

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
UNAN-LEON**



***TESIS  
PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRA***

***ACIDO FOLICO EN EL PERIODO PERICONCEPCIONAL Y DEFECTOS DEL TUBO NEURAL EN NIÑOS NACIDOS EN EL HEODRA DURANTE ENERO 2008 A DICIEMBRE 2009.***

**AUTOR:** Dra. Ana Patricia Vargas Cadena.  
Médico y cirujano residente III año pediatría.

**TUTOR:** Dra. Dania María Pastora Bucardo.  
Pediatra.

**ASESOR:** Dr. Francisco Tercero.

**León, marzo 2010.**

## *AGRADECIMIENTO*

*A Dios nuestro padre y creador, centro de mi vida y guía.*

*A mis Maestros por su dedicación y disposición para compartir sus conocimientos y experiencias, en especial mi tutora Dra. Dania María Pastora Bucardo.*

*Al Dr. Francisco Ramón Tercero por su tiempo y ayuda incondicional.*

*A mi familia por su apoyo y comprensión en los momentos de crisis.*

*A mis compañeros residentes por su solidaridad y apoyo.*

*A las madres que aceptaron participar en la realización de este estudio.*

*A todas las personas que de una u otra forma contribuyeron a la conclusión de este trabajo.*

## DEDICATORIA

*A mi esposo Rafael mi compañero y amigo quien me ha brindado su amor, apoyo y paciencia a lo largo de este camino de formación y ha sido mi sostén en los momentos de crisis.*

*A mi hijo Samuel Elías quien es mi inspiración para seguir adelante.*

## TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN
2. ANTECEDENTES
3. JUSTIFICACIÓN
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
5. HIPOTESIS
6. OBJETIVOS
7. MARCO TEORICO
8. DISEÑO METODOLOGICO
9. RESULTADOS
10. DISCUSIÓN
11. CONCLUSIONES
12. RECOMENDACIONES
13. REFERENCIAS
9. ANEXOS

Consentimiento informado

Ficha de datos

Tablas

## INTRODUCCIÓN

La disminución de las enfermedades infecciosas en la infancia ha ocasionado que las malformaciones congénitas (MFC) ocupen un lugar importante como causa de morbilidad y mortalidad en la mayoría de los países desarrollados y en algunos países en vías de desarrollo.<sup>(1)</sup>

Entre las principales MFC tanto por su frecuencia como por el impacto en las familias que lo sufren, se encuentran los defectos de cierre de tubo neural (DTN)<sup>(2)</sup>

Los DTN constituyen la mayor parte de las anomalías congénitas del Sistema Nervioso Central (SNC) y derivan del fallo del cierre espontáneo del tubo neural entre la tercera y cuarta semana del desarrollo intrauterino.<sup>(3)</sup> La incidencia a nivel mundial es variable, en Estados Unidos se reporta 1 por cada 1000 nacimientos<sup>(4)</sup>.

La causa precisa de los DTN sigue siendo desconocida, hay evidencia de que muchos factores, incluyendo radiaciones, fármacos, déficit de folatos, sustancias químicas y determinantes genéticos (mutaciones en vías que responden o dependen de folatos) pueden afectar de forma adversa el desarrollo del SNC, desde el momento de la concepción.<sup>(3,5)</sup> En los últimos años se han realizado numerosos estudios que ponen en evidencia el efecto protector que tiene frente a la aparición de defectos del tubo neural, el uso de ácido fólico en el periodo periconcepcional.<sup>(5)</sup>

En 1964 Hibbard reporta la vinculación entre ciertas malformaciones y la carencia de folatos y en 1976 se logra establecer un nexo entre la carencia de folatos y la aparición de defectos del tubo neural.<sup>(5,6)</sup>

En el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales (HEODRA) León, se instauró desde el año 2006, el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Defectos Congénitos, que incluye datos de todos los nacimientos de niños con defectos congénitos nacidos y/o referidos a esta unidad asistencial. Según los reportes del primer boletín epidemiológico emitido por el sistema de vigilancia se reportan 136 casos de bebés con MFC durante el año 2006, de los

cuales el 35 % corresponden a defectos del SNC, dentro de los cuales los DTN son los más frecuentes, sin embargo es poco el conocimiento que se tiene sobre los posibles factores de riesgo o hábitos en el consumo de ácido fólico en el periodo periconcepcional.

## ANTECEDENTES

Los DTN incluyen un gran número de malformaciones congénitas producidas cuando el tubo neural abierto, presente en las primeras etapas del desarrollo del embrión humano, no logra el cierre durante el primer mes de embarazo, son considerados como una de las formas más comunes de malformaciones congénitas, teniendo varios grados de incidencia dependiendo de condiciones genéticas y ambientales <sup>(6)</sup>.

La incidencia a nivel mundial es variable, desde 2.4/ 1000 en países islámicos hasta 1/1000 en USA<sup>(2)</sup>

En América Latina la información sobre defectos del tubo neural es escasa. No se dispone de registros de defectos congénitos basados en la población, solamente existe un registro hospitalario, denominado Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), el cual inició en 1967 y se mantiene hasta la fecha. Este registro abarca hospitales distribuidos por todos los países sudamericanos y forma parte del Centro Internacional de Intercambio de Información sobre Sistemas de Vigilancia de los Defectos Congénitos. El registro cubre 215.000 nacimientos por año, cifra inferior al 1% de los nacimientos producidos en la región. El ECLAM reporta para el año 1995 una tasa de incidencia acumulada de DTN de 18.57 por 10,000 nacimientos de los cuales los tipos de defectos más importantes fueron anencefalia, espina bífida y encefalocele. <sup>(7)</sup>.

En Colombia en 1993, un estudio basado en 10,000 nacidos vivos en un solo hospital reveló una tasa de DTN de 13 por 10,000 <sup>(4)</sup>.

De 1981 a 1987 en un estudio realizado por el Dr. Carlos Gómez, en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales de la ciudad de León, Nicaragua, sobre la caracterización de malformaciones y su relación con la mortalidad infantil, se encontró que el SNC fue el más afectado con 41.6% <sup>(8)</sup>.

En 1986 la Dra. Duarte realiza un estudio sobre anomalías congénitas en el HEODRA, de manera retrospectiva, encontrando que las anomalías más frecuentes fueron anencefalia 28%, labio leporino y paladar hendido 9.5% <sup>(9)</sup>.

De igual manera la Dra. María Mercedes Palma realizó un estudio en el HEODRA, de enero 1987-1992; sobre los factores socioeconómicos asociados a malformaciones congénitas, encontrando que las alteraciones del SNC fueron las que se presentaron con mayor frecuencia (20%) <sup>(10)</sup>.

Entre 1993-1996 la Dra. María Elena García, estudió el comportamiento clínico y epidemiológico de las malformaciones congénitas en el Hospital General de Estelí, donde hubo predominio de malformaciones congénitas mayores, sobre todo del SNC (45%); 17.5% anencefalia, 16.4% hidrocefalia, 4.4% microcefalia, 2.2% espina bífida <sup>(11)</sup>.

Narváez y Treminio, en 1994, registraron las Malformaciones Congénitas en el Hospital Alejandro Dávila Bolaños, encontrando que las malformaciones de tubo neural como anencefalia eran las más frecuentes con el 20%, seguidas de labio leporino 17%, y espina bífida 14% <sup>(12)</sup>.

En 1996 la Dra. Nubia Berríos realiza un estudio de caracterización de las malformaciones congénitas en recién nacidos vivos en el HEODRA, donde encuentra que las del SNC fueron las más frecuentes, seguido de labio leporino y paladar hendido, y encontró una asociación entre estas malformaciones y exposición materna a plaguicida <sup>(13)</sup>.

En el 2003, la Dra. Claudia Ulloa realiza el primer estudio analítico en el Hospital Bertha Calderón Roque sobre los factores de riesgo y trastornos peri natales asociados a MFC, encontrando que las más frecuentes fueron las del SNC, Hidrocefalia 13.2%, y mielomeningocele 9.2%; en cuanto a los factores de riesgo el 25% de los casos tenían deficiencia en la utilización de ácido fólico, lo que incrementa el riesgo 2 veces de Malformaciones <sup>(14)</sup>.

