x 1 000 nacidos vivos, lo cual influye de forma significativa en la mortalidad infantil del país.^(8,9)

En Camagüey los defectos congénitos ocupan el segundo lugar como causa de muerte en menores de un año, solo superados por las afecciones perinatales, y constituyen la tercera causa de muerte en niños de uno a cuatro años.⁽⁹⁾

Por lo anteriormente expuesto se decidió realizar esta investigación con el objetivo de determinar los factores de riesgo predictores de defectos congénitos en embarazadas de edad avanzada del municipio Camagüey de enero de 2016 a diciembre de 2020.

MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico de caso y control, la población objeto de estudio estuvo constituida por 102 pacientes mayores de 35 años de edad con las que, a fines de la investigación se conformaron dos grupos. Un primer grupo (casos) formado por las 51 pacientes diagnosticadas prenatalmente con defectos congénitos, independientemente si se interrumpieron o no el embarazo, y presentaron todos los datos necesarios para el estudio, tanto en la historia clínica, como en los registros de malformaciones congénitas RECUMAC Y RECUPREMAC.

Se seleccionó además una muestra no probabilística que constituyó el grupo control, la cual fue pareada con el grupo de casos a razón 1:1 bajo los siguientes criterios de pareamiento: ser mayor de 35 años, producto de la gestación sin malformación congénita, pertenecer al municipio Camagüey y a la misma área de salud, siempre que fue posible pertenecer al mismo consultorio médico o al menos al más cercano, la fecha de parto de las embarazadas que constituyeron el grupo control, debió ser lo más próxima con la que se pareó.

Para la recolección de la información se utilizaron los registros de malformaciones congénitas RECUMAC Y RECUPREMAC del Centro Provincial de Genética, donde se obtuvo el grupo de casos, y luego, según criterios establecidos, crear el grupo control. Se revisaron además, el registro de partos presente en el Departamento de Estadística del Hospital Ginecobstétrico Ana Betancourt de Mora y las historias clínicas familiares e individuales presentes en los locales del médico de la familia. Con toda la información recopilada se confeccionó un cuaderno de recogida de datos que se convirtió en el registro definitivo de la investigación.

En el procesamiento de la información se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 25,0 para Windows, se realizó un análisis univariado entre cada una de las covariables explicativas (independientes) y la variable de respuesta (dependiente), mediante la prueba de independencia X^2 (Ji Cuadrado) u otra prueba para análisis de tablas de contingencia de mayor especificidad (Prueba de Bartholomew y Prueba de linealidad), en caso de asociación significativa ($p \leq 0.05$) se incluyó la variable explicativa en un análisis posterior. Para la edad, se utilizó la prueba de comparación de medias en muestras independientes con varianzas desconocidas.

Con posterioridad se aplicó la Regresión Logística Múltiple con respuesta dicotómica que permitió determinar la capacidad predictiva de malformación congénita en función de los factores de riesgo incluidos en cada caso y, paralelamente, estimar la influencia absoluta o pura de cada factor sobre la aparición de la malformación al controlar las restantes. Además, se estimaron la razón de productos cruzados puntuales y por intervalos para cada variable seleccionada, los que fueron interpretados.

La validación de la capacidad predictiva del modelo se realizó a partir de la curva ROC, Se estimó el valor del área bajo la curva con el intervalo de confianza correspondiente y se hallaron, además, los valores de sensibilidad y especificidad para varios puntos de corte. A mayor área bajo la curva, mayor es la capacidad predictiva del modelo. Se utilizó un nivel de significación del 5 % en todas las pruebas de hipótesis.

Se solicitó la aprobación del comité de ética y directivos del Centro Provincial de Genética para acceder a las bases de datos, de igual forma se solicitó la aprobación de los directivos y comités de éticas del Hospital Ginecobstétrico Ana Betancourt de Mora y las áreas de salud involucradas en el estudio para poder acceder al registro de partos e historias clínicas. Se garantizó la confidencialidad de la información la cual fue utilizada solo con fines investigativos.

RESULTADOS

Se encontró predominio de las anomalías cromosómicas en un 35,3 %. (Tabla 1)

Tabla 1 Grupo de casos según localización del defecto congénito. Camagüey de enero de 2016 a diciembre de 2020.

