



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

ASOCIACIÓN ENTRE LA LEY  
ANTITABACO Y EL PESO Y LA EDAD  
GESTACIONAL DE LOS RECIÉN  
NACIDOS EN EL PERÚ

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE  
DOCTORA EN SALUD PÚBLICA

PATRICIA SILVIA MALLMA SALAZAR

LIMA-PERÚ

2019



**ASESOR**

DR. CÉSAR CÁRCAMO CAVAGNARO

**CO ASESOR**

DR. JAY KAUFMAN

**JURADO DE TESIS**

DRA. LAURA CATHERINE ALTOBELLI MEIER  
PRESIDENTE

DRA. MARINA PIAZZA FERRAND  
VOCAL

DR. LUIS HUICHO ORIUNDO  
VOCAL

DR. GERMAN FELIPE ALVARADO CUTIPA FLORES  
SECRETARIO

## **DEDICATORIA**

A mi “viejo”, por enseñarme a luchar por lo que quiero.

A mi madre, por estar siempre a mi lado.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Arijit Nandi, la Dra. Patricia García, la Lic. Claudia Morales y el Dr. Renzo Calderón, quienes con su apoyo hicieron que concluyera satisfactoriamente el doctorado.

## **FUENTE DE FINANCIAMIENTO**

Programa Machequity de la Universidad de McGill de Canadá

## Tabla de contenido

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN .....	1
II.	PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN .....	4
A.	Marco Teórico .....	4
1.	Exposición a tabaco.....	4
2.	¿Cómo afecta a la salud el humo de tabaco? .....	5
3.	Exposición a tabaco en la población infantil.....	7
4.	Resultados negativos de exposición a tabaco en el recién nacido .....	10
5.	Intervenciones públicas para disminuir la exposición a tabaco .....	12
6.	Política antitabaco en el Perú .....	14
7.	Otras intervenciones públicas.....	19
8.	¿Por qué evaluar las políticas en salud? .....	20
9.	Métodos para evaluar la asociación de las políticas en salud con indicadores de salud.....	21
10.	Modelo de Efectos Mixtos .....	25
11.	Análisis de sensibilidad .....	27
12.	Marco conceptual de peso al nacer.....	27
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	33
IV.	OBJETIVOS .....	36
A.	Objetivo General .....	36
B.	Objetivos Específicos.....	36
V.	METODOLOGÍA .....	37
A.	Diseño del estudio .....	37
B.	Población de estudio.....	38
C.	Operacionalización de variables .....	40
VI.	CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	50
VII.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	51
A.	Determinación de la asociación entre la legislación antitabaco y la prevalencia de consumo de tabaco.....	51

B.	Determinación de la tendencia de las prevalencias de consumo de tabaco en mujeres y gestantes .....	52
C.	Determinación de la asociación de la política antitabaco y los pesos al nacer ....	52
VIII.	RESULTADOS.....	59
A.	Asociación entre la legislación Antitabaco con las prevalencias de consumo de tabaco .....	59
B.	Tendencia de las prevalencias de tabaquismo en mujeres y gestantes en el Perú .....	64
C.	Tendencias de peso al nacer según área de residencia .....	68
D.	Tendencias paralelas antes de la política .....	73
E.	Relación entre altitud del distrito de residencia y los resultados al nacer .....	76
F.	Asociación entre la legislación antitabaco y pesos al nacer .....	80
1.	Análisis de sensibilidad .....	93
IX.	DISCUSIÓN .....	99
A.	Asociación entre la legislación antitabaco y prevalencias de tabaquismo .....	99
B.	Asociación entre la legislación antitabaco y pesos al nacer .....	99
C.	Limitaciones y Fortalezas .....	104
X.	CONCLUSIONES .....	108
XI.	RECOMENDACIONES .....	110
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	112

## Índice de Figuras

Figura 1: Implementación de la política antitabaco en el Perú. ....	16
Figura 2: Marco conceptual de la evaluación de la política antitabaco.....	32
Figura 3: Tendencia de prevalencias de tabaquismo en toda la vida, en el último año y en los últimos 30 días en zona urbana del Perú .....	59
Figura 4: Tendencia de tabaquismo de vida en área urbana del Perú .....	60
Figura 5: Tendencia de tabaquismo anual en área urbana del Perú .....	61
Figura 6: Tendencia de tabaquismo actual en zona urbana del Perú.....	62
Figura 7: Tendencia de tabaquismo en mujeres en el Perú.....	63
Figura 8: Tendencia de tabaquismo en gestantes en el Perú .....	64
Figura 9: Tendencia de tabaquismo en mujeres en edad reproductiva en el Perú según área de residencia.....	65
Figura 10: Tendencia de tabaquismo en mujeres en edad reproductiva en el Perú según nivel educativo .....	66
Figura 11: Tendencia de tabaquismo en gestantes en el Perú según área de residencia	67
Figura 12: Tendencia de tabaquismo en gestantes en el Perú según nivel educativo .....	68
Figura 13: Diagrama de flujo del número de participantes que ingresaron al análisis. ...	69
Figura 14: Tendencias de pesos al nacer por año y área de residencia.....	71
Figura 15: Tendencia de la prevalencia de prematuridad por año y área de residencia..	72
Figura 16: Tendencia de la prevalencia de PEG por año y área de residencia .....	73
Figura 17: Tendencia de los promedios de pesos al nacer antes de la fecha de la legislación antitabaco promulgada en el 2008 .....	74
Figura 18: Tendencia de la prevalencia de prematuridad antes de la fecha de la legislación antitabaco promulgada en el 2008 .....	75
Figura 19: Tendencia de la prevalencia de PEG antes de la fecha de la legislación antitabaco promulgada en el 2008.....	76
Figura 20: Relación ajustada entre pesos al nacer y altitud del distrito de residencia ....	77
Figura 21: Relación ajustada entre prematuridad y altitud del distrito de residencia .....	78
Figura 22: Relación ajustada entre proporción de PEG y altitud del distrito de residencia. ....	79
Figura 23: Área de análisis de la asociación entre la legislación antitabaco del 2008 sobre el peso al nacer .....	84
Figura 24: Área de análisis de la asociación entre la legislación antitabaco del 2008 y el porcentaje de prematuridad.....	87
Figura 25: Área de análisis de la asociación entre la legislación antitabaco del 2008 y recién nacidos PEG.....	90
Figura 26: Tendencias de pesos al nacer según área de residencia .....	95
Figura 27: Relación entre altitud del conglomerado y pesos al nacer.....	96



## Índice de Tablas

Tabla 1: Porcentaje de bajo peso al nacer, muy bajo peso al nacer y prematuridad en el Instituto Nacional Materno Perinatal .....	12
Tabla 2: Política antitabaco en el Perú.....	17
Tabla 3: Implementación de los gráficos, advertencias sanitarias que debe consignarse en los productos de tabaco.....	18
Tabla 4: Método de diferencias en diferencias* .....	23
Tabla 5: Operacionalización de las variables .....	46
Tabla 6: Modelos de regresión para los análisis de series de tiempo interrumpida simple en tabaquismo de vida, anual y actual .....	62
Tabla 7: Modelos de regresión para los análisis de series de tiempo interrumpida simple .....	64
Tabla 8: Población del estudio. ....	70
Tabla 9: Análisis de regresión para evaluar tendencias paralelas .....	74
Tabla 10: Características de los nacimientos en Perú, julio 2005-abril 2013. ....	81
Tabla 11: Modelo lineal de efectos mixtos para peso al nacer.....	85
Tabla 12: Modelo logístico de efectos mixtos para prematuridad .....	88
Tabla 13: Modelo logístico de efectos mixtos para PEG .....	91
Tabla 14: Diferencias estimadas de la ley antitabaco del 2008 sobre el recién nacido. ..	93
Tabla 15: Diferencias estimadas de la ley antitabaco del 2010 sobre el recién nacido. ..	94
Tabla 16: Análisis de regresión para evaluar tendencias paralelas .....	95
Tabla 17: Modelo lineal de efectos mixtos para peso al nacer.....	97
Tabla 18: Diferencias estimadas de la ley antitabaco del 2008 sobre peso al nacer.....	98

## **RESUMEN**

**Antecedentes:** La exposición al tabaco sigue siendo un problema de salud pública importante, especialmente para las mujeres embarazadas. Entre otros efectos, aumenta el riesgo de partos prematuros, de neonatos con bajo peso al nacer y pequeños para la edad gestacional. Muchos países han promulgado políticas públicas para frenar la exposición al tabaco, por ejemplo, prohibiendo fumar en lugares públicos. En el 2006 y 2010, el Perú promulgó leyes contra el tabaco que prohíben fumar en lugares públicos, requieren el uso de frases e imágenes de prevención en productos y publicidad del tabaco, y prohíben la venta a menores de edad. El objetivo del presente estudio es evaluar si las regulaciones en la legislación antitabaco aprobadas en el Perú en el año 2008 se asocian a un cambio del peso en los recién nacidos, al riesgo de prematuridad y al riesgo de ser pequeño para la edad gestacional (PEG)

**Metodología:** Estudio cuasi-experimental que utiliza datos del Sistema de Registro del Certificado de Nacido Vivo. Los hijos de madres que viven en áreas urbanas fueron el grupo de intervención (afectados por la legislación), mientras que los hijos de madres que viven en áreas rurales se consideraron el grupo de comparación (sin legislación). En el estudio solo se incluyeron nacimientos únicos con información de peso al nacer y edad gestacional, nacidos de madres de 12 a 49 años. Se excluyeron los recién nacidos con pesos al nacer superiores a +4 desviaciones estándar (DE) o inferiores a -4 DE del peso promedio por cada edad gestacional. Para medir la asociación de la legislación sobre el peso al nacer, se realizó un análisis de diferencias en diferencias.

**Resultados:** Un total de 2,030,774 nacimientos fueron incluidos en el análisis. Después de ajustar por las características de la madre y el niño, y las variables contextuales, la implementación de la ley antitabaco en el Perú mostró asociación con una reducción de 30 casos por cada 10,000 nacidos vivos (IC del 95%: 19 a 42) en la incidencia de prematuridad, y con una reducción de 14 casos por cada 10,000 nacidos vivos (IC del 95%: 0.40 a 28) en la frecuencia de recién nacidos PEG. Sin embargo, la política no se asoció con un cambio en el peso al nacer (cambio promedio: -2.62 gramos, IC 95%: -6.10 a +0.85).

**Conclusiones:** En concordancia con estudios realizados en otros países, la ley antitabaco en el Perú se asoció con una modesta reducción en la proporción de prematuridad y de nacidos PEG, sin ninguna asociación con el peso al nacer.

**Palabras claves:**

Ley antitabaco, Perú, pesos al nacer, prematuridad, pequeño para edad gestacional.

## **ABSTRACT**

**Background:** Tobacco exposure remains a significant public health issue, especially for pregnant women. Among other effects, it increases the risk of premature labor, low birth weight and small size for gestational age. Many countries have enacted public policies to curb tobacco exposure, for example by prohibiting smoking in public places. In 2006 and 2010 Peru enacted anti-tobacco laws that forbid smoking in public places, require the inclusion of prevention text and images in products and publicity, and prohibit sale to minors. The objective of this study was to assess whether the regulations related to the anti-tobacco legislation approved in Peru in 2008 were associated with a change in the birth weight, the risk of prematurity, and the risk of being small for gestational age (SGA).

**Methodology:** A quasi-experimental study using data from the Peruvian Live Birth Registry was conducted. Children born to mothers residing in urban areas were the intervention group (impacted by the legislation), while children born to mothers residing in rural areas were considered the comparison group. Only singletons with information on birth weight and gestational age, born to mothers aged 12 to 49 years were included in the study. Newborns with birth weights greater than +4 standard deviations (SD) or less than -4 SD from the gestational age-specific mean were excluded. To measure the effect of legislation on birth weight a difference in differences analysis was performed.

**Results:** A total of 2,029,975 births were included in the analysis. After adjusting for characteristics of the mother and the child, and for contextual variables, the implementation of the anti-tobacco law in Peru was associated with a reduction of

prematurity incidence by 30 cases per 10,000 live births (95% CI: 19 to 42) and of SGA by 14 cases per 10,000 live births (95% CI: 0.40 to 28). However, the reform was not associated with changes in birth weight (mean change: -2.62 grams, 95% CI: -6.10 to +0.85).

**Conclusions:** In concordance with studies conducted in other countries, the anti-tobacco law in Peru was associated with a modest reduction in prematurity and SGA, but did not have any association with birth weight.

**Keywords:**

Anti-tobacco law, Peru, birth weight, prematurity, small for gestational age.

## I. INTRODUCCIÓN

A pesar que en los últimos años la prevalencia global de tabaquismo ha ido disminuyendo significativamente, el consumo de tabaco sigue siendo elevado en varios países, sobre todo europeos y asiáticos (1). En China, el consumo se ha incrementado en los últimos años. Se estima que en el 2014 se consumió a nivel mundial 5.8 trillones de cigarrillos (2), con los consiguientes efectos nocivos en la salud de la población.

Los efectos negativos de la exposición al tabaco son conocidos y han sido evidenciados en diferentes estudios realizados en humanos y animales (3,4), siendo el tabaco un factor de riesgo para diversas enfermedades (3–10), llegando a ser una causa importante de mortalidad (11–13) y habiendo sido considerado como el responsable del 11.5% de las muertes en el mundo en el 2015 (1). Sin embargo, esta exposición no solo afecta a la población adulta, también constituye un riesgo considerable para los fetos y recién nacidos. Se asocia con nacimientos prematuros, con mayor frecuencia de recién nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) y con bajo peso al nacer. Estas características, a su vez, constituyen factores de riesgo para enfermedades crónicas y muerte infantil (14–20).

Es conocido que nacer prematuro es la segunda causa de muerte en los primeros 5 años de vida y es la principal causa de muerte dentro del primer mes de vida (21). Igualmente, un recién nacido con bajo peso al nacer tendrá mayor probabilidad de morir durante el primer mes de vida. También presentará mayor riesgo de enfermar que un recién nacido de peso normal (22).

Para disminuir estos riesgos, muchos países han adoptado políticas públicas para proteger a la población de la exposición al tabaco. Algunas de éstas son la prohibición de fumar en lugares públicos; la inclusión en las cajas de cigarrillos de imágenes y frases de advertencia acerca de los efectos a la salud que provoca el consumo de tabaco y el incremento de impuestos a los cigarrillos, entre otras medidas (23). Diferentes estudios han demostrado el impacto de estas políticas en adultos, encontrando que las leyes antitabaco mejoraron la calidad del aire y mejoraron la salud respiratoria en trabajadores de bares en Corea, Irlanda, Estados Unidos, España y Portugal (24–28).

Las leyes antitabaco también se asocian a una reducción en las hospitalizaciones por enfermedades respiratorias y asma en niños (29–32), así como en eventos adversos en recién nacidos en países del primer mundo (29,32–48) y Uruguay (49). Sin embargo, aún es escasa la información de estos efectos en países en vías de desarrollo y de mediano ingreso.

Los países de América Latina, también han implementado políticas públicas para reducir la exposición al tabaco. En el Perú, desde el año 1991 se han producido una serie de restricciones con respecto al consumo de tabaco (50–55), siendo la legislación promulgada en el año 2006, la que establece la prohibición de fumar en espacios públicos. En el 2010, se promulgó una nueva ley antitabaco que fortaleció ciertos aspectos de la ley del 2006.

Como en la mayoría de los países latinoamericanos, en el Perú aún no se ha evaluado formalmente las posibles asociaciones entre la implementación de las leyes antitabaco e indicadores de salud. Por ello, consideramos pertinente evaluar

específicamente la asociación de la implementación de esta política con parámetros específicos de los recién nacidos, vale decir, peso al nacer, prematuridad y la condición de PEG.



## **II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN**

### **A. Marco Teórico**

#### **1. Exposición a tabaco**

La población mundial ha estado expuesta por siglos al humo de tabaco y de acuerdo a los estudios realizados se sabe que el tabaco produce enfermedades cardiovasculares, respiratorias y cáncer—principalmente de pulmón—entre otras. La última edición del atlas del tabaco reporta más efectos negativos, concluyendo que el tabaco afecta a casi todos los órganos del ser humano, incluyendo dientes, ojos, boca y garganta, hígado, sistema reproductor y sistema urinario, entre otros (56).

Se le atribuye al consumo de tabaco la muerte de 5.4 millones de personas en el mundo en el 2005, y para el 2030 se espera 7.3 millones de muertes en un escenario optimista (11,12). La exposición al humo de tabaco en el ambiente es responsable de otras 600,000 muertes (13). Las regiones con los más altos porcentajes (16%) de muerte atribuible a tabaco son las Américas y Europa (12).

Se estima que un peruano mayor de 15 años fuma 98 cigarrillos por año. Si bien esta cifra es baja en comparación con la de Argentina, donde el consumo anual es de 1,176 cigarrillos (57), el consumo de tabaco en nuestro país sigue siendo un problema de salud pública (58).

La encuesta mundial de tabaquismo en jóvenes entre los 13 a 15 años (GYTS, por sus siglas en inglés), realizada también en el Perú en zonas urbanas en cuatro ocasiones, mostró en el 2014 que el 7.7% había fumado cigarrillos alguna vez en los últimos 30 días, que 30.8% estuvieron expuestos al humo de tabaco en lugares

públicos cerrados, que 61.3% de los que declararon haber fumado en ese momento los obtenían en las tiendas, de vendedores ambulantes, o en kioscos. Otro dato interesante es que 13.6% estuvieron expuestos al humo de tabaco dentro del hogar (59).

## **2. ¿Cómo afecta a la salud el humo de tabaco?**

### ***a) Composición química del humo de tabaco***

El humo de tabaco contiene un total de 7,357 compuestos químicos (60). Las concentraciones de estas sustancias dependerán del tipo de cigarro y de los componentes químicos del producto. Por ejemplo, los cigarrillos “light” o “ultra-light” contienen menos cantidad de alquitrán y nicotina que los cigarrillos regulares, pero se ha demostrado que producen el mismo efecto en la salud humana (61). Los cigarrillos mentolados contienen aditivos de mentol y también producen efectos dañinos a la salud incluyendo enfermedades cardiovasculares agudas (62).

Asimismo, 70 de los compuestos químicos contenidos en el humo de tabaco son considerados cancerígenos por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer. Entre estos compuestos se encuentran hidrocarburos aromáticos policíclicos y sus análogos heterocíclicos, nitrosaminas, fenoles, hidrocarburos volátiles, compuestos inorgánicos (como el cadmio, polonio-210), entre otros (63).

### ***b) Efectos en la salud***

Cuando una persona fuma cigarrillos, inhala una serie de tóxicos, producidos por la quema del cigarrillo. Los estudios sugieren que estos tóxicos pudieran estar almacenándose en las vías respiratorias superiores (64). Una vez que estas toxinas ingresan al organismo, producen una serie de efectos en la salud ya sea de manera inmediata o a largo plazo.

*(1) Efectos inmediatos e intermedios en la salud del fumador*

El consumo de cigarrillos produce radicales libres, que han sido involucrados en el proceso de envejecimiento prematuro del organismo (65,66). Una vez en el organismo, producen un incremento en el estrés oxidativo y por lo tanto una reducción en las defensas antioxidantes (65–68). El humo también contiene toxinas bacterianas que podrían jugar un rol en el desarrollo de bronquitis en fumadores (69,70). Por otro lado también produce deterioro en el estado inmune del individuo (67,71,72) y alteración del perfil de lípidos (67,73–75), entre otros efectos (67). En el mediano plazo, las alteraciones mencionadas modifican la salud general del individuo, haciéndolo susceptible a desarrollar enfermedades agudas y problemas respiratorios que resultan en ausentismo laboral en fumadores adultos (67,76–78) y ausentismo escolar en fumadores adolescentes, e incluso en quienes viven con fumadores (79,80). Bonnie y colaboradores describen más efectos intermedios ocasionados por el consumo de cigarrillos, tales como deterioro en el desarrollo pulmonar, aumento del riesgo de infecciones pulmonares, diabetes, periodontitis y exacerbación del asma, entre otros (67).

*(2) Efecto a largo plazo en la salud del fumador*

La exposición continua al tabaco, varias veces al día durante años, produce a largo plazo efectos más severos, como enfermedad cardiovascular (81–83), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (84–86) y sobre todo cáncer (87,88).

Se ha demostrado en diversos estudios que fumar cigarrillos es una causa de por lo menos 12 diferentes tipos de cáncer: de pulmón, boca, laringe, esófago, vejiga, páncreas, riñón, cuello uterino, estómago, colon, recto, hígado y leucemia mieloide aguda (67,89). Estos resultados a largo plazo se presentan principalmente en la

etapa de adulto mayor (67). Incluso una baja frecuencia de consumo de cigarrillos (10 o menos al día) resulta en un riesgo incrementado para desarrollar cáncer (90). Además de los efectos mencionados, un estudio reciente demostró que la exposición al humo de tabaco a largo plazo en un modelo animal produjo deterioro en la calidad ósea de la columna vertebral (91).

Otros efectos asociados a consumo de cigarrillos incluyen enfermedades oculares (92,93), artritis reumatoidea (94,95), lesiones precancerosas (96,97), reducción de la efectividad de los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (98,99).

### *(3) Efectos de la exposición al humo de segunda mano*

Los efectos presentados anteriormente se refieren a la salud del fumador. También se ha identificado efectos del llamado *tabaquismo secundario*, que consiste en la inhalación, por parte de individuos no fumadores, del humo del tabaco consumido por fumadores (humo de segunda mano). Se ha demostrado que este tipo de exposición se asocia a efectos inmediatos y a largo plazo, incluyendo enfermedades cardiovasculares, cáncer de pulmón y síndrome de muerte súbita infantil. Igualmente, el tabaquismo secundario ha sido asociado a problemas infantiles como crecimiento pulmonar deficiente, condiciones respiratorias agudas (por ejemplo, sibilancias, tos y asma) y problemas óticos, entre otros (100,101).

### **3. Exposición a tabaco en la población infantil**

La población infantil es vulnerable a la contaminación ambiental. Sus órganos inmaduros absorben más fácilmente los tóxicos (102–104). La exposición de los niños al tabaco produce enfermedades respiratorias como asma, bronquitis y neumonías (7,8,105–109).

Durante el embarazo la exposición al tabaco produce una serie de efectos adversos en los recién nacidos, incluyendo recién nacidos con bajo peso al nacer, PEG, prematuros e incluso muerte perinatal, entre otros efectos (14–17,56).

**a) *Efectos del consumo de tabaco en la salud materna***

El consumo de cigarrillos durante la gestación produce una amplia gama de efectos en la salud, tanto inmediatos como a largo plazo. Los efectos inmediatos son similares a los que ocurren en la población general (estrés oxidativo, disminución de antioxidantes, inflamación, alteración del metabolismo lipídico y compromiso del sistema inmune) (67). Asimismo, esta exposición produce en el embarazo ruptura prematura de membranas, placenta previa y desprendimiento de placenta (67,110).

**b) *Efectos del consumo de tabaco materno en el feto***

El tabaco también tiene efectos negativos diversos en el producto de la gestación, que incluyen bajo peso al nacer, prematuridad, restricción del crecimiento fetal, así como alteración de la estructura y función del cerebro (67,110,111). La exposición al humo de tabaco durante la lactancia ha sido asociada a muerte súbita, trastorno de desarrollo neurológico e interrupción del sueño (111).

Por razones éticas no existen estudios experimentales en humanos para determinar los mecanismos de acción de los químicos del humo de tabaco en el feto. Estudios en animales sugieren que el efecto del tabaquismo en el peso al nacer y el crecimiento fetal podría estar mediado por la nicotina y el monóxido de carbono, entre otras sustancias presentes en el humo de tabaco. La nicotina afecta negativamente el flujo sanguíneo uterino y placentario, y el monóxido de carbono se enlaza de manera irreversible a la molécula de hemoglobina, impidiendo que ésta

transporte oxígeno a los tejidos fetales (110,112). La nicotina afectaría directamente el sistema cardiovascular del feto y disminuiría el flujo sanguíneo (110,112). El cadmio, que también se encuentra en el humo del cigarrillo, se acumula en la placenta y conduce a un deterioro morfológico y funcional del feto (110). Ikeh-Tawari y col. demostraron asociación entre altas concentraciones de cadmio y bajo peso al nacer, así como alta concentración de cadmio y baja concentración de zinc, elemento esencial para el desarrollo fetal (113). Estos efectos en el feto y la placenta retardan el crecimiento intrauterino.

Con respecto a nacimientos prematuros, el monóxido de carbono al unirse a la hemoglobina produciría hipoxia fetal; la nicotina, por su efecto negativo al flujo sanguíneo restringiría el flujo sanguíneo placentario; el estrés oxidativo producido por el tabaco reduciría la inmunidad e incrementaría el riesgo de infección, lo que llevaría un mayor riesgo de ruptura prematura de membranas; el humo del cigarrillo estaría alterando las hormonas maternas, incrementando producción de la prostaglandinas y reduciendo la síntesis de progesterona; y el cadmio al interactuar con el calcio estaría afectando el miometrio y la producción de oxitocina. Por tanto, la hipoxia fetal, las alteraciones en la placenta, la ruptura prematura de membranas y las hormonas maternas alteradas serían las responsables de una mayor frecuencia de partos prematuros en mujeres expuestas a humo de tabaco (114), dado que la ruptura prematura de membranas y el sufrimiento fetal son indicaciones de inducción de parto y cesárea (115).

Más allá de los efectos en prematuridad y PEG, otros estudios han demostrado que una vez que la nicotina atraviesa la placenta, desensibiliza los receptores de acetilcolina de tipo nicotínico (nAChR), reduciendo la respuesta a este

neurotransmisor, con un consecuente deterioro del desarrollo del cerebro del feto (116–118).

Finalmente, no es necesario que la gestante sea fumadora para que el feto se encuentre expuesto a estos compuestos nocivos. Un estudio encontró niveles detectables de cotinina en suero y orina materna, así como en suero fetal y fluido amniótico en 16 (84%) de 19 fumadoras pasivas con menos de 18 semanas de gestación (119).

*(1) Relación dosis-respuesta entre consumo de cigarrillos y resultados al nacer*

Diversos estudios han demostrado que existe una relación dosis-respuesta entre el consumo de cigarrillos durante el embarazo y resultados negativos al nacer. Estudios realizados en Estados Unidos, Italia, Rusia, Taiwán y un metaanálisis demostraron que el incremento de consumo de cigarrillos durante el embarazo incrementa el riesgo de nacer PEG, prematuro, con bajo peso, así como también reduce la talla al nacer, la circunferencia de la cabeza y el puntaje de Apgar a los 5 minutos (120–124). Incluso, se ha demostrado que el incremento de consumo de cigarrillos antes de la concepción (121) y el incremento del número de fumadores en el hogar (123) incrementan los riesgos ya mencionados.

**4. Resultados negativos de exposición a tabaco en el recién nacido**

El bajo peso al nacer, prematuridad, nacer PEG son algunos de los efectos negativos causados por la exposición a tabaco. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como recién nacido de bajo peso a todo aquel que pesa menos de 2500 gramos; y recién nacido prematuro, a aquel neonato que nació con edad gestacional

menor de 37 semanas. Ambos son considerados prioridades de salud pública a nivel mundial (21,22). Un recién nacido que tiene alguna de esas dos condiciones, tiene más probabilidad de morir en sus primeros 30 días y en sus primeros 5 años, así como también mayor probabilidad de desarrollar alguna enfermedad en sus primeros años o en la vida adulta (21,22). Según la OMS, PEG es todo recién nacido que pesa menos del percentil 10 de acuerdo a su edad gestacional y sexo (125). Se ha demostrado que un recién nacido PEG está en mayor riesgo de más tarde en su vida desarrollar enfermedades metabólicas como obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, e incluso enfermedades cardiovasculares. Asimismo, nacer PEG está asociado a una estatura baja a futuro (126).

Se estima que hay entre 15% a 20% de nacimientos con bajo peso al nacer en todo el mundo (22), el porcentaje de prematuridad varía entre 5% y 18% (21), y entre 2.3% y 10% de recién nacidos son PEG (126). En Perú, según las estadísticas del Instituto Nacional Materno Perinatal—el hospital obstétrico de referencia más grande del Perú—presenta cifras decrecientes de bajo peso al nacer a partir de año 2011, mientras que se observa para prematuridad una tendencia estacionaria a partir del 2012. Para recién nacidos con muy bajo peso al nacer (menos de 1500 gramos), la tendencia es estable a través de ese período (Tabla 1) (127).



**Tabla 1: Porcentaje de bajo peso al nacer, muy bajo peso al nacer y prematuridad en el Instituto Nacional Materno Perinatal**

<b>Año</b>	<b>Bajo peso al nacer (%)</b>	<b>Muy bajo peso al nacer (%)</b>	<b>Prematuridad (%)</b>
2009	7.9	1.8	8.0
2010	8.0	2.2	8.6
2011	8.8	2.4	9.3
2012	8.4	2.3	10.2
2013	8.1	2.3	9.9
2014	8.4	2.2	9.6
2015	6.4	1.5	9.2
2016	6.6	1.9	10.0

### **5. Intervenciones públicas para disminuir la exposición a tabaco**

En el año 2003, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró el “Convenio Marco para el Control del Tabaco” (CMCT) con el objetivo de “proteger a las generaciones presentes y futuras contra las devastadoras consecuencias sanitarias, sociales, ambientales y económicas del consumo de tabaco y de la exposición al humo”. Hasta el momento 181 países han firmado este convenio, comprometiéndose a generar estrategias, planes y políticas nacionales para reducir la exposición a tabaco (128)

Con el propósito de apoyar a los países firmantes del convenio a cumplir con este, la OMS ha venido trabajando en intervenciones que logren reducir el consumo y la exposición en el ambiente de tabaco, esto a través de un paquete de 6 intervenciones llamado MPOWER, esto por sus siglas en inglés: “**M**onitor: vigilar el consumo de tabaco y las políticas de prevención; **P**rotect: Proteger a la población del humo de tabaco; **O**ffer: ofrecer ayuda para el abandono del tabaco; **W**arn: advertir de los

peligros del tabaco; **Enforce**: hacer cumplir las prohibiciones sobre publicidad, promoción y patrocinio; **Raise**: aumentar los impuestos del tabaco” (129). A nivel mundial, los países han venido implementando estas intervenciones, y de un total de 195 países, 47% ha implementado etiquetas de advertencia en las cajetillas de cigarrillos, 33% ha implementado programas de cesación, 20% ha prohibido fumar en lugares públicos, 15% ha prohibido la publicidad y la promoción de productos de tabaco, y un 10% ha implementado impuestos a los cigarrillos (130). De los 12 países sudamericanos, 9 han implementado políticas de ambientes libres de tabaco en todos los lugares públicos, 9 han implementado advertencias de salud con características apropiadas, 4 países han prohibido por completo la publicidad, promoción y patrocinio de productos de tabaco, y 2 países cuentan con más del 75% del precio minorista como impuesto al cigarrillo (131).

Diferentes estudios han demostrado el impacto de estas intervenciones, encontrando que la prohibición de fumar en lugares públicos mejoró la calidad del aire en estos lugares, así como la salud respiratoria en trabajadores de bares (24–28). Así también, estas prohibiciones se asociaron a una reducción en las hospitalizaciones por infecciones respiratorias, asma en niños e inclusive mortalidad infantil (19,30,31,132,133). Finalmente, la prohibición de fumar ha reducido el número de casos de bajo peso al nacer, muy bajo peso al nacer, prematuridad, y PEG en recién nacidos (29,32–49).

Asimismo, los impuestos a los cigarrillos redujeron la prevalencia de tabaquismo (134–136), así como también, la prevalencia de fumar durante el embarazo (137). El peso al nacer, edad gestacional se incrementaron después de implementar

impuestos de cigarrillos en Estados Unidos (34,43). Las combinaciones de las anteriores intervenciones también incrementaron los pesos al nacer, y redujeron la proporción de prematuridad y PEG (35,49).

## 6. Política antitabaco en el Perú

El Perú también firmó el CMCT en el año 2004. Previo a este convenio, ya se habían generado algunas restricciones para reducir la exposición a tabaco (50–53) pero no es hasta el año 2006 que se promulga la ley N° 28705 “Ley General para la Prevención y Control de los Riesgos del Consumo de Tabaco” (138). Esta ley consta de cuatro capítulos que abarcan:

1) **Prevención y protección de la población.** A través de normas que prohíben fumar en espacios cerrados públicos y privados, así como también en medios de transporte. La ley permite a hoteles y restaurantes, tener un área para fumadores. En este capítulo también se incluye en espacios cerrados la obligación del uso de letreros con la siguiente inscripción *“Está prohibido fumar en lugares públicos como éste según la ley N°28705” “Fumar es dañino para la salud, el humo daña también a los no fumadores”*.

2) **Empaquetado y etiquetado de los productos de tabaco.** La ley estipula que en un 50% de una de las caras del empaque de estos productos, deben estar impresas frases e imágenes alusivas a los daños a la salud que provoca el consumo de tabaco, así mismo se prohíbe incluir términos como *“ligero”, “ultraligero”, “suave”, “supersuave”, “light”, “ultra light”,* entre otros.

