

MODELACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE NEONATOS CON BAJO PESO AL NACER, ATENDIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL VALLE, DURANTE EL PERÍODO 2002 A 2010: ESTUDIO DE COHORTE¹

IVÁN M. BERMÚDEZ^{2*}, ESTADIS. MERCEDES ANDRADE^{3*}, ESTADIS., JAVIER TORRES, PEDIATR.^{4*}

Recibido para publicación: 09-06-2015 - Versión corregida: 12-10-2015 - Aprobado para publicación: 10-11-2015

Resumen

Objetivo: Esta investigación tuvo como objetivos observar relaciones y encontrar grupos de neonatos que muestren un comportamiento similar con respecto a las variables de crecimiento físico, morbilidad e intervención y modelar la evolución del peso del neonato con bajo peso al nacer a través del tiempo. **Materiales y Métodos:** Se analizó una muestra de historias clínicas de 159 neonatos prematuros nacidos en el Hospital Universitario del Valle (HUV), entre febrero de 2002 y noviembre de 2010, que pertenecen al programa de seguimiento de alto riesgo y canguro del HUV. Se realizó un análisis de correspondencias y un análisis de conglomerados y en segunda instancia, se ajustó un modelo de coeficientes aleatorios. **Resultados:** Se encontraron dos grupos bien definidos de neonatos, los que presentan extremo bajo peso y los que presentan bajo peso y muy bajo peso al nacer. Las curvas estimadas a partir del modelo ajustado, muestran pesos un poco más altos para los neonatos con control prenatal. **Conclusiones:** El tener un modelo que permita estimar la curva de evolución del peso de cada neonato que nace con bajo peso en el HUV, resulta de gran ventaja para los pediatras, ya que permite observar que tan variable es ésta frente a la curva del peso medio esperado.

Palabras clave: neonato, recién nacido de bajo peso, análisis multivariante, técnicas de apoyo para la decisión.

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 15 N° 2, Julio-Diciembre 2015, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. Bermúdez I.; Andrade M.; Torres J.

1 Este artículo es producto de la investigación realizada por los autores con la financiación de COL-CIENCIAS en el marco del programa Jóvenes Investigadores e Innovadores “Virginia Gutiérrez de Pineda”, Convocatoria 510 de 2010 (Contrato N° 2011-086). Realizada entre marzo de 2011 y marzo de 2012.

2* Estadístico, Joven Investigador de Colciencias, Escuela de Estadística, Facultad de Ingeniería, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: mauricio.bermudez@correounivalle.edu.co

3* Profesora Titular, Escuela de Estadística, Facultad de Ingeniería, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: mercedes.andrade@correounivalle.edu.co

4* Profesor Asistente, Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia y director del grupo de investigación INSIDE. e-mail: jtmml@hotmail.com

Bermúdez IM, Andrade M, Torres J . Modelación de la evolución de neonatos con bajo peso al nacer, atendidos en el hospital universitario del valle, durante el período 2002 a 2010: estudio de cohorte. Arch Med (Manizales) 2015; 15(2):191-9.

Modelling the evolution of neonates with low birth weight, treated at the Hospital Universitario del Valle, during the period 2002-2010: Cohort study

Summary

Objective: *This research aimed to observe relationships and find groups of neonates show a similar behavior with respect to the variables of physical growth, morbidity and intervention and to model the evolution of the weight of neonates with low birth weight over time.* **Materials and Methods:** *A sample of 159 medical records of premature neonates born at the Valle University Hospital (HUV) from February 2002 to November 2010 and who have been admitted to the HUV high-risk and Kangaroo Program was analyzed. A correspondence and a cluster analysis were carried out, and secondly, a random coefficient model was fitted.* **Results:** *Two well-defined groups of low-weight neonates were found: those with extremely low weight and those with low weight and very low birth weight. The curves estimated with the model fitted show that neonates who received prenatal control have a relatively higher weight, with slight variations when compared with curves depicting average weight.* **Conclusion:** *Having a model to estimate the evolution curve of the weight of each neonate with low birth weight in the HUV, it is of great advantage for pediatricians because it allows us to observe that it is so variable it against the curve of the mean weight expected .*

