



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

**FACTORES EPIGENÉTICOS, MATERNOS Y AMBIENTALES
ASOCIADOS A MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL
SISTEMA NERVIOSO EN RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL
NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2016 - 2022**

TESIS

Para optar el título profesional de Médica Cirujana

AUTORA

Acero Castro, Maria Laura (0000-0002-5806-0052)

ASESORA

Correa López, Lucy Elena (0000-0001-7892-4391)

Lima, Perú

2024

Metadatos Complementarios

Datos de la autora

AUTORA: Acero Castro, Maria Laura

Tipo de documento de identidad de la AUTORA: DNI

Número de documento de identidad de la AUTORA: 72200874

Datos de la asesora

ASESORA: Correa López, Lucy Elena

Tipo de documento de identidad de la ASESORA: DNI

Número de documento de identidad de la ASESORA: 42093082

Datos del jurado

PRESIDENTE: De La Cruz Vargas, Jhony Alberto

DNI: 06435134

ORCID: 0000-0002-5592-0504

MIEMBRO: Arango Ochante, Pedro Mariano

DNI: 09807139

ORCID: 0000-0002-3267-1904

MIEMBRO: Luna Muñoz, Consuelo del Rocío

DNI: 29480561

ORCID: 0000-0001-9205-2745

Datos de la investigación

Campo del conocimiento OCDE: 3.00.00

Código del Programa: 912016

DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD

Yo, Maria Laura Acero Castro, con código de estudiante N° 201610869, con DNI N° 72200874, con domicilio en Jirón Copacabana 174, Sol De La Molina, distrito La Molina, provincia y departamento de Lima, en mi condición de bachiller en Medicina Humana, de la Facultad de Medicina Humana, declaro bajo juramento que:

La presente tesis titulada; FACTORES EPIGENÉTICOS, MATERNOS Y AMBIENTALES ASOCIADOS A MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL SISTEMA NERVIOSO EN RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2016 – 2022., es de mi única autoría, bajo el asesoramiento de la docente Mg. Lucy Elena Correa López, y no existe plagio y/o copia de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación presentado por cualquier persona natural o jurídica ante cualquier institución académica o de investigación, universidad, etc.; la cual ha sido sometida al antiplagio Turnitin y tiene el 18% de similitud final.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en la tesis, el contenido de estas corresponde a las opiniones de ellos, y por las cuales no asumo responsabilidad, ya sean de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o de internet. Asimismo, ratifico plenamente que el contenido íntegro de la tesis es de mi conocimiento y autoría. Por tal motivo, asumo toda la responsabilidad de cualquier error u omisión en la tesis y soy consciente de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de falsa declaración, me someto a lo dispuesto en las normas de la Universidad Ricardo Palma y a los dispositivos legales nacionales vigentes.

Surco, 03 de abril del 2024



Maria Laura Acero Castro

DNI 72200874

INFORME DE SIMILITUD DEL PROGRAMA ANTIPLAGIO TURNITIN

FACTORES EPIGENÉTICOS, MATERNOS Y AMBIENTALES
ASOCIADOS A MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL SISTEMA
NERVIOSO EN RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL NACIONAL
DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2016 - 2022

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	4%
2	www.revmultimed.sld.cu Fuente de Internet	3%
3	www.medigraphic.com Fuente de Internet	2%
4	repositorio.unjbg.edu.pe Fuente de Internet	2%
5	docplayer.es Fuente de Internet	1%
6	lookformedical.com Fuente de Internet	1%
7	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
8	www.morfovirtual2018.sld.cu Fuente de Internet	1%

9	revcmpinar.sld.cu Fuente de Internet	1%
10	revistas.ucrac.cr Fuente de Internet	1%
11	1library.co Fuente de Internet	1%
12	www.scielo.cl Fuente de Internet	1%
13	Submitted to Universidad Ricardo Palma Trabajo del estudiante	1%

Excluir citas Activo
Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

DEDICATORIA

*A mi mamá, María Esther, por ser mi luz
y mi guía en todo momento, mi gran
motor y ejemplo desde el primer día y
quien me motiva a ser siempre mejor.*

*A mi papá, Manuel, por ser mi soporte en
cada paso que he dado, quien ha sido y
sigue siendo mi mejor consejero y más
grande motivación de superación.*

*A mi hermano, Alejandro, a quien admiro
por su gran sencillez, con quien crezco
día a día y quien me alienta a cumplir mis
sueños sin perder nunca la humildad.*

*A mis hermanas, María José y María
Lucía, por haberme acompañado hasta
este momento y son de gran apoyo en
cada meta propuesta y alcanzada.*

Agradecimientos

A Dios, por permitirme estar aquí el día de hoy, por darme salud, un hogar y una hermosa familia; por dejarme ser instrumento suyo para sus obras maravillosas, por posibilitarme a discernir entre lo bueno y lo malo, por darme la capacidad de destacar lo positivo de cada situación, así esta sea adversa.

A mis padres y hermanos, por haber estado conmigo en cada paso que he dado, por ser mi gran columna y soporte, mi gran respaldo en cada situación que pareció un abismo, sin quienes no me hubiese sido posible llegar a esta meta y con quienes quisiera seguir alcanzando las próximas.

A mi tía, Rosario Acero Villanes, quien estoy segura que me ve orgullosa desde donde se encuentra, quien ha sido uno de mis ejemplos más grandes de paciencia, valentía y esfuerzo a lo largo de estos años de carrera, quien sé que esperaba este título tanto como yo.

A las grandes amigas que esta carrera me ha permitido conocer, Gabriela Castillo, Jaseth Quispe, Gabriela Castro y Alondra Chira, sin quienes esta etapa no hubiese sido tan placentera como lo ha sido, compañeras de clases, experiencias y risas, con quienes pasé noches de diversión como noches de estudio, lágrimas y muchas aventuras; gracias por estar siempre conmigo y para mí, por acompañarme en este camino y por su amistad tan valiosa y sincera.

Agradezco a mi asesora, la Mg. Lucy Elena Correa López, por haberme guiado y ser de apoyo constante durante el proceso de trabajo de esta investigación, por sus grandes consejos y su inigualable paciencia en su labor como asesora de mi tesis, de quien destaco su compromiso conmigo y su gran profesionalismo.

Por último, agradezco a mi casa de estudios, la Universidad Ricardo Palma, por haberme acogido en sus aulas estos años, por haberme formado como buena estudiante y ahora como profesional de la salud.

Resumen

Objetivo: Determinar los factores epigenéticos, maternos y ambientales asociados a malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2016 – 2022. **Metodología:** Estudio cuantitativo, observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles. **Resultados:** En el análisis bivariado, se encontraron significativos la exposición a fármacos, factores ambientales, antecedentes familiares de malformaciones congénitas, controles prenatales inadecuados, pretérminos y pequeños para edad gestacional. En el análisis multivariado, el no consumo de ácido fólico presentó un OR=1,12 (IC95%: 1,09–1,23; p=0.043), antecedentes familiares de malformación congénita OR=3,28 (IC: 1,19–9,08; p=0.022), controles prenatales inadecuados OR=4,16 (IC: 2,32–7,45; p=<0.001), consumo de tabaco en el embarazo OR=9,28 (IC: 3,62–23,79; p=<0.001) y el de alcohol OR=9,51 (IC: 3,92–23,04; p=<0.001), recién nacidos pretérmino OR=2,72 (IC: 1,77–6,39; p=<0.001) y pequeños para edad gestacional OR=6,11 (IC: 3,31–11,29; p=<0.001).

Conclusiones: La exposición a fármacos, factores ambientales, antecedentes familiares de malformaciones congénitas, controles prenatales inadecuados, neonatos pretérmino y pequeños para edad gestacional se asocian significativamente a malformaciones congénitas del sistema nervioso. El consumo de ácido fólico fue un factor de protección.

Palabras Claves (DeCs): Factores de Riesgo, Recién nacido, Malformaciones congénitas del sistema nervioso

Abstract

Objective: To determine the epigenetic, maternal and environmental factors associated with congenital malformations of the nervous system in newborns at the Dos de Mayo National Hospital in the period from 2016 – 2022. **Methods:** Quantitative, observational, analytical, retrospective, retrospective case-control study. **Results:** In bivariate analysis, drug consumption, environmental factors, family history of congenital malformations, inadequate prenatal controls, preterm and small for gestational age neonates were found to be significant. In the multivariate analysis, the non-folic acid consumption had an OR=1.12 (IC: 1.09-1.23; p=0.043), family history of congenital malformation an OR=3.28 (IC: 1.19-9.08; p=0.022), inadequate prenatal controls an OR=4.16 (IC: 2.32-7.45; p=<0.001), smoking in pregnancy an OR=9.28 (IC: 3.62-23.79; p=<0.001) and alcohol consumption an OR=9.51 (IC: 3.92-23.04; p=<0.001), preterm newborns an OR=2.72 (IC: 1.77-6.39; p=<0.001) and small for gestational age an OR=6.11 (IC: 3.31-11.29; p=<0.001). **Conclusions:** Drug consumption, environmental factors, family history of congenital malformations, inadequate prenatal controls, preterm and small for gestational age neonates are significantly associated with congenital malformations of the nervous system, whereas folic acid intake was rather a protective factor.

Palabras Clave (MESH): Risk Factors, Newborns, Congenital Malformations of the Nervous System

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.1 Descripción de la realidad problemática.....	3
1.2 Formulación del problema	5
1.3 Línea de investigación	5
1.4 Justificación del Estudio	5
1.5 Delimitación del Problema	6
1.6 Objetivos	7
1.6.1 Objetivo General	7
1.6.2 Objetivos Específicos.....	7
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	8
2.1 Antecedentes de la investigación	8
2.2 Bases teóricas.....	17
2.3 Definición de Conceptos Operacionales.....	20
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	23
3.1 Hipótesis	23
3.1.1 Hipótesis General	23
3.1.2 Hipótesis Específicas.....	23
3.2 Variables principales de la investigación.....	23
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	25
4.1 Tipo y Diseño de Estudio.....	25
4.2 Población y muestra.....	25
4.2.1 Tamaño muestral	26
4.2.2 Tipo de muestreo.....	26
4.2.3 Criterios de selección de la muestra.....	27
4.3 Operacionalización de Variables	28
4.4 Técnicas e instrumento de recolección de datos	31
4.5 Recolección de Datos.....	31
4.6 Técnicas para el procesamiento de la información	31
4.7 Aspectos éticos	32
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	33
5.1 Resultados	33
5.2 Discusión de resultados	40

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	45
6.1 Conclusiones	45
6.2 Recomendaciones	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
ANEXOS	52
ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS	52
ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS	53
ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADA POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA	54
ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACION POR EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN	56
ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS	59
ANEXO 6: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER	60
ANEXO 7: MATRIZ DE CONSISTENCIA	61
ANEXO 8: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	65
ANEXO 9: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	68
ANEXO 10: BASE DE DATOS	69

INTRODUCCIÓN

A lo largo de los años, se ha estudiado a las malformaciones congénitas en recién nacidos, a los que se les atribuye conceptos que oscilan entre la ciencia y la mitificación, encontrándose que las del sistema nervioso se enumeran en el segundo lugar en frecuencia, dando significancia a un gran problema de salud.

En la tercera semana de desarrollo embrionario, se inicia el fenómeno de la neurulación con la formación de la placa neural, y culmina con el tubo neural formado en su totalidad. Así, en esta etapa, el sistema nervioso se ve representado por diferentes estructuras aún inmaduras que luego darán origen a la composición definitiva del sistema nervioso central.

Diferentes factores que afecten esta etapa embrionaria de la formación del tubo neural, pueden desencadenar las patologías que conocemos como malformaciones congénitas del sistema nervioso, como la anencefalia, uno de los tres diagnósticos más frecuentes de este grupo, deriva del cierre fallido del extremo cefálico del tubo neural, problema que es incompatible con la vida. Así, estas malformaciones de origen multifactorial se han descrito comúnmente por todo el mundo, siendo superadas en frecuencia por las malformaciones cardiacas.

Destacaremos el impacto que tienen estas malformaciones del sistema nervioso, siendo de carácter social, psicológico y económico principalmente, no solo para el paciente afectado, sino para la familia y la sociedad, puesto que estas patologías son asociadas a una discapacidad de gran complejidad y permanente, retraso mental y muerte ineludible. Tienen repercusión en la calidad de vida de los pacientes, los que muchas veces no cuentan con los recursos necesarios para poder solventar los requisitos que estos diagnósticos ameritan.

En los países de Latino América se estiman altas tasas de malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos; esto concluido de estudios donde se exponen también los factores de riesgo para el desarrollo de los mismos. Sin embargo, en nuestro país no

muchos estudios han sido llevados a cabo en los que se explore el origen multifactorial de estas malformaciones.

Por la presente realidad problemática de salud en el Perú con respecto a las actualizaciones de las malformaciones congénitas del sistema nervioso, se ve necesario indagar e identificar los principales factores de riesgo para el desarrollo de estas patologías, resultados que podrán brindar mayor ayuda en la prevención de las mismas desde antes de la concepción.

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la realidad problemática

Las malformaciones congénitas del sistema nervioso (SN) se producen como consecuencia de un cierre fallido del tubo neural entre la tercera y la cuarta semana de gestación. (1)

También conocidas como defectos del tubo neural (DTN), son malformaciones congénitas graves que implica no solo el fallo del SN, sino también de la columna vertebral (2) y son la segunda anomalía congénita mayor después de las malformaciones cardíacas y seguida del Síndrome de Down (3), con una frecuencia que, generalmente, oscila entre 0,5 y 2 por cada 1000 embarazos a nivel mundial, aunque en algunas regiones geográficas, se reportaron mayor frecuencia de casos (2). Además, debemos tener en cuenta que la espina bífida es el defecto del tubo neural que se produce en el 50% de los casos, la anencefalia en un 40% y el encefalocele hasta en un 10%. (4)

Un gran estudio analítico multicéntrico, en el año 2016, determinó que la incidencia de defectos del tubo neural (DTN) en el mundo es de: 5,2 – 75,4 por cada 10 000 nacidos; 11,7 por cada 10 000 nacidos en África; 21,9 por cada 10 000 nacidos en el Mediterráneo oriental; 9,0 por cada 10 000 nacidos en Europa; 11,5 por cada 10 000 nacidos en América; 15,8 por cada 10 000 nacidos en el Sureste Asiático y 6,9 por cada 10 000 nacidos en el Pacífico Oriental. Asimismo, observaron que la presencia de registro y supervisión de los DTN incrementa conforme incrementan los ingresos económicos del país: bajo ingreso (0%), medio-bajo ingreso (25%), medio alto ingresos (70%), y altos ingresos (91%). (5)

En Latinoamérica, el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) en el año de 1995, registró una tasa de defectos del tubo neural (DTN) de 7,6 por cada 10 000 recién nacidos para anencefalia, 9,4 por cada 10 000 recién nacidos para la espina bífida y 1,6 por cada 10 000 recién nacidos para el encefalocele. (6)

En el Perú, durante el periodo 2001 a 2005, se observó una incidencia de defectos del tubo neural (DTN) de 13,6 por cada 10 000 nacidos. Años más tarde, en un estudio desarrollado en el Instituto Nacional Materno Perinatal durante el periodo 2006 - 2010, se encontró una tasa global de incidencia de 8,7 por 10 000 neonatos. La mayor incidencia en el 2006 fue de 15,6 por 10 000 nacidos y la más baja fue de 7,61 por 10.000 nacidos en el 2010. La incidencia por tipos de DTN fue de 6,7; 1,9 y 1 casos por cada 10 000 nacidos de espina bífida, anencefalia y encefalocele, respectivamente. (7)

Un estudio en el Instituto Nacional Materno Perinatal realizado en el año 2013, reveló una disminución de la tasa de DTN a 8,7 por cada 10 000 recién nacidos en el 6° periodo post fortificación (2006-2010) de las harinas de trigo con ácido fólico, evidenciando un impacto positivo de la intervención, luego de haber identificado un pico de 15,6 por cada 10 000 en el inicio de dicho periodo. (8)

Representan hasta el 29% de las muertes neonatales asociadas con anomalías congénitas en entornos de bajos ingresos (2), dada la observación de que los niveles de vitaminas y el riesgo de un embarazo afectado estaban asociados con el nivel socioeconómico. Por lo tanto, factores en la nutrición materna, como el folato en sangre materna y el estado de vitamina B12, se determinan como principales factores de riesgo independientes para el desarrollo de malformaciones congénitas del SN, (8) además de factores ambientales y genéticos, que se han identificado en estudios clínicos y experimentos con animales durante los últimos 50 años. (9)

En cuanto a la mortalidad, el 50% de los diagnosticados con DTN fallecen al primer año de vida y los que sobreviven presentan discapacidades físicas y/o mentales que requieren de algún proceso de rehabilitación largo y costoso. (10)

Los avances en la atención médica y los procedimientos quirúrgicos han mejorado enormemente la supervivencia de la mayoría de las personas afectadas por malformaciones congénitas del sistema nervioso. (11) Sin embargo, en la actualidad, continúan siendo uno de los grandes problemas de la salud perinatal debido a la gran morbimortalidad fetal y neonatal que ésta lleva asociada. (8)

Por todo lo mencionado, se realiza este estudio que tiene como objetivo determinar los principales factores epigenéticos, maternos y ambientales que concluyen en recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los factores epigenéticos, maternos y ambientales asociados a malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2016 – 2022?