3) **Comercialización.** La ley prohíbe la venta de estos productos en establecimientos de salud, educación, así como también obliga a todo lugar que

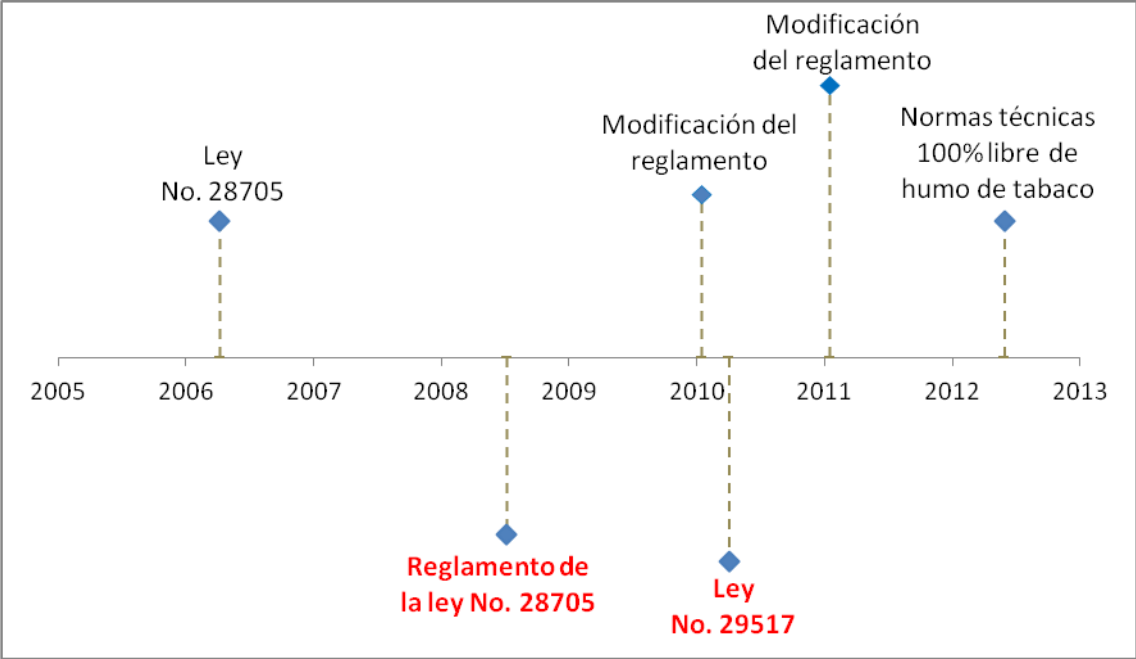
vende productos de tabaco a tener un letrero con la siguiente inscripción: “*El consumo de tabaco es dañino para la salud – Prohibida su venta a menores de 18 años*”, entre otras prohibiciones.

4) **Publicidad, promoción y patrocinio del tabaco.** La ley determina que todos los anuncios de publicidad acerca de productos de tabaco deben de incluir frases de advertencia sobre los efectos del tabaquismo en la salud, así como también prohíbe a las empresas tabacaleras auspiciar eventos dirigidos a menores de edad.

La ley también contempla sanciones de no cumplirse con las normas establecidas.

En el año 2010 se promulga la ley N° 29517 que modifica algunos puntos de la ley N° 28705. Se elimina la opción de tener áreas de fumadores en los hoteles, bares, restaurantes, etc.; se obliga a los lugares públicos donde está prohibido fumar a mostrar la siguiente inscripción: “*Está prohibido fumar en lugares públicos por ser dañinos para la salud*”, “*Ambiente 100% libre de humo de tabaco*”; se obliga a incluir en todo producto de tabaco frases e imágenes de advertencia de los efectos del tabaquismo en la salud que ocupen el 50% de ambas caras del empaque. También prohíbe la venta de paquetes que contengan menos de diez unidades de productos de tabaco.

Para la implementación de la política pública antitabaco en el Perú no bastó con la promulgación de las leyes del 2006 y 2010, sino que también ha sido necesaria la implementación de reglamentos y normas técnicas para regular, fiscalizar y sancionar el no cumplimiento de la ley antitabaco. Las fechas de publicación de estos documentos se detallan en la Figura 1 y la Tabla 2.



**Figura 1: Implementación de la política antitabaco en el Perú.**

**Tabla 2: Política antitabaco en el Perú**

<b>Fecha de publicación</b>	<b>Ley/Reglamento/Norma Técnica</b>	<b>Puntos principales</b>
06 de abril del 2006	Ley N° 28705: "Ley General para la Prevención y Control de los Riesgos del Consumo de Tabaco"	Primera ley promulgada después que Perú se adhiere al CMCT.
05 de julio del 2008	Decreto Supremo N°015-2008-SA. Reglamento de la Ley N° 28705, Ley General para la Prevención y Control de los Riesgos del Consumo de Tabaco.	Reglamento que "regula la comercialización de los productos de tabaco, asegura que su publicidad, promoción y comercialización esté dirigida sólo a personas mayores de edad; y establece los mecanismos de fiscalización y sanción administrativa" (138).
14 de enero del 2010	Decreto Supremo N°001-2010-SA. Modificación del Reglamento de la Ley N° 28705.	Principalmente se modifica (reduce) el área de fumadores en lugares públicos. Se presenta una tabla de infracciones y sanciones (139).
02 de abril del 2010	Ley N° 29517. Ley que modifica la Ley N° 28705.	Se modifica la ley N° 28705, para que esta se adecue al CMCT.
15 de enero del 2011	Decreto Supremo N°001-2011-SA. Modificación del Reglamento de la Ley N° 28705.	Principalmente, se modificaron los siguientes puntos: Se deroga artículos del reglamento que contemplaba áreas de fumadores. Se determina actividades para realizar las inspecciones de ambientes 100% libres de humo de tabaco. Se modifica la tabla de infracciones y sanciones (140).
28 de mayo del 2012	Resolución Ministerial N° 415-2012/MINSA. NTS N°094-MINSA/DIGESA. V.01. Norma Técnica de Salud para Inspecciones de Ambientes 100% Libres de Humo de Tabaco.	Con el objetivo de "Establecer el procedimiento para la realización de las inspecciones en cumplimiento del marco normativo vigente, para la verificación de ambientes 100% libres de humo de tabaco" (141).

**Tabla 3: Implementación de los gráficos, advertencias sanitarias que debe consignarse en los productos de tabaco**

<b>Fecha de publicación</b>	<b>Resolución Ministerial Ministerio de Salud</b>	<b>Objetivo</b>
09 de enero del 2009	N°899-2008	Aprueban "Normativa gráfica para el uso y aplicación de las advertencias sanitarias en envases publicidad de cigarrillos y de otros productos hechos con tabaco".
12 de febrero del 2010	N°097-2010	Establecer nueva advertencia sanitaria de acuerdo a la Normativa Gráfica del 2009.
17 de junio del 2011	N°469-2011	Aprobar la nueva "Normativa Gráfica para el uso y aplicación de las advertencias sanitarias en envases, publicidad de cigarrillos y de otros productos hechos con tabaco"
16 de setiembre del 2012	N°748-2012	Establecer nuevas advertencias sanitarias de acuerdo a la Normativa Gráfica del 2011
30 de setiembre del 2013	N°607-2013	Establecer nuevas advertencias sanitarias de acuerdo a la Normativa Gráfica del 2011
15 de setiembre del 2014	N°684-2014	Establecer nuevas advertencias sanitarias de acuerdo a la Normativa Gráfica del 2011
26 de setiembre del 2015	N°587-2015	Establecer nuevas advertencias sanitarias de acuerdo a la Normativa Gráfica del 2011
02 de noviembre del 2016	N°762-2016	Establecer nuevas advertencias sanitarias de acuerdo a la Normativa Gráfica del 2011

En la Tabla 3, se presenta las Resoluciones Ministeriales para la implementación de los gráficos y mensajes de advertencia de los efectos del tabaquismo en la salud, que deberán consignarse en los envases, publicidad de cigarrillos y de otros productos que contienen tabaco.

## 7. Otras intervenciones públicas

El Estado Peruano a través del Ministerio de Salud (MINSA) ha venido generando una serie de estrategias para reducir la mortalidad materna y perinatal (142). Si bien es cierto que estas estrategias no están dirigidas directamente a mejorar los resultados del recién nacido, al prevenir la muerte materna y perinatal también mejorarían las condiciones de la gestante y del recién nacido. Se describe estas estrategias a continuación para evaluar su posible interferencia con mediciones del efecto de la Ley Antitabaco en el Perú.

- a. **Casas de espera materna**, que tienen como finalidad que las gestantes que viven en lugares muy alejados puedan tener acceso a un establecimiento de salud para la atención de su parto. Estas casas se han venido implementado desde el año 1997 (143). Para el 2014 habían 456 casas a nivel nacional (144).
- b. **Seguro Integral de Salud (SIS)**, desde el año 1998 se ha implementado seguros de salud dirigidos exclusivamente a la atención de la gestante en situación de pobreza y extrema pobreza. El Seguro Materno Infantil (SMI), fue el primer seguro implementado. A partir del 2001, el SMI y el Seguro Escolar Gratuito se fusionan para dar paso al SIS (145).



- c. **Atención del Parto Vertical**, en el 2005 se aprobó la “Norma Técnica para la Atención de Parto Vertical con adecuación Intercultural” (146).
- d. **Programa Nacional de Apoyo Directo a los más pobres “Juntos”**, que inicio en el 2005 y que tiene como finalidad realizar transferencias monetarias a familias pobres y en pobreza extrema, a cambio sus miembros deben acceder a los servicios de salud, nutrición y educación. Si en la familia beneficiaria se encuentra alguna gestante, esta debe asistir a sus controles prenatales (147). Si bien se ha mostrado que Juntos tuvo un efecto positivo en madres, redujo el riesgo de bajo peso y sobrepeso; y en niños menores de 6 años, redujo la desnutrición aguda (148), no se ha podido demostrar un efecto benéfico de este programa en el peso al nacer (149).

## **8. ¿Por qué evaluar las políticas en salud?**

Las políticas públicas en salud son creadas con el propósito de mejorar la salud poblacional (150), a través de cambios de conductas de riesgo, como dejar de fumar, o promover conductas saludables, como adherencia a los programas de vacunación, lavado de manos, etc. También incluyen el adecuado manejo de los casos detectados. Estas conductas previenen enfermedades, discapacidades e inclusive la muerte.

Es necesario que las políticas públicas tengan una etapa de evaluación, con el fin de verificar si los objetivos o metas trazadas en la política se están cumpliendo o no. Para ello, existen diferentes tipos de evaluaciones, desde las evaluaciones formativas, que permiten mejorar la política, las evaluaciones de implementación, las evaluaciones de proceso, que evalúan las actividades y etapas de la política,

hasta las evaluaciones de impacto, que nos permiten saber si la política tuvo el resultado deseado sobre la población (151).

### **9. Métodos para evaluar la asociación de las políticas en salud con indicadores de salud**

El mejor diseño para evaluar la asociación de una política pública con diversos indicadores de salud es el experimental. En este diseño se definen grupos—usualmente dos—muy similares mediante asignación aleatoria. En uno de los grupos se implementa la política y el otro actúa como comparación (152). Este grupo sin la política tiene el propósito de obtener el “*contrafactual*”, que es el resultado que se hubiera obtenido en aquella población que fue intervenida por la política, pero en el supuesto de que no la recibió.

En la vida real, la implementación de las políticas públicas en salud no nos permite obtener un grupo de comparación óptimo, porque las políticas públicas se dan de manera masiva, y simultáneamente a nivel nacional. Ante esto, se ha desarrollado evaluaciones de asociación a través de diseños cuasi-experimentales, donde la aleatorización no se encuentra presente.

Algunos métodos para el análisis estadístico de diseños cuasi-experimentales son los siguientes:

#### ***a) Pareamiento por puntaje de propensión***

Método que se basa en buscar a cada uno de los participantes en el grupo de intervención, su par “similar” en el grupo de comparación, esto a través de probabilidades (puntajes de propensión) calculadas a partir de características medibles a nivel individual (153). Este método es útil cuando tenemos bien definido

y medido un grupo de variables confusoras que se usarán para calcular el puntaje de propensión. En el presente caso no se dispone de suficiente información a nivel individual para fabricar los puntajes de propensión.

**b) *Regresión discontinua***

Este método se usa principalmente para intervenciones que hacen uso de un punto de corte para un índice de elegibilidad continuo, el cual define quién recibe una intervención y quién no (153). No es aplicable en casos como el nuestro en que la intervención no se basa en este índice.

**c) *Serie de tiempo interrumpida***

Este tipo de análisis es ideal cuando solo se dispone de indicadores agregados, para el nivel local, regional, nacional, u otro (154–156). Se requiere de varias mediciones sucesivas de este indicador para un mismo ámbito geográfico. Se asume que los cambios en las políticas se reflejan en cambios de estos indicadores en el tiempo.

En el análisis de serie de tiempo interrumpida se evalúa la pendiente (tendencia) antes del inicio de la política a evaluar. Seguidamente, esta pendiente se compara con la pendiente después de iniciada la intervención. (154–156). En una versión más sofisticada de este modelo, podemos agregar para comparación, la evaluación del cambio en la tendencia en un área de control. Siendo que en nuestro caso disponemos de datos a nivel individual, el modelo de serie de tiempo interrumpida no sería el más adecuado, dado el riesgo de una importante pérdida de poder estadístico al agregar los datos.

**d) Diferencias en Diferencias (DD)**

Método que compara los cambios o diferencias en el tiempo de un indicador en los participantes del grupo intervenido con los cambios en los participantes del grupo de comparación (153). Permite utilizar datos individuales, y ajustar los resultados por potenciales confusores al usar métodos de regresión múltiple para estimar las diferencias. Dado que se dispone de datos individuales para los eventos de interés, el grupo de exposición, el tiempo, así como algunas covariables a nivel distrital, se considera que este es el método más adecuado para el presente estudio.

Mediremos la asociación de la política a partir de una doble diferencia. Primero se determina la diferencia o cambio en el resultado a evaluar, ejemplo peso al nacer, antes y después de implementada la política, por separado para el grupo con la política y el grupo sin la política. A continuación, la asociación de la política será la diferencia de ambos cambios. Para una mejor comprensión de lo expuesto, ver la siguiente Tabla 4:

**Tabla 4: Método de diferencias en diferencias\***

	<b>Antes</b>	<b>Después</b>	<b>Diferencia</b>
Tratamiento/con política	A	B	B-A
Comparación/sin política	C	D	D-C
Diferencia en diferencias			(B-A)-(D-C)

\*Adaptado de Gertler, 2011 (153)

Donde A y B, son los valores del resultado de interés en el grupo de tratamiento antes y después de la intervención, C y D, son los valores del resultado de interés en el grupo sin la intervención antes y después de aquella, y la estimación de la asociación de la política, o *diferencia en diferencias* sería:

$$DD = (B-A) - (D-C)$$

Este método emplea el cambio en el tiempo que ocurrió en el grupo de comparación como una estimación del contrafactual, es decir el cambio que hubiera ocurrido en el grupo con tratamiento sino hubiera recibido el tratamiento (153).

Una importante ventaja de este método, es que controla las características que son constantes en el tiempo, tanto las observadas como las no observadas. Esto permite corregir cualquier diferencia entre los grupos de tratamiento y comparación que sea constante a lo largo del tiempo. Las características que varían en el tiempo podrían ser controladas, si se cumpliera con el supuesto de tendencias paralelas del resultado en ambos grupos previo a la implementación de la política pública. Para comprobar ello, se recomienda al menos dos observaciones previas a la implementación.

Si no se logra comprobar tendencias paralelas, la estimación de la asociación de la política obtenida a través del método DD será inválida o sesgada (153).

#### *(1) Tendencias paralelas*

El método de diferencias en diferencias considera las características que no cambian en el tiempo, pero aquellas características que no son constantes en el tiempo tanto en el grupo de intervención como de comparación no son tomadas en cuenta, esto podría generar estimadores sesgados. Entonces, para que el método de diferencias en diferencias produzca estimadores insesgados, se debe de suponer que no existen diferencias en las tendencias en el tiempo entre el grupo de intervención y el grupo de comparación (153). Por lo tanto, se requiere demostrar que en la situación contrafactual de inexistencia de la intervención, los resultados a evaluar deberían de aumentar o disminuir de manera similar en ambos grupos (153).

*(a) ¿Cómo demostrar paralelismo?*

Una forma útil de demostrar este requisito es verificando el comportamiento del resultado a estudiar en los dos grupos previo a la implementación de la intervención. Si se demuestra que las tendencias en ambos grupos son paralelas antes de la intervención, es posible asumir que las tendencias hubieran sido las mismas en ausencia de la intervención.

Para analizar este supuesto, se necesita de mínimo dos puntos previos a la intervención en ambos grupos. Para ello, se puede construir gráficos de tendencia previa a la intervención, y modelos de regresión lineal múltiple. De esta manera, la no significancia del coeficiente de la interacción entre el tiempo y la variable de intervención indicará que las tendencias de los resultados en ambos grupos son paralelas (157).

## **10. Modelo de Efectos Mixtos**

En la vida real, la disposición de los individuos ocurre en estructuras jerárquicas, donde los individuos se encuentran dentro de una categoría, y esta categoría, a su vez, podría estar agrupada dentro de otras categorías más altas. Por ejemplo, si consideramos estudiantes en aulas definidas de determinados colegios, decimos que las variables correspondientes al estudiante están en el nivel 1, aquellas correspondientes al aula en el nivel dos, y aquellas correspondientes al colegio, en el nivel 3 (158–160).

*a) ¿Por qué se hace necesaria esta distinción de jerarquía?*

En primer lugar porque las características de los individuos de un mismo grupo son más parecidas a las de los individuos de diferentes grupos. A esto se le conoce como

“correlación intraclase”. Entonces, debido a la existencia de esta correlación se cometería un error al analizar los datos con los modelos de regresión tradicionales, ya que estos últimos suponen el requisito de independencia de los datos (158–161). En segundo lugar, porque en algunos casos se requiere incluir en el análisis variables propias del grupo, que son constantes para todos los individuos pertenecientes a un mismo grupo.

Los modelos de efectos mixtos, también llamados modelos jerárquicos, modelos lineales jerárquicos o modelos multinivel, nos permiten analizar variables de diferentes niveles de manera simultánea (158,161).

Dentro de los modelos de efectos mixtos, se considera efectos fijos y efectos aleatorios. Nos referimos como efectos fijos al efecto de las variables explicativas y observadas, y nos referimos a efectos aleatorios a la variabilidad no observada (158,159,161). En el siguiente modelo mixto:

$$y_{it} = \beta_0 + \beta X_{it} + v_i + u_{it}$$

Donde:

$X_{it}$ : variables explicativas o efectos fijos.

$v_i, u_{it}$ : variabilidad no observada o efectos aleatorios.

Debido a que nuestras unidades de análisis son nacimientos y contamos con información del distrito de residencia de la madre, asumimos que existe una estructura jerárquica. Entonces las características del neonato y su madre pertenecen al nivel 1 y las características del distrito de residencia al nivel 2.

## **11. Análisis de sensibilidad**

En todo estudio de investigación la incertidumbre se encuentra influenciada por los siguientes factores: 1) la variabilidad de los datos de la muestra, 2) incertidumbre en la generalizabilidad de los resultados, 3) incertidumbre en la extrapolación de los resultados a otras poblaciones, y 4) incertidumbre en el método analítico usado (162,163). Una forma de analizar la incertidumbre es a través del análisis de sensibilidad (162–165).

En el presente estudio, se utilizó el análisis de sensibilidad para determinar qué tan robustas son las conclusiones respecto al punto de corte seleccionado que corresponde al reglamento de ley del año 2006, y a cambios en la base de datos utilizada (162,163,166). Si las conclusiones no cambian al modificar estos parámetros, tendremos evidencia de que nuestras conclusiones son robustas (166).

Para nuestro estudio, primero se consideró como variable incierta la *fecha de la política pública*, y como valor crítico usamos la promulgación de la Ley 29517 realizada el 02 de abril del 2010. A partir de este valor de la fecha de la política pública, se ejecutó todo el análisis realizado en el análisis principal.

Como un segundo análisis de sensibilidad se evaluó el uso de la base de datos de la ENDES, usando como punto de corte el reglamento de la ley del año 2006, tratando de replicar el análisis realizado con la base de datos del registro de nacidos vivos.

## **12. Marco conceptual de peso al nacer**

En el Perú, las industrias y el parque automotor siguen lanzando una serie de contaminantes al ambiente. Entre los contaminantes que se liberan están el dióxido de azufre, monóxido de carbono, óxidos de nitrógeno, compuestos orgánicos



volátiles, plomo, material particulado (167). El consumo de tabaco adiciona más tóxicos al ambiente, como nicotina, arsénico, benceno, cianuro, amoníaco, nitrosaminas, hidrocarburos aromáticos policíclicos, entre otros, siendo varios de ellos cancerígenos (168).

Ante esta situación se ha creado una red de monitoreo de la contaminación atmosférica que verifica la calidad del aire de Lima Metropolitana y algunas ciudades como La Oroya y Chiclayo. En el 2008, se aprueba el Reglamento Nacional de Inspecciones Técnicas Vehiculares, no solo dirigido a mejorar la seguridad del transporte y tránsito terrestre, sino también a asegurar condiciones ambientales saludables. Del mismo modo, a partir del 2006, se viene trabajando en la política antitabaco para reducir el consumo de tabaco en la población peruana.

La política antitabaco, tiene como fin proteger a la población de los efectos en la salud, en el ambiente, en la economía y en la sociedad de la exposición al humo de tabaco. Teniendo como resultados iniciales, disminuir el consumo de tabaco en la población y la exposición de humo de tabaco de segunda mano.

Si bien aún no se ha evaluado esta política nacional, esta podría estar mejorando resultados neonatales, como, incrementando el peso al nacer, reduciendo los casos de prematuridad, así como también los casos de nacidos PEG, como ha estado ocurriendo en otros países.

El peso al nacer, la prematuridad y recién nacidos PEG no solo se ven asociados por la exposición al tabaco, también se ven asociados por otras causas, como son las siguientes:

**Características de la madre** (edad, paridad, estado civil, estatura, peso, controles prenatales, educación, consumo de alcohol, uso de drogas, embarazo múltiple, entre otros).

Diversos estudios han demostrado que madres muy jóvenes o muy maduras producen nacimientos prematuros, con menos peso al nacer o recién nacidos PEG (21,169–171). Asimismo se ha demostrado que los primeros hijos tienen más probabilidad de nacer con alguno de los resultados mencionados (169,171,172). Variables sociales como el estado civil y nivel de educación de la madre también han sido relacionadas a estos resultados: gestantes solteras o sin pareja durante el embarazo, así como también con menor grado de instrucción tienen mayor riesgo de tener recién nacidos con esas condiciones (169,171,172). Usualmente un nivel socioeconómico bajo, así como el consumo de alcohol y drogas, están relacionados a prematuridad, bajo peso al nacer y recién nacidos PEG. El consumo de drogas ilegales se asocia a malformaciones congénitas, entre otras. Asimismo, baja estatura en la madre, y una pobre ganancia en el peso durante el embarazo desencadena resultados adversos al nacer, mientras que la obesidad de la madre induce a prematuridad (169–173).

Varios estudios han sugerido que existen diferencias étnicas asociadas a resultados al nacer (173–176). Además se ha demostrado que las mujeres indígenas que viven a gran altura sobre el nivel del mar en Bolivia tienden a tener hijos más grandes que las mujeres no indígenas (176–178).

Otras características asociadas con los resultados adversos estudiados son; inadecuados controles prenatales (171,179,180), historia obstétrica de la madre

(antecedentes de prematuridad, bajo peso al nacer, PEG, incluso abortos), condiciones médicas maternas (hipertensión, enfermedades renales, diabetes mellitus, hipoxemia) infecciones (VIH, virus del herpes, toxoplasmosis, citomegalovirus, etc.) y complicaciones durante el embarazo (placenta previa, desprendimiento de la placenta, sangrados, etc.) (169,171–173).

### **Características del niño**

Estudios han demostrado mayor frecuencia de prematuridad en nacimientos masculinos con respecto a los nacimientos femeninos (181,182), pero los nacimientos femeninos tienen más riesgo de nacer PEG o bajo peso al nacer (179,180). Nacimientos ocurridos en el hogar en países en desarrollo tienen más riesgo de bajo peso al nacer y prematuridad (180,183,184).

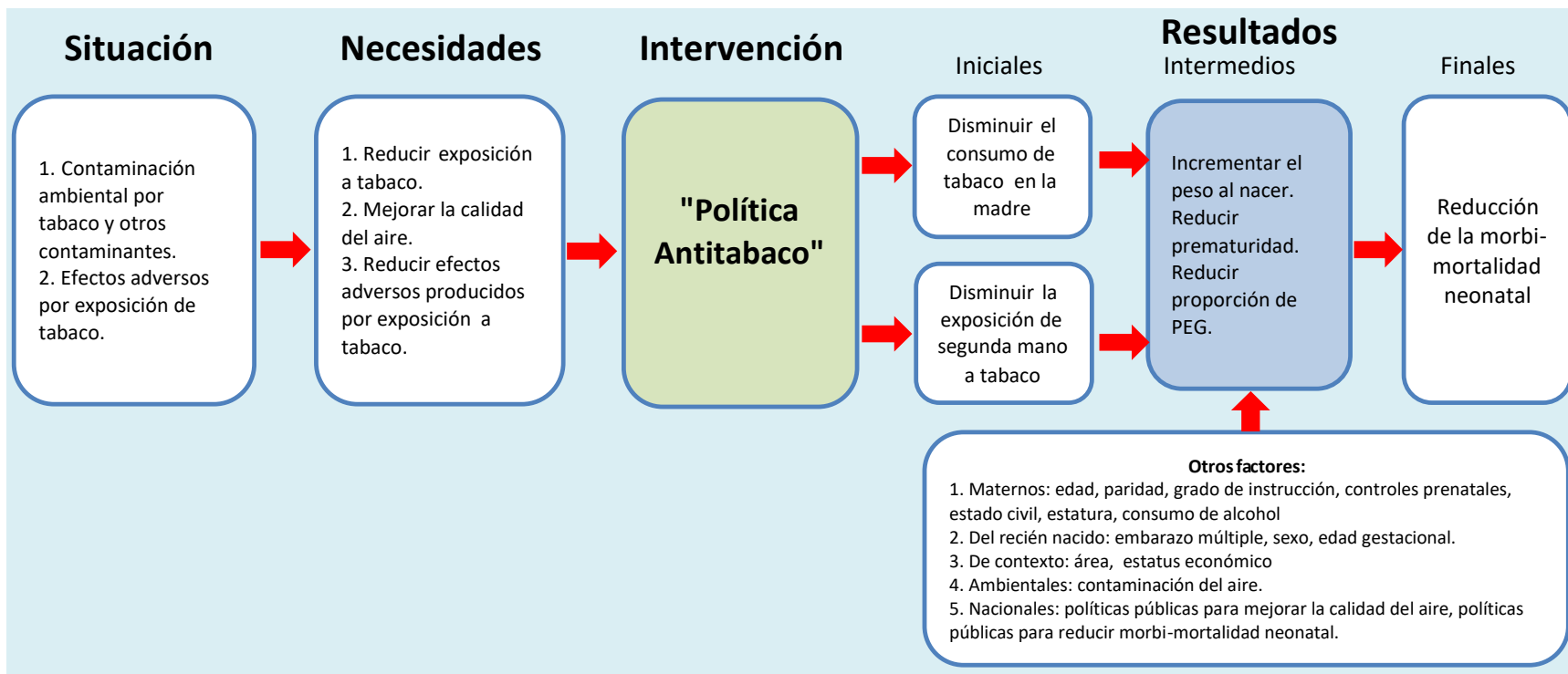
### **Características contextuales locales**

Se ha demostrado una mayor frecuencia de nacidos PEG y bajo peso al nacer en áreas rurales, mientras que vivir en áreas urbanas se asocia a nacimientos prematuros (185,186). Asimismo, pobreza ha sido relacionada con resultados adversos al nacer (187–189). Otra característica importante que afecta estos resultados es la altitud del lugar de residencia. Se ha demostrado que a menor disponibilidad de oxígeno, menor crecimiento del feto y se asocia a mayor riesgo de prematuridad, bajo peso al nacer y recién nacido PEG (190,191). El Perú es un país con una alta variabilidad de altitud en todo su territorio.

### **Características contextuales más amplias**

Finalmente, mejorar los resultados neonatales, producirá una reducción de la morbilidad neonatal, incluso en los primeros años de vida.

El marco conceptual que ilustra lo propuesto se encuentra en la Figura 2.



**Figura 2: Marco conceptual de la evaluación de la política antitabaco.**

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A pesar del conocimiento existente acerca de los riesgos del consumo de tabaco, o su exposición, su consumo es aún frecuente en el mundo. En el Perú más 33,000 menores de edad y más de 2 millones de adultos continúan fumando tabaco diariamente. En nuestro país ocurren más de 7,700 muertes cada año por enfermedades relacionadas a la exposición de tabaco (192).

A partir del 2006 el gobierno peruano inicia una política antitabaco que implica promulgaciones de leyes (2006, 2010), implementación del reglamento de la ley, normas técnicas, entre otros. La política antitabaco ha sido implementada masivamente alrededor del mundo, y evaluada principalmente en países desarrollados con resultados positivos.

La literatura latinoamericana consultada solo revela un estudio que evalúa la asociación de la política antitabaco en Uruguay. Por eso se hace necesario demostrar en otros países como el Perú, que la política antitabaco tienen una asociación positiva en la salud, sobre todo en una población susceptible como los neonatos. En ese sentido, este estudio se plantea la siguiente pregunta de investigación:

#### **Pregunta de investigación:**

¿Hubo cambios significativos en el peso al nacer, la prematuridad y PEG en los recién nacidos en el Perú debido a la legislación antitabaco?

## **Justificación del estudio**

Existe evidencia científica que demuestra que las leyes antitabaco en países desarrollados han tenido una asociación positiva en el ambiente, han mejorado la calidad del aire en restaurantes y bares, han mejorado la salud de la población, y han disminuído eventos adversos en recién nacidos (24–49).

A pesar de que el consumo de cigarrillos en Latinoamérica es uno de los más bajos a nivel mundial, sigue siendo necesario fortalecer políticas públicas que erradiquen completamente el consumo de productos de tabaco. Por ello es importante mostrar cuantitativamente el impacto de las políticas antitabaco implementadas en Latinoamérica.

La comunidad científica exige estudios de evaluación de impacto rigurosos que permitan contribuir a la adopción de políticas antitabaco efectivas (193,194). En Latinoamérica, solo Uruguay ha evaluado su política antitabaco, demostrando que dejar de fumar durante la gestación aumenta el peso de los recién nacidos (49).

Mediante el presente estudio a través de datos nacionales y el uso de diseños cuasiexperimentales, queremos mostrar a la comunidad científica y población en general, a través de números, cómo la Ley Antitabaco Peruana está relacionada con resultados al nacer.

Este estudio de asociación es el primero en hacer uso de datos nacionales individuales de nacimientos en el Perú durante los años 2005 al 2016, así como también información a nivel distrital de otras bases de datos secundarias como el mapa de pobreza del 2013, listado de municipalidades rurales y el directorio de

municipalidades a nivel nacional. Asimismo, es el primero en evaluar la asociación entre la implementación de la ley antitabaco y resultados adversos en el recién nacido en un país con bajo consumo de tabaco como el Perú. El consumo promedio en el Perú es de 98 cigarrillos al año, cifra mucho menor que la de Uruguay, con 899 cigarrillos al año. La mayoría de los estudios encontrados evaluaron esta relación en países con alto consumo de cigarrillos, como Estados Unidos, España y Canadá (1017, 1499 y 1021 cigarrillos al año respectivamente), entre otros.

Bajo este marco, la evaluación de este tipo de política, nos permitirá determinar cuantitativamente la asociación de la legislación antitabaco, con el peso al nacer, prematuridad, PEG en los recién nacidos en el Perú, sirviendo como punto de partida para los otros países de la región.



## **IV. OBJETIVOS**

### **A. Objetivo General**

Determinar la asociación entre la legislación antitabaco y el peso al nacer, frecuencia de prematuridad y frecuencia de PEG en recién nacidos del Perú.

### **B. Objetivos Específicos**

Determinar la asociación entre la legislación antitabaco y la prevalencia de consumo de tabaco en el país.

Determinar la tendencia en el consumo del tabaco en el Perú en mujeres, gestantes, según nivel educativo y área de residencia (urbano o rural).

Determinar la tendencia de los pesos al nacer, prematuridad y PEG de los recién nacidos a través del tiempo.

Describir y comparar resultados neonatales, factores del recién nacido, de la madre, así como contextuales según el área de residencia.

Determinar el incremento del peso al nacer atribuible a la legislación antitabaco.

Determinar la reducción de la prematuridad y PEG atribuible a la legislación antitabaco.

## V. METODOLOGÍA

### A. Diseño del estudio

#### *a) Determinación de la asociación entre la legislación antitabaco y la prevalencia de consumo de tabaco*

Se determinó a través de un diseño cuasiexperimental, de tipo series de tiempo.

