

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**MANUEL HUAMÁN GUERRERO**



**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE  
DEFECTOS DEL TUBO NEURAL EN RECIÉN NACIDOS EN EL  
SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL  
DANIEL ALCIDES CARRIÓN EN EL PERIODO DE ENERO DEL  
AÑO 2009 A DICIEMBRE DEL AÑO 2018**

**PRESENTADO POR EL BACHILLER**

ERICK FERNANDO SEIJAS BYRNE

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

DR. DAVID ALFONSO LAVAN QUIROZ  
**ASESOR**

**LIMA - PERÚ**

**2019**

## AGRADECIMIENTO

A Dios, Cristo mi Señor, por su inmenso amor y misericordia.

A Luchito y a Chelita, mis amados padres que me apoyaron incondicionalmente en todos estos años de estudio para poder alcanzar mis sueños, son mis héroes, los amo. Mi Luchito, gracias eres mi campeón. Y a todos mis maestros y amigos por todas sus enseñanzas y valores que me inculcaron en las aulas de la facultad y en los hospitales, en mención especial a mis maestros y amigos del Hospital Daniel Alcides Carrión.

También doy gracias a mi amigo y asesor de tesis el Dr. David Alfonso Lavan Quiroz por su ayuda, por su consejo como persona y por su paciencia, gracias.

Y, por último, a una pequeña personita con sonrisa de conejita, que ya no se encuentra en mi vida, le doy las gracias por caminar a mi lado, siempre ayudarme y hacerme feliz, en gran parte esta tesis es gracias a su invaluable ayuda.

Gracias les doy, de corazón.

## **DEDICATORIA**

*La presente tesis, la dedico a mis queridos padres Luchito Seijas del Castillo y María Graciela Byrne Nardini que con mucho esfuerzo y amor me han educado y sacado adelante como una persona de bien. Gracias por luchar junto a mí, para que yo pueda alcanzar mis sueños. Los amo con todo el corazón mis queridos padres.*

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de defectos del tubo neural en recién nacidos del servicio de Neonatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión en el periodo de enero del 2009 a diciembre del año 2018.

**Material y método:** El presente estudio fue de tipo casos y controles el cual contó con un tamaño muestral de 130 recién nacidos de los cuales 65 fueron casos que presentaron el diagnosticados de algún tipo de defecto del tubo neural entre enero del 2009 a diciembre del año 2018 y 65 fueron controles en los que se utilizó un muestreo aleatorio simple.

**Resultados:** De los 65 casos que presentaron defectos del tubo neural la espina bífida obtuvo el 42% (n=27), seguido de la anencefalia con 32%(n=21) y la encefalocele con 22.78%(n=36). En el análisis bivariado se utilizaron pruebas de chi<sup>2</sup> o Fisher resultando significativos la edad, el estado civil, los controles pre-natales, la diabetes mellitus, el consumo de alcohol, drogas y ácido fólico. Finalmente, en el análisis multivariado la edad mayor o igual a 35 años presento un OR de 2.36 (IC:1.63-3.41; p=0.0001), el estado civil casada OR de 0.53 (IC: 0.31-0.91;p=0.021), la presencia de diabetes mellitus un OR de 1.45 (IC:1.01-2.1; p=0.045), el consumo de alcohol un OR de 1.75 (IC:1.25-2.43; p=0.001), con consumo de drogas un OR de 1.41 (IC:1.02-1.94;p=0.037) y con consumo de ácido fólico tuvieron OR de 0.51 (IC:0.32-0.81;p=0.004) respectivamente.

**Conclusiones:** La edad materna mayor o igual a 35 años, la presencia de Diabetes Mellitus, el consumo de alcohol y el consumo de drogas fueron variables significativas que se asociaron al desarrollo de productos con defectos del tubo neural mientras que las variables estado civil casada y el consumo de ácido fólico fueron factores de protección.

**Palabras claves:** defectos del tubo neural, anencefalia, encefalocele, disrafia espinal, edad materna, etanol, tabaco, estado civil, ácido fólico.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the risk factors associated with the development of neural tube defects in newborns of the Neonatology service of the Daniel Alcides Carrión National Hospital in the period from January 2009 to December 2018.

**Material and method:** The present study was of the case and control type, which had a sample size of 130 newborns, of which 65 were cases that presented the diagnosis of some type of neural tube defect between January 2009 and December of the year. 2018 and 65 were controls in which simple random sampling was used.

**Results:** Of the 65 cases that presented neural tube defects, spina bifida obtained 42% (n = 27), followed by anencephaly with 32% (n = 21) and encephalocele with 22.78% (n = 36). In the bivariate analysis chi2 or Fisher tests were used, meaning age, marital status, prenatal controls, diabetes mellitus, alcohol, drugs and folic acid. Finally, in the multivariate analysis age greater than or equal to 35 years had an OR of 2.36 (CI: 1.63-3.41, p = 0.0001), married marital status OR of 0.53 (CI: 0.31-0.91, p = 0.021), the presence of diabetes mellitus an OR of 1.45 (CI: 1.01-2.1, p = 0.045), alcohol consumption an OR of 1.75 (CI: 1.25-2.43, p = 0.001), with drug consumption an OR of 1.41 (CI: 1.02-1.94; p = 0.037) and with folic acid intake they had an OR of 0.51 (CI: 0.32-0.81, p = 0.004) respectively.

**Conclusions:** The maternal age greater than or equal to 35 years, the presence of Diabetes Mellitus, alcohol consumption and drug consumption were significant variables that were associated with the development of products with neural tube defects, while the variables marital and married status. Folic acid intake were protective factors.

**Key words:** neural tube defects, anencephaly, encephalocele, Spinal Dysraphism, maternal age, ethanol, tobacco, marital status, folic acid.

## ÍNDICE

AGRADECIMIENTO .....	2
RESUMEN.....	4
ABSTRACT .....	5
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	7
1.1 Planteamiento del Problema .....	7
1.2 Formulación del problema.....	8
1.3 Justificación de la investigación .....	8
1.4 Delimitación del problema .....	8
1.5 Línea de investigación .....	8
1.6 Objetivos de la investigación.....	9
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	10
2.1 Antecedentes de la investigación.....	10
2.2 Bases teóricas .....	23
2.3 Definición de conceptos operacionales .....	43
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES .....	46
3.1 Hipótesis .....	46
3.2 Variables principales de investigación.....	47
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA .....	48
4.1 Tipo y diseño de investigación .....	48
4.2 Población y muestra.....	48
4.3 Operacionalización de variables.....	49
4.4 Técnicas e instrumento de recolección de datos.....	49
4.5 Recolección de datos.....	49
4.6 Técnica de procesamiento y análisis de datos .....	50
4.7 Aspectos éticos.....	50
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	51
5.1 Resultados .....	51
5.2 Discusión de resultados .....	53
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	58
6.1 Conclusiones .....	58
6.2 Recomendaciones .....	58
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59
ANEXOS.....	67

# CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

## 1.1 Planteamiento del Problema

En el mundo los defectos del tubo neural son la segunda causa más común de malformación congénita y estas alteraciones en su conjunto representan el 10% todas las malformaciones. Los defectos del tubo neural son un conjunto de malformaciones del sistema nervioso central muy discapacitante, reduciendo la esperanza de vida en los individuos a los que afecta y dejando secuelas permanentes e incluso después de múltiples cirugías exitosas.<sup>1</sup> A nivel mundial la tasa de los defectos del tubo neural es de 1 por cada 1000 nacidos y se calcula que al año nacen más de 300 000 neonatos afectados con este tipo de alteraciones. Según la institución United States Centers for Disease Control and Prevention en los Estados Unidos se presenta una tasa de 2.1 por cada 10 000 nacidos.<sup>1,2</sup>

En los países de Latino América según el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) en el año de 1995 se registró una tasa de defectos del tubo neural en América Latina de 7.6 por cada 10 000 nacidos. En el Perú para el año 2001 a 2005 se reveló una incidencia de defectos del tubo neural de 13.6 por cada 10 000 nacidos. En el 2013 un estudio reveló que en el Instituto Nacional Materno Perinatal presentó una tasa de 8.7 por cada 10 000 recién nacidos.<sup>3</sup> Sin embargo, en el Perú existen pocos trabajos que asocien los defectos del tubo neural y los factores de riesgo expuestos en literatura científica. El departamento de estadística del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión reportó que en los últimos años se ha presentado un aumento de casos de los defectos del tubo neural.<sup>2,3</sup>

Por tal motivo se hace necesario la búsqueda de factores de riesgo asociados a su desarrollo en esta población para brindar luces de dicha problemática. Por ello este trabajo pretende ser una herramienta útil para el entendimiento de estas alteraciones y brindar recomendaciones en búsqueda de su prevención. Con la intención de disminuir la carga económica de nuestro sistema de salud, preservar la integridad de las familias del Callao y la salud mental sus integrantes.<sup>4</sup>

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de defectos del tubo neural en recién nacidos en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión en el periodo de enero del año 2009 a diciembre del año 2018?

## **1.3 Justificación de la investigación**

Dentro de los Objetivos del Milenio se encuentra reducir la mortalidad infantil. Por tal motivo es importante conocer cuáles son las principales causas de morbi-mortalidad que afectan a este grupo etario. En el Perú las malformaciones congénitas son la segunda causa de muerte en recién nacidos, siendo los defectos del tubo neural la segunda malformaciones congénitas más común entre toda esta gama de patologías del desarrollo. Este grupo de alteraciones es un problema de salud pública a nivel nacional que amerita un exhaustivo estudio, sobre todo con lo que respecta a los factores de riesgo que puedan desencadenar su desarrollo. <sup>5</sup>

Por tal motivo el presente trabajo de investigación pretende identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de dichas alteraciones acorde a nuestra realidad con el objetivo de presentar las recomendaciones adecuadas para su prevención. Ya que en los últimos años se ha visto un aumento en la incidencia de los defectos del tubo neural en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Este trabajo será una herramienta muy valiosa en la toma de futuras decisiones. De esta manera lograr en un futuro cercano la disminución de la mortalidad infantil, aliviar la carga económica del sistema de salud y proteger a las familias de la Región Callo.<sup>6</sup>

## **1.4 Delimitación del problema**

Este estudio se realizó en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión que está ubicado en la Av. Guardia Chalaca 2176 Bellavista 07016 Callo. Se llevo a cabo en la población de recién nacidos en el servicio de neonatología durante un período de tiempo de 10 años que abarco de enero del año 2009 a diciembre del año 2018.

## **1.5 Línea de investigación**

Morbi-mortalidad materna, perinatal y neonatal.

- Mortalidad



## 1.6 Objetivos de la investigación

### Objetivo general

Determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de defectos del tubo neural en recién nacidos en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión de enero del año 2009 a diciembre del año 2018.

### Objetivos específicos

- Realizar la búsqueda de historias clínicas que presenten el diagnóstico de recién nacidos con algún tipo de defectos del tubo neural en el servicio de neonatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión de enero del año 2009 a diciembre del año 2018.
- Categorizar los factores de riesgo asociados al desarrollo de defectos del tubo neural en obstétricos, socioeconómicos y nutricionales; de los recién nacidos en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión de enero del año 2009 a diciembre del año 2018.
- Analizar los factores de riesgo categorizados asociados al desarrollo de defectos del tubo neural de los recién nacidos en el servicio de Neonatología del hospital nacional Daniel Alcides Carrión de enero del año 2009 a diciembre del año 2018.
- Determinar el factor de riesgo que presentó mayor probabilidad de desarrollar defectos del tubo neural en los recién nacidos del servicio de Neonatología del Hospital Daniel Alcides Carrión de enero del año 2009 a diciembre del año 2018.
- Determinar los factores protectores para el desarrollo de defectos del tubo neural en los recién nacidos del servicio de Neonatología del Hospital Daniel Alcides Carrión de enero del año 2009 a diciembre del año 2018.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes de la investigación

#### Antecedentes internacionales

En el estudio **Magnitude of Neural Tube Defects and Associated Risk Factors at Three Teaching Hospitals in Addis Ababa, Ethiopia** realizado por Abel Gedefaw, Sisay Teklu y Birkneh Tilahun Tadesse en el año 2018. Concluyeron que el embarazo planificado (odds ratio ajustado (AOR), 0,47; IC 95%, 0,24–0,92), sexo masculino (AOR, 0,56; IC 95%, 0,33–0,94), índice de masa corporal normal o bajo peso (AOR, 0,49; 95% , 0.29–0.95), y tomar ácido fólico o multivitaminas durante el primer trimestre (aOR, 0.47; 95%, 0.23–0.95) fueron protectores de los defectos del tubo neural. Sin embargo, el ingreso anual en efectivo de la familia es inferior a \$ 1,300 USD (aOR, 2,5; 95%, 1.2–5.5), \$ 1,300–1,800 USD (aOR, 2.8; 95%, 1.3–5.8), y \$ 1,801–2,700 USD (aOR, 2,6; 95%, 1.2–5.8) se consideraron factores de riesgo en comparación con los ingresos superiores a \$ 2,700 USD. En esta población se encontró que la prevalencia de los defectos del tubo neural era alta. Por ello se recomendó establecer con urgencia estrategias integrales de prevención centradas en los factores de riesgo identificados.<sup>7</sup>

#### En el estudio **Maternal risk factors associated with neural tube defects in**

**Tigray regional state of Ethiopia** del año 2018 realizado por Birhane Alem Berihu y colaboradores, concluyó que se ha demostrado que la edad materna, la residencia, el orden de nacimiento 3 y 4, el embarazo no planificado, el historial de lactancia materna superior a 2 años, el historial de muerte fetal, el historial de predominio de género masculino tiene una fuerte asociación con la aparición de defectos del tubo neural ( $p = 0.0001$ ). Si bien el análisis de regresión logística binaria no mostró una asociación significativa en algunos de los factores de riesgo, como la salud materna y el historial de medicamentos, el análisis de frecuencia mostró que pueden tener un impacto en la incidencia de los defectos del tubo neural.<sup>8</sup>

En el metaanálisis **Meta-analysis of the association of maternal smoking and passive smoking during pregnancy with neural tube defects** realizado por Xin Meng, Yanxin Sun, Wenhou Duan, Chongqi Jia en China en el año 2017. Concluyeron que el tabaquismo, la exposición al tabaquismo pasivo durante el embarazo conlleva un mayor riesgo de tener bebés con defectos del tubo neural. El análisis final incluyó 23 artículos representando 33 estudios. El odds ratio (OR) y el intervalo de confianza (IC) del 95% para el riesgo de defectos del tubo neural fue de 1.052 (0.907-1.220) con el hábito de fumar y 1.898 (1.557-2.313) con el tabaquismo pasivo. La comparación de estas RUP indicó que el riesgo de defectos del tubo neural era mayor con el tabaquismo pasivo que con el tabaquismo (OR 1.804, IC del 95% 1.409-2.309).<sup>9</sup>

En el estudio **Human Brain Abnormalities Associated With Prenatal Alcohol Exposure and Fetal Alcohol Spectrum Disorder** realizado por Jessica S. Jarmasz en los Estados Unidos de Norteamérica en el año 2017. Concluyó que el espectro de malformaciones que causa el alcohol, es un problema común del desarrollo neurológico, pero las descripciones neuropatológicas son raras y se centran en las anormalidades extremas. Este estudio realizó una encuesta retrospectiva (1980–2016) de autopsias en 174 individuos con exposición prenatal a alcohol. Las anomalías placentarias fueron frecuentes (68%) en los casos fetales. Se identificó microcefalia (peso del cerebro <percentil 5) en 31, defectos del tubo neural en 5, hidrocefalia aislada en 6, defectos del cuerpo caloso en 6 (incluidas algunas con anomalías complejas), probables lesiones isquémicas prenatales en 5 (excluyendo complicaciones de prematuridad), heterotopias subaracnoideas menores en 4, holoprosencefalia en 1, lisencefalia en 1 y anomalías cardíacas en 26 casos. Las anomalías cerebrales asociadas con la exposición prenatal al alcohol son variadas. Las relaciones causa-efecto no pueden ser determinadas. FASD es probable que no sea un trastorno monotóxico. La prevención debe ser el objetivo social principal.<sup>10</sup>

En el estudio **The relationship between mother and infant plasma trace element and heavy metal levels and the risk of neural tube defect in infants** realizado por Nihat Demir en los Estados Unidos de

América en Florida en el año 2017. Concluyó que los niveles plasmáticos elevados de metales pesados como, Pb y Cd y el elemento traza Cu se identificaron como factores de riesgo para el desarrollo de defectos del tubo neural. Al mismo tiempo, los niveles bajos de plasma de elementos traza Zn y Se también resultaron ser factores de riesgo para defectos del tubo neural. Sin embargo, no se observó asociación entre los niveles plasmáticos de Hg y Co y un mayor riesgo para el desarrollo de defectos del tubo neural. Este estudio, aunque es el estudio de caso más completo hasta la fecha que investiga la relación entre los niveles de metales pesados y oligoelementos y el aumento del riesgo de defectos del tubo neural, destaca la necesidad de más investigación para hacer afirmaciones definitivas con respecto a esta relación.<sup>11</sup>

En el estudio **Risk factors associated with neural tube defects in infants referred to western Iranian obstetrical centers; 2013-2014** realizado por Farzaneh Zaheri y colaboradores en Irán en el año 2017. Concluyeron que antes de la fertilización y durante el embarazo, las madres deben ser examinadas en términos de exposición a agentes dañinos, dieta y estado nutricional para identificar posibles factores de riesgo y encontrar oportunidades para prevenir las enfermedades del tubo neural en bebés. Pues en su estudio demostraron que la vigilancia prenatal ( $p < 0,002$ ), el consumo de multivitaminas ( $p < 0,001$ ), los antecedentes de tener un niño con defectos del tubo neural ( $p < 0,001$ ), el consumo de alcohol ( $p < 0,014$ ) y el tabaquismo pasivo se relacionaron con defectos del tubo neural ( $p < 0,001$ ).<sup>12</sup>

