



**UNIVERSIDAD
CIENCIAS MÉDICAS
HOLGUÍN**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE HOLGUÍN
HOSPITAL PEDIÁTRICO UNIVERSITARIO
“OCTAVIO DE LA CONCEPCIÓN DE LA PEDRAJA”**

**Título: Defectos congénitos por déficit de ácido fólico en la provincia
Holguín.**

Autor: Dra. Gretel Maylin Jomarrón Torres.

Residente de Pediatría.

Tutor: Dr.C. Elayne Esther Santana Hernández.

Especialista de II Grado en Genética.

Profesor Auxiliar.

Asesor: Dra. Tania Borrás Santiesteban

Especialista de II Grado en Pediatría

Profesor Titular

**Tesis para optar por el título de Especialista de Primer Grado en Pediatría.
Holguín.**

2021



**UNIVERSIDAD
CIENCIAS MÉDICAS
HOLGUÍN**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE HOLGUÍN
HOSPITAL PEDIÁTRICO UNIVERSITARIO
“OCTAVIO DE LA CONCEPCIÓN DE LA PEDRAJA”**

Título: Defectos congénitos por déficit de ácido fólico en la provincia Holguín.

Autor: Dra. Gretel Maylin Jomarrón Torres.

Residente de Pediatría.

Tutor: Dr.C. Elayne Esther Santana Hernández.

Especialista de II Grado en Genética.

Profesor Auxiliar.

Institución Ejecutora Principal del Proyecto: Hospital Pediátrico “Octavio de la Concepción de la Pedraja”.

Dirección: Avenida Los Libertadores número 91, Holguín.

**Tesis para optar por el título de Especialista de Primer Grado en Pediatría.
Holguín.**

2021

PENSAMIENTO

(...) “y al fin y al cabo, actuar sobre la realidad y cambiarla, aunque sea un poquito, es la única manera de probar que la realidad es transformable”.

Eduardo Galeano.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente, por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A mi tutora la Dra. Elayne Esther Santana Hernández por su disposición, consejo e infinito apoyo y tiempo invertido en la elaboración y revisión del presente trabajo.

A mis profesores que de manera incansable estuvieron en cada uno de mis momentos para fortalecerme cada día más.

Gracias al Hospital Octavio de la Concepción de la Pedraja por proporcionarme las herramientas y conocimientos necesarios para la culminación de mi tesis.

A mis padres por ser los principales promotores de mis sueños y cada día confiar y creer en mí cuando pensaba que las cosas eran imposibles.

A mi hija, mi principal motivación, que posiblemente en este momento no entienda mis palabras ni el tiempo separadas, pero para cuando seas capaz sepas que eres la razón de que me levante cada día esforzándome por el presente y el mañana.

En fin, a la vida por este nuevo triunfo que me permite agradecer a todas aquellas personas que me apoyaron y creyeron en mí y en la realización de esta tesis.

ÍNDICE

Introducción.....	1
Marco Teórico.....	6
Objetivos.....	20
Materiales y Métodos.....	21
Análisis y discusión de resultados.....	29
Conclusiones.....	44
Recomendaciones.....	45
Bibliografía.....	46

RESUMEN

Introducción: En los últimos años se han realizado numerosos estudios que ponen de relieve el efecto protector que tiene el consumo de ácido fólico. La suplementación con folato es muy beneficiosa por diferentes razones ya que la toma pre-concepcional de ácido fólico reduce la incidencia de estas malformaciones.

Objetivo: Caracterizar desde el punto de vista epidemiológico los defectos congénitos por déficit de ácido fólico en la provincia de Holguín durante el periodo de enero de 2014 a diciembre del 2019.

Método: Se realizó un estudio descriptivo transversal de serie de casos en niños con defectos congénitos por déficit de ácido fólico. El universo estuvo constituido por todos los casos del registro estadístico de Genética Provincial con el diagnóstico de defectos congénitos y la muestra estuvo constituida por 97 niños que presentaron déficit de ácido fólico en el periodo de estudio.

Resultados: prevalecieron gestantes entre 16 a 21 años, con estudios preuniversitarios concluidos y trabajadoras, del municipio Holguín y Mayarí. La mayor incidencia estuvo en Defectos del Tubo Neural diagnosticado mediante alfafetoproteína y constatado mediante ultrasonido. En el tipo de malformación prevalecieron en los casos de DTN:acráneo y en los de Defecto de Pared Anterior la gastrosquisis.

Conclusiones: el déficit de ácido fólico es un factor directo de malformaciones congénitas, con mayor incidencia en pacientes en edad fértil y con factores condicionantes como mala nutrición o inadecuados hábitos alimenticios y hábitos tóxicos.

Palabras claves: defectos congénitos, ácido fólico, Genética, Pediatría.

Abstract.

Introduction: In the last years they have been carried out numerous studies that put of relief the protective effect that has the consumption of folic acid. The supplementation with phosphate is very beneficial for different you reason the taking pre-concepcional of folic acid since it reduces the incidence of these malformations.

Objective: To characterize from the epidemic point of view the congenital defects for deficit of folic acid in the county of Holguín during the period of January of 2014 to December of the 2019.

Method: she was carried out a traverse descriptive study of series of cases in children with congenital defects for deficit of folic acid. The universe was constituted by all the cases of the statistical registration of Provincial Genetics with the diagnosis of congenital defects and the sample was constituted by 97 children that presented deficit of folic acid in the period of study.

Results: gestates prevailed among 16 to 21 years, with studies concluded HI school and workers, of the municipality Holguín and Mayarí. The biggest incidence was in Defects of the Neural Tube diagnosed by means of alfafetoprotein and verified by means of ultrasound. In the type of malformation they prevailed in the cases of DTN: non crane and in those of Defect of Previous Wall the gastrosquisis.

Conclusions: the deficit of folic acid is a direct factor of congenital malformations, with more incidence in patient in fertile age and with conditioning factors as bad nutrition or inadequate nutritious habits and toxic habits.

Key words: Congenital defects, folic acid, genetics, Pediatric.