Para este objetivo se realizó un análisis de series de tiempo interrumpida simple. Se realizó un primer análisis en población urbana con datos de los informes anuales de la encuesta del Centro de Información y Educación para la Prevención del Abuso de Drogas (CEDRO), sobre el uso de drogas, incluyendo tabaco, en la población urbana del Perú. Para un segundo análisis dirigido a mujeres en edad fértil y gestantes se usó las bases de datos de la Encuesta Demográfica y Salud Familiar (ENDES), desde los años 2005 hasta 2017.

#### *b) Determinar la tendencia en el consumo del tabaco en el Perú en mujeres, gestantes, según nivel educativo y área de residencia (urbano o rural)*

Se determinó mediante un estudio descriptivo usando las bases de datos de la Encuesta Demográfica y Salud Familiar (ENDES), desde los años 2005 hasta 2017. Se construyó gráficos de tendencia según los niveles para cada una de estas variables.

#### *c) Determinación de la asociación entre la legislación antitabaco y los pesos al nacer*

El diseño del estudio es cuasi-experimental, diseño antes y después con grupo de comparación, debido a la naturaleza no aleatoria de la intervención. Utilizamos las bases de datos del "Sistema de Registro del Certificado de Nacido Vivo" del Perú, de 2005 a 2016. Debido a que la ley restringe el consumo de tabaco en lugares

públicos como bares y restaurantes (que son escasos en distritos rurales) se asume que las implicancias de la aplicación de la ley en el consumo de tabaco en estos distritos serán mínimas o nulas. Por esta razón, los niños de madres que viven en áreas urbanas se consideraron el grupo de intervención, y los niños de madres que viven en entornos rurales se consideraron como grupo de comparación. Se asumió también que la intervención comenzó en las áreas urbanas cuando se promulgó la ley antitabaco, por lo que todos los embarazos urbanos desde la fecha de la legislación se asumen como expuestos al nuevo régimen de políticas.

## **B. Población de estudio**

### *a) Determinación de la asociación entre la legislación antitabaco y la prevalencia de consumo de tabaco*

Para este objetivo se usó:

- Los reportes anuales de las encuestas de CEDRO, que hasta el año 2000 incluyeron población urbana con edades entre los 12 y 50 años. A partir del 2001 el rango de edad se amplió hasta los 64 años.
- Las bases de datos de la Encuesta Demográfica y Salud Familiar (ENDES), desde el año 2005 hasta 2017.

### *b) Determinación de la tendencia de la prevalencia de consumo de tabaco en mujeres y gestantes*

La población de estudio para esta parte del estudio son las mujeres en edad fértil (15 a 49 años) entrevistadas en la ENDES, desde el año 2005 hasta 2017.

**c) *Determinación de la asociación entre la legislación antitabaco y los pesos al nacer***

El registro de todos los nacimientos es obligatorio en el Perú (195). El registro es realizado por el profesional de la salud (generalmente una obstetra) que asistió al parto. Los nacimientos se pueden registrar inmediatamente después de su ocurrencia, y no hay edad máxima. Desde 2012, los datos se pueden ingresar directamente en un formulario electrónico en lugares donde el acceso a Internet está disponible. Para el año 2015, la cobertura del registro se estima en 72% (196). El registro se mantiene en los servidores del Ministerio de Salud. Los datos de este registro son entregados al "Instituto Nacional de Estadística e Informática" (INEI) en el *Informe Estadístico del Nacido Vivo*, que es llenado junto con el *Certificado del Nacido Vivo*.

Incluimos todos los nacimientos registrados ocurridos entre 2005 y 2016, dado que recién a partir del año 2005 la edad gestacional se registra en semanas.

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: nacimientos únicos, con información completa sobre el peso al nacer y la edad gestacional, así como información sobre las covariables de interés, y nacidos de madres entre 12 y 49 años de edad. Además, se excluyeron a los recién nacidos con pesos al nacer superiores a +4 desviaciones estándar (DE) o inferiores a -4 DE del peso promedio por cada edad gestacional (197), utilizando como referencia la población trabajada por el proyecto INTERGROWTH-21<sup>st</sup> (<https://intergrowth21.tghn.org/>), proyecto multicéntrico que se basó en ocho poblaciones urbanas de ocho diferentes países (198).

## C. Operacionalización de variables

### a) *Determinación de la asociación entre la legislación antitabaco y la prevalencia de consumo de tabaco*

Población urbana (datos de los reportes anuales de la encuesta CEDRO):

#### (1) *Variables dependientes:*

***Prevalencia de consumo de tabaco de vida:*** porcentaje de personas que respondieron que alguna vez en su vida habían consumido tabaco, en relación al total de entrevistados.

***Prevalencia de consumo anual de tabaco:*** porcentaje de personas que respondieron que consumieron tabaco en los últimos 12 meses, en relación al total de entrevistados.

***Prevalencia de consumo actual de tabaco:*** porcentaje de personas que respondieron que consumieron tabaco en los últimos 30 días, en relación al total de entrevistados.

#### (2) *Variable de intervención:*

***Ley antitabaco,*** de acuerdo al análisis principal se debería evaluar como fecha de intervención la promulgación del reglamento de la ley antitabaco (2008), pero no hay una encuesta de consumo para ese año. El método de serie de tiempo interrumpida requiere un punto de corte con información respecto al resultado de interés. Entonces para esta evaluación se consideró como punto de interrupción la ley antitabaco N° 29517 del año 2010, año en el que sí se realizó una encuesta de consumo. Se usó este punto de corte para fabricar la variable de intervención, codificada como cero para los años previos a 2010, y uno 1 para los años a partir del 2010.

(3) *Covariable de interés*

**Tiempo:** año en el que se realizaron las encuestas. Son los años 1988, 1992, 1996, 2000, 2004, hasta el 2017 (los intervalos de tiempo no son equidistantes)

Mujeres en edad fértil y gestantes (bases de datos ENDES desde el año 2005 hasta 2017):

(1) *Variables dependientes:*

**Prevalencia de consumo de tabaco actual en mujeres en edad fértil:** porcentaje de mujeres que respondieron afirmativamente a la pregunta sobre si actualmente fuman cigarrillos, en relación al total de mujeres entrevistadas.

**Prevalencia de consumo de tabaco actual en gestantes,** es el porcentaje de gestantes que respondieron afirmativamente a la pregunta sobre si actualmente fuman cigarrillos, en relación al total de gestantes entrevistadas.

(2) *Variable de intervención*

**Ley antitabaco,** para esta evaluación se consideró como punto de interrupción el reglamento de la ley antitabaco N° 28705, promulgado el 08 de julio del 2008. Se usó este punto de corte para fabricar la variable de intervención, codificada como cero para los años previos a 2008, y uno para los años a partir del 2008.

(3) *Covariable de interés*

**Tiempo:** año en el que se realizaron las encuestas ENDES. Desde el 2005 hasta el 2017, de manera continua y equidistante.

**b) Determinación de la tendencia de la prevalencia de consumo de tabaco en mujeres y gestantes**

Mujeres en edad fértil y gestantes (bases de datos ENDES desde el año 2005 hasta 2017):

**Prevalencia de consumo de tabaco actual en mujeres en edad fértil:** porcentaje de mujeres que respondieron afirmativamente a la pregunta sobre si actualmente fuman cigarrillos, en relación al total de mujeres entrevistadas.

**Prevalencia de consumo de tabaco actual en gestantes,** es el porcentaje de gestantes que respondieron afirmativamente a la pregunta sobre si actualmente fuman cigarrillos, en relación al total de gestantes entrevistadas.

**Área de residencia:** según la ENDES, área urbana es el conjunto de centros poblados con 2,000 a más habitantes. Las viviendas de esta área se encuentran juntas o muy próximas, conformando manzanas y calles. Área rural es el conjunto de centros poblados con 500 a menos de 2,000 habitantes, usualmente las viviendas se ubican muy próximas conformando manzanas y calles; y centros poblados con menos de 500 habitantes, cuyas viviendas se encuentran usualmente dispersas (199).

**Grado de instrucción:** nivel de educación más alto alcanzado por la mujer en edad fértil y la gestante. Cuenta con las siguientes categorías: Sin educación, Primaria, Secundaria y Superior.

**c) Determinación de la asociación entre la legislación antitabaco y los pesos al nacer**

La operacionalización de variables se encuentra detallada en la Tabla 5.

*(1) Variable de intervención: Legislación antitabaco.*

La ejecución de una ley en el Perú requiere la aprobación del reglamento correspondiente. Aunque la ley 28705 se aprobó en el 2006, su reglamento no fue aprobado sino hasta el 5 de julio del 2008. Por lo tanto, la fecha de la evaluación de la política para nuestro estudio se estableció en esa fecha.

**Selección del punto de corte para la evaluación de la asociación de la política antitabaco**

Son varias las leyes que implican la política antitabaco en el Perú. Sin embargo, las leyes recién se hacen efectivas cuando se publican oficialmente sus reglamentos. El reglamento regula, fiscaliza y sanciona el no cumplimiento de la ley antitabaco. Por ello se consideró conveniente evaluar la política usando como punto de corte la fecha de promulgación del reglamento de la ley que prohíbe fumar en lugares públicos, y que, entre otras regulaciones, obliga al uso de imágenes y frases de advertencia en productos de tabaco. El reglamento fue promulgado el 08 de julio del 2008.

Una segunda evaluación, incluida como un análisis de sensibilidad, utiliza la fecha de publicación de la Ley N° 29517 (2 de abril de 2010).

*(2) Variables dependientes: Resultados en los recién nacidos*

Evaluamos tres variables de resultados:

- a) Peso al nacer en gramos.



- b) Recién nacidos prematuros, para lo cual categorizamos la variable edad gestacional de acuerdo a la definición de la OMS, que considera prematuro a todo recién nacido con una edad gestacional menor de 37 semanas.
- c) Recién nacidos PEG, definidos como recién nacidos cuyo peso está por debajo del percentil 10 de acuerdo a su edad gestacional (125,198), para lo cual se utilizó como referencia la población de recién nacidos del proyecto INTERGROWT-21<sup>st</sup> (198) (<http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/>).

El registro de nacimientos no contiene información sobre el método para determinar la edad gestacional. Existen diferentes métodos para determinar la edad gestacional al nacer, incluyendo fecha del último período menstrual, ecografía o ultrasonido, método de Capurro, entre otros. De acuerdo a consultas realizadas al personal de salud a cargo del ingreso de la información a la base de datos, las estimaciones clínicas se basaron en la información disponible, ya sea el último período menstrual informado, el ultrasonido o el método de Capurro, según lo que hubiese registrado el profesional de la salud tratante.

### (3) *Covariables*

Consideramos información sobre:

***Factores maternos:*** edad materna, estado civil, nivel de educación, paridad.

***Factores del niño:*** género, lugar del parto, personal que atendió el parto.

***Factores a nivel distrital:*** área de residencia, pobreza y altitud, no fueron registrados en el sistema, pero fueron obtenidos de diferentes fuentes.

### **Fuentes adicionales de datos**

Para ruralidad, clasificamos los distritos de residencia de la madre de acuerdo al Listado de Municipalidades Rurales del Perú. Los distritos se clasificaron como rurales cuando sus municipios no estaban ubicados dentro del distrito, o cuando más del 50% de su población vive en áreas rurales. El porcentaje de pobreza del distrito de residencia de la madre, a través del Mapa de Pobreza Provincial y Distrital 2013, se asignó a cada recién nacido, y este valor se clasificó en quintiles que van desde 1 para aquellos que viven en los distritos más ricos hasta 5 para los más pobres. Para la altitud del distrito de residencia de la madre, se usó el Directorio Nacional de Municipalidades Provinciales, Distritales y de Centros Poblados 2017. La altitud del distrito fue medida en la plaza principal de la capital.

**Tabla 5: Operacionalización de las variables**

Variable	Definición conceptual	Unidad de medida - categorías	Tipo de variable			Fuente
			Según naturaleza	Según relación	Escala de medición	
Peso al nacer	Se refiere al peso de un recién nacido enseguida a su nacimiento.	Gramos	Cuantitativa continua	Dependiente	Razón	Sistema de Registro del Certificado de Nacido Vivo
Prematuridad	Es aquel recién nacido que tiene menos de 37 semanas de edad gestacional.	0. Normal ( $\geq 37$ semanas) 1. Prematuro ( $< 37$ semanas)	Cualitativa dicotómica	Dependiente	Nominal	Sistema de Registro del Certificado de Nacido Vivo
Pequeño para la edad gestacional (PEG)	Es aquel recién nacido que pesa menos del percentil 10 de acuerdo a su edad gestacional y sexo.	0. Normal 1. PEG	Cualitativa dicotómica	Dependiente	Nominal	Sistema de Registro del Certificado de Nacido Vivo
Política antitabaco	Aprobación del reglamento de la ley antitabaco N° 28705	0. Sin política (nacimientos ocurridos antes 5-07-2008) 1. Con política (nacimientos ocurridos después 5-07-2008)	Cualitativa dicotómica	Independiente (intervención)	Nominal	A partir de las fechas de nacimientos registrado en el Sistema de Registro del Certificado de Nacido Vivo

Variable	Definición conceptual	Unidad de medida - categorías	Tipo de variable			Fuente
			Según naturaleza	Según relación	Escala de medición	
<i>Características del niño</i>						
Sexo	"Características biológicas y fisiológicas que definen hombres y mujeres" (OMS)	0. Femenino 1. Masculino	Cualitativa dicotómica	Independiente	Nominal	Sistema de Registro del Certificado de Nacido Vivo
Edad gestacional	Edad en semanas referidas al feto, o recién nacido.	Semanas	Cuantitativa continua	Independiente	Razón	Sistema de Registro del Certificado de Nacido Vivo
Persona que asistió el parto	Es aquella persona que estuvo durante el parto del niño.	1. Profesional en salud (médico, enfermero/a, obstetra, interno/a) 2. Técnico en salud (técnico o auxiliar de salud) 3. Promotor de salud 4. Partera/comadrona 5. Otro personal (familiar, nadie, otro)	Cualitativa politómica	Independiente	Ordinal	Sistema de Registro del Certificado de Nacido Vivo
Lugar del nacimiento	Lugar o establecimiento donde sucedió el nacimiento del niño.	0. No institucional (domicilio, otro) 1. Institucional (hospital o clínica, centro de salud, puesto de salud, consultorio)	Cualitativa dicotómica	Independiente	Nominal	Sistema de Registro del Certificado de Nacido Vivo

Variable	Definición conceptual	Unidad de medida - categorías	Tipo de variable			Fuente
			Según naturaleza	Según relación	Escala de medición	
Año de nacimiento	Año calendario correspondiente al nacimiento del niño.	Del 2005 al 2013	Cuantitativa discreta	Independiente	Razón	Sistema de Registro del Certificado de Nacido Vivo
<i>Características de la madre</i>						
Edad materna	Correspondiente a la edad cronológica de la madre del niño.	Años	Cuantitativa continua	Independiente	Razón	Sistema de Registro del Certificado de Nacido Vivo
Grado de instrucción	Nivel de educación alcanzado por la madre.	0. Sin educación (ningún nivel, inicial) 1. Primaria (incompleta/completa) 2. Secundaria (incompleta/completa) 3. Superior no universitaria (incompleta/completa) 4. Superior universitaria (incompleta/completa)	Cualitativa politómica	Independiente	Ordinal	Sistema de Registro del Certificado de Nacido Vivo
Estado civil	Condición de la madre en relación a si tiene o no pareja, y su condición legal a este.	1. Conviviente 2. Casada 3. Anteriormente unida (divorciada, separada, viuda) 4. Soltera	Cualitativa politómica	Independiente	Nominal	Sistema de Registro del Certificado de Nacido Vivo

Variable	Definición conceptual	Unidad de medida - categorías	Tipo de variable			Fuente
			Según naturaleza	Según relación	Escala de medición	
Número de embarazos	Total de gestaciones de la madre ocurridas en toda su vida (incluye la gestación del niño).	Número	Cuantitativa discreta	Independiente	Razón	Sistema de Registro del Certificado de Nacido Vivo
<i>Características del distrito de residencia de la madre</i>						
Área de residencia	Cuando los municipios no estaban ubicados dentro del distrito, o cuando más del 50% de su población vive en áreas rurales, son clasificados como distritos rurales.	0. Rural 1. Urbano	Cualitativa dicotómica	Independiente	Nominal	Listado de Municipalidades Rurales del Perú.
Pobreza	Situación de privación de lo necesario para poder vivir.	1. Más ricos 2. Ricos 3. Medio 4. Pobres 5. Más pobres	Cualitativa politómica	Independiente	Ordinal	Mapa de Pobreza Provincial y Distrital 2013
Altitud	Es la distancia entre un punto dado en comparación al nivel del mar.	Metros sobre el nivel del mar	Cuantitativa continua	Independiente	Razón	Directorio Nacional de Municipalidades Provinciales, Distritales y de Centros Poblados 2017

## **VI. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Las bases del Sistema de Registro del Certificado del Nacido Vivo usadas para el presente estudio no contienen información de identificadores personales, tanto de los recién nacidos como de sus respectivas madres. Asimismo, estas fueron solicitadas de manera formal al INEI.

El presente estudio de investigación tuvo aprobación por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

## VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### A. Determinación de la asociación entre la legislación antitabaco y la prevalencia de consumo de tabaco

Se evaluó la asociación en población urbana, en mujeres en edad fértil y en gestantes a partir de análisis de series de tiempo interrumpidas simple. Usamos el software estadístico STATA versión 15.1 para estimar el modelo de regresión. La ecuación de regresión cuando se analiza una serie de tiempo interrumpida es de la siguiente forma:

$$y_t = \beta_0 + \beta_1 \cdot tiempo_t + \beta_2 \cdot legislación_t + \beta_3 \cdot tiempo_t \cdot política_t + \varepsilon_t$$

Dónde:

$y_t$ : es el resultado de interés a nivel poblacional en cada unidad de tiempo t.

$tiempo_t$ : es el tiempo desde el inicio del estudio.

$legislación_t$ : es la variable que especifica la intervención (0=período previa a la intervención y 1=período posterior a la intervención).

$\varepsilon_t$ : características no observadas en el tiempo.

$\beta_0$ : es el intercepto, el resultado de interés en el tiempo cero.

$\beta_1$ : es la pendiente de la recta antes de la intervención

$\beta_2$ : es el cambio inmediato en el nivel a continuación de la intervención.

$\beta_3$ : es la diferencia de las pendientes antes y después de la intervención.



## **B. Determinación de la tendencia de las prevalencias de consumo de tabaco en mujeres y gestantes**

Construimos gráficos de tendencia de las prevalencias de consumo de tabaco en mujeres y gestantes según nivel educativo y área de residencia. Para la construcción de los gráficos hicimos uso del software estadístico STATA versión 15.1.

## **C. Determinación de la asociación de la política antitabaco y los pesos al nacer**

Los datos fueron analizados a través del software estadístico STATA versión 15.1 (StataCorp, CollegeStation, Texas). Primero exploramos las diferencias urbanas/rurales en los resultados y covariables de interés. Se evaluaron las tendencias paralelas previas a la intervención en el grupo tratado y en el de comparación antes de realizar los análisis para los tres resultados, según se explica a continuación.

### *(1) Evaluación de tendencias paralelas antes de la promulgación de las leyes antitabaco*

Para el uso del método de diferencia en diferencias, se evaluó la suposición de tendencia paralela en el peso al nacer, prematuridad y PEG antes de la fecha de evaluación en áreas rurales y urbanas. La evaluación se realizó a través de un modelo de regresión lineal múltiple:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 \text{tiempo} + \beta_2 \text{urbano} + \beta_3 (\text{tiempo} \times \text{urbano})$$

Dónde:

i: identifica al niño

$y_i$ : resultados al nacer (promedios mensuales de pesos al nacer en gramos, prevalencia mensual de prematuridad y prevalencia mensual de PEG)

*tiempo*: año de nacimiento del niño.

*urbano*: área de residencia de la madre (0: rural; 1: urbano)

Un valor del coeficiente de interacción del tiempo y el área de residencia ( $\beta_3$ ) significativamente diferente de 0 indicaría que las tendencias en ambos grupos no son paralelas.

## (2) Asociación de la legislación antitabaco y pesos al nacer

Para el primer modelo usamos como resultado el peso al nacer en gramos como variable continua. El análisis multivariado se realizó utilizando el método de diferencias en diferencias en un modelo de efectos lineales mixtos. El distrito se incluyó como variable de agrupamiento. Debido a la falta de una relación lineal entre el peso al nacer y la edad de la madre, se incluyó un término cuadrático para la edad materna en el modelo. Asimismo, se verificó el tipo de relación entre peso al nacer y altitud del distrito de residencia a través de gráficos. Por lo tanto, la ecuación para el modelo de diferencia en diferencias de efectos mixtos lineales es la siguiente:

$$y_{id} = \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{legislación antitabaco}_{id} + \beta_2 \cdot \text{urbano}_d + \beta_3 \cdot \text{legislación antitabaco}_{id} \cdot \text{urbano}_d + \delta \cdot \text{Covariables}_d + \alpha \cdot \text{Covariables}_{id} + \varepsilon_{id} + \mu_d \quad (1)$$

Dónde

$i$  = identificador del niño.

$d$  = identificador del distrito de residencia de la madre.

$y_{id}$  = peso al nacer del niño  $i$  del distrito  $d$ .

$legislación\_antitabaco_{id}$  = codificado como 1 para niños nacidos después de la promulgación de la ley y 0 caso contrario.

$urbano_d$  = codificado como 1 a los hogares localizados en áreas urbanas y 0 caso contrario.

$Covariables_d$  = características del distrito: pobreza, altitud (en metros sobre el nivel del mar).

$Covariables_{id}$  = características maternas: edad, estado civil, nivel de educación, paridad; y características del niño: género, año de nacimiento, lugar del nacimiento, personal que atendió el nacimiento.

$\varepsilon_{id}$  = características no observadas a nivel del distrito.

$\mu_d$  = características no observadas a nivel del niño.

$\beta_3$  = asociación de la política sobre los pesos al nacer. Un valor positivo del coeficiente podría corresponder a una ganancia en el peso al nacer.

$\beta_{0,1,2}$  = coeficientes de regresión, sin importancia para el presente análisis.

$\delta$  = Vector de regresores para variables de nivel distrital

$\alpha$  = Vector de regresores para variables de nivel del neonato

Para el segundo y tercer modelo usamos los resultados prematuridad y PEG. Se evaluaron mediante regresión logística de efectos mixtos. Los efectos marginales promedio se estimaron para obtener la asociación de la legislación antitabaco en la escala absoluta. La ecuación para el modelo de diferencias en diferencias de una regresión logística de efectos mixtos es el siguiente:

$$\text{logit} \left[ \left( \frac{p}{1-p} \right) \right] = \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{legislaciónantitabaco}_{id} + \beta_2 \cdot \text{urbano}_d + \delta \cdot \text{covariables}_d + \alpha \cdot \text{covariables}_{id} + \varepsilon_{id} + \mu_d \quad (2)$$

Dónde:

$p$  = probabilidad de prematuridad o PEG.

Las variables restantes corresponden a las presentadas en la ecuación 1. También se verificó el tipo de relación entre estos dos resultados y altitud del distrito de residencia. Para los tres resultados (peso al nacer, prematuridad y PEG), solo se incluyó información de los 3 años anteriores y 3 años posteriores a la fecha de la política del 2008, con la intención de reducir el riesgo de contaminación por la posible asociación de otras políticas implementadas en años vecinos.

### (3) *Análisis de sensibilidad*

El análisis de sensibilidad se realizó de dos maneras:

Primero se ajustaron modelos adicionales con las mismas tres variables dependientes, explorando la asociación de la legislación del 2010. Para el ajuste se consideró las mismas variables utilizadas en el análisis principal.

Segundo, solo para pesos al nacer, se evaluó la política del 2008 tomando información de la ENDES.

*(a) Con el Registro Peruano de Nacidos Vivos*

*(i) Variables*

**Variables dependientes:** pesos al nacer (en gramos), prematuridad y recién nacidos PEG.

**Variable de intervención:** se le asigna el valor uno a todos los nacimientos ocurridos después del 2 abril del 2010, y cero para los ocurridos antes de esa fecha.

**Covariables:** las mismas de la evaluación principal.

*(ii) Análisis estadístico*

Evaluamos pesos al nacer, prematuridad y recién nacidos PEG a través de un método de diferencias en diferencias. Previamente a los ajustes de los modelos, se verificó tendencias paralelas en los tres resultados. Para pesos al nacer ajustamos los datos a un modelo de efecto lineal mixto. Para prematuridad y recién nacidos PEG usamos modelos de regresión logística.

*(b) Con la ENDES*

*(i) Variables*

**Variable dependiente:** pesos al nacer (en gramos).

**Variable de intervención:** se tomó como punto de corte la promulgación del reglamento de la ley antitabaco, 5 de julio del 2008, que es el punto de corte que se usó en el análisis principal.

**Covariables:** se consideró las siguientes variables disponibles en la ENDES:

*Maternas:* edad, estado civil, estatura, grado de instrucción, quintil de pobreza, etnicidad.

*Niño:* sexo, mes y año de nacimiento, lugar de nacimiento [si el nacimiento ocurrió en un establecimiento de salud (hospital, clínica, entre otras), se determinó el parto como institucional (1), caso contrario, si el nacimiento ocurrió en el domicilio fue categorizado como parto no institucional (0)], orden de nacimiento.

*Contexto:* área de residencia, altitud de la zona censal.

### **(ii) Análisis estadístico**

Al igual que el análisis principal, la asociación de la ley antitabaco sobre los pesos al nacer con información de la ENDES fue estimado a través de un modelo diferencias en diferencias en un *modelo de efectos lineales mixtos o modelo multinivel*. En este modelo también se consideró peso al nacer de manera cuantitativa. Se eligió este modelo debido a la estructura de la información, donde a cada mujer en edad fértil se le solicitó información de sus hijos nacidos en los últimos 5 años. Se consideró como variable de agrupamiento a la madre, de manera que los niños de una misma madre pertenecen a un mismo conglomerado.

Se verificó que la variable altitud de la zona censal afectaba linealmente a los pesos al nacer, el cual ingresó al modelo múltiple como término lineal, asimismo la edad de la madre elevada al cuadrado también ingreso al modelo.

La forma teórica del modelo lineal de efectos mixtos a estimar fue la siguiente:

$$Y_{im} = \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{legislacion antitabaco}_{im} + \beta_2 \cdot \text{urbano}_m + \beta_3 \cdot \text{legislacion antitabaco}_{im} \cdot \text{urbano}_m + \delta \cdot \text{Covariables}_m + \alpha \cdot \text{Covariables}_i + \varepsilon_{im} + \mu_m \quad (3)$$

Dónde:

$i$ : identifica al niño

$m$ : identifica a la madre

$Y_{im}$ : peso al nacer del niño  $i$  en la madre  $m$ .

*legislacion antitabaco*: los nacimientos ocurridos antes del 05 de julio del 2008 se les asignó valor “0” o no intervención; y los nacimientos ocurridos el mismo día o después del 05 de julio del 2008, se le asignó valor “1” o intervención

*urbano*: relacionado al área de residencia: urbano (1), rural (0). Además es la variable que especifica el grupo al que pertenece el niño, grupo de intervención (urbano) y grupo de comparación (rural).

*Covariables<sub>m</sub>*: características observadas de la madre como: edad, estado civil, estatura, grado de instrucción, quintil de pobreza, etnicidad.

*Covariables<sub>i</sub>*: características observadas del niño como: sexo, mes y año de nacimiento, lugar de nacimiento, orden de nacimiento.

$\varepsilon_{im}$ : características no observadas de la madre.

$\mu_m$ : características no observadas del niño.

$\beta_3$ : es el parámetro de interés ya que mide la asociación de la ley antitabaco sobre los pesos al nacer, y por tanto se espera signo positivo del coeficiente.

Para medir la asociación de la ley solo se incluyó información 3 años antes y 3 años después de la promulgación de la ley. Además para el análisis se consideraron los factores de ponderación que establece la ENDES.

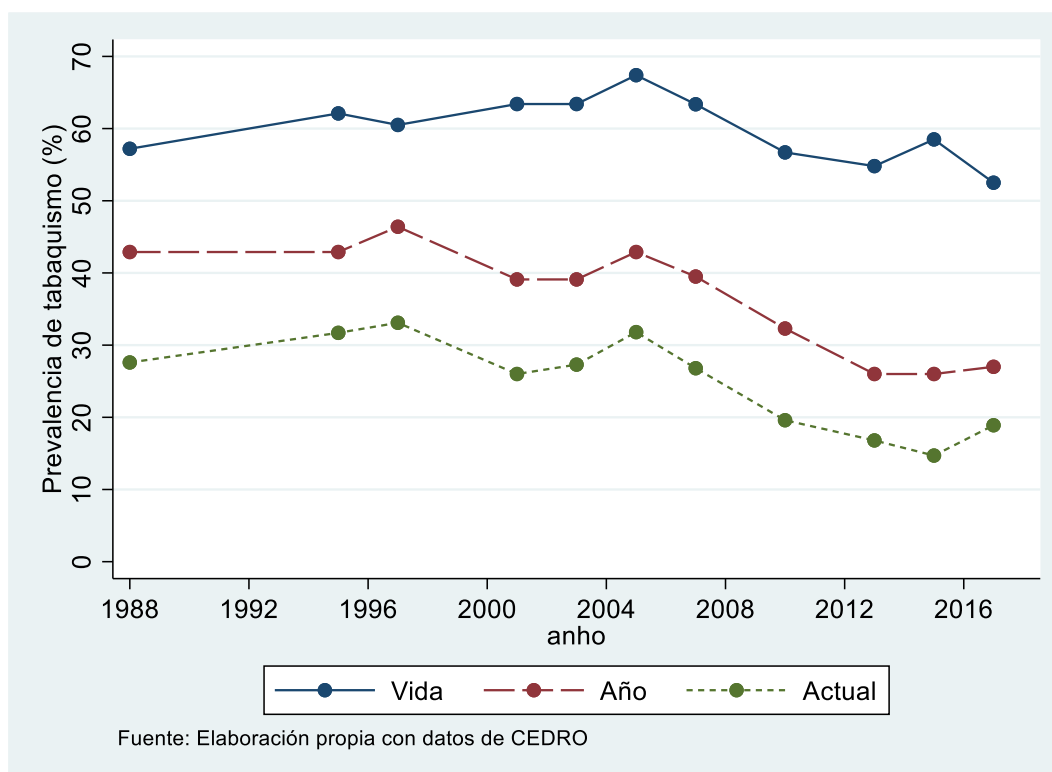
Previo al análisis de diferencias en diferencias, también se verificó tendencias paralelas de los pesos al nacer previo al año de la intervención.

## VIII. RESULTADOS

### A. Asociación entre la legislación Antitabaco con las prevalencias de consumo de tabaco

#### - En población urbana

Al observar la tendencia nacional urbana en la prevalencia de consumo de tabaco para el periodo 1988 – 2017 (Figura 3), se evidencia en la prevalencia de vida (consumo de tabaco al menos una vez en la vida) un comportamiento ligeramente ascendente hasta el 2005, y a continuación una tendencia a la reducción. Se observa comportamientos similares en la prevalencia de consumo en los últimos 12 meses (año) y en los últimos 30 días (actual).