En el estudio **Sickness Status and Neural Tube Defects: A Case-Control Study in a North Indian Population** realizado por Roumi Deb y colaboradores en la India en el año 2017. Concluyeron que los factores maternos que se asociaron significativamente con el aumento del riesgo de los defectos del tubo neural fueron el intervalo entre embarazos (AOR = 3.175; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2.007-5.024), hipertermia durante el primer trimestre (AOR = 2.07; IC del 95%, 1.131- 3.788), maduración del embarazo enfermo (AOR = 1.956; IC 95%, 1.385-2.763), enfermedad crónica (AOR = 1.648; IC 95%, 1.103-2.462) y uso de antibióticos (AOR = 5.589; IC 95%, 1.789 -17.455). Se observó que

todas las cinco variables anteriores, excepto las enfermedades crónicas, estaban asociadas con el riesgo de defectos del tubo neural (AOR = 1.532; IC 95%, 0.916-2.563). En contraste, se encontró que la hipertermia antes de la concepción (y no durante el primer trimestre) se asociaba adicionalmente con el riesgo de defecto del tubo neural más bajos (AOR = 2.782; IC del 95%, 1.302-5.944).<sup>13</sup>

En el estudio **Periconceptional Maternal Fever, Folic Acid Intake, and the Risk for Neural Tube Defects** realizado por Stephen M. Kerr en los Estados Unidos de Norteamérica en el año 2017. Apoyan la asociación entre la fiebre periconcepcional materna y un mayor riesgo de los defectos del tubo neural. También proporciona evidencia de que esta asociación se atenuó para madres que reportaron consumir ácido fólico a los niveles recomendados en el periodo periconcepcional. Se incluyeron madres de 375 casos y 8247 controles no malformados. En este estudio se observó un riesgo elevado de defectos del tubo neural para madres que presentaron fiebre en el período periconcepcional (OR: 2.4; IC 95%: 1.5, 4.0). Esta asociación fue más débil para las madres que reportaron consumir la cantidad recomendada de folic ácido ( $\geq 400$   $\mu\text{g}$  / día) (OR: 1.8; IC 95%: 0.8, 4.0) que las madres con bajo consumo de ácido fólico ( $< 400$   $\mu\text{g}$  / día) (OR: 4.2; IC del 95%: 2.2-8.2).<sup>14</sup>

En el estudio **Factores de riesgo para defectos del tubo neural: una realidad de la región de Batna en Argelia** que realizó Romyla Bourouba, Bakhouch Houcher y Nejat Akar en el año 2017, concluyeron que entre los factores nutricionales que están implicados el que mostro una fuerte asociación fue la deficiencia de ácido fólico. Recomendando la planificación de los embarazos y la suplementación con ácido fólico antes de quedar embarazada para reducir la incidencia de defectos del tubo neural e en Argelia.<sup>15</sup>

En el metaanálisis **Maternal obesity and the risk of neural tube defects in offspring: A meta-analysis** realizado por Hai-Yan Huang, Hong-Lin Chen y Li-Ping Feng en China en el año 2016. El metaanálisis concluyó que la obesidad materna es un factor de riesgo importante para los defectos del tubo neural en la descendencia. Se

analizaron un total de 22 estudios con 1,758,832 pacientes. Los resultados mostraron que la obesidad materna es un importante factor de riesgo para los defectos del tubo neural en los hijos. Cuando el grupo de obesidad materna se comparó con el grupo de peso normal el grupo con sobrepeso, el OR de resumen de los defectos del tubo neural fue de 1.632 (IC del 95%: 1.473-1.808; Z = 9.37, P <0.00001); cuando el grupo de obesidad materna se comparó con el grupo de peso normal, el OR fue 1.682 (IC del 95%: 1.510-1.873; Z = 9.44, P <0.00001). No se encontraron sesgos de publicación. El metaanálisis de dosis-respuesta mostró una asociación estadísticamente significativa entre el IMC materno y el riesgo de defectos del tubo neural en la descendencia (modelo  $\chi^2 = 41.49$ , <0.00001). En el modelo lineal, el OR de los defectos del tubo neural en la descendencia fue de 1.040 (IC del 95%: 1.027-1.051) por cada 1 kg / m<sup>2</sup> de IMC en la madre. En el modelo de spline, el OR de los defectos del tubo neural tuvo aumentó rápidamente junto con el IMC materno, especialmente cuando el IMC > 30 kg / m<sup>2</sup>.<sup>16</sup>

En **Temporal and spatial analysis of neural tube defects and detection of geographical factors in Shanxi province, China** realizado por Yilan Liao y colaboradores en el año 2016. Concluyendo que es posible que las intervenciones existentes hayan desempeñado un papel importante para reducir la incidencia de los defectos del tubo neural. Sin embargo, todavía hay heterogeneidad geográfica en ambos condados en los cuales se realizó el estudio después de usar los métodos de intervención, especialmente aquellas áreas cercanas a los sitios de carbón y a las carreteras principales en donde se evidencia mayor contaminación del aire.<sup>17</sup>

En el metaanálisis **Maternal periconceptional alcohol consumption and the risk of neural tube defects in offspring: a meta-analysis** realizado por Li-Yun Leng, Jian-Wei Wang, Shuang-Shuang Cao y Meng Wang en China en el año 2015. Concluyeron que no hay asociación entre el consumo materno de alcohol periconcepcional y el riesgo de defectos del tubo neural en la descendencia. Las RUP combinadas del consumo de alcohol periconcepcional materno fueron 1,01 (IC 95%: 0,71-1,45) para el total de defectos del tubo neural y 1,03 (IC 95%: 0,65-

1,64) para el subtipo defecto del tubo neural, espina bífida. Específicamente, las RUP acumuladas del consumo materno de alcohol en el primer trimestre y el consumo excesivo de alcohol fueron de 1,01 (IC 95%: 0,71-1,43) y 1,07 (IC del 95%: 0,81-1,41), respectivamente.<sup>18</sup>

En el estudio **Maternal Consumption of Non-Staple Food in the First Trimester and Risk of Neural Tube Defects in Offspring** que realizó Meng Wang y colaboradores en el año de 2015 en China. Concluyendo que el consumo materno básico de leche, frutas frescas y nueces en el primer trimestre se asoció con la reducción del riesgo de enfermedades del tubo neural en la descendencia. Se utilizaron modelos de regresión logística para examinar las asociaciones entre el consumo materno de alimentos no básicos en el primer trimestre y el riesgo de enfermedades del tubo neural. Los efectos se evaluaron mediante odds ratio (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%) con el software SAS9.1.3. El consumo de leche de 1–2, 3–6,  $\geq 7$  comidas / semana fueron 0.50 (IC 95%: 0.28–0.88), 0.56 (0.32–0.99), y 0.59 (0.38–0.90) respectivamente. Los OR para la frecuencia de consumo de frutas frescas de 1–2, 3–6,  $\geq 7$  comidas / semana fueron de 0.29 (IC 95%: 0.12–0.72), 0.22 (0.09–0.53) y 0.32 (0.14–0.71) respectivamente. Los OR para la frecuencia de consumo de nueces de 1–2, 3–6,  $\geq 7$  comidas / semana fueron 0.60 (IC 95%: 0.38–0.94), 0.49 (0.31–0.79) y 0.63 (0.36–1.08), respectivamente.<sup>19</sup>

En el estudio **Risk Factors of Neural Tube Defects in Northern Iran** que realizó Mohammad Jafar Golalipour, Mostafa Qorbani, Arezo Mirfazeli y Elham Mobasheri en Iran en el año 2014. Este estudio demostró que la etnia materna, la nutrición insuficiente y el IMC eran los principales factores de riesgo de los defectos del tubo neural en el norte de Irán. Se utilizaron análisis de regresión logística multivariante para estimar los riesgos por odds ratios (OR) e intervalos de confianza del 95%. Resultados: el análisis multivariado mostró que el IMC materno (normal / bajo peso OR: 0.23, sobrepeso / bajo peso OR: 0.15, obeso / bajo peso OR: 0.13) y la etnia materna (Fars / Sistani OR: 3.49) y la nutrición materna (buena / mala OR: 0,46) se correlacionaron

significativamente con los defectos del tubo neural en los recién nacidos.<sup>20</sup>

En el estudio **Determinantes sociales adversos y riesgo para anomalías congénitas seleccionadas** que realizó Mariela S. Pawluk y colaboradores realizado el año 2014, cuyo objetivo fue evaluar el riesgo de ocurrencia de 25 anomalías congénitas y determinantes sociales adversos según el nivel socioeconómico de la familia y de la región. Se obtuvo como resultados que los defectos labio con/sin paladar hendido (OR=1,43) y defectos del tubo neural (OR=1,38) mostraron un riesgo mayor en el nivel socioeconómico más bajo. Así mismo, estos se relacionaron de manera significativa con una mayor frecuencia de consanguinidad, edad materna menor de 19 años, multiparidad y controles prenatales insuficientes.<sup>21</sup>

En el estudio **Neural tube defects in Gauteng, South Africa: Recurrence risks and associated factors** que realizó G. Teckie y colaboradores en Sudáfrica en el año 2013. Concluyeron que la paridad materna desempeñaba un papel significativo en desarrollo de defectos del tubo neural sobre todo en el primer y último hijo, estos tenían un mayor riesgo. Además, se encontró una mayor incidencia de abortos espontáneos y de malformaciones congénitas aparentemente no relacionadas en otras crías en familias con un niño con un defecto del tubo neural.<sup>22</sup>

En el estudio **Maternal Severe Stressful Life Events and Risk of Neural Tube Defects among Rural Chinese** realizado por Zhiwen Li y colaboradores en china en el año 2013. Este estudio confirmó la asociación entre el estrés materno y el riesgo de los defectos del tubo neural que se ha informado sistemáticamente en los Estados Unidos. El efecto puede ser el resultado combinado de cambios fisiológicos maternos y cambios en el estilo de vida. La ocurrencia de eventos estresantes de la vida materna se asoció con un OR crudo de 6.3 (IC del 95%, 2.8–14.4) para los defectos de tubo neural. Después del ajuste para todas las variables potenciales, el OR ajustado para los defectos del tubo neural sigue siendo significativo (OR ajustado, 4.2; 95% CI, 1.4–12.6), y más fuerte para la anencefalia (OR ajustado, 4.4; 95% CI, 1.2–



15.9) que para la espina bífida (OR ajustada, 3,4; IC 95%, 0.9–12.7). El ajuste por variables de estilo de vida redujo considerablemente el riesgo en un 32%. Se encontró una diferencia significativa para algunas características de estilo de vida entre mujeres con y sin eventos graves de la vida.<sup>23</sup>

En el estudio **Periconceptional factors affect the risk of neural tube defects in offspring: a hospital-based case-control study in China** realizado Meng Wang y colaboradores en el año 2013. Concluyó que la exposición diaria pasiva al humo del tabaco fue un factor de riesgo para el total defectos del tubo neural (OR¼8.688, 95% CI¼2.329–32.404). En contra parte, el ajuste de la dieta en el primer trimestre (OR¼0.061, 95% CI¼0.014–0.274), ingesta de ácido fólico periconcepcional (OR¼0.059, 95% CI¼0.011–0.321) y educación para la salud (OR¼0.251, 95% CI¼0.081 –0.781) fueron factores protectores para el total de los defectos del tubo neural. Se encontraron diferencias en los factores y sus efectos sobre las ETD para los tres subtipos de enfermedades del tubo neural: anencefalia, espina bífida y encefalocele.<sup>24</sup>

En el estudio **Factores de riesgo relevantes asociados a las malformaciones congénitas en la provincia de Cienfuegos, 2008 – 2013** que se realizó Mailé Santos Solís y colaboradores en el año 2013 en Cuba. Donde se estudió a 483 recién nacidos con malformaciones congénitas y 966 recién nacidos sanos. Se aplicó regresión logística múltiple (RLM), con respuesta dicotómica, por el método Adelante Wald concluyendo que los factores de riesgo relevantes asociados a malformaciones congénitas incluyendo los defectos del tubo neural fueron edad materna adolescente, consanguinidad, enfermedad materna crónica, consumo de alcohol y tabaco.<sup>25</sup>

En el estudio **Prevalencia de malformaciones congénitas mayores en neonatos hijos de madres con diabetes mellitus tipo 2. Estudio realizado en el área de neonatología del Hospital Teodoro Maldonado Carabo desde el 1 de agosto del 2010 hasta 1 de febrero del 2011. Casos y Controles**, que realizó Baquerizo Godoy Ma. Fernanda en el año 2012. Se pudo demostrar en el presente estudio que, sí existe relación significativa en la aparición de malformaciones

congénitas mayores en neonatos hijos de madres con DM2, observando una prevalencia del 9,09% en este grupo. Las 3 malformaciones más frecuentes fueron: Cardiopatías congénitas [n=5 (33,3%)] entre las principales encontramos la comunicación interventricular (CIV) y estenosis de la válvula aortica (EVA). Alteraciones del tubo neural [n=4 (26,6%)] e hidrocefalia [n=2 (13,3%)].<sup>26</sup>

En el estudio **Factores asociados a anomalías congénitas en neonatos del Cauca** realizado por Luz Yadira Bravo-Gallego en el año 2012 en Colombia. A través de un estudio de casos y controles, se estudió a 87 recién nacidos con anomalías congénitas y 87 recién nacidos sanos obteniendo como resultado que la consanguinidad y la edad materna mayor o igual a 35 años (OR=1,4; IC95% 1- 1,9) y (OR=1,4; IC95% 1 – 1,9) respectivamente son factores asociados a malformaciones congénitas, no obstante, el consumo de ácido fólico desde el primer trimestre es un factor protector (OR=0,8; IC95% 0,67 – 0,94) para el desarrollo de malformaciones congénitas incluyendo las alteraciones del tubo neural.<sup>27</sup>

En el estudio **Risk factors for neural tube defects in Riyadh City, Saudi Arabia: Case-control study** realizado por Mustafa A M Salih y colaboradores en el año 2011 en Arabia Saudí. Concluyeron que una proporción significativamente mayor de madres de casos tenía antecedentes de muerte fetal en comparación con las madres control (16% frente a 4,1%, P = 0,02). También los antecedentes familiares de hidrocefalia y anomalías congénitas fueron más frecuentes en los casos que en los controles (valores de p = 0,0000 y 0,003, respectivamente). Hubo un efecto protector significativo del consumo de ácido fólico periconcepcional antes de la concepción (OR 0,02, IC del 95%: 0,00-0,07) y durante las primeras 6 semanas de la concepción (OR 0,13; IC del 95%: 0,04-0,39).<sup>28</sup>

En el estudio **Abuso de sustancias tóxicas durante el embarazo** realizado por Cristina Aguilera y Arguiñe Izarra en el año 2010 en la ciudad de México, donde describen que el consumo de alcohol (OR=1,62; IC95% 0,97-2,62; p=0.051) y de tabaco (RR=1,34; IC95%

1,25-1,44) durante el embarazo están asociado a diversas malformaciones congénitas incluyendo a los defectos del tubo neural.<sup>29</sup>

En el metaanálisis **Meta-analysis of effect of intervention with folic acid on neural tube defects** realizado por Jian M., Wang J. y Sun H. en China en el año 2009. Concluyeron que la intervención con ácido fólico sobre los defectos del tubo neural es efectiva y previene los defectos del tubo neural. Seis piezas de la literatura incluidas en las que los estudios fueron de intervención con ácido fólico no fueron homogéneas ( $\chi^2 = 13.43$ ,  $P = 0.02$ ). Se utilizaron modelos de efectos aleatorios del método de metaanálisis. Los valores del efecto combinado de la intervención con ácido fólico en los defectos del tubo neural en las mujeres fueron sorprendentemente significativos ( $Z = 5.17$ ,  $P = 0.00001$ ). Los valores de RR agrupados fueron 0,36 (IC del 95%: 0,25-0,53).<sup>30</sup>

En el estudio **Folic acid supplementation and neural tube defect recurrence prevention** realizado por Scott D. Grosse y and Julianne S. Collins en los Estados Unidos de Norteamérica en el año 2007. Se demostró que la información específica sobre el ácido fólico y el asesoramiento brindado a las mujeres con un embarazo afectado por un defecto del tubo neural reducen sustancialmente el riesgo de recurrentes de los defectos del tubo neural y es factible implementarlos sobre la base de la salud pública.<sup>31</sup>

En el estudio **Risk factors for neural tube defects: a study at university-affiliated hospitals in tehran** realizado por Firouzeh Nili y Mohammad Jahangiri en Iran en el año 2006. Concluyeron que edad materna menor de 18 años ( $P = 0.02$ ), sexo femenino del niño ( $P = 0.01$ ), nacimiento en las estaciones de primavera y verano ( $P = 0.001$ ), historial de no usar ácido fólico ( $P = 0.001$ ), Menos de 5 visitas prenatales ( $P = 0,001$ ) y la pobreza ( $P = 0,02$ ) fueron factores de riesgo más importantes para el desarrollo de defectos del tubo neural. El análisis de regresión logística de estos factores de riesgo confirmó estas correlaciones. Una historia negativa de consumo de ácido fólico tuvo la correlación estadística más significativa con estas malformaciones.<sup>32</sup>

En el estudio **A population-based case-control study of risk factors for neural tube defects in four high-prevalence areas of Shanxi**

**province, China** realizado por Zhiwen Li y colaboradores en el año 2006. Concluyeron que los factores maternos asociados significativamente con un mayor riesgo a un defecto del tubo neural fueron una educación primaria o inferior (odds ratio ajustado [OR] 2,32, intervalo de confianza del 95% [IC] 1,09, 4,97); un historial de un embarazo previo afectado por un defecto de nacimiento (ajustada OR 5,27; IC del 95%: 0,98 a 28,37); historial de fiebre o 'frío' (ajustado OR 3.36, IC 95% 1.68, 6.72); uso de analgésicos y antipiréticos (ajustado OR 4,89; IC del 95%: 0,92 a 25,97); exposición pasiva diaria al humo del cigarrillo (ajustado OR 1.60, IC 95% 0.94, 2.73); ventilación deficiente durante el calentamiento (ajustado OR 3.91, IC 95% 0.75, 20.81); y el consumo de > = seis comidas por semana que contienen verduras en escabeche (OR ajustado 3.86, IC 95% 1.11, 13.47) durante el embarazo. Los factores que parecían ser protectores fueron el consumo de carne de una a tres veces por semana (OR ajustado 0,62; IC del 95%: 0,37 a 1,06), > cuatro veces por semana (OR ajustado 0,28; IC del 95%: 0,11 a 0,77); y consumo de leguminosas >= seis veces por semana (ajustado OR 0,39; IC del 95%: 0,17 a 0,89). Se encontraron diferencias en el riesgo entre los dos fenotipos más comunes, la anencefalia y la espina bífida. Los hallazgos sugieren que puede existir heterogeneidad etiológica entre la anencefalia y la espina bífida.<sup>33</sup>