INTRODUCCIÓN

Los defectos congénitos (DC), también conocidos como anomalías congénitas, defectos de nacimiento, trastornos congénitos o malformaciones congénitas, se definen como anomalías estructurales o funcionales, que ocurren durante la vida intrauterina y se detectan durante el embarazo, en el parto o en un momento posterior de la vida.¹

Las causas conocidas más frecuentes de las malformaciones congénitas se pueden agrupar en tres grandes categorías: genéticas, ambientales y multifactoriales. El espectro de causas va desde lo puramente genético a lo puramente ambiental. En la mayoría de los casos resulta difícil identificar su causa.²

Las malformaciones congénitas ocupan un lugar importante dentro de las causas de mortalidad infantil en el mundo debido a su frecuencia y a la discapacidad funcional que generan, por tanto han sido consideradas un problema de salud pública.³

En la mayoría de los países desarrollados quienes deciden tener un hijo acuden inicialmente a una consulta genética lo cual es fortuito ya que generalmente los padres asisten cuando tienen algún tipo de predisposición o cuando tienen un hijo afectado por una malformación genética. En Latinoamérica las anomalías congénitas ocupan el tercer lugar entre las causas de mortalidad infantil, los costos médicos generados alcanzan los US\$6 mil millones en Estados Unidos.⁴

Además de las complicaciones para las familias afectadas debido a las dificultades y limitaciones que presentan los niños como la incontinencia urinaria y fecal, la dificultad motora y sensitiva entre otras.^{5,6}

Aproximadamente un 3 % de los neonatos presentan graves malformaciones múltiples o localizadas. Entre el 50 al 60 % de los casos no se conoce etiología. Se trata de la causa más frecuente de mortalidad durante el inicio de su vida al

año y esto suma de forma considerable a la morbilidad y mortalidad durante los primeros años de existencia.^{7,8}

Actualmente se puede decir que los DC que afectan a los recién nacidos vivos son los trastornos del desarrollo menos graves durante la embriogenia, ya que estos tienen mayor probabilidad de vida. Un 20 % de los óvulos fecundados tienen tantas alteraciones que se eliminan al principio. Otros cambios congénitos pueden ser viables con un desarrollo fetal inicial, pero terminan en abortos espontáneos.⁹

Las malformaciones con menor daño o cambio en su estructura son las más accesibles con la supervivencia intrauterina, es decir un poco más de tiempo; algunos de estos cambios morfológicos producen la muerte en el momento al nacer y aquellos que son todavía “menos importantes” permiten la vida, aunque determinen algunas limitaciones durante el crecimiento y desarrollo del neonato.¹⁰

No obstante es posible prevenir algunos de ellas mediante políticas de salud como por ejemplo: la fortificación de alimentos con micronutrientes esenciales para el desarrollo durante el embarazo como el ácido fólico (AF), la implementación de un adecuado control prenatal, y la información adecuada a las madres y padres de estilos de vida saludables antes y durante el embarazo, ya que actualmente representan un problema de salud pública por su impacto, incidencia y consecuencias para la persona que lo padece, para su familia y para la sociedad.^{11,12}

Según Organización Mundial de la Salud (OMS) (2012), las anomalías congénitas afectan a uno de cada 33 lactantes y causan 3,2 millones de discapacidades al año. Se calcula que cada año 270 000 recién nacidos fallecen durante los primeros 28 días de vida debido a anomalías congénitas, comportándose así como una de las principales causas de mortalidad infantil en 22 de 28 países de Latinoamérica, ocupa de esta manera del segundo al quinto lugar entre las causas de óbitos y del 2 % al 27 % de la mortalidad infantil.¹³

Se estima que en la región Centroamericana, las enfermedades genéticas y otros DC afectan del 5 al 7 % de recién nacidos.¹ En Nicaragua, las malformaciones congénitas y otros DC representan el 3 % de los egresos hospitalarios en el menor de un año y constituyen la segunda causa de mortalidad infantil, con el 17 % del total, de este modo son las más frecuentes las del sistema nervioso central (26,4 %), seguido del sistema circulatorio (13,7 %), y las del sistema digestivo (16 %).¹⁴

En 1991 se realiza un análisis sobre remanentes embrionarios de cabeza y cuello en 63 casos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera de Nicaragua. Se encontró que el 43 % eran detectados al nacer, el 45 % pasaron inadvertidos y el 12 % acudían al año de nacido por presentar síntomas.¹⁵ Un estudio por Méndez en 2001, encontró entre las principales malformaciones: labio leporino, paladar hendido y síndrome de Down con una incidencia total de 0,8 por 1000 nacidos vivos.¹⁶

Bojorje en el año 2003, reporta las malformaciones más frecuentes: cardiopatías, Síndrome de Down, polidactilia, labio y paladar hendido entre las principales y una incidencia total de 2,1 por 100 nacidos vivos. Durante el mes de enero del año 2003, Padilla, realizó un estudio sobre Conocimientos del personal médico en relación a malformaciones congénitas y encontró que las más frecuentes son musculo – esqueléticas en el 68 %, faciales 66 %, sistema nervioso central 42 %, Síndrome Down 39 %, 24 % cardiopatías y en menor porcentaje del tracto gastrointestinal y alteraciones de la diferenciación sexual.¹⁷

El Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas en su informe del año 2015 concluyó que en Ecuador las malformaciones congénitas más frecuentes en los últimos dos años previos al informe eran la anotia, la microtia y el labio leporino, mientras que las que se presentaron en menor frecuencia fueron onfalocele, gastrosquisis, anencefalia, espina bífida e hidrocefalia.^{16,18}

En Cuba, de abril de 1985 a diciembre de 1997, Alonso Loti Francisco y col. realizaron estudios sobre comportamiento de los DC, obtuvieron como resultados: de un total de 572 561 recién nacidos analizados 7,725 mostraron una malformación aislada para una prevalencia de 134,9 por 10 000 nacimientos en el período.¹⁹

De 1982 a 1989 Martínez Guillén, en un estudio comparativo sobre morbilidad y mortalidad perinatal y su tendencia, estableció un incremento dos veces más la mortalidad (25,1 %) en los niños con malformaciones congénitas y ocupó el cuarto lugar entre las enfermedades asociadas a muerte perinatal al ser las principales, el mielomeningocele, hidrocefalia, anencefalia y las cardiopatías.²⁰

El año 1995 fue el que reportó menor prevalencia 94,4 mientras que en 1985 fue el de mayor para éstos defectos. La polidactilia, la hipospadia y las cardiopatías fueron las más frecuentes 24,4; 13,5 y 11,4 por 10 000 nacimientos respectivamente.^{18, 19}