## JUSTIFICACIÓN

A nivel mundial está demostrado que el consumo de ácido fólico en el periodo periconcepcional disminuye la incidencia de DTN. En León el sistema de Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas del HEODRA, reporta que entre las MFC los DTN son los más frecuentes, sin embargo en nuestra región no se ha realizado un estudio que identifique cuales son los posibles factores de riesgo para este tipo de defectos. Dentro de los factores de riesgo se menciona el no uso de ácido fólico como uno de los más importantes, por lo que consideramos que es necesario identificar el hábito de consumo de ácido fólico en el periodo periconcepcional, en las mujeres con hijos con defectos de tubo neural y si el no consumo de este constituye un factor de riesgo para la aparición de los mismos.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Está demostrado que la ingesta de 400 microgramos diarios de ácido fólico 8 semanas antes de la concepción y durante el primer trimestre de embarazo, disminuye la incidencia de DTN hasta en un 75%. En nuestro país no se realiza suplementación con ácido fólico a las mujeres en edad reproductiva así como tampoco se fortifican los alimentos de consumo masivo, por lo que consideramos necesario conocer si: ¿El consumo de ácido fólico en el período periconcepcional es un factor asociado a la aparición de DTN en RN en el HEODRA entre enero 2008 y diciembre 2009?

## HIPOTESIS

Las mujeres que no tomaron ácido fólico en el período periconcepcional tienen mayor riesgo de tener hijos con DTN.

## OBJETIVOS

### GENERAL

Determinar la relación entre el consumo de ácido fólico durante el periodo periconcepcional y la aparición de DTN en recién nacidos en el HEODRA durante el período comprendido entre enero 2008 y diciembre 2009.

### ESPECIFICOS:

- Describir características sociodemográficas de la población de estudio.
- Clasificar los defectos del tubo neural identificados en la población de estudio.
- Analizar patrón de consumo materno de ácido fólico en el período periconcepcional.

## MARCO TEORICO

La malformación congénita según la OMS es una anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente al nacer, externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple. Otros lo definen como toda alteración de la morfología que se produce en uno ó varios órganos, sistemas, o en la totalidad del organismo y que está presente al momento de nacer. Puede ser de origen congénito o adquirida por la acción de múltiples factores que pueden actuar sobre el embrión o feto durante la gestación. <sup>(15)</sup> Las MFC constituyen una causa importante de mortalidad infantil y afectan al 20 – 25% de los lactantes que fallecen en el periodo perinatal. <sup>(7)</sup>

Los defectos estructurales de comienzo prenatal pueden clasificarse en dos grupos:

1. Los que se deben a un defecto primario único del desarrollo: en la mayoría de los casos solo se afecta una estructura y el niño puede ser, por lo demás completamente normal. <sup>(15)</sup>

Los siete defectos primarios únicos del desarrollo más habitual son:

- Luxación congénita de cadera.
- Pie equinovaro.
- Labio leporino con o sin paladar hendido.
- El paladar hendido aislado.
- Comunicaciones cardíacas.
- Defectos del cierre del tubo neural.

2. Los que constituyen síndromes malformativos múltiples: cuando se observan varios defectos estructurales, con una etiología que se sabe o se sospecha, suelen incluir varios errores de la morfogénesis sin relación anatómica entre ellos; están causados por anomalías cromosómicas, agentes teratógenos o defectos de un solo gen que se heredan según patrón mendeliano.

Los defectos únicos primarios del desarrollo se clasifican en función de la naturaleza del error de la morfogénesis que ha producido el defecto estructural observado:

1. Malformaciones: Anomalías intrínsecas producida durante el proceso del desarrollo. Ej.: cardiopatías congénitas, anencefalia.
2. Deformaciones: Aparecen más tarde durante la vida fetal, representa una alteración de la forma o estructura secundaria a factores mecánicos, la compresión uterina es el factor mas frecuente.

### **Factores maternos**

- Primera gestación.
- Útero pequeño.
- Malformaciones uterinas.

### **Factores maternos o placentarios.**

- Oligohidramnios.
- Fetos múltiples.

Presentación fetal anormal.

3. Trastornos disruptivos o interrupciones: se producen como consecuencia de una destrucción secundaria o interferencia con un órgano o región corporal previamente normal en su desarrollo, no son hereditarias, pueden estar provocadas por factores extrínsecos o por interferencias internas, como agresiones vasculares. Ej. : bridas amnióticas.
4. Secuencia: es un patrón de anomalías en cascadas, en algunos casos la constelación de anomalías se explica por una unica aberración localizada de la organogénesis que provoca efectos secundarios en otros órganos. Ej.: oligohidramnios.
5. Síndrome: constelación de anomalías congénitas que se cree están patogenéticamente relacionadas. (15)

## CAUSAS DE MALFORMACIONES CONGENITAS EN EL SER HUMANO <sup>(15)</sup>

CAUSA	RN VIVOS CON MFC (%)
<u>GENETICAS</u>	
Aberraciones cromosómicas	10-15%
Herencia mendeliana	2-10%
<u>AMBIENTALES</u>	
Infecciones maternas placentarias:	
-Rubéola	
-Toxoplasmosis	
-Sífilis	
-Citomegalovirus	
-VIH	
<u>ENFERMEDADES DE LA MADRE</u>	6-8%
-Diabetes	
-Fenilcetonuria	
-Endocrinopatías	
<u>FARMACOS Y PRODUCTOS QUIMICOS</u>	1%
-Alcohol	
-Antagonistas del ácido fólico	
-Andrógenos	
-Fenitoína	
-Talidomida	
-Warfarina	
-Ácido 13-cis-retinoico	
<u>IRRADIACION</u>	1%
<u>MULTIFACTORIALES ( genes múltiples + Ambiente)</u>	20-25%
<u>DESCONOCIDAS</u>	40-60%

### MECANISMOS DE LAS MALFORMACIONES CONGENITAS

La patogenia de las malformaciones complejas es todavía mal conocida. El momento en que se produce el insulto teratógeno influye de forma importante en la aparición y el tipo de malformaciones producidas. <sup>(15)</sup>

El desarrollo intrauterino del ser humano puede dividirse en 2 fases:

1. El periodo embrionario que ocupa las 9 primeras semanas del embarazo.
2. Periodo fetal que finaliza en el momento del nacimiento. <sup>(15)</sup>

Los teratógenos y defectos genéticos pueden actuar en varios niveles de la morfogénesis normal.

- Migración celular adecuada hacia localizaciones predeterminadas que influyen en el desarrollo de otras estructuras.
- Proliferación celular: determina tamaño y forma de los órganos embrionarios.
- Interacciones celulares: entre los tejidos procedentes de estructuras diversas, lo que influye en la diferenciación de uno o ambos tejidos
- Asociaciones célula-matriz: influyen en el crecimiento y la diferenciación.
- Muerte celular programada (apoptosis) permite la organización ordenada de los tejidos y órganos durante la embriogénesis.
- Influencias hormonales y fuerzas mecánicas: influye en la morfogénesis en muchos niveles de la misma. <sup>(15)</sup>

### ANOMALIAS CONGENITAS DEL SISTEMA NERVIOSOS CENTRAL.

Los defectos del tubo neural o encéfalo-mielo-disrafias, son una serie de alteraciones producidas en el cierre del tubo neural, que ocasionan la aparición en el sujeto de malformaciones externas o internas, que se acompañan de trastornos clínicos de diversa gravedad, de acuerdo con la intensidad y localización del defecto <sup>(5)</sup>

## EMBRIOLOGIA

El sistema nervioso se origina del ectodermo primitivo, el ectodermo, endodermo y mesodermo forman las tres capas germinales primarias que se desarrollan hacia la tercera semana; el endodermo en especial la placa de la notocorda y el mesodermo intraembrionario, inducen al ectodermo suprayacente a desarrollar la placa neural durante la tercera semana del desarrollo embrionario. El fallo de esta inducción originará la mayor parte de los DNT. <sup>(3)</sup>

El desarrollo anormal del encéfalo no es raro debido a la complejidad de su historia embriológica y puede ser el resultado de alteraciones en la morfogénesis o en la histogénesis del SNC, secundarias a estímulos genéticos y/o ambientales, la mayor parte de las malformaciones del encéfalo resultan del cierre defectuosos del neuroporo rostral y afectan a los tejidos que descansan sobre esa zona: meninges, cráneo y cuero cabelludo; la mayor parte de las malformaciones congénitas de la medula espinal se producen como consecuencia de defectos del cierre del neuroporo caudal, hacia el final de la 4 semana, varios involucran también a los tejidos que descansan sobre la médula: meninges, arcos vertebrales, músculos dorsales y piel. <sup>(3)</sup>

### CLACIFICACION DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

En algunos casos se dividen en:

1. Defectos Cefálicos (del cráneo)
2. Defectos Caudales (columna vertebral)
  - Defectos abiertos.
  - Defectos cerrados.

Espina Bífida: defecto por cierre inadecuado del neuroporo posterior, manifestada como una falta de fusión de los arcos vertebrales a nivel de la línea media.