1.3 Línea de investigación

La línea de investigación del presente estudio, de acuerdo a las prioridades de investigación del MINSA 2019 – 2023, corresponde al problema sanitario “Salud materna prenatal, perinatal y neonatal”.

Según las líneas de investigación del área de conocimiento de medicina de la Universidad Ricardo Palma 2021 – 2025, el presente estudio se encuentra dentro de las prioridades de investigación “Salud materna, perinatal y neonatal”.

1.4 Justificación del Estudio

Las malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos representan hasta el 29% de las muertes neonatales asociadas con anomalías congénitas en entornos de bajos ingresos. (2) Se han identificado diferentes factores en la nutrición materna, como el folato en sangre materna y el estado de vitamina B12 (8), que se determinan como principales factores de riesgo independientes para el desarrollo de malformaciones congénitas del sistema nervioso, además de factores ambientales y genéticos.

El presente estudio pretende dar prioridad e importancia a las principales complicaciones que se pueden presentar por la falta de conocimientos e indicaciones necesarias que eviten cualquier defecto en el tubo neural en los recién nacidos. Para ello, se busca identificar los principales factores epigenéticos, maternos y ambientales que se asocian a malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos y sobre la base de estas, plantear posibles soluciones a mediano y largo plazo.

En la actualidad, existe un sinnúmero de condiciones vitalicias que van a repercutir tanto en la vida de los pacientes como en las familias de los afectados, abarcando diferentes aspectos, como médico, social, físico, económico, entre otros.

En la mayoría de casos de DTN se evidencian múltiples complicaciones a lo largo de toda la vida del paciente, tales como sordera, ceguera, discapacidad intelectual, pérdida de la conciencia, problemas en el control de los sistemas urinario, intestinal, entre otros (12), y es por eso que en esta investigación se quiere hacer énfasis en este punto, puesto que los DTN no van a ser únicamente un conjunto de patologías que conllevan un tratamiento a corto plazo; al contrario, significan un problema de salud pública que va a impactar en la vida cotidiana del paciente, generando discapacidad permanente en gran parte de los casos.

Agregado a lo anterior, los DTN no solo representan un conjunto de dificultades físicas, sino que también significan limitaciones económicas, ya que como es de nuestro conocimiento, las continuas sesiones de rehabilitación, el transporte hacia los establecimientos de salud y el tratamiento que sea necesario, van a generar costos elevados para toda la familia. (13)

Otro punto importante, siendo también uno de los principales motivos de investigación, es poder llegar a conocer los principales factores considerados que sean modificables; ya que, esto ayudará a evitar que los recién nacidos presenten futuras complicaciones o discapacidades.

Por todo lo mencionado y después de haber indagado sobre lo significativo e importante que son los DTN en la población, se busca inquirir los principales factores epigenéticos, maternos y ambientales para el desarrollo de DTN y proponer ideas competentes para evitar el desarrollo de los mismos y sus futuras complicaciones.

1.5 Delimitación del Problema

Este estudio se realiza en pacientes recién nacidos del Servicio de Neonatología y Servicio de Obstetricia que hayan sido atendidos en su parto en Hospital Nacional Dos de Mayo, ubicado en Parque "Historia de la Medicina Peruana", S/N, Avenida Miguel Grau 13,

Cercado de Lima, Lima, Perú, atendidos durante el periodo 2016 al 2022, ya sean sus procedentes de la costa, sierra o selva del Perú.

1.6 Objetivos

1.6.1 Objetivo General

Determinar los factores epigenéticos, maternos y ambientales asociados a malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2016 – 2022.

1.6.2 Objetivos Específicos

- ✓ Evaluar la asociación entre el no consumo de ácido fólico durante el embarazo y malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos.
- ✓ Evaluar la asociación entre la exposición a fármacos durante el embarazo y malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos
- ✓ Evaluar los factores maternos y su asociación con malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos.
- ✓ Evaluar los factores ambientales en el embarazo y su asociación con malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos.
- ✓ Evaluar el sexo del recién nacido y su asociación malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos.
- ✓ Evaluar la edad gestacional neonatal y su asociación malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos.
- ✓ Evaluar el peso para la edad gestacional y su asociación malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

A continuación, se presentarán antecedentes nacionales e internacionales que sirven como precedentes de esta investigación.

Au Sing, et al. Estados Unidos, 2016. El artículo de revisión titulado “Finding the genetic mechanisms of folate deficiency and neural tube defects—Leaving no stone unturned” tuvo como objetivo encontrar los mecanismos genéticos de la deficiencia de folato y los defectos del tubo neural. Para ello, compilaron una lista de genes que codifican transportadores y portadores de biomoléculas esenciales para la red FOCM a partir de NCBI-Gene utilizando el término de la biomolécula específica con "transportador" y / o “transportista”. Se realizó una revisión sistemática de artículos extraídos de PubMed y Medline, utilizando el término "defectos del tubo neural humano" y el nombre de cada gen de la lista compilada. En conjunto, se buscaron 30 genes de la red FOCM, 47 genes de transporte de biomoléculas FOCM, 4 genes del sistema de escisión de glicina y 15 genes de transulfuración para su asociación con estudios de defectos del tubo neural humano. Se concluyó que la mayoría de los genes probados mostraron una asociación negativa con los defectos del tubo neural. Otros estudios demostraron que algunos genes estaban asociados con los defectos del tubo neural humano solo en algunas poblaciones étnicas y parecen estar en conflicto con el efecto general de que el aumento de la absorción de folato reduce la incidencia de las ETD en todo el mundo (1).

El-Khoury Lionel, et al. Francia, 2020. En su estudio titulado “Espina bífida fetal en una mujer embarazada después de un bypass gástrico omega: reporte de un caso y revisión de la literatura.” presentaron el caso de una joven de 26 años que se sometió a una cirugía de bypass gástrico “omega” (OGB) cinco años después de la pérdida de peso después de una gastrectomía en manga. Presentó un índice de masa corporal (IMC) inicial de 42,7 kg / m². 02 años después del OGB, quedó embarazada. Durante su gestación, la paciente interrumpió la ingesta diaria de vitaminas antes del final del primer trimestre, ya que se había considerado apropiado un seguimiento obstétrico. Lamentablemente, la ecografía del segundo trimestre mostró mielomeningocele y se decidió el aborto quirúrgico durante la semana 25 de embarazo. Se concluyó que el estado nutricional de la mujer embarazada

es fundamental, ya que determina el resultado fetal y se debe realizar un seguimiento bioquímico y ecográfico de forma regular, especialmente en mujeres embarazadas con antecedentes de cirugía bariátrica, ya que las deficiencias de vitaminas, minerales y oligoelementos después de la cirugía bariátrica de bypass podrían prevenirse mediante la administración de suplementos adecuados antes y durante el embarazo (2).

Aguilera Alexis, et al. Cuba, 2020. En su estudio titulado “Mielomeningocele Congénito. Presentación de caso” realizaron un reporte de caso en el que se presentó un recién nacido del sexo masculino, producto de un parto distócico (cesárea por pelviano más diagnóstico prenatal de malformación congénita), clínicamente a término (EG 38 semanas por test de Parkin), de buen peso al nacer (3 600 gr), Apgar 9-9, Serología No reactiva, Grupo y Factor B positivo, con cordón y placenta normal, un líquido amniótico claro y sin RPM. Al examen físico presentó un saco íntegro que sobresale en la región lumbosacra acompañado de parálisis total de ambos miembros inferiores, sin signos de distrés respiratorio, rosado, bien perfundido, llanto fuerte y vitalidad conservada. En él se concluye presencia de signos y síntomas de mielomeningocele congénito con dilatación ventricular e hidrocefalia asociadas y se resalta la importancia del tratamiento preventivo de los defectos de cierre del tubo neural con la prescripción de suplementos de ácido fólico a las mujeres antes de la concepción y durante las primeras semanas de la gestación (3).

Sandi Greene, et al. Reino Unido, 2017. La revisión titulada “Inositol, Neural Tube Closure and the Prevention of Neural Tube Defects” tuvo como objetivo revisar los efectos del inositol y sus derivados sobre la gestación y sus productos con recién nacidos con defectos del tubo neural, teniendo como base que el inositol, los fosfoinosítidos de inositol y los polifosfatos de inositol son un grupo de moléculas que cumplen una amplia gama de funciones celulares y pueden ser usados para la prevención de defectos del tubo neural. Se concluyó que el suministro y el metabolismo del inositol son necesarios para el cierre del tubo neural craneal, mientras que el inositol suplementario puede prevenir los defectos del tubo neural espinal y craneal en varios modelos experimentales, además, se le ve implicado en la mejora de los defectos del tubo neural en modelos inducidos por diabetes y de deficiencia de folato, cada uno de los cuales está implicado en los defectos del tubo neural humano (8).

Gretchen S, et al. Costa Rica, 2018. La investigación titulada “Defectos del Tubo Neural: Factores de Riesgo Etiológico” se llevó a cabo mediante una búsqueda sistemática en las diferentes plataformas virtuales, tales como Google académico y PubMed. Se extrajeron 37 artículos relacionados al tema de investigación. Se concluye que, así como el avance del conocimiento médico y la difusión de este, mejora las posibilidades de atención médica de las malformaciones o defectos en el tubo neural, también abre un sinnúmero de posibilidades para que aparezcan nuevos motivos de denuncias por responsabilidad profesional por parte de personas que consideran que su condición de salud puede estar relacionada con una atención médica inadecuada. Es de esperar que el descubrimiento de nuevos genes y factores epigenéticos relacionados con la DTN produzca nuevos enfoques preventivos; asesoramiento genético mejorado; e información pronóstica mejorada y nuevas estrategias terapéuticas, por lo cual el análisis médico forense de la causalidad paralelamente aumentará de complejidad en caso de que se establezcan denuncias en este sentido (9).

Guzmán I, et al. México, 2015. El reporte de caso titulado “Caso clínico de enfermería: mujer embarazada y recién nacido con defecto del tubo neural” tuvo como objetivo proporcionar la importancia del cuidado integral de enfermería y de colaboración al binomio madre e hijo desde el ingreso de la madre hasta el egreso del neonato a su domicilio, ya que la contribución del profesional de enfermería en la promoción y difusión de los defectos del tubo neural, es relevante debido a que la prevalencia de malformaciones congénitas en México es de 4.9 por 10 000 defectos y el 75% de los casos corresponden a mielomeningocele. Se presentó el caso de una paciente gestante de 33.6 semanas de gestación con trabajo de parto que ingresa al servicio de Gineco-Obstetricia con el fin de mejorar el pronóstico fetal e interrumpir el embarazo por vía abdominal. Se obtuvo un producto masculino de 2,200g, talla 48 cm, perímetro cefálico 30 cm, Apgar 4/8, Capurro 33.5 semanas y presencia de mielomeningocele en región lumbar de aproximadamente 5´4 cm y extremidades inferiores sin movilidad. El plan de cuidados de enfermería permitió integrar la atención al binomio madre-hijo, en la madre su evolución clínica fue favorable y el lactante egresó reactivo a estímulos externos, reflejos de succión y deglución presentes, tolerancia a la vía oral y cicatriz quirúrgica en la región lumbar (11).

Avagliano Laura, et al. Estados Unidos, 2018. La revisión titulada “Overview on neural tube defects: From development to physical characteristics” hace énfasis en la importancia de la ingesta de vitaminas durante el embarazo con respecto al resultado de los defectos del tubo neural, y posteriormente, se encuentra que el Consejo Médico del Reino Unido inició en 1991 un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que demuestra que la suplementación con 4 mg de ácido fólico por día resultó en una reducción de tres veces en el riesgo de recurrencia de los defectos del tubo neural. Junto con varios ensayos no aleatorizados, estos datos indican que la suplementación con ácido fólico durante el embarazo en un rango de dosis de ~ 0,4 a 5 mg/día previene los nacimientos con defectos del tubo neural (13).

Robén-López Raquel, et al. Cuba, 2016. La revisión “Caracterización clínico-epidemiológica de las malformaciones congénitas del sistema nervioso central, provincia Granma.” tuvo como objetivo principal caracterizar clínico y epidemiológicamente las malformaciones del sistema nervioso central. Para ello, realizaron un estudio descriptivo y retrospectivo en el centro provincial de Genética en Bayamo, Granma, Cuba en el período del 2009-2011. Encontraron que la hidrocefalia fue la malformación congénita del sistema nervioso central más frecuente con 41 casos (48.23%), 82 casos (96.47 %) se diagnosticaron entre las 14 a las 26 semanas, 55 casos (64.70%), se diagnosticaron en el grupo de edades comprendido entre 20 a 35 años de edad, en la hidrocefalia hubo una tendencia mayor al sexo masculino con 24 casos (28.23%) y en el sexo femenino 17 casos (20 %), se diagnosticaron prenatalmente por ecografía 39 casos (45,88 %) de hidrocefalia y en el estudio anatomopatológico se detectó en 41 casos (48,23%). Por todo ello, concluyeron que la hidrocefalia fue la malformación congénita del sistema nervioso central de mayor frecuencia, seguida de la anencefalia, con una discreta tendencia a la aparición en el sexo masculino, donde la edad gestacional al diagnóstico más frecuente estuvo entre las 14 y 26 semanas, y la edad materna entre 20 y 35 años, existiendo una alta correspondencia entre el diagnóstico positivo ecográfico y anatomopatológico (14).

Khenata Forci, et al. Marruecos, 2015. La revisión titulada “Incidence of neural tube defects and their risk factors within a cohort of Moroccan newborn infants.” es un estudio descriptivo que se realizó durante un período de 5 años y medio que incluyó todos los nacimientos en el Hospital Materno-infantil y de Salud Reproductiva “Les Orangers” de Rabat con notificación de casos de enfermedad del tubo neural (ETN), ya sean aislados o

combinados con otras anomalías. El análisis registró 43,923 nacimientos, incluidos 44 casos de defectos del tubo neural. Se encontró una tasa de incidencia de 1 por 1000 nacimientos, con predominio femenino; proporción de sexos = 0,8. Los defectos incluyeron anencefalia (50%), espina bífida (38,6%) y encefalocele (11,4%). Los factores de riesgo detectados durante este estudio incluyen consanguinidad (34%), consumo de fenogreco u otras plantas (36%), diabetes (4,5%) y medicación (2,2%). Se informó de antecedentes familiares de malformaciones en el 6,8% de los casos y entre hermanos en el 4,5% de los casos. La edad materna promedio fue $30,38 \pm 6,88$ y la edad gestacional promedio fue $36,80 \pm 5,11$. Se concluyó que las ETD requieren cuidados de alta intensidad y multidisciplinarios, lo que enfatiza la importancia, en nuestro contexto, de fortalecer y optimizar las estrategias de suplementación ácido fólico durante el período periconcepcional (15).