En cuanto a las causas más frecuentes que inducen a la existencia de malformaciones congénitas según un estudio realizado en el año 2014 por parte de la Universidad de Ciencias Médicas de Cuba determinó que las mujeres nulíparas son las más propensas a tener un niño con algún tipo de malformación, seguidas de mujeres con antecedentes de dos o más abortos, aquellas que usen cualquier tipo de drogas durante el embarazo y por último haber contraído alguna enfermedad infectocontagiosa durante el primer trimestre de gestación.²¹

En Cuba, en el año 2014, el estudio de los DC se ratificó como la segunda causa de muerte en los niños menores de un año, la tercera entre los de uno a cuatro años de edad, con un aumento en su número respecto al 2010 en ambos grupos. Se estima que la tasa de prevalencia de este grupo de enfermedades es de 1,8 x cada 1 000 nacimientos, lo cual contribuye de forma significativa a la mortalidad infantil del país.²²

En Cienfuegos y Camagüey los DC representaron en el 2015 la tercera causa de muerte en los menores de un año, con siete fallecidos, tasa superior a la de los tres años anteriores, y en el grupo de uno a cuatro años ocupó también el tercer lugar, con número superior de fallecidos respecto a los tres años anteriores.²¹

Justificación

En Holguín, las malformaciones congénitas comprenden una gran incidencia en la morbilidad y mortalidad infantil. Aun cuando se conoce que afecta a muchas embarazadas y posteriormente a los neonatos, las observaciones epidemiológicas son pobres al existir los datos recogidos en los registros genético-médicos, pero no sistematizados ni publicados con regularidad. La importancia de este trabajo radica en fortalecer el conocimiento de las características de los defectos congénitos específicamente por déficit de ácido fólico e incluir a la población en las acciones de prevención de esta problemática para lograr la disminución de casos y facilitar el abordaje precoz mediante la atención integral y mejor calidad de vida. De este modo podrá servir para otras investigaciones y llenar vacíos del conocimiento en relación a estas afecciones.

De lo antes expuesto y motivada por la alta incidencia de pacientes diagnosticados con defectos congénitos en Holguín, así como la importancia de crear estrategias terapéuticas con el fin de evitar su desenlace desfavorable, la investigadora declara el siguiente **Problema Científico**: ¿Cuál es el comportamiento epidemiológico de los defectos congénitos por déficit de ácido fólico en la provincia Holguín en el periodo de enero de 2014 a diciembre de 2019?

La **Novedad Científica** radica en la realización de un estudio de este tipo con posibilidad de generalizarlo a otros centros de la provincia.

MARCO TEÓRICO

Defectos congénitos. Definición clínica y breve epidemiología

Tradicionalmente se han definido como enfermedades genéticas aquellas causadas por defectos de los genes. Sin embargo, el conocimiento más preciso sobre la estructura y funcionamiento de la información genética, sobre todo tras el desciframiento del genoma humano, ha hecho que cambie rápidamente este concepto.²³

Ahora está claro que las enfermedades se distribuyen a lo largo de un espectro que refleja la contribución de los genes y del ambiente y que el entorno es capaz de producir cambios reversibles pero estables en el ácido desoxirribonucleico (ADN). La mayor parte de enfermedades tienen como causa una interacción compleja entre la carga genética individual y el entorno en que se expresa. Por tanto, todos los individuos son portadores de genes con efectos potencialmente adversos, y los genes normales que heredan, están así mismo sujetos a una elevada tasa de mutación y/o alteración funcional, por lo que podrían también ser causantes de enfermedad.²⁴

Actualmente se considera anomalía congénita, según la definición de la Organización Mundial de la Salud,²⁵ a toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular como resultado de una embriogénesis defectuosa. Las anomalías congénitas, también llamadas defectos de nacimiento, trastornos congénitos o malformaciones congénitas, pueden ser estructurales, pero también funcionales, como ocurre con los trastornos metabólicos presentes desde el nacimiento.²³

Las causas que provocan anomalías congénitas se definen como desconocidas en el 50 al 60 % de los casos. Las otras etiologías son epigenética y multifactorial en el 20 al 25 % de los casos, cromosómicas o genéticas con una única mutación

génica en casi el 15 % de los casos, y epigenética, adquirida y monofactorial bajo la influencia de los factores ambientales en alrededor del 10 % de los casos.²⁶

Entre los factores que se han identificado como riesgo de las anomalías congénitas está el estado nutricional de la madre. Se trata de que las carencias de yodo y AF, el sobrepeso y enfermedades como la diabetes mellitus estén relacionadas con algunas anomalías congénitas. Por ejemplo, como se menciona anteriormente, la carencia de AF aumenta el riesgo de tener niños con Defectos de Tubo Neural (DTN), y el déficit de yodo provoca alteración en el desarrollo cerebral y neurológico del feto.²⁷

Asimismo un Cochrane Review concluyó que el consumo de AF periconcepcional tiene un efecto protector frente a los DTN y en mujeres con un hijo previamente afectado debe existir un uso continuo para prevenir el riesgo de recurrencia²⁸ que es del 2 al 3 % y con dos hijos afectados del 10 al 15 %, ²⁹ también demostrado en un estudio realizado en dos regiones de China una con alta incidencia y la otra con baja incidencia de casos.³⁰

Desde hace algunos años estas anomalías son menos traumáticas ya que pueden ser diagnosticadas desde antes del nacimiento para preparar un equipo médico que pueda intervenir al niño, así como pueden ser prevenidas fácilmente mediante el consumo de folatos con el fin de generar la menor cantidad de complicaciones y limitaciones en su vida futura.³¹

Ácido fólico. Su impacto en el embarazo y feto

El ácido fólico, conocido también como vitamina B9, es una vitamina hidrosoluble del complejo de vitaminas B, necesaria para la formación de proteínas estructurales y hemoglobina. Es necesario para la producción y mantenimiento de nuevas células. Esto es especialmente importante para la replicación del ADN durante periodos de división y crecimiento celular rápido como en la infancia y embarazo. Por esto, la deficiencia de folato dificulta la síntesis y división celular,

afecta de esta manera principalmente la médula ósea, un sitio de recambio celular rápido.³²

Se considera un nutriente esencial, puesto que los seres humanos no lo pueden sintetizar. Existen bacterias productoras del mismo en el intestino humano, pero las cantidades que logran sintetizar no alcanzan para satisfacer las necesidades diarias de folato. La única fuente de folatos son los alimentos, sobre todo en los vegetales de hoja verde (espinacas, guisantes, coles de Bruselas, judías), frutas (naranja), hígado, frutos secos (nueces, almendras), cereales y legumbres.³³

El papel fundamental del ácido fólico es el de actuar como una coenzima necesaria para formar varios compuestos clave como son:

- Formación de nucleoproteínas, necesarias en la división celular y en la transmisión de rasgos hereditarios.
- Participación en la síntesis de tiamina, vitamina necesaria en la formación de la nucleoproteína del ADN.
- Transportación básica del grupo C para la formación del grupo hemo, proteína de la hemoglobina.