- Espina bífida occulta: es la forma mas leve por falla de la fusión de los arcos vertebrales sin hernia ni meninges, generalmente es adintomática y puede manifestarse únicamente por la presencia de mechones de pelo, neos o fositas dérmicas sobre el sitio del defecto.

- Espina Bífida Quística: se caracteriza por protrusión a través de un defecto en el arco vertebral, de las meninges y/o médula espinal, en forma de saco, a la vez éstas se dividen en meningocele y mielomeningocele.
  - a) Meningocele: se forma cuando las meninges se hernian a través de un defecto de los arcos vertebrales posteriores, el defecto contiene únicamente líquido cefalorraquídeo (LCR) y meninges.
  - b) Mielomeningocele: constituye la forma más grave de las disrafias de la columna vertebral, el defecto además de LCR y meninges incluye médula espinal y/o raíces nerviosas. <sup>(3,5)</sup>
  
- Cráneo Bífido: son trastornos debido a falla en la formación del cráneo y dan lugar a protrusión del tejido a través de un defecto óseo de la línea media, su localización puede ser nasal, frontal, parietal u occipital, se asocian a defectos del encéfalo. Se dividen en dos. <sup>(3,5)</sup>
  - a) Meningocele craneal o craneomeningocele: consiste en un saco meníngeo lleno sólo de LCR.
  - b) Encefalocele o Encefalomeningocele: herniación de meninges y parte del encéfalo a través de un defecto óseo de tamaño importante, en este caso el saco tiene además corteza cerebral, cerebelo o porciones del tronco del encéfalo.
  - c) Anencefalia: se debe a una falla en el cierre del neuroporo cefálico. Se caracteriza por la ausencia de huesos del cráneo, cuero cabelludo y presencia de un encéfalo rudimentario, si la ausencia del encéfalo es parcial se conoce como meranencefalia y holoanencefalia cuando la ausencia es completa <sup>(3,5)</sup>
  - d) Raquisquisis: es el más grave de todos los DNT y significa fisura de la columna vertebral, se caracteriza por una hendidura amplia del raquis que deja al descubierto a la médula espinal, la que habitualmente no se encuentra bien formada, generalmente se asocia a anencefalia y al igual que ésta no es compatible con la vida. <sup>(3,5)</sup>

## FACTORES DE RIESGO

Investigaciones anteriores han demostrado que existen factores de riesgo tanto genéticos como ambientales relacionados con los DTN (4), sin embargo, se cree que los tipos mas comunes de DNT son de origen multifactorial, asociada a una predisposición genética favorable a la malformación, cuyo desencadenante es un factor de riesgo ambiental entre ellas se mencionan:

- Exposición teratógena del padre y la madre.
- Estado de nutrición materno.
- Diabetes mellitus insulino dependiente en la embarazada.
- Obesidad materna.
- Enfermedad infecciosa en los primeros meses de gestación.
- Uso materno de medicamentos anticonvulsivantes en los primeros e meses de gestación<sup>(5)</sup>

## FACTORES DE RIESGO <sup>(5)</sup>

FACTOR	PORTADOR	MECANISMO
Ácido fólico	Madre	Mutación genética de la enzima 5,10 metiltetrahidrofolato Reductasa por termolabilidad
Exposiciones ambientales	Ambos	Daño genético antes o después de la concepción
Tóxicos exposición 3 meses previos al embarazo	Padre	Daño a columnas germinales antes de la concepción. Toxinas en los fluidos seminales. Contaminación de la ropa de trabajo con exposición secundaria a la madre.
Pesticidas y metales pesados, solventes, radiaciones ionizantes y gases anestésicos	Madre	Daño genético antes o después de la concepción. (residencia cercana a depósitos tóxicos hasta 3 Km. de distancia.
Diabetes	Madre	Inhibición de la glicólisis fetal. Deficiencia funcional del ácido araquidónico. Deficiencia del mioinositol en el desarrollo del embrión. Hemoglobina glicosilada Reducción de niveles plasmáticos de factores de crecimiento (desarrollo cerebral) secundario a hipoglicemia.
Uso de antiepilépticos (Ac. Valproico, carbamazepina)	Madre	Anomalías del SNC
Infecciones (citomegalovirus, rubéola, Herpes congénito)	Madre	Infección en el primer trimestre del embarazo.
Nivel socioeconómico	Ambos	Factor nutricional.
Ocupación agrícola y de jornaleros, exposición a radiación ionizante.	Padre	Daño genético antes o después de la concepción.
Mercurio y productos de limpieza.		

## ACIDO FOLICO Y DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

La Dra. Lucy Wills describió por primera vez en 1930 al folato como un factor curativo de la anemia carencial en la mujer embarazada, desde entonces se ha acumulado una voluminosa información sobre los folatos (incluidos los compuestos de folato naturales y el ácido fólico sintético en las vitaminas y los alimentos enriquecidos) que los vincula con las malformaciones congénitas. Hace unos 30 años los niveles de folato en las mujeres en edad reproductiva se convirtieron en un nuevo tema en la prevención de las malformaciones fetales y neonatales.<sup>(5)</sup>

El interés científico en el ácido fólico comenzó en 1964 con la publicación de Hibbard en el que reportó la vinculación entre ciertas malformaciones y la carencia de folato; dicho interés aumentó cuando Smitchells en 1976 logró establecer un nexo entre la carencia de folato y la aparición de DTN; en 1980 Laurence demuestra que mujeres con regímenes alimenticios adecuados acusaron tasas de reaparición más bajas de dichos defectos.<sup>(5)</sup>

El mayor logro en la investigación sobre los factores que intervienen en los DTN es la demostración de su prevención a través del suplemento con ácido fólico y multivitamínicos en la etapa periconcepcional<sup>(6)</sup>

Se han realizados numerosos estudios que ponen de relieve el efecto protector que tiene frente a la aparición de defectos del tubo neural el consumo de ácido fólico por parte de la madre.<sup>(6)</sup>

El mecanismo por el cual el ácido fólico previene la aparición de defectos del tubo neural se desconoce. Una teoría al respecto es que la susceptibilidad a dichos defectos no se debe principalmente a una carencia alimentaria de folato, sino a un error congénito del metabolismo de los folatos. Así, el feto puede tener un suministro reducido de dicha sustancias, incluso si los niveles de folato de la madre parecen ser adecuados, cuando el metabolismo del folato es anormal se produce una acumulación de homocisteína. A su vez, el metabolismo de homocisteína inadecuado puede producir alteraciones en cualquiera de las tres actividades enzimáticas indicadas a continuación:

- 1) sintasa de cistathión

2) sintasa de metionina

3) 5,10 metileno tetrahydrofolato reductasa . (MTHFR) <sup>(7)</sup>

Los folatos tienen dos efectos fisiológicos principales: son cofactor de las enzimas que sintetizan ADN y ARN y se requieren para la conversión de la homocisteína en metionina. Durante las primeras etapas de desarrollo fetal, la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas está incrementada y por consiguiente las necesidades de folatos de la madre aumentan rápidamente en ese período, cuando el folato resulta insuficiente, la producción de ácidos nucleicos se inhibe y las células no logran fabricar suficiente ADN para la mitosis. <sup>(4)</sup>

Factores genéticos y/o ambientales:

-Factores ambientales:

\* Medicamentos que alteran su metabolismo (anticonvulsivantes: inhibición de la dihidrofolato reductasa)

\* Déficit de ácido fólico: la cirugía gástrica, mala absorción intestinal, desnutrición, o no ingestión de las fuentes alimenticias.

Se ha demostrado que altas concentraciones de homocisteína en sangre por una alteración en el metabolismo del ácido fólico está asociado al síndrome de Down y a otras MFC como los DTN.