Key words: *neonate, low birth weight, multivariate analysis, decision support techniques.*

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud el bajo peso al nacer se refiere a los bebés que nacen con un peso inferior a 2500 g¹. Se distinguen dos clases de neonatos con bajo peso al nacer (BPN)²: 1. Los bebés prematuros (quienes nacen antes de la semana 37 de gestación) y 2. Los que tienen bajo peso al cumplir la edad gestacional. Donde los prematuros se subcategorizan basados en la edad gestacional en extremadamente prematuro (<28 semanas), muy prematuro (28 to <32 semanas) y mo-

deradamente a prematuro tardío (32 to <37 semanas)³.

El bajo peso al nacer está asociado con la incidencia de enfermedades y la mortalidad infantil⁴; la calidad del control prenatal está relacionada con los resultados de una gestación, las mujeres que no realizan un control prenatal adecuado pueden tener hasta 5,8 veces más riesgo de tener un recién nacido pretermino y mayores tasas de neonatos con bajo peso al nacer que mujeres que tengan un control prenatal adecuado^{4,5,6,7}; los neonatos prematuros y con bajo peso al nacer tienen riesgo

de padecer problemas cardíacos⁸. Así mismo, los niños que presentan el evento tienen 5 a 30 veces más riesgo de morir que los nacidos con peso normal y está igualmente asociado con mayor probabilidad de infección, desnutrición, parálisis infantil, deficiencias mentales y trastornos del aprendizaje.^{9,10} En la etapa adulta, los niños que han nacido con el evento tienen una mayor predisposición a diabetes y enfermedades cardiovasculares. Según Torres y colaboradores¹¹ el BPN representa el 6,8% de los nacimientos en Estados Unidos, el 11% en Colombia, el 25% en el Instituto de Seguros Sociales de Bogotá y el 75% en la unidad de recién nacidos del Hospital Universitario del Valle (HUV).

Por su alta incidencia en el HUV y dado que el problema de los neonatos con bajo peso al nacer (BPN) constituye uno de los temas de importancia en el área de la salud materno perinatal, siendo un indicador que guarda relación con la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal y con el bienestar del binomio madre e hijo en la etapa posparto y siendo el Hospital Universitario del Valle centro de referencia para embarazadas de alto riesgo en la ciudad de Cali y de la región suroccidental colombiana¹², se hace necesario y útil evaluar y modelar la evolución a través del tiempo del neonato que nace con bajo peso, identificando variables determinantes en estos como, el crecimiento físico, morbilidad e intervención, obteniendo con ello información que permita orientar acciones de control y estrategias de prevención que minimicen el problema.

Debido a las anteriores consideraciones, y por considerar la temática de suma importancia para el bienestar de los neonatos de bajo peso al nacer se decide desarrollar la presente investigación que pretende observar relaciones y encontrar grupos de neonatos que muestren un comportamiento similar con respecto a las variables de crecimiento físico, morbilidad e intervención y modelar la evolución del peso del neonato con bajo peso al nacer a través del tiempo.

Materiales y métodos

Tipo de estudio: Se realizó un estudio de Cohorte, donde se contaron con datos longitudinales de temporalidad retrospectiva, por contar con mediciones del peso para el mismo neonato en diferentes instantes de tiempo y Analítico ya que se analizan relaciones de causalidad entre el peso del neonato y diferentes covariables.

Población: Se analizó una muestra de historias clínicas de 159 neonatos prematuros nacidos en la unidad de recién nacidos del HUV entre febrero de 2002 y noviembre de 2010, pertenecientes al Programa de Seguimiento de Alto Riesgo y Canguro. Los criterios de inclusión para la adaptación intrahospitalaria definidos por la unidad de recién nacidos fueron:

1. Recién nacidos con menos de 2,001 g.
2. Regulación térmica y del patrón respiratorio adecuado.
3. Saturación de oxígeno normal.
4. Procedentes de la ciudad de Cali y que no planeen establecerse fuera de la ciudad.
5. Madre y/o familia dispuestas a colaborar con el programa de seguimiento, cumplir con las recomendaciones y asistir a los controles.