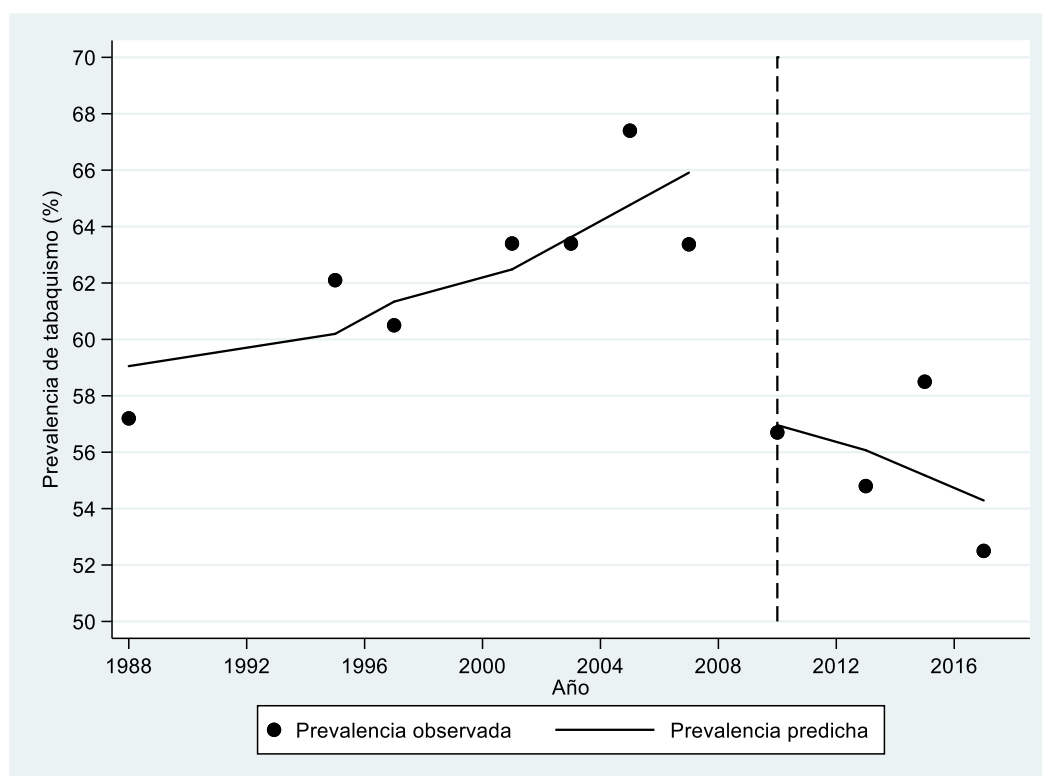


**Figura 3: Tendencia de prevalencias de tabaquismo en toda la vida, en el último año y en los últimos 30 días en zona urbana del Perú**

En el análisis de serie de tiempo interrumpida simple se observa un cambio inmediato en las tres prevalencias de consumo de tabaco en el primer año de la

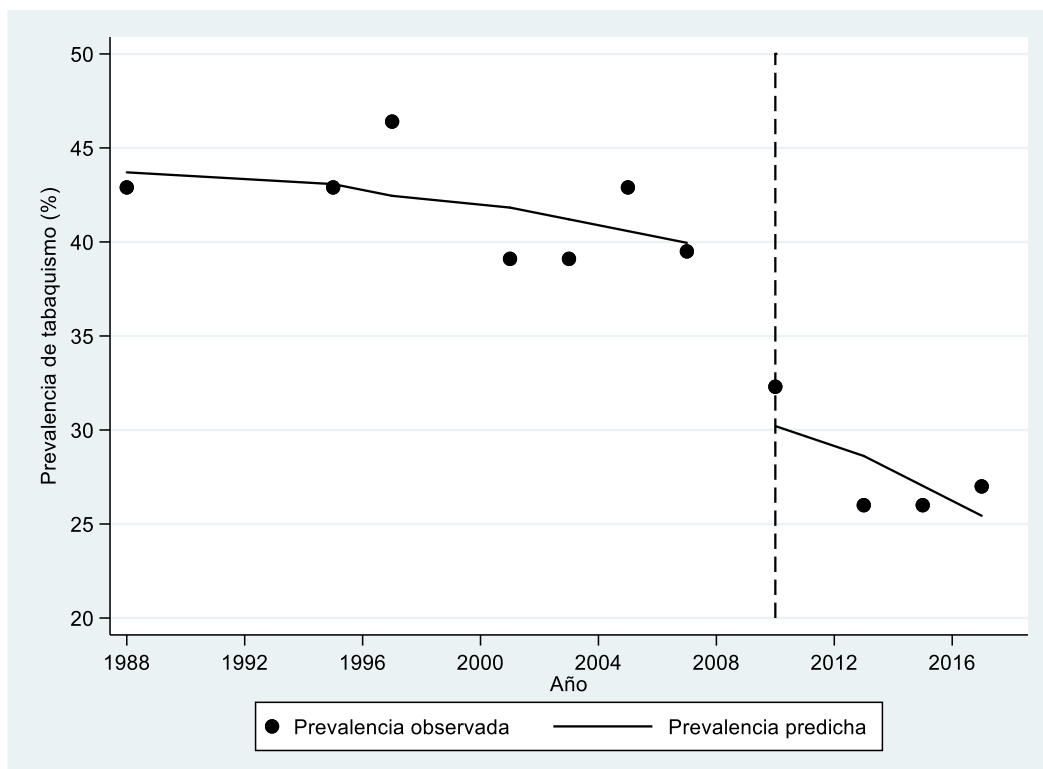


promulgación de la ley antitabaco del 2010 (Figura 4, Figura 5 y Figura 6). Para el tabaquismo de vida, esta reducción inmediata de 10.09 puntos porcentuales en la prevalencia es estadísticamente significativa, y es seguida por una reducción significativa en la tendencia anual de la prevalencia (con respecto a la tendencia antes de la ley) de 2.03 puntos porcentuales. La tendencia lineal post-intervención, nos habla de una reducción anual no significativa de la prevalencia de tabaquismo de vida 0.89 puntos porcentuales después de la ley antitabaco del 2010 (Tabla 6).



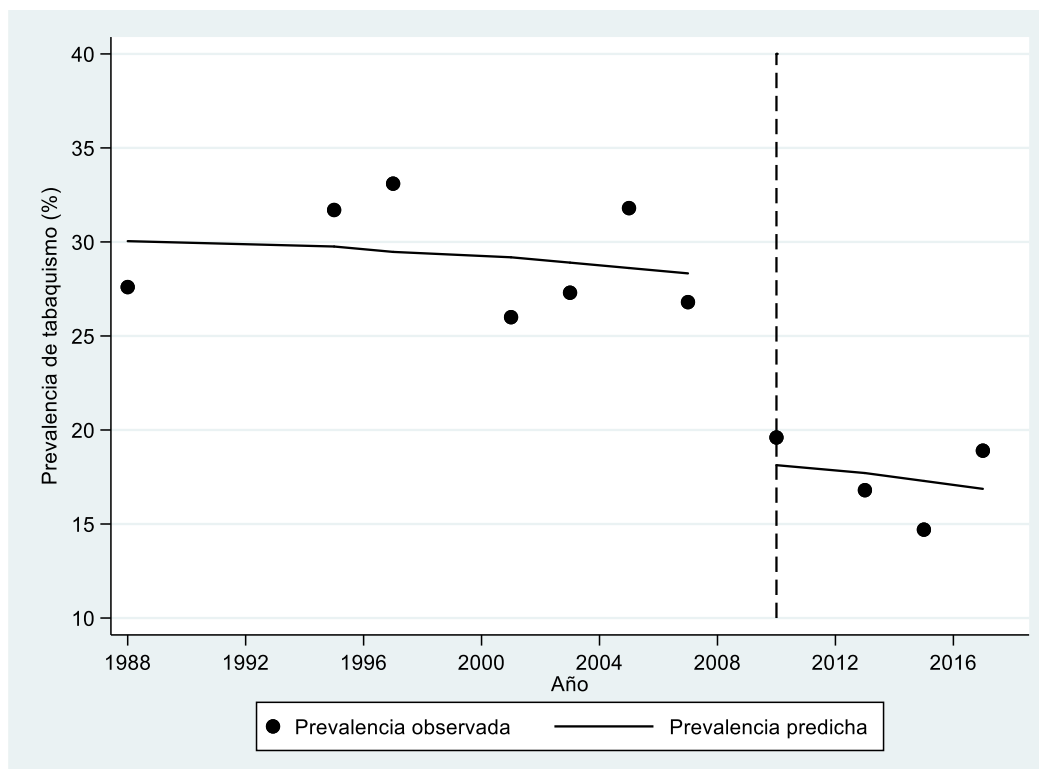
**Figura 4: Tendencia de tabaquismo de vida en área urbana del Perú**

Para el tabaquismo anual, la reducción inmediata de 9.12 puntos porcentuales también es significativa. Si bien la pendiente post-intervención es negativa, esta no difiere significativamente de cero ni de la tendencia pre-intervención. También se muestra una reducción anual no significativa del tabaquismo anual en 1.59 puntos porcentuales después del 2010 (Figura 5 y Tabla 6).



**Figura 5: Tendencia de tabaquismo anual en área urbana del Perú**

Para el tabaquismo actual, la reducción inmediata de 9.91 puntos porcentuales sigue siendo significativa. La pendiente post-intervención no difiere significativamente de la pre-intervención ni de cero. Se observa una reducción anual no significativa del tabaquismo actual en 0.42 puntos porcentuales después del 2010 (Figura 6 y Tabla 6).



**Figura 6: Tendencia de tabaquismo actual en zona urbana del Perú**

**Tabla 6: Modelos de regresión para los análisis de series de tiempo interrumpida simple en tabaquismo de vida, anual y actual**

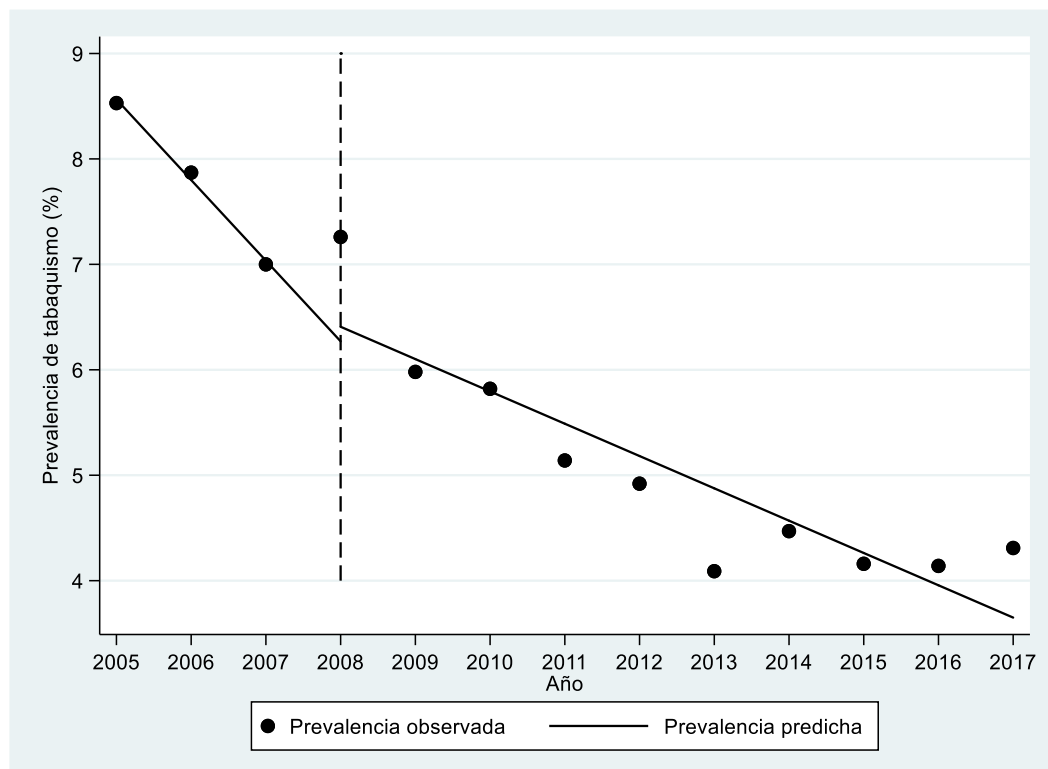
Variables	Prevalencia de vida		Prevalencia anual		Prevalencia actual	
	Coefficientes	Valor de p	Coefficientes	Valor de p	Coefficientes	Valor de p
Tiempo	1.14	0.02	-0.63	0.05	-0.29	0.53
Intervención	-10.09	0.00	-9.12	0.01	-9.91	0.01
Tiempo x Intervención	-2.03	0.04	-0.96	0.30	-0.13	0.88
Intercepto	59.05	0.00	43.70	0.00	30.04	0.00
<b><i>Tendencia lineal post-intervención</i></b>						
Intervenidos	-0.89	0.23	-1.59	0.10	-0.42	0.62

**- En mujeres en edad fértil y gestantes**

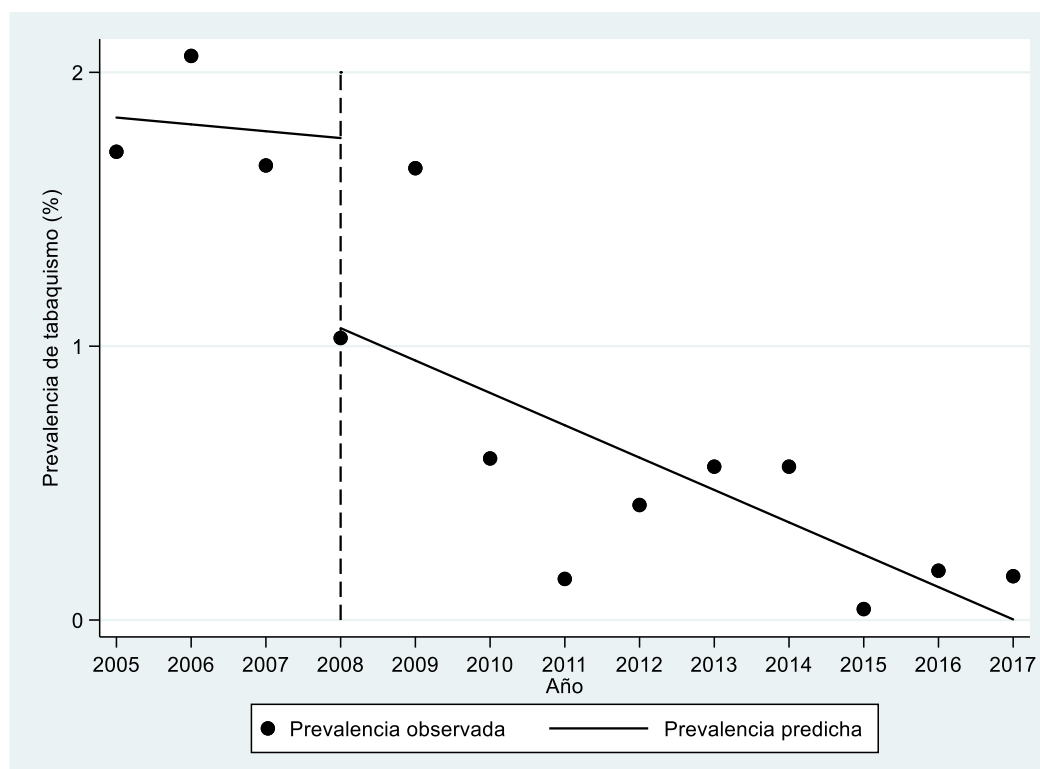
A través de un análisis de serie de tiempo interrumpida, se evaluó la asociación entre la legislación antitabaco y el tabaquismo en mujeres y gestantes. Se observa un ligero incremento inmediato en la prevalencia de tabaquismo en mujeres en el primer año de la promulgación del reglamento de la ley antitabaco del 2008 (Figura

7), mientras que se observa una reducción inmediata en la prevalencia de tabaquismo en gestantes (Figura 8). Para el tabaquismo en mujeres, el incremento inmediato de 0.14 puntos porcentuales no es significativo. La pendiente post-intervención de 0.46 puntos porcentuales es positiva y significativamente mayor que la pendiente pre-intervención. También se observa una reducción anual significativa de la prevalencia de tabaquismo en mujeres de 0.31 puntos porcentuales después de la ley antitabaco del 2008 (Tabla 7).

Para el tabaquismo en gestantes, se observa una reducción inmediata de 0.69 puntos porcentuales no significativa. La pendiente post-intervención negativa no difiere significativamente de la pendiente pre-intervención. Se sigue observando una reducción anual significativa de la prevalencia de tabaquismo en gestantes de 0.12 puntos porcentuales después de la ley antitabaco del 2008 (Tabla 7).



**Figura 7: Tendencia de tabaquismo en mujeres en el Perú**



**Figura 8: Tendencia de tabaquismo en gestantes en el Perú**

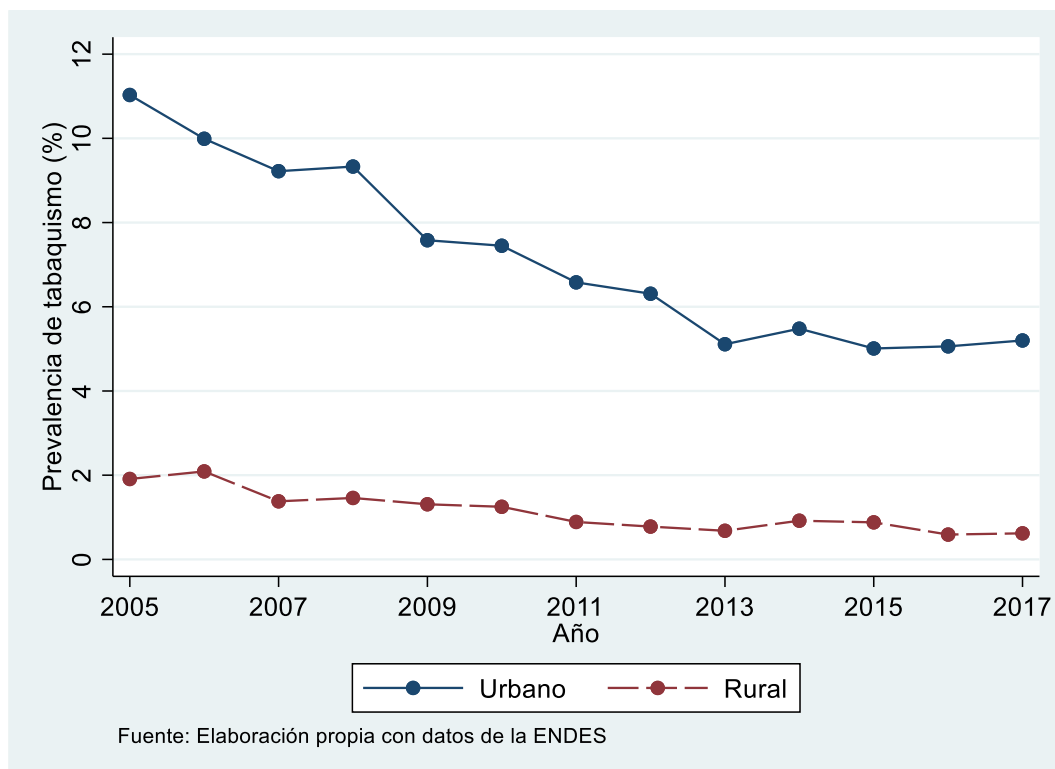
**Tabla 7: Modelos de regresión para los análisis de series de tiempo interrumpida simple**

Variables	Tabaquismo en mujeres		Tabaquismo en gestantes	
	Coefficientes	Valor de p	Coefficientes	Valor de p
Tiempo	-0.77	0.0	-0.03	0.82
Intervención	0.14	0.7	-0.69	0.08
Tiempo x Intervención	0.46	0.0	-0.09	0.43
Intercepto	8.57	0.0	1.84	0.00
<b><i>Tendencia lineal post-intervención</i></b>				
Intervenidos	-0.31	0.00	-0.12	0.01

### **B. Tendencia de las prevalencias de tabaquismo en mujeres y gestantes en el Perú**

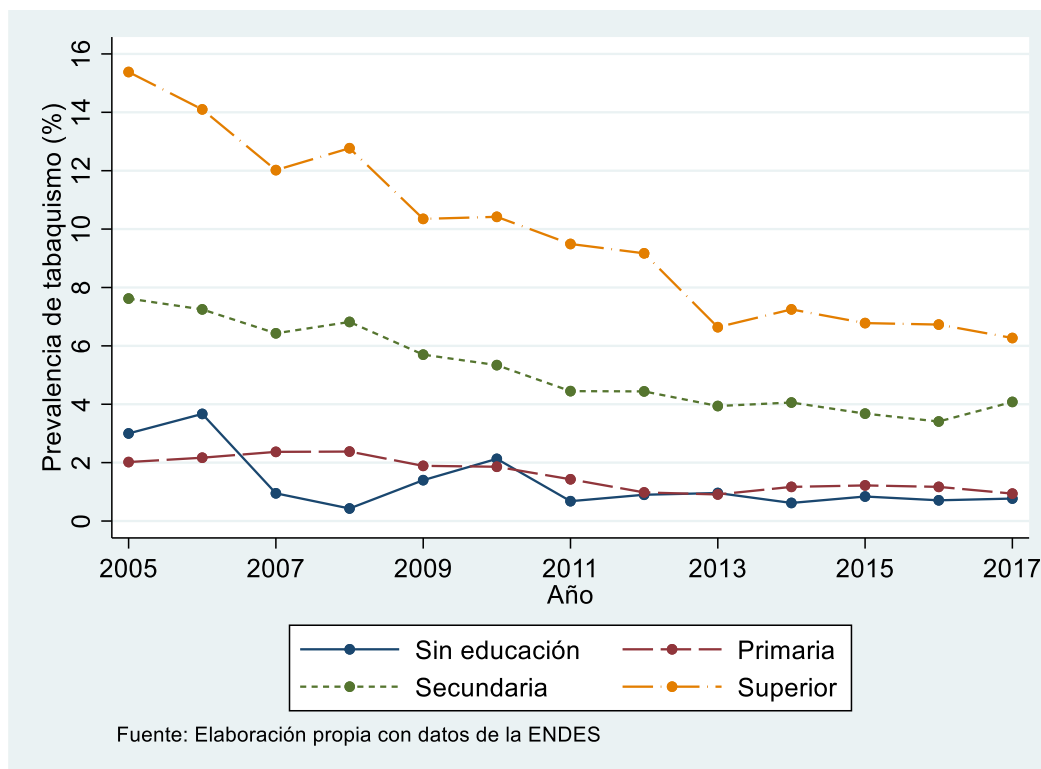
A través de la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES), exploramos la tendencia de consumo de tabaco entre las mujeres y gestantes participantes de la

ENDES para el período 2005-2017. Para medir tabaquismo usamos la pregunta: ¿Actualmente fuma cigarrillos? La Figura 9, nos muestra una reducción importante de tabaquismo en mujeres hasta el 2013 en el área urbana, mientras que en el área rural esta se mantiene estable. Además, se observa prevalencias de tabaquismo en mujeres mayor en zona urbana que en zona rural.



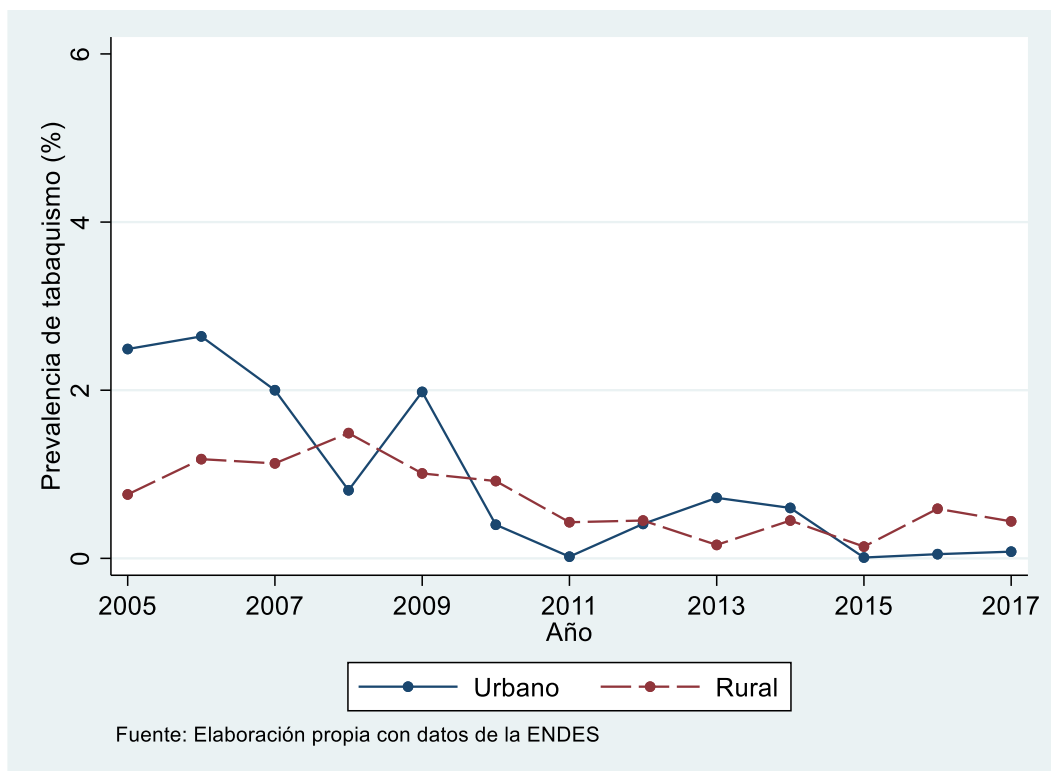
**Figura 9: Tendencia de tabaquismo en mujeres en edad reproductiva en el Perú según área de residencia.**

Cuando evaluamos las tendencias por nivel educativo, observamos una reducción en la prevalencia de tabaquismo en mujeres con educación superior y secundaria. En mujeres sin educación o con educación primaria no se observa esta reducción con tanta claridad, probablemente porque ella presenta prevalencias más bajas. (Figura 10).



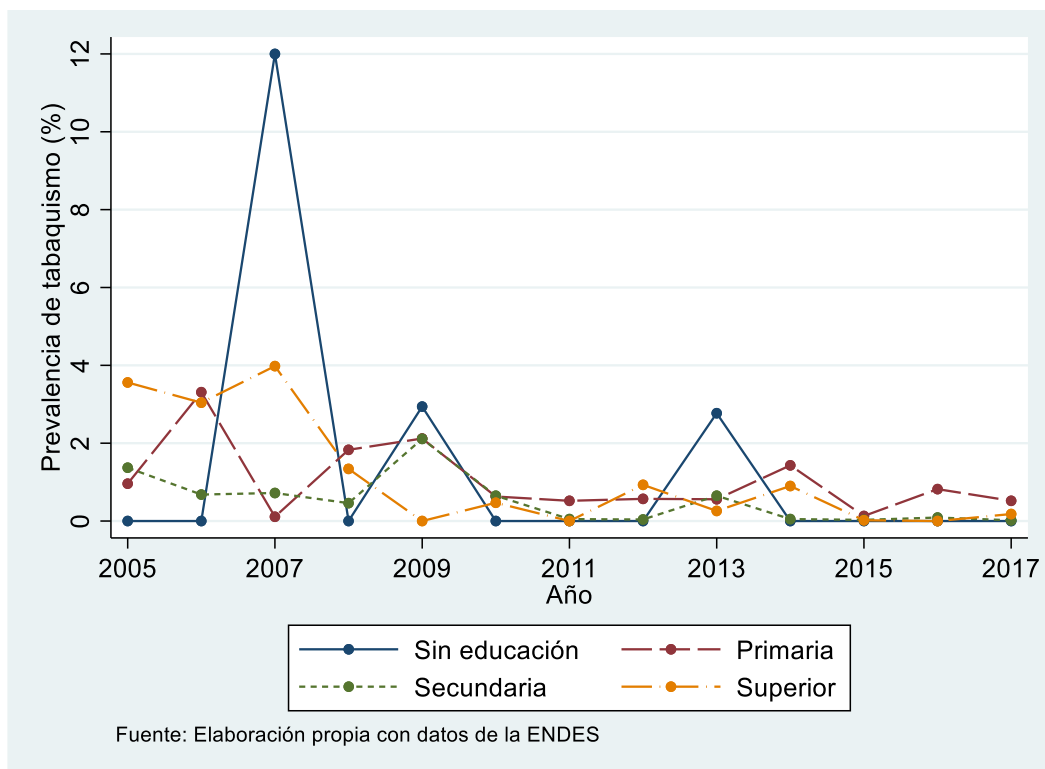
**Figura 10: Tendencia de tabaquismo en mujeres en edad reproductiva en el Perú según nivel educativo**

La Figura 11 y Figura 12, muestran las tendencias de tabaquismo en gestantes. Al basarse en un número más pequeño las tendencias en la prevalencia son más inestables que las presentadas para mujeres en general, por lo que es más difícil observar tendencias. A pesar de esto en el período 2005-2007, se observan mayores prevalencias de tabaquismo en gestantes en zona urbana con respecto a zona rural. A continuación, las prevalencias son semejantes en ambas zonas (Figura 11). Cuando comparamos las tendencias según nivel educativo, se observan tendencias bastantes inestables y muy semejantes en los cuatro niveles de educación. Un punto bastante atípico se observa en la prevalencia de tabaquismo del 2007 (12%) (Figura 12).



**Figura 11: Tendencia de tabaquismo en gestantes en el Perú según área de residencia**

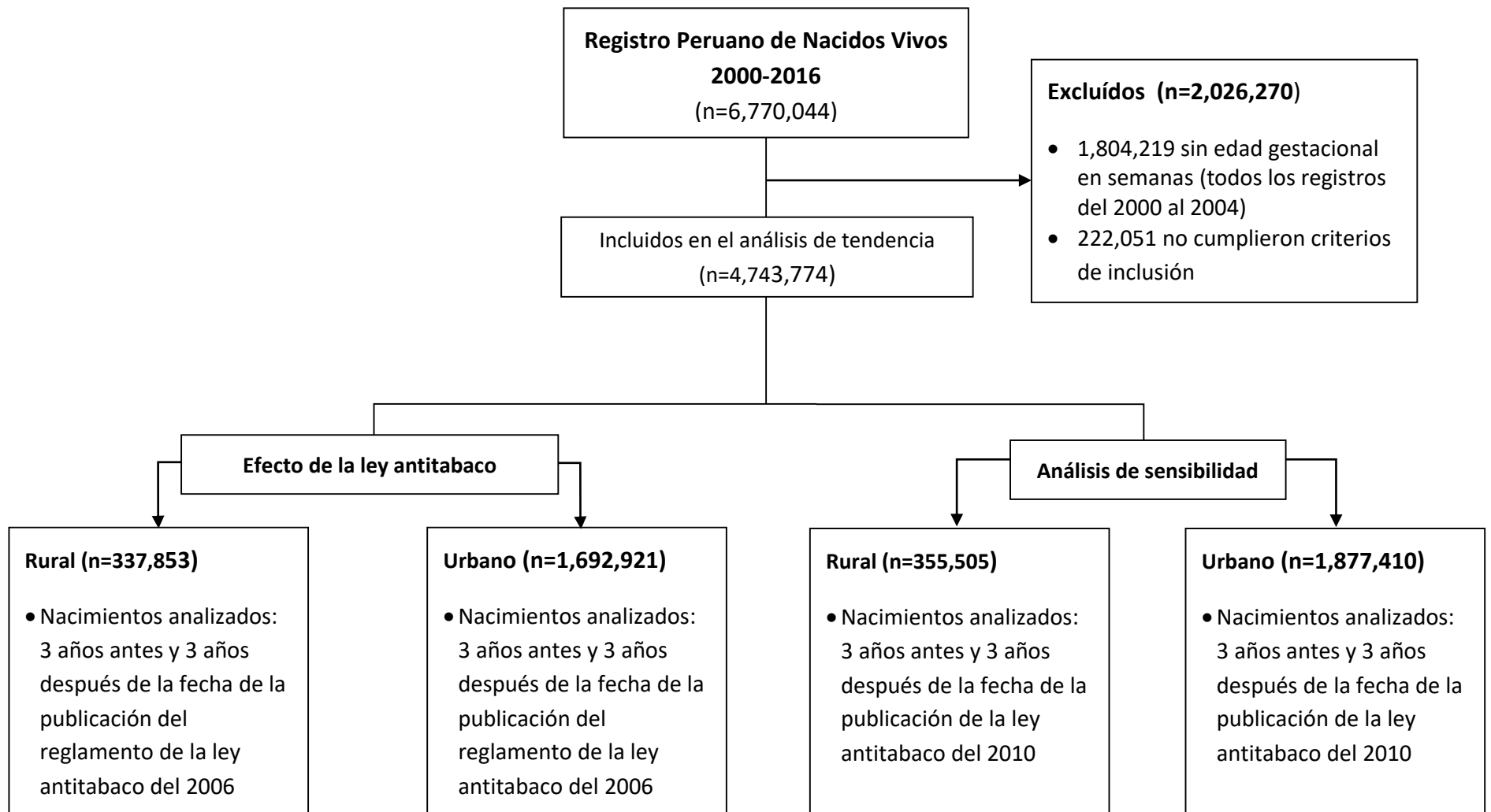




**Figura 12: Tendencia de tabaquismo en gestantes en el Perú según nivel educativo**

### C. Tendencias de peso al nacer según área de residencia

Inicialmente obtuvimos información de 6,770,044 nacimientos registrados en la base de datos para el período 2000 - 2016. Se excluyeron 2,026,270 nacimientos por no cumplir criterio de inclusión y edad gestacional en meses. Finalmente, ingresaron a la primera parte del análisis 4,743,774 nacimientos. La distribución de nacimientos que ingresaron al grupo con política y sin política para evaluar su asociación y para el análisis de sensibilidad se observa en la Figura 13.