El ácido fólico es de fácil absorción en el sistema gastrointestinal y llevado por la sangre a los tejidos, se almacena principalmente en el hígado y es excretado por la orina y heces fecales. La excreción de esta vitamina se hace en promedio de 40 mcg por la orina y por las heces de 400 mcg diarios.⁹

Durante el embarazo las necesidades maternas de folatos aumentan debido a la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas durante la embriogénesis, velocidad de crecimiento y desarrollo fetal de los primeros meses de la gestación, por ello es importante una adecuada administración de esta para la salud del recién nacido.³⁴

En los últimos años se han realizado numerosos estudios que ponen de relieve el efecto protector que tiene el consumo de ácido fólico por parte de la madre frente a la aparición de defectos del tubo neural en el embrión. La suplementación con

folato es muy beneficiosa por diferentes razones; la toma pre-concepcional de ácido fólico reduce la incidencia de estas malformaciones.¹¹⁻³⁴

El AF es una vitamina sintetizada por bacterias de la microflora intestinal y hace parte de alimentos como frutas y verduras, tiene la capacidad de intervenir en la síntesis de ADN y ARN y en la transferencia de grupos metilo en el ciclo de metilación de aminoácidos, la síntesis de ADN durante el desarrollo fetal aumenta los requerimientos nutricionales de folatos. Por lo tanto la síntesis es dependiente de la concentración de AF,³⁵ y durante el periodo periconcepcional los bajos niveles incrementan el riesgo de presentar un DTN.³⁶

Fue descubierto en 1945 por los laboratorios Lederle, y desde entonces existe una gran variedad de derivados de esta vitamina, que se agrupan bajo el nombre común de folatos. Su sustancia bioquímicamente activa es el ácido folínico, que puede estar presente en los folatos alimenticios (poliglutamatos). Entre los alimentos naturalmente ricos en ácido fólico se encuentran el jugo de naranja y de otros cítricos, los vegetales con hojas verdes, los frijoles, la habichuela, el maní, las lentejas y los productos de granos enteros, entre otros.³⁷

El ácido fólico o vitamina B9 es una vitamina hidrosoluble del grupo B, su forma natural es el folato y el ácido fólico es su forma sintética, el hombre no es capaz de sintetizarla por lo tanto su obtención depende de la síntesis realizada por la flora intestinal y la ingesta en la dieta.³⁸

El folato presente en alimentos es lábil y su biodisponibilidad es del 50 % a diferencia del AF que es del 100 % y es químicamente estable, en los tejidos el folato se encuentra principalmente como poliglutamato que es incapaz de atravesar las membranas celulares por esto debe ser hidrolizado y convertido a monoglutamato por acción de la folil conjugasa del páncreas y la conjugasa de la mucosa intestinal.³⁹ La cocción de alimentos que contienen AF degrada su estructura y disminuye cerca del 50 al 95 % del folato que contienen.⁴⁰

El transporte de esta vitamina a través de las barreras biológicas y membranas celulares se da por absorción mediante transporte activo especialmente en el yeyuno y por difusión pasiva dependiente del pH, su principal depósito en el organismo es el hígado que almacena 10 mg.⁴¹

El AF es un nutriente importante involucrado en diferentes procesos biológicos tales como el metabolismo de aminoácidos como la metionina, la síntesis de neurotransmisores como serotonina y catecolaminas, síntesis de fosfolípidos como la mielina, regulación de genes de expresión por su intervención en la síntesis de adenosilmetionina un donador de grupos metilo, síntesis de purinas y pirimidinas.⁴²

El AF cumple además otras funciones: en la producción de glóbulos rojos, pues su carencia puede provocar un tipo de anemia megaloblástica. Permite el rápido crecimiento de la placenta y del feto, asociándose su déficit a la placenta previa. Es necesario para producir ADN nuevo a medida que se multiplican las células. Estudios recientes sugieren que previene enfermedades cardíacas y accidentes vasculares encefálicos.^{43,44}

Así como entre sus beneficios se encuentran el efecto favorable que produce sobre la función endotelial vascular y el estado redox celular o estado oxidativo y la prevención de enfermedades crónicas tales como enfermedad cardiovascular, ciertos trastornos psiquiátricos y algunos tipos de cáncer.⁴⁵

Cualquier alteración en el proceso de división celular afecta el cierre del tubo neural en formación,⁴⁶ los sistemas corporales más susceptibles al déficit de folatos son el sistema inmune, hematológico y gastrointestinal debido a sus procesos de división celular así como el sistema nervioso central en formación. La demanda embrionaria de AF es alta debido al crecimiento tisular y a la acelerada eritropoyesis, lo cual da mayor susceptibilidad al déficit de la vitamina al disminuir la división celular y la síntesis de ADN.⁴⁷

El AF puede prevenir enfermedades cardiacas y ciertos tipos de cáncer como el de colon, si bien estos últimos estudios son preliminares deben ser considerados. Por otro lado la deficiencia se ha considerado como uno de los factores predisponentes para el desarrollo de infecciones como la candidiasis oral crónica, derivada de los cambios degenerativos producidos en la mucosa oral. Por tanto, la deficiencia de folatos aumenta la susceptibilidad de los individuos a la infección y contribuye a la invasión del epitelio por las pseudohifas.⁴⁸

El AF es la forma de uso frecuente en los suplementos y en los alimentos fortificados. La biodisponibilidad del mismo es aproximadamente un 70 % mayor que la del folato contenido naturalmente en los alimentos, aunque hay amplias variaciones en función de la metodología utilizada en la medición.⁴⁹

El reconocimiento de la importancia de las consecuencias de la ingesta insuficiente de folato para la salud pública ha subrayado la necesidad de identificar biomarcadores que permitan evaluar el estado de nutrición de folato a gran escala. Los métodos de laboratorio para medir el estado de nutrición de folato se desarrollaron en los años cincuenta y todavía es la base en que asientan los métodos de evaluación utilizados en la actualidad.⁵⁰

El rango normal es de 2.7 a 17.0 nanogramos por mililitro (ng/mL) o 6.12 a 38,52 nanomoles por litro (nmol/L).