Hay evidencia que la administración de ácido fólico sintético disminuye las tasas de DTN, la recomendación es que el ácido fólico se debe administrar antes del embarazo y durante las primeras semanas de gestación, hasta que culmine la etapa del cierre del tubo neural (cuarta semana del desarrollo). <sup>(6)</sup>

Los elementos de prueba en cuanto a la dosificación de ácido fólico actualmente recomendada en los Estados Unidos provienen de la investigación del Consejo de Investigación Médica. Se comprobó que una dosis diaria de 4 mg de ácido fólico reduce la

reaparición de DTN en 71%, por lo que el Servicio de Salud Pública recomienda que todas las mujeres en edad de quedar embarazada deben consumir 0.4mg diarios de ácido fólico, y 4mg por día a mujeres en las mismas condiciones que tengan el antecedente de haber tenido un producto previo con DTN.<sup>(7)</sup>

La Sociedad Nicaragüense de Medicina Perinatal hace las siguientes recomendaciones prácticas:

- A toda mujer que ha padecido ella misma un DTN o a tenido un feto o RN con DTN, se le debe dar información sobre el riesgo de recurrencia, de los DTN en los embarazos subsecuentes, debe ser instruida sobre la protección que brinda el folato preconcepcional y postconcepcional e indicarle la administración continua de 4 mg día de folato.<sup>(16)</sup>

-A toda mujer que planifique embarazarse ó que este en edad de embarazarse debe tomar al menos 0.4 mg al día de ácido fólico.<sup>(16)</sup>

Existen diferentes vías para incorporar niveles adecuados de ácido fólico. En primer lugar alimentos ricos en folatos, tales como vegetales de hojas verdes, naranjas y legumbres, sin embargo algunas legumbres poseen inhibidores de la conjugasa lo que puede afectar su absorción además son inactivados por el calor de la cocción, exposición a la luz ultravioleta o por la ingesta de fármacos que actúan interfiriendo en la síntesis del ADN directa o indirectamente, hay dos grupos conocidos:

1. Inhibidores de dihidrofolato reductasa, incluyen: metotrexate, sulfalacina, pirimetamina, triamtereno y trimetoprim; desplazan al folato del enzima y bloquean su conversión en metabolitos activos.
2. Antiepilépticos: carbamacepina, fenitoína, primidona y fenobarbital<sup>(8)</sup>

Los antagonistas del ácido fólico en etapas tempranas del embarazo, en conjunto, pueden aumentar el riesgo de malformaciones del tubo neural así como de malformaciones cardiovasculares, orales y urinarias, particularmente en mujeres que no toman complejos multivitamínicos que contengan ácido fólico<sup>(8)</sup>

A pesar de que actualmente se recomienda un suplemento de ácido fólico de 0.4mg diarios, se estima que menos del 40% de las mujeres informaron tomar estos suplementos antes de la concepción y la dieta a menudo no aporta las dosis recomendadas <sup>(9)</sup>, es por eso que a nivel mundial se han creado estrategias encaminadas a la prevención de DTN, por recomendación de la FDA desde 1999 se ha incluido en la mayoría de los alimentos de cereales y granos un suplemento de ácido fólico sintetizado, escogiendo la harina de trigo, la harina de maíz, el arroz y las pastas, el nivel de enriquecimiento escogido fue de 140mcg/100gr de producto; otra forma de prevención es tomar suplementos vitamínicos 12 semanas antes del embarazo y durante el I trimestre de la gestación<sup>(7)</sup>

Otro aspecto importante en la prevención consiste en brindar consejo genético y pruebas diagnósticas prenatales a las mujeres con antecedentes personales o familiares de embarazos con productos con DTN, ya que se sabe que la probabilidad de que se obtenga un hijo con algún tipo de DTN cuando se tienen antecedentes positivos para esas malformaciones se incrementa hasta en 10% <sup>(5)</sup>

## DISEÑO METODOLÓGICO

El presente trabajo es un estudio **analítico de casos y controles pareado** por sexo, en una relación 1:3.

**El área de estudio** fue el HEODRA, el cual se encuentra ubicado en el departamento de León, Nicaragua, donde nacen en promedio 6,000 niños por año. Es el único hospital público de la región donde asisten mujeres embarazadas para la atención de su parto, procedentes tanto del área urbana y rural y es el HOSPITAL de referencia de todos los municipios del departamento. Cuenta con una sala de labor y parto con 3 expulsivos, y una sala de operaciones con 2 quirófanos para atender los nacimientos por vía cesárea.

El Universo lo constituyeron todos los nacidos vivos y óbitos fetales de las salas de operaciones y labor y parto del HEODRA, durante el período comprendido de Enero 2008-diciembre 2009.

**Muestra:** Para calcular la muestra se utilizó un nivel de confianza de 95%, un poder de 80%, una frecuencia esperada de uso de ácido fólico de 50%, una precisión de 39% y una razón de controles casos de 3:1. La muestra fue de 17 casos y 51 controles.

Se define como **caso**: todos los nacidos vivos o muertos con defectos del tubo neural diagnosticado por examen físico, previa autorización de la madre, en el HEODRA de Enero 2008-diciembre 2009.

Se define como **controles**: los recién nacidos que no presentaron defectos del tubo neural, en el examen físico, previa autorización de la madre, nacidos en el HEODRA, el mismo día del caso.

### **Recolección de la información:**

La información se obtuvo directamente de las madres que dieron a luz recién nacidos con o sin defectos del tubo neural, a través de una entrevista directa, auxiliada de un cuestionario para recolectar la información, estructurado con preguntas abiertas y cerradas agrupadas en

4 secciones que recolectaron información sobre los datos generales de la población de estudio, antecedentes obstétricos maternos y hábitos maternos y paternos.

**Plan de análisis:**

Los datos fueron introducidos en el software Epi Info versión 6.04 y luego fueron exportados al programa SPSS versión 10.0, para el análisis respectivo, en donde se calcularon medidas descriptivas, asociación e impacto. A través del Odds Ratio y porcentaje de riesgo atribuible.

**Consideraciones Éticas.**

**Comité de ética:** Se proporcionó una copia del protocolo al Comité de Ética de la Universidad Autónoma de Nicaragua con el objetivo de solicitar su autorización para la realización de este estudio.

**HEODRA:** Se proporcionó a la dirección una copia del protocolo y se expuso a las autoridades los objetivos del estudio, haciendo énfasis en los beneficios para la institución y primordialmente a la población (mujeres embarazadas) que asiste a esta unidad para la atención de su parto, en cuanto a la investigación de causalidad de los DTN en nuestra población.

**Consentimiento Informado:**

Para recolectar la información se solicitó consentimiento informado a través del cual se explicó a las madres que la información brindada se utilizaría para un estudio científico, cuyo objetivo es detectar factores de riesgo asociados a DTN en recién nacidos en el HEODRA, primero por medio de preguntas sobre datos personales enfatizando en la identificación de patrones de consumo de ácido fólico durante el embarazo, y luego la realización de examen físico de su niño para identificar presencia o no de DTN, para lo cual se solicitará su participación voluntaria.

**Consideraciones éticas en el procesamiento y uso de información:**

La información será procesada y analizada sin dar a conocer los nombres de las madres y de sus bebés para guardar el sigilo y los datos serán utilizados únicamente por los investigadores con fines de producción de conocimientos y uso de información para mejorar

la calidad de atención de los bebés y la prevención de los defectos congénitos. Las fichas de recolección de datos se resguardadas por el sistema de vigilancia de defectos congénitos.

Tabla № 2: Operacionalización de las Variables en Estudio

VARIABLE	SUBVARIABLE	CONCEPTO OPERACIONAL	Indicador	Escalas
Edad materna	Adolescente	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta la fecha.	% de madres en cada grupo etario	≤ 19 años
	Mujeres en edad reproductiva.			20-34
	Mujeres Añosas.			≥ 35
Procedencia	Urbano Rural	Ámbito geográfico de donde proviene la madre.	% de madres provenientes del área urbana o rural respectivamente	Sí No
Escolaridad	Analfabeta Primaria Secundaria Universitaria	Nivel académico basado en el último grado aprobado en un centro de educación.	% de madres con un determinado nivel de escolaridad	0 grados aprob. 1-6 grados 7-12 grados > de 12 grados
Ocupación		Empleo u oficio a que se dedica.	% de madres con determinada ocupación.	Ama de casa Doméstica Obrera agrícola Obrera de la ciudad Estudiante Profesional Otros
Aplicación de vacuna antirubeola	Aplicada No aplicada	Vacuna antirubeola aplicada registrada en carnet de vacunación.	% de madres con vacuna aplicada.	Sí No
Sexo del bebé		Clasificación de	% de bebes del sexo	Masculino