Workneh-Bitew Zebenay, et al. Etiopía, 2020. La revisión titulada “Magnitude and Associated Factors of Neural Tube Defects in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis” concluyó que los defectos del tubo neural (DTN) son un problema de salud pública desatendido y generalizado en Etiopía y que la espina bífida y la anencefalia son las formas más comunes de defectos del tubo neural. Se descubrió que la ingesta de ácido fólico durante el embarazo es el principal factor preventivo de los defectos del tubo neural en Etiopía. La asociación de los antecedentes familiares con la incidencia de estas anomalías afirmó los orígenes genéticos de DTN. El embarazo no planificado también supuso un riesgo de DTN. Por lo estudiado, se debe considerar la suplementación con ácido fólico periconcepcional para las mujeres durante la edad reproductiva, así como la fortificación de los alimentos con folatos, que también podría disminuir la prevalencia de estas malformaciones prevenibles. Los autores recomiendan que se debe considerar un sistema nacional de vigilancia de anomalías congénitas junto con estudios longitudinales prospectivos que evalúen el ácido fólico y las DTN para identificar todos los posibles factores asociados con las ETD (16).

Kondo Atsuo, et al. Japón, 2017. La revisión titulada “Neural tube defects: Risk factors and preventive measures” realizó una revisión sistemática de artículos extraídos de PubMed, del que se usaron 26. De ellos concluyen que se debe implementar la fortificación de los alimentos básicos con ácido fólico muy pronto, lo que eventualmente

reducirá no solo la mortalidad y morbilidad neonatal, sino también la carga económica sobre nuestro sistema de salud (17).

Armas - Gonzales Eilín, et al. Cuba, 2021. La investigación titulada “Relación del ácido fólico y los defectos del tubo neural en ratas Wistar” tuvo como objetivo corroborar la relación entre defectos del cierre del tubo neural en las crías de ratas Wistar y las dosis de ácido fólico administrada en las ratas Wistar gestadas, por lo que realizaron un estudio en donde observaron en total trece espina bífidas, once en el grupo control (26,19%) y dos (4,65%) en el grupo de ratas que recibió 200 µg de ácido fólico durante la gestación. Al realizar la comparación en el grupo control respecto a los grupos tratados, la variable masa corporal presentó significación estadística. Se observó que la presencia de espina bífida fue significativa en la hembra con respecto al macho demostrando la necesidad esencial de la ingestión de ácido fólico antes y durante la gestación en ratas Wistar y la asociación de espina bífida y sexo, el sexo femenino fue el predominante (18).

Acuña Juan, et al. Cuba, 2021. La revisión titulada “La prevención de los defectos del tubo neural con ácido fólico” concluyó que se debe de incrementar el nivel de conocimientos sobre el ácido fólico y su importancia en la prevención de defectos congénitos en el embarazo. El conocimiento permitirá incrementar el nivel de conocimientos sobre el ácido fólico, la prevención de defectos congénitos, aportará los fundamentos teóricos metodológicos de la intervención que pueden ser aplicables en intervenciones similares. Contribuirá a la satisfacción de necesidades de aprendizaje dentro de la población diana del programa materno infantil (19).

Quijada Beatriz, et al. Venezuela, 2022. La revisión titulada “Hallazgo de doble defecto del tubo neural. Reporte de un caso” realizó un estudio en el que se presentó un caso que fue el primero reportado en la literatura en Venezuela de defecto múltiple del cierre del tubo neural, con la coexistencia de encefalocele occipital y mielomeningocele toracolumbar, siendo de gran relevancia ya que permitió correlacionar los hallazgos prenatales y posnatales, además, resalta la importancia de la evaluación perinatal sistemática, para identificar anomalías congénitas susceptibles de diagnóstico ecográfico en el primer y segundo trimestre, con la finalidad de brindar una adecuada asesoría genética (20).

Nájera Hasel, et al. Guatemala, 2021. La revisión titulada “Defecto en el cierre del tubo neural: encefalocele nasofrontal” concluyó que los factores causales involucran las deficiencias nutricionales de AF y otros micronutrientes, predisposición genética y exposición a sustancias de riesgo que están en el ambiente. Por esto, el consumo de AF como mínimo 3 meses antes del embarazo previene algunas malformaciones congénitas (21).

Ortiz Gema, et al. Nicaragua, 2016. La investigación titulada “Frecuencia de malformaciones congénitas del sistema nervioso detectadas por Resonancia Magnética (RM) en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, de enero del 2014 a enero del 2016” tuvo como objetivo principal conocer la frecuencia de malformaciones congénitas del sistema nervioso detectadas por Resonancia Magnética (RM) en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, de enero del 2014 a enero del 2016, para el que llevaron a cabo un estudio descriptivo de corte transversal donde se revisaron 76 expedientes. Encontraron que los tipos específicos de malformaciones más frecuentemente detectados fueron hidrocefalia, esquizencefalia de labio abierto en 8, espina bífida, agenesia del cuerpo caloso, mielomeningocele lumbar e hipoplasia del vermis cerebeloso en 6 (7.9%). Este estudio no se observó diferencias significativas según sexo o grupo de edad con relación a los tipos de malformaciones del sistema nervioso diagnósticas por resonancia magnética. Concluyeron que la frecuencia de malformaciones según presencia de manifestaciones clínicas fue significativamente diferente entre los grupos. Las malformaciones de la inducción ventral, anomalías de la migración neuronal y anomalías de la fosa posterior y la hidrocefalia se presentaron en un 100% de los casos con manifestaciones clínicas. Mientras que 12.5% de los casos con anomalías de la estructura de la línea media y 28% de los casos con anomalías de la columna vertebral no se asociación a ningún tipo de manifestación clínica (22).

Rodríguez-Cano Ameyalli, et al. México, 2021. La investigación titulada “Importancia de la vitamina B12 y el folato en la salud perinatal” concluyó que un ambiente intrauterino óptimo es fundamental para el establecimiento de patrones epigenéticos embrionarios y de desarrollo fetal que son clave para la salud perinatal y la salud a largo plazo. Además, que el consumo y la suplementación de micronutrientes como folato y vit B12 durante el embarazo alteran el metabolismo de 1-C y pueden afectar las modificaciones de

metilación relacionada con un mayor riesgo de resultados perinatales negativos como DTN, entre otros (23).

Bravo-Gallego Luz, et al. Colombia, 2012. La revisión titulada “Factores asociados a anomalías congénitas en neonatos del Cauca” tuvo como objetivo determinar los factores de riesgo asociados a anomalías congénitas en neonatos del Cauca atendidos en tres instituciones. A través de un estudio observacional de casos y controles, se estudió a 87 recién nacidos con anomalías congénitas y 87 recién nacidos sanos (relación caso:control de 1:1), donde se analizó variables sociodemográficas, antecedentes del embarazo actual y de los previos, y exposiciones ambientales e infecciosas. En sus resultados encontraron 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 que se asocian a recién nacidos con malformaciones congénitas y que 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 (24).

Firouzeh Nili, et al. Irán, 2006. El estudio titulado “Risk factors for neural tube defects: a study at university-affiliated hospitals in Tehran” concluyó que la edad materna menor de 18 años (P = 0.02), los nacimientos en las estaciones de primavera y verano (P = 0.001), historial de no usar ácido fólico (P = 0.001), el sexo femenino del niño (P = 0.01), una cantidad de menos de 5 visitas prenatales (P = 0,001) y la pobreza (P = 0,02) fueron los factores de riesgo más significativos para el desarrollo de defectos del tubo neural en recién nacidos. El análisis de regresión logística de los factores de riesgo considerados confirmó estas correlaciones. Asimismo, el pobre consumo de ácido fólico tuvo la correlación estadística más significativa con estas malformaciones (25).

Torres-Hernández Daniela, et al. Colombia, 2018. La revisión titulada “Factores asociados al desarrollo de anomalías congénitas en la población neonatal atendida en un hospital de alta complejidad en Colombia: estudio de casos y controles” tuvo como objetivo principal de su estudio fue determinar los factores de riesgo asociados a anomalías congénitas en neonatos del Departamento del Cauca atendidos en un hospital de alta complejidad. Encontraron que las variables como la educación de la madre (OR: 2,40; IC95%: 1,23-4,68), la educación del padre (OR: 2,93; IC95%: 1,44-5,93), el antecedente de cesárea (OR: 3,3; IC95%: 1,76-6,42), la hemorragia en el primer trimestre

(OR: 6,15; IC95%: 1,32-28,63) y el antecedente de malformación en un embarazo previo (OR: 4,05; IC95%: 1,08-15,07), fueron las mayormente asociadas anomalías congénitas en los recién nacidos, incluidas las malformaciones del sistema nervioso central con un 13.79% (26).

Domínguez Alexi, et al. Cuba, 2018. La revisión titulada “Estudio comparativo sobre morbilidad y mortalidad por malformaciones congénitas del sistema nervioso central. Quinquenios 2003 - 2007 y 2010 - 2014. Santiago de Cuba” tuvo como objetivo comparar algunos aspectos relacionados con el comportamiento de la morbilidad y mortalidad de las malformaciones congénitas del sistema nervioso central en los periodos mencionados. Realizaron un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo con múltiples variables epidemiológicas y clínicas, encontrando que en los quinquenios 2003 – 2007 y 2010 – 2014, se diagnosticaron en el primero 163 casos de malformaciones congénitas del sistema nervioso central, reportándose una tasa de 2,8 por 1000 nacidos vivos; mientras que en segundo se reportaron 168 casos reportando la misma tasa, el municipio Santiago de Cuba en ambos quinquenios fue el que más casos reportó (72) para un 44% en el primero y (79) para un 47 % en el segundo, seguido por los municipios Songo la Maya y Palma Soriano respectivamente. Se concluyó que el diagnóstico de las malformaciones congénitas del sistema nervioso central mostró un comportamiento estable en los períodos que fueron estudiados, que la hidrocefalia fue la malformación que se reportó con mayor frecuencia; además que la incidencia de las malformaciones congénitas del sistema nervioso en la mortalidad fetal e infantil fue baja y se confirmó el impacto positivo del diagnóstico prenatal (27).

Sanabria Hernán, et al. Perú, 2010. La investigación titulada “Impacto de la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico en los defectos del tubo neural, en Lima, Perú” tuvo como objetivo determinar la tasa de incidencia global (TIG) de defectos del tubo neural y su reducción en el periodo posfortificación (2006-2010) de la harina de trigo con ácido fólico. Se demostró 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 a 8,7 por 10 000 RN, es decir, en un 37% (28).

González-Tipiana Ismael, et al. Perú, 2015. La revisión titulada “Prevalencia y riesgo de malformaciones congénitas en mujeres gestantes expuestas a plaguicidas en el Hospital

Regional de Ica, Perú” tuvo como objetivo determinar la prevalencia y asociación entre exposición a plaguicidas antes y durante el primer trimestre de la gestación y el riesgo de malformación congénita. Encontraron que los riesgos más elevados a malformaciones congénitas fueron la exposición por acudir a campos fumigados y el hecho de vivir cerca a campos fumigados, por lo que concluyeron que existe evidencia epidemiológica de la relación causal entre exposición a plaguicidas y malformaciones congénitas, dentro de las cuales, el riesgo de procrear hijos con malformaciones congénitas del sistema nerviosos central tuvo un OR 2,85 (IC 95% 1,46 – 5,54 p < 0,05) (29).

Concepción-Zavaleta Marcio, et al. Perú, 2016. La revisión titulada “Factores maternos asociados a malformaciones congénitas en recién nacidos de un Hospital de Trujillo, Perú” buscó identificar los factores maternos asociados a malformaciones congénitas en recién nacidos, por lo que analizaron la frecuencia de los factores asociados en grupos de casos y controles, así como la fuerza de asociación entre factores y malformaciones. Encontraron que los factores que mostraron fuerza de asociación estadísticamente significativa fue la edad de la madre adolescente-añosa (OR=1,69 IC95% 1.4-3.1) y la edad gestacional pretérmino (OR=4,5, IC95% 2.7-7.4). Concluyeron que existe asociación estadísticamente significativa entre las malformaciones congénitas, incluyendo los defectos del tubo neural, y la edad de las madres adolescentes o añosa, así como la edad gestacional pretérmino (30).

2.2 Bases teóricas

Malformaciones congénitas del sistema nervioso

Las malformaciones congénitas del sistema nervioso (SN) son afecciones muy graves que afectan, no solo el mismo SN, sino también la columna vertebral. (9) Afectan a diferentes niveles del cerebro y la médula espinal y surgen a partir de un desarrollo embrionario anormal del SN, reflejando alguna alteración de los procesos embrionarios de los mismos. (15) Las malformaciones congénitas del sistema nervioso que se presentan con mayor frecuencia son la espina bífida en un 50%, la anencefalia en un 40% y el encefalocele hasta en un 10% (31), siendo la anencefalia incompatible con la vida. (32) Estas 3 malformaciones congénitas del SN, presentan código de diagnóstico según la CIE-10: anencefalia (Q00), encefalocele (Q01) y espina bífida (Q05).

Dentro de las malformaciones congénitas del SN, se encuentran los defectos del tubo neural (DTN), que, comúnmente, se clasifican en DTN abiertos y cerrados. Sin embargo, se clasifican también por defectos que afecten las estructuras craneales, tales como anencefalia y encefalocele; y defectos que afecten estructuras espinales como la espina bífida, entre otros. (31)

1) Embriología:

El fracaso de la fusión en el extremo caudal del tubo neural produce anomalías en el extremo inferior de la columna vertebral, lo que puede implicar la exposición de las meninges o la exposición de las meninges y los tejidos neurales; las regiones lumbosacras son las más comúnmente afectadas. Los cambios anatómicos asociados incluyen hidrocefalia, forma anormal de la cabeza, disminución del diámetro biparietal o circunferencia de la cabeza, y malformación de Arnold-Chiari o Chiari tipo II (herniación del rombencéfalo). También se asocian comúnmente con espina bífida: talipes equinovarus y escoliosis; y se han descrito alteraciones esfinterianas y anomalías anorrectales con malformación urogenital. (9,33)

2) Epidemiología:

Son la segunda anomalía congénita mayor después de las malformaciones cardíacas, con una frecuencia que generalmente oscila entre 0,5 y 2 por cada 1000 embarazos, aunque en algunas regiones geográficas, por ejemplo, en el norte de China, se han reportado frecuencias de hasta 10 por 1000 nacimientos. En 2007, Oakley informó que aproximadamente 220.000 recién nacidos sufren malformaciones congénitas del sistema nervioso del tubo neural (DTN) cada año, la mayoría de los cuales ocurren en países en desarrollo principalmente debido a la desnutrición. En Japón, se estimó que en 2012 nacieron 580 recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso (nacidos vivos y nacidos muertos); 539 tenían espina bífida y 41 anencefalia (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR) 2012). (8,11,34)

La tasa mundial de neonatos con malformaciones congénitas del sistema nervioso es de 1 por cada 1.000 nacidos y se calcula que al año nacen más de 300.000 neonatos afectados con esta alteración. (31)

3) Defectos del tubo neural abiertos:

Los defectos abiertos se caracterizan por la protuberancia externa y / o exposición del tejido neural. Desde el punto de vista bioquímico, durante el embarazo, los defectos abiertos son detectables debido a las concentraciones elevadas de α -fetoproteína del líquido amniótico y acetilcolinesterasa del líquido amniótico. En sus manifestaciones clínicas, tienden a tener peores resultados neurológicos funcionales en los niños, en comparación con los defectos cerrados. (15)

La espina bífida es una malformación congénita del sistema nervioso ocasionada por una falla del cierre del tubo neural durante la embriogénesis, en el cual, el arco posterior de la columna vertebral se encuentra incompleto o ausente; el defecto contiene en su interior médula espinal, raíces nerviosas, meninges y líquido cefalorraquídeo, por lo que dependiendo de la altura en la que se localice y del tipo de afectación del tubo neural, el recién nacido presentará lesión motora y sensitiva de las extremidades inferiores. Es uno de los defectos congénitos más prevalentes en el mundo, afectando alrededor de 1 en 1.000 a 1.500 nacimientos. En Perú no hay estadísticas claras; sin embargo, se estima que al año nacen aproximadamente 400 infantes con esta patología. El mielomeningocele (MMC) es la forma más severa de la espina bífida, y se caracteriza por la herniación de la médula espinal y/o de los nervios a través del defecto óseo hacia un saco contenido de líquido céfalo-raquídeo. La espina bífida abierta es una patología con alto impacto sobre la calidad de vida de los pacientes, además de tener un elevado costo para los sistemas de salud y la familia del infante. (35)