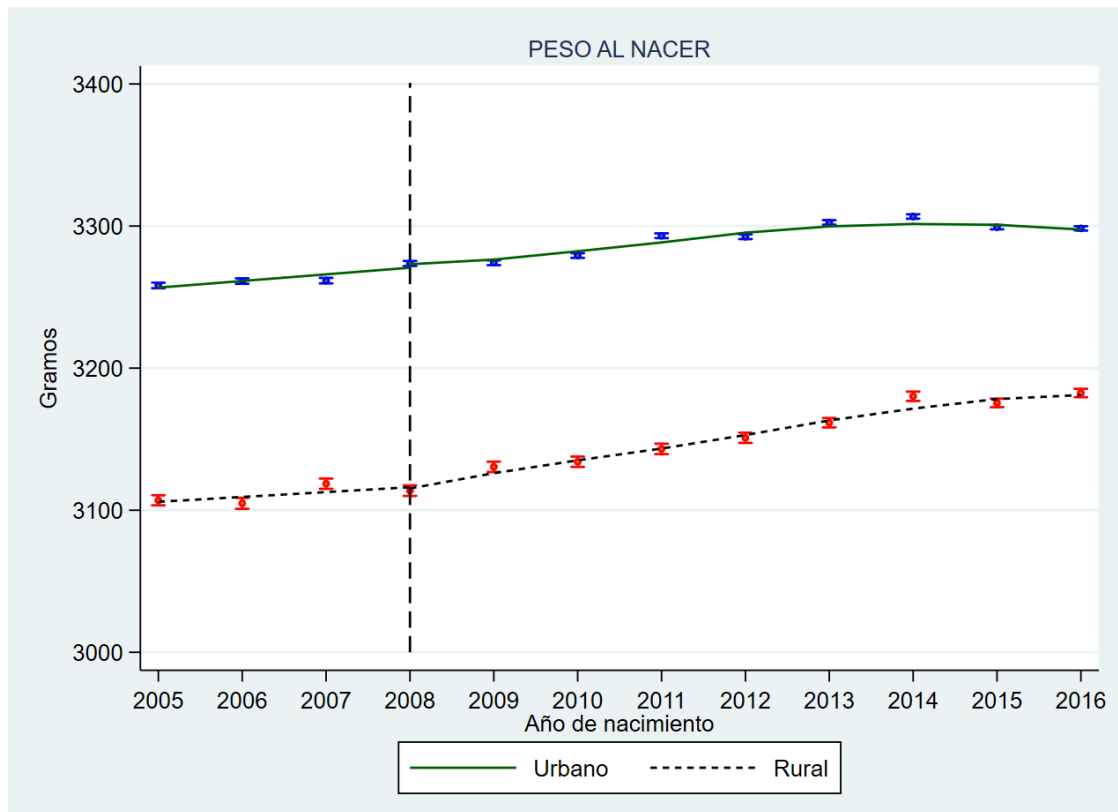
**Figura 13: Diagrama de flujo del número de participantes que ingresaron al análisis.**

La Tabla 8 muestra la distribución del total de nacimientos que ingresaron al estudio por año de nacimiento.

**Tabla 8: Población del estudio.**

<b>Año de nacimiento</b>	<b>Registrados</b>	<b>Ingresaron al análisis</b>
2005	328,591	290,797
2006	324,928	291,826
2007	324,482	292,817
2008	359,140	344,801
2009	396,616	381,844
2010	402,493	389,895
2011	396,839	384,765
2012	414,081	401,675
2013	475,349	462,359
2014	492,008	477,373
2015	529,029	517,333
2016	522,269	508,289
<b>Total</b>	<b>4,965,825</b>	<b>4,743,774</b>

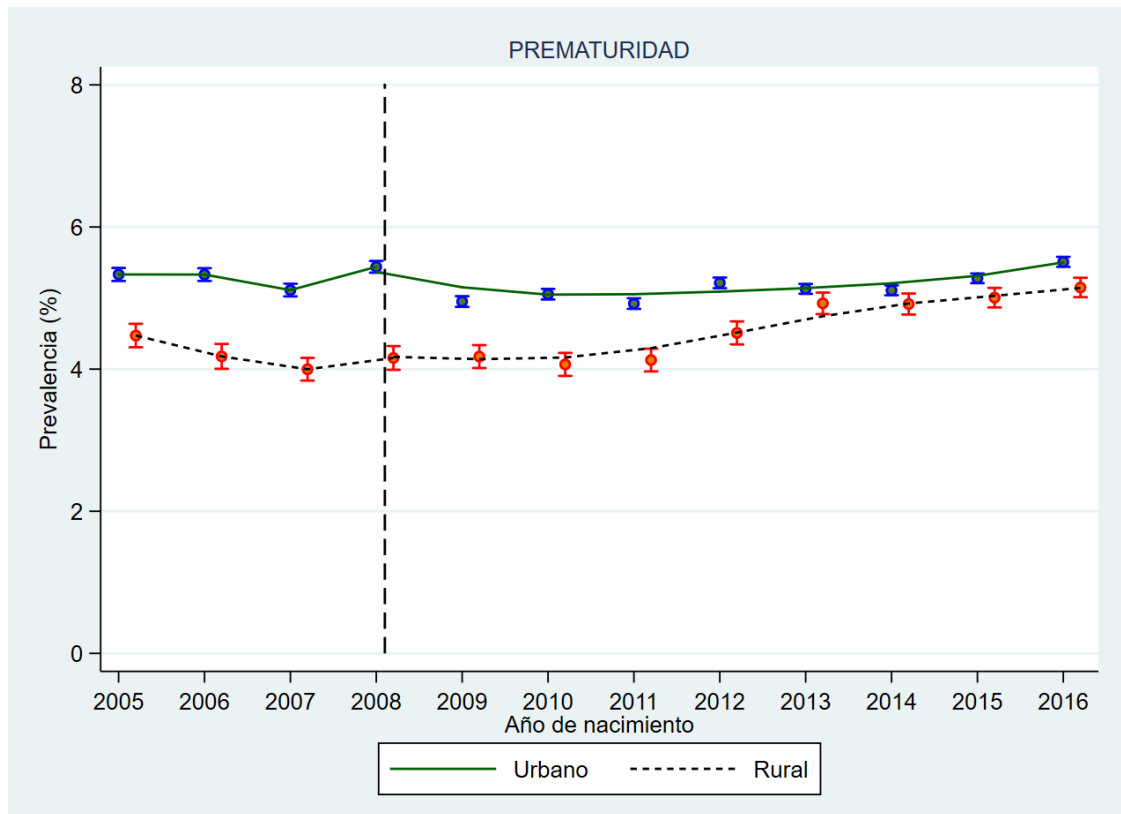
La Figura 14 muestra la tendencia de los pesos al nacer según el área de residencia de la madre del niño para el período 2005-2016. Visualmente, tanto en las zonas rurales como en las urbanas, hay una tendencia ligeramente creciente en el peso al nacer de 2005 a 2016 en ambas áreas.



**Figura 14: Tendencias de pesos al nacer por año y área de residencia**

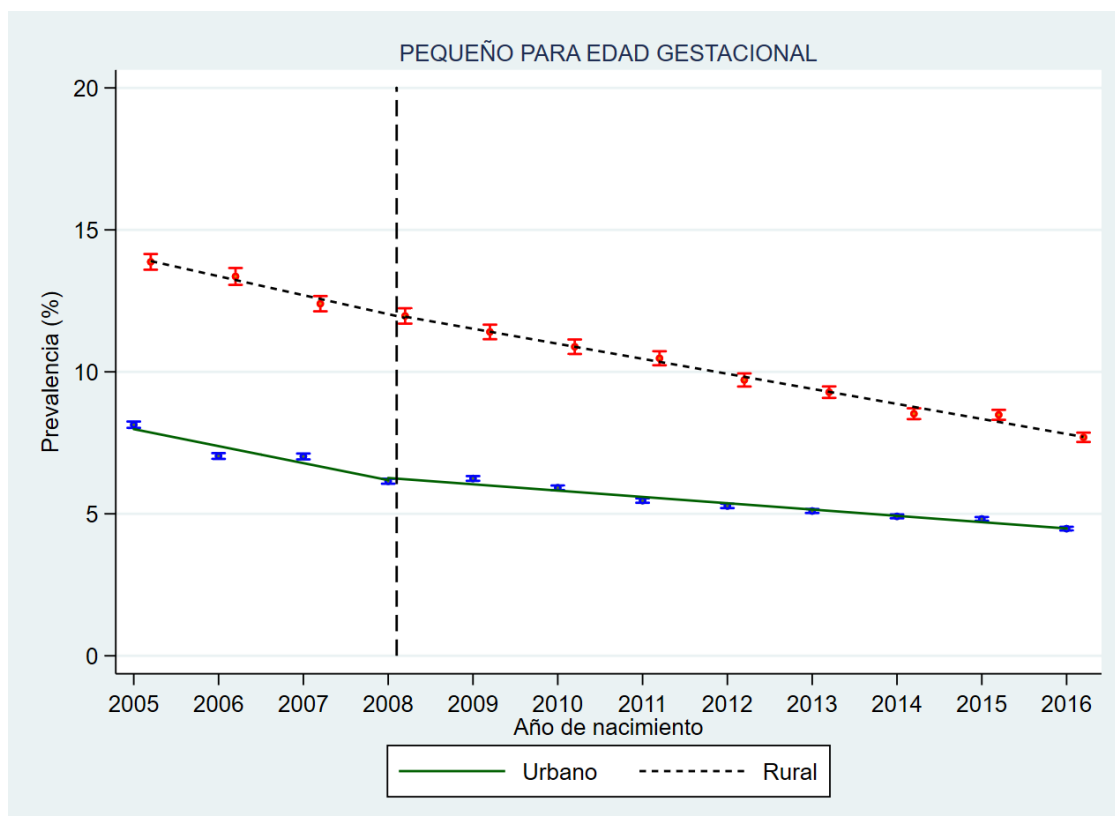
Los puntos representan el peso medio al nacer (g) y las líneas verticales representan intervalos al 95% de confianza para este valor.

La Figura 15 muestra la tendencia en el porcentaje de prematuridad. Hay una tendencia estacionaria aparente antes del 2010. En las zonas rurales, hay una tendencia al alza después del 2010. En el área urbana, hubo una tendencia constante después de 2010 y después de 2014 una tendencia al alza. Se observa una tendencia decreciente para el porcentaje de PEG antes y después del 2010 en ambas áreas (Figura 16).



**Figura 15: Tendencia de la prevalencia de prematuridad por año y área de residencia.**

Los puntos representan proporciones de prematuridad y las líneas verticales representan intervalos de confianza del 95% para la proporción.



**Figura 16: Tendencia de la prevalencia de PEG por año y área de residencia**

Estimaciones basadas en la referencia de INTERGROWTH-21<sup>st</sup>. Los puntos representan proporciones de pequeño para la edad gestacional y las líneas verticales representan intervalos de confianza del 95% para la proporción.

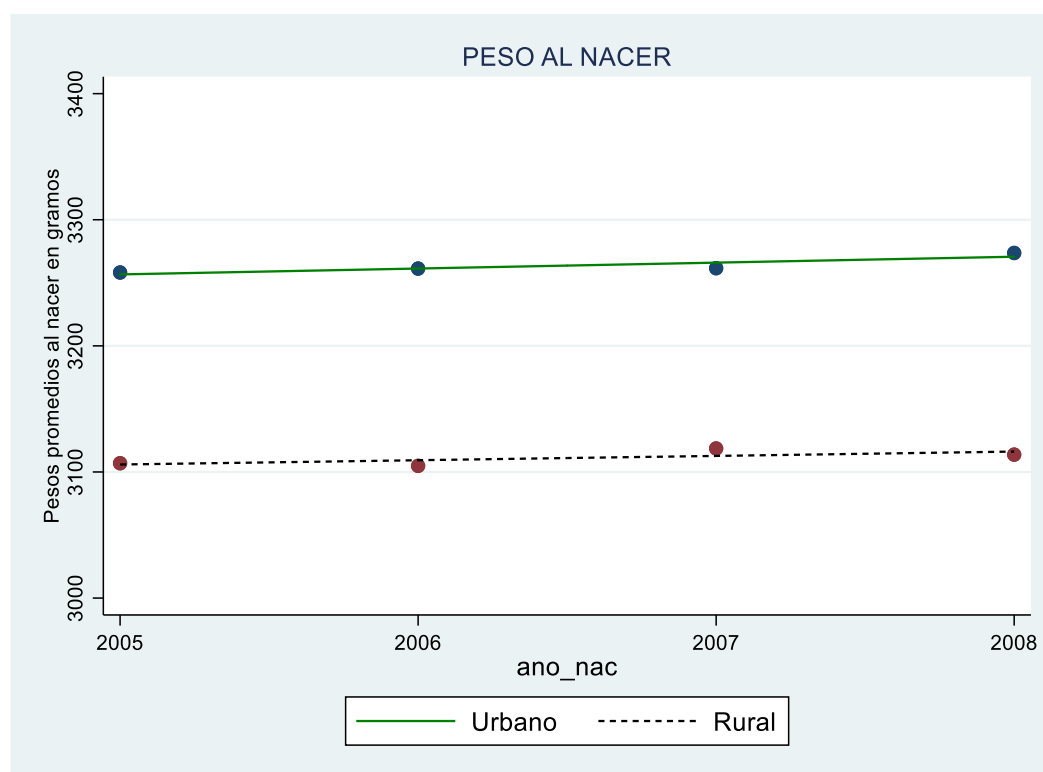
#### D. Tendencias paralelas antes de la política

El modelo de regresión lineal no encontró interacción entre el tiempo y el área de residencia antes de 2008 y 2010, lo que indica tendencias similares para los dos grupos en peso al nacer, prematuridad y PEG, condición requerida para la validez del análisis de diferencias en diferencias (Tabla 9).

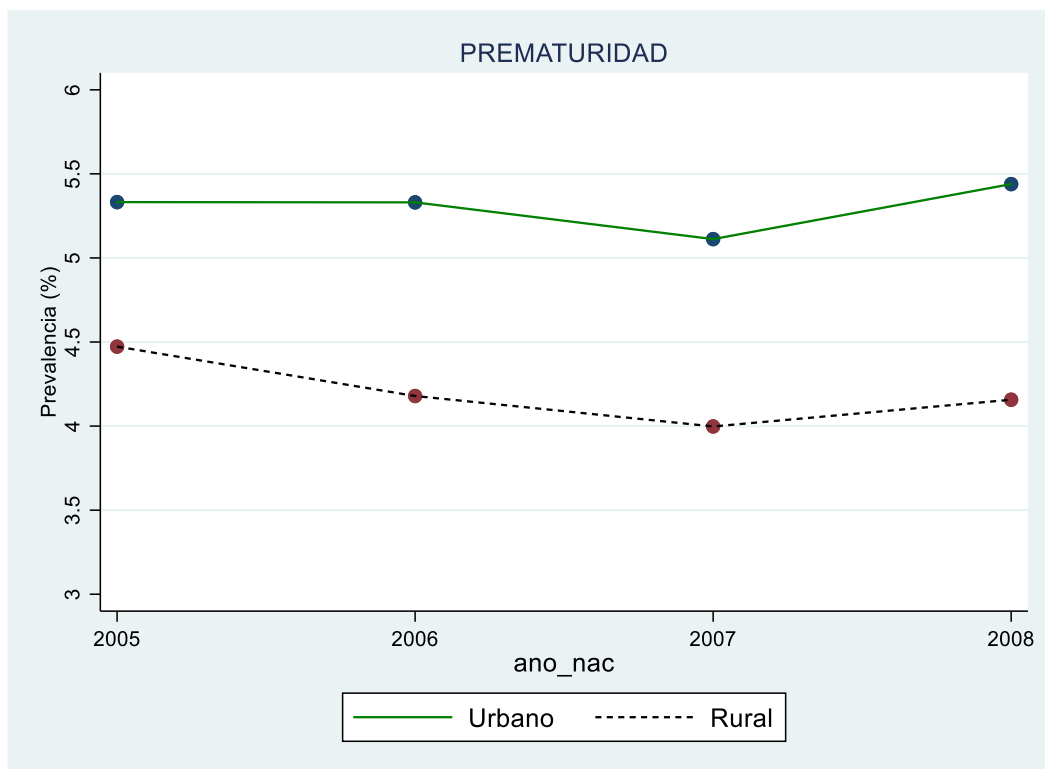
Lo mismo puede verificarse visualmente en la Figura 17, Figura 18 y Figura 19, que muestran las líneas de tendencia de los pesos promedios al nacer, la prevalencia de prematuridad y PEG por año de nacimiento antes de la promulgación de la ley. Las líneas son paralelas antes de la política.

**Tabla 9: Análisis de regresión para evaluar tendencias paralelas**

	Peso al nacer		Prematuridad (x 100)		PEG (x 100)	
	Coef.	Valor de p	Coef.	Valor de p	Coef.	Valor de p
<b>Política 2008</b>						
Urbano	159.07	0.00	0.80	0.01	-6.13	0.00
Tiempo	5.91	0.00	-0.23	0.01	-0.70	0.00
Tiempo x urbano	-4.28	0.12	0.12	0.33	0.15	0.36
Constante	3098.21	0.00	4.69	0.00	14.62	0.00
<b>Política 2010</b>						
Urbano	148.40	0.00	1.39	0.00	-5.71	0.00
Tiempo	5.89	0.01	0.08	0.23	-0.51	0.00
Tiempo x urbano	0.32	0.91	-0.17	0.09	0.12	0.42
Constante	3109.00	0.00	3.94	0.00	12.96	0.00

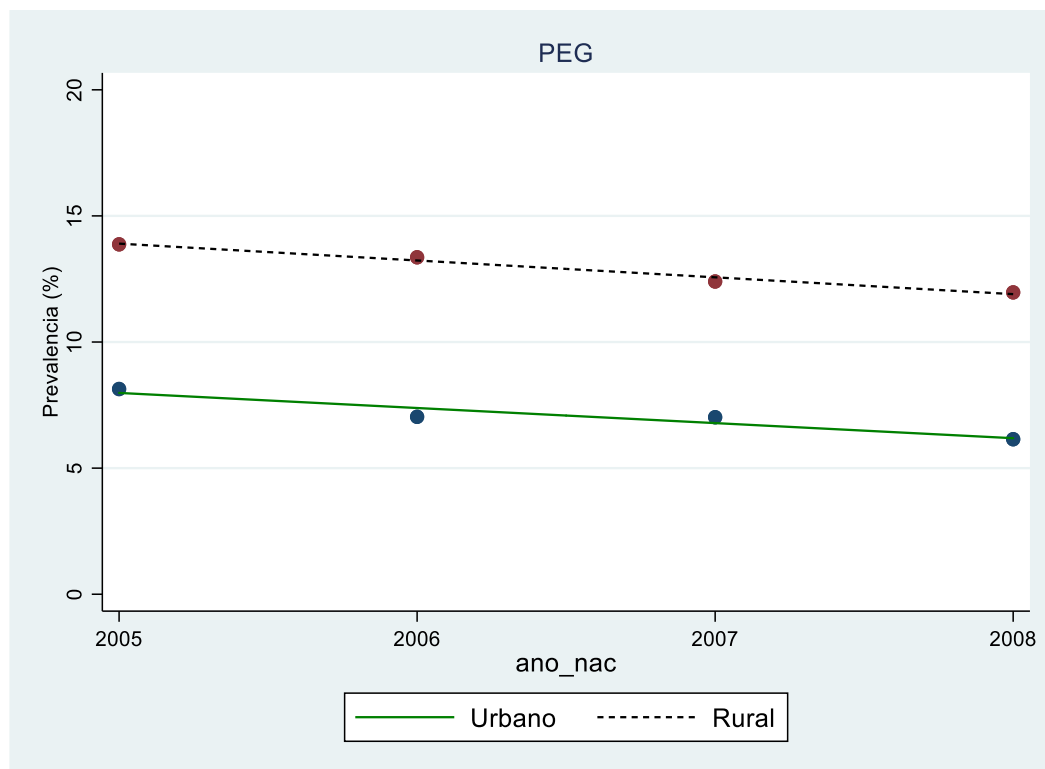


**Figura 17: Tendencia de los promedios de pesos al nacer antes de la fecha de la legislación antitabaco promulgada en el 2008**



**Figura 18: Tendencia de la prevalencia de prematuridad antes de la fecha de la legislación antitabaco promulgada en el 2008**



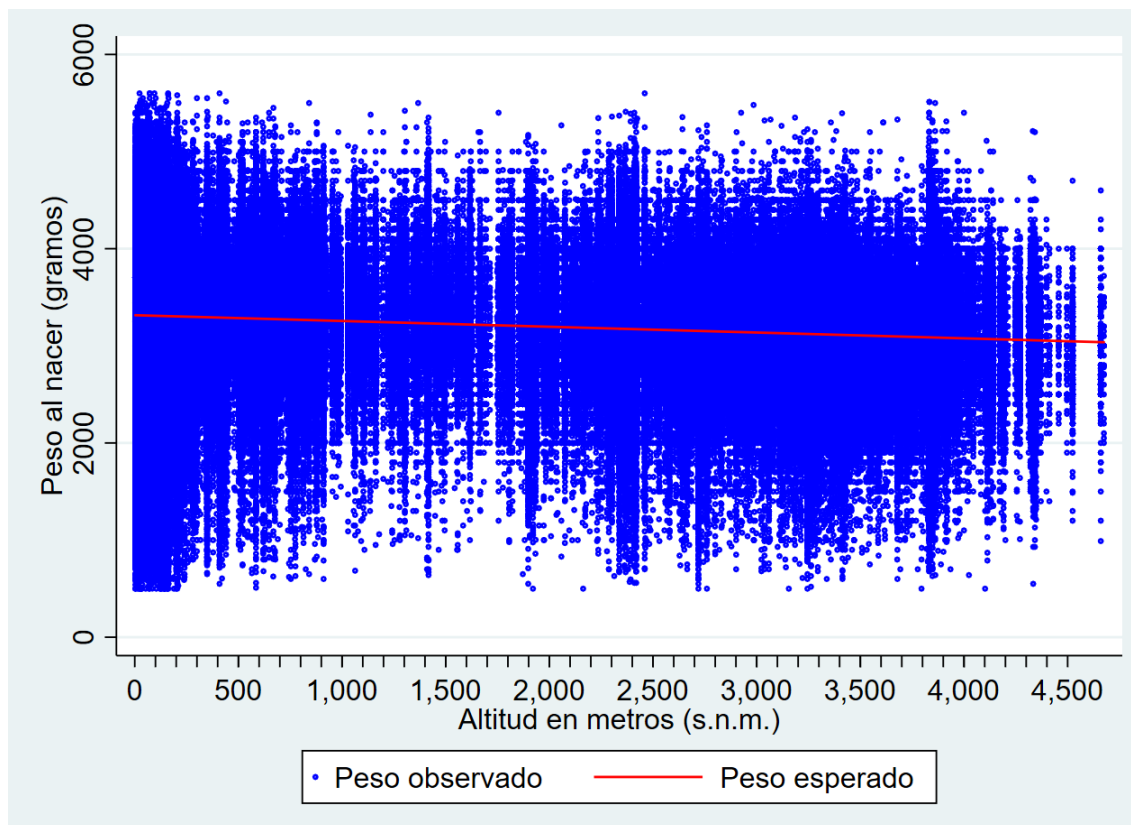


**Figura 19: Tendencia de la prevalencia de PEG antes de la fecha de la legislación antitabaco promulgada en el 2008**

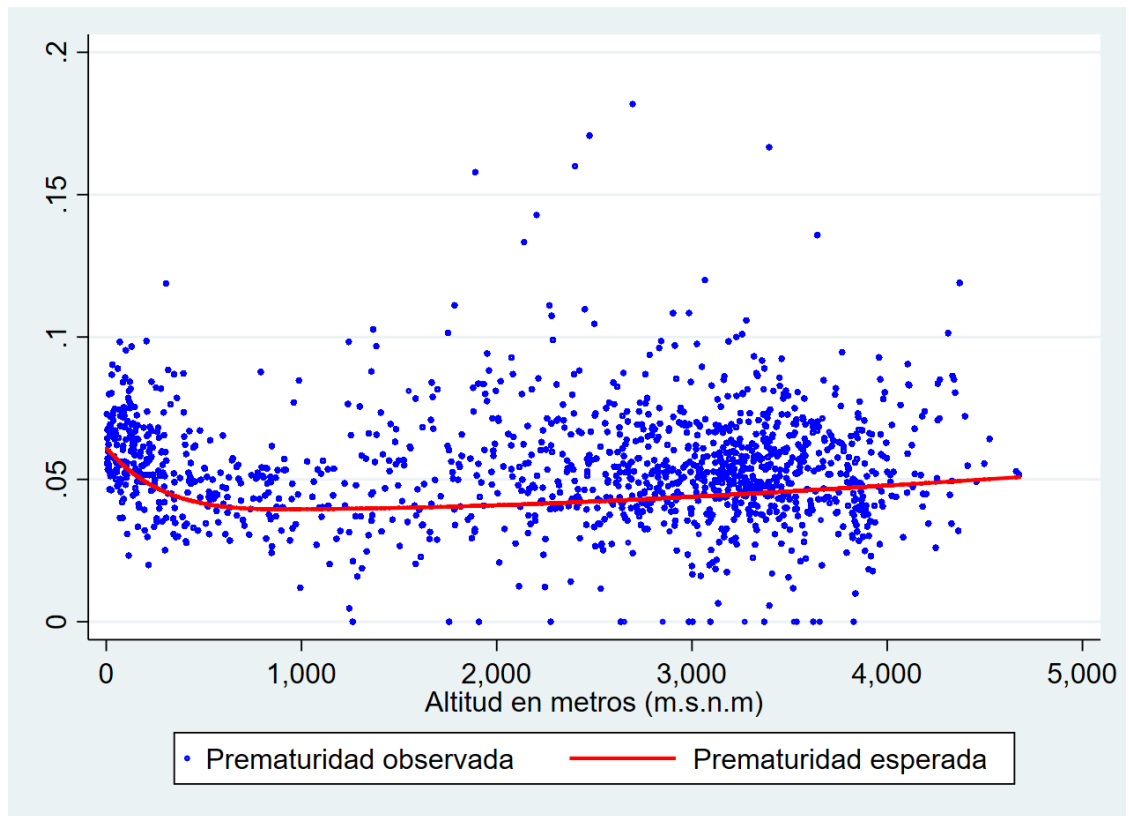
### **E. Relación entre altitud del distrito de residencia y los resultados al nacer**

Debido a que se desconocía la relación entre la altitud del distrito de residencia y los resultados al nacer evaluados, se crearon variables splines con término cúbico, los cuales fueron relacionados con peso al nacer, prevalencias de prematuridad y PEG.

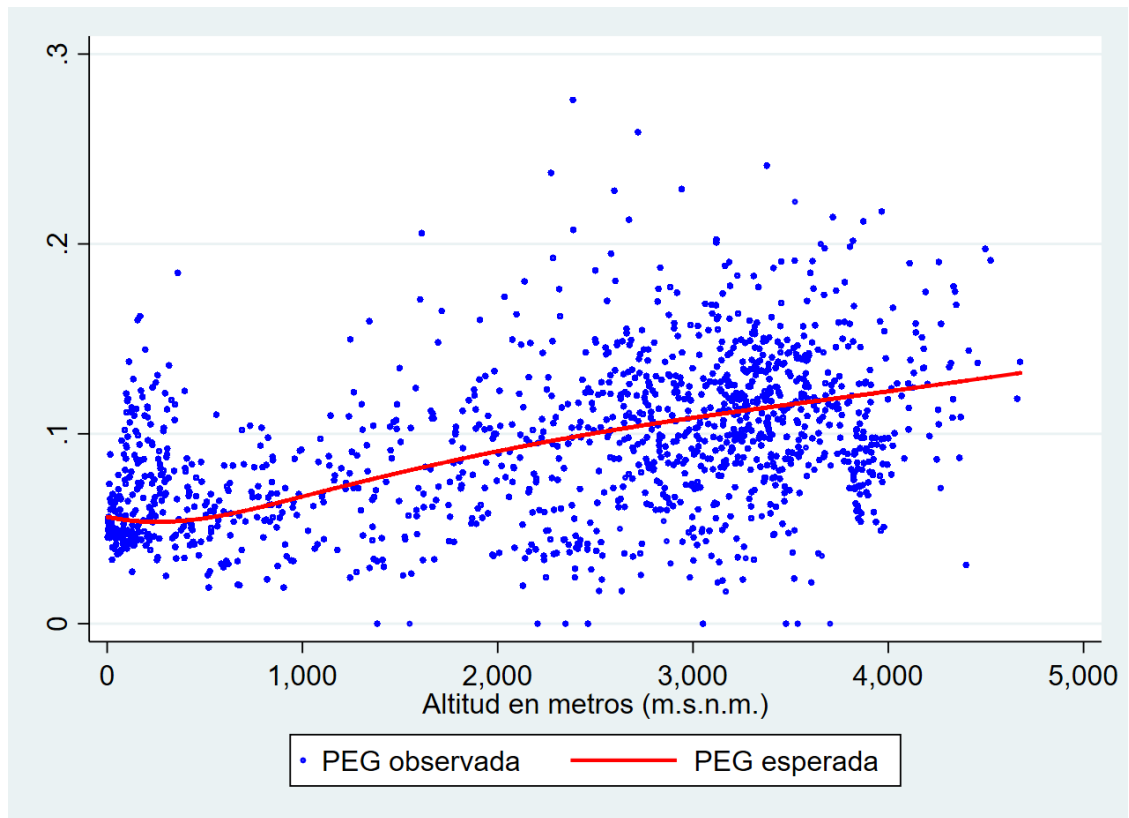
Los gráficos nos muestran la relación entre los resultados de salud y altitud, los cuales nos permitieron determinar: 1) para peso al nacer altitud ingresaría en el modelo múltiple a través de una relación lineal (Figura 20), 2) para la frecuencia de prematuridad, el modelo múltiple consideraría una relación lineal y cuadrática (Figura 21) y 3) para la frecuencia de PEG, una relación lineal sería considerado en el modelo múltiple (Figura 22).



**Figura 20: Relación ajustada entre pesos al nacer y altitud del distrito de residencia**



**Figura 21: Relación ajustada entre prematuridad y altitud del distrito de residencia**



**Figura 22: Relación ajustada entre proporción de PEG y altitud del distrito de residencia.**

## **F. Asociación entre la legislación antitabaco y pesos al nacer**

Después de excluir los nacimientos ocurridos antes de 2005 y después de 2013, quedaron 2,730,784 nacimientos para la esta parte del análisis. El peso promedio al nacer y la prevalencia de prematuridad fueron menores en las áreas rurales en comparación con las urbanas, mientras que el porcentaje de PEG en las áreas rurales fue mayor que en las urbanas (Tabla 10). Entre las características del niño, se observaron distribuciones muy similares en el sexo del recién nacido tanto en el área urbana como rural. En el área rural se observa edad gestacional promedio mayor al observado que en el área urbana, hubo un mayor porcentaje de partos asistidos por profesionales de la salud en las zonas urbanas, así como un mayor porcentaje de partos institucionales. En cuanto a las características maternas, se observó edad materna promedio mayor en el área urbana, además se observó un mayor nivel de educación en las zonas urbanas; asimismo, distribuciones similares de estado civil de la madre en ambas áreas. Los niveles de pobreza y la altitud fueron mayores en las zonas rurales.