En el estudio **Socioeconomic Factors and the Risk of Anencephaly in a Mexican Population: A Case-Control Study** realizado por Julia Blanco Muñoz y colaboradores en México en el año 2005. Concluyeron que la mujeres con una educación escolar inferior a la primaria (odds ratio ajustado [OR] 3.0; intervalo de confianza del 95% [IC] 1.2, 7.6) y mujeres que habían completado la escuela primaria pero no habían completado la escuela secundaria (ajustada OR 2.2; 95) % IC 0.9, 5.7) tuvieron mayores riesgos de dar a luz a un bebé con anencefalia, en comparación con las mujeres con un nivel educativo más alto. Un ingreso mensual de 1.000 pesos (aproximadamente \$ 100 en los EE. UU.) También se asoció con un mayor riesgo de anencefalia (OR 2.5; IC del 95% 1.2, 5.1). Las mujeres empleadas en la industria o en la agricultura durante el período de riesgo agudo (tres meses antes de la

concepción y un mes después de la concepción) tenían un riesgo 6.5 veces (95% IC 1.4, 29.6) que las mujeres profesionales y empresarias.<sup>34</sup> En el estudio **Malformaciones congénitas en hijos de madres con diabetes gestacional** realizado por Julio Nazer Herrera, Moira García Huidobro y Lucía Cifuentes Ovalle en Chile en el año 2005. Concluyeron que las mujeres embarazadas con diabetes preexistente o gestacional tienen un mayor riesgo de dar a luz a un niño con malformaciones. En ese período de estudio, se produjeron 13,965 nacimientos, de los cuales el 0,7% fueron mortinatos y el 8,1% tuvo malformaciones. Un total de 295 mujeres (2.1%) tenían diabetes (diabetes gestacional en 1.8% y diabetes pre gestacional en 0.3%). La prevalencia de malformaciones congénitas fue de 14% y 18.3% entre los hijos de madres con diabetes pre-gestacional y gestacional, respectivamente ( $p = \text{NS}$ ). La prevalencia de malformaciones congénitas entre los hijos de mujeres no diabéticas fue del 7,9% ( $p < 0,001$  con respecto a las mujeres diabéticas). Se observaron malformaciones importantes en el 83% y el 70% de los hijos malformados de mujeres con diabetes pre-gestacional y gestacional, respectivamente.<sup>35</sup>

En el metaanálisis **Edad materna y defectos del tubo neural: evidencia para un efecto mayor en espina bífida que anencefalia** realizado por Alexandre R. Vieira y Silvia Castillo Taucher en Chile en el año 2004. Concluyeron que la edad materna influye en el riesgo de tener una descendencia con defectos del tubo neural. El análisis apoya la hipótesis de que existe un mayor riesgo de tener una descendencia con defectos de tubo neural para madres de 40 años de edad o más. Sin embargo, este efecto es más fuerte para la espina bífida que para la anencefalia. También hay evidencia de que las madres de 19 años o menos tienen un mayor riesgo de tener un hijo con espina bífida.<sup>36</sup>

En el estudio **Risk of congenital anomalies detected during antenatal serum screening in women with pregestational diabetes** realizado por J.G. Ray, M.J. Vermeulen y C. Meier and P.R. Wyatt en los Estados Unidos de Norteamérica en Ontario el año 2004. Concluyeron que entre las mujeres que se someten a un examen de suero materno durante el segundo trimestre, la diabetes pregestacional se asocia con un mayor

riesgo de tener un feto con un defecto del tubo neural abierto o un trastorno del tracto urinario. De las 413 219 mujeres examinadas durante el embarazo 2 069 (0.5%) tenían diabetes. En comparación con las mujeres no diabéticas. Los odds ratios ajustados (IC 95%) para los defectos del tubo neural y del tracto urinario entre las mujeres con diabetes fueron 2.5 (0.9–6.8) y 2.6 (1.4–4.9), respectivamente.<sup>37</sup>

En el estudio **Maternal Periconceptional Illicit Drug Use and the Risk of Congenital Malformations** realizado por Marleen M. H. J. van Gelder y colaboradores en los Estados Unidos de Norteamérica en Boston en el año 2009. Concluyó que el consumo de cannabis periconcepcional parece estar asociado con un mayor riesgo de anencefalia (odds ratio ajustado = 1.7; intervalo de confianza del 95% = 0.9-3.4), mientras que el consumo de cocaína en el período periconcepcional se asoció con el riesgo de paladar hendido (2.5; 1.1- 5.4).<sup>38</sup>

En el estudio **Prevention of neural-tube defects with folic acid in china** realizado por Robert J. Berry y colaboradores en el año 1999. Se estudio fetos o bebés de 130 142 mujeres que tomaron ácido fólico en cualquier momento antes o durante el embarazo y 117 689 mujeres que no habían tomado ácido fólico, identificando 102 y 173 respectivamente con defectos del tubo neural. Se observó una reducción del riesgo entre los fetos o los bebés de mujeres con uso periconcepcional de ácido fólico estadísticamente significativa, reduciendo el riesgo en 41% con un intervalo de confianza del 95 por ciento. Concluyendo que la ingesta periconcepcional de 400 microgramos diario de ácido fólico puede reducir el riesgo de defectos del tubo neural en áreas con tasas altas de estos defectos y en áreas con tasas bajas.<sup>39</sup>

#### **Antecedentes nacionales**

En el estudio titulado **Factores maternos asociados a malformaciones congénitas en recién nacidos de un Hospital de Trujillo, Perú** que se realizó en el año 2016 por Marcio Concepción Zavaleta y colaboradores, concluyeron que existe asociación estadísticamente significativa entre las malformaciones congénitas incluyendo los defectos del tubo neural y la edad de las madres adolescente o añosa con (OR=1,69 IC95% 1.4-

3.1). Constituyendo la edad de la madre menor de 17 años y mayor de 35 un factor de riesgo asociado para el desarrollo de estas alteraciones.<sup>4</sup> En el estudio **Prevalencia y riesgo de malformaciones congénitas en mujeres gestantes expuestas a plaguicidas en el Hospital Regional de Ica, Perú** que fue realizado por Ismael Rolando Gonzáles Tipiana y colaboradores en el año 2015, se llegó a la conclusión que existe evidencia epidemiológica de la relación causal entre exposición a plaguicidas y malformaciones congénitas. Puesto que, las gestantes que estuvieron expuestas a plaguicidas presentaron un alto riesgo de procrear hijos con malformaciones congénitas incluyendo las malformaciones del sistema nervioso central con un OR 2,85 (IC 95% 1,46 – 5,54  $p < 0,05$ ).<sup>40</sup>

## 2.2 Bases teóricas

### Introducción

Los defectos de tubo neural o encefalomielodisrafias son un conjunto de disrafias dorsales, las cuales son las alteraciones del desarrollo más comunes del sistema nervioso central y están integrados por: la espina bífida en un 50%, la anencefalia en un 40% y la encefalocele en un 10%. La anencefalia (del griego an, “sin” y enkephalos, “encéfalo”) es un defecto del tubo neural no compatible con la vida y fácil de reconocer a simple vista la cual puede presentarse sola o asociada a otras malformaciones.<sup>2, 3,4</sup>

Esta malformación congénita del sistema nervioso central según la CIE-10 presenta el código de diagnóstico: anencefalia (Q00), encefalocele (Q01) y espina bífida (Q05). En el caso de la anencefalia fetos afectados por esta alteración no suelen nacer vivos y los que nacen con vida, no suelen alcanzar el primer año de vida. Logrando vivir tan sólo horas, días e incluso semanas en ciertas circunstancias favorables. Sin embargo, hay reportes de caso de neonatos con anencefalia que han logrado vivir meses, e incluso años. Como es el caso de Ribeirão Preto, una niña de tres años y siete meses con anencefalia reportada el 2011 en Brasil.<sup>42</sup>

La anencefalia se produce por una embriogénesis defectuosa debido a un pobre o nulo desarrollo de la calota craneal y los tejidos suprayacente como el cuero cabelludo acompañada de la ausencia parcial del encéfalo. Por ello,

algunos autores suelen llamarla meroencefalia, término más adecuado y “menos engañoso”.<sup>43</sup> Puesto que, en esta alteración no está ausente el encéfalo en su totalidad, sino más bien, sólo existe la ausencia de las partes más rostrales de dicho conjunto de órganos. En cambio, el encefalocele y la espina bífida; estas alteraciones, pueden llegar a ser compatibles con la vida, sin embargo causan secuelas neurológicas y en muchos casos estas resultan irreparables.<sup>39, 42,45</sup>

La anencefalia o meroencefalia, la encefalocele y la espina bífida se presenta por el yerro en el proceso de neurulación, pues al no fusionarse los pliegues neurales más anteriores de la placa neural en el caso de la anencefalia y la encefalocele; y en el caso de la espina bífida los pliegues más caudales.<sup>45</sup> Causa de este modo una obliteración frustra del neuróporo craneal a mediados de la cuarta semana, entre los días  $25 \pm 2$  del periodo organogénico de la embriogénesis en el caso de la anencefalia y el encefalocele. Siendo dos días después, entre los días  $27 \pm 2$  el error que se presenta en la espina bífida.<sup>2, 4, 6</sup>

En el mundo los defectos del tubo neural son la segunda causa más común de malformación congénita y representan el 10% de las mismas. Estás son el grupo de malformaciones más discapacitante dejando secuelas permanentes en los neonatos afectados, incluso después de múltiples cirugías exitosas a cortando su esperanza de vida.(46) Por esta razón son un serio problema de Salud Pública al causar la pérdida de miles de dólares por año al estado. Se ha calculado que mantener a un niño con algún tipo de defecto del tubo neural en promedio le cuesta al estado 70 mil dólares.<sup>47</sup>

El origen de la anencefalia suele ser de tipo multifactorial y a pesar de las exhaustivas investigaciones en este campo nuestro conocimiento sobre la etiología es todavía muy limitada. Sobre todo, se desconoce cuántos genes están asociados o implicados en su desarrollo y de los casos que se llegan a estudiar el 95% no presenta ningún tipo de antecedentes familiar, únicamente podemos encontrar exposición a factores ambientales y socio económicos.<sup>2,7,9</sup> Entre estos factores ambientales y socioeconómicos descritos en la literatura científica encontramos: edad materna, edad paterna, infecciones periconcepcionales maternas, número de embarazos, obesidad, drogas recreativas, cafeína, tabaquismo, alcohol, hipertermia, diabetes, fármacos antiepilépticos, químicos usados en la limpieza del hogar, solventes,



plaguicidas, la altitud sobre el nivel del mar y entre estos factores descritos el más importante es la deficiencia de ácido fólico antes de presentarse la gestación.(48) Algunos ensayos clínicos al azar y varios estudios observacionales mostraron que se pueden prevenir alrededor del 50% al 80% de los casos de los defectos del tubo neural si la mujer recibe suplemento de ácido fólico en la dosis de 0.4 mg diarios en el periodo preconcepcional.<sup>49</sup>

La tasa mundial de neonatos con defectos del tubo neural es de 1 por cada 1000 nacidos y se calcula que al año nacen más de 300 000 neonatos afectados con esta alteración. Según la institución United States Centers for Disease Control and Prevention en los Estados Unidos se presenta una tasa de 2.1 por cada 10 000 nacidos.<sup>2</sup> Esta cantidad de casos va en aumentando según sea el punto cardinal y la altura en la que se encuentre la población estudiada. Presentándose la mayor cantidad de casos en la costa este que en la oeste de los Estados Unidos. Entre los años de 1999 al 2004 se reportaron en Estados Unidos 2 116 casos de anencefalia y se observó que los bebés hispanos obtuvieron la mayor prevalencia. Sin embargo la tasa de anencefalia varía considerablemente en todo el mundo. Con una prevalencia particularmente alta en Irlanda y las Islas Británicas en comparación con Europa continental. Siendo en el caso de España la tasa de 1 por cada 1 000 nacidos, una realidad más acorde a la nuestra por ser parte Iberoamérica. No obstante, dentro España en algunas regiones llega a ser 4.5 o 6 por cada 1 000 nacidos.<sup>2</sup>

En los países de Latino América según el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). En el año de 1995 se registró una tasa de anencefalia en América Latina de 7.6 por cada 10 000 nacidos. En México se observó que entre los años de 1980 a 1997 se presentó una tasa de defectos del tubo neural de 5.8 por cada 10 000 nacidos. Siendo la anencefalia el defecto más frecuente (37.7%), seguida de la espina bífida sin hidrocefalia (31,6%). En 1989 en Colombia, en un solo hospital, se reportó una tasa general de defectos del tubo neural de 13 por cada 10 000 nacidos.<sup>3</sup> En 1999, en Chile, se reportó una tasa de 17 por 10 000 nacidos. En Costa Rica, en el año 2000, se ha encontrado una tasa de 9.7 por cada 10 000 nacidos. En Brasil, al sudoeste de este país, se reportó la tasa más alta de defectos del tubo neural para el 2016 llegando a 6 por cada 10 000 nacidos.<sup>3, 4</sup>

En el Perú un estudio realizado entre el año 2001 a 2005 reveló una incidencia de defectos del tubo neural de 13.6 por cada 10 000 nacidos (IC 95%: 11.4 a 16.2).<sup>50</sup> Para el año 2006, el gobierno del Perú ratificó el proyecto fortificación de harina de trigo con micronutrientes mediante el Decreto Supremo 008-2005-SA aprobado por el Ministerio de Salud (MINSA). Esta norma estableció que toda la harina de trigo de producción nacional o importada debería ser fortificar obligatoriamente con 1.2 mg de ácido fólico / kg para la prevención de los defectos del tubo neural. El resultado esperado de esta legislación fue disminuir en un 25% los casos de defectos del tubo neural. No obstante, estudios realizados por Daniel J. Ricks y colaboradores en el 2012 establecieron que la cantidad de ácido fólico con la que se fortifica la harina de trigo en el Perú es menos de la mitad de la recomendada por la OMS para la prevención de defectos del tubo neural.<sup>51</sup>

En el año 2013 Hernán A. Sanabria Rojas y colaboradores según su estudio en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima demostraron que la fortificación de la harina de trigo iniciada en el año 2005 en el Perú generó un impacto positivo al haber reducido el riesgo de defectos del tubo neural en un 37%. Hernán A. Sanabria Rojas y colaboradores encontraron que Lima disminuyó su tasa de defectos del tubo neural a 8.7 por 10 000 recién nacido al quinto año de iniciada la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico, evidenciando un impacto positivo de esta intervención.<sup>52</sup>

La tasa real en los nacidos en Perú, América Latina y el mundo se suele subestimar debido a un número desconocido de abortos espontáneos o inducidos de las gestantes con fetos anencefálicos. Ante el diagnóstico de estas alteraciones, mortales, irreparables y muchas veces discapacitante en los neonato suele irrumpir en la estabilidad psicológica de las parejas y la familia en general. Puesto que esta alteración conlleva a trastornos en la salud mental de los padres al provocar rabia, desesperación, alteración del sueño y alteración de la alimentación. Llegando a quebrar la unidad familiar e incluso generando sentimientos negativos que pueden ser dirigidos al equipo de salud ocasionando problemas médico-legales.<sup>53</sup>

En el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión no existe investigación precedente en donde se expongan cuáles son los factores de riesgo asociados y cuál es la tasa anual de defectos. Sin embargo, en la población atendida en el

HNDAC en su gran mayoría pertenece a la región Callao, se ha observado un aumento en la incidencia de estas alteraciones.<sup>54</sup> Además, al existir una gran exposición ocupacional al plomo y a sustancias tóxicas como: alcohol, tabaco y drogas recreativas. Sumado a esto, presenta una gran cantidad gestantes adolescentes y añosas que suele tener controles prenatales insuficientes.<sup>55</sup> Urge la necesidad de realizar investigaciones que nos den luz de la problemática para poder tomar medidas preventivas, disminuir el número de casos que se presentan y aliviar la carga que éstas representan para nuestra sociedad.