La anencefalia es el fracaso de la fusión de la porción cefálica de los pliegues neuronales; ausencia de todos o parte del cerebro, cráneo y piel. (9) Se origina de la exencefalia, que es el defecto en el fallo del cierre de la porción craneal de la médula espinal. La exposición de los tejidos cerebro neuronales al ambiente intramaniótico degenera bruscamente su estructura y origina la anencefalia (13). Este DTN es de los más graves ya que es incompatible con la vida; la mayoría de pacientes son mortinatos y los que nacen con vida suelen fallecer durante los primeros días o en las primeras semanas de vida. Además, suelen asociarse con otras anomalías, en mayor frecuencia con las cardiopatías congénitas. (36)

La anencefalia resulta del defecto en la fusión de múltiples porciones de cierre del tubo neural en el proceso de neurulación durante la embriogénesis, entre los días 23-26 del embarazo, que da como resultado una malformación cerebral congénita caracterizada por la ausencia parcial o total del cerebro, el cráneo y, por consecuencia, el cuero cabelludo. (37)

El craneorraquisquisis es otro defecto del tubo neural que afecta tanto a la porción craneal como a la espinal del tubo neural. Es la expresión más severa de un DTN abierto en coexistencia con anencefalia, a menudo en la región cervico-torácica. Es una malformación congénita muy infrecuente, con una prevalencia aproximada de 0,1 casos por cada 10.000 nacidos vivos en casos de 20 semanas de gestación o más. (19,38)

4) Defectos del tubo neural cerrados:

Los defectos del tubo neural cerrados tienen una cubierta epitelial (espesor total o parcial de la piel) sin exposición del tejido neural. Desde la bioquímica en el embarazo, no se desvían de los niveles normales de α -fetoproteína o acetilcolinesterasa del líquido amniótico. (15,39)

El encefalocele es el fallo de la formación completa del cráneo; extrusión de tejido cerebral en saco membranoso. (40)

El meningocele significa el fallo de fusión de la porción caudal del tubo neural; meninges expuestas. (31)

La espina bífida oculta resulta del fallo de fusión de la porción caudal del tubo neural, usualmente de 3-5 vértebras contiguas; médula espinal o meninges, o ambos, expuestos a líquido amniótico. (24)

2.3 Definición de Conceptos Operacionales

Malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos: Lactante durante los primeros 28 días después del nacimiento con presencia de malformación congénita del SN y de las estructuras adyacentes relacionadas con los defectos del cierre del tubo neural durante el primer trimestre del embarazo, que ocurren generalmente entre los días 18-29 de la gestación. Las malformaciones ectodérmicas y mesodérmicas (que afectan

fundamentalmente al cráneo y las vértebras) pueden ocurrir como resultado de los defectos del cierre del tubo neural.

Ácido fólico: Un miembro de la familia de la vitamina B que estimula el sistema hematopoyético. Está presente en el hígado y riñón y se encuentra en hongos, espinaca, levadura, hojas verdes y gramíneas (POACEAE). El ácido fólico es utilizado en el tratamiento prevención de anemia megaloblástica y de las deficiencias de folato, sobre todo durante el embarazo.

Fármaco: Sustancia de molécula bioactiva que sirve para curar o prevenir una enfermedad, para reducir sus efectos sobre el organismo o para aliviar un dolor físico.

Lugar de procedencia: Lugar del que procede el paciente.

Edad: Cantidad de años transcurridos desde el nacimiento de una persona.

Historia reproductiva: Importante factor agregado en los estudios epidemiológicos de la salud femenina. El concepto incluye usualmente el número y época de las gestaciones y sus consecuencias, la incidencia de lactancia materna, y puede incluir la edad de la menarquia y de la menopausia, regularidad de la menstruación, fertilidad, problemas ginecológicos u obstétricos, o uso de contraceptivos.

Antecedente familiar de malformaciones congénitas: Registro de enfermedades y afecciones congénitas del SN que se han dado en su familia.

Tipo de parto: Proceso de dar a luz uno o más hijos. Este puede llevarse de manera natural, realizando la extracción del feto por el canal vaginal; o la cesárea, en el que se extrae el feto mediante histerotomía abdominal.

Controles Prenatales: Citas médicas previos al alumbramiento necesarios para evaluar el bienestar fetal durante el embarazo.

Tabaquismo: Consumo de tabaco utilizado en detrimento de la salud de una persona o de su función social; dependencia al tabaco.

Alcoholismo: Enfermedad primaria crónica progresiva caracterizada por el consumo descontrolado del alcohol y la preocupación por el consumo del mismo.

Sexo: Totalidad de las características de las estructuras reproductivas y sus funciones, fenotipo y genotipo, que diferencian al organismo masculino del femenino.

Edad gestacional neonatal: Número de semanas de tiempo de vida gestacional de un neonato de acuerdo al desarrollo de 5 parámetros fisiológicos y 2 neuronalógicos.

Peso para la Edad Gestacional: Parámetro de bienestar del recién nacido de acuerdo a su peso para la edad gestacional registrada.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Hipótesis

3.1.1 Hipótesis General

H1: Los factores epigenéticos, maternos y ambientales considerados están asociados significativamente a malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2016 – 2022.

H0: Los factores epigenéticos, maternos y ambientales considerados no están asociados significativamente a malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2016 – 2022.

3.1.2 Hipótesis Específicas

- ✓ El no consumo de ácido fólico en el embarazo está asociado significativamente a recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso.
- ✓ La exposición a fármacos en el embarazo está asociado significativamente a recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso.
- ✓ Los factores maternos considerados están asociados significativamente a recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso.
- ✓ Los factores ambientales considerados en el embarazo están asociados significativamente a recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso.
- ✓ El sexo del recién nacido está asociado significativamente a recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso.
- ✓ La edad gestacional neonatal está asociada significativamente a recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso.
- ✓ El peso para la edad gestacional está asociada significativamente a recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso.

3.2 Variables principales de la investigación

VARIABLE DEPENDIENTE:

- Malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Factores epigenéticos:

- Consumo de ácido fólico durante el embarazo
- Exposición a fármacos durante el embarazo:
 - Difenilhidantoína, Aminopterina y Carbamazepina

Factores maternos:

- Lugar de procedencia
- Edad materna
- Historia reproductiva materna
- Antecedentes familiares de malformaciones congénitas
- Tipo de parto
- Cantidad de Controles Prenatales

Factores ambientales:

- Tabaquismo
- Alcoholismo

Otros:

- Sexo del recién nacido
- Edad gestacional neonatal
- Peso para la Edad Gestacional

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipo y Diseño de Estudio

De acuerdo al enfoque, se realizará un estudio cuantitativo, observacional, analítico y retrospectivo, de tipo casos y controles.

Cuantitativo: porque recauda datos de la ficha de recolección y se procesan variables con resultados estadísticos entre las variables.

Observacional: dado que no se presenta intervención ni manipulación de variables, el estudio únicamente las observa.

Analítico: porque se estudiará la asociación entre 2 o más variables descritas.

Retrospectivo: debido a que se tomará datos de un evento de estudio que ya ha ocurrido.

4.2 Población y muestra

La población de estudio estará representada por aquellos pacientes recién nacidos con malformación congénita del sistema nervioso que hayan sido atendidos durante su parto en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Dos de Mayo durante enero del 2016 a diciembre del 2022.

Según los registros del Hospital Nacional Dos de Mayo, en el periodo 2016-2022, se estima, aproximadamente, 672 casos de recién nacidos con malformaciones congénitas en el periodo 2016 – 2022, es decir, entre 96 casos por año; de los cuales, 160 pertenecen a casos de recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso en el periodo descrito. La presente muestra, seleccionó de manera aleatoria a los neonatos de acuerdo al tamaño muestral, según los criterios de selección, cuyas historias clínicas se encuentran completas.

4.2.1 Tamaño muestral

Para esta población se realizó el cálculo del tamaño muestral para posterior comparación de dos grupos, los casos y controles. Se empleó la potencia estadística con el programa para análisis epidemiológico de datos: Sample Size, el que, con una potencia estadística de 0.86 y un nivel de confianza del 95%, nos calcula una muestra de 90 casos y 360 controles.

Diseño Casos y Controles	
P_2 : FRECUENCIA DE EXPOSICIÓN ENTRE LOS CONTROLES	0.32
OR : ODSS RATIO PREVISTO	2.1
NIVEL DE CONFIANZA	0.95
PODER ESTADÍSTICO	0.86
r : NÚMERO DE CONTROLES POR CASO	4
NÚMERO DE CASOS EN LA MUESTRA	90
NÚMERO DE CONTROLES EN LA MUESTRA	360
n : TAMAÑO MUESTRA TOTAL	450

Fuente: Díaz P., Fernández P., "Cálculo del tamaño muestral en estudios casos y controles", Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña. Cad Aten Primaria

Se contó entonces con 450 pacientes del servicio de Neonatología del Hospital Nacional Dos de Mayo, los cuales fueron divididos en dos grupos correspondientes a casos y controles. El grupo de 90 casos fue integrado por recién nacidos con alguna malformación congénita del sistema nervioso en el periodo 2016-2022. El segundo grupo fue de 360 controles, que fue integrado por recién nacidos sin alguna malformación congénita del sistema nervioso. En ambos grupos se comparó la exposición de los factores epigenéticos, maternos y ambientales descritos.

4.2.2 Tipo de muestreo

El tipo de muestreo que se usó fue de tipo probabilístico, aleatorio simple.

4.2.3 Criterios de selección de la muestra

4.2.3.1 Criterios de inclusión

- ✓ Pacientes recién nacidos atendidos en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo enero 2016 – diciembre 2022.
- ✓ Pacientes recién nacidos con alguna malformación congénita del sistema nervioso, independientemente del término o resultado del embarazo.
- ✓ Pacientes recién nacidos que no hayan recibido ningún tipo de control ginecológico u obstétrico durante toda su gestación.
- ✓ Pacientes recién nacidos que no hayan recibido ningún tipo de suplemento vitamínico (incluyendo ácido fólico) durante toda su gestación.
- ✓ Pacientes recién nacidos con antecedentes familiares de algún tipo de malformación congénita del sistema nervioso.

4.2.3.2 Criterios de exclusión

- ✓ Pacientes cuya historia clínica e informes operatorios se encuentren indebidamente llenados e incompletos.
- ✓ Pacientes recién nacidos de embarazos múltiples.
- ✓ Pacientes recién nacidos con complicaciones en el parto.
- ✓ Pacientes recién nacidos con sufrimiento fetal.
- ✓ Pacientes recién nacidos con cualquier otro tipo de enfermedad congénita.

4.3 Operacionalización de Variables

Variable		Tipo de Variable	Definición Conceptual	Definición Opracional	Valor	Instrumento
Malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos		Cualitativa	Lactante de 28 días con malformación congénita del sistema nervioso	Paciente lactante de 28 días con malformación congénita del sistema nervioso según historia clínica	1: Sí 2: No	Ficha de recolección de datos
Factores epigenéticos	Consumo de ácido fólico en el embarazo	Cualitativa	Gestante que consume este miembro de la vitamina B que estimula el sistema hematopoyético.	Gestante que consume ácido fólico según la historia clínica	1: No 2: Sí	Ficha de recolección de datos
	Exposición a fármacos en el embarazo	Cualitativa	Consumo de algún fármaco durante la gestación	Consumo de algún fármaco durante la gestación según historia clínica	1: Sí 2: No	Ficha de recolección de datos
Factores maternos	Lugar de procedencia	Cualitativa	Lugar del que procede el paciente	Lugar del que procede el paciente según historia clínica	1: Costa 2: Sierra 3: Selva	Ficha de recolección de datos
	Edad materna	Cuantitativa	Cantidad de años transcurridos desde el nacimiento de una persona	Cantidad de años de la madre transcurridos desde el nacimiento de una persona según historia clínica	1: ≥ 35 años 2: < 35 años	Ficha de recolección de datos
	Historia reproductiva materna	Cualitativa	Número y época de las gestaciones antes del recién nacido	Número y época de las gestaciones antes del recién nacido según historia clínica	1: ≥ 3 hijos antes del recién nacido	Ficha de recolección de datos

					2: < 3 hijos antes del recién nacido	
	Antecedentes familiares de malformaciones congénitas	Cualitativa	Registro de malformaciones congénitas del sistema nervioso que se han dado en su familia	Registro de malformaciones congénitas del sistema nervioso que se han dado en su familia según historia clínica	1: Sí 2: No	Ficha de recolección de datos
	Tipo de parto	Cualitativa	Proceso de dar a luz uno o más hijos.	Registro de tipo de parto del recién nacido	1: Parto vaginal 2: Cesárea	Ficha de recolección de datos
	Controles Prenatales	Cualitativa	Citas médicas previos al alumbramiento necesarios para evaluar el bienestar fetal durante el embarazo	Número de controles prenatales a los que la madre gestante asistió.	1: Inadecuado (<6) 2: Adecuado (>=6)	Ficha de recolección de datos
Factores ambientales	Tabaquismo	Cualitativa	Consumo de tabaco que produce dependencia a él	Dependencia al tabaco según historia clínica	1: Sí 2: No	Ficha de recolección de datos
	Alcoholismo	Cualitativa	Enfermedad primaria crónica del consumo descontrolado del alcohol	Enfermedad primaria crónica del consumo descontrolado del alcohol según historia clínica	1: Sí 2: No	Ficha de recolección de datos
Otros	Sexo del recién nacido	Cualitativa	Totalidad de las características de las estructuras reproductivas y sus funciones, fenotipo y genotipo, que diferencian	Totalidad de las características de las estructuras reproductivas y sus funciones, fenotipo y genotipo, que diferencian al	1: Femenino 2: Masculino	Ficha de recolección de datos

			al organismo masculino del femenino.	organismo masculino del femenino.		
	Edad gestacional neonatal	Cualitativa	Número de semanas de tiempo de vida gestacional de un neonato de acuerdo al desarrollo	Número de semanas de tiempo de vida gestacional de un neonato de acuerdo al desarrollo de los parámetros del Test de Capurro	1: Pretérmino 2: A término	Ficha de recolección de datos
	Peso para la Edad Gestacional	Cualitativa	Parámetro de bienestar del recién nacido de acuerdo a su peso para la edad gestacional descrita.	Registro de peso para edad gestacional en historias clínicas	1: Pequeño Edad Gestacional 2: Adecuado Edad Gestacional 3: Grande Edad Gestacional	Ficha de recolección de datos

4.4 Técnicas e instrumento de recolección de datos

Para la elaboración del presente trabajo, se utilizó una ficha de recolección de datos previamente elaborada, la que recopiló la información necesaria de registros médicos, incluidas las actas de defunción, según los objetivos descritos sobre las malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos (Anexo 09).

4.5 Recolección de Datos

Se solicitó autorización al Comité de Ética en Investigación Biomédica del Hospital Nacional Dos de Mayo, el mismo que autorizó la realización del estudio en su nosocomio, mediante el documento N° 58-2023-DG-HNDM. Se contó con el apoyo de especialistas del Servicio de Neonatología y Servicio de Obstetricia y con recursos económicos suficientes para desarrollar el presente estudio. Se accedió a los archivos de historias clínicas para la recolección de datos.

La ficha de recolección de datos fue instrumento de recopilación de información necesaria para el estudio. La ficha incluyó datos sociodemográficos, como la edad gestacional y el sexo del recién nacido; así mismo, se buscó los diagnósticos confirmatorios en la historia clínica, los cuales también fueron incluidos en la misma. Los datos recolectados fueron exportados al programa de Excel y posteriormente al programa STATA v.17.

4.6 Técnicas para el procesamiento de la información

Los datos obtenidos de la ficha de recolección de datos fueron tabulados primeramente en el programa de Microsoft Excel, para después ser analizados en el programa STATA v.17, de donde se realizaron los gráficos y tablas correspondientes. Se identificó las frecuencias y prevalencias, así como medidas de tendencia central para el análisis univariado. Se utilizaron las pruebas exactas de Chi cuadrado o Fisher para el análisis bivariado, tomando un valor p significativo $p < 0.05$ llevándose a cabo a través de técnicas de regresión logística. Se realizó la evaluación estadística, mediante las técnicas de regresión logística y pruebas de significancia, de las que se obtuvo el valor del Odds ratio (OR) crudo y ajustado en un análisis bivariado y multivariado, el cual también fue analizado en el programa STATA v.17; se evaluó la asociación significativa y su intervalo de confianza al 95%.