**Tabla 10: Características de los nacimientos en Perú, julio 2005-abril 2013.**

	<b>Urbano</b> (N=2,282,710) n (%)	<b>Rural</b> (N=448,074) n (%)
<b>Resultados</b>		
Peso al nacer, media (DE)	3278 (485)	3129 (450)
Prematuridad	117,707 (5.16)	18,887 (4.22)
Pequeño para la edad gestacional	139,691 (6.12)	51,130 (11.41)
<b>Características del niño</b>		
Sexo		
Masculino	1,169,512 (51.23)	228,565 (51.01)
Femenino	1,113,198 (48.77)	219,509 (48.99)
Edad gestacional, media (DE)	38.91 (1.54)	39.00 (1.41)
Persona que asistió al parto		
Profesional en salud	2,185,758 (95.76)	342,855 (76.52)
Técnico en salud	12,842 (0.56)	26,859 (5.99)
Promotor de salud	3,112 (0.14)	3,547 (0.79)
Partera/comadrona	42,572 (1.86)	33,472 (7.47)
Otra persona	38,426 (1.68)	41,341 (9.23)
Lugar de nacimiento		
Institucional	2,146,236 (94.02)	333,843 (74.51)
Año de nacimiento		
2005	104,227 (4.57)	26,800 (5.98)
2006	240,718 (10.55)	50,317 (11.23)
2007	234,062 (10.25)	57,718 (12.88)
2008	288,788 (12.65)	54,909 (12.25)
2009	321,944 (14.10)	59,082 (13.19)
2010	332,670 (14.57)	57,225 (12.77)
2011	325,524 (14.26)	59,241 (13.22)
2012	335,613 (14.70)	62,616 (13.97)
2013	99,164 (4.34)	20,166 (4.50)

**Tabla 10. Características de los nacimientos en Perú, julio 2005 - abril 2013  
(Continuación)**

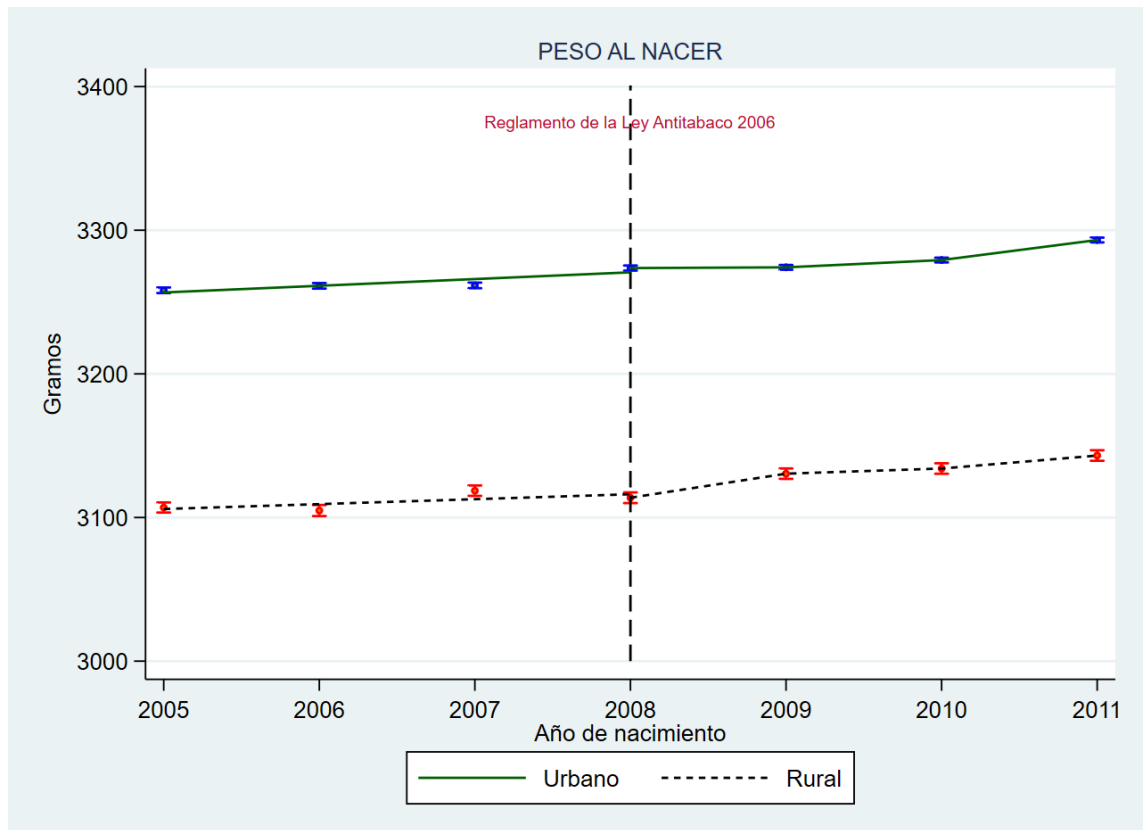
	<b>Urbano</b> <b>(N=2,282,710)</b> <b>n (%)</b>	<b>Rural</b> <b>(N=448,074)</b> <b>n (%)</b>
<b><i>Características de la madre</i></b>		
Edad materna, media (DE)	27.09 (6.65)	26.51 (7.19)
Nivel de educación		
Sin educación	44,464 (1.95)	51,693 (11.54)
Primaria	363,808 (15.94)	209,892 (46.84)
Secundaria	1,179,484 (51.67)	160,862 (35.90)
Superior no universitario	392,542 (17.19)	19,034 (4.25)
Superior universitario	302,412 (13.25)	6,593 (1.47)
Estado civil		
Conviviente	1,467,756 (64.30)	308,493 (68.85)
Casada	567,735 (24.87)	105,532 (23.55)
Anteriormente unida	10,613 (0.46)	3,225 (0.72)
Soltera	236,606 (10.37)	30,824 (6.88)
Número de embarazos, media (DE)	2.34 (1.53)	3.07 (2.23)
<b><i>Características del distrito de residencia de la madre</i></b>		
Pobreza (quintiles)		
Más ricos	600,176 (26.29)	8,619 (1.92)
Ricos	517,099 (22.65)	9,821 (2.19)
Medio	540,514 (23.68)	17,095 (3.82)
Pobres	435,868 (19.10)	81,230 (18.13)
Más pobres	189,053 (8.28)	331,309 (73.94)
Altitud, media (DE)	900 (1302)	2304 (1345)

DE=desviación estándar

Para evaluar la asociación entre la legislación antitabaco aprobado en el Perú en el 2008 con el peso al nacer y edad gestacional, analizamos un total 2,030,774 nacimientos desde el 2005 hasta el 2011.

La Figura 23 muestra el área de análisis de la asociación entre la legislación antitabaco del 2008 sobre el peso al nacer, observamos en esta figura tendencias muy similares tanto en área rural como urbana. La Tabla 11 muestra la asociación entre la implementación de la legislación antitabaco en el 2008 y el peso al nacer. Luego de ajustar por edad, nivel de educación, estado civil y paridad de la madre, año de nacimiento del recién nacido, sexo, lugar del parto, personal que atendió el parto, área de residencia, pobreza en quintiles y altitud del distrito de residencia, la implementación de la ley se asoció con una reducción no significativa en el peso al nacer de 2.62 gramos (IC 95%: -6.10, 0.85).





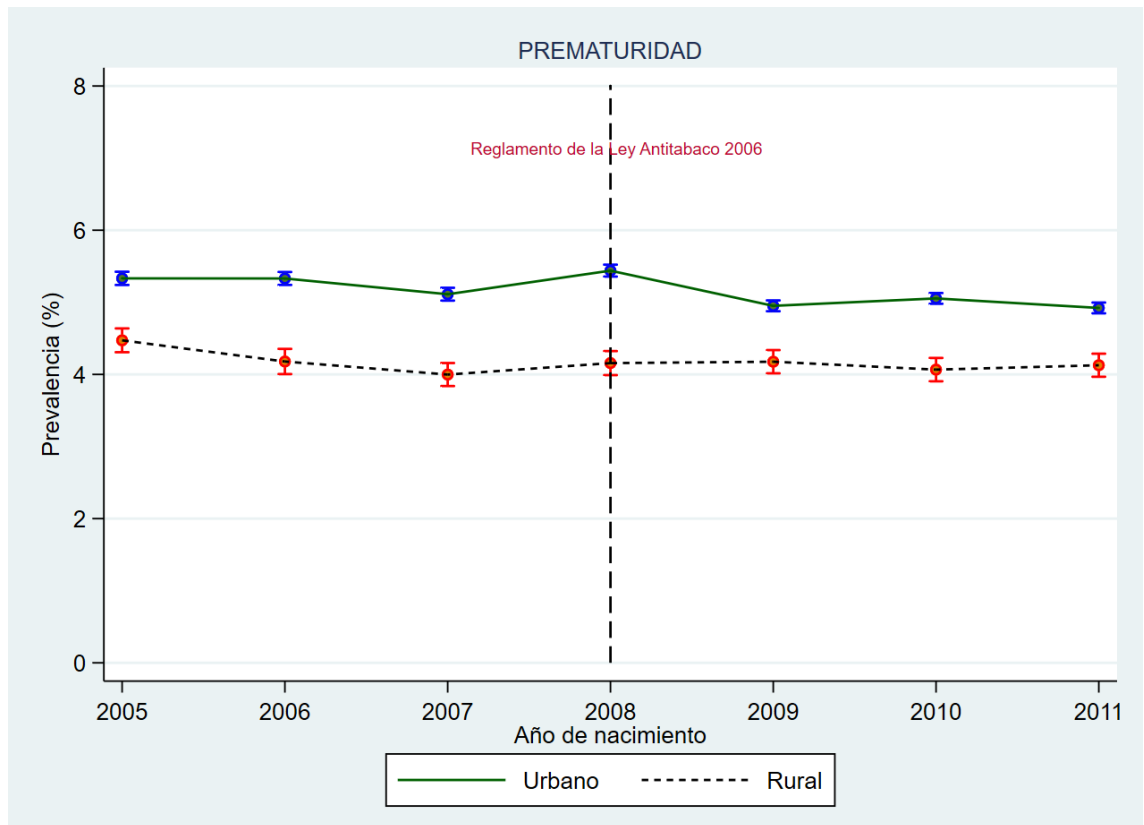
**Figura 23: Área de análisis de la asociación entre la legislación antitabaco del 2008 sobre el peso al nacer**

**Tabla 11: Modelo lineal de efectos mixtos para peso al nacer**

<b>VARIABLES</b>	<b>Coef.</b>	<b>valor-p</b>
Ley	13.72	0.00
Urbano	5.78	0.29
Urbano x Ley	-2.62	0.14
Masculino	93.06	0.00
<i>Lugar de nacimiento</i>		
Hospital	Ref	
Centro de salud	26.86	0.00
Puesto de salud	28.78	0.00
Consultorio	91.98	0.00
Domicilio	42.07	0.00
Otro	38.15	0.00
<i>Persona que asistió en el parto</i>		
Profesional de salud	Ref	
Técnico de salud	-21.69	0.00
Promotor de salud	-57.41	0.00
Partera/comadrona	-32.95	0.00
Otra persona	-107.67	0.00
<i>Año de nacimiento</i>		
2005	Ref	
2006	-4.99	0.00
2007	3.23	0.04
2008	-2.43	0.15
2009	-4.63	0.03
2010	-0.34	0.87
2011	2.19	0.34
Edad materna	33.74	0.00
Edad materna (al cuadrado)	-0.56	0.00
<i>Grado de instrucción</i>		
Sin nivel de educación	Ref	
Primaria	59.31	0.00
Secundaria	90.03	0.00
Superior no universitaria	95.50	0.00
Superior universitaria	85.68	0.00
<i>Estado civil</i>		

Conviviente	Ref	
Casada	4.32	0.00
Anteriormente unida	-31.99	0.00
Soltera	-49.80	0.00
<i>Número de embarazos</i>	21.13	0.00
<i>Pobreza (en quintiles)</i>		
Más ricos	Ref	
Ricos	-17.64	0.11
Medios	-24.44	0.03
Pobres	-69.30	0.00
Más pobres	-108.25	0.00
Altura del distrito de residencia	-0.05	0.00
Constante	2685.57	0.00
<hr/>		
/sigma_u	82.01	
/sigma_e	459.80	
Rho	0.03	
<hr/>		

La Figura 24 y Figura 25, muestran las zonas de análisis entre la legislación antitabaco, proporción de prematuros y PEG respectivamente. Con respecto a prematuridad, la figura nos muestra una reducción luego del 2008 en área urbana, mientras que en área rural se observa una tendencia constante; mientras que para recién nacidos PEG, se observa en ambas áreas tendencia decreciente. Las Tablas 12 y 13 presentan los modelos logísticos de efectos mixtos para prematuridad y PEG. Se observa una reducción modesta y significativa en la tasa de PEG (14 casos por 10,000 nacidos vivos, IC 95%: 0.40, 28), y también una reducción modesta pero significativa en la tasa de prematuridad (30 casos por 10,000 nacimientos vivos, IC 95%: 19, 42).



**Figura 24: Área de análisis de la asociación entre la legislación antitabaco del 2008 y el porcentaje de prematuridad**

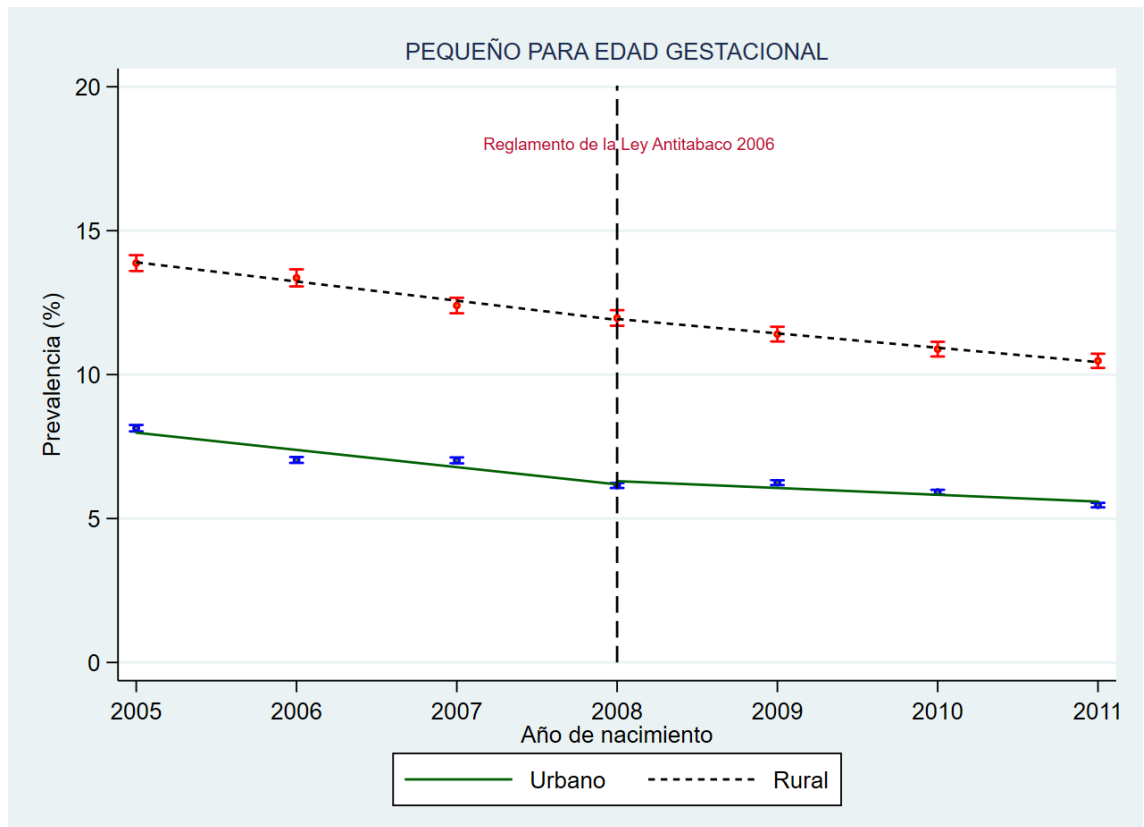
**Tabla 12: Modelo logístico de efectos mixtos para prematuridad**

<b>Variab</b> les	<b>Coef.</b>	<b>valor-p</b>
Ley	-0.07	0.00
Urbano	0.01	0.79
Masculino	0.11	0.00
<i>Lugar de nacimiento</i>		
Hospital	Ref.	
Centro de salud	-1.24	0.00
Puesto de salud	-0.96	0.00
Consultorio	-1.05	0.00
Domicilio	-0.64	0.00
Otro	-0.55	0.00
<i>Persona que asistió en el parto</i>		
Profesional de salud	Ref.	
Técnico de salud	0.16	0.00
Promotor de salud	0.37	0.00
Partera/comadrona	0.07	0.02
Otra persona	0.35	0.00
<i>Año de nacimiento</i>		
2005	Ref.	
2006	-0.08	0.00
2007	-0.10	0.00
2008	-0.03	0.03
2009	-0.10	0.00
2010	-0.10	0.00
2011	-0.10	0.00
Edad materna	-0.12	0.00
Edad materna (al cuadrado)	0.00	0.00
<i>Grado de instrucción</i>		
Sin nivel de educación	Ref.	
Primaria	-0.02	0.28
Secundaria	-0.05	0.02
Superior no universitaria	-0.01	0.52
Superior universitaria	0.09	0.00
<i>Estado civil</i>		
Conviviente	Ref.	
Casada	0.03	0.00
Anteriormente unida	0.20	0.00
Soltera	0.31	0.00
<i>Número de embarazos</i>	0.02	0.00

*Pobreza (en quintiles)*

Más ricos	Ref.	
Ricos	0.11	0.06
Medios	0.10	0.09
Pobres	0.24	0.00
Más pobres	0.30	0.00
Altura del distrito de residencia	0.00	0.02
Altura del distrito de residencia (cuadrado)	0.00	0.00
Constante	-1.37	0.00

Efecto marginal sobre covariables	-0.00304	0.00
-----------------------------------	----------	------



**Figura 25: Área de análisis de la asociación entre la legislación antitabaco del 2008 y recién nacidos PEG**

**Tabla 13: Modelo logístico de efectos mixtos para PEG**

<b>Variab</b> les	<b>Coef.</b>	<b>valor-p</b>
Ley	-0.02	0.04
Urbano	-0.05	0.10
Masculino	0.09	0.00
<i>Lugar de nacimiento</i>		
Hospital	Ref.	
Centro de salud	-0.12	0.00
Puesto de salud	-0.18	0.00
Consultorio	-0.21	0.00
Domicilio	-0.19	0.00
Otro	-0.14	0.00
<i>Persona que asistió en el parto</i>		
Profesional de salud	Ref.	
Técnico de salud	0.06	0.01
Promotor de salud	0.29	0.00
Partera/comadrona	0.39	0.00
Otra persona	0.43	0.00
<i>Año de nacimiento</i>		
2005	Ref.	
2006	-0.06	0.00
2007	-0.13	0.00
2008	-0.18	0.00
2009	-0.18	0.00
2010	-0.24	0.00
2011	-0.28	0.00
Edad materna	-0.12	0.00
Edad materna (al cuadrado)	0.00	0.00
<i>Grado de instrucción</i>		
Sin nivel	Ref.	
Primaria	-0.24	0.00
Secundaria	-0.41	0.00
Superior no universitaria	-0.55	0.00
Superior universitaria	-0.64	0.00
<i>Estado civil</i>		
Conviviente	Ref.	
Casada	-0.07	0.00
Anteriormente unida	0.08	0.02
Soltera	0.17	0.00
<i>Número de embarazos</i>	-0.09	0.00



<i>Pobreza (en quintiles)</i>		
Más ricos	Ref.	
Ricos	0.10	0.08
Medios	0.15	0.01
Pobres	0.34	0.00
Más pobres	0.48	0.00
Altura del distrito de residencia	0.00	0.00
Constante	-0.63	0.00
<hr/>		
Efecto marginal sobre covariables	-0.00143	0.04

En resumen, la Tabla 14 muestra las asociaciones crudas y ajustadas entre la legislación antitabaco promulgada en el 2008 sobre peso al nacer, prematuridad y PEG. Sobre peso al nacer, observamos una asociación cruda de la legislación del 2008 que tuvo una reducción significativa de 4.00 gramos (IC 95%: -7.51, -0.49), pero cuando ajustamos los datos con las covariables de interés la asociación tuvo una reducción no significativa de 2.62 gramos (IC 95%: -6.10, 0.85). Con respecto a prematuridad, observamos una asociación cruda que tuvo una reducción significativa de la proporción de prematuros en 29 casos por 10,000 nacidos vivos (IC 95%: 23, 35), y cuando ajustamos por las otras covariables, seguimos observando una reducción significativa en 30 casos por 10,000 nacidos vivos (IC 95%: 19, 42). Finalmente, cuando analizamos recién nacidos PEG, encontramos una asociación cruda que tuvo una reducción significativa de la proporción de PEG en 108 casos por 10,000 nacidos vivos (IC 95%: 98, 118), y cuando ajustamos por las otras covariables, seguimos observando una reducción significativa en la proporción de PEG asociada a la legislación antitabaco en 14 casos por 10,000 nacidos vivos (IC 95%: 0.00, 28).

**Tabla 14: Diferencias estimadas de la ley antitabaco del 2008 sobre el recién nacido.**

<b>Variable</b>	<b>Diferencia cruda (IC 95%)</b>	<b>Diferencia ajustada (IC 95%)*</b>
Peso al nacer (g)	-4.00 (-7.51 , -0.49)	-2.62 (-6.10 , 0.85)
Prematuridad (%)	-0.29 (-0.35 , -0.23)	-0.30 (-0.42 , -0.19)
Pequeño para la edad gestacional (%)	-1.08 (-1.18 , -0.98)	-0.14 (-0.28 , -0.00)

\*Modelos ajustados por las siguientes variables: edad de la madre, nivel de educación, estado civil y paridad, año de nacimiento del recién nacido, sexo, lugar de nacimiento, proveedor de atención médica para el parto, área de residencia, quintiles de pobreza y altitud.

## **1. Análisis de sensibilidad**

### *a) Con el Registro Peruano de Nacidos Vivos*

Al igual que en el análisis principal, calculamos asociaciones crudas y ajustadas para el análisis de la legislación antitabaco del 2010. Para peso al nacer, obtenemos una ganancia cruda no significativa de 1.56 gramos (IC 95%: -1.89, 5.00) asociado a la legislación, y cuando ajustamos las mismas covariables utilizadas en la evaluación de la política del 2008, la asociación ajustada de la política del 2010 mantuvo una ganancia no significativa de 1.55 gramos (IC 95%: -1.86, 4.95). Para recién nacidos PEG, se obtuvo una asociación cruda que tuvo una reducción significativa de la prevalencia de PEG en 123 casos por 10,000 nacidos vivos (IC 95%: 112, 133) y una asociación ajustada con una reducción no significativa en la prevalencia de PEG de 7 casos por 10,000 nacidos vivos (IC del 95%: -20, +6). Finalmente, para prematuridad observamos una asociación cruda con una reducción significativa en la prevalencia de prematuridad en 6 casos por 10,000 recién nacidos vivos (IC 95%: 0, 12) y nuevamente una reducción significativa en la proporción de prematuridad en 25 casos por cada 10,000 nacidos vivos (IC del 95%: 13, 37) cuando ajustamos por las otras covariables (Tabla 15).

**Tabla 15: Diferencias estimadas de la ley antitabaco del 2010 sobre el recién nacido.**

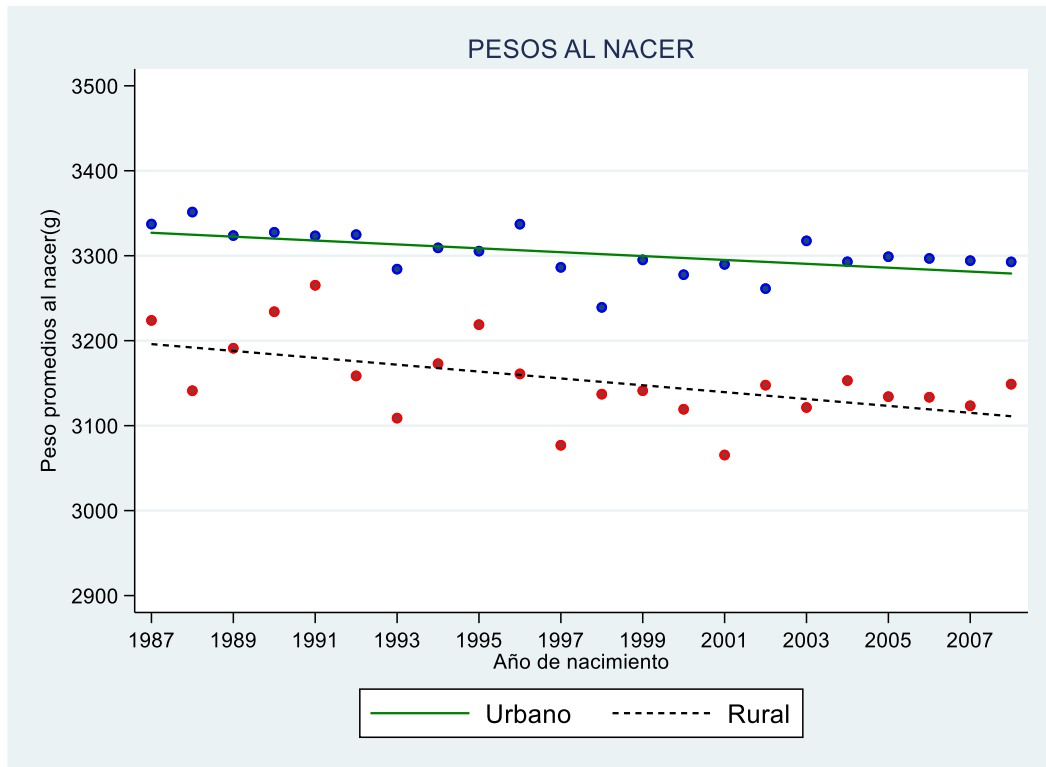
<b>Variable</b>	<b>Diferencia cruda (IC 95%)</b>	<b>Diferencia ajustada (IC 95%)*</b>
Peso al nacer (g)	1.56 (-1.89 , 5.00)	1.55 (-1.86 , 4.95)
Prematuridad (%)	-0.06 (-0.12 , -0.00)	-0.25 (-0.37 , -0.13)
Pequeño para edad gestacional (%)	-1.23 (-1.33 , -1.12)	-0.07 (-0.20 , 0.06)

\*Modelos ajustados por las siguientes variables: edad de la madre, nivel de educación, estado civil y paridad, año de nacimiento del recién nacido, sexo, lugar de nacimiento, proveedor de atención médica para el parto, área de residencia, quintiles de pobreza y altitud.

***b) Con información de la ENDES***

La ENDES solo nos permitió evaluar pesos al nacer, debido a que no contiene información de la edad gestacional.

Primero verificamos tendencias paralelas antes del análisis de diferencias en diferencias, lo cual se muestra en la Figura 26 y la Tabla 16. Observamos en la Figura 26 que las tendencias del peso al nacer previo a la legislación antitabaco promulgada en el 2008 lucen paralelas en ambas áreas, lo cual es corroborado con el análisis de regresión mostrado en la Tabla 16. Esta tabla nos muestra que el coeficiente de interacción entre tiempo y área de residencia es no significativo.

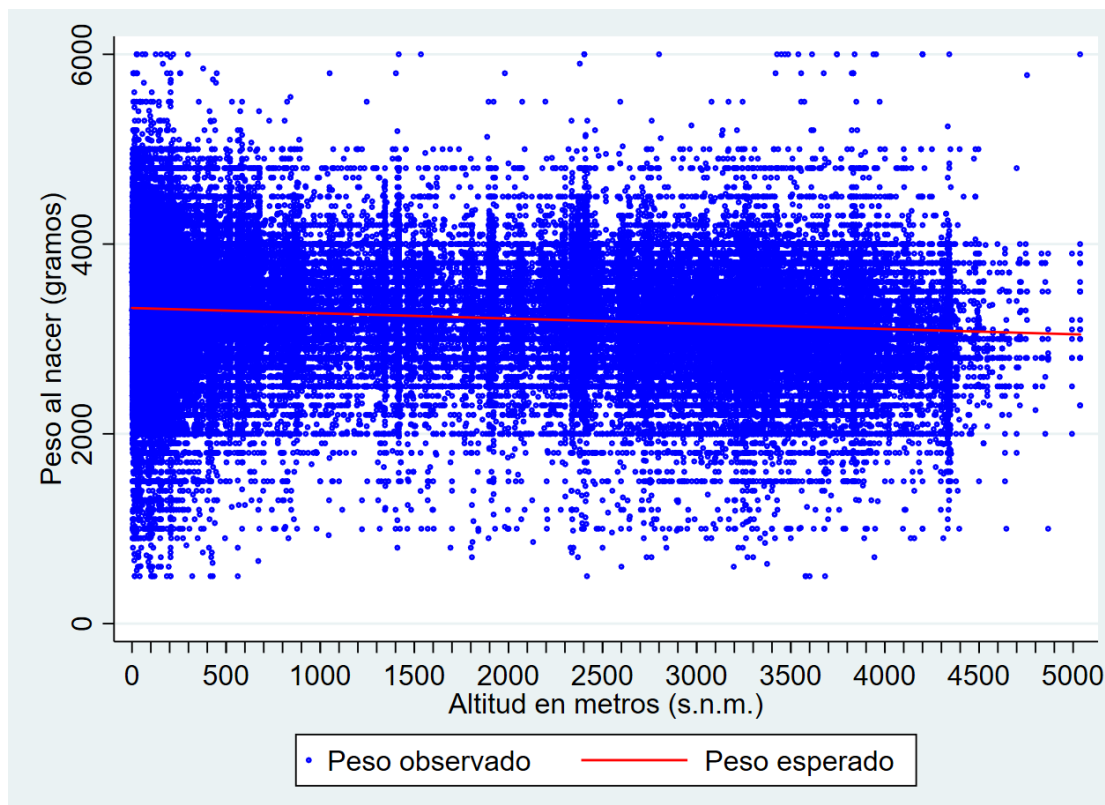


**Figura 26: Tendencias de pesos al nacer según área de residencia**

**Tabla 16: Análisis de regresión para evaluar tendencias paralelas**

Variables	Coef.	Valor de p
<i>Política 2008</i>		
Tiempo	-3.08	0.01
Urbano	136.02	0.00
Tiempo x urbano	1.23	0.40
Constante	3190.16	0.00

Al igual que el análisis principal desconocemos la relación entre el peso al nacer y la altitud de la zona censal. Para ello creamos variables splines con término cúbico. Visualmente evaluamos la relación entre ambos, el cual se muestra en la Figura 27. Finalmente, la figura nos muestra una relación lineal entre ambas variables, por tanto el modelo múltiple incluye altitud como término lineal.



**Figura 27: Relación entre altitud del conglomerado y pesos al nacer**

La Tabla 18 presenta las asociaciones cruda y ajustada entre la legislación antitabaco promulgada en el 2008 sobre el peso al nacer. Observamos una asociación cruda de la legislación que tuvo una reducción no significativa de 23.03 gramos (IC 95%: -49.84, 3.78). Cuando ajustamos por: sexo, lugar, año y mes de nacimiento, orden de nacimiento del recién nacido; edad, estado civil, grado de instrucción, estatura, etnicidad, pobreza de la madre y altura del lugar de residencia, la asociación ajustada de la legislación del 2008 con el peso al nacer fue de una reducción significativa de 26 gramos (IC 95%: -52.85, -0.13) (Tabla 17, Tabla 18).

**Tabla 17: Modelo lineal de efectos mixtos para peso al nacer**

<b>Variab</b> les	<b>Coef.</b>	<b>valor-p</b>
Ley	13.60	0.37
Urbano	8.71	0.50
Urbano x Ley	-26.49	0.05
Femenino	-107.48	0.00
Edad materna	30.94	0.00
Edad materna (al cuadrado)	-0.47	0.00
<i>Grado de instrucción</i>		
Sin educación	Ref.	
Primaria	12.74	0.55
Secundaria	48.63	0.03
Superior	17.48	0.47
Tiempo (mes-año nacimiento)	0.56	0.10
<i>Estado civil</i>		
Nunca casada	Ref.	
Casada	59.58	0.00
Conviviente	58.40	0.00
Viuda	27.01	0.73
Divorciada	135.19	0.05
No conviviente	38.62	0.04
<i>Orden de nacimiento</i>	18.61	0.00
<i>Pobreza (en quintiles)</i>		
Más pobres	Ref.	
Pobres	69.85	0.00
Medios	103.98	0.00
Ricos	130.84	0.00
Más ricos	127.17	0.00
Estatura de la madre	12.27	0.00
<i>Etnicidad</i>		
Habla castellano u otra lengua extranjera	Ref.	
Habla quechua/aymara/otro	-30.80	0.01
Altura del distrito de residencia	-0.03	0.00
Parto institucional	17.53	0.11
Constante	747.71	0.00

**Tabla 18: Diferencias estimadas de la ley antitabaco del 2008 sobre peso al nacer**

<b>Variable</b>	<b>Diferencia cruda (IC 95%)</b>	<b>Diferencia ajustada* (IC 95%)</b>
Peso al nacer (gr.)	-23.03 (-49.84 , 3.78)	-26.49 (-52.85 , -0.13)

\*Modelo ajustado por las siguientes variables: edad de la madre, nivel de educación, estado civil, estatura y orden de nacimiento, año y mes de nacimiento del recién nacido, sexo, lugar de nacimiento, área de residencia, quintiles de pobreza y altitud.

## **IX. DISCUSIÓN**

### **A. Asociación entre la legislación antitabaco y prevalencias de tabaquismo**

Los datos analizados de las prevalencias de tabaquismo solo mostraron una reducción inmediata significativa en los tres tipos de prevalencias (de vida, anual y actual) en el primer año luego de la promulgación de la ley antitabaco del 2010, pero esta reducción no se evidenció posteriormente. Cuando analizamos los datos de tabaquismo actual en mujeres y gestantes, hubo cambios inmediatos no significativos en el primer año luego de la promulgación de la ley antitabaco del 2008, que se volvieron significativos en años posteriores.

En una revisión sistemática Hoffman y col. mostraron resultados similares a los nuestros y concluyeron que el consumo de cigarrillos a nivel mundial no se vio afectado por la adopción del Convenio Marco del Control de Tabaco en el año 2003. Los mismos resultados se encontraron cuando analizaron el consumo de cigarrillos a nivel de Latinoamérica (200). Se ha demostrado una reducción en el tabaquismo en gestantes después de políticas antitabaco en Estados Unidos, Uruguay, Finlandia (201–204).

### **B. Asociación entre la legislación antitabaco y pesos al nacer**

Los datos analizados en la base de datos de nacidos vivos en Perú muestran que las legislaciones antitabaco del 2008 y 2010 en el Perú no tienen una asociación perceptible con el peso al nacer; sin embargo, demostramos una asociación modesta de estas leyes con la reducción de la proporción de nacimientos prematuros en aproximadamente 30 casos por cada 10,000 nacidos vivos y una reducción de la proporción de PEG en aproximadamente 14 casos por cada 10,000 nacidos vivos.



Se identificaron cinco estudios que informaron resultados similares con respecto a la asociación no significativa sobre el peso al nacer después de implementar políticas antitabaco en Noruega, Irlanda, dos estudios en los Estados Unidos y Uruguay (33,34,38,43,48). Otros estudios en Estados Unidos, Inglaterra y Canadá mostraron un aumento significativo de los pesos al nacer (37–39). Un estudio en Hungría encontró una ganancia importante en el peso al nacer (55.5 g) en recién nacidos de trabajadoras de restaurantes y bares después de la implementación de la ley (42); y un estudio en Estados Unidos encontró una reducción de 7 g después de la implementación de las Ordenanzas locales para fumar (205).