Variables: Se analizaron variables de estudio como el Peso (g), Peso para la edad gestacional (adecuado/bajo), Necesidad de oxígeno (si/no), Ventilación (si/no), Transfusiones (si/no), Alimentación parenteral (si/no), Control prenatal (si/no) y Morbilidad materna (si/no). Siendo información basal que caracteriza la muestra de neonatos que nacieron con menos de 2001 g.

Análisis estadístico: Se hace uso del análisis de correspondencias múltiple (ACM), siendo una técnica estadística la cual permite obtener representaciones en el plano basadas en la asociación entre las variables analizadas, representando conjuntamente las distintas modalidades en un plano cartesiano de forma que la proximidad entre los puntos

representados está relacionada con el nivel de asociación entre dichas modalidades¹³. El Análisis Cluster, también conocido como Análisis de Conglomerados, Taxonomía Numérica o Reconocimiento de Patrones, es una técnica de estadística multivariante cuya finalidad es dividir un conjunto de individuos o variables en grupos, de forma que se logre la máxima homogeneidad en cada grupo y la mayor diferencia entre los grupos¹⁴. Para segmentar la población de neonatos se realizó la consolidación de la clasificación mediante un proceso de k-medias en 2 clases, tomando como puntos iniciales los centros de gravedad de cada grupo. Para la caracterización de los grupos se utilizan los Test.Value, índices descriptivos contruidos siguiendo la metodología de pruebas de hipótesis, pero sin el objetivo de hacer inferencia¹⁵. Para las categorías de variables nominales, la ordenación permite obtener aquellas categorías cuya proporción dentro de la clase se diferencia lo suficiente de la proporción global, ya sea porque es mayor (valor de Test.Value positivo) o menor valor test (valor de Test.Value negativo) y donde el Cat.Class representa el porcentaje de neonatos que presentan la categoría en ese grupo.

Para el proceso de modelación del peso de los neonatos a través del tiempo, la condición de tener mediciones de la misma variable para el mismo neonato (medidas repetidas), hace que estén correlacionadas, indicando que es necesario modelar esta correlación, por tal razón se decidió ajustar un modelo de coeficientes aleatorios^{16,17}. Este tipo de modelos presenta ventajas frente a un ANOVA tradicional de medidas repetidas clásico, al permitir trabajar con datos faltantes en las observaciones y modelar las variaciones respecto a la media general debido a cada individuo¹⁸. A la fecha no se han encontrado estudios donde se modelen los datos de bajo peso, haciendo uso de este enfoque.

Ética: El trabajo fue sometido ante el comité de ética en investigación del Hospital Universitario del Valle.

Resultados

Análisis descriptivo

En la tabla 1 se presenta para cada variable la distribución en porcentaje de neonatos, encontrando que más de la mitad de los neonatos nacen con Muy Bajo Peso (MBP) correspondiente a un 57,9%, pesos entre 1000 y 1500 g, seguidos por un 30,8% con Bajo Peso (BP), pesos entre 1500 y 2001 g y un 11,3% con Bajo Peso Extremo (BPE), pesos inferiores a los 1000 g. El 68,6% de los pesos son adecuados a la edad gestacional, el 36,5% presentaron una necesidad de oxígeno mayor o igual a 28 días, un 27% una necesidad menor a 28 días, un 62,9% recibieron transfusiones, el 30,8% recibieron ventilación asistida y un 39,6% recibieron alimentación parenteral; observando además que un 30,2% de neonatos presentaron madres con diabetes gestacional y un 67,9% tuvieron algún control prenatal.

Análisis multivariado

En cuanto a la caracterización de grupos, el ACM y el análisis de conglomerados identifican algunas relaciones, presentando grupos de neonatos que mostraron un comportamiento similar con respecto a las variables de crecimiento físico, morbilidad e intervención (ver figura 1).