Ante lo expuesto el presente trabajo de investigación servirá para afianzar la asociación entre los factores riesgo ya descritos por la literatura científica con la presencia de malformaciones congénitas en los recién nacidos del Hospital Daniel Alcides Carrión y servirá como precedente para futuras investigaciones.<sup>55, 56</sup>

### **Epidemiología**

Los defectos del tubo neural son de 1 por cada 1000 nacidos y se calcula que al año nacen más de 300 000 neonatos afectados con esta alteración. La tasa mundial de anencefalia es de 0.25 por cada 1000 nacidos. Según la institución United States Centers for Disease Control and Prevention en los Estados Unidos se presenta una tasa de defectos del tubo neural de 2.1 por cada 10 000 nacidos. Esta cantidad de casos va en aumentando según sea el punto cardinal y la altura en la que se encuentre la población estudiada. Presentándose la mayor cantidad de casos en la costa este que en la oeste de los Estados Unidos.<sup>3</sup>

Entre los años de 1999 al 2004 se reportaron en Estados Unidos 2 116 casos de anencefalia y se observó que los bebés hispanos obtuvieron la mayor prevalencia.<sup>47</sup> Sin embargo la tasa de anencefalia varía considerablemente en todo el mundo. Con una prevalencia particularmente alta en Irlanda y las Islas Británicas en comparación con Europa continental. Siendo en el caso de España la tasa de 1 por cada 1 000 nacidos, una realidad más acorde a la nuestra por ser parte Iberoamérica. No obstante, dentro España en algunas regiones llega a ser 4.5 o 6 por cada 1 000 nacidos. En los países africanos la tasa varía según sea el lugar, por ejemplo, en Malawi, fue de 0.47 por cada

1000 nacimientos, en Ciudad de Cabo fue de 1.74 por cada 1000 nacimientos y en Sudán 3.48 por cada 1000 nacimientos.<sup>57</sup>

En los países de Latino América según el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). En el año de 1995 se registró una tasa de anencefalia en América Latina de 7.6 por cada 10 000 nacidos. En México se observó que entre los años de 1980 a 1997 se presentó una tasa de defectos del tubo neural de 5.8 por cada 10 000 nacidos. Siendo la anencefalia el defecto más frecuente (37.7%), seguida de la espina bífida sin hidrocefalia (31,6%).<sup>49</sup> En 1989 en Colombia, en un solo hospital, se reportó una tasa general de defectos del tubo neural de 13 por cada 10 000 nacidos. En 1999, en Chile, se reportó una tasa de 17 por 10 000 nacidos. En Costa Rica, en el año 2000, se ha encontrado una tasa de 9.7 por cada 10 000 nacidos. En Brasil, al sudoeste de este país, se reportó la tasa más alta de defectos del tubo neural para el 2016 llegando a 6 por cada 10 000 nacidos.<sup>58</sup>

En el Perú un estudio realizado entre el año 2001 a 2005 reveló una incidencia de defectos del tubo neural de 13.6 por cada 10 000 nacidos (IC 95%: 11.4 a 16.2). Para el año 2006, el gobierno del Perú ratificó el proyecto fortificación de harina de trigo con micronutrientes mediante el Decreto Supremo 008- 2005-SA aprobado por el Ministerio de Salud (MINSA).(52) Esta norma estableció que toda la harina de trigo de producción nacional o importada debería ser fortificar obligatoriamente con 1.2 mg de ácido fólico / kg para la prevención de los defectos del tubo neural. El resultado esperado de esta legislación fue disminuir en un 25% los casos de defectos del tubo neural.(59) No obstante, estudios realizados por Daniel J. Ricks y colaboradores en el 2012 establecieron que la cantidad de ácido fólico con la que se fortifica la de harina de trigo en el Perú es menos de la mitad de la recomendada por la OMS para la prevención de defectos del tubo neural.<sup>48, 50</sup>

En el año 2013 Hernán A. Sanabria Rojas y colaboradores según su estudio en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima demostraron que la fortificación de la harina de trigo iniciada en el año 2005 en el Perú generó un impacto positivo al haber reducido el riesgo de defectos del tubo neural en un 37%. Hernán A. Sanabria Rojas y colaboradores encontraron que Lima disminuyó a 8.7 por 10 000 recién nacido al quinto año de iniciada la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico, evidenciando un impacto positivo de la

intervención.(60) No obstante, la tasa real en los nacidos en Perú, América Latina y el mundo se suele subestimar debido a un número desconocido de abortos espontáneos o inducidos de las gestantes con fetos anencefálicos.<sup>52</sup>

### **Desarrollo normal del tubo neural**

El sistema nervioso central junto con el aparato cardiovascular son los primeros sistemas que inician su desarrollo en la tercera semana de la embriogénesis. Para esta fecha ya es posible identificar las primeras manifestaciones del sistema nervioso central con la formación de la placa neural la cual es un engrosamiento del ectodermo somático o general en la región dorsal del embrión. El ectodermo somático para poder convertirse en placa neural tendrá que ser inducido por la notocorda, una estructura de mesodermo en el eje axial del embrión que le brinda firmeza y que degenera convirtiéndose en el centro pulposo de los discos intervertebrales presentes hasta la niñez. La notocorda se forma a partir de las primeras células del epiblasto que migran por la fosita primitiva a comienzos de la tercera semana del desarrollo embrionario.

De la placa neural se formará el tubo neural por un proceso llamado neurulación el cual concluye a finales de la cuarta semana ya en el periodo organogénico de la embriogénesis. Este tubo neural es el esbozo del encéfalo y la médula espinal, el encéfalo se formará a partir de los dos tercios más anteriores del tubo neural y la médula espinal se formará del tercio caudal. <sup>1, 8, 12</sup>

La neurulación es el proceso que se inicia con la formación de la placa neural a mediados de la tercera semana entre los días  $18 \pm 1$  y concluye con el cierre del neuróporo caudal a finales de la cuarta semana entre los días  $27 \pm 2$ . La neurulación consiste en la formación del tubo neural y marca el inicio del desarrollo del sistema nervioso. Este proceso se inicia cuando el ectodermo situado por encima a la notocorda en la región del futuro dorso del embrión se engrosa por acción inductora de la notocorda o cuerda axial para transformar en neuroectodermo, el cual está formado por epitelio pseudoestratificado. Este neuroectodermo formará la placa neural, de localización craneal al nódulo primitivo. <sup>1, 2, 3</sup>

La notocorda subyacente a la futura placa neural produce dos moléculas de señal la nogina y la cordina las cuales actúan sobre el ectodermo somático suprayacente bloqueando a la proteína morfogenética ósea 4 (BMP-4), al

quedar bloqueada esta proteína el ectodermo ubicada en la región dorsal del embrión inicia su diferenciación hacia tejido neural. Es por esta acción que a la notocorda se le considera como el inductor primario del sistema nervioso. La placa neural se puede identificar desde los días  $18 \pm 1$  de la tercera semana, distinguiéndose nítidamente del ectodermo circundante no engrosado llamado ectodermo no neural que formará posteriormente la epidermis.<sup>65</sup>

A medida que el embrión crece lo hace también la placa neural extendiéndose desde la región cefálica, donde se ensancha para dar forma al futuro encéfalo, mientras la región más caudal y angosta formará la médula espinal a medida que avance el desarrollo.<sup>66</sup> La placa neural se hunde en la línea media dando lugar a la aparición del surco neural limitado por bordes elevados, los cuales son denominados pliegues neurales en sus porciones más externas y prominentes. En los bordes más distales de los pliegues neurales se localiza una población de células que se diferencia en la llamada cresta neural, las cuales se desprenden mientras la placa neural se fusiona por medio de estos a partir de la región del cuarto somita para formar distintos tejidos, pues estas células son pluripotentes y poseen una gran capacidad para diferenciarse y migrar. El tubo neural y el conducto neural en su interior se forman a comienzo de la cuarta semana a nivel del cuarto somita occipital y primer somita cervical en la futura región cervical del embrión. Los pliegues neurales se aproximan uno al otro y se fusionan en la línea media dorsal apareciendo así el tubo neural formado por una pared el neuroepitelio y una cavidad el conducto neural futuro sistema ventricular en el encéfalo y conducto del epéndimo en la médula espinal.

El tubo neural que en un principio es corto está comunicado por sus extremos a la cavidad amniótica, los extremos abiertos del tubo neural se les llama neuroporo craneal y caudal de acuerdo con la posición que ocupan en las porciones abiertas del tubo neural desde la región cervical.<sup>67</sup> El cierre del tubo neural progresa en dirección craneal y caudal simultáneamente a modo de cremallera, el neuroporo craneal o anterior se cierra para el día  $25 \pm 2$  y finaliza la formación del tubo neural con el cierre neuroporo caudal a finales de la cuarta semana entre los días  $27 \pm 2$ . De esta manera se pierde la conexión entre la cavidad amniótica y la luz del tubo neural.<sup>56, 68</sup>

Actualmente se acepta que el cierre del neuroporo craneal ocurren en tres sitios y el del neuroporo caudal en dos y esto explicaría la presentación de los diferentes tipos de anomalías que se observan en los defectos por el cierre anómalo del tubo neural. Con la constitución del tubo neural finaliza la neurulación y durante su desarrollo se separa del ectodermo superficial que forma a la epidermis de la espalda y se profundiza. Esta separación del tubo neural es mediada por moléculas de adhesión celular de tipo cadherina-E y cadherina-N separándose definitivamente del ectodermo.<sup>56</sup>

El proceso de formación y cierre del tubo neural es complejo y delicado el cual requiere una total precisión de señales moleculares que lo regulen en el espacio y en el tiempo. Si falla este proceso da lugar a los defectos del cierre del tubo neural, que además de frecuentes y graves, comprometen la vida y la función.<sup>41, 42</sup>

### **Defectos del tubo neural**

Los defectos del tubo neural son malformaciones congénitas relativamente comunes que se presentan cuando una parte del tubo neural no logra cerrarse durante la tercera y cuarta semanas después de la fecundación que corresponde a la quinta y sexta semanas de gestación. El defecto resultante puede afectar las vértebras, la médula espinal, el cráneo y el encéfalo.<sup>3, 5, 7</sup>

Dos avances claves relacionados con los defectos del tubo neural se han dado en las últimas décadas.<sup>(69)</sup> Primero se ha demostrado que la fortificación con ácido fólico de los alimentos de consumo diario como, por ejemplo: Pan, harina, harina de maíz, arroz, pasta y la administración de suplementos de ácido fólico previenen la aparición y recurrencia de la mayoría de las enfermedades del tubo neural. Y segundo el suero materno y los programas de detección ecográfica han llevado a la identificación de los embarazos más comprometidos, lo que permite a los padres tomar decisiones sobre el manejo del embarazo.<sup>42</sup>

### **Tipos de defectos del tubo neural**

Los defectos del tubo neural se clasifican en abiertos o cerrados. Los defectos del tubo neural abiertos se presentan cuando el defecto tan sólo está cubierto por una membrana, o más raro aun, se presenta totalmente expuestos al exterior. Estos tipos de defectos son el 80 por ciento de los defectos del tubo neural, entre los más comunes encontramos al mielomeningocele (espina

bífida), el meningocele, el encefalocele y la anencefalia. Siendo la anencefalia un defecto más grave e incompatible con la vida. Es también conocido que los defectos del tubo neural abiertos que se presentan en la columna vertebral pueden estar asociados a ventriculomegalia. En el caso de los defectos del tubo neural cerrados, el defecto está cubierto por la piel e incluyen el lipomielomeningocele y el lipomeningocele. Aunque estos defectos estén cubiertos con piel, pueden asociarse con un mechón de cabello, hoyuelos, marcas de nacimiento, bultos u otras anomalías en la piel por encima del sitio en donde se encuentra el defecto. Estos defectos también pueden asociarse con ventriculomegalia cerebral. Sin embargo, los 3 principales defectos del tubo neural son la anencefalia, encefalocele y espina bífida.<sup>41, 42, 44</sup>

### **Anencefalia**

La anencefalia es uno de los tres defectos principales del tubo neural. Los otros 2 son: encefalocele y mielomeningocele (un tipo de espina bífida). Esta alteración se caracteriza por la ausencia de la calota y el cuero cabelludo suprayacente, de manera que el tubo neural craneal queda expuesto. Es un defecto grave y no es compatible con la supervivencia. Los bebés que están vivos al nacer generalmente mueren en cuestión de horas, pero en ocasiones sobreviven unos días o semanas.<sup>38, 41</sup>

La anencefalia es un defecto grave del desarrollo neural, en el que el cerebro anterior en desarrollo y las cantidades variables del tronco cerebral se exponen en el útero y no se desarrollan o se destruyen. La anencefalia se debe al fracaso del cierre del neuroporo rostral alrededor del día 25 postovulatorio, mientras que la espina bífida se debe al fracaso del neuroporo caudal para cerrarse alrededor del día 27 postovulatorio. Las anomalías craneofaciales en la anencefalia son causadas por una inducción neural anormal del tejido de la cresta neural prosencefálica y mesencefálica. Este mecanismo también se observa en otras anomalías del desarrollo craneofacial, como la holoprosencefalia. La craniorachischisis totalis es una relacionada en la que la anencefalia se acompaña de un defecto abierto contiguo de la columna vertebral (espina bífida totalis). Es un ejemplo extremo de cierre defectuoso del tubo neural durante la embriogénesis temprana, alrededor de los 20 a 22 días de gestación.<sup>58</sup>



Se calcula que hasta el 75 por ciento de los fetos anencefálicos nacen muertos y el resto muere poco después del nacimiento. Dado este mal pronóstico, la mayoría de los embarazos se terminan o se inducen poco después del diagnóstico. La cesárea solo se realizaría para indicaciones maternas, sin embargo en el Perú esta práctica está prohibida. En los embarazos en curso, el parto prematuro y el parto pueden deberse a una sobre distensión uterina debido al polihidramnios o el embarazo puede extenderse después del término porque la ausencia de cerebro fetal impide las vías normales en el inicio del parto del feto. Los bebés anencefálicos no son buenos candidatos para la donación de órganos.<sup>67</sup>

La incidencia según los datos de los certificados de nacimiento informados al Centro Nacional de Estadísticas de Salud, la prevalencia de anencefalia en los Estados Unidos en 2001 fue de 9.40 por cada 100,000 nacidos vivos. Entre 1999 y 2004, se reportaron 2116 casos de anencefalia en los Estados Unidos. Los recién nacidos hispanos tuvieron la mayor prevalencia. Esta malformación es más común en las niñas que en los niños, en los blancos que, en los negros, y en las madres en los extremos más jóvenes y mayores. La tasa de anencefalia en los nacidos vivos subestima la tasa real de ocurrencia debido a un número desconocido de abortos espontáneos o la interrupción del embarazo de los fetos afectados.<sup>58,59</sup>

La prevalencia del nacimiento de anencefalia disminuyó un 20 por ciento entre el período de 1999 a 2000 y los períodos de encuesta de 2003 a 2004. Se cree que esta disminución se debe a la fortificación obligatoria de los alimentos con ácido fólico, que comenzó en enero de 1998. Existe una variación considerable en las tasas de anencefalia y otras ETD en todo el mundo, con una prevalencia particularmente alta en Irlanda y las Islas Británicas en comparación con Europa continental. Las tasas en Asia y África tienden a ser más bajas, aunque existen bolsas de mayor prevalencia en las provincias del norte de China y en la India, que no se explican fácilmente por los gradientes geográficos o étnicos.<sup>2, 4, 8</sup>

El riesgo de recurrencia de las enfermedades del tubo neural es aproximadamente del 2 al 4 por ciento cuando hay un hermano afectado. Con dos hermanos afectados, el riesgo es aproximadamente del 10 por ciento. El riesgo de recurrencia parece ser mayor en países como Irlanda, donde la

prevalencia de los defectos del tubo neural es alta. Este agrupamiento familiar se debe a factores genéticos, influencias ambientales o una combinación de ambos.<sup>67</sup>

### **Encefalocele**

Es una protrusión del cerebro y / o meninges a través de un defecto en el cráneo (cráneo bifidum) que está "cerrado" o cubierto con la piel. El encefalocele es uno de los tres defectos más comunes del tubo neural. Algunos autores usan el término más general "cefalocele" y reservan el término "encefalocele" para las lesiones que incluyen el cerebro y el "meningocele" para aquellos que incluyen solo las meninges. La clasificación del encefalocele se basa en la causa y la ubicación anatómica del defecto del cráneo.<sup>70</sup>

Los encefalocelos primarios son congénitos y están presentes al nacer. Los encefalocelos primarios se dividen en tres tipos principales: Sincipital (frontoetmoidal), basal trans-esfenoidal, esfeno-etmoidal, trans-etmoidal y esfeno-orbital y Occipital. Los encefalocelos secundarios se adquieren y comúnmente se deben a un traumatismo o un defecto posquirúrgico.<sup>70, 71</sup> El mecanismo que causa el encefalocele primario (congénito) es incierto, aunque implica un cierre defectuoso del tubo neural anterior. El inicio de las lesiones más graves probablemente ocurra antes de 26 días después de la concepción. Las lesiones menos graves que afectan principalmente al cráneo o las meninges pueden aparecer más adelante. Se piensa que las lesiones nasofrontales son el resultado de una separación defectuosa del ectodermo neural y de la superficie en el sitio del cierre final del neuroporo rostral.<sup>71, 72</sup>

Los encefalocelos anteriores (sincipital y basal) probablemente se deben a un desarrollo defectuoso del tejido de la cresta neural prosencefálica. Este mecanismo es sugerido por la permeabilidad de los recursos de la línea media que se abren solo de forma transitoria durante el desarrollo craneofacial normal. En contraste, la embriología de los encefalocelos occipitales sugiere una segmentación defectuosa de los huesos del cráneo posterior.<sup>73</sup>

El encefalocele es menos común que otros defectos del tubo neural. Su prevalencia se ha estimado en 0,8 a 5 por 10.000 nacidos vivos. En un informe del Programa de defectos congénitos del área metropolitana de Atlanta, se identificaron 115 casos de 701,458 nacidos vivos entre 1979 y 1998, una prevalencia de 1,64 por 10.000 nacidos vivos. Estos casos incluyeron 91 bebés

nacidos vivos, 18 muertes fetales y 6 terminaciones electivas (probablemente una subestimación). Los machos y las hembras se vieron igualmente afectados.<sup>74</sup>

Los encefaloceles occipitales son el tipo más frecuente en América del Norte y Europa Occidental, donde aproximadamente el 85 por ciento de los encefaloceles toman esta forma. Su incidencia oscila entre 1 en 3000 a 1 en 10,000 nacidos vivos. Por otro lado, en el sudeste asiático, partes de Rusia y África central, los encefaloceles anteriores son más frecuentes (1 en 3500 a 1 en 5000) que en el tipo occipital. Se desconoce la incidencia real de encefaloceles secundarios.<sup>70, 71, 73</sup>

Los encefaloceles aislados (es decir, aquellos que no están asociados con otras anomalías congénitas) generalmente no han demostrado ser familiares. Una excepción es una forma autosómica dominante de encefalocele occipital con penetrancia incompleta que se informó en una familia vietnamita. La mayoría de los individuos afectados en esta familia tenían un desarrollo normal y se sometieron a exámenes neurológicos normales, a excepción de las protuberancias occipitales cubiertas por la piel. Por lo tanto, no hubo evidencia de ninguno de los síndromes genéticos conocidos asociados con encefaloceles en esta familia.<sup>72</sup>

Los encefaloceles pueden formar parte de síndromes genéticos específicos si existen anomalías asociadas. El patrón de herencia de estos síndromes suele ser autosómico recesivo, en cuyo caso el riesgo de recurrencia en embarazos posteriores es sustancial. Como ejemplo, el riesgo de recurrencia de un encefalocele con síndrome de Meckel Gruber es del 25 por ciento.<sup>71</sup>