Localización del defecto	No	%
Cromosomopatías	18	35,3
Plurimalformado	7	13,7
Sistema Nervioso	7	13,7
SOMA	6	11,8
Sistema Cardiovascular	5	9,8
Sistema Urogenital	4	7,8
Sistema Respiratorio	2	3,9
Sistema Digestivo	2	3,9
Total	51	100,0

Fuente: Historias clínicas

Predominó en el 19,6 % las pacientes con antecedentes patológicos personales y familiares (APP y APF) de defecto congénito y la prueba estadística permite plantear que existe asociación significativa entre estos y la aparición de defectos congénitos.

En relación a la exposición a los agentes físicos se observó que el 11,8 % se expuso al calor y predominó en el grupo de casos para un 9,8 %. La prueba estadística mostró que la exposición a agentes físicos está directamente relacionada con la aparición de defectos congénitos.

Se encontró predominio de la exposición a agentes químicos en el grupo de los casos con una probabilidad asociada al estadígrafo de Ji cuadrado menor de 0,05. Según el tipo de agente químico se observó una mayor exposición a los medicamentos con predominio en el grupo de casos para un 16,7 %.

La presencia de enfermedades maternas ya sean crónicas, agudas o asociadas al embarazo, constituyeron el 42,5 % y es importante destacar que de ese porcentaje el 30,4 % fue en el grupo de los casos. La prueba estadística mostró asociación significativa para la diabetes y la hipertensión arterial. (Tabla 2)

Tabla 2. Pacientes según grupo y presencia de factores de riesgo de defectos congénitos.

Factor de riesgo		Control		Caso		Total		p
		No	%	No	%	No	%	
Antecedentes patológicos personales y familiares		4	3,9	16	15,7	20	19,6	0,003
Exposición a agentes físicos	Calor	2	2,0	10	9,8	12	11,8	0,014
	Radiaciones	1	1,0	5	4,9	6	5,9	0,092
Exposición a agentes químicos	Medicamentos	5	4,9	17	16,7	22	21,6	0,004
	Tabaco	4	3,9	13	12,7	17	16,7	0,017
	Alcohol	4	3,9	9	8,8	13	12,7	0,138
	Herbidas	1	1,0	4	3,9	5	4,9	0,362
Enfermedades maternas	Hipertensión arterial	7	6,9	25	24,5	32	31,4	0,000
	Diabetes mellitus	7	6,9	16	15,6	23	22,5	0,031
	Vaginosis	7	6,9	10	9,8	17	16,7	0,421
	Infección urinaria	3	2,9	9	8,8	12	11,7	0,061
	Anemia	5	4,9	7	6,9	12	11,7	0,539
	Dengue	1	1,0	6	5,9	7	6,9	0,112
	Zika	2	2,0	5	4,9	7	6,9	0,240
	Epilepsia	2	2,0	3	2,9	5	4,9	0,645
Varicela	1	1,0	3	2,9	4	3,9	0,308	

Fuente: Historias Clínicas

En los APP y APF de defectos el Exp (B) fue de 3,698, el que indica que las pacientes tienen un riesgo de defecto congénito de casi cuatro veces mayor que los que no tienen dicho antecedente, y puede estar en un rango entre una y 13 veces si se mantienen constantes el resto de las variables. El antecedente de exposición al calor, tuvo un OR=9,638, lo que implica un riesgo de casi 10 veces de tener un niño con defecto congénito. La presencia de hipertensión arterial constituyó otro predictor de defecto congénito. La razón de ventajas para el desenlace positivo fue de 6,049, ventaja que va desde dos a 17 veces cuando se controla el resto de los términos de la ecuación. (Tabla 3)

Tabla 3. Modelo de regresión logística para los factores de riesgo predictores de defecto congénito .

Variables en la ecuación	B	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
						Inferior	Superior
APP y APF de defectos congénitos	1,308	3,94	1	0,047	3,698	1,017	13,441
Calor	2,266	7,31	1	0,007	9,638	1,865	29,813
HTA	1,800	11,5	1	0,001	6,049	2,142	17,082
Constante	-1,006	11,3	1	0,001	0,366		

La Curva ROC (Fig. 1), muestra que la capacidad predictiva del modelo obtenido es buena para anticipar el desenlace de defecto congénito. La curva se aleja de la diagonal que indica la no discriminación entre los dos grupos para acercarse a la esquina superior izquierda que corresponde con la discriminación perfecta. De esta manera se describe un Área Bajo la Curva de 0,783 con significación de $p= 0,000$ e IC: 0,691-0,876 al 95 %. El valor predictivo más alto para la aparición de defectos se obtuvo en el punto de corte 0,0989 (sensibilidad: 100 % y especificidad: 79,1 %) (anexo 1)