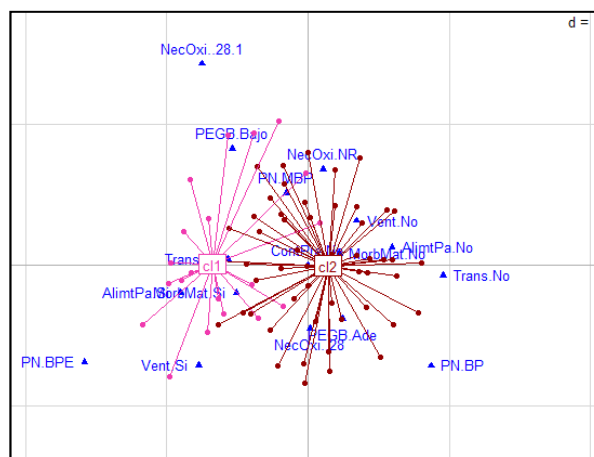


Figura 1: Primer plano factorial con la proyección de los dos grupos

Tabla 1: Distribución de Frecuencias en Variables Observadas

Variable	Etiqueta	Frecuencias	
Peso Nacimiento	PN	Frec.	%
Bajo Peso	BP	49	30,8
Muy Bajo Peso	MBP	92	57,9
Extremo Bajo Peso	BPE	18	11,3
Peso para Edad Gestacional Ballard	PEG		%
Adecuado	Ade	109	68,6
Bajo	Bajo	50	31,4
Necesidad de Oxígeno	NecOxi		%
Menor a 28	<28	102	27,0
Mayor o igual a 28	≥ 28	9	36,5
No Recibió	NR	48	30,8
Alimentación Parenteral	AlimtPa		%
Si	Si	63	39,6
No	No	96	60,4
Ventilación	Vent		%
Si	Si	49	30,8
No	No	110	69,2
Transfusiones	Trans		%
Si	Si	100	62,9
No	No	59	37,1
Morbilidad Materna	MorbMat		%
Si	Si	48	30,2
No	No	111	69,8
Control Prenatal	ContPre		%
Si	Si	108	67,9
No	No	51	32,1

A partir de los Test.Value de la tabla 2 se resumen las características de los grupos obtenidos:

Grupo 1: Se caracteriza por ser neonatos prematuros que nacen con BPE (62,1%) y suelen presentar una necesidad de oxígeno mayor o igual a 28 días (27,6%), recibir alguna transfusión (100%), presentar un bajo peso para la edad gestacional (65,5%), recibir alimentación parenteral (72,4%) y que sus madres presenten morbilidad materna (55,2%).

Grupo 2: Se caracteriza por ser neonatos prematuros que nacen con BP (36,9%) y MBP (63,1%) que suelen presentar un peso adecuado para su edad gestacional (76,2%), no recibieron transfusiones (45,4%), ni

alimentación parental (67,6%) y que sus madres no presentan morbilidad materna (75,4%).

Tabla 2: Caracterización de los Grupos 1 y 2

Grupo1			Grupo2		
Categoría	Test. Value	Cat. Class	Categoría	Test. Value	Cat. Class
PN.BPE	8,21	62,1	Trans.No	5,033	45,4
Trans.Si	5,033	100	PEGB.Ade	4,016	76,2
NecOxi.≥28	4,465	27,6	AlimtPa.No	3,759	67,7
PEGB.Bajo	4,016	65,5	PN.BP	3,694	36,9
AlimtPa.Si	3,759	72,4	MorbMat. No	2,926	75,4
MorbMat.Si	2,926	55,2	PN.MBP	2,601	63,1

Modelación

Se incluyeron los neonatos que presentaron observaciones en los tiempos 0, 12, 18, 24 y 36 meses (siendo cero la etiqueta asociada a la información tomada en la semana 40 de edad gestacional), razón por la cual se tuvieron en cuenta 145 de los 159 neonatos. No todos presentaron mediciones en los mismos tiempos, ya que con el pasar de este algunos presentaron deserción o controles en tiempos diferentes a los establecidos. Observando la Figura 2, los datos del peso del recién nacido presenta las siguientes características:

- Al tener varias observaciones sobre el mismo neonato en el tiempo, los datos se caracterizan por ser datos de medidas repetidas^{18,19}.
- El comportamiento general de las curvas se puede aproximar mediante una expresión cuadrática.
- La curva del peso varía de individuo a individuo, tanto en intercepto como en pendiente, por lo que presenta un intercepto y una pendiente aleatoria.
- Presenta observaciones faltantes en algunos neonatos.