4.7 Aspectos éticos

Para la realización del presente trabajo de investigación se utilizó historias clínicas y registros médicos, respetando los datos de los pacientes y manteniendo el anonimato y confidencialidad de los mismos. La ficha de recolección de datos fue completada de forma anónima y únicamente por el investigador principal, por lo que no fue necesario un consentimiento informado. Se solicitó el permiso institucional al área de investigación del Hospital Nacional Dos de Mayo, además, se solicitó la evaluación por el Comité de Ética en Investigación.

Se dió práctica a los principios éticos fundamentales y universalmente reconocidos del Informe Belmont: no maleficencia, justicia, autonomía y beneficencia. Así también, se aplicó las premisas y principios éticos para la investigación médica en seres humanos dados en la Declaración de Helsinki.

Este trabajo fue realizado durante el IX curso de Titulación por Tesis, fue revisado y aprobado por la Facultad de Medicina Humana.

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Resultados

Se trabajó con un total de 450 pacientes recién nacidos. De los casos, la malformación congénita del sistema nervioso más frecuente fue la espina bífida, representando el 35.5% (n=32) de ellas, seguida de la anencefalia que fue el 11.1% (n=10) y el encefalocele con un porcentaje de 8.8% (n=8) (Gráfico 1).

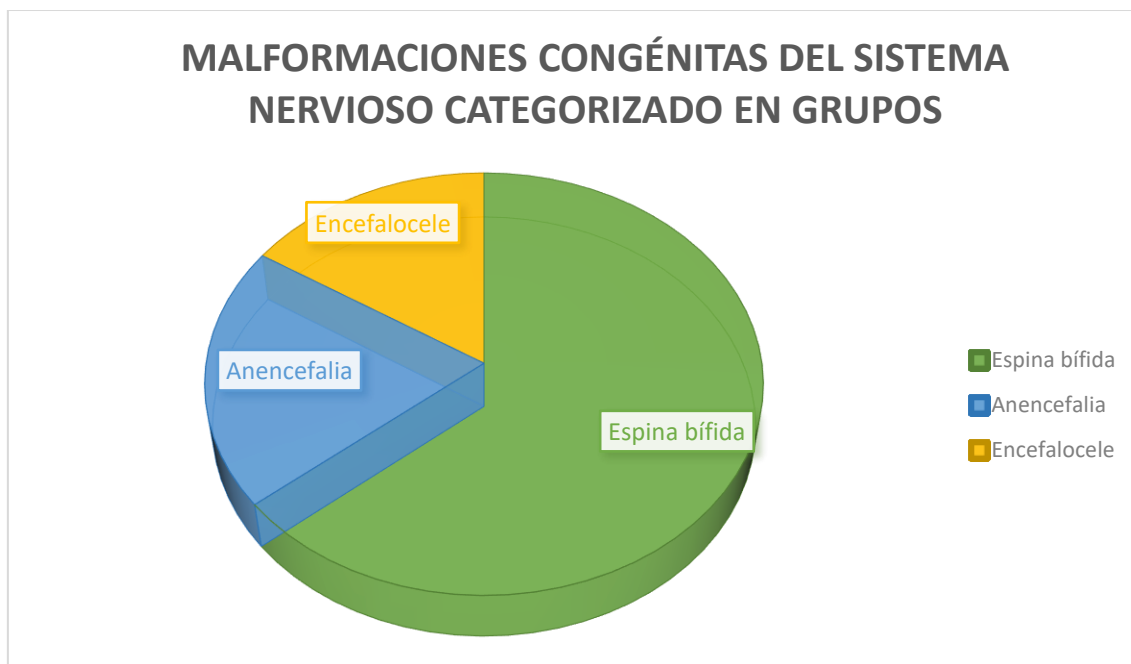


Gráfico 1: Malformaciones congénitas del sistema nervioso categorizado en grupos

Con respecto a los casos, 90 de ellos presentaron malformación congénita, de los cuales la media de la edad materna fue 29.95 años y el 20% tuvo igual o mayor edad de 35 años. La procedencia que predominó fue la costa (71.1%). La madres que tuvieron igual o más de 3 hijos fueron el 13.3% y las que tenían menos de 3 hijos el 86.67%. En los casos, la gran mayoría de madres no consumió ácido fólico (76.6%) y solo el 2.2% se vio expuesta a algún fármaco durante el embarazo. Solo el 7.7% de casos tuvo antecedente familiar de malformación congénita. El tipo de parto con mayor frecuencia fue la cesárea. La mayoría de los casos tuvieron una cantidad de controles prenatales inadecuado (71.1%). El 15.56% de los casos consumió tabaco durante el embarazo y el 17.7% consumió alcohol durante el embarazo. El sexo del recién nacido que tuvo leve predominancia en los casos fue el masculino (54.4%), así como la edad gestacional neonatal por el Test de Capurro que predominó fue de 38 semanas significando el 81.1%; los pretérminos fueron

18.8%, de los cuales el 3.3% fue muy prematuro y el 1.1% fue prematuro extremo. El 31.1% fueron pequeños para la edad gestacional. (Tabla 1).

Tabla 1: Características generales de una muestra de madres y del recién nacido.

	Control (n=360) n (%)	Caso (n=90) n (%)
<i>FACTORES EPIGENÉTICOS</i>		
Consumo ácido fólico durante el embarazo		
No	5 (1.38)	69 (76.67)
Sí	355 (98.62)	21 (23.33)
Exposición a fármacos durante el embarazo		
Sí	0 (0)	2 (2.22)
No	360 (100.00)	88 (97.78)
<i>FACTORES MATERNOS</i>		
Lugar de Procedencia		
Costa	279 (77.50)	64 (71.11)
Sierra	66 (18.33)	22 (24.44)
Selva	15 (4.17)	4 (4.44)
Edad materna	29.73(6.18) *	29.95 (6.03) *
Edad materna categorizada		
> o = 35	69 (19.17)	18 (20.00)
< 35	291 (80.83)	72 (80.00)
Historia reproductiva materna		
> o = 3	39 (10.83)	12 (13.33)
< 3	321 (89.17)	78 (86.67)
Antecedente familiar de malformación congénita		
Sí	9 (2.50)	7 (7.78)
No	351 (97.50)	83 (92.22)
Tipo de parto		
Parto vaginal	114 (31.67)	28 (31.11)
Cesárea	246 (68.33)	62 (68.89)
Controles prenatales		
Inadecuado (< 6)	32 (8.89)	26 (28.89)
Adecuado (> o = 6)	328 (91.11)	64 (71.11)
<i>FACTORES AMBIENTALES</i>		
Tabaquismo durante la gestación		
Sí	7 (1.94)	14 (15.56)
No	353 (98.06)	76 (84.44)
Alcoholismo durante la gestación		
Sí	8 (2.22)	16 (17.78)
No	352 (97.78)	74 (82.22)

OTROS

Sexo recién nacido		
Femenino	200 (55.56)	41 (45.56)
Masculino	160 (44.44)	49 (54.44)
Edad gestacional neonatal (semanas)	39 (38-40)**	38 (37-39)**
Edad gestacional categorizada 1		
Pretérmino	4 (1.11)	17 (18.89)
A término	356 (98.89)	73 (81.11)
Edad gestacional categorizada 2		
Prematuro extremo (< 28)	0(0)	1 (1.11)
Muy prematuro (32 - 28)	1 (0.28)	3 (3.33)
Prematuro moderado (32 - 37)	3 (0.83)	13 (14.44)
A término	356 (98.89)	73 (81.11)
Peso para la Edad Gestacional		
Pequeño Edad Gestacional	24 (6.67)	28 (31.11)
Adecuado Edad Gestacional	304 (84.44)	58 (64.44)
Grande Edad Gestacional	32 (8.89)	4 (4.44)

*Media e intervalo de confianza

**Mediana y rango intercuartilico

Fuente: Elaboración propia

En el análisis bivariado de las características asociadas a la malformaciones congénitas del sistema nervioso, se observó que el 93.3% de las gestantes que no consumieron ácido fólico tuvieron recién nacidos con malformación congénita en el sistema nervioso, mientras que el 5.5% de las gestantes que sí consumieron ácido fólico presentaron malformación congénita del sistema nervioso en su recién nacido. (93.3 vs 5.58; $p < 0.001$). El 100% de las gestantes que estuvieron expuestas a algún fármaco durante el embarazo tuvieron un producto de la gesta con malformación congénita del sistema nervioso; así, el 19.6% de las pacientes que no estuvieron expuestas a algún fármaco en la gestación demostraron tener malformación congénita del sistema nervioso en su recién nacido (100 vs 19.64; $p = 0.040$). Las pacientes con recién nacido con malformación congénita del sistema nervioso que tuvieron antecedentes familiares de malformación congénita representaron el 43.7%, y el 19.1% de las que no tuvieron antecedentes familiares de malformación congénita mostraron tener alguna de la misma en su recién nacido (43.75 vs 19.12; $p = 0.024$). De las gestantes con una cantidad de controles prenatales inadecuados (<6) fueron 44.8% las que presentaron malformación congénita del sistema nervioso en su recién nacido; así, las que tuvieron una cantidad de controles prenatales adecuados y presentaron una malformación congénita del sistema nervioso fue de 16.3% (44.83 vs 16.33; $p < 0.001$).

Dentro de los factores ambientales, se encontró que, de las pacientes que fumaron durante el embarazo, el 66.6% tuvieron recién nacidos con malformación congénita del sistema nervioso; y el 17.7% de las gestantes que no fumaron, mostraron tener malformación congénita del sistema nervioso en su recién nacido (66.67 vs 17.72; $p < 0.001$). El 66.6% de las pacientes que consumieron alcohol en el embarazo obtuvieron un recién nacido con malformación congénita del sistema nervioso, mientras que de las gestantes que no consumieron alcohol, el 17.3% tuvieron malformación congénita del sistema nervioso (66.67 vs 17.37; $p < 0.001$). Con respecto a los recién nacidos, el Test de Capurro permitió identificar que los pretérminos con malformación congénita del sistema nervioso significaron el 80.9% y los que nacieron a término con malformación congénita del sistema nervioso fueron el 17% (80.95 vs 17.02; $p < 0.001$). Los recién nacidos pequeños para la edad gestacional significaron el 53.8% de pacientes con malformación congénita del sistema nervioso, y el 11.1% de los grandes para la edad gestacional tuvieron malformación congénita del sistema nervioso (53.85 vs 11.11; $p < 0.001$) (Tabla 2).

Tabla 2. Análisis bivariado de los factores asociadas a la malformación congénita en una muestra de recién nacidos pacientes.

Características	Malformación congénita del sistema nervioso		Valor p
	Control (n = 360) n (%)	Caso (n = 90) n (%)	
FACTORES EPIGENÉTICOS			
Consumo ácido fólico durante el embarazo			
No	5 (6.7)	69 (93.3)	<0.001*
Sí	355 (94.42)	21 (5.58)	
Consumo farmacológico durante el embarazo			
Sí	0 (0)	2 (100.00)	0.040**
No	360 (80.36)	88 (19.64)	
FACTORES MATERNOS			
Lugar de Procedencia			
Costa	279 (81.34)	64 (18.66)	0.379*
Sierra	66 (75.00)	22 (25.00)	
Selva	15 (78.95)	4 (21.05)	
Edad materna categorizada			
> o = 35	69 (79.31)	18 (20.69)	0.858*
< 35	291 (80.17)	72 (19.83)	
Historia reproductiva materna			
> o = 3	39 (76.47)	12 (23.53)	0.503 *
< 3	321 (80.45)	78 (19.55)	

Antecedente familiar malformación congénita			
Sí	9 (56.25)	7 (43.75)	0.024**
No	351 (80.88)	83 (19.12)	
Tipo de parto			
Parto vaginal	114 (80.28)	28 (19.72)	0.919*
Cesárea	246 (79.87)	62 (20.13)	
Controles prenatales			
Inadecuado (< 6)	32 (55.17)	26 (44.83)	<0.001*
Adecuado (> o = 6)	328 (83.67)	64 (16.33)	
FACTORES AMBIENTALES			
Tabaquismo durante el embarazo			
Sí	7 (33.33)	14 (66.67)	<0.001**
No	353 (82.28)	76 (17.72)	
Alcoholismo durante el embarazo			
Sí	8 (33.33)	16 (66.67)	<0.001**
No	352 (82.63)	74 (17.37)	
OTROS			
Sexo recién nacido			
Femenino	200 (82.99)	41 (17.01)	0.089*
Masculino	160 (76.56)	49 (23.44)	
Edad gestacional neonatal categorizada 1			
Pretérmino	4 (19.05)	17 (80.95)	<0.001**
A término	356 (82.98)	73 (17.02)	
Edad gestacional categorizada 2			
Prematuro extremo (< 28)	0(0)	1 (100)	<0.001**
Muy prematuro (32 - 28)	1 (25.00)	3 (75.00)	
Prematuro moderado (832-37)	3 (18.75)	13 (81.25)	
A término	356 (82.98)	73 (17.02)	
Peso para la Edad Gestacional			
Pequeño Edad Gestacional	24 (46.15)	28 (53.85)	<0.001*
Adecuado Edad Gestacional	304 (83.98)	58 (16.02)	
Grande Edad Gestacional	32 (88.89)	4 (11.11)	

* Realizado con la prueba exacta de independencia de Chi cuadrado, valor p significativo $p < 0.05$

** Realizado con la prueba exacta de Fisher, valor p significativo $p < 0.05$

Fuente: Elaboración propia

Para el primer análisis, en la regresión simple, se encontró que las gestantes que no consumieron ácido fólico tuvieron 12 veces más posibilidades de presentar malformación congénita del sistema nervioso en su recién nacido (OR=1.12; IC95%: 1.09 – 1.23), en comparación con las gestantes que sí consumieron ácido fólico. Las gestantes con antecedentes familiares de malformación congénita tuvieron 228 veces más posibilidades de presentar malformación congénita del sistema nervioso en su recién nacido (OR=3.28;

IC95%: 1.19 – 9.08), en comparación con las gestantes que no tuvieron los mismos antecedentes familiares. Las gestantes con cantidad de controles prenatales inadecuados tuvieron 316 veces más posibilidad de presentar malformación congénita del sistema nervioso en su recién nacido (OR=4.16; IC95%: 2.32 – 7.45), en comparación con las gestantes que tuvieron una cantidad de controles prenatales adecuados.

De los factores ambientales estudiados, las pacientes que fumaron durante su gestación, tuvieron 828 veces más posibilidad de presentar malformación congénita del sistema nervioso en el recién nacido (OR=9.28; IC95%: 3.62 – 23.79), en comparación con las gestantes no fumadoras. Las pacientes que consumieron alcohol durante la gestación tuvieron 851 veces más posibilidades de presentar malformación congénita del sistema nervioso en el recién nacido (OR=9.51; IC95%: 3.92 – 23,04), en comparación con las gestantes que no consumieron alcohol. Los recién nacidos pretérmino tuvieron 172 veces más posibilidad de presentar malformación congénita del sistema nervioso (OR=2.72; IC95%: 1.77 – 6.39), comparado con los recién nacidos a término. Los recién nacidos que fueron pequeños para la edad gestacional tuvieron 511 veces más posibilidad de presentar malformación congénita del sistema nervioso (OR=6.11; IC95%: 3.31 – 11.29), en comparación con los recién nacidos adecuados para la edad gestacional. (Tabla 3).