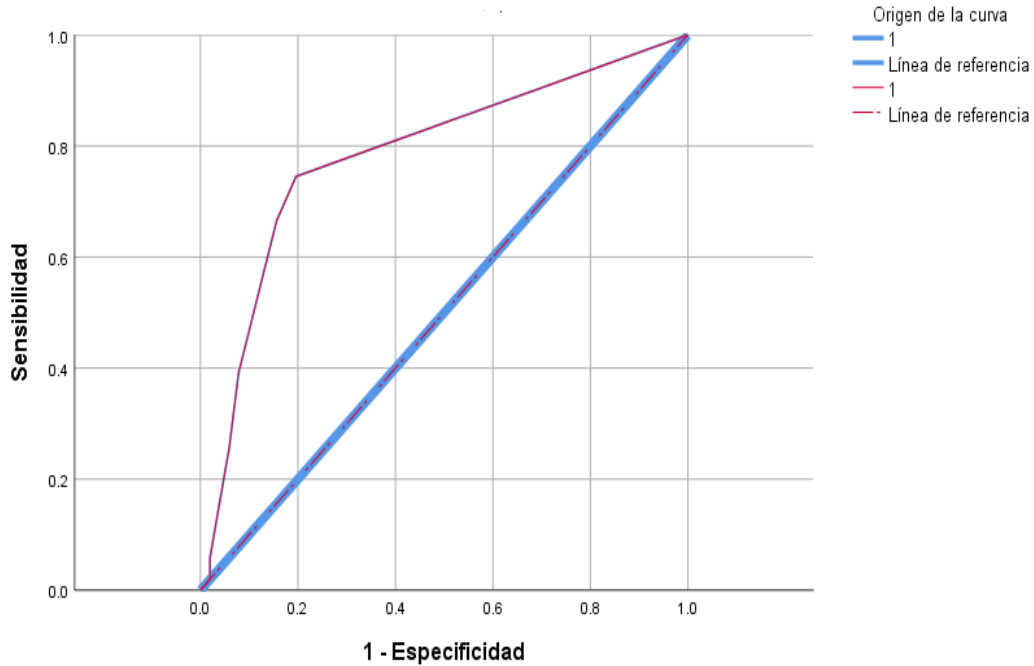


Fig. 1 Curva ROC que evalúa la capacidad predictiva de la función de Regresión Logística para la aparición de defecto congénito

Área bajo la curva				
Variables de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada				
Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
0,783	0,047	0,000	0,691	0,876
a. Bajo el supuesto no paramétrico				
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5				

DISCUSIÓN

La edad materna avanzada es considerada un factor de riesgo para la presentación de alteraciones cromosómicas numéricas (aneuploidías), en especial trisomías como el síndrome Down, síndrome Patau o síndrome Edwards.^(10,11)

Coincide con estos resultados Benavides-Lara A y Barboza-Argüello M de la P,⁽¹²⁾ los que plantean que con la edad aumenta el riesgo en relación con el síndrome Down y otras trisomías como la 18 y la 13. Una de las explicaciones que se han dado para relacionar el aumento de la frecuencia de este tipo de aberraciones cromosómicas con la edad materna avanzada, es el aumento de la no disyunción en los ovocitos primarios de mujeres en edad materna avanzada, que permanecen en estado de dictioteno, desde la etapa fetal hasta esta época.⁽¹³⁾

Muchos defectos, en especial los que poseen base genética, se observan con mayor frecuencia en ciertos grupos familiares, sobre todo si existe algún grado de consanguinidad en los matrimonios a lo largo de generaciones. Por lo que el seguimiento del riesgo familiar de ocurrencia o recurrencia de algún DC, antecedentes de aberración cromosómica o enfermedad hereditaria familiar es de vital importancia sobre todo en la mujer añosa si se tiene en cuenta todo lo antes explicado con respecto al riesgo de trastornos cromosómicos.⁽¹⁴⁾

En este contexto y en opinión de la autora, tiene vital importancia el diagnóstico precoz de cualquier defecto cromosómico que pueda aparecer en el feto ya que así se podrá valorar la posibilidad de realizar un tratamiento intrauterino, proponer la interrupción del embarazo y preparar al núcleo familiar y al personal de la salud, para garantizar la atención óptima del neonato afectado, cuyo fin será minimizar el daño y mejorar el tratamiento o rehabilitación.