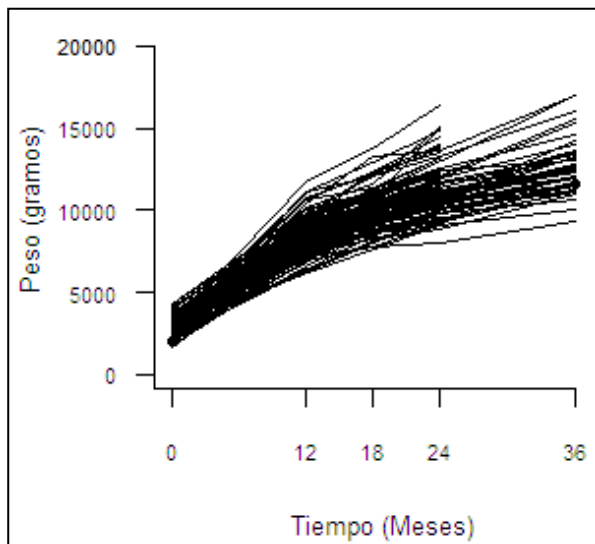


Figura 2: Curvas del peso por Neonato-Datos observados

El modelo del peso de los neonatos a través del tiempo se especifica de la siguiente manera:

$$Peso_{ti} = \underbrace{\gamma_{00} + \gamma_{01}CP_i + \gamma_{10}Tiempo_{ti} + \gamma_{20}Tiempo_{ti}^2}_{\text{"Parte fija"}} + \underbrace{(u_{0i} + u_{1i}Tiempo_{ti} + u_{2i}Tiempo_{ti}^2)}_{\text{"Parte aleatoria"}} + \underbrace{e_{ti}}_{\text{"error"}} \quad (1)$$

Para $t = 1, 2, 3, 4, 5$, (Tiempos de medición: 0, 12, 18, 24, 36 meses)

$i = 1, 2, \dots, 145$ (Representa al neonato)

Donde:

- γ_{00} Parámetro de regresión del intercepto.
- γ_{01} Parámetro de regresión de la variable Control Prenatal.
- γ_{10} Parámetro de regresión de la variable tiempo.
- γ_{20} Parámetro de regresión de la variable tiempo al cuadrado.
- γ_{0i} Intercepto aleatorio relacionado con el neonato i -ésimo.
- γ_{1i} Efecto aleatorio lineal relacionado al mes o tiempo i -ésimo.
- γ_{2i} Efecto aleatorio relacionado al tiempo al cuadrado.
- e_{ti} Error en la medición tomada en el neonato i -ésimo, en el tiempo t -ésimo.

En la ecuación 1, el peso es la variable respuesta y sería el peso estimado de un neonato prematuro que nazca con peso inferior de 2001 gramos en el HUV para un tiempo, incorporando en el modelo si la madre presentó o no Control Prenatal (CP).

Se asume una distribución de probabilidad Normal para los coeficientes aleatorios asociados al modelo, con las medias y varianzas que se muestran a continuación¹⁹.

Cada efecto aleatorio tiene una media de cero y la matriz de varianzas-covarianzas, viene dada por:

En la Tabla 3 y Figura 3, se observa un aumento en el peso medio de los neonatos a medida que aumenta la edad. Los pesos en las edades 12 y 18 presentan la variación más baja en sus pesos, presentando un coeficiente de variación (CV) del 11%, mientras que al tiempo cero, correspondiente a la semana 40 de edad gestacional, los pesos presentan mayor variación (CV=19%).

Tabla 3: Estadísticas Descriptivas de PESO en el Tiempo

Edad (Meses)	Frec.	Media	De	CV(%)	Mín	Máx
0	143	2830	539	19	1680	4340
12	126	8756	998	11	6480	11680
18	111	10067	1121	11	7780	13780
24	101	11368	1463	13	8040	16360
36	45	12730	1647	13	9340	17000
Total	145	8263	3683	45	1680	17000