		<p>los hombres y mujeres</p> <p>Teniendo en cuenta las características anatómicas.</p> <p>Masculino: presencia de pene y saco escrotal.</p> <p>Femenino: presencia de vulva con todos sus componentes.</p>	<p>femenino o masculino respectivamente</p>	Femenino
Edad gestacional al nacer	<p>Inmaduro</p> <p>Prematuro</p> <p>Término</p> <p>Postérmino</p>	<p>Período transcurrido en semanas calculada usando parámetros clínicos con el método de Capurro.</p>	<p>% de bebes con determinada edad gestacional</p>	<p>≤ de 27 semana</p> <p>28 - 36 sem</p> <p>37 - 41 sem</p> <p>≥ 42 semanas</p>
Apgar al minuto de vida		<p>Puntuación Apgar asignada al primer minuto de vida.</p>	<p>% de bebes con determinado Apgar al minuto de vida</p>	<p>0-3</p> <p>4-6</p> <p>≥ 7</p>
Apgar al quinto minuto		<p>Puntuación Apgar asignada durante el quinto minuto de vida.</p>	<p>% de bebes con determinado Apgar al 5to minuto de vida</p>	<p>0-3</p> <p>4-6</p> <p>≥ 7</p>
Peso al nacer	<p>Extremadamen-te bajo peso.</p> <p>Muy bajo peso</p> <p>Bajo peso.</p>	<p>Número de gramos que pesa un centímetro cúbico de dicho</p>	<p>% de bebes con determinado peso al nacer</p>	<p>&lt; 1000 gr.</p> <p>1000-1500</p> <p>1600-2499</p>

	Adecuado. Macrosómico.	cuerpo.		2500-3999 >4000 gr.
Perímetro cefálico al nacer		Número en centímetros que mide la circunferencia de la cabeza pasando por encima de los pabellones auriculares.	% de bebes con determinado PC al nacer	<32 cm 32-36 cm >36 cm
Talla al nacer		Número en centímetros que mide de longitud el cuerpo del bebé desde la cabeza hasta los talones.	% de bebes con determinada talla al nacer	<45 cm 45-55 cm >55 cm
Condición al nacer.	Vivo Muerto	Condición del bebé al salir del vientre materno. Vivo: expulsión o extracción completa del cuerpo de su madre, independientemente de la duración del embarazo de un producto de la concepción, que después de dicha separación respire o de	% de bebes nacidos vivos u óbitos fetales	Sí No

		<p>cualquier otra señal de vida.</p> <p>Muerto: es la muerte de un producto de la concepción antes de su expulsión o extracción completa del cuerpo de su madre, indicada por el hecho de que después de la separación, el feto no respira ni da ninguna otra señal de vida.</p>		
Malformaciones	Unica Múltiple	<p>Número de defectos estructurales macroscópicos presentes en el neonato.</p> <p>Unica: una sola malformación identificada.</p> <p>Múltiple: más de una malformación.</p>	% de bebes con defectos únicos o múltiples respectivamente	Sí No
Número de Gestas	Primigesta Bigesta Trigesta Multigesta Gran Multigesta.	Número de veces que ha estado embarazada la mujer.	% de madres con determinado número de embarazos	1 embarazo 2 embarazos 3 embarazos. 4-7 embarazos > 7 embarazos

Inicio de la APN.	Precoz Tardío	Tiempo transcurrido en meses desde la Fecha de Ultima Menstruación Materna hasta la realización del primer Control Prenatal.	% de madres con inicio de la atención prenatal durante el primer, segundo y tercer trimestre de embarazo	I trimestre II trimestre III trimestre.
-Uso de ácido fólico en el período preconcepcional (12 semanas antes del embarazo. -uso de ácido fólico en el I trimestre del embarazo. -uso de ácido fólico en el II y III trimestre del embarazo.		Ingesta materna de ácido fólico antes o durante el embarazo.	% de madres que usaron ácido fólico 12 semanas antes del embarazo. % de mujeres que usaron ácido fólico en el primer trimestre de embarazo % de mujeres que usaron ácido fólico en el segundo y tercer trimestre de embarazo	Sí No
Utilización materna de sustancias tóxicas.	Tabaco Alcohol Drogas		% de mujeres que fumaron ingerieron alcohol o utilizaron drogas durante el embarazo	Sí No
Exposición a factores ambientales.	Plaguicidas Radiaciones Fármacos		% de mujeres expuestas a plaguicidas, fármacos y o radiaciones	Sí No
Consanguini-	Hermanos	Cruzamiento	% de madres que	Sí

dad	Primos en primer grado Padre e hija	entre individuos pertenecientes a la misma familia o de genotipos idénticos o muy parecidos en primer y segundo grado.	tenían lazos de consanguinidad con sus parejas.	No
-----	--	--	---	----

## Resultados

Durante el año 2008-2009 se estudió un total de 17 casos y 51 controles. La mayoría de las madres tenían edades entre 20-34 años seguido por las madres adolescentes menores de 20 años y las añosas, respectivamente. La edad mediana de los casos y controles fue de 23 años para ambos. La mayor parte de casos y controles procedían de zonas rurales, tenían baja escolaridad (primaria o menos), eran casadas/acompañadas, ocupación ama de casa. (Cuadro 1).

Al valorar las características de los recién nacidos se encontró que el porcentaje de pretérminos fue mayor en los casos (11/17) que en los controles (11/51) (64.7% vs. 21.5%). Similarmente, el porcentaje de neonatos de bajo peso fue mayor en los casos que en los controles (64.7% vs. 11.7). La razón de masculinidad de los casos y controles fue de 0.77:1 y 0.88:1. La mayoría de controles tuvo una talla de 45-55 cm., mientras que en los controles casi una tercera parte medía menos de 45 cm. El índice de cesárea en los controles y casos fue de 39% y 47%, respectivamente. Todos los productos fueron únicos, tanto para los casos como para los controles. Ninguno de los controles tuvo Apgar inferior a 7 al quinto minuto, mientras que 6 neonatos de los 17 casos tuvieron Apgar inferior a 7. La letalidad solamente observada en los casos (10/17) 58.8% fue estadísticamente superior a la de los controles (2/51) 3.9% (Valor de  $p = 0.000$ ) (Cuadro 2).

Al valorar los factores de riesgo materno se encontró que tanto en el análisis crudo como ajustado, ninguna de las variables como edad materna adolescente o añosa; consumo de tabaco, alcohol y drogas; exposición radiológica, plaguicidas o plomo; y vacunación antirubeola estuvo asociada a defectos del tubo neural (Cuadro 3)

Los principales casos de defectos del tubo neural fueron: espina bífida con un total de 10 casos, ( 6 mielomeningocele, 3 meningoceles y 1 caso de espina bífida oculta con seno dérmico), seguidos de anencefalia con 6 casos y encefalocele con un caso. Gráfico 1

Se observa que en el análisis crudo de los factores de riesgo, obstétricos y prenatales, solamente la presencia de patologías y uso de medicamentos durante el embarazo

estuvieron asociados estadísticamente a defectos del tubo neural. Sin embargo, al realizar el análisis de regresión logística, para controlar los factores de confusión, se encontró que el no uso de ácido fólico en el período periconcepcional y la presencia de patologías durante el embarazo estuvieron asociados estadísticamente a los defectos del tubo neural. (Cuadro 4)

Ninguna de las madres con hijos con DTN, tomó ácido fólico antes del embarazo. Grafico 2.

En relación al consumo de ácido fólico durante el embarazo en las madres de niños con DTN el 70.5% (12) de las madres lo consumió durante el embarazo de las cuales 5 (41.6%) lo consumieron en el primer trimestre y 7 (58.3%) en el II y III trimestre del embarazo, el promedio de consumo fue de 3 meses (50%), el 100% de las madres lo consumió combinado con sulfato ferroso. (Cuadro 5)

## Discusión

La mayoría de madres eran mujeres de procedencia rural, con baja escolaridad, casadas/acompañadas y amas de casa, Varios estudios han investigado la relación entre la ocurrencia de DTN y factores socioeconómicos, a pesar de variaciones entre países, pero la asociación del estado socioeconómico es desconocida.<sup>(25-30)</sup>

En este estudio los DTN no se asociaron con las edades maternas adolescentes o añosas, a diferencia de otros estudios que reportan una frecuencia de DTN mayor en aquellas mujeres con edades extremas (menores de 20 años o que exceden los 35 años de edad) mostrando una relación en forma de “U”.

En nuestro estudio el antecedente materno de aborto no tuvo significancia estadística en contraste con el estudio realizado en Finlandia el que reportó que las madres con niños con espina bífida tenían una historia de abortos asociada estadísticamente.<sup>25</sup>

La literatura refiere que nacen más niñas que niños con DTN, estudios realizados en Estados Unidos entre 1968-1996 reportan más casos de DTN en niñas que en niños principalmente anencefalia y espina bífida<sup>(7)</sup>, similar a lo reportado en este estudio en donde la razón de masculinidad fue de 0.77:1.

Los principales DTN fueron: espina bífida seguidas de anencefalia y en menor frecuencia encefalocele, lo que coincide con otros estudios realizados los cuales revelan la espina bífida con mayor frecuencia<sup>(4,5,7,15)</sup>.