En nuestra provincia no contamos con los biomarcadores que nos permitan evaluar los valores de AF, pero basados en las evidencias científicas a lo largo de la historia nos motivamos a conocer el comportamiento de los defectos por déficit de AF en Holguín en el periodo de enero de 2014 a diciembre del 2019.

Se ha descrito que la deficiencia de ácido fólico puede causar:⁵¹

- Diarrea
- Encanecimiento del cabello
- Úlceras bucales

- Úlcera péptica
- Retraso en el crecimiento
- Hinchazón de la lengua (glositis)
- Enfermedades congénitas, tales como DTN. El AF es un compuesto crucial para el crecimiento, multiplicación, y migración celular necesarios para el cierre del Tubo neural (TN), proceso que depende de una división celular rápida.

Actualmente, la gran mayoría de las mujeres embarazadas consumen AF durante el embarazo y cada vez es mayor el número de mujeres que lo toman antes de quedarse embarazadas (alrededor del 10 al 20 %), ya que todas las campañas informativas insisten en la necesidad de tomar preventivamente AF a todas las mujeres en edad reproductiva.⁵² Sin embargo, existe un amplio porcentaje de mujeres que inician la toma de AF de manera tardía, por lo que las matronas deben seguir esforzándose en prevenir posibles deficiencias nutricionales en general, y el déficit de AF en particular.⁵³

Defectos congénitos asociados al déficit de ácido fólico. Factores que promueven el déficit de ácido fólico

El déficit de folatos durante este periodo se ha relacionado con una serie de complicaciones como preeclampsia, aborto espontáneo, bajo peso al nacer, prematuridad,^{54,55} además malformaciones del TN como espina bífida y anencefalia.⁵⁶ Debido a la esencialidad de los folatos en el embarazo, y a la alta incidencia de las malformaciones congénitas asociadas a su déficit,⁵⁷ países de Norte y Sudamérica impulsaron políticas de fortificación de alimentos o suplementación con AF.

En Chile, las autoridades del Ministerio de Salud (MINSAL) implementaron a partir de enero del año 2000, una fortificación mandatoria de la harina de trigo con una cantidad de AF equivalente de 2,0 a 2,4 mg/1.000 g de producto.⁵⁸ En un estudio

realizado post-fortificación, un año después de su implementación, la prevalencia de nacimientos con DTN disminuyó en un 43 % (17,1 a 9,7 por cada 10,000 nacidos vivos).⁵⁹

Uno de los DC más comunes son los DTN, que surgen durante el desarrollo estructural del TN, un proceso que se completa hacia los 28 días de la gestación. Desde la década de los 90 se conoce el efecto de la suplementación con AF en la reducción de la incidencia de DTN 10 y, posteriormente, se ha observado que el AF podría tener un efecto protector frente a otros DC como disfunciones cardiovasculares, síndrome de Down, malformación de las extremidades, labio leporino o anomalías del tracto urinario.^{60,61}

Además del efecto del AF sobre la incidencia de los DC del nacimiento, numerosos estudios observacionales sugieren la existencia de un beneficio en relación con varios parámetros del embarazo y del recién nacido, como el tamaño según edad gestacional, el peso al nacer, el peso de la placenta y la duración del embarazo, que aunque puedan pasar desapercibidos, son resultados de la gestación determinantes para la salud futura del niño y de la madre.^{62,63}

El peso al nacer es uno de los parámetros más importantes a tener en cuenta para establecer la salud del recién nacido ya que el bajo peso al nacer (<2 500 g) y el nacimiento prematuro son los principales factores de riesgo para la morbilidad infantil y la predisposición de mortalidad perinatal, de seis a diez veces mayor en niños con un retraso del crecimiento intrauterino. Además, este parámetro repercute, también, en varios aspectos del proceso de desarrollo posterior,⁶⁴ así como en un mayor riesgo de infarto, hipertensión, enfermedades cardíacas y diabetes tipo II en la edad adulta.⁶⁵

Aunque existe una gran cantidad de evidencias sobre el peso del niño, éste no es el único parámetro de relevancia. La funcionalidad de la placenta es de vital importancia para un correcto desarrollo del embarazo porque a través de ella el feto recibe oxígeno y nutrientes. El peso de la placenta es, también, un buen

determinante del peso fetal y de la salud futura del niño, dado que se ha observado en neonatos con retraso del crecimiento intrauterino un menor peso de la placenta.⁶⁶

Esta conexión se hace más fuerte cuando la concentración de (homocisteína) tHcy es elevada en las fases tempranas de la gestación, lo que define a la (hiperhomocisteína) HHcy como un factor de riesgo para anomalías de la placenta y, en consecuencia, para abortos espontáneos, muerte intrauterina, pre-eclampsia y DC del nacimiento.⁶⁷ Esto se debe a que la HHcy provoca inflamación vascular, que disminuye la disponibilidad de óxido nítrico, un potente vasodilatador, y está asociada a la formación de especies reactivas de oxígeno y causa disfunción endotelial.⁶⁸

Varios estudios sobre afectaciones neurológicas y enfermedades neurodegenerativas ponen de manifiesto el efecto neurotóxico de la (hiperhomocisteína) HHcy. Los daños en el material genético y la inestabilidad cromosómica son los mecanismos implicados en la disminución de la síntesis de neurotransmisores y nucleótidos, mientras que la excitotoxicidad y apoptosis inducida por la (homocisteína) Hcy conduce necesariamente a la reducción de la proliferación celular en zonas cerebrales críticas durante el desarrollo embrionario.⁶⁹

Los niveles elevados de (homocisteína) Hcy, derivados de déficit de folatos, y el estrés oxidativo causado por la (hiperhomocisteína) HHcy se asocian generalmente con trastornos neuropsiquiátricos como los desórdenes del espectro autista, que constituyen uno de los trastornos neurológicos más estudiados en relación al déficit de AF periconcepcional. En numerosas ocasiones, en el marco de estudios de intervención para detectar la relación entre folatos y ASDs (Atrial Septal Defect), el análisis bioquímico ha evidenciado niveles altos de Hcy y marcadores de estrés oxidativo, de lo que deriva una baja capacidad de metilación en niños autistas, con relación al grupo control.⁵⁷⁻⁶⁰