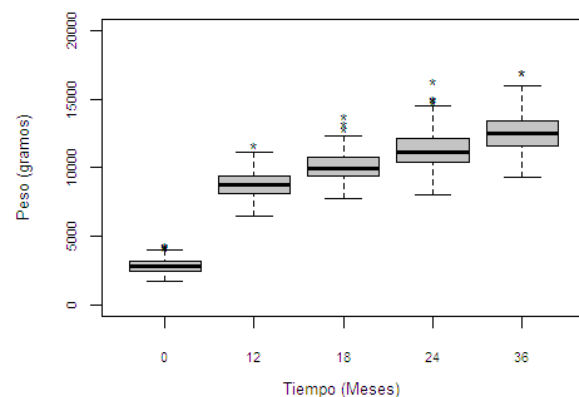


Figura 3: Distribución Peso Neonatos por Mes

En las Tabla 4 y 5, se observan las estimaciones de los parámetros de covarianza y análisis de varianza de los efectos fijos.

- El intercepto fijo (γ_{00}) corresponde al peso estimado cuando todas las covariables son iguales a cero. Puede ser interceptado como el peso medio esperado por neonato.
- Las variaciones asociadas al intercepto aleatorio son bastantes pequeñas (σ^2_{int}).

Tabla 4: Estimación de los parámetros de covarianza

Parámetro de Covarianza	Estimación
σ^2_{int}	7,92E-13
$\sigma_{int,tiempo}$	17557
σ^2_{tiempo}	3836,45
$\sigma_{int,tiempo^2}$	-286,34
$\sigma_{tiempo,tiempo^2}$	-460,279
$\sigma^2_{tiempo^2}$	0,9027
σ^2_e	310858

Tabla 5: Análisis de Varianza. Efectos fijos. Variable PESO

Parámetro	Coefi.	Estim.	Error Est.	gl	t	p-valor
Intercepto	γ_{00}	2772,5	79,7	522	34,80	<0,0001
Tiempo	γ_{10}	539,29	8,3	522	64,64	<0,0001
Tiempo	γ_{20}	-73,805	0,2	522	-31,59	<0,0001
Control Prenatal	γ_{01}	222,44	95,9	522	2,32	0,0207

La figura 4 presenta las curvas del peso para cada neonato (145 curvas), estimadas a partir del modelo ajustado (1).

La figura 5 presenta las curvas del peso medio esperado, para el caso en que el neonato presenta CP y el caso en que no lo presenta, línea sólida y punteada respectivamente. Observando que la curva asociada a los neonatos que presentan CP se esperan pesos un poco más altos que los que no presentan CP, además de no presentar altas diferencias respecto a sus curvas del peso medio esperado.