El hallazgo mas importante de nuestro trabajo fue la asociación estadística entre el no uso de ácido fólico en el periodo preconcepcional y la presencia de DTN. Está demostrado que el uso de 400 microgramos de ácido fólico 12 semanas antes del embarazo y durante el primer trimestre del mismo, reduce en un 70% la prevalencia de los defectos de tubo neural. En

estados Unidos, el consejo de investigación médica recomienda el uso de 400 microgramos en mujeres sin antecedentes de hijos con DTN y 4 mgs. en mujeres con antecedentes de hijos con DTN.<sup>(7)</sup> En nuestro país no está normatizado por el Ministerio de Salud, la suplementación con folatos a las mujeres en edad fértil.

El uso de ácido fólico de forma tardía durante el embarazo fue un factor de riesgo de DTN (OR=5.3; IC 95%=1.05-26.9), similar a lo reportado por la literatura consultada en donde se provee evidencia de que factores dietéticos como la ingesta insuficiente de ácido fólico durante los primeros 28 días de gestación, han sido relacionados causalmente con los DTN.<sup>(5, 7, 17)</sup>

Factores como consumo de alcohol, tabaco y drogas como cocaína, pueden ser parcialmente responsables de la asociación con DTN.<sup>15, 25-30</sup> En este estudio ninguna de las exposiciones ambientales maternas estuvo asociada. Otros factores de riesgo asociados a DTN en este estudio fue la presencia de enfermedades durante el embarazo. Consideramos que la enfermedad materna contribuye a deteriorar su estado nutricional e interacciones medicamentosas o antagonistas del ácido fólico pueden reducir la ingesta de ácido fólico. Otros estudios reportan que la obesidad y diabetes mellitus son también factores que pueden incrementar el riesgo de DTN,<sup>15, 17, 25</sup> pero no fueron estudiados en este reporte.

En este estudio no se demostró la asociación entre consanguinidad entre los padres y DTN, sin embargo, la literatura reporta que este factor duplica el riesgo en más del doble en áreas de alta prevalencia.<sup>25-30</sup>

### **Limitaciones del estudio**

La principal limitación de este estudio se relaciona a la falta de marcadores biológicos para monitorear los niveles de ácido fólico en sangre y limitación de validez de diversos niveles de exposición materna. Sin embargo, una fortaleza de este estudio fue el tipo de diseño y análisis del estudio, con lo cual se obtiene un mayor nivel de evidencia científica al controlar los potenciales factores de confusión.

### **Relevancia del estudio para los tomadores de decisiones**

Los resultados de este estudio proveen valiosa información para las autoridades de salud y aquellos interesados en mejorar la salud reproductiva para reducir considerablemente los DTN, a través de una mejor atención prenatal y un mejor control de los factores de riesgo de los DTN.

## Conclusiones

La mayoría de madres participantes en el estudio, tenían entre 20-34 años, eran de procedencia rural, con baja escolaridad, casadas/acompañadas y amas de casa. La proporción de neonatos pretérminos y de bajo peso fue mayor en los casos que en los controles.

Los tipos de defectos de tubo neural mas frecuentes fueron espina bífida y anencefalia

Ninguna de las madres con hijos con DTN, tomó ácido fólico antes del embarazo y menos de la mitad lo consumió durante el primer trimestre, en contraste con los controles donde un quinto de las mujeres lo ingirió antes del embarazo y más de 2/3 de ellas lo consumieron durante el primer trimestre de gestación.

En este estudio se probó la hipótesis de que el no uso de ácido fólico durante el periodo periconcepcional está asociado a la presencia de defectos del tubo neural.

## Recomendaciones

Identificar a todas aquellas embarazadas de alto riesgo (antecedente de DTN, historia familiar de DTN, consumidor de anticonvulsivantes, mujeres con dietas inadecuadas, etc.) y realizar consejería sobre la prevención de defectos de tubo neural, con el consumo de ácido fólico antes de la concepción.

Sugerir cambios de normativas al Ministerio de Salud, donde se suplemente con 400 microgramos de ácido fólico a las mujeres en edad fértil con riesgo de DTN y 4 mgs a las mujeres con antecedentes de hijos con DTN.

Promover estudios comunitarios para medir la magnitud de DTN y factores de riesgo en dicha población.

Diseminar los resultados de este estudio a las autoridades de salud hospitalarias y del SILAIS León y MINSA central.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Edmonds LD, Layde PM, Flynt JW, Erickson JD, Ozkley GP. Congenital malformations surveillance: Two American systems. *Intl J Epidemiol* 1981; 10(3): 247-252
2. Trevatan E, Chavez GF, Sever LE. Epidemiology of congenital malformation of the central nervous system En: Anderson DW. *Neuroepidemiology: A tribute to Bruce Schoenberg*. Boca Raton, Florida: CRC Press 1991; 218-237.
3. Behrman, R. Nelson Tratado de Pediatría. Décimo séptima edición. Elsevier.
4. Cragan JD, Roberts HE, Edmonds LD, et al. Surveillance for anencephaly and spina bifida and the impact of prenatal diagnosis — United States, 1985–1994. *MMWR CDC Surveill Summ* 1995;44(SS-4):1-13.
5. Hurí, P. Manual de procedimientos para la Vigilancia Epidemiológica de los Defectos del Tubo Neural. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica. México 2005.
6. Borja-Aburto VH, Bermúdez-Castro O, Lacasaña -Navarro M, Kuri P, Bustamante-Montes P, Torres-Meza V. Dificultades en los métodos de estudio de exposiciones ambientales y defectos del tubo neural. **Salud Publica Mex** 1999;41 supl 2:S124-S13.
7. Acuña, J. La prevención de los Defectos del Tubo Neural con ácido fólico. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. USA.
8. Gómez, C. Malformaciones Congénitas en Recién Nacidos en el HEODRA. León 1981-1987.
9. Duarte, L. Comportamiento de las Malformaciones Congénitas en el HEODRA, León. 1986.
10. Palma, M. Factores asociados a Malformaciones Congénitas. Enero 1987-Mayo 1992.
11. García, M. Comportamiento Clínico y Epidemiológico de las Malformaciones Congénitas ocurridas en el Hospital General de Estela. 1993-1996.
12. Narváez y Treminio. Registro de Malformaciones Congénitas en el Hospital Alejandro Dávila Bolaños. Estelí 1994.
13. Berríos, N. Caracterización de Malformaciones Congénitas en niños nacidos vivos en el HEODRA. 1996.
14. Ulloa, C. Factores de riesgo y trastornos perinatales asociados a Malformaciones Congénitas en el Hospital Bertha Calderón Roque. 2003.

15. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *The New England Journal of Medicine* 2000; 343: 1608-14.
16. Martínez F. Medicina Perinatal Basada en evidencia. Sociedad Nicaragüense de Medicina Perinatal. Pág. 13
17. Milunsky A., Jik SS, et al. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 1989;262:2847-2852
18. Zaragoza, Christian. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. El ácido fólico y los DTN. No 16 Vol 24.2007
19. Ramzi S. Patología estructural y funcional de Robbins. Sexta edición. Cap 11.
20. Blatter BM, et al. Review of neural tube defects: risk factors in parental occupation and the environment. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 140-145.
21. Mitchell LE. Epidemiology of neural tube defects. *AM J Med Gen Part C (Semin. Med. Genet.)* 2005; 135C: 88-94.
22. Gonzalez AI, García MM. Acido folico y defectos del tubo neural en atención primaria. *MEDIFAM* 2003; 13: 305-310.
23. Padmanabhan R. Etiology, patogénesis and prevention of neural tube defects. *Congenital Anomalies* 2006; 46: 55-67.
24. Ray JG, Blom HJ. Vitamin B12 insufficiency and the risk of fetal neural tube defects. *Q J Med* 2003; 96: 289-295.
25. Croen LA, et al. Maternal exposure to nitrate from drinking water and diet and risk for neural tube defects. *Am J Epidemiol* 2001; 153 (4): 325-331.
26. Chen CP. Risk factors associated with neural tube defects (VII). *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008; 47 (3): 276-282.
27. Chen CP. Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (VI). *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008; 47 (3): 267-275.
28. Chen CP. Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (IV). *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008; 47 (2): 141-150.
29. Chen CP. Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (II). *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008; 47 (1): 10-17.
30. Chen CP. Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (I). *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008; 47 (1): 1-9.

## **ANEXOS**

## Anexo 1

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Mi nombre es \_\_\_\_\_, soy médico residente de la especialidad de Pediatría en el HEODRA, estoy realizando un estudio sobre el uso del ácido fólico en el período periconcepcional y su relación con Defectos congénitos del Tubo Neural con el objetivo de identificar cuáles son los factores de riesgo maternos más frecuentes en nuestra población. Y evaluar en cuáles de estos se puede incidir para tratar de disminuir la incidencia de niños con defectos congénitos.