En la presente investigación la presencia de factores de riesgo de defecto congénito fue más frecuente en el grupo de los casos. Blanco Gómez CA, et al.⁽¹⁵⁾ en Pinar del Río encuentran resultados que coinciden con la presente investigación pues ellos describen asociación estadística entre la presencia de antecedentes familiares y la aparición de defectos congénitos.

La exposición a agentes físicos durante la etapa de la organogénesis se asocia a anomalías tales como defectos a nivel craneal, microcefalia, espina bífida entre otros. Los resultados del presente trabajo concuerda con de Paz Bidondo, et al.,⁽¹⁶⁾ y Ospina-Ramírez JJ, et al.,⁽¹⁷⁾ los que demuestran la significación estadística entre estas variables.

Está demostrado que los hábitos tóxicos constituyen potenciales teratógenos para el desarrollo multiorgánico del embrión humano. El consumo de tabaco puede producir prematuridad, aborto, bajo peso al nacer por CIUR y mayor tasa de mortalidad.⁽¹⁸⁾

Así lo plantean Rodríguez Acosta Y, et al.,⁽¹⁹⁾ que encontraron el consumo de medicamentos en un 22,7 % y la exposición a sustancias químicas ambientales estuvo presente en un 40,9 %. En varios estudios revisados se demuestra la asociación entre estos agentes químicos y la aparición de defectos congénitos así se pueden mencionar el realizado por Rivas Ramírez CP,⁽²⁰⁾ en Nicaragua donde se evidencia un alto porcentaje de mujeres con productos malformados que fuman (75,2 %) y que ingieren alcohol (35,9 %).

En cuanto a las enfermedades maternas, de forma general, en el presente estudio estuvieron asociadas a la presencia de defecto congénito. El estudio realizado en Ciego de Ávila, respecto a la presencia de factores de riesgo relacionados con las malformaciones congénitas, describen que 61 tenían antecedentes maternos de enfermedades crónicas (10,07 %) pero no se constata evidencias de asociación estadística significativa.⁽²¹⁾

El empleo de modelos estadísticos predictivos en las ciencias de la salud ha crecido en los últimos años. La Regresión Logística es la técnica estadística que permite el examen de las relaciones funcionales entre variables. Se emplea con el objetivo de predecir o estimar el valor de una variable para cierto valor dado de otra u otras.^(22,23)

Algunos de los resultados encontrados en la literatura muestran cierto grado de similitud con los resultados de esta investigación, por ejemplo, Concepción Ojeda L y Benítez Leite S,⁽¹⁴⁾ en un estudio realizado en Paraguay al realizar la regresión logística multivariada, encuentran asociación entre malformaciones congénitas y antecedentes de malformaciones en la familia, antecedente de un hijo previo con síndrome genético, falta de suplementación con ácido fólico antes o durante el embarazo y exposición materna directa a plaguicidas.

La precisión de una prueba diagnóstica puede ser medida en términos de sensibilidad y especificidad, estas son definidas como la proporción de sujetos con enfermedad y sin ella, correctamente clasificados por la prueba.⁽²⁴⁾

Se obtuvo un ABC que permite rechazar la hipótesis de que el área teórica es igual a 0,5 y/o que el intervalo de confianza contiene al 0,5 lo que demuestra la capacidad predictiva de la función de RL para distinguir entre los pacientes con defecto congénito y sin defecto congénito. Este resultado coincide con otros estudios realizados por Santos SM, et al.,⁽²⁵⁾ en Cienfuegos los que refieren que la curva ROC de evaluación del método aplicado en la regresión logística se ubica en el 75 % lo que valida el ajuste del modelo utilizado en la determinación de los factores de mayor relevancia en la génesis de las malformaciones congénitas en el territorio.

CONCLUSIONES

Los defectos congénitos de mayor incidencia en la población de mujeres en edad avanzada fueron las cromosomopatías, en concordancia con el comportamiento a nivel nacional e internacional. Dentro de los factores de riesgo con asociación estadística significativa a la presencia de defectos congénitos se encontraron la edad materna avanzada, los antecedentes patológicos personales y familiares de defectos congénitos, la exposición a agentes físicos como el calor, la exposición a agentes químicos tales como los medicamentos y el tabaco y las enfermedades maternas dentro de las que se asociaron la hipertensión y la diabetes. Los factores con mayor capacidad predictiva fueron los antecedentes patológicos personales y familiares de defectos congénitos, la exposición al calor y la hipertensión arterial. Se demostró la buena capacidad predictiva del modelo formado por estos factores de riesgo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Todos los autores participaron en la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión, edición y aprobación del manuscrito final.

Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: www.revcompinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/5570

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sandoval Benalcazar D. Comorbilidades Y Resultado Perinatal Y Obstetrico En Mujeres Embarazadas Entre 35 Y 45 Años [tesis]. Guayaquil: Universidad De Guayaquil; 2018. 126p. [Citado 02/05/2021]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/31522/1/CD%202628-%20SANDOVAL%20BENALCAZAR%20DIANA.pdf>
2. Garzón Constante DE. Riesgos obstétricos y perinatales en mujeres mayores de 35 años [tesis]. Guayaquil: Universidad De Guayaquil; 2019. 123p [Citado 02/05/2021]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/45646/1/CD%20642-%20GARZON%20CONSTANTE%20DIANA%20ELIZABETH.pdf>
3. López Sánchez CC. Factores asociados a malformaciones congénitas en recién nacidos del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión en el año 2015 [Tesis]. Lima, Perú: Universidad Ricardo Palma, Facultad de Medicina Humana; 2017 [citado 12/12/2017]. 24p. Disponible en: <http://cybertesis.urp.edu.pe/bitstream/urp/886/1/LC3B3pez20SC3A1nchez20Cristian20Cleme nte 2017.pdf>
4. Indacochea Holguin RJ. Malformaciones congénitas en neonatos de madres de 15 a 40 años de edad. Universidad De Guayaquil [Tesis]. Guayaquil. Ecuador; 2018: 124p. [Citado 02/05/2021] Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/31003/1/CD%202393-%20INDACOCHEA%20HOLGUIN%20RICHARD%20JERSON.pdf>
5. Espinosa Arreaga GB, Lucio Aldaz CE. Diagnóstico de malformaciones congénitas en embarazadas de 30 a 45 años mediante screening ecográfico fetal en el Hospital Gineco Obstétrico Pediátrico Universitario De Guayaquil 2018 -2019. Universidad De Guayaquil [Tesis]. Guayaquil. Ecuador; 2020: 126p. [Citado 02/05/2021]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/51880/1/CD%203195-%20ESPINOSA%20ARREAGA%2C%20GABRIELA%20BELEN%3B%20LUCIO%20ALDAZ%2C%20CINTHIA%20ELIZABETH.pdf>
6. OMS. Anomalías congénitas [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 12/06/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>
7. MINSAP. Dirección Nacional de Estadísticas y Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Programa de prevención materno infantil [Internet]. Cuba; 2010 [citado 02/05/2021]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>
8. Sánchez Dione J, Ferreiro Rodríguez A, Llamas Paneque A, Rodríguez Tur Y, Rizo López D, Yasell Rodríguez M, et al. Comportamiento clínico epidemiológico de los defectos congénitos en La Habana. Rev Cubana Pediatr [Internet]. Mar 2016 [citado 02/05/2021]; 88(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312016000100005&lng=es
9. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2019 [Internet]. La Habana: Dirección Nacional de Estadísticas; 2020 [citado 04/05/2021]. 192p. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf>