### **Espina bífida**

La espina bífida o raquisquisis es un conjunto de alteraciones del tubo neural en su parte más caudal e involucra la médula espinal y tiene que ver con la formación inadecuada o falta de formación de los arcos vertebrales. Cuando el defecto se presenta en un cuerpo vertebral aislado o en varios, pero estos están cubiertos por piel y otros tejidos blandos hablamos de una espina bífida oculta.<sup>75</sup>

Esta alteración presenta un aspecto externo normal y ocasionalmente se puede observar una mancha oscura o un mechón de pelo en el sitio.<sup>75</sup> El defecto en sí puede pasar inadvertido y diagnosticarse de manera incidental al efectuar

estudios de imágenes por algún otro motivo y no implica la disfunción neurológica. Aunque algunos pacientes se pueden quejan de dolor lumbar sobre todo en el sitio del defecto. Además de la espina bífida oculta, cuando el defecto óseo abarca varios segmentos contiguos de la columna vertebral y la médula espinal y sus cubiertas protectoras meninges se protruyen a través del defecto óseo esto origina el llamado meningocele, caracterizado porque la tumoración contiene sólo meninges y líquido cefalorraquídeo. Por el contrario, si el caso el saco herniario contiene además de meninges y líquido cefalorraquídeo a la médula espinal entonces hablamos de un mielomeningocele.<sup>75, 76</sup>

La espina bífida se puede presentar a cualquier nivel de la columna vertebral. Aunque la ubicación más frecuente es a nivel lumbosacro. La sintomatología se relaciona con la gravedad de la tumoración y el nivel que se presenta y entre más craneal más grave será. La espina bífida oculta representa la lesión menos grave, mientras que el mielosquisis sería la de mayor gravedad entre ellas se encontraría el meningocele y el mielomeningocele. Entre estos defectos de tubo neural en general el mielomeningocele es la más común y se caracteriza por una hendidura en la columna vertebral, con un defecto correspondiente en la piel, de modo que quedan expuestas las meninges y la médula espinal. Los pacientes con mielomeningocele pueden presentar debilidad y ausencia de sensación que afecte a las extremidades inferiores, disfunción intestinal y/o vesical, según sea el nivel de la lesión medular.<sup>75, 76, 77</sup>

### **Prevalencia de los defectos del tubo neural**

La prevalencia de los defectos del tubo neural en todo el mundo es muy variable. En una revisión sistemática de 2016 las medianas con prevalencia de fueron: Mediterráneo oriental 21,9 por 10.000 nacimientos, sudeste asiático 15,8 por 10.000 nacimientos, África 11,7 por 10.000 nacimientos, América 11,5 por 10.000 nacimientos, Europa 9,0 por 10.000 nacimientos y el Pacífico occidental 6,9 por 10.000 nacimientos.<sup>2,3</sup> Estas diferencias pueden reflejar diferencias en la predisposición genética y diversos factores ambientales. Entre los factores ambientales la de la suplementación con ácido fólico periconcepcional, la fortificación de alimentos con ácido fólico y la detección prenatal más el acceso a la interrupción del embarazo en algunos países altera la verdadera prevalencia en algunos países estudiados. Por ello, es muy difícil

obtener una tasa real de defectos del tubo neural en los distintos países alrededor del mundo.<sup>6, 7, 9</sup>

### **Factores de riesgo**

La mayoría de los defectos del tubo neural aislados parecen estar causados por la deficiencia de folato, probablemente en combinación con factores de riesgo genéticos u otros factores ambientales. La deficiencia de folato puede estar relacionada con una dieta inadecuada (probablemente por en nuestro país debido a la pobreza de las familias), una absorción intestinal inadecuada, el uso de antagonistas del ácido fólico o factores genéticos que causan un metabolismo anormal del folato. Algunos antagonistas del ácido fólico que se han relacionado con un aumento del riesgo de los defectos del tubo neural incluyen el ácido valproico, la carbamazepina y el metotrexato.<sup>78</sup>

Actualmente los ensayos aleatorios han demostrado consistentemente que la suplementación con ácido fólico redujo notablemente la incidencia de las enfermedades del tubo neural y que las concentraciones séricas y de folato en los glóbulos rojos fueron más bajas en las mujeres que tenían un niño con una enfermedad del tubo neural o que habían tenido un embarazo previo con enfermedad del tubo neural que en las mujeres con embarazos no afectados.<sup>78,</sup>

79

La metilentetrahidrofolato reductasa es una de las enzimas que regulan la acumulación de folato intracelular para la síntesis y la metilación del ADN. Un polimorfismo genético común reduce su actividad catalítica. Tanto los genotipos heterocigotos para dicho gen como los homocigotos se asocian con una baja concentración tisular de folato y un aumento en la presencia de defectos del tubo neural. De tal manera podemos concluir que entre los factores de riesgo asociados el folato es el más importante.<sup>63, 78</sup>

### **Factores genéticos**

Aunque no se han identificado genes específicos, los factores genéticos que se han visto implicado en la patogénesis de los defectos del tubo neural según las observaciones son altamente concordantes en los gemelos monocigóticos en comparación con los gemelos dicigóticos. Se ha observado que se repiten dentro de las familias aproximadamente con un 1/20 riesgo de recurrencia con un embarazo previo afectado y con un 1/10 de riesgo de recurrencia con dos embarazos afectados y son más comunes en mujeres que en hombres.<sup>64</sup>

### **Diabetes pregestacional**

La diabetes mellitus pregestacional mal controlada se ha asociado con las alteraciones del tubo neural. El buen control periconcepcional de la glucosa es el factor clave para la prevención de estas y otras anomalías en estos embarazos.<sup>80</sup>

### **Obesidad**

Las mujeres con obesidad tienen un aumento de casi el doble en el riesgo de las presentar embarazos con enfermedades del tubo neural.<sup>41</sup>

### **Fiebre e hipertermia**

El aumento de la temperatura central materna por enfermedad febril u otra fuente por ejemplo jacuzzi o sauna, en el primer trimestre del embarazo puede estar asociado con un mayor riesgo de anomalías congénitas especialmente de los defectos del tubo neural o abortos espontáneo. En una revisión sistemática de 2014 y un metaanálisis de 46 casos y controles y estudios de cohortes sobre el efecto de la fiebre materna antes del parto se asoció a la fiebre materna como un mayor riesgo de enfermedades no transmisibles (OR de 2,90 con un IC del 95%: 2,22-3,79 en nueve estudios), cardiopatía congénita (OR 1,54; IC del 95%: 1,37 a 1,74 en siete estudios) y fisuras orales (1,94; IC del 95%: 1,35 a 2,79 cinco estudios). Sin embargo, las tasas de aborto involuntario no se incrementaron. Los autores plantearon la hipótesis de que el reclutamiento de los pacientes fue demasiado tarde para identificar a aquellos con pérdidas tempranas del embarazo, lo cual puede explicar este hallazgo, ya que los estudios en animales y estudios individuales respaldan una asociación.<sup>5, 6</sup>

Los hallazgos de esta revisión evidencian la necesidad de estudios prospectivos cuidadosamente realizados, ya que los datos disponibles tienen varias limitaciones. Por ejemplo, la fiebre fue determinada por el autoinforme materno en todos los estudios menos uno e incluyó episodios de fiebre de hasta tres meses antes de la concepción. Además, el grado y la duración de la fiebre no se informaron de manera consistente ni se determinaron con precisión. Se sabe que a partir de estudios en animales que las consecuencias de la hipertermia dependen de la magnitud de la elevación de la temperatura, su duración y la etapa de desarrollo cuando ocurre. Es importante destacar que la fiebre generalmente ocurre como una respuesta a la infección, lo que

requiere distinguir los efectos de la fiebre de los de una infección subyacente o su tratamiento.<sup>41</sup>

El uso de antipiréticos parece atenuar los riesgos asociados con la exposición a la fiebre. El Estudio Nacional de Prevención de Defectos de Nacimiento (NBDPS, por sus siglas en inglés) observó que la fiebre materna debida a un resfriado o gripe durante el embarazo temprano se asoció con un mayor riesgo de defectos de nacimiento seleccionados y, entre las mujeres con fiebre relacionada con la infección, el uso de un solo agente de como el paracetamol se asoció con una reducción estadísticamente significativa de las enfermedades del tubo neural, así como con de labio con paladar hendido y la gastrosquisis.<sup>81</sup>

### **Exposición a plaguicidas**

Los estudios que evalúan la exposición a plaguicidas maternos no han demostrado una asociación entre la exposición a plaguicidas maternos y los defectos del tubo neural. Los estudios tampoco han demostrado una asociación entre la exposición a plaguicidas paternos. No obstante, sí se puede notar una asociación débil cuando hay una exposición materna y paterna combinada.<sup>82</sup>

### **Fármacos nitrosables y clomifeno**

Se han descrito asociaciones entre el uso de fármacos nitrosables por ejemplo la metformina, albuterol, paroxetina o citrato de clomifeno y los defectos del tubo neural. El potencial de sesgo de estos estudios y la falta de información sobre los trastornos de salud subyacentes que conducen al uso de medicamentos nitrosables causan una gran incapacidad para evaluar los efectos independientes de la subfertilidad impiden extraer conclusiones sólidas de estos estudios.<sup>83</sup>

### **Síndromes asociados**

Los síndromes que pueden estar asociados con las enfermedades del tubo neural incluyen a Meckel-Gruber, Roberts, Jarcho-Levin, HARD (hidrocefalia, agiria y displasia retiniana), trisomía 13 o 18 y triploidías. El complejo de la pared del miembro y el cuerpo, la extrofia cloacal y el complejo OEIS (onfalocele, extrofia de la cloaca, ano imperforado y anomalías de la columna vertebral) también se asocian.<sup>53</sup>

## Diagnóstico

Las enfermedades del tubo neural causan una importante morbilidad y mortalidad. La anencefalia es casi siempre letal en el útero o en las horas o días posteriores al nacimiento, el encefalocele es a menudo letal o da lugar a graves déficits neurológicos y cognitivos. La espina bífida puede causar diversos grados de deterioro neurológico, dependiendo del nivel de la lesión, y puede afectar la función cognitiva, dependiendo de la presencia y el grado de ventriculomegalia al cual esté asociado. Por consiguiente, la detección y el diagnóstico precoz de los embarazos afectados les permite a las parejas la opción de interrumpir el embarazo o la oportunidad de prepararse para el nacimiento de un niño afectado.<sup>58</sup>

Las candidatas son todas las mujeres embarazadas se les debe ofrecer la prueba de detección de enfermedades del tubo neural, ya que la prueba de detección universal identifica la mayoría de los embarazos afectados. La detección selectiva basada en factores de riesgo tiene un bajo rendimiento, ya que entre el 90 y el 95 por ciento de los casos ocurren en embarazos sin ningún factor de riesgo.<sup>84</sup>

En los Estados Unidos el examen universal está respaldado por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), el Colegio Americano de Genética Médica (ACMG). Estas organizaciones enfatizan la necesidad de brindar asesoramiento adecuado y servicios de seguimiento, además de experiencia en ecografía de alta resolución y detección de anomalías fetales, capacidad para la amniocentesis y laboratorios confiables estandarizados.<sup>66</sup>

Los exámenes de detección de las enfermedades del tubo neural pueden llevar a la detección de anomalías fetales distintas de los defectos del tubo neural. Por ejemplo, la detección del suero materno puede llevar a la detección de fetos con nefrosis congénita, algunos tipos de defectos de la pared abdominal y algunos tumores asociados con niveles elevados de alfa-fetoproteína.<sup>66, 67</sup>

El examen ecográfico para detectar los defectos del tubo neural también puede detectar otras anomalías congénitas. Los riesgos de la detección incluyen la ansiedad asociada con resultados positivos y las complicaciones asociadas con las intervenciones posteriores a la selección, como los procedimientos invasivos, si se realizan.<sup>84</sup>



## **Pruebas de screening**

Los dos exámenes diagnósticos de screening son el ultrasonido y la medición de la alfa-fetoproteína materna en suero (MSAFP). La elección de la prueba sugiere que se debe utilizar ultrasonido para detectar los defectos del tubo neural siempre que se disponga de una ecografía fetal de alta calidad para el segundo trimestre, ya que parece detectar más confiable que el MSAFP sólo.<sup>84</sup> Cuando se realice un examen de ultrasonido para detectar los defectos del tubo neural, el examen MSAFP no es necesario. Sin embargo, si no se obtienen imágenes óptimas de la columna vertebral fetal o la anatomía intracraneal por ejemplo por una complicada posición fetal u obesidad materna, se debe realizar MSAFP para mejorar la detección. La ACOG afirma que la ecografía de la anatomía fetal de alta calidad durante el segundo trimestre es una prueba de detección apropiada para los defectos del tubo neural que se realizan de forma rutinaria para un estudio anatómico fetal entre las semanas 18 a 22. La detección del suero (MSAFP) se realiza idealmente entre las 16 y 18 semanas de gestación, pero se puede realizar desde las 15 semanas o hasta las 20 semanas. No se recomienda la detección de suero en el primer trimestre debido a la baja sensibilidad.<sup>84</sup>

## **Riesgo de recurrencia**

El riesgo de recurrencia para los defectos del tubo neural es aproximadamente del 2 al 4 por ciento con un hermano afectado. Con dos hermanos afectados el riesgo es de aproximadamente el 10 por ciento. El riesgo de recurrencia parece ser mayor en países como Irlanda, donde la incidencia es alta. La recurrencia probablemente esté relacionada con un patrón de herencia multifactorial, incluidos los factores de riesgo genéticos y ambientales.<sup>83, 84</sup>

El riesgo de recurrencia de anencefalia se estima en 2 a 5 por ciento. Los encefaloceles aisladas no son familiares; sin embargo, los encefaloceles pueden ser parte de síndromes genéticos específicos si existen anomalías asociadas. El patrón de herencia es autosómico recesivo en estos casos. Como ejemplo el riesgo de recurrencia de un encefalocele con síndrome de Meckel Gruber (encefalocele posterior, paladar hendido y polidactilia) es secundario en 25% a la herencia autosómica recesiva conocida.<sup>85</sup>

## **Prevención**

La suplementación con ácido fólico periconcepcional es básicamente la recomendación más importante, porque disminuye la aparición y recurrencia de defectos del tubo neural hasta en un 80%. Se recomienda para todas las mujeres que planean un embarazo o que pueden quedar embarazadas. La educación previa del paciente sobre la necesidad de profilaxis es importante durante las visitas al consultorio médico ya que muchas mujeres no conocen esta recomendación hasta después de buscar atención prenatal o no seguir la recomendación debido a su costo o inconveniente. Las mujeres que no toman suplementos aún consumen algo de ácido fólico ya que el folato es un componente natural de una variedad de alimentos y los productos de granos en muchos países están fortificados con ácido fólico.<sup>(85)</sup>

## **Folato y ácido fólico**

Aunque los términos folato y ácido fólico a menudo se usan indistintamente, el folato es una vitamina B soluble en agua (B9) que se encuentra naturalmente en los alimentos, y el ácido fólico es la forma sintética del folato. Las fuentes de folato (B9) se encuentra naturalmente en varios alimentos, como el hígado de res, verduras de hoja, guisantes y frijoles, aguacates, huevos y leche.<sup>86</sup>

El ácido fólico está disponible en multivitaminas, vitaminas prenatales y como un suplemento de ácido fólico puro. También se agrega para fortificar ciertos alimentos, como harina, pasta, panes, cereales, harina de maíz y arroz, y se ha agregado a algunas píldoras anticonceptivas orales de estrógeno y progestina para garantizar niveles adecuados de folato en la línea de base en el caso de un embarazo no planificado por inconsistentes.<sup>86</sup>

Tanto el folato como el ácido fólico se reducen a su forma metabólicamente activa L-5-metiltetrahydrofolato (L-5-metil-THFL) durante la absorción a través de la mucosa intestinal. También se produce algo de metabolismo hepático. La sal de calcio de L-5-metil-THFL está disponible comercialmente e incluida en lugar de ácido fólico en algunos suplementos vitamínicos. En voluntarios sanos, los suplementos de ácido fólico, el folato de la dieta y los suplementos de L-5-metil-THFL produjeron aumentos similares en las concentraciones de folato en plasma y de folato en los glóbulos rojos.<sup>85, 86</sup>

## **Fortificación de alimentos**

Los modelos que utilizan concentraciones de folato en la sangre para estimar la dosis óptima de ácido fólico sugieren que 163 microgramos pueden ser inadecuados y que se pueden necesitar 400 microgramos por día. Sin embargo, los datos epidemiológicos han demostrado reducciones significativas en las tasas de defectos del tubo neural. La adecuación de los niveles actuales de enriquecimiento de alimentos está respaldada por una revisión sistemática de 2017 realizada por el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. (USPSTF, por sus siglas en inglés) que destacó los estudios de suplementos de ácido fólico realizados después de 1998, cuando el enriquecimiento de alimentos con ácido fólico se convirtió en rutina en los Estados Unidos. no demostró una asociación protectora, lo que sugiere que los niveles actuales de enriquecimiento de los alimentos pueden ser suficientes para prevenir la mayoría pues son sensibles al folato. También es posible que los errores de clasificación y recuerdo en los estudios de enriquecimiento post-alimentos reduzcan la magnitud del efecto asociado con la suplementación. Dadas las limitaciones de los estudios de enriquecimiento post-alimentos, en 2017, el USPSTF reafirmó su recomendación de 2009 de que todas las mujeres en edad reproductiva que planean o que son capaces de embarazarse toman un suplemento que contiene 0.4 a 0.8 mg de ácido fólico una vez al día para reducir el riesgo de tener un niño con defectos del tubo neural. <sup>60, 62, 63</sup>

### 2.3 Definición de conceptos operacionales

**Anencefalia:** ausencia de la calota craneal, el cuero cabelludo y parte del encéfalo sobre todo las porciones más rostrales derivadas del prosencéfalo.

**Ácido fólico:** es la forma sintética del folato o vitamina B9 el cual pertenece a las vitaminas hidrosolubles del complejo B.

**Calota:** porción de hueso más apical de la bóveda craneana en forma de cúpula que abarca partes del hueso frontal parietal y occipital.