Estos resultados sugieren que el ciclo folato-metionina desempeña un papel primordial en la etiología de los ASDs.⁷⁰ El déficit de folato en la etapa periconcepcional y durante el embarazo no sólo tiene efectos adversos en el desarrollo embrionario y el crecimiento fetal sino que, de acuerdo con las evidencias, repercute negativamente sobre la salud de la madre. La anemia megaloblástica afecta aproximadamente a un 40 % de las mujeres embarazadas y está asociada con un aumento de la morbilidad y mortalidad en este grupo de la población.⁷¹

La anemia megaloblástica es un típico síntoma de déficit de folato que aparece en las fases finales del embarazo y está asociada a aborto espontáneo, parto prematuro y bajo peso al nacer, con todas las consecuencias comentadas anteriormente. La insuficiente cantidad de AF conlleva una disfunción de la síntesis y reparación de ADN, lo que genera la fragmentación del material genético y el fallo de la división celular. La reducción de la división de los eritrocitos resulta en células sanguíneas macrocíticas sin capacidad funcional y, si no se trata, el desenlace puede ser fatal.⁷²

Durante el desarrollo embrionario se produce el cierre del TN en torno a las seis semanas tras la concepción. Los llamados DTN se producen como consecuencia de alteraciones en el cierre del mismo, y pueden tener lugar a dos niveles: cerebro y columna vertebral.⁷³

Este defecto a nivel del cerebro da lugar a la anencefalia y a la encefalocele, y a nivel de la columna vertebral constituye la espina bífida. La anencefalia se caracteriza por la ausencia total o parcial del cerebro incluida la bóveda craneal y la piel que la recubre, y la encefalocele supone la herniación del cerebro y/o las meninges a través de un defecto en el cráneo.⁷⁴ Tanto la anencefalia como el encefalocele son incompatibles con la vida. La espina bífida agrupa una serie de malformaciones cuya característica común es una hendidura a nivel de la columna vertebral que puede ir acompañada de un prolapso de las meninges, lo

que se denomina meningocele o incluso de la médula espinal que origina el mielomeningocele.⁷⁵

Éste se considera la forma más incapacitante de espina bífida, y se caracteriza por la exposición de tejido nervioso recubierto por meninges a través de un defecto de la columna vertebral; ello origina una lesión permanente de la médula espinal y los nervios espinales y produce diversos grados de parálisis así como pérdida del control de los esfínteres vesical e intestinal. Alrededor de la mitad de los casos de DTN corresponden a una espina bífida aislada, y aproximadamente la otra mitad a una anencefalia con o sin espina bífida. Las consecuencias clínicas son muy serias, los fetos anencéfalos mueren antes o poco después del parto, y una parte de los nacidos con espina bífida llegan a la edad adulta pero con parálisis de miembros inferiores y un grado variable de incontinencia urinaria y fecal.⁷⁶

Aunque la mayoría de los DTN presentan un origen multifactorial, se ha podido demostrar que la deficiencia del AF durante la etapa periconcepcional se correlaciona con la prevalencia de estos defectos.⁷⁷ La evidencia más convincente que demuestra una reducción de la recurrencia de estos defectos con el suplemento de AF es la del ensayo clínico multicéntrico aleatorizado del United Kingdom Medical Research Council.⁷⁸ Después de estudiar a 1 195 embarazos, se encontró que el suplemento con 4 mg al día de AF por sí solo reduce la recurrencia de los defectos del TN en un 72 % (odds ratio (OR): 0,32; intervalo de confianza (IC) 95 %: 0,16 a 0,64).⁷⁹

Se ha demostrado que altas concentraciones de homocisteína en sangre (hiperhomocisteinemia), por una alteración en el metabolismo del AF, está asociado al síndrome de Down (SD) y a otros DC como son los DTN. En cambio, los elevados niveles de homocisteína se pueden normalizar con la administración de cantidades adecuadas de AF, y se reduce el riesgo; no obstante, no se

recomienda la sobredosis de este medicamento, pues suele enmascarar el diagnóstico inmediato de la anemia perniciosa por déficit de vitamina B-12.⁸⁰

Para esclarecer estas afirmaciones, se hace necesario conocer acerca del metabolismo del AF, para la adecuada comprensión de la patobiología cuando está en déficit. El metabolismo del AF tiene la finalidad de lograr niveles adecuados de metilación del ADN, necesario para el proceso de morfogénesis. A través de la enzima metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR), se logra que el metabolito 5,10 metil tetrahidrofolato (5,10 MTHF) se transforme en 5 metil tetrahidrofolato (5 MTHF), y a su vez, este dé lugar al tetrahidrofolato (THF).⁸¹

Esta cascada de reacciones garantiza que se donen grupos metilo, imprescindibles para la metilación de la homocisteína, con la ayuda del cofactor B12, y logra la formación de la metionina y de la S adenosil metionina (SAM), la mayor proteína donante de metilo intracelular.⁷⁹⁻⁸¹

Por otra parte, en la síntesis de ADN, con la conversión del dioxiuridil monofosfato (d UMF) en dioxitimidil monofosfato (dTMF), se logran niveles elevados de dihidrofolato, que se incorpora al ciclo, transformándose en tetrahidrofolato. El déficit de AF, puede deberse a factores genéticos y/o ambientales. Para que existan niveles adecuados de este metabolito debe de ocurrir una fisiológica interacción gen-ambiente.⁷⁹⁻⁸¹

Estos factores pueden resumirse de la manera siguiente:

Factores ambientales: Administración de medicamentos que alteran el metabolismo del AF. Por ejemplo, las drogas anticonvulsivantes, inhiben la enzima dihidrofolato reductasa. Déficit de AF por una cirugía gástrica, síndrome de mala absorción intestinal, desnutrición, o simplemente por la no ingestión de sus principales fuentes alimenticias.⁸²

Factores genéticos: Mutaciones en alguna de las enzimas que participan en el metabolismo del AF. Algunas de ellas se enumeran a continuación:

- Metil tetrahidrofolato reductasa (MTHFR).
- Cistationin β sintetasa.
- 5 MTHF homocisteína S metiltransferasa.
- Metionina sintetasa reductasa (MSR).⁸³