10. Ayala Peralta FD, Guevara Ríos E, Carranza Asmat C, Luna Figueroa A, Espínola-Sánchez M, Racchumí Vela A, et al. Factores asociados a malformaciones congénitas. Rev Perú Investig Matern Perinat [Internet]. 2019 [Citado 02/05/2021]; 8(4):30-40. Disponible en: <https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/article/download/171/174>
11. Jiménez Puñales S, Vega Betancourt N, Machado Benavides GL. Resultados perinatales en gestantes con edad materna avanzada. Medicentro Electrónica [Internet]. 2018 [citado 01/05/2021]; 22(3): 265-267. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432018000300009&lng=es
12. Benavides-Lara A, Barboza-Argüello M de la P. Prevalencia al nacimiento de síndrome de Down, según edad materna en Costa Rica, 1996-2016. Acta méd. costarric [Internet]. 2019 [Citado 02/05/2021]; 61(4): 177-182. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022019000400177&lng=en
13. Martínez Fonseca Y, Moreno Massip HR, Mendoza Del Toro Y, Escalona Guevara P, Otero Naranjo SA, Tamayo Cordoví A. Diagnóstico prenatal citogenético a gestantes de avanzada edad materna durante el período 2013- 2017 en la provincia Granma. Multimed [Internet]. 2018 [Citado 02/05/2021]; 22(6): 1134-143. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/multimed/mul-2018/mul186e.pdf>
14. Concepción Ojeda L, Benítez Leite S. Factores de riesgo prenatales y su asociación a malformaciones congénitas en un Hospital Universitario de Referencia. Pediatr. (Asunción). [Internet]. 2018 [Citado 02/05/2021]; 45(1): 8-16. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6958328.pdf>
15. Blanco Gómez CA, Delgado Reyes AL, Angueira Martínez BC, Gómez Vázquez D. Resultados del diagnóstico prenatal de defectos congénitos en el Policlínico "Raúl Sánchez Rodríguez". Rev Univ Méd Pinareña [Internet]. Ene-Abr 2018 [citado 12/06/2020]; 14(1): 14-22. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revunimedpin/ump-2018/ump181c.pdf>
16. Paz Bidondo M, Groisman B, Gili JA, Liascovich R, Martin MC, Tocci A, et al. Análisis de factores de riesgo asociados con anomalías congénitas en recién nacidos de la zona de la cuenca del río Matanza-Riachuelo. Rev Fac Cien Méd [Internet]. 2018 [citado 12/06/2020]; 75(4): 261-9. Disponible en: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/med/article/view/20284>
17. Ospina-Ramírez JJ, Castro-David MI, Hoyos-Ortiz LK, Montoya-Martínez JJ, Porrás-Hurtado GL. Factores asociados a malformaciones congénitas: En un centro de tercer nivel región centro occidental-Colombia (ECLAMC). Rev Méd Risaralda [Internet]. 2018 [citado 12/06/2020]; 23(1): 14-22. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rmri/v24n1/v24n1a03.pdf>
18. Organización mundial de la salud. Tabaco, datos y cifras [Internet] Nota descriptiva del 26 de julio del 2019 [citado 04/05/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/tobacco>
19. Rodríguez Acosta Y, Blanco Pereira ME, Martínez Leyva G, Luna Ceballos EJ, Perdomo Arrién JC, Mestre Oviedo J. Diagnóstico de factores de riesgo asociados a defectos de pared abdominal a mujeres con descendencia afectada. Provincia Matanzas, enero 2013-enero 2016. Rev. Med. Electrónica. [Internet]. 2018 [citado 02/05/2021]; 40(4): 1059-69. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v40n4/rme130418.pdf>

20. Rivas Ramírez CP. Factores de Riesgos asociados a Defectos Congénitos en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales en el período comprendido de marzo 2018 a diciembre 2019. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua UNAN-León [Tesis]. León- Nicaragua; 2020 [Citado 02/05/2021]. 126p. Disponible en: <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/bitstream/123456789/7489/1/244054.pdf>
21. Novoa Casales S, Álvarez López LE, García de la Rosa A, Torres-Delgado Y. Características de las malformaciones congénitas de la provincia Ciego de Ávila, 2011-2018. *Mediciego* [Internet] 2020 [Citado 2 May 2021]; 26(3):1-20. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/mediciego/mdc-2020/mdc203c.pdf>
22. Castañeda Abascal IE. Enseñanza de análisis de datos cualitativos. Residencia de Bioestadística. Escuela Nacional de Salud Pública. 1993-2017. *Edu Med Super* [Internet]. 2017 Jul-Sep [citado 02/05/2021]; 31(3): 12-15. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21412017000300019
23. Berlanga Silvente V, Vilà Baños R. Cómo obtener un modelo de regresión logística binaria con SPSS. *Rev d'Innovació i Recerca en Educació* [Internet]. 2014 Jul [citado 02/05/2021]; 7(2): 23-24. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4990055>
24. Aguayo Canela M. Cómo hacer una Regresión Logística con SPSS© "paso a paso" (I). *DocuWeb fabis* [Internet]. Sevilla: Fundacion Andaluza Beturia para la Investigacion en Salud; 2007 [citado 02/05/2021]. 30p. Disponible en: http://metodos-avanzados.sociales.uba.ar/wp-content/uploads/sites/216/2014/03/Regres_log_AGUAYO-otros.pdf
25. Santos Solís M, Vázquez Martínez VR, Torres González CJ, Torres Vázquez G, Aguiar Santos DB, Hernández Monzón H. Factores de riesgo relevantes asociados a las malformaciones congénitas en la provincia de Cienfuegos, 2008-2013. *Medisur* [Internet]. 2016 [citado 12/12/2017]; 14(6): 737-747. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v14n6/ms09614.pdf>