Posterior a ello, en la regresión múltiple, se conservó la asociación observada en términos de dirección y magnitud. Se encontró que las gestantes que no consumieron ácido fólico tuvieron 9 veces más posibilidades de presentar malformación congénita del sistema nervioso en el recién nacido (OR=1.09; IC95%: 1.05 – 1.19), en comparación con las gestantes que sí consumieron ácido fólico. Las gestantes con una cantidad de controles prenatales inadecuados tuvieron 194 veces más posibilidad de presentar malformación congénita del sistema nervioso en el recién nacido (OR=2.94; IC95%: 1.11 – 7.75), en comparación con las gestantes con una cantidad de controles prenatales adecuados. Las pacientes que fumaron durante la gestación tuvieron 839 veces más posibilidades de presentar malformación congénita del sistema nervioso en sus recién nacidos (OR=9.39; IC95%: 2.08 – 10.28) que las gestantes no fumadoras. Los recién nacidos pretérmino tuvieron 614 veces más posibilidades de presentar malformación congénita del sistema nervioso (OR=7.14; IC95%: 1.08 – 10.91), en comparación con los recién nacidos a término. Todo ello, ajustado por las otras covariables de sexo del recién nacido, edad materna categorizada, lugar de procedencia, número de hijos, antecedente familiar de

malformación congénita, tipo de parto, cantidad de controles prenatales, tabaquismo durante la gestación, alcoholismo durante la gestación, edad gestacional neonatal por Test de Capurro categorizada 1 y el peso para la edad gestacional (Tabla 3).

Tabla 3. Modelo de regresión de Poisson crudo y ajustado para evaluar la asociación entre los factores y la malformación congénita en una muestra de pacientes.

Características	Análisis Crudo			Análisis ajustado*		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
<i>FACTORES EPIGENÉTICOS</i>						
Consumo ácido fólico						
No	1.12	1.09 – 1.23	0.043	1.09	1.05 - 1.19	0.034
Sí	Ref			Ref		
<i>FACTORES MATERNOS</i>						
Lugar de Procedencia						
Costa	Ref			Ref		
Sierra	1.45	0.83 – 2.52	0.186	2.177	0.91 - 5.17	0.078
Selva	1.16	0.37 – 3.61	0.795	0.938	0.11 - 7.73	0.953
Edad materna categorizada						
> o = 35	0.66	0.42-1.06	0.090	0.443	0.13 - 1.45	0.179
< 35	Ref			Ref		
Historia reproductiva materna						
> o = 3	1.26	0.63-2.53	0.504	1.195	0.29-4.78	0.800
< 3	Ref			Ref		
Antecedente familiar malformación congénita						
Sí	3.28	1.19-9.08	0.022	2.447	0.45-13.06	0.29
No	Ref			Ref		
Tipo de parto						
Parto vaginal	Ref			Ref		
Cesárea	1.03	0.62-1.68	0.919	0.947	0.42-2.09	0.894
Cantidad de controles prenatales						
Inadecuado	4.16	2.32-7.45	<0.001	2.94	1.11-7.75	0.029
Adecuado	Ref			Ref		
<i>FACTORES AMBIENTALES</i>						
Tabaquismo durante el embarazo						
Sí	9.28	3.62-23.79	<0.001	9.39	2.08-10.28	0.004
No	Ref			Ref		
Alcoholismo durante el embarazo						
Sí	9.51	3.92-23.04	<0.001	2.21	0.28-17.19	0.448
No	Ref			Ref		
<i>OTROS</i>						
Sexo recién nacido						
Femenino	0.66	0.42- 1.06	0.090	0.878	0.40 - 1.88	0.740
Masculino	Ref			Ref		
Edad gestacional neonatal categorizada 1						
Pretérmino	2.72	1.77-6.39	<0.001	7.14	1.08-10.91	0.040
A término	Ref			Ref		

Peso para la Edad Gestacional

Pequeño Edad Gestacional	6.11	3.31-11.29	<0.001	1.03	0.30-3.31	0.995
Adecuado Edad Gestacional	Ref			Ref		
Grande Edad Gestacional	0.65	0. 22-1.92	0.441	0.178	0.03-1.09	0.063

*Ajustado por todas las variables sexo del recién nacido, edad materna categorizada, lugar de procedencia, número de hijos, antecedentes familiares de malformación congénita, tipo de parto, cantidad de controles prenatales, tabaquismo durante el embarazo, alcoholismo durante el embarazo, sexo del recién nacido, edad gestacional neonatal categorizada 1 y el peso para la edad gestacional.

** Valor p significativo <0.05

OR: Odds Ratio. IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

Fuente: elaboración propia

5.2 Discusión de resultados

Las malformaciones congénitas del sistema nervioso son patologías relativamente comunes que se presentan por un fallo en el cierre del tubo neural durante la etapa embrionaria, aproximadamente entre la tercera y cuarta semana de gestación. La alteración que resulte puede afectar otras estructuras tales como vértebras, la médula espinal, el cráneo y el encéfalo. Estas malformaciones significan un constante problema de salud pública por la cantidad de condiciones vitalicias que van a impactar tanto en la vida de los afectados como en los familiares de los mismos, por lo que esta investigación pretende indagar los principales factores epigenéticos, maternos y ambientales para el desarrollo de malformaciones congénitas del sistema nervioso. Para ellos discutimos las variables estudiadas.

En el Hospital Nacional Dos de Mayo, se obtuvo para este estudio, en el periodo de tiempo de enero del 2016 a diciembre del 2022, una muestra de 450 pacientes, de los cuales 90 de ellos representaron los casos, presentando alguna malformación congénita del sistema nervioso; y 350 pacientes representaron los casos, habiendo sido todos seleccionados de manera aleatoria.

De los casos, se encontró que la malformación congénita más común fue la espina bífida, representando el 35.5% (n=32) de ellos, seguida de la anencefalia que fue el 11.1% (n=10) y el encafolocele con un porcentaje de 8.8% (n=8). Estas 3 patologías que representaron la mayoría de los casos, coinciden en ser defectos del tubo neural, que son justamente, los diagnósticos más estudiados con respecto a las malformaciones congénitas del sistema

nervioso en el mundo, y que pueden ser diagnosticados por valores alterados en la alfa feto proteína y confirmados por estudios de ultrasonografía. Así, nuestros resultados concuerdan con hallazgos del estudio observacional descriptivo realizado por Isabel Figueroa et al. en Cuba, donde reportaron que la mayoría de las malformaciones congénitas del sistema nervioso, fueron fundamentalmente la espina bífida y la anencefalia (41). Otros estudios, como el de Vázquez Martínez realizado en Cuba (42) y el de Erick Seijas realizado en Perú (43), obtuvieron resultados semejantes a los mencionados. El resto de casos fueron patologías menos comunes, tales como malformaciones del cuerpo caloso, quistes cerebrales congénitos, displasia de la médula espinal, entre otros.

Dentro de los factores epigenéticos estudiados, el consumo de ácido fólico en gestantes significó un factor de gran importancia sobre los recién nacidos, demostrando ser un factor protector para el desarrollo de malformaciones congénitas del sistema nervioso, encontrándose que el 93.3% de las pacientes que no lo consumieron tuvieron un producto de la gesta con alguna malformación congénita del sistema nervioso. Este importante hallazgo está sustentado en diferentes artículos y estudios reportados a lo largo de los años, los que describen que existen muchas reacciones en la formación y cierre del tubo neural que son dependientes del folato y ayudan en el crecimiento y proliferación celular del mismo (8).

Destacaremos que el ácido fólico es una vitamina hidrosoluble que se encuentra naturalmente en algunas bacterias de la flora intestinal y en ciertos alimentos. Sus principales efectos, y los más conocidos, son actuar como cofactores de enzimas esenciales para la síntesis de ácidos nucleicos, y ser necesarios en el ciclo de metilación de los aminoácidos. Estas dos funciones son de gran importancia en el embarazo, por el alto requerimiento de síntesis de ADN, ARN y proteínas durante la embriogénesis, así como la velocidad de crecimiento y desarrollo del feto en los primeros meses de la gestación (44), por lo que el déficit del mismo muy probablemente tendría gran repercusión con respecto al fallo de cierre del tubo neural dando como consecuencia las malformaciones congénitas del sistema nervioso. De las evidencias más convincentes, tenemos al estudio de Felipe Hernández y Grecia Martínez realizado en Cuba, una revisión bibliográfica que incluyó 37 plataformas de búsqueda bibliográfica actualizada,

donde se concluye que el ácido fólico en el embarazo contribuye a preservar una embriogénesis normal, permitiendo el correcto desarrollo fetal (45).

Se consideró relevante estudiar la exposición a fármacos en el embarazo, debido a que es de conocimiento que el consumo de difenilhidantoína, aminopterina y carbamazepina, interfieren o agotan los niveles de ácido fólico en el organismo (8). De esta manera, se halló en este estudio, que el 100% de las pacientes con ingesta farmacológica en el embarazo (n=2), tuvieron un recién nacido con malformación congénita del sistema nervioso, siendo la carbamazepina el fármaco al que fueron expuestas ambas pacientes. Estos resultados van acorde a los hallazgos obtenidos en el metaanálisis realizado por M Gilboa en una población estadounidense, en donde se sustenta que este antiepiléptico fue la causa de las malformaciones congénitas del sistema nervioso en los recién nacidos de su población estudiada (46).

En cuanto a los factores maternos, la media de la edad de las gestantes fue de 29.95 años, de las cuales, el 20% tuvo por lo menos 35 años. Sin embargo, al realizar el análisis bivariado, no se encontró asociación significativa. Esto en contraposición a resultados de estudios anteriores, como la investigación peruana de Seijas Byrne, donde se reportó que las gestantes añosas tuvieron 2.36 mayor probabilidad de tener recién nacidos con anencefalia (43); así como en el metaanálisis de Vieira et al. quienes concluyeron que las madres de 40 años o más, tuvieron mayor riesgo de presentar descendencia con algún defecto del tubo neural (47).

Con respecto a los antecedentes familiares de malformación congénita, se observó que tuvo una asociación significativa con nuestra variable principal ($p=0.024$), habiendo 228 veces más posibilidades de presentar malformación congénita del sistema nervioso en los familiares de un individuo afectado ($OR=3,28$; $IC95\%: 1,19 - 9,08$). Al analizar estos datos, concuerdan con los hallazgos del estudio de Flores Sandi en Costa Rica, en el que reporta que el riesgo de presentar un recién nacido con defecto del tubo neural (DTN) cuando hay un familiar afectado, es de 3.2% si el afectado es un hermano, 0.5% si es un pariente de segundo grado y 0.17% si es de tercer grado. Así, también sustentó que el riesgo de DTN aumenta a 10% si el feto ya presenta 2 hermanos afectados ((8). La investigación de Basma Sadik et al., que se llevó a cabo en Sudan, encontró que la consanguinidad también significa un factor de riesgo para malformaciones del tubo

neural, describiendo que respresenta del 20 al 50% de los matrimonios en ciertas partes de África, Medio Oriente y Asia, siendo notablemente alta en DTN abiertos en familias palestinas (48). Vázquez Martínez encontró en su estudio que uno de cada cinco casos de malformaciones congénitas tenía antecedentes familiares de malformaciones, por lo que lo consideró como un factor de riesgo con gran relevancia en la aparición de las malformaciones congénitas (49).

La cantidad de controles prenatales se vio asoaciada a las malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos ($p < 0.001$), resultados que coinciden con los del estudio de Mariela S. Pawluk et al. en Argentina, quienes obtuvieron como resultado que los defectos del tubo neural mostraron un riesgo mayor en el nivel socioeconómico más bajo ($OR=1,38$), el que tuvo relación con una cantidad de controles prenatales insuficientes (54). En Irán, los investigadores Firouzeh Nili y Mohammad Jahangiri, encontraron que las madres que presentaron de 5 a menos controles prenatales tuvieron 5.04 veces la probabilidad de presentar un defecto del tubo neural en su recién nacido ($OR=5.04$; $IC95\%$ 3,7-12,73; $p=0.01$), resultados que también están en línea con los de esta investigación (25).

De los factores ambientales, se encontró que el 15% de los casos consumió tabaco durante la gestación, asociándose esta variable de manera significativa con las malformaciones congénitas del sistema nervioso en los recién nacidos ($p < 0.001$), registrando que estas pacientes tuvieron 828 veces mayor posibilidad de presentar a su recién nacido afectado de alguna malformación congénita del sistema nervioso ($OR=9,28$; $IC95\%$: 3,62 – 23,79). El metaanálisis de Meng X y sus colaboradores, notifica que la exposición al tabaco durante el embarazo significa un mayor riesgo de tener un recién nacido con defecto del tubo neural, aún si la exposición fuese al tabaquismo pasivo, por lo que la reducción del mismo se reflejaría en la disminución de la incidencia de estas patologías (50).

En lo que concierne al alcoholismo durante el embarazo, los resultados de este estudio están en línea con lo reportado en la investigación de María Favier y colaboradores, quienes concluyeron que el consumo de alcohol en la gestante tiene asociación con las malformaciones congénitas, en especial las cardiovasculares y del sistema nervioso, esto por mecanismos que provocan el mismo agente, como son la muerte y reducción de la proliferación celular, alteraciones de migración, pérdida de adhesión, alteraciones en la

diferenciación y disregulación de genes (51). Además, se evidenció en el estudio de Valdés Silva et al. realizado en Cuba, que la exposición prenatal al alcohol puede alterar también el desarrollo de señales cerebrales durante la infancia y la adolescencia, incluso años después de producidos los efectos dañinos de la exposición a la bebida en el embarazo (52).

En esta investigación, se estimó importante analizar la edad gestacional gestacional neonatal mediante el Test de Capurro, encontrando que los neonatos pretérmino, tuvieron asociación con las malformaciones congénitas del sistema nervioso en los recién nacidos ($p < 0.001$), teniendo 172 veces más posibilidad de presentar alguna de sus patologías ($OR = 2,72$). Estos resultados se contraponen con los del estudio de Mamani Mamani, llevado a cabo en Tacna, Perú en el año 2019, donde detalla que los recién nacidos con defectos del tubo neural de su población fueron a término en el 81,8%, con una edad gestacional promedio de 37,69 semanas (53); sin embargo, no está clara la relación que pueda tener la edad gestacional con malformaciones congénitas del sistema nervioso, ya que el cierre del tubo neural se da entre la tercera y cuarta semana de gestación (2), mas no en las semanas 35 – 37 aproximadamente, lo que diferenciaría un recién nacido pretérmino de un a término, por lo que esta variable amerita estudios más exhaustivos.

Por los datos registrados de acuerdo al peso para la edad gestacional de los neonatos, se halló que los pequeños para la edad gestacional significaron el 53.85% de pacientes con malformación congénita del sistema nervioso. Haciendo comparación con el estudio peruano de Mamani Mamani, nos percatamos que no hay coincidencia con sus hallazgos, siendo en su muestra estudiada el 63, 6% de los recién nacidos con defectos del tubo neural adecuados para la edad gestacional (53).

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 Conclusiones

De acuerdo a los resultados alcanzados en el presente estudio, se concluye que:

- El no consumo de ácido fólico en el embarazo está asociado de manera significativa al desarrollo de malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos.
- La exposición al fármaco Carbamazepina en el embarazo está asociado de manera significativa al desarrollo de malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos.
- Los factores maternos, como la edad de la madre ≥ 35 años, los antecedentes familiares de malformación congénita y la cantidad de controles prenatales inadecuados, demostraron una asociación significativa a los recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso.
- Los factores ambientales, como el tabaquismo y el alcoholismo durante el embarazo están asociados significativamente a recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso.
- El sexo del recién nacido no se asocia de manera significativa a recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso.
- Según la edad gestacional neonatal, tomada por el Test de Capurro, los neonatos pretérmino se asocian significativamente a recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso.
- De acuerdo al peso para la edad gestacional, los neonatos pequeños para la edad gestacional se asocian significativamente a recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso.
- De los factores estudiados, se demostró cómo protector para el desarrollo de malformaciones congénitas al consumo de ácido fólico en el embarazo.

6.2 Recomendaciones

Posterior al análisis de los resultados obtenidos en la investigación:

- Se recomienda ampliar estudios sobre los factores de riesgo que no fueron asociados significativamente al desarrollo de malformaciones congénitas del sistema nervioso en los recién nacidos de nuestros resultados, puesto que se considera que, probablemente, en una población más numerosa, los resultados puedan variar de

manera que se demuestre asociación entre nuestra variable principal y otras quizá poco estudiadas, tales como la historia reproductiva materna y el sexo del recién nacido.