**Cordina:** proteína células que funciona como antagonista de la proteína morfogénica ósea tipo 4.

**Clomifeno:** fármaco inductor de la ovulación utilizado en la terapia de embarazo inducido.

**Cresta neural:** estructura que deriva de los bordes de la placa neural la cual se separa del tubo neural para ser el primordio del sistema nervioso periférico entre otras estructuras más.

**Defectos del tubo neural:** también llamadas encefalomielodisrafias son conjunto de alteraciones del sistema nerviosos central que se producen por alteración en la neurulación, entre las 3 más frecuentes encontramos la anencefalia, encefalocele y espina bífida.

**Ectodermo:** perteneciente a las tres hojas germinativas del embrión, en el ser humano es la que se encuentra más dorsal que posteriormente se diferenciara en ectodermos neural y no neural.

**Embrión:** etapa del desarrollo en el cual el ser humano no adquiera las características morfológicamente humanas y los órganos empiezan a formarse.

**Embriogénesis:** referente a la formación del embrión.

**Encefalocele:** protrusión del encéfalo y las meninges por un orificio en la bóveda craneana.

**Encéfalo:** componente del sistema nervioso central y está formado por el cerebro, el tronco encefálico y el cerebelo.

**Feto:** etapa del desarrollo que abarca desde la 9 semana a la 38 posfecundación en donde los órganos maduran para adaptarse a la vida extrauterina.

**Granulaciones de Pacchioni:** También llamada granulaciones aracnoideas estás reabsorben el líquido cefalorraquídeo y lo drenan a los senos venosos.

**Gestación:** periodo de tiempo en el cual que abarca desde la fecha de última regla a el nacimiento.

**Leptomeninges:** Meninges de consistencia lábil más internas que envuelven el encéfalo y pueden ser de dos tipos: aracnoides y piamadre.

**Líquido cefalorraquídeo:** También llamado líquido cerebro espinal el cual baña el encéfalo, lo protege de contusiones y nutre. Se produce en los ventrículos en las granulaciones de pacchioni.

**Malformación congénita:** toda alteración del desarrollo sea estructural o funcional.

**Meninges:** Tejidos conectivos que recubren el sistema nervioso central a modo de envoltura los cuales se dividen es paquimeninges y leptomeninges.

**Mesodermo:** tejido embrionario con gran capacidad para diferenciarse el cual se forma como paca intermedia en la gastrulación de cual derivan los tejidos conectivos.

**Neonato:** se dice del ser humano que se encuentra entre los 0 a 28 días después del nacimiento.

**Notocorda:** estructura compacta de mesodermo en forma de cuerda situada en el eje del embrión el cual es el inductor primario del sistema nervioso central.

**Nogina:** proteínas que funciona como agonista de la proteína morfogénica del hueso.

**Paquimeninge:** También llamada duramadre es la más dura de las meninges y es la más externa.

**Proteína morfogenética del hueso tipo 4:** factores de crecimiento que pertenecen a la familia de los factores de crecimiento transformantes TGF-beta.

**Placa neural:** estructura compuesta de ectodermo neural que se diferencia a partir del ectodermo somático o general en el día  $18 \pm 1$  de la tercera semana de la embriogénesis.

**Primordio:** también llamado esbozo, rudimento o brote son la primera expresión morfológica de un órgano o conjunto de ellos.

**Sistema nervioso central:** componente central del sistema nervioso y está compuesto por el encéfalo y la médula espinal.

**Tubo neural:** estructura que deriva de la placa neural y aparece en el día  $27 \pm 2$  de la cuarta semana con el cierre del neuroporo caudal. Esta estructura es el primordio del sistema nerviosos central.

# CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

## 3.1 Hipótesis

### Hipótesis general

- Ha: Los factores de riesgo en estudio están asociados a defectos del tubo neural en recién nacidos en el servicio de neonatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión de enero del año 2009 a diciembre del año 2018.
- Ho: Los factores de riesgo en estudio no están asociados a defectos del tubo neural en recién nacidos en el servicio de neonatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión de enero del año 2009 a diciembre del año 2018.

### Hipótesis específicas

- Ha: Los antecedentes obstétricos (edad materna, números de controles prenatales, paridad, diabetes mellitus 2) se asocian a defectos del tubo neural en recién nacidos en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión de enero del año 2009 a diciembre del año 2018.
- Ho: Los antecedentes obstétricos (edad materna, números de controles prenatales, paridad, diabetes mellitus 2) no se asocian a defectos del tubo neural en recién nacidos en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión de enero del año 2009 a diciembre del año 2018.
- Ha: Los nutricionales (índice de masa corporal y consumo de ácido fólico antes de la gestación) se asocian a defectos del tubo neural en recién nacidos en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión de enero del año 2009 a diciembre del año 2018.
- Ho: Los nutricionales (índice de masa corporal y consumo de ácido fólico antes de la gestación) no se asocian a defectos del tubo neural en recién nacidos en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión de enero del año 2009 a diciembre del año 2018.

- Ha: Los antecedentes socioeconómicos (estado civil, consumo de alcohol, consumo de tabaco, drogas ilícitas) se asocian a defectos del tubo neural en los neonatos del servicio de neonatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión de enero del año 2009 a diciembre del año 2018.
- Ho: Los antecedentes socioeconómicos (estado civil, consumo de alcohol, consumo de tabaco, drogas ilícitas) no se asocian a defectos del tubo neural en los neonatos del servicio de neonatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión de enero del año 2009 a diciembre del año 2018.

### **3.2 Variables principales de investigación**

- Defectos del tubo Neural (anencefalia, encefalocele y espina bífida)
- Variables antecedentes obstétricos (edad materna, números de controles prenatales, paridad, diabetes mellitus 2)
- Variables socioeconómicas (estado civil, consumo de alcohol, consumo de tabaco y drogas ilícitas)
- Variables nutricionales (índice de masa corporal y consumo de ácido fólico antes de la gestación).

## CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

### 4.1 Tipo y diseño de investigación

El tipo de estudio realizado es de casos y controles, retrospectivo. Retrospectivo porque los recién nacidos que constituyeron la muestra han sido diagnosticados antes de realizar este trabajo.

Es un diseño no experimental analítico en el cual se contó con 130 pacientes divididos en dos grupos de 65 cada uno. El primer grupo de 65 controles fue integrado por recién nacidos con algún tipo de defecto del tubo neural y otro grupo de 65 controles estuvo integrado por recién nacidos sin defecto del tubo neural, en los cuales se comparó la exposición de los factores de riesgo para ambos grupos.

### 4.2 Población y muestra

Los casos que fueron elegidos de la población estudiada estuvieron constituidos por los recién nacidos en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión con diagnosticados establecido de algún tipo de defecto del tubo neural (anencefalia, encefalocele o espina bífida) en un periodo de tiempo que abarca de enero del año 2009 a diciembre del año 2018. Con respecto a los controles estos fueron obtenidos de manera aleatoria utilizando un programa generador de números aleatorios disponible en internet del total de recién nacidos del servicio de neonatología que no presentaron diagnóstico de algún defecto del tubo neural en el servicio de Neonatología del año 2009 a diciembre del año 2018.

Para el cálculo de la muestra se realizó con un nivel de confianza del 95% y un error del 5%. Se obtuvo una muestra de 65 casos y 65 controles. Considerando que los casos de defectos del tubo neural entre el año 2009 y 2018 fue de 67.

Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clínico			
Nivel de significación de dos lados(1-alpha)			95
Potencia (1-beta,% probabilidad de detección)			80
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto			1
Porcentaje de No Expuestos positivos			30
Porcentaje de Expuestos positivos			54
Odds Ratio:			2.8
Razón de riesgo/prevalencia			1.8
Diferencia riesgo/prevalencia			24
	Kelsey	Fleiss	Fleiss con CC
Tamaño de la muestra - Expuestos	65	64	72
Tamaño de la muestra- No expuestos	65	64	72
Tamaño total de la muestra	130	128	144
Referencias			
Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15			
Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19			
CC= corrección de continuidad			
Los resultados se redondean por el entero más cercano			
Imprima desde el menú del navegador o seleccione copiar y pegar a otros programas.			



**Criterios de inclusión:** Recién nacidos con algún tipo de defecto del tubo neural atendidos en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión en el periodo de enero del año 2009 a diciembre del 2018 y que hayan sido diagnosticado según criterios clínicos o ecográficos.

**Criterios de exclusión:** Pacientes atendidos en otros establecimientos de salud, cuyas edades sean mayores a los 28 días, que presenten otro tipo de malformaciones congénitas y pacientes cuyos datos en las historias clínicas estén incompletos o ilegibles para el fin de la investigación.

Para los controles se tomó los mismos criterios de inclusión y de exclusión que en los casos, sin obstante, este grupo no tuvo el diagnóstico de defecto del tubo neural.

### **4.3 Operacionalización de variables**

La descripción detallada de las variables del presente estudio ha sido expuesta detalladamente en un cuadro adjunto en el anexo, en donde se toma en cuenta su definición operacional, tipo de variable, valores y criterios de medición. (Ver Anexo A (2))

### **4.4 Técnicas e instrumento de recolección de datos**

La técnica de estudio que se empleó en este trabajo de investigación fue de tipo documental. Se empleó fichas de recolección de datos, en donde se recolecto la información extraída de las historias clínicas de los recién nacidos seleccionados previamente como casos y como controles en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante el mes de enero del año 2019. Por tal motivo el tipo de dato extraído es de fuente secundaria y no se produjo ninguna transgresión hacia la integridad y derechos de los pacientes que participaron en el presente estudio.

### **4.5 Recolección de datos**

La recolección de datos se realizó por medio de fichas previamente elaboradas. La recopilación fue realizada en el mes de enero del 2019 durante una semana. Puesto que, el Hospital Nacional Daniel Alcides a través de la oficina de archivo se entrega una cantidad límite de historias clínicas a razón de un máximo de 30 historias por día para su revisión. De esta manera se obtuvieron los datos para llevar acabo el presente trabajo de investigación.

#### **4.6 Técnica de procesamiento y análisis de datos**

Los datos que se obtuvo en la recolección mediante fichas fueron ingresados en el programa Microsoft Excel, la cual posteriormente fue exportada al programa IBM Statistics SPSS versión 24.0 en español para su análisis mediante el cual se determinó la asociación entre variables. Se realizaron gráficos para las variables estadísticamente significativas en forma cuantitativa. Las expresiones de los resultados fueron en función de la media, la mediana, porcentaje y odds ratio de los resultados. Después se realizó la discusión de los resultados, conclusiones y recomendaciones.

#### **4.7 Aspectos éticos**

Las historias clínicas que se revisaron se hicieron con fines exclusivamente de investigación, la información obtenida fue manejada confidencialmente procurando no revelar la identidad de las personas en cuestión. Se solicitó el permiso a la Dirección General del Hospital Daniela Alcides Carrión y al Comité Ético y Metodológico, así como al jefe del Departamento de Peritaría del cual depende el Servicio de Neonatología.

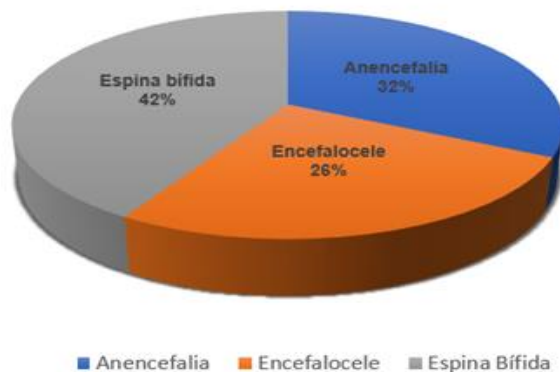
El presente trabajo de investigación se ha desarrollado en el contexto del **IV CURSO-TALLER DE TITULACIÓN POR TESIS** según enfoque y metodología publicada.

<http://www.Sciencedirect.com/science/article/pii/S1575181318302122>

# CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

## 5.1 Resultados

Defectos del tubo neural categorizado en grupos.



**Gráfico 1.** Fuente historias clínica

Respecto a las categorías de defecto del tubo neural, la más frecuente fue la espina bífida con 42% (n=27) seguido de la anencefalia con 32%(n=21).

Variables independientes clasificadas en antecedentes obstétricos, socioeconómicos y nutricionales de los productos con defecto del tubo neural.

	Productos con Defecto del Tubo Neural		p
	No	Si	
<b>Antecedentes Obstétricos</b>			
<b>Edad materna</b>			0.021
<35 años	52(56.52)	40(43.48)	
Mayor o igual a 35	13(34.21)	25(65.79)	
<b>Controles Pre-Natales</b>			0.0001
<6	16(28.07)	41(71.93)	
>=6	49(67.12)	24(32.88)	
<b>Paridad</b>			0.29
1 hijo	32(55.17)	26(44.83)	
>=2	33(45.83)	39(54.17)	
<b>Diabetes Mellitus</b>			0.042
No	54(55.10)	44(44.9)	
Si	11(34.38)	21(65.63)	
<b>Socioeconómicas</b>			
<b>Estado Civil</b>			0.0001
Soltera & Viuda	15(22.39)	52(77.61)	
Casada	50(79.37)	13(20.63)	
<b>Consumo de alcohol</b>			0.0001
No	62(68.13)	29(31.87)	
Si	3(7.69)	36(92.31)	
<b>Consumo de tabaco</b>			0.0001
No	65(75.58)	21(24.42)	
Si	0	44(100)	
<b>Consumo de drogas</b>			0.0001
No	64(58.72)	45(41.28)	
Si	1(4.76)	20(95.24)	
<b>Nutricionales</b>			
<b>IMC</b>			0.292
<30	28(45.16)	34(54.84)	
>=30	37(54.41)	31(45.59)	
<b>Consumo de Ac. Fólico</b>			0.0001
No	15(24.59)	46(75.41)	
Si	50(72.46)	19(27.54)	

**Tabla 1.** Fuente historias clínicas.

Se contó con 130 pacientes divididos en dos grupos de 65 cada uno. A continuación se describen las variables y los porcentajes de mujeres que tuvieron productos con defectos del tubo neural: las mujeres con 35 o más años fueron el 65.79%(n=25), con IMC mayor o igual a 30 fueron 45.59%(n=31), casadas eran 20.63%(n=13), las que tuvieron controles

prenatales igual o más de 6 eran el 32.88% (n=24), diabéticas fueron 65.63%(n=21), consumidoras de alcohol el 92.31%(n=36), consumidoras de tabaco el 100% (n=44), consumidoras de drogas un 95.24% (n=20), antecedente de consumo de ácido fólico el 27.54%(n=19) y con más de 2 hijos el 54.17%(n=39). Para mayor información revisar la tabla 1.

Análisis bivariado del defecto del tubo neural.

	Defecto del Tubo Neural		
	RP	IC	p
Edad (>=35/<35)	2.5	1.14-5.49	0.022
Estado Civil (Casada/No casada)	0.075	0.32-0.17	0.0001
Controles Pre-Natales (>=6 /<6)	0.19	0.09-0.41	0.0001
Diabetes Mellitus	2.34	1.02-5.38	0.045
Consumo de alcohol	25.66	7.29-90.23	0.0001
Consumo de drogas	28.44	3.68-219.69	0.001
Consumo de Ac. Fólico	0.124	0.1-0.3	0.0001

**Tabla 2.** Fuente historias clínicas

Para el análisis bivariado de la variable defecto del tubo neural, se utilizaron pruebas estadísticas para determinar las diferencias entre categorías y garantizar que estas se deben al azar. Debido a que se contó con variables de tipo cualitativo se utilizaron pruebas de chi<sup>2</sup> o Fisher según fuera la cantidad de valores esperados, resultandos significativos fueron la edad de la madre, el estado civil de la madre, los controles prenatales que haya recibido durante el embarazo, la presencia de Diabetes Mellitus, el consumo de alcohol, el consumo de drogas y el consumo de ácido fólico. Utilizando la regresión logística se encontró que dichas variables independientes eran estadísticamente significativas por lo cual fueron analizadas de forma multivariada. Para mayor información revisar la tamba. Para mayor información revisar la tabla 2.

Análisis multivariado de los defectos del tubo neural.

	Defecto del tubo neural		
	RP	IC	p
Edad (>=35/<35)	2.36	1.63-3.41	0.0001
Estado Civil (Casada/No casada)	0.53	0.31-0.91	0.021
Controles Pre Natales (>=6 /<6)	0.8	0.54-1.18	0.261
Diabetes Mellitus	1.45	1.01-2.1	0.045
Consumo de alcohol	1.75	1.25-2.43	0.001
Consumo de drogas	1.41	1.02-1.94	0.037
Consumo de Ac. Fólico	0.51	0.32-0.81	0.004

**Tabla 3.** Fuentes historias clínicas.

Se realizó el análisis multivariado mediante modelos lineales generalizados con familia poisson y función logística. Todas las variables resultaron significativas a excepción de los Controles pre-natales. Aquellas pacientes con edad mayor o igual a 35 años 2.36 (IC:1.63-3.41; p=0.0001), con estado civil casada 0.53 (IC: 0.31-0.91;p=0.021), con diabetes mellitus 1.45 (IC:1.01-2.1; p=0.045), con consumo de alcohol 1.75 (IC:1.25-2.43; p=0.001), con consumo de drogas 1.41 (IC:1.02-1.94;p=0.037) y con consumo de ácido fólico tuvieron 0.51 (IC:0.32-0.81;p=0.004).. Para mayor información Revisar la tabla 3.

## 5.2 Discusión de resultados

Los defectos del tubo neural son un conjunto de malformaciones del Sistema Nervioso Central, estas alteraciones se producen por un cierre defectuoso del tubo neural alrededor de la cuarta semana del desarrollo embrionario, estas alteraciones son el segundo tipo de malformaciones mayores más comunes alrededor de todo el mundo, además son consideradas las malformaciones congénitas más discapacitante.

En el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión en el periodo comprendido de enero del año 2009 a diciembre del año 2018, en 10 años seguidos, se presentaron 67 casos de defectos del tubo neural. Este conjunto de alteraciones es una de la malformación congénita mayor más comunes presentadas en dicho nosocomio. En esta población estudiada el defecto del tubo neural más común fue la espina bífida representando el 42% (n=27), seguido de la anencefalia con 32% (n=21). Concordando con lo mencionado en artículos y libros que tratan el tema en cuestión. Sin embargo, el número de encefaloceles tiende a ser superior a lo que se reporta en otras poblaciones.