Estos eventos propician que no se remetile la homocisteína, y por tanto, exista una Hiperhomocisteinemia y una reducción en la síntesis de la metionina. La hiperhomocisteinemia constituye un factor de riesgo importante para el embarazo y la salud fetal, ya que pueden originar DTN, abortos repetitivos, desprendimiento prematuro de la placenta, preeclampsia, entre otras complicaciones.⁸⁰⁻⁸³

Cada año nacen aproximadamente 400 000 recién nacidos con DTN en todo el mundo. Se estima que los gastos médicos y quirúrgicos anuales que ocasiona este tipo de defecto en los Estados Unidos superan los 200 millones de dólares. Dada la frecuencia de estos tipos de DC, así como el impacto médico que representa para la familia y el individuo que la padece, es importante su enfoque preventivo, y en este sentido, juega un papel importante la prevención farmacológica con el AF.⁸⁴

Existen evidencias que el cierre del TN se inicia y fusiona de manera intermitente en cuatro localizaciones, a través de mecanismos genéticos sitio específicos, en la cual desempeñan un rol protagónico genes que muchos de ellos forman parte de las vía metabólica de los folatos.⁸⁵ La interacción fisiológica de factores genéticos y ambientales resulta imprescindible para un adecuado cierre del TN. A pesar de tener su etiología multifactorial se ha determinado la existencia de auto anticuerpos que reaccionan con los receptores celulares del AF, los cuales los bloquean y generan embarazos complicados con DTN.⁸⁶

Los mismos polimorfismos en los genes que codifican enzimas involucradas en el metabolismo del AF, como son la MTHFR y la MSR, se han encontrado en madres cuyos hijos han tenido algún tipo de DTN y constituyen la disminución de las concentraciones de metionina un factor de riesgo importante para estos tipos

de DC, pues estos genes que regulan el cierre del TN deben estar lo suficiente metilados para su funcionamiento.⁸⁷

Objetivo general

Caracterizar desde el punto de vista epidemiológico los defectos congénitos por déficit de ácido fólico en la provincia de Holguín.

Objetivos específicos

1. Identificar las variables epidemiológicas relacionadas con las gestantes.
2. Describir los factores de riesgo asociados a los hábitos tóxicos y alimentarios.
3. Describir los tipos específicos de defectos congénitos por posible déficit de ácido fólico.

DISEÑO METODOLÓGICO

Se realizó un estudio descriptivo transversal de serie de casos en niños con defectos congénitos por déficit de ácido fólico durante el periodo de enero de 2014 a diciembre de 2019.

Universo y muestra

El universo estuvo constituido por todos los casos (1660) del registro estadístico de Genética Provincial con el diagnóstico de defectos congénitos y la muestra estuvo constituida por 97 niños en las que presentaron déficit de AF en el periodo de estudio. La información se obtuvo de los registros estadísticos de Genética Provincial de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión que se describen a continuación:

Criterios de inclusión

- Todas las pacientes en las que se detectaron defectos congénitos a sus fetos por déficit de ácidos fólico residentes en la provincia de Holguín.

Criterios de exclusión

- Aquellas gestantes en cuyos fetos se les detectaron otros defectos o que no residieran en la provincia Holguín en el periodo de estudio.

Para lograr el objetivo de la investigación fue preciso desarrollar un sistema de acciones relacionadas con el propósito del estudio, en las que se consideró el cumplimiento de las siguientes **tareas científicas**:

- 1- Revisar la bibliografía especializada acerca de la temática teniendo en cuenta las investigaciones en Cuba y en el mundo; así como las investigaciones análogas.
- 2- Aplicar los principios de la ética médica durante el desarrollo de la investigación.
- 3- Caracterizar a los pacientes según las variables objeto de estudio.

- 4- Seleccionar los elementos que servirán de base teórica para el diseño de una intervención para disminuir la presentación de defectos congénitos por déficit de ácido fólico en la provincia Holguín.

Para desarrollar las tareas planificadas se aplicaron los siguientes métodos de investigación:

Métodos teóricos

- **Histórico - lógico:** fue de utilidad para el análisis de la literatura y documentación especializada, con el objetivo de analizar los antecedentes históricos que han caracterizado los DC por déficit de AF a través del tiempo.
- **Analítico - Sintético:** sirvió para procesar la información obtenida de la literatura y la experiencia personal en el tema, para la fundamentación de la necesidad del estudio, caracterización del objeto y campo de acción de la investigación; y valorar los resultados obtenidos en cada una de las etapas de la investigación; así como en la elaboración de las conclusiones.
- **Hipotético - deductivo:** aplicado durante el planteamiento y seguimiento de la hipótesis de la investigación.
- **Inducción - deducción:** favoreció realizar el tránsito del objeto al campo de acción así como de lo general a lo particular y viceversa.

Métodos empíricos

- **Análisis documental:** fue útil durante el estudio de documentos normativos del Ministerio Nacional de Salud Pública (MINSAP), búsqueda bibliográfica en Internet, página Web, textos básicos, revistas y artículos científicos publicados recientemente acorde al estudio, así como el registro estadístico de Genética Provincial.
- **Triangulación de la información:** aportó los datos obtenidos de la información documental, más los datos primarios y métodos de procesamiento estadísticos se arriba a conclusiones.

- **Consulta con especialistas:** ayudó en la obtención de la información útil en la consulta a especialistas en Genética, para recibir de ellos la experiencia sobre el tema investigado.

Métodos estadísticos

Se utilizaron para el análisis estadístico de la información recopilada la base de datos del Centro Provincial de Genética, se emplearon los valores absolutos y relativos (por cientos) como indicadores para analizar el comportamiento de las diferentes variables estudiadas. Para identificar la relación entre las variables se utilizó la prueba Chi cuadrado de independencia con un 95 % de confiabilidad. Se utilizó para hacer esta prueba el programa SPSS versión 15.1.

El análisis estadístico de la tabla 4 incluyó un análisis de varianza con la utilización del paquete estadístico SPSS versión 15.1. Se demostró distribución normal de los datos y homogeneidad de varianzas mediante las pruebas estadísticas Kolmogorov-Smirnov y Levene, respectivamente. Los análisis para las diferentes variables se realizaron a través de una prueba ANOVA monofactorial. Cuando las diferencias resultaron significativas ($p < 0.05$) para las prueba ANOVA, las medias de los tratamientos se analizaron mediante la prueba de rangos múltiple de Tukey. Los datos de porcentajes transformados se realizaron según la fórmula $x' = 2 * \arcsen((x/100)^{1/2})$.