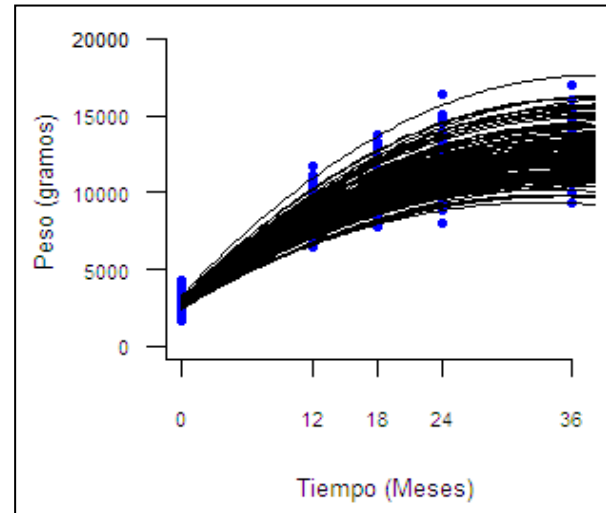


Figura 4: Curvas del Peso por Neonato – Modelo Estimado

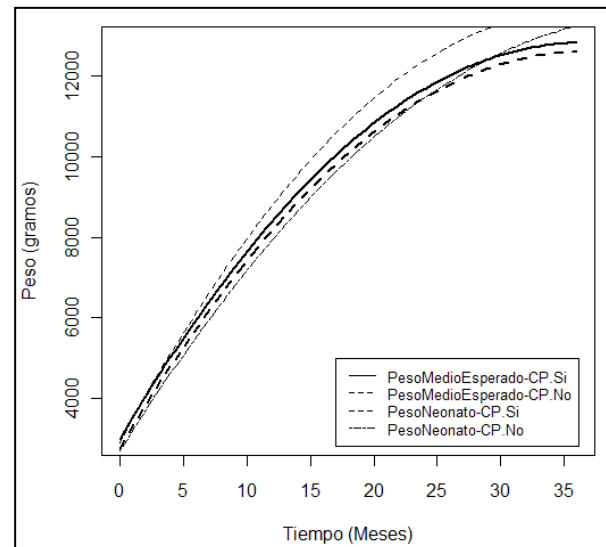


Figura 5: Curvas del Peso Medio Estimado

Discusión

Al evaluar variables del neonato y de la madre que pueden influir en la variación del peso del neonato, se encuentran dos grupos bien definidos, los que presentan Bajo Peso Extremo y están relacionados por presentar alguna intervención, y los de Bajo Peso que están relacionados por no presentar alguna de estas. Según lo observado y descrito en

la población estudiada, se concluye que los neonatos prematuros que nacen con menos de 1000g suelen requerir de alguna intervención, mientras que los que nacen con pesos entre 1000 y 2001 g no lo requiere. Para recomendar intervenciones en salud pública, el mayor riesgo atribuible en la población es el peso materno preconcepcional menor de 50kg, que sugiere la conveniencia de mejorar las condiciones nutricionales de la mujer en edad reproductiva, como una intervención adecuada para disminuir el bajo peso al nacer²⁰.

En la modelación se evidencia la necesidad de incluir una componente cuadrática debida a la evolución del peso en el tiempo. Para el ajuste del modelo, se evalúan las diferentes covariables como Ventilación, Transfusiones, Requiere Oxígeno, Alimentación parenteral, Control Prenatal y Morbilidad Materna, siendo significativa para el modelo solo el Control Prenatal, es decir, la única variable que presenta un aporte significativo en la explicación de la variación del peso con respecto al peso medio general en los neonatos del HUV.

Al hacer uso de un modelo de coeficientes aleatorios, no se requiere la hipótesis de independencia entre las medidas de peso, además de dar estimaciones más precisas de los parámetros del modelo. El modelo ajustado permite obtener estimaciones del Peso de un neonato prematuro que nace con menos de 2001 g en el HUV para un tiempo determinado, teniendo en cuenta si la madre presentó o no algún tipo de control prenatal durante el embarazo. Las curvas obtenidas para cada neonato a partir del modelo, presenta pesos un poco más altos para los neonatos con control prenatal, variando poco en sus desviaciones respecto a la curva media del peso.

El tener un modelo de coeficientes aleatorios que permita estimar el peso de los neonatos que nacen con menos de 2001 g y sus desviaciones respecto al peso medio general, resulta de gran ventaja para los pediatras que realizan seguimiento en la orientación de ac-

ciones de control y estrategias de prevención para el cuidado del neonato. De lo anterior se considera recomendable utilizar las curvas aquí modeladas para evaluar el crecimiento de la población con BPN en el HUV.

Con el fin de mejorar esta investigación se propone modelar el BPN mediante un modelo de coeficientes aleatorios, donde se cuenten con más factores influyentes según la teoría, como la talla de los padres, estrato socioeconómico, entre otras y con más observaciones.

Complementario a contar con la estimación de la curva media del peso, se recomienda obtener modelos que permitan evaluar las variaciones tanto para la talla y el perímetro cefálico de los neonatos, haciendo uso de la metodología propuesta en este estudio.

Se identifican limitaciones en cuanto a la falta de factores importantes en la base de datos como la talla de los padres, estrato socioeconómico, entre otros, factores que podrían explicar parte de la variabilidad del peso en los neonatos de bajo peso. Otra limitación se asocia a la presencia de datos faltantes en los registros y una muestra de historias clínicas mayor.

Agradecimientos: Agradecemos a Colciencias y Universidad del Valle por promover la investigación y permitir el desarrollo de esta a través del programa Jóvenes Investigadores e Innovadores "Virginia Gutiérrez de Pineda" de Colciencias 2010 y al HUV por el apoyo e información proporcionada.

Conflictos de interés: El estudio se desarrolla sin ningún conflicto de interés.