La muestra en este estudio fue de 130 recién nacidos que cumplían con los criterios de inclusión de los cuales 65 diagnosticados con algún tipo de defecto del tubo neural ya sea anencefalia, espina bífida o encefalocele representaron los casos, mientras que los otro 65 recién nacidos que no presentaron ningún tipo de defecto del tubo neural y fueron elegidos aleatoriamente conformaron los controles. Lo recién nacidos que presentaron madres con una edad igual o mayor a los 35 años representaron el 65.79%(n=25) del total de casos los cuales tuvieron 2.36 veces más probabilidad de presentar anencefalia que los que presentaron madres con rango de edades inferiores. Estos datos

concuerdan con lo reportado por R. Vieira y Silvia Castillo Taucher en Chile en su metaanálisis del 2004 en donde concluyeron que existe un mayor riesgo de tener una descendencia con defectos del tubo neural para madres de 40 años de edad o más. Posiblemente esto se deba al envejecimiento de la corte folicular y al daño del material genético que representa el embarazarse después de los 35 años. Sin embargo, no se conoce el mecanismo molecular el cual estaría alterado, el cual impediría el cierre adecuado del tubo neural, ameritando más estudio al respecto.

De las variables socioeconómicas, el estado civil de la madre de los neonatos afectados, se observó que el 20.63%(n=13) eran casadas. Esta variable represento un factor protector en esta población, teniendo 0.53 veces la posibilidad de desarrollar un defecto del tubo neural un neonato con una madre casada. Esta variable, estado civil casada, no se encontró como factor protector para los defectos del tubo neural en la búsqueda que se realizó en la base de datos de Pubmed. Sin embargo, el contraer matrimonio puede que esté relacionado con la mejora del estado económico de la madre y de este modo es posible que la alimentación, la suplementación y el acceso a la salud sean más óptimo en las madres casadas en comparación de aquellas madres que no se encuentran casadas. Puesto que, en literatura sí toman en cuenta el estado económico de la madre como factor de riesgo para el desarrollo de defectos del tubo neural, como lo reporta Julia Blanco Muñoz y colaboradores en México en el año 2005 en donde concluyeron que el ingreso mensual de 1.000 pesos (aproximadamente \$ 100 en los EE. UU.) se asocia con un mayor riesgo de anencefalia (OR 2.5; IC del 95% 1.2, 5.1), es posible que el estar casada esté relacionado con mejorar el ingreso mensual de la madre, convirtiéndose en un factor protector.

La variable diabetes mellitus se presentó en el 65.63%(n=21) de los casos, los cuales tuvieron un 1.45 veces más probabilidad de presentar un defecto del tubo neural en comparación de los neonatos que no presentaron madres diabéticas. Este dato concuerda con lo reportado en el trabajo realizado por J.G. Ray, M.J. Vermeulen y C. Meier and P.R. Wyatt en los Estados Unidos de Norteamérica en Ontario el año 2004 en donde la diabetes pregestacional se asocia con un mayor riesgo de tener un feto con un defecto del tubo neural o

un trastorno del tracto urinario. Los odds ratios ajustados (IC 95%) para los defectos del tubo neural fueron 2.5 (0.9–6.8).

El consumo de alcohol por parte de las madres con neonatos afectados representó el 92.31%(n=36), estos neonatos presentaron 1.75 veces más posibilidades de presentar un defecto del tubo neural, siendo el consumo de alcohol un factor de riesgo para presentar algún tipo de defecto del tubo neural en los neonatos en la población de este estudio. Este dato hallado concuerda con el estudio realizado por Aguilera y Arguiñe Izarra en el año 2010 en la ciudad de México, donde describe que el consumo de alcohol aumenta el riesgo de presentar un producto con defectos del tubo neural hasta en 1.62 veces (OR=1,62; IC95% 0,97-2,62; p=0.051). Sin embargo, en nuestro estudio no se pudo establecer si el alcohol el cual consumió la madre fue antes o durante el embarazo, a partir de las historias clínicas revisadas, ya que, en las historias clínicas solo existe es dato de: consumió o no consumió, sin otorgar más detalles al respecto. Por ello, es preciso que se realicen más investigaciones que establezcan una asociación más clara del consumo de alcohol antes y/o durante el embarazo, como variables independientes, para poder comprender de forma más clara la implicación del alcohol en el desarrollo de los defectos del tubo neural en esta población.

El consumo de drogas en las madres con neonatos afectados fue de 95.24% (n=20), estos neonatos presentaron 1.41 veces la probabilidad de desarrollar defectos del tubo neural. Es por ello, que se considerando el consumo de drogas un factor de riesgo para el desarrollo de defectos del tubo neural para esta población, lo que concuerda con lo expuesto por Marleen M. H. J. van Gelder y colaboradores en los Estados Unidos de Norteamérica en Boston en el año 2009 donde concluyó que el consumo de cannabis periconcepcional parece estar asociado con un mayor riesgo de anencefalia ( OR = 1.7; intervalo de confianza del 95% = 0.9-3.4), mientras que el consumo de cocaína en el período periconcepcional se asoció con el riesgo de paladar hendido (2.5; 1.1-5.4).

Con respecto a las madres que consumieron ácido fólico estas presentaron 0.51 veces la probabilidad de desarrollar un defecto del tubo neural, por tal razón el ácido fólico se comporta como un factor protector para el desarrollo de defecto de tubo neural. Estos datos concuerdan con el metaanálisis realizado

por Jian M., Wang J. y Sun H. en China en el año 2009 en donde concluye que la intervención con ácido fólico sobre los defectos del tubo neural es efectiva y previene los defectos del tubo neural. Seis piezas de la literatura incluidas en las que los estudios fueron de intervención. Los valores del efecto combinado de la intervención con ácido fólico en los defectos del tubo neural en las mujeres fueron sorprendentemente significativos ( $Z = 5.17$ ,  $P = 0.00001$ ).

Con respecto a las variables que no fueron estadísticamente significativas, como el fumar. Con respecto a esta variable literatura científica podemos encontrar estudios e incluso un metaanálisis realizado por Xin Meng en China en el año 2017 en el cual asocia el ser fumadora con al desarrollo de defectos del tubo neural. El análisis final de Xin Meng incluyó 23 artículos representando 33 estudios. El odds ratio (OR) y el intervalo de confianza (IC) del 95% para el riesgo de defectos del tubo neural fue de 1.052 (0.907-1.220) con el hábito de fumar y 1.898 (1.557-2.313) con el tabaquismo pasivo. La comparación de estas RUP indicó que el riesgo de defectos del tubo neural era mayor con el tabaquismo pasivo que con el tabaquismo (OR 1.804, IC del 95% 1.409-2.309). De tal manera, podemos deducir que la exposición al humo de tabaco fue constante antes y durante todo el embarazo sobre todo en las fumadoras pasivas. En nuestro estudio no pudimos determinar si la exposición al tabaco fue antes o durante el embarazo. Tampoco se pudo establecer si las gestantes de este estudio eran fumadoras pasivas, debido a la limitada información que se encontró en las historias clínicas.

En el caso del IMC el cual también resulto ser no estadísticamente significativo, sin embargo, podemos encontrar evidencia clara en artículos e incluso también en un metaanálisis realizado por Hai-Yan Huang en China en el año 2016. En donde concluyó que la obesidad materna es un factor de riesgo importante para los defectos del tubo neural en la descendencia. El OR resumen fue de 1.632 (IC del 95%: 1.473-1.808;  $Z = 9.37$ ,  $P < 0.00001$ ); cuando el grupo de obesidad materna se comparó con el grupo de peso normal. Con respecto a lo hallado en nuestro estudio es posible que la medición del peso de las madres con y sin defectos del tubo neural no sea el adecuado, puesto que en el servicio de neonatología no se cuenta con un instrumento adecuado para tal fin y no se suele medir de forma estricta el peso de las mujeres a su ingreso al servicio. Por tal motivo es probable que la información de esta investigación no



concuerde con la publicada en la literatura científica internacional como la reportada por Hai-Yan Huang debido a un sesgo de instrumentación.

Con respecto a la variable controles prenatales que en nuestro estudio resulto ser estadísticamente no significativa, contrastando con el trabajo realizado por Firouzeh Nili y Mohammad Jahangiri en Iran en el año 2006 en donde las madres con de 5 a menos controles prenatales tuvieron 5.04 veces la probabilidad de presentar un defecto del tubo neural (OR=5.04; IC95% 3,7-12,73; p=0.01) por lo que se le consideró un factor de riesgo en su trabajo. Este resultado difiere de lo hallado en el nuestro debido posiblemente a que el número de casos en la población del estudio era mayor a la nuestra, en el estudio de Firouzeh Nili y Mohammad Jahangiri hubieron 192 casos y la recolección de datos de está información no se realizo por medio de una entrevista directa a la madres con neonatos con defectos del tubo neural a diferencia de nuestro estudio el cual utilizo la información encontrada en las historias clínicas la cual puede estar sujeta a sesgos.

Finalmente, con respecto a la variable no significativa pariedad, en la literatura no se menciona que a mayor pariedad se asocie a defectos del tubo neural. Sin embargo, hay estudio como el de Birhane Alem Berihu y colaboradores en el 2018 que asocian el orden de nacimiento como factor de riesgo asociado al desarrollo de defectos del tubo neural. En el caso del estudio de Birhane Alem Berihu y colaboradores se vio un aumento del riesgo en los neonatos que nacen en el tercer y cuarto lugar. Quizá esto se deba a la depleción de las reservas de folato y micronutrientes por la cantidad de embarazos o muy posiblemente a la disminución de la calidad en la alimentación de la madre, puesto que al haber mayor demanda económica en el hogar disminuiría la calidad de la alimentación.

# CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

## 6.1 Conclusiones

- Según los resultados obtenidos del presente estudio se concluye que los antecedentes obstétricos como la edad materna mayor o igual a 35 años, la presencia de Diabetes Mellitus y las variables socioeconómicas consumo del alcohol y drogas por parte de las madres mostraron una asociación significativa para el desarrollar de defectos del tubo neural.
- Según el análisis estadístico que se emplearon en las distintas variables estudiadas, se puede concluir que la edad materna mayor o igual a 35 años fue la variable independiente con mayor posibilidad de desarrollar un producto con defecto del tubo neural.
- Los factores protectores para el desarrollo de defectos del tubo neural en la población en estudio fueron las variables de estado civil casa y el consumo de ácido fólico por parte de la madre.

## 6.2 Recomendaciones

- Se recomienda realizar más estudios acerca de los factores de riesgo asociados al desarrollo de defectos del tubo neural en las distintas provincias del Perú, para poder contrastar la información obtenida en este estudio e implementar políticas Nacionales de tipo preventiva.
- El Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión por medio de su personal de salud debe de estar preparado para concientizar a la población en general de las posibles consecuencias negativas en los productos de madres diabéticas.
- El Gobierno del Callao debe implementar campañas de salud para concientizar a las mujeres en edad fértil del peligro que supone el consumo de drogas, tabaco y alcohol durante el embarazo en colegio, institutos y universidades.
- El Gobierno Regional del Callao debe realizar campañas donde prioricen el consumo de alimentos con contenido de folatos y ácido fólico en especial en todas las mujeres que se encuentre en edad fértil.
- El Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión debe realizar un aumento detallado de los ítems con respecto a los antecedentes maternos solicitados en las historias clínicas del servicio de Neonatología y brindar capacitaciones sobre el llenado de los ítems a los internos y médicos encargados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaufman BA. Neural tube defects. *Pediatr Clin North Am.* abril de 2004;51(2):389-419.
2. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of Neural Tube Defects. 2003;44:10.
3. Ricks DJ, Rees CA, Osborn KA, Crookston BT, Leaver K, Merrill SB, et al. Peru's national folic acid fortification program and its effect on neural tube defects in Lima. *Rev Panam Salud Publica.* 2012;8.
4. Concepción-Zavaleta M, Cortegana-Aranda J, Zavaleta F, Ocampo-Rugel C, Estrada-Alva L. Factores maternos asociados a malformaciones congénitas en recién nacidos de un Hospital de Trujillo, Perú. 2016;6.
5. Copp AJ, Stanier P, Greene ND. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *Lancet Neurol.* agosto de 2013;12(8):799-810.
6. Kancherla V, Oakley GP, Brent RL. Urgent global opportunities to prevent birth defects. *Semin Fetal Neonatal Med.* junio de 2014;19(3):153-60.
7. Gedefaw A, Teklu S, Tadesse BT. Magnitude of Neural Tube Defects and Associated Risk Factors at Three Teaching Hospitals in Addis Ababa, Ethiopia. *BioMed Res Int.* 2018;2018:1-10.
8. Berihu BA, Welderufael AL, Berhe Y, Magana T, Mulugeta A, Asfaw S, et al. Maternal risk factors associated with neural tube defects in Tigray regional state of Ethiopia. *Brain Dev.* enero de 2019;41(1):11-8.
9. Meng X, Sun Y, Duan W, Jia C. Meta-analysis of the association of maternal smoking and passive smoking during pregnancy with neural tube defects. *Int J Gynecol Obstet.* enero de 2018;140(1):18-25.
10. Jarmasz JS, Basalah DA, Chudley AE, Del Bigio MR. Human Brain Abnormalities Associated With Prenatal Alcohol Exposure and Fetal Alcohol Spectrum Disorder. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1 de septiembre de 2017;76(9):813-33.
11. Demir N, Başaranoğlu M, Huyut Z, Değer İ, Karaman K, Şekeroğlu MR, et al. The relationship between mother and infant plasma trace element and heavy metal levels and the risk of neural tube defect in infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 3 de mayo de 2019;32(9):1433-40.

12. Zaheri F, Ranaie F, Shahoei R, Hasheminasab L, Roshani D. Risk factors associated with neural tube defects in infants referred to western Iranian obstetrical centers; 2013-2014. *Electron Physician*. 25 de junio de 2017;9(6):4636-42.
13. Deb R, Arora Gupta J, Saraswathy KN, Kalla AK. Sickness Status and Neural Tube Defects: A Case-Control Study in a North Indian Population: Sickness Status and Risk of NTDs. *Birth Defects Res*. 16 de octubre de 2017;109(17):1393-9.
14. Kerr SM, Parker SE, Mitchell AA, Tinker SC, Werler MM. Periconceptional maternal fever, folic acid intake, and the risk for neural tube defects. *Ann Epidemiol*. diciembre de 2017;27(12):777-782.e1.
15. Bourouba R, Houcher B, Akar N. Risk factors of neural tube defects: A reality of Batna region in Algeria. *Egypt J Med Hum Genet*. julio de 2018;19(3):225-9.
16. Huang H-Y, Chen H-L, Feng L-P. Maternal obesity and the risk of neural tube defects in offspring: A meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. marzo de 2017;11(2):188-97.
17. Liao Y, Zhang Y, He L, Wang J, Liu X, Zhang N, et al. Temporal and Spatial Analysis of Neural Tube Defects and Detection of Geographical Factors in Shanxi Province, China. Dastgiri S, editor. *PLOS ONE*. 21 de abril de 2016;11(4):e0150332.
18. Leng L-Y, Wang J-W, Cao S-S, Wang M. Maternal periconceptional alcohol consumption and the risk of neural tube defects in offspring: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 18 de mayo de 2016;29(10):1673-9.
19. Wang M, Wang Z-P, Gao L-J, Yang H, Zhao Z-T. Maternal Consumption of Non-Staple Food in the First Trimester and Risk of Neural Tube Defects in Offspring. *Nutrients*. 24 de abril de 2015;7(5):3067-77.
20. Golalipour MJ, Qorbani M, Mirfazeli A, Mobasheri E. Risk Factors of Neural Tube Defects in Northern Iran. *Iran Red Crescent Med J [Internet]*. 5 de junio de 2014 [citado 18 de febrero de 2019];16(6).
21. Determinantes sociales adversos y riesgo para anomalías congénitas seleccionadas. *Arch Argent Pediatr [Internet]*. 1 de junio de 2014 [citado 25 de enero de 2019];112(3).

22. Teckie G, Krause A, Kromberg JGR. Neural tube defects in Gauteng, South Africa: Recurrence risks and associated factors. *S Afr Med J*. 17 de septiembre de 2013;103(12):973.
23. Li Z, Zhang L, Li H, Ye R, Liu J, Ren A. Maternal severe stressful life events and risk of neural tube defects among rural Chinese. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. febrero de 2013;97(2):109-14.
24. Wang M, Wang Z-P, Gao L-J, Gong R, Zhang M, Lu Q-B, et al. Periconceptional factors affect the risk of neural tube defects in offspring: a hospital-based case-control study in China. *J Matern Fetal Neonatal Med*. julio de 2013;26(11):1132-8.
25. Solís MS, Martínez VRV, González CJT, Vázquez GT, Santos BA, Monzón HH. Factores de riesgo relevantes asociados a las malformaciones congénitas en la provincia de Cienfuegos, 2008-2013 Relevant risk factors associated to congenital malformations in the Cienfuegos province, 2008-2013. 2016;11.
26. Gabbay-Benziv R. Birth defects in pregestational diabetes: Defect range, glycemic threshold and pathogenesis. *World J Diabetes*. 2015;6(3):481.
27. Bravo-Gallego LY, Teherán-Bravo JM, Pantoja-Chamorro FI, Díaz-Castro R, Acosta-Aragón MA. Factores asociados a anomalías congénitas en neonatos del Cauca. *Pediatría*. marzo de 2012;45(1):47-58.
28. Salih MAM. Risk factors for neural tube defects in Riyadh City, Saudi Arabia: Case–control study. 14(2):12.
29. Aguilera C, Izarra A. Abuso de sustancias tóxicas durante el embarazo. *Med Clínica*. noviembre de 2005;125(18):714-6.
30. Kancherla V, Wagh K, Johnson Q, Oakley GP. A 2017 global update on folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. *Birth Defects Res*. 15 de agosto de 2018;110(14):1139-47.
31. Grosse SD, Collins JS. Folic acid supplementation and neural tube defect recurrence prevention. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. noviembre de 2007;79(11):737-42.
32. Nili F, Jahangiri m. risk factors for neural tube defects: a study at university-affiliated hospitals in tehran. :6.