- Se estima adecuado realizar investigaciones más exhaustivas sobre pacientes con malformaciones congénitas del sistema nervioso en las provincias de nuestro país, lo que contribuiría a obtener datos más actualizados y estudiar factores que probablemente no se obtengan en la región de la Costa del Perú; así el Sistema de Salud podría plantear estrategias sanitarias de prevención al desarrollo de estas patologías.
- Se sugiere al Hospital Nacional Dos de Mayo capacitar al personal de salud para que puedan exponer a sus pacientes las consecuencias de un embarazo que no sea llevado de acuerdo a los parámetros descritos en las guías del Ministerio de Salud, fomentando la calidad de gestación y evitando así diagnósticos indeseados.
- Es de relevancia recomendar al Gobierno Regional de Lima Centro, hacer énfasis en la promoción de salud materna y perinatal, promoviendo la ingesta de alimentos que contengan folatos así como el consumo de ácido fólico en la población en edad fértil para la prevención de patologías que afecten el desarrollo del sistema nervioso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Au KS, Findley TO, Northrup H. Finding the genetic mechanisms of folate deficiency and neural tube defects- Leaving no stone unturned. *Am J Med Genet A*. noviembre de 2017;173(11):3042-57.
2. L EK, R B, J R, R R, R C, N H, et al. Fetal spina bifida in a pregnant woman following omega gastric bypass: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep* [Internet]. 2020 [citado 22 de noviembre de 2022];70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32417729/>
3. Aguilera AM, Montoya RF, Dajaruch M de los AP. Mielomeningocele Congénito. Presentación de un caso. *MULTIMED* [Internet]. 19 de marzo de 2020 [citado 22 de noviembre de 2022];24(0). Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1872>
4. Abramsky L, Botting B, Chapple J, Stone D. Has advice on periconceptional folate supplementation reduced neural-tube defects? *The Lancet*. 18 de septiembre de 1999;354(9183):998-9.
5. I Z, A S, Bl T, J W, H R, J M, et al. Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature Review. *PloS One* [Internet]. 4 de noviembre de 2016 [citado 22 de noviembre de 2022];11(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27064786/>
6. Global Health Estimates [Internet]. [citado 22 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/data/global-health-estimates>
7. Nd G, Ky L, Aj C. Inositol, neural tube closure and the prevention of neural tube defects. *Birth Defects Res* [Internet]. 30 de enero de 2017 [citado 22 de noviembre de 2022];109(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27324558/>
8. Sandi GF. “Defectos del Tubo Neural: Factores de Riesgo Etiológico.” *Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD*. 28 de febrero de 2019;9(1):65-71.
9. Ber ry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med*. 11 de noviembre de 1999;341(20):1485-90.
10. Social R de E del IM del S. *Open Journal Systems*. [citado 22 de noviembre de 2022]; Disponible en: http://revistaenfermeria.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_enfermeria/article/view/75
11. Tomalá MFM, Sanchón JM, Sánchez MV. Complicaciones asociadas al mielomeningocele: reporte de un caso. *Medicina (Mex)*. 1 de febrero de 2010;15(2):150-5.
12. Leyva DFT. Defectos congénitos y su relación con los factores medio-ambientales y socio-económicos. *Universidad de Las Tunas / EdacunOb*; 2021.

13. L A, V M, Tm G, S Q, Gp B, Rh F. Overview on neural tube defects: From development to physical characteristics. *Birth Defects Res [Internet]*. 15 de noviembre de 2019 [citado 22 de noviembre de 2022];111(19). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30421543/>
14. López RR, Torres VL, Tase RVG, Arjona AGC. Caracterización clínico-epidemiológica de las malformaciones congénitas del sistema nervioso central, provincia Granma. *MULTIMED [Internet]*. 15 de diciembre de 2016 [citado 5 de enero de 2023];17(4). Disponible en: <https://revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/324>
15. Forci K, Bouaiti EA, Alami MH, Mdaghri Alaoui A, Thimou Izgua A. Incidence of neural tube defects and their risk factors within a cohort of Moroccan newborn infants. *BMC Pediatr*. 15 de marzo de 2021;21(1):124.
16. Texto completo [Internet]. [citado 22 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2333794X20939423>
17. Kondo A, Matsuo T, Morota N, Kondo AS, Okai I, Fukuda H. Neural tube defects: Risk factors and preventive measures. *Congenit Anom*. septiembre de 2017;57(5):150-6.
18. Armas-González E, Escobar MM, González KA, Otero MG, Hernández DN, Ordaz ALC. Relación del ácido fólico y los defectos del tubo neural en ratas Wistar. *Rev Cienc Médicas Pinar Río*. 20 de junio de 2022;26(3):5501.
19. Acuña J, Yoon P, Erickson D, Freire WB, Espinoza-Nicaragua H. La prevención de los defectos del tubo neural con ácido fólico. :15.
20. Quijada B, Jordán O, Martínez B, Vita SD. Hallazgo de doble defecto del tubo neural. Reporte de un caso. *GICOS Rev Grupo Investig En Comunidad Salud*. 2022;7(2):123-32.
21. Nájera H, Mannucci D, González W. Defecto en el cierre del tubo neural: encefalocele nasofrontal. *Rev Médica Col Méd Cir Guatem*. 5 de diciembre de 2021;160:266-9.
22. García DN. Dra. Gema Azucena Ortiz Solís.
23. Rodríguez-Cano AM, Perichart-Perera O, Gutiérrez-Castrellón P. Importancia de la vitamina B12 y el folato en la salud perinatal. *Gac Med Mex*. 2020;156(Supl 3):S27-36.
24. 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.
25. Nili F, Jahangiri M. Risk factors for neural tube defects: a study at university-affiliated hospitals in Tehran. *Arch Iran Med*. enero de 2006;9(1):20-5.
26. Torres-Hernández D, Fletcher-Toledo T, Ortiz-Martínez RA, Acosta-Aragón MA, Moreno-Montenegro LL, Otalora-Perdomo MF, et al. Factores asociados al desarrollo de anomalías congénitas en la población neonatal atendida en un hospital de alta complejidad en Colombia: estudio de casos y controles. *Rev Chil Obstet Ginecol*. junio de 2021;86(3):301-8.

27. Alexi DF, Irina GSS, Dania Langi3n RCC, Maria Esther MA, Farah Maria RSF. ESTUDIO COMPARATIVO SOBRE MORBILIDAD Y MORTALIDAD POR MALFORMACIONES CONG3NITAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. QUINQUENIOS 2003-2007 Y 2010-2014. SANTIAGO DE CUBA. En: morfovvirtual2018 [Internet]. 2018 [citado 5 de enero de 2023]. Disponible en: <http://morfovvirtual2018.sld.cu/index.php/morfovvirtual/2018/paper/view/66>
28. Sanabria Rojas HA, Tarqui-Mamani CB, Arias Pachas J, Lam Figueroa NM. Impacto de la fortificaci3n de la harina de trigo con 3cido f3lico en los defectos del tubo neural, en Lima, Per3. An Fac Med. julio de 2013;74(3):175-80.
29. Prevalencia y riesgo de malformaci3n cong3nita en mujeres gestantes expuestas a plaguicidas. en el Hospital Regional de Ica, Per3 | Rev. m3d. panacea;5(2): 52-56, mayo-ago. 2015. tab, graf | LILACS [Internet]. [citado 22 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1023013>
30. Concepci3n-Zavaleta M, Cortegana-Aranda J, Zavaleta F, Ocampo-Rugel C, Estrada-Alva L. Factores maternos asociados a malformaciones cong3nitas en reci3n nacidos de un Hospital de Trujillo, Per3. 2016;6.
31. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. Epilepsia. 2003;44 Suppl 3:4-13.
32. RETIRED: Prenatal screening, diagnosis, and pregnancy management of fetal neural tube defects - PubMed [Internet]. [citado 23 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25375307/>
33. Kim J, Langlois PH, Mitchell LE, Agopian AJ. Maternal occupation and the risk of neural tube defects in offspring. Arch Environ Occup Health. 2018;73(5):304-12.
34. Genomic approaches to the assessment of human spina bifida risk - PubMed [Internet]. [citado 22 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27883265/>
35. Laveriano WV, L3pez WS, Tupa MM, Montagnon FO, Montes PS, Garces JCD, et al. caso exitoso reportado en el Per3. :8.
36. Anencefalia, un hallazgo ultrasonogr3fico. Informe de caso | Guti3rrez P3rez | Acta M3dica del Centro [Internet]. [citado 23 de noviembre de 2022]. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/305/1055>
37. Portelles L del CR, Rodr3guez NMO, Reyes ER, Machado ERL, Mancebo OP. Caracterizaci3n de los defectos del tubo neural en embarazadas de Las Tunas, estudio de cuatro a3os. Rev Electr3nica Dr Zoilo E Mar Vidaurreta [Internet]. 18 de marzo de 2016 [citado 23 de noviembre de 2022];41(5). Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/708>
38. Predicting Down syndrome and neural tube defects using basic risk factors - PubMed [Internet]. [citado 23 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30877513/>

39. Factores asociados a malformaciones congénitas | Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal. 13 de octubre de 2022 [citado 23 de noviembre de 2022]; Disponible en: <https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/article/view/171>
40. Detrait ER, George TM, Etchevers HC, Gilbert JR, Vekemans M, Speer MC. Human neural tube defects: Developmental biology, epidemiology, and genetics. *Neurotoxicol Teratol*. 1 de mayo de 2005;27(3):515-24.
41. Figueroa Calderón I, Saavedra Moredo D, de la Torres Sieres Y, Sánchez Lueiro M. Interrupciones de embarazo por causa genética. *Rev Cuba Obstet Ginecol*. diciembre de 2012;38(4):452-7.
42. Vázquez Martínez V, Martínez VV, González CT, Jiménez GG, Sol YH del, Rey ALR del, et al. Malformaciones congénitas mayores. Factores de riesgo relevantes. *Cienfuegos*. 2000-2005. *Medisur*. 25 de marzo de 2008;6(1):4-9.
43. Seijas Byrne EF. 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. *Univ Ricardo Palma* [Internet]. 2019 [citado 12 de marzo de 2024]; Disponible en: <https://repositorio.urp.edu.pe/handle/20.500.14138/1876>
44. González González AI, García Carballo M. Ácido fólico y defectos del tubo neural en Atención Primaria. *Medifam* [Internet]. abril de 2003 [citado 12 de marzo de 2024];13(4). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1131-57682003000400011&lng=en&nrm=iso&tlng=en
45. Hernández Ugalde F, Martínez Leyva G, Rodríguez Acosta Y, Hernández Suárez D, Pérez García A, Almeida Campos S, et al. Ácido fólico y embarazo, ¿beneficio o riesgo? *Rev Médica Electrónica*. febrero de 2019;41(1):142-55.
46. Gilboa SM, Broussard CS, Devine OJ, Duwe KN, Flak AL, Boulet SL, et al. Influencing clinical practice regarding the use of antiepileptic medications during pregnancy: modeling the potential impact on the prevalences of spina bifida and cleft palate in the United States. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 15 de agosto de 2011;157C(3):234-46.
47. 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*. enero de 2005;133(1):62-70.
48. Sadik B, Babikir HE, Arbab MAR. Clinical profile of neural tube defects in Sudanese children: Is malaria a risk factor? *Sudan J Paediatr*. 2017;17(1):36-41.
49. Vázquez Martínez V, Torres González C, Dueñas AL, Vázquez G, Díaz D, de la Rosa López R. Malformaciones congénitas en recién nacidos vivos. *MediSur*. febrero de 2014;12(1):42-50.

50. Maternal passive smoking during pregnancy and neural tube defects in offspring: a meta-analysis - PubMed [Internet]. [citado 12 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23942772/>
51. Maria Agustina FT, Jenniffer RT, Mabel CC, Liana María DG, Dominga CB. Malformaciones congénitas por consumo de alcohol durante la gestación. En: *geneticacomunitaria* [Internet]. 2020 [citado 12 de marzo de 2024]. Disponible en: <http://www.geneticacomunitaria2020.sld.cu/index.php/2020/2020/paper/view/96>
52. Valdés Silva Y, Sánchez Ramírez E, Fuentes Arencibia S. Malformaciones congénitas relacionadas con los agentes teratógenos. *Correo Científico Méd.* diciembre de 2018;22(4):652-66.
53. Mamani Mamani KP. Características Clínico – Epidemiológicas de los Recién Nacidos con el Diagnóstico de Defectos del Tubo Neural Atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Hipólito Unanue de Tacna en el Periodo Enero 2009-Diciembre 2019. *Univ Priv Tacna* [Internet]. 2020 [citado 12 de marzo de 2024]; Disponible en: <http://repositorio.upt.edu.pe/handle/20.500.12969/1384>
54. Pawluk MS, Campaña H, Gili JA, Comas B, Giménez LG, Villalba MI, et al. Determinantes sociales adversos y riesgo para anomalías congénitas seleccionadas. *Arch Argent Pediatría.* junio de 2014;112(3):215-23.

ANEXOS

ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS

ANEXOS

ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero
Oficina de Grados y Títulos

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis “FACTORES EPIGENÉTICOS, MATERNOS Y AMBIENTALES ASOCIADOS A MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL SISTEMA NERVIOSO EN RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2016 - 2022.”, que presenta la Srta. MARIA LAURA ACERO CASTRO, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:



MG. LUCY ELENA CORREA LÓPEZ
ASESORA DE TESIS



DR. JHONY DE LA CRUZ VARGAS
DIRECTOR DE TESIS

Lima, 20 / Marzo de 2024

ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS



ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero

Instituto de Investigaciones de Ciencias Biomédicas
Unidad de Grados y Títulos
Formamos seres para una cultura de paz

Carta de Compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de Tesis del estudiante de Medicina Humana, MARIA LAURA ACERO CASTRO de acuerdo a los siguientes principios:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana, sobre el proyecto de tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis, designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis Asesores y Jurado de Tesis.
4. Considerar seis meses como tiempo máximo para concluir en su totalidad la tesis, motivando al estudiante a finalizar y sustentar oportunamente
5. Cumplir los principios éticos que corresponden a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis, brindando **asesoramiento y mentoría** para superar los POSIBLES puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y ver que cumplan con la metodología establecida y la calidad de la tesis y el artículo derivado de la tesis.
8. Asesorar al estudiante para la presentación de la defensa de la tesis (sustentación) ante el Jurado Examinador.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

Atentamente,


MG. LUCY ELENA CORREA LÓPEZ

Lima, 20 de Marzo de 2024

**ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS,
FIRMADA POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA**



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
ESTABLECIMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N° 840-2016-UNEDUCO

53 años
1969-2022

Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero

Oficio electrónico N°2199-2022-FMH-D

Lima, 01 de diciembre de 2022.

Señorita
MARIA LAURA ACERO CASTRO
Presente. -

ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis "FACTORES EPIGENÉTICOS, MATERNOS Y AMBIENTALES ASOCIADOS A DEFECTOS DEL TUBO NEURAL EN RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2016 - 2022.", desarrollado en el contexto del IX Curso Taller de Titulación por Tesis Modalidad Híbrida para Internos y Pre Internos 2022, Grupo N°01, presentado ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médica Cirujana, ha sido aprobado por Acuerdo de Consejo de Facultad N°249-2022-FMH-D, de fecha 01 de diciembre de 2022.

Por lo tanto, queda usted expedito con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular.

Atentamente,



Mg. Hilda Jurupe Chlco
Secretaría Académica

c.c.: Oficina de Grados y Títulos.

"Formemos seres humanos para una cultura de Paz"

Av. Benavides 5440 - Urb. La Garduña - Surco | Central: 708-0000
Línea 33 - Dpto. / www.unrp.edu.pe/medicina | Anexo: 6010



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N°049-2014 SUNEDUCO

Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas



Oficio Electrónico N°005-2023-INCIB-D

Lima, 05 de enero de 2023

Señorita
MARÍA LAURA ACERO CASTRO
Presente.

ASUNTO: Aprobación del cambio de Título - Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Título del Proyecto de Tesis "FACTORES EPIGENÉTICOS, MATERNOS Y AMBIENTALES ASOCIADOS A MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL SISTEMA NERVIOSO EN RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2016 - 2022", presentado ante el Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas para optar el Título Profesional de Médico Cirujano ha sido revisado y aprobado.