Con respecto a la proporción de nacimientos prematuros, ocho estudios en Bélgica, Escocia, Irlanda, España, Inglaterra, Canadá y en dos estados de Estados Unidos encontraron una asociación positiva como en nuestro caso (33,37–40,44–46), mientras que siete estudios en Holanda, Suiza, Hungría, Noruega y tres en los Estados Unidos no detectaron asociación (34,35,41–43,48,206). Estudios realizados en Hungría y Suiza no encontraron una asociación en los nacimientos prematuros, pero sí detectaron una asociación positiva en los partos muy prematuros (41,42). La asociación positiva observada en nuestro estudio con respecto al riesgo de prematuridad (0.30%) es modesto en comparación con la reducción reportada en los estudios citados: 23% por Page en el estado de Colorado en Estados Unidos, 25% por Kabir en Irlanda, 12% por Mackay en Escocia, 4.5% por Simon en España, 4.0% por Bakolis en Inglaterra, 3.5% por Cox en Bélgica, 1.5% por Bartolomé en el estado de Virginia Occidental en EE. UU., pero similar a lo que McKinnon encontró en Canadá (0.31%).

Como en nuestro estudio, seis estudios en Holanda, Escocia, Irlanda, España, Inglaterra y Canadá mostraron una reducción en la proporción de PEG tras la introducción de las leyes antitabaco (35,37,38,40,46,47). Hawkins no encontró ninguna asociación en la proporción de PEG en los Estados Unidos (34).

En los países donde los estudios identificaron una asociación significativa entre las leyes antitabaco sobre el peso al nacer, el parto prematuro o PEG, el hábito de fumar es generalmente más común que en el Perú. El número promedio de cigarrillos fumados por persona por año para estos países es: 2060 para Hungría, 2441 para Bélgica, 828 para Escocia, 976 para Irlanda, 1017 para EE. UU., 828 para Inglaterra, 1460 para Holanda, 1021 para Canadá y 1499 para España (57). Estos hallazgos contrastan con el promedio de 98 cigarrillos fumados por persona por año en Perú, y podrían explicar la asociación modesta encontrada en nuestro estudio. Por otro lado, la tasa de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) en Bélgica (30.8 en varones y 10.1 en mujeres) y Estados Unidos (27.2 en varones y 17.0 en mujeres) es bastante mayor a la encontrada en el Perú (7.7 y 3.5 para varones y mujeres respectivamente) (1).

De la misma manera, mientras nuestro estudio examina las asociaciones de los cambios en las políticas de etiquetado y espacios públicos, el estudio realizado en Holanda evaluó la asociación combinada de una ley similar, más los impuestos al tabaco y una campaña en los medios de comunicación (35). La asociación positiva de los impuestos sobre el tabaco en los recién nacidos se ha informado en otras partes (34,43).

Como una forma de evaluar la relevancia en Salud Pública de nuestro estudio, comparamos la magnitud del efecto detectado, con aquella encontrada para otras intervenciones dirigidas a mejorar indicadores en el recién nacido. Mientras que nuestro estudio encontró un riesgo atribuible porcentual (RA%) de 5.98% asociado a la ausencia de ley antitabaco, el meta-análisis de Fernández-Turienzo y col. (207) encontró un RA% de 16.00% para control prenatal estándar versus modelos de control prenatal mejorado. Esta diferencia en la magnitud del efecto es explicable al comparar una intervención indirecta como la de nuestro estudio, con una dirigida a gestantes como la del estudio de Fernández-Turienzo y col. Por otro lado, a diferencia de nuestro estudio que encontró RA% de 1.87% para PEG, los estudios de intervención para reducción de la prevalencia de PEG identificados no han encontrado efecto significativo (208,209).

Adicionalmente, diversos estudios han demostrado que algunas características maternas como la edad, estado civil, estatura, peso, educación, entre otras más están asociadas a bajo peso al nacer, prematuridad y PEG. De la misma forma, algunas características del recién nacido como sexo, lugar de nacimiento, etc., y las características del contexto como área de residencia, situación económica, altura del distrito de residencia, entre otras, también están relacionadas a los eventos adversos al nacer. En el Perú, los estudios han demostrado que no tener controles prenatales o tener un número inadecuado de controles está relacionado a los eventos estudiados (210–214). De igual forma, la edad materna, la paridad, diagnóstico de preeclampsia o eclampsia, el índice de masa corporal de la madre, ganancia de peso inadecuado durante el embarazo, antecedentes de prematuridad o bajo peso al nacer, entre otros han sido relacionados a bajo peso al nacer, prematuridad y PEG en el

Perú (210–217). Nuestro estudio ha corroborado la asociación de edad materna y paridad a los eventos estudiados, encontrada en estudios peruanos. Además, hemos verificado la asociación entre el sexo del recién nacido; lugar de nacimiento; persona que asistió en el parto; el grado de instrucción, el estado civil de la madre; asimismo la pobreza y altura del distrito de residencia de la madre y los eventos adversos, factores ya mencionados en estudios internacionales. Otras variables que inciden en los eventos adversos mencionados como antecedentes obstétricos, controles prenatales, entre muchas otras, no han sido registradas en el Sistema de Registro del Nacido Vivo. El control prenatal ha sido considerado un factor muy importante para determinar principalmente prematuridad (207), pero debido a su ausencia en las bases no ha sido incluido en el análisis.

Complementando a lo anterior, los factores asociados a un recién nacido PEG son numerosos. Se habla de causas fetales, como enfermedades genéticas, anomalías congénitas, entre otras; causas maternas, como condiciones médicas, infecciones, estado nutricional, uso y abuso de sustancias como el tabaco, alcohol; causas uterinas/placentarias, así como también causas demográficas, como edad materna, estatura y peso de la madre, raza materna y paterna e historia de PEG (170). Los PEG son consecuencia del Retardo del Crecimiento Intrauterino (RCIU), el cual se clasifica como simétrico y asimétrico, siendo los primeros de peor pronóstico. El RCIU simétrico es una alteración del crecimiento de manera general, incluyendo el crecimiento del cerebro. El hallazgo principal en los recién nacidos con RCIU asimétrico por otro lado, es que sufren principalmente de alteración en el peso, mientras que su cerebro no se ve alterado (218). Un estudio en el Reino Unido ha demostrado que el tabaquismo materno está asociado con RCIU asimétrico (219).

Mientras que en el Reino Unido 52.2% de los RCIU son asimétricos (219), según un estudio en el INMP de Lima, solo 24.1% de los RCIU son asimétricos. (220). Esto podría explicar en parte la baja asociación observada luego de la implementación de las legislaciones antitabaco en el Perú.

La mejora en los servicios de salud conlleva a una reducción en las muertes fetales, al permitir detectar y manejar precozmente condiciones como sufrimiento fetal, preeclampsia, ruptura prematura de membranas y otras que amenazan la vida del feto (221,222). El manejo apropiado de estos casos (que incluye entre otros cesárea e inducción del parto) puede resultar en una mayor frecuencia de partos prematuros, con bajo peso al nacer y PEG. Si bien la supervivencia de los prematuros debiera mejorar con la mejora en los servicios de salud, esto no tendría relación en nuestros resultados, dado que el Registro de Nacidos Vivos incluye a los prematuros, independientemente de su supervivencia.

Otro evento resaltante en el estudio, ha sido la evaluación de las tendencias (2005-2016) principalmente en la tendencia en la prevalencia de prematuridad. Este análisis ha mostrado que en los últimos años (2014-2016) se observa un incremento en ambas áreas. Aparentemente estos incrementos en los últimos años podrían estar asociados a otros factores, como por ejemplo los partos iatrogénicos. Se ha demostrado en otros estudios que los partos iatrogénicos han incrementado notablemente la frecuencia de partos prematuros (223–226).

### **C. Limitaciones y Fortalezas**

En el análisis de la asociación entre la legislación antitabaco y prevalencias de tabaquismo se incluyó datos de 11 encuestas nacionales en 13 ciudades del Perú.

Una limitación de esta parte del estudio, es que las encuestas son solo de áreas urbanas y no fueron realizadas de manera regular, con un intervalo de dos a cuatro años.

En el análisis de la asociación entre la legislación antitabaco del 2008 y peso al nacer, el uso de zonas rurales como grupo de comparación es una limitación relativa. Se usó bajo el supuesto de que la ley tendría poco efecto en estas áreas, en las que hay menos espacios cerrados que podrían considerarse espacios públicos. También se asumió que la implementación de la legislación sería más débil en zonas rurales. Las entidades gubernamentales realizan inspecciones a espacios públicos cerrados principalmente en zonas urbanas (227–229), no encontrándose evidencia de visitas inopinadas a espacios públicos cerrados en zonas rurales. La Dirección General de Salud Ambiental (DIGESA) realiza visitas inopinadas a establecimientos públicos cerrados. En el 2018 reportó que el 79% de 175 establecimientos visitados cumplían con la ley antitabaco; sin embargo, la totalidad de los establecimientos inspeccionados se encontraban en Lima Metropolitana y Callao (227). Asimismo, la Municipalidad de Lima y el Gobierno Regional de Lambayeque también realizaron este tipo de inspecciones en espacios públicos cerrados (228,229). De los 50 distritos de Lima Metropolitana, se han encontrado ordenanzas municipales relacionadas al control del tabaco específicamente en 38 distritos, incluso una ordenanza a nivel de Lima Metropolitana. Fuera del área de Lima Metropolitana, se ha localizado similares ordenanzas en tres distritos urbanos (Yarinacocha en Ucayali, Imperial en Cañete, Socabaya en Arequipa) y ocho ordenanzas en municipios provinciales. Con respecto a las ordenanzas en municipios provinciales, tres son en provincias netamente urbanas (Barranca, Ilo y

Mariscal Nieto en Moquegua), otros 4 en provincias mayoritariamente urbanas (Huaral, Trujillo, Cusco y Huánuco). Solo se identificó una ordenanza municipal en una provincia que no puede considerarse mayoritariamente urbana: Tayacaja en Huancavelica (230). Otra desventaja relativa debido al uso de zonas rurales como grupo de comparación, se da en función a diferencias en algunas características socio-demográficas que podrían estar asociadas a consumo de tabaco y a resultados adversos en el recién nacido. En el análisis multivariado se controló por todas las variables disponibles en el Sistema de Registro del Nacido Vivo, pero obviamente existe la posibilidad de que confusores no medidos estén alterando los resultados. Uno de los potenciales confusores no medidos en este estudio es el control prenatal. Se ha demostrado que un número adecuado de visitas prenatales (entre 4 y 6) reduce la frecuencia de recién nacidos PEG (231), prematuridad, bajo peso al nacer y mortalidad perinatal (232). Otros estudios han demostrado que más que solamente el número de atenciones, su calidad es la que reduce los nacimientos prematuros (233,234). El programa de transferencia monetaria JUNTOS, que inició en setiembre del 2005, tiene como uno de sus requisitos para la adjudicación monetaria el que la gestante haya asistido a su controles prenatales (147). Para reducir la contaminación de este programa y otros en nuestra evaluación, el análisis se restringió a los nacimientos ocurridos entre julio del 2005 a julio del 2011.

Otra posible limitación del estudio es el hecho de que la ley antitabaco incluye componentes (etiquetado con advertencias e imágenes que desalentarían el consumo) que podrían afectar por igual el tabaquismo en zonas rurales y urbanas. Sin embargo, nuestros resultados muestran que en el periodo de interés hubo una

reducción en el tabaquismo en mujeres de zonas urbanas, pero no en las de zonas rurales.

Otra limitación del análisis principal del estudio es el uso de datos a nivel distrital para definir pobreza y residencia rural, al no contarse con datos individualizados. Adicionalmente, la distribución de la pobreza, y en alguna medida la ruralidad, cambian en el tiempo. Sin embargo, existe evidencia de que el nivel de pobreza de la comunidad es más relevante que el familiar en los indicadores de salud (235–238).

Otra limitación importante es que el Registro de Nacido Vivo no consigna el método de determinación de la edad gestacional. La normatividad de dicho sistema tampoco especifica detalles sobre el método de estimación (239).

La principal fortaleza de nuestro estudio es el uso de bases de datos nacionales, con una alta cobertura de nacimientos registrados a nivel nacional de 53.74% en el 2005, y en el 2016 esta paso a 83.40% (240), lo que nos permite realizar extrapolaciones a nivel nacional.



## **X. CONCLUSIONES**

- a. Nuestro estudio evidenció que la legislación antitabaco en el Perú estuvo asociada a una reducción significativa en la prevalencia de tabaquismo en mujeres en edad reproductiva y en gestantes. En adolescentes y adultos de áreas urbanas sólo se observó reducciones inmediatas en la prevalencia de tabaquismo.
- b. Al analizar las tendencias en el periodo 2005 al 2016 no se observó cambios importantes en el tiempo para los pesos al nacer. Para el mismo periodo, se observó una tendencia estable hasta el 2013 en la prematuridad, y luego una tendencia creciente a partir del 2014. En nacidos PEG se observó una tendencia decreciente en el periodo mencionado.
- c. Los resultados del análisis de diferencias en diferencias muestran evidencia de que la legislación antitabaco habría evitado un exceso de casos de prematuridad en el Perú.
- d. De manera similar, encontramos evidencia de que la ley antitabaco habría evitado un exceso de casos de pequeños para la edad gestacional.
- e. No se ha logrado demostrar que la legislación antitabaco se asocie a un cambio positivo en el peso de los recién nacidos.
- f. Estos hallazgos, acompañados por la abrumadora abundancia de datos en la literatura que respaldan la asociación positiva de las leyes antitabaco en las características del recién nacido, significan que al menos una subpoblación

de niños nacidos de mujeres de alto riesgo probablemente se benefició de la política antitabaco en el Perú.

## **XI. RECOMENDACIONES**

- a. La evidencia encontrada en este estudio justifica la implementación de la política antitabaco en beneficio de la salud pública. El Estado Peruano debe continuar la lucha contra el consumo de tabaco a través de la promoción e inspección de ambientes 100% libres de humo de tabaco. Igualmente, se debe avanzar en la lucha contra el tabaquismo, prohibiendo todo tipo de publicidad, promoción de productos de tabaco, así como también el auspicio de todo tipo de actividades o eventos.
- b. Dado que se sabe que el incremento en los impuestos a los productos de tabaco resultan en una disminución en el tabaquismo, futuras investigaciones podrían explorar el efecto de este incremento en los indicadores de salud del recién nacido.
- c. Asimismo, se debe de fomentar programas educativos contra el consumo de productos de tabaco en las escuelas, con el objetivo de evitar el inicio y/o consumo de productos de tabaco en niños y adolescentes.
- d. Es de mucha importancia evitar fumar cerca de las gestantes. Estudios futuros deben evaluar las asociaciones de las regulaciones antitabaco en indicadores como mortalidad neonatal, natimuertos y abortos.
- e. Es necesario mejorar los sistemas de información para disponer de datos de calidad que permitan realizar análisis más rigurosos.

- f. Se recomienda propiciar el desarrollo de estudios prospectivos que permitan evaluar las asociaciones entre la implementación de las regulaciones antitabaco y diversos indicadores de salud.
  
- g. Finalmente, el análisis de tendencia mostró en los últimos años (2014-2016) un incremento en la prevalencia de prematuridad tanto en área urbana y rural, lo que hace necesario evaluar sus causas.

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1885–906.
2. Michael Eriksen, Judith Mackay, Neil Schluger, Farhad Islami Gomeshtapeh, Jeffrey Drope. The Tobacco Atlas [Internet]. American Cancer Society, Inc. World Lung Foundation; Available from: [http://3pk43x313ggr4cy0lh3tctjh.wpengine.netdna-cdn.com/wp-content/uploads/2015/03/TA5\\_2015\\_WEB.pdf](http://3pk43x313ggr4cy0lh3tctjh.wpengine.netdna-cdn.com/wp-content/uploads/2015/03/TA5_2015_WEB.pdf)
3. Proctor RN. The global smoking epidemic: a history and status report. *Clin Lung Cancer*. 2004 May;5(6):371–6.
4. Proctor RN. The history of the discovery of the cigarette-lung cancer link: evidentiary traditions, corporate denial, global toll. *Tob Control*. 2012 Mar;21(2):87–91.
5. Dixit S, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Imburgia K, Maguire C, Whitman IR, et al. Secondhand smoke and atrial fibrillation: Data from the Health eHeart Study. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. 2015 Aug 25;
6. Steele L, Lloyd A, Fotheringham J, Sultan A, Iqbal J, Grech ED. A retrospective cross-sectional study on the association between tobacco smoking and incidence of ST-segment elevation myocardial infarction and cardiovascular risk factors. *Postgrad Med J*. 2015 Sep;91(1079):492–6.
7. Singh S, Sharma BB, Sharma SK, Sabir M, Singh V. Prevalence and severity of asthma among Indian school children aged between 6 and 14 years: Associations with parental smoking and traffic pollution. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. 2015 Sep 12;1–19.
8. Karki S, Fitzpatrick AL, Shrestha S. Risk Factors for Pneumonia in Children under 5 Years in a Teaching Hospital in Nepal. *Kathmandu Univ Med J KUMJ*. 2014 Dec;12(48):247–52.
9. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits: a preliminary report. *BMJ*. 2004 Jun 26;328(7455):1529–33.
10. Avci N, Hayar M, Altmisdortoglu O, Tanriverdi O, Deligonul A, Ordu C, et al. Smoking Habits Are an Independent Prognostic Factor in Patients with Lung Cancer. *Clin Respir J*. 2015 Sep 14;
11. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006 Nov;3(11):e442.

12. World Health Organization. WHO Global Report: Mortality Attributable to Tobacco. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva, Switzerland; 2012.
13. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet Lond Engl*. 2011 Jan 8;377(9760):139–46.
14. Vila Candel R, Soriano-Vidal FJ, Hevilla Cucarella E, Castro-Sánchez E, Martín-Moreno JM. Tobacco use in the third trimester of pregnancy and its relationship to birth weight. A prospective study in Spain. *Women Birth J Aust Coll Midwives*. 2015 Jul 9;
15. Zhong X-Q, Cui Q-L. [Comparative analysis of risk factors for preterm and small-for-gestational-age births]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi Chin J Contemp Pediatr*. 2014 Dec;16(12):1202–5.
16. Baba S, Wikström A-K, Stephansson O, Cnattingius S. Influence of snuff and smoking habits in early pregnancy on risks for stillbirth and early neonatal mortality. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2014 Jan;16(1):78–83.
17. Magee SR, Bublitz MH, Orazine C, Brush B, Salisbury A, Niaura R, et al. The relationship between maternal-fetal attachment and cigarette smoking over pregnancy. *Matern Child Health J*. 2014 May;18(4):1017–22.
18. Abraham M, Alramadhan S, Iniguez C, Duijts L, Jaddoe VWV, Dekker HTD, et al. A systematic review of maternal smoking during pregnancy and fetal measurements with meta-analysis. *PLOS ONE*. 2017 Feb 23;12(2):e0170946.
19. Faber T, Been JV, Reiss IK, Mackenbach JP, Sheikh A. Smoke-free legislation and child health. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016 Nov 17;26:16067.
20. Ion RC, Wills AK, Bernal AL. Environmental Tobacco Smoke Exposure in Pregnancy is Associated With Earlier Delivery and Reduced Birth Weight. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. 2015 Dec;22(12):1603–11.
21. World Health Organization. Born Too Soon. The Global Action Report on Preterm Birth. 2012;
22. World Health Organization. Global Nutrition Targets 2025: Low Birth Weight Policy Brief. (WHO 2014).
23. Hoffman, Steven J, Tan, Charlie. Overview of systematic reviews on the health-related effects of government tobacco control policies. *BMC Public Health [Internet]*. 2015 Aug 5; Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4526291/pdf/12889\\_2015\\_Article\\_2041.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4526291/pdf/12889_2015_Article_2041.pdf)
24. Kim J, Kwon H-J, Lee K, Lee D-H, Paek Y, Kim S-S, et al. Air Quality, Biomarker Levels, and Health Effects on Staff in Korean Restaurants and Pubs Before and After a Smoking Ban. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2015 Feb 3;

25. Goodman P, Agnew M, McCaffrey M, Paul G, Clancy L. Effects of the Irish smoking ban on respiratory health of bar workers and air quality in Dublin pubs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Apr 15;175(8):840–5.
26. Repace JL, Hyde JN, Brugge D. Air pollution in Boston bars before and after a smoking ban. *BMC Public Health*. 2006;6:266.
27. Fernández E, Fu M, Pascual JA, López MJ, Pérez-Ríos M, Schiaffino A, et al. Impact of the Spanish smoking law on exposure to second-hand smoke and respiratory health in hospitality workers: a cohort study. *PLoS One*. 2009;4(1):e4244.
28. Madureira J, Mendes A, Teixeira JP. Evaluation of a smoke-free law on indoor air quality and on workers' health in Portuguese restaurants. *J Occup Environ Hyg*. 2014;11(4):201–9.
29. Been JV, Nurmatov UB, Cox B, Nawrot TS, van Schayck CP, Sheikh A. Effect of smoke-free legislation on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2014 May 3;383(9928):1549–60.
30. Been JV, Millett C, Lee JT, van Schayck CP, Sheikh A. Smoke-free legislation and childhood hospitalisations for respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2015 Sep;46(3):697–706.
31. Millett C, Lee JT, Lavery AA, Glantz SA, Majeed A. Hospital admissions for childhood asthma after smoke-free legislation in England. *Pediatrics*. 2013 Feb;131(2):e495-501.
32. Faber T, Kumar A, Mackenbach JP, Millett C, Basu S, Sheikh A, et al. Effect of tobacco control policies on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2017 Sep 5;2(9):e420–37.
33. Kabir Z, Clarke V, Conroy R, McNamee E, Daly S, Clancy L. Low birthweight and preterm birth rates 1 year before and after the Irish workplace smoking ban. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2009 Dec;116(13):1782–7.
34. Hawkins SS, Baum CF, Oken E, Gillman MW. Associations of Tobacco Control Policies With Birth Outcomes. *JAMA Pediatr*. 2014 Nov 3;168(11):e142365.
35. Peelen MJ, Sheikh A, Kok M, Hajenius P, Zimmermann LJ, Kramer BW, et al. Tobacco control policies and perinatal health: a national quasi-experimental study. *Sci Rep [Internet]*. 2016 Apr 22 [cited 2017 Aug 24];6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4840332/>
36. Been JV, Mackay DF, Millett C, Pell JP, van Schayck OC, Sheikh A. Impact of smoke-free legislation on perinatal and infant mortality: a national quasi-experimental study. *Sci Rep*. 2015;5:13020.
37. McKinnon B, Auger N, Kaufman JS. The impact of smoke-free legislation on educational differences in birth outcomes. *J Epidemiol Community Health*. 2015 Oct;69(10):937–43.

38. Bakolis I, Kelly R, Fecht D, Best N, Millett C, Garwood K, et al. Protective effects of smoke-free legislation on birth outcomes in England - a regression discontinuity design. *Epidemiol Camb Mass*.
39. Bartholomew KS, Abouk R. The Effect of Local Smokefree Regulations on Birth Outcomes and Prenatal Smoking. *Matern Child Health J*. 2016 Jul;20(7):1526–38.
40. Simón L, Pastor-Barruso R, Boldo E, Fernández-Cuenca R, Ortiz C, Linares C, et al. Smoke-Free Legislation in Spain and Prematurity. *Pediatrics*. 2017 Jun;139(6).
41. Vicedo-Cabrera AM, Schindler C, Radovanovic D, Grize L, Witassek F, Dratva J, et al. Benefits of smoking bans on preterm and early-term births: a natural experimental design in Switzerland. *Tob Control*. 2016;25(e2):e135–41.
42. Hajdu T, Hajdu G. Smoking ban and health at birth: Evidence from Hungary. *Econ Hum Biol*. 2018 Jun 13;30:37–47.
43. Markowitz S, Adams EK, Dietz PM, Kannan V, Tong VT. Tobacco Control Policies, Birth Outcomes, and Maternal Human Capital. *J Hum Cap*. 2013 Jun 1;7(2):130–60.
44. Page RL, Slejko JF, Libby AM. A citywide smoking ban reduced maternal smoking and risk for preterm births: a Colorado natural experiment. *J Womens Health* 2002. 2012 Jun;21(6):621–7.
45. Cox B, Martens E, Nemery B, Vangronsveld J, Nawrot TS. Impact of a stepwise introduction of smoke-free legislation on the rate of preterm births: analysis of routinely collected birth data. *BMJ*. 2013;346:f441.
46. Mackay DF, Nelson SM, Haw SJ, Pell JP. Impact of Scotland’s Smoke-Free Legislation on Pregnancy Complications: Retrospective Cohort Study. *PLOS Med*. 2012 Mar 6;9(3):e1001175.
47. Kabir Z, Daly S, Clarke V, Keogan S, Clancy L. Smoking ban and small-for-gestational age births in Ireland. *PLoS One*. 2013;8(3):e57441.
48. Bharadwaj P, Johnsen JV, Løken KV. Smoking bans, maternal smoking and birth outcomes. *J Public Econ*. 2014 Jul 1;115:72–93.
49. Harris JE, Balsa AI, Triunfo P. Tobacco control campaign in Uruguay: Impact on smoking cessation during pregnancy and birth weight. *J Health Econ*. 2015 Jul 1;42:186–96.
50. Congreso de la República. Ley No. 25357. Prohíben fumar en espacios cerrados de uso público, comprendiéndose a espacios de instituciones públicas y privadas y los medios de transporte de servicio público. *Diario El Peruano* [Internet]. 1991 Nov 12; Available from: <https://diariooficial.elperuano.pe/Normas>
51. Congreso de la República. Ley No. 26739. Establecen horario en el cual podrá realizarse publicidad de cigarrillos a través de medios radiales o televisivos. *Diario*



- El Peruano [Internet]. 1997 Jan 10; Available from: <https://diariooficial.elperuano.pe/Normas>
52. Congreso de la República. Ley No. 26849. Prohíben venta y publicidad de productos elaborados con tabaco en lugares a que se refiere la Ley No. 25357, que estableció la prohibición de fumar en espacios cerrados de uso público. Diario El Peruano [Internet]. 1997 Jul 30; Available from: <https://diariooficial.elperuano.pe/Normas>
  53. Congreso de la República. Ley No. 26957. Ley que prohíbe la venta de productos elaborados con tabaco a menores de edad. Diario El Peruano [Internet]. 1998 May 30; Available from: <https://diariooficial.elperuano.pe/Normas>
  54. Congreso de la República. Ley No. 28705. Ley general para la prevención y control de los riesgos del consumo del tabaco. Diario El Peruano [Internet]. 2006 Apr 6; Available from: <https://diariooficial.elperuano.pe/Normas>
  55. Congreso de la República. Ley No. 29517. Ley que modifica la Ley No. 28705, Ley general para la prevención y control de los riesgos del consumo del tabaco, para adecuarse al Convenio Marco de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el control del tabaco. Diario El Peruano [Internet]. 2010 Apr 2; Available from: <https://diariooficial.elperuano.pe/Normas>
  56. Eriksen, Michael, Mackay, Judith, Schluger, Neil, Islami, Farhad, Drope, Jeffrey. The Tobacco Atlas [Internet]. American Cancer Society, Inc.; Available from: <http://www.tobaccoatlas.org/>
  57. Tobacco Atlas [Internet]. Tobacco Atlas. [cited 2018 Aug 11]. Available from: <https://tobaccoatlas.org/>
  58. Bardach AE, Caporale JE, Alcaraz A, Augustovski F, Huayanay-Falconí L, Loza-Munarriz C, et al. [Burden of smoking-related disease and potential impact of cigarette price increase in Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2016 Dec;33(4):651–61.
  59. World Health Organization, Center for Disease Control and Prevention. Fact Sheet Peru 2014. GYTS Global Youth Tobacco Survey [Internet]. Available from: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&view=download&alias=41119-peru-2014-gyts-119&category\\_slug=2014-9346&Itemid=270&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&alias=41119-peru-2014-gyts-119&category_slug=2014-9346&Itemid=270&lang=es)
  60. Prevention (US) C for DC and, Promotion (US) NC for CDP and H, Health (US) O on S and. Chemistry and Toxicology of Cigarette Smoke and Biomarkers of Exposure and Harm [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010 [cited 2019 May 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53014/>
  61. Monograph 13: Risks Associated with Smoking Cigarettes with Low Machine-Measured Yields of Tar and Nicotine. :251.
  62. Hoffman AC. The health effects of menthol cigarettes as compared to non-menthol cigarettes. *Tob Induc Dis*. 2011 May 23;9(Suppl 1):S7.

63. International Agency for Research on Cancer, Weltgesundheitsorganisation, editors. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100 E, personal habits and indoor combustions: this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 29 September - 06 October 2009. Lyon: IARC; 2012. 501 p.
64. Reduction I of M (US) C to A the SB for TH, Stratton K, Shetty P, Wallace R, Bondurant S. Tobacco Smoke and Toxicology [Internet]. National Academies Press (US); 2001 [cited 2019 May 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222356/>
65. Dellinger B, Khachatryan L, Masko S, Lomnicki S. Free Radicals in Tobacco Smoke. *Mini-Rev Org Chem*. 2011 Nov 1;8:427.
66. Church DF, Pryor WA. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect*. 1985 Dec;64:111–26.
67. Bonnie RJ, Stratton K, Kwan LY, Products C on the PHI of R the MA for PT, Practice B on PH and PH, Medicine I of. The Effects of Tobacco Use on Health [Internet]. National Academies Press (US); 2015 [cited 2019 May 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310413/>
68. Vaart H van der, Postma DS, Timens W, Hacken NHTT. Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review. *Thorax*. 2004 Aug 1;59(8):713–21.
69. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette Smoking and Inflammation. *J Dent Res*. 2012 Feb;91(2):142–9.
70. Hasday JD, Bascom R, Costa JJ, Fitzgerald T, Dubin W. Bacterial endotoxin is an active component of cigarette smoke. *Chest*. 1999 Mar;115(3):829–35.
71. Qiu F, Liang C-L, Liu H, Zeng Y-Q, Hou S, Huang S, et al. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? *Oncotarget*. 2016 Nov 25;8(1):268–84.
72. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(5):372–7.
73. Gastaldelli A, Folli F, Maffei S. Impact of tobacco smoking on lipid metabolism, body weight and cardiometabolic risk. *Curr Pharm Des*. 2010;16(23):2526–30.
74. Jain RB, Ducatman A. Associations between smoking and lipid/lipoprotein concentrations among US adults aged ≥20 years. *J Circ Biomark* [Internet]. 2018 May 31 [cited 2019 May 31];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5985545/>
75. Singh D. Effect of Cigarette Smoking on Serum Lipid Profile in Male Population of Udaipur. *Biochem Anal Biochem* [Internet]. 2016 [cited 2019 May 31];5(3). Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/effect-of-cigarette->

smoking-on-serum-lipid-profile-in-male-population-ofudaipur-2161-1009-1000283.php?aid=76592

76. Tsai SP, Wen CP, Hu SC, Cheng TY, Huang SJ. Workplace smoking related absenteeism and productivity costs in Taiwan. *Tob Control*. 2005 Jun;14 Suppl 1:i33-37.
77. Halpern MT, Shikar R, Rentz AM, Khan ZM. Impact of smoking status on workplace absenteeism and productivity. *Tob Control*. 2001 Sep 1;10(3):233–8.
78. Weng SF, Ali S, Leonardi-Bee J. Smoking and absence from work: systematic review and meta-analysis of occupational studies. *Addict Abingdon Engl*. 2013 Feb;108(2):307–19.
79. Perelman J, Leão T, Kunst AE. Smoking and school absenteeism among 15-16 years-old adolescents: a cross-section analysis on 36 countries. *Tob Prev Cessat [Internet]*. 2018 Jun 13 [cited 2019 May 31];4(Supplement). Available from: <http://www.tobacopreventioncessation.com/Smoking-and-school-absenteeism-among-15-16-years-old-adolescents-a-cross-section,90537,0,2.html>
80. Levy DE, Winickoff JP, Rigotti NA. School Absenteeism Among Children Living With Smokers. *Pediatrics*. 2011 Oct;128(4):650–6.
81. Messner Barbara, Bernhard David. Smoking and Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Mar 1;34(3):509–15.
82. Prevention (US) C for DC and, Promotion (US) NC for CDP and H, Health (US) O on S and. Cardiovascular Diseases [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010 [cited 2019 Jun 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53012/>
83. Roy A, Rawal I, Jabbour S, Prabhakaran D. Tobacco and Cardiovascular Disease: A Summary of Evidence. In: Prabhakaran D, Anand S, Gaziano TA, Mbanya J-C, Wu Y, Nugent R, editors. *Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders [Internet]*. 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 [cited 2019 Jun 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525170/>
84. Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax*. 2006 Dec 1;61(12):1043–7.
85. Laniado-Laborín R. Smoking and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Parallel Epidemics of the 21st Century. *Int J Environ Res Public Health*. 2009 Jan;6(1):209–24.
86. Parker DR, Eaton CB. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Smoking Cessation. *Am J Lifestyle Med*. 2012 Mar 1;6(2):159–66.