33. Li Z, Ren A, Zhang L, Guo Z, Li Z. A population-based case-control study of risk factors for neural tube defects in four high-prevalence areas of Shanxi province, China. *Paediatr Perinat Epidemiol.* enero de 2006;20(1):43-53.
34. Muñoz JB, Lacasaña M, Aburto VHB, Sánchez LET, García AMG, Carrillo LL. Socioeconomic Factors and the Risk of Anencephaly in a Mexican Population: A Case-Control Study. *Public Health Rep.* enero de 2005;120(1):39-45.
35. Nazer Herrera J, García Huidobro M, Cifuentes Ovalle L. Malformaciones congénitas en hijos de madres con diabetes gestacional. *Rev Médica Chile* [Internet]. mayo de 2005 [citado 18 de febrero de 2019];133(5).
36. Vieira AR, Castillo Taucher S. Edad materna y defectos del tubo neural: evidencia para un efecto mayor en espina bífida que anencefalia. *Rev Médica Chile* [Internet]. enero de 2005 [citado 18 de febrero de 2019];133(1).
37. Ray JG, Vermeulen MJ, Meier C, Wyatt PR. Risk of congenital anomalies detected during antenatal serum screening in women with pregestational diabetes. *QJM Int J Med.* octubre de 2004;97(10):651-3.
38. Van Gelder MMHJ, Reefhuis J, Caton AR, Werler MM, Druschel CM, Roeleveld N. Maternal Periconceptional Illicit Drug Use and the Risk of Congenital Malformations: *Epidemiology.* enero de 2009;20(1):60-6.
39. Berry RJ, Moore CA, Wong L-YC. Prevention of Neural-Tube Defects with Folic Acid in China. *N Engl J Med.* 1999;6.
40. Tipiana IRG, Huamán AGR. Prevalencia y riesgo de malformación congénita en mujeres gestantes expuestas a plaguicidas. en el Hospital Regional de Ica, Perú. 2015;5.
41. Deraet ER, George TM, Etchevers HC, Gilbert JR, Vekemans M, Speer MC. Human neural tube defects: Developmental biology, epidemiology, and genetics. *Neurotoxicol Teratol.* mayo de 2005;27(3):515-24.
42. Wilson RD, Wilson RD, Audibert F, Brock J-A, Campagnolo C, Carroll J, et al. Prenatal Screening, Diagnosis, and Pregnancy Management of Fetal Neural Tube Defects. *J Obstet Gynaecol Can.* octubre de 2014;36(10):927-39.
43. Jaquier M, Klein A, Boltshauser E. Spontaneous pregnancy outcome after prenatal diagnosis of anencephaly. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* agosto de 2006;113(8):951-3.

44. Cowchock S, Ainbender E, Prescott G, Crandall B, Lau L, Heller R, et al. The recurrence risk for neural tube defects in the United States: A collaborative study: Recurrence Risk for NTD in the United States. *Am J Med Genet.* 1980;5(3):309-14.
45. Toriello HV, Higgins JV, Opitz JM. Occurrence of neural tube defects among first-, second-, and third-degree relatives of probands: Results of a United States study. *Am J Med Genet.* agosto de 1983;15(4):601-6.
46. Nasri K, Ben Fradj MK, Hamdi T, Aloui M, Ben Jemaa N, Nahdi S, et al. Epidemiology of neural tube defect subtypes in Tunisia, 1991–2011. *Pathol - Res Pract.* diciembre de 2014;210(12):944-52.
47. Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, Williams J, Razzaghi H, Mulinare J, et al. Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature Review. Cruz-Martinez R, editor. *PLOS ONE.* 11 de abril de 2016;11(4):e0151586.
48. Johnson CY, Honein MA, Dana Flanders W, Howards PP, Oakley GP, Rasmussen SA. Pregnancy termination following prenatal diagnosis of anencephaly or spina bifida: A systematic review of the literature. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* noviembre de 2012;94(11):857-63.
49. Prevalencia de defectos del tubo neural y estimación de casos evitados posfortificación en Argentina. *Arch Argent Pediatr [Internet].* 1 de diciembre de 2015 [citado 25 de enero de 2019];113(6).
50. Zabala DR, Waisman DI, Corelli BM. Ácido fólico para prevenir defectos del tubo neural: consumo e información en mujeres en edad fértil de la Región Centro Cuyo:7.
51. Concepción-Zavaleta M, Cortegana-Aranda J, Zavaleta F, Ocampo-Rugel C, Estrada-Alva L. Factores maternos asociados a malformaciones congénitas en recién nacidos de un Hospital de Trujillo, Perú. 2016;6.
52. Sanabria Rojas H, Tarqui-Mamani C, Arias Pachas J, Lam Figueroa N. Impacto de la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico en los defectos del tubo neural, en Lima, Perú. *An Fac Med.* 15 de octubre de 2013;74(3):175.
53. Chen C-P. Syndromes, Disorders and Maternal Risk Factors Associated With Neural Tube Defects (V). *Taiwan J Obstet Gynecol.* septiembre de 2008;47(3):259-66.

54. Bourouba R, Houcher B, Akar N. Risk factors of neural tube defects: A reality of Batna region in Algeria. *Egypt J Med Hum Genet.* julio de 2018;19(3):225-9.
55. Blatter BM. Review of Neural Tube Defects: Risk Factors in Parental Occupation and the Environment. *Environ Health Perspect.* 1994;102(2):6.
56. Edwards MJ. Review: Hyperthermia and fever during pregnancy. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* julio de 2006;76(7):507-16.
57. Li Z, Ren A, Zhang L, Ye R, Li S, Zheng J, et al. Extremely high prevalence of neural tube defects in a 4-county area in Shanxi Province, China. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* abril de 2006;76(4):237-40.
58. Santana MVM de C, Canêdo FMC, Vecchi AP. Anencefalia: conhecimento e opinião dos médicos ginecologistas-obstetras e pediatras de Goiânia. *Rev Bioét.* agosto de 2016;24(2):374-85.
59. Suárez-Obando F, Zarante I. Defectos del tubo neural y ácido fólico: patogenia, metabolismo y desarrollo embriológico. revisión de la literatura. :12.
60. Sanabria Rojas H, Tarqui-Mamani C, Arias Pachas J, Lam Figueroa N. Impacto de la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico en los defectos del tubo neural, en Lima, Perú. *An Fac Med.* 15 de octubre de 2013;74(3):175.
61. Fierro JAA. Malformaciones congénitas: clasificación y bases morfogénicas. :4.
62. Pachajoa H, Pachajoa H, Villota VA, Cruz LM, Cruz LM, Ariza Y, et al. Prevalencia de defectos congénitos diagnosticados al nacimiento según el nivel de atención en dos hospitales de Cali-Colombia, 2012-2013. *Biomédica [Internet].* 9 de febrero de 2015 [citado 26 de enero de 2019];35(2).
63. Deak KL, Siegel DG, George TM, Gregory S, Ashley-Koch A, Speer MC, et al. Further evidence for a maternal genetic effect and a sex-influenced effect contributing to risk for human neural tube defects. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* octubre de 2008;82(10):662-9.
64. Chen X, Shen Y, Gao Y, Zhao H, Sheng X, Zou J, et al. Detection of Copy Number Variants Reveals Association of Cilia Genes with Neural Tube Defects. Lo AW, editor. *PLoS ONE.* 17 de enero de 2013;8(1):e54492.
65. Carlson BM. *Embriología humana y biología del desarrollo + StudentConsult.* Elsevier España; 2014. 521 p.



66. Mehta TS, Levine D. Ultrasound and MR Imaging of Fetal Neural Tube Defects. *Ultrasound Clin.* abril de 2007;2(2):187-201.
67. Obeidi N, Russell N, Higgins JR, O'Donoghue K. The Natural History of Anencephaly. *Prenat Diagn.* 2010.
68. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *Embriología clínica.* Elsevier España; 2012. 558 p.
69. Copp AJ, Stanier P, Greene ND. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *Lancet Neurol.* agosto de 2013;12(8):799-810.
70. Valenzuela JJP, Aponte WAT, Aponte MLT, Peñaloza M. Encefalocele occipital gigante neonatal, a propósito de un caso. :3.
71. Wilson RD, Wilson RD, Audibert F, Brock J-A, Campagnolo C, Carroll J, et al. Prenatal Screening, Diagnosis, and Pregnancy Management of Fetal Neural Tube Defects. *J Obstet Gynaecol Can.* octubre de 2014;36(10):927-39.
72. Sánchez R, Gómez E, Martín M, Burgueño M. Obstrucción nasal neonatal: encefalocele basal. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac.* julio de 2012;34(3):133-5.
73. Arias A R, Bogado M. Reparación endoscópica de encefalocele esfenoideal, secundario a persistencia del canal de Sternberg. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello.* abril de 2015;75(1):49-54.
74. Moscote Salazar LR, Alvis Miranda HR, Alcalá Cerra G, Escorcía HF. Reconstrucción de encefalocele frontoetmoidal con injerto de acetábulo. *Rev Fac Med.* 4 de septiembre de 2014;62(2):293-7.
75. Silva-Pinto V, Arriaza B, Standen V. Evaluación de la frecuencia de espina bífida oculta y su posible relación con el arsénico ambiental en una muestra prehispánica de la Quebrada de Camarones, norte de Chile. *Rev Médica Chile [Internet].* abril de 2010 [citado 25 de enero de 2019];138(4).
76. Ross ME, Mason CE, Finnell RH. Genomic approaches to the assessment of human spina bifida risk: Genomic Approaches to Assess Spina Bífida Risk. *Birth Defects Res.* 30 de enero de 2017;109(2):120-8.
77. Laveriano WV, López WS, Tupa MM, Montagnon FO, Montes PS, Garces JCD, et al. Intrauterine surgery for spina bifida: report of the first successful case in Peru. :8.

78. Albert L, DeMattia JA. Cocaine-Induced Encephalocele: Case Report and Literature Review. *Neurosurgery*. 1 de enero de 2011;68(1):E263-6.
79. Hernández-Díaz S, Mitchell AA. Folic Acid Antagonists during Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *N Engl J Med*. 2000;7.
80. García G D, García D R. Avances en la patogénesis de la embriopatía diabética. *Rev Médica Chile* [Internet]. diciembre de 2009 [citado 26 de enero de 2019];137(12).
81. Edwards MJ. Review: Hyperthermia and fever during pregnancy. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. julio de 2006;76(7):507-16.
82. Makelarski JA, Romitti PA, Rocheleau CM, Burns TL, Stewart PA, Waters MA, et al. Maternal periconceptional occupational pesticide exposure and neural tube defects: Pesticides and Neural Tube Defects. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. noviembre de 2014;100(11):877-86.
83. Benedum CM, Yazdy MM, Parker SE, Mitchell AA, Werler MM. Association of Clomiphene and Assisted Reproductive Technologies With the Risk of Neural Tube Defects. *Am J Epidemiol*. 1 de junio de 2016;183(11):977-87.
84. Krantz DA, Hallahan TW, Carmichael JB. Screening for Open Neural Tube Defects. *Clin Lab Med*. junio de 2016;36(2):401-6.
85. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of Neural Tube Defects. 2003;44:10.
86. Hernández-Díaz S, Mitchell AA. Folic Acid Antagonists during Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *N Engl J Med*. 2000;7.

# ANEXOS

## Matriz de consistencia

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	DISEÑO	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
<p>¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de defectos del tubo neural en recién nacidos en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión en el periodo de enero del año 2009 a diciembre del año 2018?</p>	<p><b>Objetivo general:</b></p> <p>Determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de defectos del tubo neural en recién nacidos en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión de enero del año 2009 a diciembre del año 2018.</p> <p><b>Objetivos específicos:</b></p> <p>Realizar la búsqueda de historias clínicas que presenten el diagnóstico de recién nacidos con algún tipo de defectos del tubo neural en el servicio de neonatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión de enero del año 2009 a diciembre del año 2018.</p> <p>Categorizar los factores de riesgo asociados al desarrollo de defectos del tubo neural en obstétricos, socioeconómicos y nutricionales; de los recién nacidos en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión de enero del año 2009 a diciembre del año 2018.</p> <p>Analizar los factores de riesgo categorizados asociados al desarrollo de defectos del tubo neural de los recién nacidos en el servicio de Neonatología del hospital nacional Daniel Alcides Carrión de enero del año 2009 a diciembre del año 2018.</p> <p>Determinar el factor de riesgo que presentó mayor probabilidad de desarrollar defectos del tubo neural en los recién nacidos del servicio de Neonatología del Hospital Daniel Alcides Carrión de enero del año 2009 a diciembre del año 2018.</p> <p>Determinar los factores protectores para el desarrollo de defectos del tubo neural en los recién nacidos del servicio de Neonatología del Hospital Daniel Alcides Carrión de enero del año 2009 a diciembre del año 2018.</p>	<p><b>Hipótesis General</b></p> <p>Ha: Los factores de riesgo en estudio están asociados a defectos del tubo neural en neonatos del servicio de neonatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión en el año 2017.</p> <p>Ho: Los factores de riesgo en estudio no están asociados a defectos del tubo neural en neonatos del servicio de neonatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión en el año 2017.</p>	<p>El tipo de estudio realizado es de casos y controles, retrospectivo. Retrospectivo porque los recién nacidos que constituyeron la muestra han sido diagnosticados antes de realizar este trabajo.</p> <p>Es un diseño no experimental analítico en el cual se contó con 130 pacientes divididos en dos grupos de 65 cada uno. El primer grupo de 65 controles fue integrado por recién nacidos con algún tipo de defecto del tubo neural y otro grupo de 65 controles estuvo integrado por recién nacidos sin defecto del tubo neural, en los cuales se comparó la exposición de los factores de riesgo para ambos grupos.</p>	<p>Los datos que se obtuvo en la recolección mediante fichas fueron ingresados en el programa Microsoft Excel, la cual posteriormente fue exportada al programa IBM Statistics SPSS versión 24.0 en español para su análisis mediante el cual se determinó la asociación entre variables. Se realizaron gráficos para las variables estadísticamente significativas en forma cuantitativa. Las expresiones de los resultados fueron en función de la media, la mediana, porcentaje y odds ratio de los resultados. Después se realizó la discusión de los resultados, conclusiones y recomendaciones.</p>

## Variable independiente

Variable	Tipo	Naturaleza	Indicador	Definición operacional	Definición conceptual
Defectos del tubo neural	Dependiente	Cualitativa	Anencefalia Encefalocele Espina bífida	Diagnóstico consignado en la historia clínica según definición conceptual	Anencefalia: ausencia de calota, cuero cabelludo y parte del encéfalo. Encefalocele: Protrusión del encéfalo y las meninges a través del cráneo. Espina bífida: ausencia de vertebras con exposición de médula espinal o cubierta por tejidos.

## Variabes obstétricas

Variable	Tipo	Naturaleza	Indicador	Definición operacional	Definición conceptual
Edad materna	Independiente	Cuantitativa continua	$\leq 17$ años 18-35 años $\geq 35$	Es la edad de la gestante anotada en la HC en el momento de su ingreso, medido en años.	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta la fecha actual expresado generalmente en años cumplidos.
Número de controles prenatales	Independiente	Cuantitativa discreta	<6 >6	Se definirá por el número de controles prenatales de la gestante en estudio, registrada en la historia clínica.	Número de controles prenatales que tuvo la gestante anteriormente a la fecha del diagnóstico.
Paridad	Independiente	Cualitativa dicotómica	1 hijo 2 o más	- Nulípara: Mujer que nunca ha parido. - Multipara: Ha parido 1 o más veces.	Clasificación según el número de embarazos con alumbramiento más allá de la semana 20, o con un infante de peso mayor a 500 g.
Diabetes Mellitus	Independiente	Cuantitativa dicotómica	Sí No	Sera definido por el antecedente de diabetes antes definida en la historia clínica de la gestante en estudio.	Historia de Diabetes diagnosticada del embarazo.

## VARIABLES SOCIOECONÓMICAS

Variable	Tipo	Naturaleza	Indicador	Definición operacional	Definición conceptual
Estado civil	Independiente	Cualitativa politémica	Soltera Casada Viuda	Estado jurídico político de la madre respecto a su pareja estable al momento del estudio clasificada como: soltera, conviviente, casada y otros	Expresión jurídica política de la comunidad humana constituida para cumplir fines trascendentes dentro de la comunidad.
Consumo de alcohol	Independiente	Cualitativa dicotómica	-Consume alcohol -No consume alcohol	Se definirá por los encontrados en la HC del neonato	Presencia o antecedente de consumo de sustancias que contienen alcohol, antes o durante el embarazo.
Consumo de tabaco	Independiente	Cualitativa dicotómica	-consume tabaco -No consume tabaco	Se definirá por los encontrados en la HC del neonato	Presencia o antecedente de consumo de cigarrillo o sustancias que contienen nicotina, antes o durante el embarazo
Drogas	Independiente	Cualitativa dicotómica	- consume - No consume	Se definirá por los encontrados en la HC del neonato	Presencia o antecedente de consumo de marihuana, cocaína, pasta básica u otra droga ilícita según las leyes de estado peruano

Ficha de recolección de datos

Factores de riesgo asociados al desarrollo de defectos del tubo neural en recién nacidos en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión en el periodo de enero del año 2009 a diciembre del año 2018				
Variable dependiente	Anencefalia	Encefalocele	Espina bífida	
<b>Variables independientes</b>				
Edad	≤17	18-34	≥35	
Número de controles prenatales	≥ 6	<6		
Paridad	1	2 o más hijo		
Diabetes Mellitus	Sí	No		
Estado Civil	Soltera	Casada	Viuda	
Consumo del alcohol	Sí	No		
Consumo de tabaco	Sí	No		
Consumo de drogas	Sí	No		
Índice de masa corporal (IMC)	25 kg/m <sup>2</sup>	25-30 kg/m <sup>2</sup>	30-35 Kg/m <sup>2</sup>	>35 Kg/m <sup>2</sup>
Ácido fólico	Sí	No		