Inicialmente le haré algunas preguntas generales sobre datos personales de usted (madre) y de su cónyuge, antecedentes obstétricos, antecedentes personales, hábitos de ambos, luego realizaré un examen físico completo a su niño para identificar la presencia o no de DTN en un ambiente de privacidad, garantizando el anonimato de la encuesta y el sigilo de la información que proporcione. La entrevista tomará aproximadamente 15 minutos.

Usted puede detenerme durante la entrevista por cualquier consulta, o también puede no responder cualquier pregunta que le haga.

Podría obtener su permiso para proceder con la entrevista? Si\_\_\_\_ No\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma del entrevistador

\_\_\_\_\_  
Firma del entrevistado

Anexo 2

**USO DE ACIDO FOLICO EN EL PERIODO CONCEPCIONAL Y SU RELACIÓN CON DTN  
NACIDOS EN EL HEODRA.**

No. De ficha \_\_\_\_\_

No. De expediente: \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

I. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLOGICAS MATERNAS:

1. Nombre de la Madre: \_\_\_\_\_
2. Edad: \_\_\_\_\_ Procedencia: Urbano \_\_\_\_\_ Rural \_\_\_\_\_
3. Dirección: \_\_\_\_\_
4. Estado Civil: soltera \_\_\_ Casada \_\_\_ Acompañada \_\_\_ Otro \_\_\_\_\_
5. Escolaridad: Analfabeta \_\_\_\_\_ Primaria \_\_\_\_\_ Secundaria \_\_\_\_\_  
Universitaria \_\_\_\_\_
6. Ocupación: \_\_\_\_\_
7. Aplicación de vacuna antirubeola: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

II. DATOS GENERALES DEL RECIEN NACIDO:

8. Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_
9. Sexo: Femenino \_\_\_\_\_ Masculino \_\_\_\_\_ Indeterminado \_\_\_\_\_
10. Tipo de parto: Único \_\_\_\_\_ Múltiple \_\_\_\_\_
11. Vía del parto: Vaginal \_\_\_\_\_ Cesárea \_\_\_\_\_
12. Edad Gestacional al nacer \_\_\_\_\_
13. Peso al nacer (gramos) \_\_\_\_\_
14. Perímetro cefálico(cm) \_\_\_\_\_
15. Talla al nacer(cm) \_\_\_\_\_
16. Apgar: 1 minuto \_\_\_\_\_ 5 minutos \_\_\_\_\_
17. Condición al nacer: Vivo \_\_\_\_\_ Muerto \_\_\_\_\_
18. Malformación: Unica \_\_\_\_\_ Múltiple \_\_\_\_\_

19. Describir la Malformación \_\_\_\_\_

20. Sistema afectado \_\_\_\_\_

21. Supervivencia del producto: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

### III. ANTECEDENTES OBSTETRICOS Y PRENATALES

22. No de gestas: Primigesta \_\_\_\_\_ Digesta \_\_\_\_\_ Trigesta \_\_\_\_\_  
Multigesta \_\_\_\_\_ Gran multigesta \_\_\_\_\_

23. Antecedentes de abortos: Sí \_\_\_\_\_ Cuántos \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

24. Atención prenatal: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

25. No de APN \_\_\_\_\_

26. Mes de embarazo de inicio de la APN: \_\_\_\_\_

27. Uso de ácido fólico antes del embarazo: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Cuánto tiempo antes \_\_\_\_\_

28. Uso de ácido fólico durante el embarazo: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

a) A partir de que mes de embarazo \_\_\_\_\_

b) Tiempo de uso \_\_\_\_\_

c) Dosis ingerida diaria: ácido fólico solo \_\_\_\_\_

Combinada con sulfato ferroso \_\_\_\_\_

29. Patologías durante la gestación: sí \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

a)Cuál \_\_\_\_\_

b) Trimestre de embarazo: \_\_\_\_\_

30. Uso de medicamentos durante el embarazo: Sí \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

a) Nombre del medicamento \_\_\_\_\_

b) Mes de uso \_\_\_\_\_

31. Antecedentes de niños malformados: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

### IV. FACTORES DE RIESGO MATERNOS

32. Fumado: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Tiempo de fumar \_\_\_\_\_ Cantidad \_\_\_\_\_

33. Alcohol: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Tiempo de ingerir \_\_\_\_\_ Cantidad \_\_\_\_\_

34. Drogas: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Tiempo de ingerir \_\_\_\_\_ Cantidad \_\_\_\_\_
35. Examen radiológico: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Mes de embarazo: \_\_\_\_\_
36. Exposición a plaguicidas: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
- a) Tipo de exposición: Directa \_\_\_\_\_ Indirecta \_\_\_\_\_
- b) Tiempo de exposición: \_\_\_\_\_
- c) Nombre del pesticida: \_\_\_\_\_
37. Exposición a plomo Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
- a) Tiempo de exposición: \_\_\_\_\_
38. Disposición de agua: Potable \_\_\_\_\_ Pozo \_\_\_\_\_ Río \_\_\_\_\_ Otros (especificar)
- \_\_\_\_\_
39. Consanguinidad entre los padres: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
- Grado de consanguinidad \_\_\_\_\_

Cuadro 1. Características sociodemográficas maternas, de bebés con DTN  
HEODRA, 2008-2009.

Características maternas	Defecto tubo neural		Total
	No	Si	
<b>Edad materna (años):</b>			
< 20	13	6	19
20-34	35	11	46
≥ 35*	2	0	2
<b>Procedencia:</b>			
Rural	33	11	44
Urbano	18	6	24
<b>Escolaridad:</b>			
Analfabeta	3	1	4
Primaria	23	10	33
Secundaria	19	5	24
Universitaria	6	1	7
<b>Estado civil:</b>			
Acompañada	28	11	39
Casada	17	5	22
Soltera	5	1	6
<b>Ocupación:</b>			
Ama de casa	47	16	63
Doméstica	1	1	2
Estudiante	2	0	2
Profesional	1	0	1
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>17</b>	<b>68</b>

Cuadro 2 Características generales de los recién nacidos con DTN, HEODRA, 2008-2009.

Características del recién nacido	Defecto tubo neural		Total
	No	Si	
<b>Edad gestacional (semanas):*</b>			
21-27	1	1	2
28-36	10	10	20
37-41	39	6	45
≥ 42	1	0	1
<b>Sexo:</b>			
Femenino	27	9	36
Masculino	24	7	31
Indeterminado	0	1	1
<b>Peso:*</b>			
< 1,000	1	0	1
1,000-1,499	0	2	2
1,500-2,499	5	9	14
2,500-3,999	45	5	50
≥ 4,000	0	1	1
<b>Talla (cm):*</b>			
<45	2	5	7
45-55	47	12	59
>55	2	0	2
<b>Perímetro cefálico (cm):*</b>			
<32	0	8	8
32-36	51	6	57
>36	0	1	1
Sin dato	0	2	2
<b>Vía del parto:</b>			
Vaginal	31	9	40
Cesárea	20	8	28
<b>Tipo de parto:</b>			
Único	51	17	68
Múltiple	0	0	0

<b>Apgar al minuto:*</b>			
0-3	0	5	5
4-6	0	4	4
≥ 7	51	8	59
<b>Apgar al quinto minuto:*</b>			
0-3	0	2	2
4-6	0	4	4
≥ 7	51	11	62
<b>Condición al nacer:*</b>			
Vivo	49	7	56
Muerto	2	10	12
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>17</b>	<b>68</b>

\*Valor  $p \leq 0.05$

Cuadro 3 Factores de riesgo maternos de defectos del tubo neural en niños nacidos en el HEODRA, durante 2008-2009.