87. Flanders WD, Lally CA, Zhu B-P, Henley SJ, Thun MJ. Lung cancer mortality in relation to age, duration of smoking, and daily cigarette consumption: results from Cancer Prevention Study II. *Cancer Res.* 2003 Oct 1;63(19):6556–62.
88. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health.* 1978 Dec;32(4):303–13.
89. Siegel RL, Jacobs EJ, Newton CC, Feskanich D, Freedman ND, Prentice RL, et al. Deaths Due to Cigarette Smoking for 12 Smoking-Related Cancers in the United States. *JAMA Intern Med.* 2015 Sep 1;175(9):1574–6.
90. Inoue-Choi M, Hartge P, Liao LM, Caporaso N, Freedman ND. Association between long-term low-intensity cigarette smoking and incidence of smoking-related cancer in the National Institutes of Health-AARP cohort. *Int J Cancer.* 2018 Jan 15;142(2):271–80.
91. Sasaki M, Chubachi S, Kameyama N, Sato M, Haraguchi M, Miyazaki M, et al. Effects of long-term cigarette smoke exposure on bone metabolism, structure, and quality in a mouse model of emphysema. *PLoS ONE* [Internet]. 2018 Jan 30 [cited 2019 Jun 3];13(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5790271/>
92. Fernandes TP, Silverstein SM, Almeida NL, Santos NA. Visual impairments in tobacco use disorder. *Psychiatry Res.* 2019;271:60–7.
93. Miao Q, Xu Y, Zhang H, Xu P, Ye J. Cigarette smoke induces ROS mediated autophagy impairment in human corneal epithelial cells. *Environ Pollut Barking Essex* 1987. 2019 Feb;245:389–97.
94. Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. Smoking and Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2014 Dec 3;15(12):22279–95.
95. Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, Lear JT, Lynch MP. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis.* 2001 Mar 1;60(3):223–7.
96. Shetty P, Khargekar NC, Debnath A, Khargekar NR, Srivastava BK, Hakeen NEF. Determinants of Tobacco Use and Prevalence of Oral Precancerous Lesions in Cab Drivers in Bengaluru City, India. *Int J Prev Med* [Internet]. 2017 Dec 5 [cited 2019 Jun 3];8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5738789/>
97. Yardimci G, Kutlubay Z, Engin B, Tuzun Y. Precancerous lesions of oral mucosa. *World J Clin Cases WJCC.* 2014 Dec 16;2(12):866–72.
98. Glinborg B, Højgaard P, Lund Hetland M, Steen Krogh N, Kollerup G, Jensen J, et al. Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Rheumatology.* 2016 Apr 1;55(4):659–68.

99. Saevarsdottir S, Wedrén S, Seddighzadeh M, Bengtsson C, Wesley A, Lindblad S, et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: Observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):26–36.
100. CDC Tobacco Free. Health Effects of Secondhand Smoke [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2017 [cited 2019 Jun 3]. Available from: [https://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/fact\\_sheets/secondhand\\_smoke/health\\_effects/index.htm](https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/secondhand_smoke/health_effects/index.htm)
101. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014 [cited 2019 Jun 7]. (Reports of the Surgeon General). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/>
102. Landrigan PJ. Children as a vulnerable population. *Int J Occup Med Environ Health*. 2004;17(1):175–7.
103. Grigg J. Environmental toxins; their impact on children’s health. *Arch Dis Child*. 2004 Mar;89(3):244–50.
104. Leith Sly J, Carpenter DO. Special vulnerability of children to environmental exposures. *Rev Environ Health*. 2012;27(4):151–7.
105. Zar HJ, Ferkol TW. The global burden of respiratory disease-impact on child health. *Pediatr Pulmonol*. 2014 May;49(5):430–4.
106. Stosić L, Milutinović S, Lazarević K, Blagojević L, Tadić L. Household environmental tobacco smoke and respiratory diseases among children in Nis (Serbia). *Cent Eur J Public Health*. 2012 Mar;20(1):29–32.
107. Chen J-M, Hwang B-F, Chen Y-C, Lee YL. Active smoking, environmental tobacco smoke and bronchitic symptoms among adolescents in Taiwan: a prospective cohort study. *Prev Med*. 2014 Aug;65:116–21.
108. Fleming L, Murray C, Bansal AT, Hashimoto S, Bisgaard H, Bush A, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *Eur Respir J*. 2015 Sep 24;
109. Bielska DE, Kurpas D, Nitsch-Osuch A, Gomółka E, Ołdak E, Chłabcz S, et al. Exposure to environmental tobacco smoke and respiratory tract infections in pre-school children - a cross-sectional study in Poland. *Ann Agric Environ Med AAEM*. 2015 Sep 4;22(3):524–9.
110. General (US) O of the S, Health (US) O on S and. Reproductive Effects [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004 [cited 2019 May 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44697/>

111. Banderali G, Martelli A, Landi M, Moretti F, Betti F, Radaelli G, et al. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. *J Transl Med* [Internet]. 2015 Oct 15 [cited 2019 Jun 3];13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4608184/>
112. Economides D, Braithwaite J. Smoking, pregnancy and the fetus. *J R Soc Health*. 1994 Aug;114(4):198–201.
113. Ikeh-Tawari EP, Anetor JI, Charles-Davies MA. Cadmium Level in Pregnancy, Influence on Neonatal Birth Weight and Possible Amelioration by Some Essential Trace Elements. *Toxicol Int*. 2013;20(1):108–12.
114. Ion R, Bernal AL. Smoking and Preterm Birth. *Reprod Sci* Thousand Oaks Calif. 2015 Aug;22(8):918–26.
115. Aliyu MH, Lynch O, Saidu R, Alio AP, Marty PJ, Salihu HM. Intrauterine exposure to tobacco and risk of medically indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Perinatol*. 2010 May;27(5):405–10.
116. Cairns NJ, Wonnacott S. [3H](-)nicotine binding sites in fetal human brain. *Brain Res*. 1988 Dec 13;475(1):1–7.
117. Hagino N, Lee JW. Effect of maternal nicotine on the development of sites for [(3)H]nicotine binding in the fetal brain. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci*. 1985;3(5):567–71.
118. Dwyer JB, Broide RS, Leslie FM. Nicotine and brain development. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev*. 2008 Mar;84(1):30–44.
119. Jauniaux E, Gulbis B, Acharya G, Thiry P, Rodeck C. Maternal tobacco exposure and cotinine levels in fetal fluids in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1999 Jan;93(1):25–9.
120. Quelhas D, Kompala C, Wittenbrink B, Han Z, Parker M, Shapiro M, et al. The association between active tobacco use during pregnancy and growth outcomes of children under five years of age: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* [Internet]. 2018 Dec [cited 2019 Nov 18];18(1). Available from: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-018-6137-7>
121. Ko T-J, Tsai L-Y, Chu L-C, Yeh S-J, Leung C, Chen C-Y, et al. Parental Smoking During Pregnancy and Its Association with Low Birth Weight, Small for Gestational Age, and Preterm Birth Offspring: A Birth Cohort Study. *Pediatr Neonatol*. 2014 Feb 1;55(1):20–7.
122. Soneji S, Beltrán-Sánchez H. Association of Maternal Cigarette Smoking and Smoking Cessation With Preterm Birth. *JAMA Netw Open*. 2019 Apr 5;2(4):e192514–e192514.

123. Fantuzzi G, Aggazzotti G, Righi E, Facchinetti F, Bertucci E, Kanitz S, et al. Preterm delivery and exposure to active and passive smoking during pregnancy: a case-control study from Italy. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007 May;21(3):194–200.
124. Kharkova OA, Grjibovski AM, Krettek A, Nieboer E, Odland JØ. Effect of Smoking Behavior before and during Pregnancy on Selected Birth Outcomes among Singleton Full-Term Pregnancy: A Murmansk County Birth Registry Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Aug;14(8):867.
125. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1–452.
126. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev*. 2007 Apr 1;28(Issue 2):219–251.
127. Oficina de Estadística e Informática. Instituto Nacional Materno Perinatal [Internet]. [cited 2018 Aug 16]. Available from: <http://www.inmp.gob.pe/institucional/boletines-estadisticos/1422371837>
128. Organización Mundial de la Salud. Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco [Internet]. Ediciones de la OMS; 2003. Available from: [http://www.who.int/fctc/text\\_download/es/](http://www.who.int/fctc/text_download/es/)
129. World Health Organization. MPOWER a policy package to reverse the tobacco epidemic. Available from: <http://www.who.int/tobacco/mpower/en/>
130. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2017. Monitoring tobacco use and prevention policies. 2017; Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255874/9789241512824-eng.pdf?sequence=1>
131. World Health Organization. WHO | WHO report on the global tobacco epidemic 2017 [Internet]. WHO. [cited 2018 Aug 17]. Available from: [http://www.who.int/tobacco/global\\_report/2017/en/](http://www.who.int/tobacco/global_report/2017/en/)
132. Hawkins SS, Hristakeva S, Gottlieb M, Baum CF. Reduction in emergency department visits for children’s asthma, ear infections, and respiratory infections after the introduction of state smoke-free legislation. *Prev Med*. 2016;89:278–85.
133. Lee SL, Wong WHS, Lau YL. Smoke-free legislation reduces hospital admissions for childhood lower respiratory tract infection. *Tob Control*. 2016 Dec;25(e2):e90–4.
134. Ross H, Kostova D, Stoklosa M, Leon M. The impact of cigarette excise taxes on smoking cessation rates from 1994 to 2010 in Poland, Russia, and Ukraine. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2014 Jan;16 Suppl 1:S37-43.
135. Guindon GE, Paraje GR, Chaloupka FJ. The impact of prices and taxes on the use of tobacco products in Latin America and the Caribbean. *Am J Public Health*. 2015 Mar;105(3):e9-19.

136. van Hasselt M, Kruger J, Han B, Caraballo RS, Penne MA, Loomis B, et al. The relation between tobacco taxes and youth and young adult smoking: What happened following the 2009 U.S. federal tax increase on cigarettes? *Addict Behav.* 2015 Jun;45:104–9.
137. Hawkins SS, Baum CF. Impact of state cigarette taxes on disparities in maternal smoking during pregnancy. *Am J Public Health.* 2014 Aug;104(8):1464–70.
138. Decreto Supremo N° 015-2008 SA. Reglamento de la ley n° 28705, Ley General para la Prevención y Control de los riesgos del consumo del tabaco [Internet]. 2008. Available from: <https://busquedas.elperuano.pe/download/full/1lxUMgrO4U9B5YEmzj0DzT>
139. Decreto Supremo No. 001-2010-SA. Se modifican artículos del Reglamento de la Ley No. 28705, Ley General para la Prevención y Control de los Riesgos del Consumo del Tabaco, aprobado por Decreto Supremo No. 015-2008-SA. [Internet]. 2010. Available from: <https://busquedas.elperuano.pe/download/full/19Kjn-fHKsBBjSJcpKY4Ba>
140. Decreto Supremo No. 001-2011-SA. Modifican el Reglamento de la Ley N° 28705, Ley General para la Prevención y Control de los Riesgos del Consumo del Tabaco, aprobado por Decreto Supremo No. 015-2008-SA y modificado por Decreto Supremo No. 001-2010-SA [Internet]. 2011. Available from: <https://busquedas.elperuano.pe/download/full/4g7n4FWPqRG9S0u2pT0dg3>
141. Resolución Ministerial No. 415-2012/MINSA. Aprueban Norma Técnica de Salud para Inspecciones de ambientes 100% libres de humo de tabaco. 2012.
142. Mitchell C, <https://www.facebook.com/pahowho>. OPS/OMS Perú - Expertos destacan intervenciones para reducir la mortalidad materna en el Perú | OPS/OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. [cited 2019 Nov 21]. Available from: [https://www.paho.org/per/index.php?option=com\\_content&view=article&id=962:expertos-destacan-intervenciones-reducir-mortalidad-materna-peru&Itemid=900](https://www.paho.org/per/index.php?option=com_content&view=article&id=962:expertos-destacan-intervenciones-reducir-mortalidad-materna-peru&Itemid=900)
143. Dirección General de Promoción de la Salud, Ministerio de Salud. Documento Técnico: Casas de Espera Materna, Modelo para la Implementación [Internet]. Available from: [http://bvs.minsa.gob.pe/local/PROMOCION/204\\_PROM32.pdf](http://bvs.minsa.gob.pe/local/PROMOCION/204_PROM32.pdf)
144. PERÚ EP de SESA. Creación de Casas de Espera Materna busca disminuir mortalidad materna y neonatal [Internet]. [cited 2019 Nov 21]. Available from: <https://andina.pe/agencia/noticia-creacion-casas-espera-materna-busca-disminuir-mortalidad-materna-y-neonatal-506858.aspx>
145. . :Seguro Integral de Salud:. [Internet]. [cited 2019 Nov 21]. Available from: [http://www.sis.gob.pe/Portal/quienes\\_somos/antecedentes.html](http://www.sis.gob.pe/Portal/quienes_somos/antecedentes.html)
146. Resolución Ministerial N° 598-2005-MINSA [Internet]. [cited 2019 Nov 21]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/252332-598-2005-minsa>



147. Ministerio de Desarrollo e Inclusión Social MIDIS. Resumen Ejecutivo. Plan Operativo y Presupuesto Institucional Reformulado 2016. Programa Nacional de Apoyo Directo a los más Pobres [Internet]. Available from: [http://www2.juntos.gob.pe/docs/Portal\\_transparencia/PlanOperativoInstitucionalReformulado31marzo.pdf](http://www2.juntos.gob.pe/docs/Portal_transparencia/PlanOperativoInstitucionalReformulado31marzo.pdf)
148. Perez-Lu J, Carcamo C, Nandi A, Kaufman JS. Health effects of 'Juntos', a conditional cash transfer programme in Peru. [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27549365>
149. Díaz JJ, Saldarriaga V, Consorcio de Investigación Económica y Social. Efectos del Programa de Transferencias Condicionadas JUNTOS en el Peso al Nacer de los Niños [Internet]. [cited 2020 Jan 28]. Available from: <http://cies.org.pe/es/investigaciones/pobreza-salud/efectos-del-programa-de-transferencias-condicionadas-juntos-en-el-peso>
150. WHO | Chapter 4 [Internet]. WHO. [cited 2018 Oct 25]. Available from: <http://www.who.int/whr/2008/chapter4/en/>
151. Pinilla J, García-Altés A. La evaluación de políticas públicas. Informe SESPAS 2010. *Gac Sanit.* 2010 Dec 1;24:114–9.
152. Bedecarrats IGF, François Roubaud. The gold standard for randomised evaluations: from discussion of method to political economy.
153. Gertler PJ, Martinez S, Premand P, Rawlings LB, Vermeersch CMJ. La evaluación de impacto en la práctica [Internet]. The World Bank; 2011 Jun [cited 2018 Oct 25] p. 1–256. Report No.: 59998. Available from: <http://documentos.bancomundial.org/curated/es/176791468184154530/La-evaluacion-de-impacto-en-la-practica>
154. Linden A. Conducting Interrupted Time-series Analysis for Single- and Multiple-group Comparisons. *Stata J Promot Commun Stat Stata.* 2015 Jun;15(2):480–500.
155. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther.* 2002 Aug;27(4):299–309.
156. Penfold RB, Zhang F. Use of interrupted time series analysis in evaluating health care quality improvements. *Acad Pediatr.* 2013 Dec;13(6 Suppl):S38-44.
157. Hinkelmann K. Evaluating And Interpreting Interactions. In 2004.
158. Granados RM. Efectos fijos o aleatorios: test de especificación. 2011;5.
159. Hox JJ. Multilevel analysis: techniques and applications. Mahwah, N.J: Lawrence Erlbaum Associates; 2002. 304 p. (Quantitative methodology series).
160. Hofoss D, Veenstra M, Krogstad U. Multilevel analysis in health services research: a tutorial. :10.

161. Harrison XA, Donaldson L, Correa-Cano ME, Evans J, Fisher DN, Goodwin CED, et al. A brief introduction to mixed effects modelling and multi-model inference in ecology. PeerJ [Internet]. 2018 May 23 [cited 2019 Jun 5];6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5970551/>
162. Análisis de la incertidumbre en las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias | Medicina Clínica [Internet]. [cited 2019 Jun 6]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-analisis-incertidumbre-las-evaluaciones-economicas-13061390>
163. Briggs A, Sculpher M, Buxton M. Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: the role of sensitivity analysis. Health Econ. 1994 Apr;3(2):95–104.
164. Métodos de análisis de la incertidumbre - ScienceDirect [Internet]. [cited 2019 Jun 6]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130634311700162>
165. Evaluación Económica en Medicina (II): métodos de evaluación económica y manejo de la incertidumbre asociada - Evidencias en pediatría [Internet]. [cited 2019 Jun 6]. Available from: <https://evidenciasenpediatria.es/articulo/5359/evaluacion-economica-en-medicina-ii-metodos-de-evaluacion-economica-y-manejo-de-la-incertidumbre-asociada>
166. Sensitivity analysis: strategies, methods, concepts, examples [Internet]. [cited 2019 May 30]. Available from: <http://dpannell.fnas.uwa.edu.au/dpap971f.htm>
167. Cindi Lara Gómez JFMS, María Guadalupe López Domínguez RTG, Wilfrido Martínez Molina EMAG. Propuesta metodológica para la estimación de emisiones vehiculares en ciudades de la República Mexicana [Internet]. Secretaría de Comunicaciones y Transporte; 2009. Available from: <https://imt.mx/archivos/Publicaciones/PublicacionTecnica/pt322.pdf>
168. American Cancer Society. Harmful Chemicals in Tobacco Products [Internet]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/tobacco-and-cancer/carcinogens-found-in-tobacco-products.html>
169. Torchin H, Ancel P-Y. [Epidemiology and risk factors of preterm birth]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2016 Dec;45(10):1213–30.
170. Saenger P, Reiter E. Genetic factors associated with small for gestational age birth and the use of human growth hormone in treating the disorder. Int J Pediatr Endocrinol. 2012;2012(1):12.
171. Valero De Bernabé J, Soriano T, Albaladejo R, Juarranz M, Calle ME, Martínez D, et al. Risk factors for low birth weight: a review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004 Sep 10;116(1):3–15.
172. McCowan L, Horgan RP. Risk factors for small for gestational age infants. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009 Dec;23(6):779–93.

173. Koullali B, Oudijk MA, Nijman T a. J, Mol BWJ, Pajkrt E. Risk assessment and management to prevent preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Apr;21(2):80–8.
174. Kierans WJ, Joseph KS, Luo Z-C, Platt R, Wilkins R, Kramer MS. Does one size fit all? The case for ethnic-specific standards of fetal growth. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2008 Jan 8;8:1.
175. Wehby GL, Gili JA, Pawluk M, Castilla EE, López-Camelo JS. Disparities in birth weight and gestational age by ethnic ancestry in South American countries. *Int J Public Health.* 2015 Mar;60(3):343–51.
176. Hass JD, Frongillo EA, Stepick CD, Beard JL, Hurtado L. Altitude, ethnic and sex differences in birth weight and length in Bolivia. *Hum Biol.* 1980 Sep;52(3):459–77.
177. Bennett A, Sain SR, Vargas E, Moore LG. Evidence that parent-of-origin affects birth-weight reductions at high altitude. *Am J Hum Biol Off J Hum Biol Council.* 2008 Oct;20(5):592–7.
178. Jackson MR, Mayhew TM, Haas JD. Morphometric studies on villi in human term placentae and the effects of altitude, ethnic grouping and sex of newborn. *Placenta.* 1987 Oct;8(5):487–95.
179. Teixeira MPC, Queiroga TPR, Mesquita M dos A. Frequency and risk factors for the birth of small-for-gestational-age newborns in a public maternity hospital. *Einstein.* 2016;14(3):317–23.
180. Mahumud RA, Sultana M, Sarker AR. Distribution and Determinants of Low Birth Weight in Developing Countries. *J Prev Med Public Health Yebang Uihakhoe Chi.* 2017 Jan;50(1):18–28.
181. Peelen MJCS, Kazemier BM, Ravelli ACJ, De Groot CJM, Van Der Post JAM, Mol BWJ, et al. Impact of fetal gender on the risk of preterm birth, a national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016 Sep;95(9):1034–41.
182. Alur P. Sex Differences in Nutrition, Growth, and Metabolism in Preterm Infants. *Front Pediatr [Internet].* 2019 Feb 7 [cited 2019 Jun 11];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6374621/>
183. Javaudin F, Hamel V, Legrand A, Goddet S, Templier F, Potiron C, et al. Unplanned out-of-hospital birth and risk factors of adverse perinatal outcome: findings from a prospective cohort. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2019 Mar 2;27(1):26.
184. Banergee R. Care For The Preterm Baby. :18.
185. Abdel-Latif ME, Bajuk B, Oei J, Vincent T, Sutton L, Lui K. Does rural or urban residence make a difference to neonatal outcome in premature birth? A regional study in Australia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006 Jul;91(4):F251–6.

186. Auger N, Authier M-A, Martinez J, Daniel M. The association between rural-urban continuum, maternal education and adverse birth outcomes in Québec, Canada. *J Rural Health Off J Am Rural Health Assoc Natl Rural Health Care Assoc.* 2009;25(4):342–51.
187. DeFranco EA, Lian M, Muglia LA, Schootman M. Area-level poverty and preterm birth risk: A population-based multilevel analysis. *BMC Public Health.* 2008 Sep 15;8:316.
188. Lee BJ, Lim SH. Risk of low birth weight associated with family poverty in Korea. *Child Youth Serv Rev.* 2010 Dec 1;32(12):1670–4.
189. Muhihi A, Sudfeld CR, Smith ER, Noor RA, Mshamu S, Briegleb C, et al. Risk factors for small-for-gestational-age and preterm births among 19,269 Tanzanian newborns. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016 17;16:110.
190. Pizarro-Ortiz M, Barra R, Gajardo F, Fuentes-Guajardo M, Rothhammer F. [Perinatal variables from newborns of Aymara mothers suggest a genetic adaptation to high altitude]. *Rev Med Chil.* 2014 Aug;142(8):961–5.
191. Grandi C, Dipierri J, Luchtenberg G, Moresco A, Alfaro E. [Effect of high altitude on birth weight and adverse perinatal outcomes in two Argentine populations]. *Rev Fac Cienc Medicas Cordoba Argent.* 2013;70(2):55–62.
192. American Cancer Society. The Tobacco Atlas [Internet]. Available from: <https://tobaccoatlas.org/country/peru/>
193. Thrasher JF, Chaloupka F, Hammond D, Fong G, Borland R, Hastings G, et al. Evaluación de las políticas contra el tabaquismo en países latinoamericanos en la era del Convenio Marco para el Control del Tabaco. *Salud Pública México.* 2006 Jan;48:s155–66.
194. International Agency for Research on Cancer WHO. Methods for Evaluating Tobacco Control Policies. Vol. Volume 12. Lyon, France; 2008. 458 p.
195. RENIEC-Registro Nacional de Identificación y Estado Civil. Ley N° 26497. Ley Orgánica del Registro Nacional de Identificación y Estado Civil [Internet]. Available from: <http://www.reniec.gob.pe/Transparencia/TransparenciaAdministrativaInfoGnral.jsp?idInformacion=41>
196. Ministerio de Salud del Perú. Boletín Estadístico de Nacimientos Perú: 2015. Registrados en línea. [Internet]. Available from: [ftp://ftp2.minsa.gob.pe/descargas/ogei/CNV/Boletin\\_CNV\\_16.pdf](ftp://ftp2.minsa.gob.pe/descargas/ogei/CNV/Boletin_CNV_16.pdf)
197. Morken N-H, Skjaerven R, Richards JL, Kramer MR, Cnattingius S, Johansson S, et al. Adverse Infant Outcomes Associated with Discordant Gestational Age Estimates. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2016;30(6):541–9.

198. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics*. 2001 Aug;108(2):E35.
199. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar IN de E e I. Manual de la Entrevistadora [Internet]. Available from: <http://inei.inei.gob.pe/inei/srienaho/Descarga/DocumentosMetodologicos/2017-5/ManualEntrevistadora.pdf>
200. Hoffman SJ, Poirier MJP, Rogers Van Katwyk S, Baral P, Sritharan L. Impact of the WHO Framework Convention on Tobacco Control on global cigarette consumption: quasi-experimental evaluations using interrupted time series analysis and in-sample forecast event modelling. *The BMJ* [Internet]. 2019 Jun 19 [cited 2019 Jul 9];365. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6582266/>
201. Nguyen KH, Wright RJ, Sorensen G, Subramanian SV. Association between local indoor smoking ordinances in Massachusetts and cigarette smoking during pregnancy: a multilevel analysis. *Tob Control*. 2013 May;22(3):184–9.
202. Männistö T, Bloigu A, Heino A, Gissler M, Surcel HM. Changes in objectively measured smoking in pregnancy by time and legislative changes in Finland: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2016 28;6(11):e013296.
203. Stein CR, Ellis JA, Savitz DA, Vichinsky L, Perl SB. Decline in smoking during pregnancy in New York City, 1995-2005. *Public Health Rep Wash DC* 1974. 2009 Dec;124(6):841–9.
204. Moraes Castro M, Pinto F, Pereiras C, Fischer Castells A, Vogel Agoglia C, Duarte V, et al. Marijuana, tobacco, alcohol and cocaine use during pregnancy in 2013 and 2016. A self-report study in Montevideo, Uruguay. *Adicciones*. 2019 Mar 28;0(0):1107.
205. Michelle Amaral. The Effect of Local Smoking Ordinances on Fetal Development: Evidence from California. *Dep Econ Univ Pac* [Internet]. 2009 May; Available from: [http://www.pacific.edu/Documents/school-college/economics/smokingban\\_paper\\_Amaral.pdf](http://www.pacific.edu/Documents/school-college/economics/smokingban_paper_Amaral.pdf)
206. Hankins S, Tarasenko Y. Do Smoking Bans Improve Neonatal Health? *Health Serv Res*. 2016;51(5):1858–78.
207. Fernandez Turienzo C, Sandall J, Peacock JL. Models of antenatal care to reduce and prevent preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2016 Jan 12 [cited 2019 Dec 4];6(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4716175/>
208. Simões EAF, Nunes MC, Carosone-Link P, Madimabe R, Ortiz JR, Neuzil KM, et al. Trivalent influenza vaccination randomized control trial of pregnant women and adverse fetal outcomes. *Vaccine*. 2019 Aug 23;37(36):5397–403.

209. Matenchuk B, Khurana R, Cai C, Boulé NG, Slater L, Davenport MH. Prenatal bed rest in developed and developing regions: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open*. 2019 Jul 5;7(3):E435–45.
210. Ahumada-Barrios ME, Alvarado GF, Ahumada-Barrios ME, Alvarado GF. Risk Factors for premature birth in a hospital. *Rev Lat Am Enfermagem* [Internet]. 2016 [cited 2019 Nov 22];24. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0104-11692016000100350&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0104-11692016000100350&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
211. Ticona Rendón M, Huanco Apaza D. Factores de riesgo del peso insuficiente al nacer, en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2001 - 2010. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2012;58(3):169–76.
212. Allpas-Gómez HL, Raraz-Vidal J, Raraz-Vidal O. Factores asociados al bajo peso al nacer en un hospital de Huánuco. *Acta Médica Peru*. 2014 Apr;31(2):79–83.
213. Tejeda-Mariaca JE, Pizango-Mallqui O, Albuquerque-Duglio M, Mayta-Tristán P. [Risk factors of small for the gestational age neonates in a hospital of Lima, Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2015 Sep;32(3):449–56.
214. Heredia-Olivera K, Munares-García O. [Maternal factors associated with low birth weight]. *Rev Medica Inst Mex Seguro Soc*. 2016 Oct;54(5):562–7.
215. Ticona Rendón M, Huanco Apaza D, Ramírez Atencio C. Identificación de nueva población de riesgo neonatal con curvas de crecimiento intrauterino peruanas. *An Pediatría*. 2006 Aug 1;65(2):118–22.
216. Bazalar-Salas D, Loo-Valverde M. Factores maternos asociados a macrosomía fetal en un hospital público de Lima-Perú, enero a octubre del 2018. *Rev Fac Med Humana*. 2019 Apr;19(2):62–5.
217. Pareja RG, Marquis GS, Penny ME, Dixon PM. A case-control study to examine the association between breastfeeding during late pregnancy and risk of a small-for-gestational-age birth in Lima, Peru. *Matern Child Nutr*. 2015 Apr;11(2):190–201.
218. Rh F. Vigilancia del Crecimiento Fetal. :81.
219. Delpisheh A, Brabin L, Drummond S, Brabin BJ. Prenatal smoking exposure and asymmetric fetal growth restriction. *Ann Hum Biol*. 2008 Dec;35(6):573–83.
220. Medina Valdivia JF. Prevalencia del retardo de crecimiento intrauterino y su clasificación en el Instituto Materno Perinatal de Lima. [Lima]: sn; 2002.
221. Outcomes I of M (US) C on IB, Bale JR, Stoll BJ, Lucas AO. Reducing Fetal Mortality [Internet]. National Academies Press (US); 2003 [cited 2019 Jul 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222084/>
222. Silver RM. Fetal death. *Obstet Gynecol*. 2007 Jan;109(1):153–67.

223. Grétarsdóttir ÁS, Aspelund T, Steingrimsdóttir Þ, Bjarnadóttir RI, Einarsdóttir K. Preterm births in Iceland 1997-2016: Preterm birth rates by gestational age groups and type of preterm birth. *Birth* [Internet]. [cited 2019 Nov 29];n/a(n/a). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/birt.12467>
224. Chen K-H, Chen I-C, Yang Y-C, Chen K-T. The trends and associated factors of preterm deliveries from 2001 to 2011 in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar;98(13):e15060.
225. Richter LL, Ting J, Muraca GM, Synnes A, Lim KI, Lisonkova S. Temporal trends in neonatal mortality and morbidity following spontaneous and clinician-initiated preterm birth in Washington State, USA: a population-based study. *BMJ Open* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2019 Dec 5];9(1). Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/9/1/e023004>
226. Richter LL, Ting J, Muraca GM, Boutin A, Wen Q, Lyons J, et al. Temporal Trends in Preterm Birth, Neonatal Mortality, and Neonatal Morbidity Following Spontaneous and Clinician-Initiated Delivery in Canada, 2009-2016. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019 Dec 1;41(12):1742-1751.e6.
227. Más del 79 por ciento de los establecimientos inspeccionados acatan Ley Antitabaco | DIGESA [Internet]. [cited 2018 Oct 9]. Available from: <http://www.digesa.minsa.gob.pe/noticias/Junio2018/nota32.asp>
228. MML clausura dos casinos donde se facilitaba el consumo de tabaco pese a prohibición [Internet]. [cited 2019 Jul 8]. Available from: <http://www.munlima.gob.pe/noticias/item/36109-mml-clausura-dos-casinos-donde-se-facilitaba-el-consumo-de-tabaco-pese-a-prohibici%C3%B3n>
229. La DESA realiza Inspecciones de Ambientes 100 por ciento Libre de Humo de Tabaco en establecimientos. [Internet]. [cited 2018 Oct 9]. Available from: <https://www.regionlambayeque.gob.pe/web/noticia/detalle/20212?pass=MTEz Mg==>
230. Municipalidad Provincial Tayacaja-Huancavelica. Ordenanza Municipal N° 017-2012-MPT [Internet]. Available from: <http://www.munitayacaja.gob.pe/actiweb/system/modordenanzas/archivos/ORDM4ab8c5d.pdf>
231. Savard N, Levallois P, Rivest LP, Gingras S. Association between prenatal care and small for gestational age birth: an ecological study in Quebec, Canada. *Health Promot Chronic Dis Prev Can Res Policy Pract*. 2016 Jul;36(7):121–9.
232. Heaman MI, Martens PJ, Brownell MD, Chartier MJ, Derksen SA, Helewa ME. The Association of Inadequate and Intensive Prenatal Care With Maternal, Fetal, and Infant Outcomes: A Population-Based Study in Manitoba, Canada. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. 2019 Jul;41(7):947–59.
233. Beeckman K, Louckx F, Downe S, Putman K. The relationship between antenatal care and preterm birth: the importance of content of care. *Eur J Public Health*. 2013 Jun;23(3):366–71.

234. Fernandez Turienzo C, Sandall J, Peacock JL. Models of antenatal care to reduce and prevent preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2016 Jan 12 [cited 2019 Jul 3];6(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4716175/>
235. Yen IH, Kaplan GA. Neighborhood social environment and risk of death: multilevel evidence from the Alameda County Study. *Am J Epidemiol.* 1999 May 15;149(10):898–907.
236. Matteson DW, Burr JA, Marshall JR. Infant mortality: a multi-level analysis of individual and community risk factors. *Soc Sci Med* 1982. 1998 Dec;47(11):1841–54.
237. Lowe RA, Fu R, Ong ET, McGinnis PB, Fagnan LJ, Vuckovic N, et al. Community characteristics affecting emergency department use by Medicaid enrollees. *Med Care.* 2009 Jan;47(1):15–22.
238. Zlotnick C. Community- versus individual-level indicators to identify pediatric health care need. *J Urban Health Bull N Y Acad Med.* 2007 Jan;84(1):45–59.
239. : CNV .: Sistema de Registro del Certificado de Nacido Vivo en Linea - Ministerio de Salud [Internet]. [cited 2019 Jul 8]. Available from: <https://www.minsa.gob.pe/cnv/?op=7>
240. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Series Nacionales [Internet]. Available from: <http://webapp.inei.gob.pe:8080/sirtod-series/>