Por lo tanto, queda usted expedida con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente.

Prof. Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas PhD, MSc, MD.
Director del Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas.
Director del VIII Curso Taller de Titulación por Tesis.
Universidad Ricardo Palma. Lima, Perú.

"Formamos seres humanos para una cultura de paz"

Av. Benavides 5402 - U.G. Las Banderas - Surco | Central 708-0000
Avenida principal 1805, Lima 01 - Perú | Anexo 8016
www.urp.edu.pe

ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACION POR EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Prestaciones y Aseguramiento en Salud

Hospital Nacional Dos de Mayo

« Año de la Unidad, la Paz y el Desarrollo »

EVALUACIÓN N°013-2023-CEIB-HNDM

" FACTORES EPIGENÉTICOS MATERNOS Y AMBIENTALES ASOCIADOS A MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL SISTEMA NERVIOSO EN RECIEN NACIDOS DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2016 - 2022"

Investigador Principal: ACERO CASTRO, MARÍA LAURA

El Comité de Ética en Investigación Biomédica concluye que:

1. El Investigador se encuentra calificado para la conducción de la investigación.
2. El Protocolo sigue lineamientos metodológicos y éticos.

Por tanto, el comité expide el presente documento de **APROBACIÓN Y OPINIÓN FAVORABLE** del presente estudio.

El presente documento tiene vigencia a partir de la fecha y expira el **08 de febrero del 2024**.

El Investigador remitirá al Comité de Ética en Investigación Biomédica un informe final al término del estudio.

Atentamente,

Lima, 09 de febrero de 2023



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"
M.C. YENIA ESTHER FLORES SANTILLÁN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA
HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"

YEFS/oichp
Cc. Archivo

Nota: Estudio evaluado por el CEIB en reunión de fecha 26.01.2023.

comiteetica@hdosdemayo.gob.pe
areadeinvestigacion.hndm@gmail.com
mesadepartesvirtual@hdosdemayo.gob.pe
<http://hdosdemayo.gob.pe/portal/>
direcciongeneral@hdosdemayo.gob.pe
hdosdemayo@hotmail.com

Parque "Historia de la Medicina Peruana"
s/n alt. cdra. 13 Av. Grau- Cercado de Lima
Teléfono: 328-0028 Anexo 3209



Siempre
con el pueblo



PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Prestaciones y Aseguramiento en Salud

Hospital Nacional Dos de Mayo

« Año de la Unidad, la Paz y el Desarrollo »

CARTA N° 58 -2023-DG-HNDM.

Lima, 22 de febrero 2023

Estudiante de Medicina Humana:

ACERO CASTRO, MARÍA LAURA

Investigador Principal – HNDM

De la Universidad Ricardo Palma

Presente. -

ASUNTO : AUTORIZACIÓN Y APROBACIÓN PARA REALIZAR ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

REF : Registro 03526-2023 Expediente N°00847-2023

De mi mayor consideración:

Es grato dirigirme a usted para saludarle cordialmente y al mismo tiempo comunicarle de acuerdo al Informe N°192-2023-OACDI-HNDM; existe viabilidad y se **AUTORIZA** la realización del estudio de investigación titulado:

“FACTORES EPIGENÉTICOS MATERNOS Y AMBIENTALES ASOCIADOS A MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL SISTEMA NERVIOSO EN RECIEN NACIDOS DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2016 - 2022”

El presente documento tiene aprobación del Comité de Ética en Investigación Biomédica de Nuestra Institución; según la (Evaluación N°013-2023-CEIB-HNDM) el cual entra en vigencia a partir del 09 de febrero de 2023 y expira el 08 de febrero del 2024.

Si aplica, los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Sin otro particular, me suscribo de Usted.

Atentamente,




MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"
M.C. VÍCTOR RAFAEL GONZÁLEZ PÉREZ
DIRECTOR GENERAL - DIRECCIÓN GENERAL
O.M.P. 23450 - B.N.E. 19877

CARTA N°021-OACDI-2023-HNDM

VRGP/ERAH/YEFS/oichp

comiteetica@hdosdemayo.gob.pe
areainvestigacion.hndm@gmail.com
mesadepartesvirtual@hdosdemayo.gob.pe
<http://hdosdemayo.gob.pe/portali/>
direcciongeneral@hdosdemayo.gob.pe
hdosdemayo@hotmail.com

Parque "Historia de la Medicina Peruana"
s/n alt. cdra. 13 Av. Grau- Cercado de Lima
Teléfono: 328-0028 Anexo 3209



**COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA "MANUEL HUAMAN GUERRERO"
UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**



CONSTANCIA

La Presidenta del Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma deja constancia de que el proyecto de investigación :

Título: FACTORES EPIGENETICOS, MATERNOS Y AMBIENTALES ASOCIADOS A MALFORMACIONES CONGENITAS DEL SISTEMA NERVIOSO EN RECIEN NACIDOS DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2016-2022

Código del Comité: **PG 077 2024**

Investigadora: **MARIA LAURA ACERO CASTRO**

Ha sido revisado y evaluado por los miembros del Comité que presido, concluyendo que le corresponde la categoría de REVISION EXPEDITA por el período de 1 año.

Exhortamos a la investigadora a la publicación del trabajo de tesis concluido para colaborar con desarrollo científico del país.

Lima, 24 de marzo 2024

Dra. Consuelo del Rocío Luna Muñoz
Presidenta del Comité de Ética en Investigación

ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Unidad de Grados y Títulos
FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

Los abajo firmantes, director, asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada "FACTORES EPIGENÉTICOS, MATERNOS Y AMBIENTALES ASOCIADOS A MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL SISTEMA NERVIOSO EN RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2016 - 2022.", que presenta la Señorita MARÍA LAURA ACERO CASTRO para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Turnitin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.

En fe de lo cual firman los miembros del Jurado de Tesis:

Dr. PIID, MCR MD Jhony De La Cruz Vargas
PRESIDENTE

MC. Pedro Mariano Arango Ochante
MIEMBRO

Dra. Consuelo del Rocio Luna Muñoz
MIEMBRO

Dr. PIID, MCR MD Jhony De La Cruz Vargas
Director de Tesis

Mg. Lucy Elena Correa López
Asesora de Tesis

Lima, 15 de marzo de 2024

ANEXO 6: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO

IX CURSO TALLER DE TITULACIÓN POR TESIS – MODALIDAD HÍBRIDA

CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que la señorita:

MARIA LAURA ACERO CASTRO

Ha cumplido con los requisitos del Curso Taller de Titulación por Tesis – Modalidad Híbrida, durante los meses de octubre, noviembre, diciembre 2022 - enero y febrero 2023 con la finalidad de desarrollar el proyecto de tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis: **“FACTORES EPIGENÉTICOS, MATERNOS Y AMBIENTALES ASOCIADOS A MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL SISTEMA NERVIOSO EN RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2016 - 2022”**.

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva, según Acuerdo de Consejo Universitario N°0287-2023, que aprueba el IX Curso Taller de Titulación por Tesis – Modalidad Híbrida.

Lima, 01 de marzo de 2023.



Dr. Jhony De La Cruz Vargas
Director

Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas
IX Curso Taller de Titulación por Tesis



Dra. María del Socorro Alatriza Gutiérrez Vda. De Bambarén
Decana(e)

ANEXO 7: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLÓGICO	POBLACIÓN Y MUESTRA	TÉCNICAS E INSTRUMENTO	PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS
<p>¿Existe asociación entre factores de riesgo y recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso en el Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2016 – 2022?</p>	<p>OBJETIVO GENERAL: Determinar los factores epigenéticos, maternos y ambientales asociados a malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2016 – 2022</p> <p>OBJETIVOS ESPECÍFICOS: Evaluar la asociación entre el no consumo de ácido fólico durante el embarazo y malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos.</p>	<p>HIPÓTESIS GENERAL: H1: Los factores epigenéticos, maternos y ambientales considerados están asociados significativamente a malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2016 – 2022.</p> <p>H0: Los factores epigenéticos, maternos y ambientales considerados no están asociados significativamente a malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos del Hospital</p>	<p>VARIABLE DEPENDIENTE: Malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos</p> <p>VARIABLES INDEPENDIENTES: Factores epigenéticos: • Consumo de ácido fólico durante el embarazo • Exposición a fármacos durante el embarazo: Difenilhidantoína, Aminopterina y Carbamazepina</p> <p>Factores maternos: • Lugar de procedencia • Edad materna • Historia reproductiva materna • Antecedentes familiares de malformaciones congénitas • Tipo de parto</p>	<p>Estudio cuantitativo, observacional, analítico, retrospectivo, de tipo casos y controles</p>	<p>POBLACIÓN: Pacientes gestantes con recién nacido con malformación congénita del sistema nervioso que hayan sido atendidas durante su parto en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Dos de Mayo durante enero del 2016 a diciembre del 2022.</p> <p>MUESTRA: El tipo de muestreo que se usó fue de tipo probabilístico, aleatorio simple. Con el programa para análisis epidemiológico de datos: Sample Size, se calculó una muestra de 450 pacientes del servicio de</p>	<p>Registros de historias clínicas</p> <p>Ficha de recolección de datos</p>	<p>Análisis descriptivo univariado</p> <p>Análisis bivariado, a través de Chi-cuadrado o Fisher</p> <p>Análisis multivariado, mediante técnicas de regresión logística</p>

	<p>Evaluar la asociación entre la exposición a fármacos durante el embarazo y malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos</p> <p>Evaluar los factores maternos y su asociación con malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos.</p> <p>Evaluar los factores ambientales en el embarazo y su asociación con malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos. Evaluar el sexo del recién nacido y su asociación malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos.</p>	<p>Nacional Dos de Mayo en el periodo 2016 – 2022.</p> <p>HIPÓTESIS ESPECÍFICAS: El no consumo de ácido fólico en el embarazo está asociado significativamente a recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso.</p> <p>La exposición a fármacos en el embarazo está asociado significativamente a recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso.</p> <p>Los factores maternos considerados están asociados significativamente a recién nacidos con malformaciones</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cantidad de Controles Prenatales <p>Factores ambientales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabaquismo • Alcoholismo <p>Otros:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sexo del recién nacido • Edad gestacional neonatal • Peso para la Edad Gestacional 		<p>Neonatología del Hospital Nacional Dos de Mayo, los cuales fueron divididos en 90 casos y 360 controles.</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

	<p>Evaluar la edad gestacional neonatal y su asociación malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos.</p> <p>Evaluar el peso para la edad gestacional y su asociación malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos.</p>	<p>congénitas del sistema nervioso.</p> <p>Los factores ambientales en el embarazo están asociados significativamente a recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso.</p> <p>El sexo del recién nacido está asociado significativamente a recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso.</p> <p>La edad gestacional neonatal está asociada significativamente a recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso.</p>					
--	---	---	--	--	--	--	--

		El peso para la edad gestacional está asociada significativamente a recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso.					
--	--	--	--	--	--	--	--

ANEXO 8: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable		Tipo de Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Valor	Instrumento
Malformaciones congénitas del sistema nervioso en recién nacidos		Cualitativa	Lactante de 28 días con malformación congénita del sistema nervioso	Paciente lactante de 28 días con malformación congénita del sistema nervioso según historia clínica	1: Sí 2: No	Ficha de recolección de datos
Factores epigenéticos	Consumo de ácido fólico en el embarazo	Cualitativa	Gestante que consume este miembro de la vitamina B que estimula el sistema hematopoyético.	Gestante que consume ácido fólico según la historia clínica	1: No 2: Sí	Ficha de recolección de datos
	Exposición a fármacos en el embarazo	Cualitativa	Consumo de algún fármaco durante la gestación	Consumo de algún fármaco durante la gestación según historia clínica	1: Sí 2: No	Ficha de recolección de datos
Factores maternos	Lugar de procedencia	Cualitativa	Lugar del que procede el paciente	Lugar del que procede el paciente según historia clínica	1: Costa 2: Sierra 3: Selva	Ficha de recolección de datos
	Edad materna	Cuantitativa	Cantidad de años transcurridos desde el nacimiento de una persona	Cantidad de años de la madre transcurridos desde el nacimiento de una persona según historia clínica	1: ≥ 35 años 2: < 35 años	Ficha de recolección de datos
	Historia reproductiva materna	Cualitativa	Número y época de las gestaciones antes del recién nacido	Número y época de las gestaciones antes del recién nacido según historia clínica	1: ≥ 3 hijos antes del recién nacido	Ficha de recolección de datos

					2: < 3 hijos antes del recién nacido	
	Antecedentes familiares de malformaciones congénitas	Cualitativa	Registro de malformaciones congénitas del sistema nervioso que se han dado en su familia	Registro de malformaciones congénitas del sistema nervioso que se han dado en su familia según historia clínica	1: Sí 2: No	Ficha de recolección de datos
	Tipo de parto	Cualitativa	Proceso de dar a luz uno o más hijos.	Registro de tipo de parto del recién nacido	1: Parto vaginal 2: Cesárea	Ficha de recolección de datos
	Controles Prenatales	Cualitativa	Citas médicas previos al alumbramiento necesarios para evaluar el bienestar fetal durante el embarazo	Número de controles prenatales a los que la madre gestante asistió.	1: Inadecuado (<6) 2: Adecuado (>=6)	Ficha de recolección de datos
Factores ambientales	Tabaquismo	Cualitativa	Consumo de tabaco que produce dependencia a él	Dependencia al tabaco según historia clínica	1: Sí 2: No	Ficha de recolección de datos
	Alcoholismo	Cualitativa	Enfermedad primaria crónica del consumo descontrolado del alcohol	Enfermedad primaria crónica del consumo descontrolado del alcohol según historia clínica	1: Sí 2: No	Ficha de recolección de datos
Otros	Sexo del recién nacido	Cualitativa	Totalidad de las características de las estructuras reproductivas y sus funciones, fenotipo y genotipo, que diferencian	Totalidad de las características de las estructuras reproductivas y sus funciones, fenotipo y genotipo, que diferencian al	1: Femenino 2: Masculino	Ficha de recolección de datos

			al organismo masculino del femenino.	organismo masculino del femenino.		
	Edad gestacional neonatal	Cualitativa	Número de semanas de tiempo de vida gestacional de un neonato de acuerdo al desarrollo	Número de semanas de tiempo de vida gestacional de un neonato de acuerdo al desarrollo de los parámetros del Test de Capurro	1: Pretérmino 2: A término	Ficha de recolección de datos
	Peso para la Edad Gestacional	Cualitativa	Parámetro de bienestar del recién nacido de acuerdo a su peso para la edad gestacional descrita.	Registro de peso para edad gestacional en historias clínicas	1: Pequeño Edad Gestacional 2: Adecuado Edad Gestacional 3: Grande Edad Gestacional	Ficha de recolección de datos

ANEXO 9: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FACTORES EPIGENÉTICOS, MATERNOS Y AMBIENTALES ASOCIADOS A MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL SISTEMA NERVIOSO EN RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2016 - 2022.

Variable Dependiente			
Con malformación congénita del sistema nervioso	Sí	No	
Variables independientes			
Consumo de ácido fólico durante el embarazo	No	No	
Exposición a fármacos durante el embarazo	Sí	No	
Lugar de procedencia	Costa	Sierra	Selva
Edad materna	≥ 35 años	< 35 años	
Historia reproductiva materna	≥ 3 hijos antes del recién nacido	< 3 hijos antes del recién nacido	
Historia familiar con malformaciones congénitas	Sí	No	
Tipo de Parto	Parto Vaginal	Cesárea	
Controles Prenatales	< 6	≥ 6	
Tabaquismo en el embarazo	Sí	No	
Alcoholismo en el embarazo	Sí	No	
Sexo del Recién Nacido	Femenino	Masculino	
Edad Gestacional Neonatal	Prétermino	A término	
Peso para la Edad Gestacional	Pequeño Edad Gestacional	Adecuado Edad Gestacional	Grande Edad Gestacional

ANEXO 10: BASE DE DATOS

https://docs.google.com/spreadsheets/d/1LG2PbraTBTpxpmbGiTsk8xdhAlpw1hk/edit?usp=drive_link&ouid=113687872361285578819&rtpof=true&sd=true