Factores de riesgo maternos	Defecto tubo neural		Total	Valor P	Odds Ratio Crudo (IC 95%)	Odds Ratio Ajustado (IC 95%)	Valor P
	No	Si					
<b>Edad materna (años)</b>							
20-35	35	11	46	0.7	1.1 (0.3-4.4)	1.2 (0.2-7.4)	0.8
< 20 ó ≥ 35	16	6	22				
<b>Fumado:</b>							
No	51	17	68	1.0	--	--	--
Si	0	0	0				
<b>Alcohol:</b>							
No	51	17	68	1.0	--	--	--
Si	0	0	0				
<b>Drogas:</b>							
No	51	17	68	1.0	--	--	--
Si	0	0	0				
<b>Examen radiológico:</b>							
No	24	12	36	0.09	0.3 (0.09-1.3)	--	--
Si	27	5	32				
<b>Exposición a plaguicidas:</b>							
No	49	16	65	0.5	0.0-24.4	--	--

**Acido fólico y defectos del tubo neural****Vargas A.P.**

---

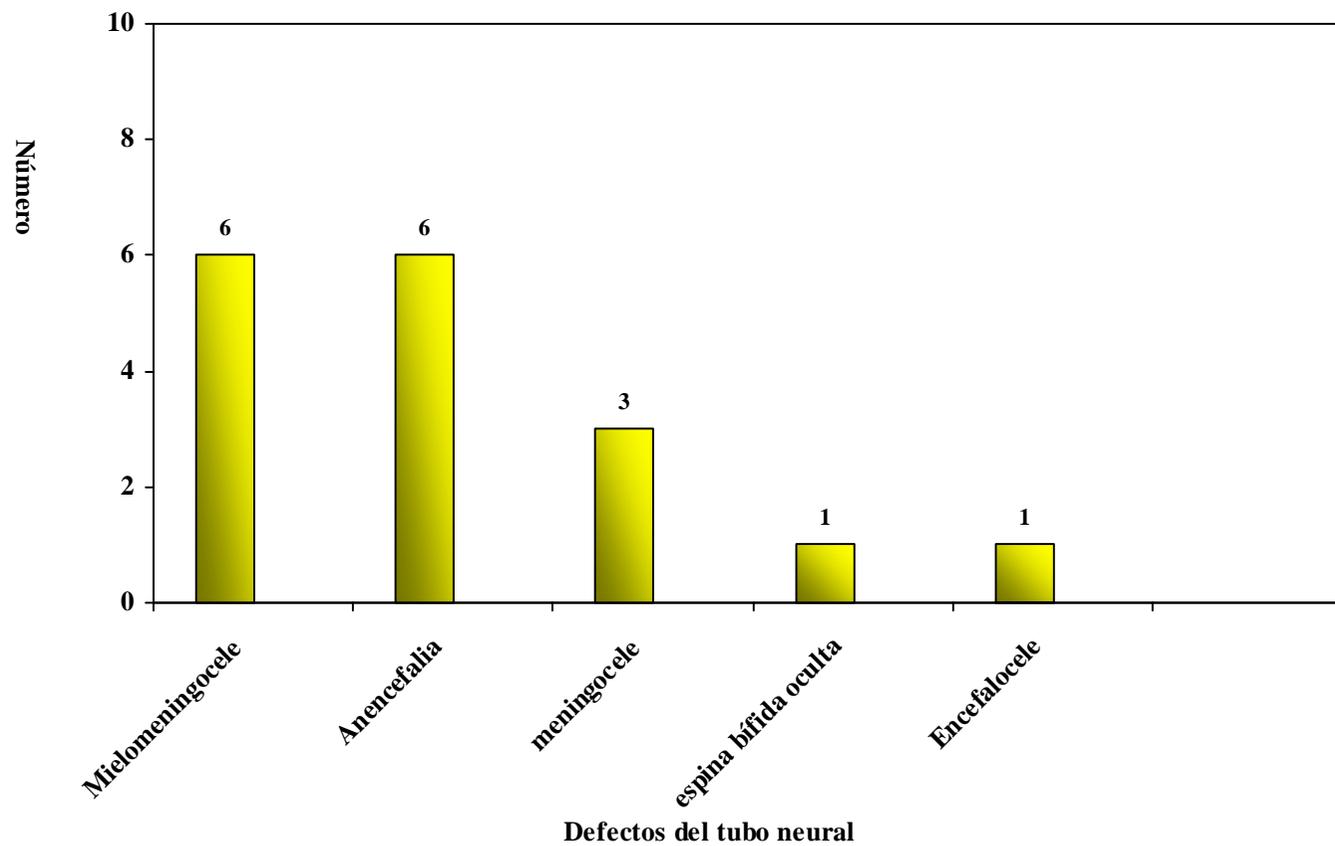
Si	2	1	3				
<b>Exposición a plomo:</b>							
No	51	17	68	1.0	--	--	--
Si	0	0	0				

---

\* Escala considerada como riesgo.

-- Variables excluidas en el análisis de regresión logística.

Gráfico 1 Principales defectos del tubo neural en recién nacidos en el HEODRA, 2008-2009.



Cuadro 4 Factores de riesgo obstétricos y prenatales de defectos del tubo neural en niños nacidos en el HEODRA, durante 2008-2009.

Factores de riesgo*	Defecto tubo neural		Total	Valor P	Odds Ratio Crudo (IC 95%)	Odds Ratio Ajustado (IC 95%)	Valor P
	No	Si					
	<b>Gesta:</b>						
< 4	40	13	53	0.5	1.1 (0.2-4.8)	--	--
≥ 4*	11	4	15				
<b>Abortos previos:</b>							
No	42	14	56	0.6	1.0 (0.1-5.0)	--	--
Si*	9	3	12				
<b>Control prenatal:</b>							
≥ 4	35	8	43	0.1	2.4 (0.6-2.4)	1.6 (0.3-9.0)	0.5
< 4*	16	9	25				
<b>Uso de ácido fólico antes del embarazo:</b>							
Si	7	0	7	0.1	--	--	--
No*	44	17	61				
<b>Uso de ácido fólico durante el embarazo:</b>							
Si	46	12	58	0.06	3.8 (0.7-19.2)	25.3 (1.5-426.4)	0.02
No*	5	5	10				

**Acido fólico y defectos del tubo neural****Vargas A.P.****Patologías durante el embarazo:**

No	25	2	27	0.006	7.2 (1.3-51.6)	23.3 (1.8-290.6)	0.01
Si*	26	15	41				

**Uso de medicamentos:**

No	32	5	37	0.01	4.0 (1.07-15.9)	--	--
Si*	19	12	31				

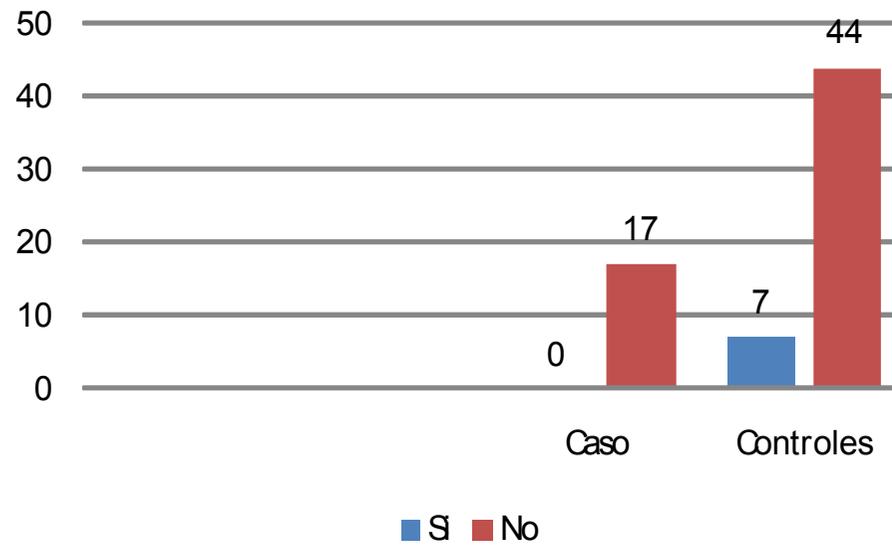
**Antecedentes de hijos con malf. Congénita.:**

No	50	17	67	0.7	0 (0.0-55.7)	--	--
Si*	1	0	1				

\* Escala considerada como riesgo.

-- Variables excluidas en el análisis.

**Grafico 2. Consumo de ácido fólico en el periodo preconcepcional HEODRA 2008-2009**



Cuadro 5 Consumo de ácido fólico durante el embarazo en madres con hijos con DTN, HEODRA 2008-2009.

	Defecto tubo neural		Total
	No	Si	
Consumo de ácido fólico			
Durante el embarazo			
Si	46	12	58
No	5	5	10
Consumo de ácido fólico durante el primer trimestre de embarazo			
Si	33	5	38
No	18	12	30
Tiempo de uso de tabletas de ácido fólico			
Menor de 1 mes	1	0	1
1 a 3 meses	18	6	24
Mayor de 3 meses	27	6	33
Ninguno	5	5	10
Presentación de fármaco utilizado			

**Acido fólico y defectos del tubo neural**

**Vargas A.P.**

---

Acido fólico	3	0	3
Sulfato ferroso + ácido fólico	43	12	55
Ninguna	5	5	10

---