Fuentes de financiación: La investigación realizada por los autores conto con la financiación de COLCIENCIAS y Universidad del Valle en el marco del programa Jóvenes Investigadores e Innovadores "Virginia Gutiérrez de Pineda", Convocatoria 510 de 2010 (Contrato N° 2011-086). Realizada entre marzo de 2011 a marzo de 2012.

Literatura citada

1. Organización Mundial de la Salud. **Estadísticas Sanitarias Mundiales**. Ginebra: Organización mundial de la salud; 2005.
2. Montgomery MR, Richards T, Braun HI. **Child health, breast-feeding, and survival in malaysia: A random-effects logit approach**. *J Am Stat Assoc* 1986; 81(394):297-309.
3. World Health Organization. **The Global Action Report on Preterm Birth. Born Too Soon**. Geneva: World Health Organization; 2012.
4. Norton JD, Niu XF. **Intrinsically autoregressive spatiotemporal models with application to aggregated birth outcomes**. *J Am Stat Assoc* 2009; 104(486):638-649.
5. Blondel B, Marshall B. **Poor antenatal care in 20 French districts: risk factors and pregnancy outcome**. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52:501-506.
6. Visintainer PF, Uman J, Horgan K, Ibalá A, Verma U and Tejani N. **Reduced risk of low weight births among indigent women receiveing care from nurse-midwives**. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54:233-238.
7. Tuntiseranee P, Olsen J, Chongsuvivatwong V, Limbutara S. **Socioeconomic and work related determinants of pregnancy outcome in southern Thailand**. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53:624-629.
8. Parzen M, Ghosh S, Lipsitz S, Sinha D, Fitzmaurice GM, Mallick BK, et al. **A generalized linear mixed model for longitudinal binary data with a marginal logit link function**. *Ann Appl Stat* 2011; 5(1):449-467.
9. Moreira RS, Magalhães LC, Alves CR. **Effect of preterm birth on motor development, behavior, and school performance of school-age children: a systematic review**. *J Pediatr* 2014; 90:119-34.
10. Kajantie E, Hovi P. **Is very preterm birth a risk factor for adult cardiometabolic disease?.** *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2014; 19:112-117.
11. Torres J, Palencia D, Sánchez DM, García J, Rey H, Echandía CA. **Programa madre canguro: primeros resultados de una cohorte de niños seguidos desde la unidad neonatal hasta la semana 40 de edad postconcepcional**. *Colomb Med* 2006; 37(2):96-101.
12. Puffer RR, Serrano C. **Características de la mortalidad en la niñez**. Informe de la Investigación Interamericana de Mortalidad en la Niñez. Washington D. C.: Publicación Científica 262. Organización Panamericana de la Salud; 1973.
13. Cardona J, Osorio L, Villarreal M, Pardo C. **Segmentación de los solicitantes e crédito a un banco usando análisis factorial múltiple**. En: XVIII Simposio Colombiano de Estadística. Estadística en la industria y los negocios. Cartagena de Indias: memorias del simposio; 2008. 0-0.
14. Pardo CE, Del Campo PC. **Análisis multivariado de datos en R**. En: XIV Simposio Colombiano de Estadística. Bogotá DC: memorias del simposio; 2004. 0-0.
15. Pardo CE, Del Campo PC. **Combinación de métodos factoriales y de análisis de conglomerados en R: el paquete FactoClass**. *Rev Colomb Estad* 2007; 30(2):231-245.
16. Verbeke G, Molenberghs G. **Linear mixed models for longitudinal data**. New York: Springer Science & Business Media; 2009.
17. Longford NT. **Random coefficient models**. Berlín: Springer US; 1995.
18. Raudenbush SW, Bryk AS. **Hierarchical linear models: Applications and data analysis methods**. (2nd ed). Thousand Oaks: Sage; 2002.
19. West BT, Welch KB, Galecki AT. **Linear mixed models: a practical guide using statistical software**. Boca Ratón: CRC Press; 2014.
20. Ortiz EI. **Estrategias para la prevención del bajo peso al nacer en una población de alto riesgo, según la medicina basada en la evidencia**. *Colomb Med* 2001; 32(4):159-162.