Métodos de recopilación de la información

Procedimiento manual para la recopilación de los datos obtenidos de la base de datos del Centro Provincial de Genética, de Holguín, acerca de los pacientes de la muestra seleccionada. Realización de búsquedas informáticas. Revisión de la bibliografía gráfica con que se cuenta sobre este tema. Se emplea una computadora ACER, con sistema Windows 8 y paquete Microsoft Office 2013.

Técnicas y procedimientos

Para realizar esta investigación se procedió a la revisión de los registros estadísticos del Centro Provincial de Genética, de Holguín, de los cuales se identificaron los pacientes con DC en el periodo estudiado. Esto facilitó aplicar una guía de observación a cada paciente.

Los datos que se obtuvieron se almacenaron en una base de datos confeccionada por la autora y procesado estadísticamente mediante métodos descriptivos. Los resultados se ubicaron en cuadros de asociación de variables, aplicándoles el método porcentual, para facilitar su análisis y discusión.

Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Escala	Tipo de variable	Fuente	Indicadores
Edad	Según carnet de identidad	<ul style="list-style-type: none">▪ -19▪ 19-35▪ + 35	Cuantitativa continua	Registros médicos en Genética	Frecuencia absoluta (No.) Cálculo porcentual (%)
Escolaridad	Según último nivel escolar concluido	<ul style="list-style-type: none">▪ Primaria▪ Secundaria▪ Preuniversitaria▪ Posgraduada	Cualitativa ordinal	Registros médicos en Genética	Frecuencia absoluta (No.) Cálculo porcentual (%)
Ocupación	Según actividad laboral que le ocupa mayor	<ul style="list-style-type: none">▪ Estudiante▪ Ama de casa▪ Trabajadora	Cualitativa nominal politómica	Registros médicos en	Frecuencia absoluta (No.)

	tiempo			Genética	Cálculo porcentual (%)
Municipio de residencia	Según la distribución geográfica provincial	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gibara ▪ Freyre ▪ Banes ▪ Antilla ▪ Bâguanós ▪ Holguín ▪ Calixto García ▪ Cacocum ▪ Urbano Noris ▪ Cueto ▪ Mayarí ▪ Frank País ▪ Sagua de Tánamo ▪ Moa 	Cualitativa nominal politómica	Registros médicos en Genética	Frecuencia absoluta (No.) Cálculo porcentual (%)
Hábitos tóxicos	Según presencia de hábito tóxico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alcoholismo ▪ Tabaquismo ▪ Psicofármacos ▪ Otros 	Cualitativa nominal politómica	Registros médicos en Genética	Frecuencia absoluta (No.) Cálculo porcentual (%)
Hábitos alimentarios	Según estilo alimentario prevalente. Adecuado: dieta balanceada buen consumo de	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adecuados ▪ Inadecuados 	Cualitativa nominal dicotómica	Registros médicos en Genética	Frecuencia absoluta (No.) Cálculo porcentual (%)

	suplementos vitamínicos, con equilibrio en grasas, azúcares y sal. Inadecuado todo lo contrario.				
Antecedentes patológicos familiares relacionados con defectos por ácido fólico	Según presencia de antecedentes patológicos <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipertensión Arterial(H TA) ▪ Diabetes mellitus(D M) ▪ Hipotiroidismo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existente ▪ No existente 	Cualitativa nominal dicotómica	Registros médicos en Genética	Frecuencia absoluta (No.) Cálculo porcentual (%)
Antecedentes prenatales del primer trimestre	Según presencia de antecedentes prenatales	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infección del tracto urinario ▪ Hipertensión arterial ▪ Diabetes gestacional ▪ Anemia ▪ Infección vaginal ▪ Otros 	Cualitativa nominal politómica	Registros médicos en Genética	Frecuencia absoluta (No.) Cálculo porcentual (%)
Exposición	Según	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agentes 	Cualitativa	Registros	Frecuencia

a teratógenos	exposición a teratógenos - Agentes infecciosos: virus, bacterias, parásitos. - Medicamentos : esteroides, anticonvulsivos, antipsicóticos, ansiolíticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensinas(IECAs)	infecciosos <ul style="list-style-type: none"> ▪ Medicamentos ▪ Radiaciones ▪ Calor ▪ Drogas ▪ Alcohol ▪ Tabaco ▪ Café ▪ Plaguicidas ▪ Alteración cromosómica conocida 	nominal politómica	médicos en Genética	absoluta (No.) Cálculo porcentual (%)
Defectos específicos por sistemas	Según sistema afectado por defectos congénitos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardiovascular ▪ Nervioso central ▪ Digestivo ▪ Osteomioarticular 	Cualitativa nominal politómica	Registros médicos en Genética	Frecuencia absoluta (No.) Cálculo porcentual (%)

Técnicas de recolección, procesamiento y análisis de la información

La información se recogió a través de técnicas ya expresadas. Se elaboró un modelo de vaciamiento de datos (anexo 1), al que se trasladaron los datos recogidos de los registros estadísticos de Genética Médica disponibles para el estudio de pacientes.

La información recopilada se procesó en forma computarizada. Los datos se analizaron en microcomputadora Laptop y se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15.1 para Windows, realizándose estadística descriptiva con distribuciones de frecuencia y por ciento. Los resultados se expresaron en texto y tablas.

Aspectos éticos de la investigación

Basado en lo establecido en la Declaración de Helsinki,⁸⁸ para la realización de estudios investigativos en seres humanos, se les informó a los directivos del centro de Genética Provincial que el aporte de los registros médicos se aporta de forma voluntaria, que no representará ningún compromiso y que tendrán la total libertad de aceptarlo o no. Se les explicó que los datos obtenidos solo serán utilizados con fines investigativos, y el anonimato en la información brindada. Para ello se les entregó a firmar el acta de consentimiento informado, que aparece como anexo 2. Toda la información que se procesó y se utilizó en este estudio, se conservará bajo los principios de máxima confidencialidad y en ningún caso se revelará la identidad de las personas involucradas. Para la realización de esta etapa de la investigación como requisito científico se tuvieron en cuenta las siguientes consideraciones éticas:

- **Justicia:** no se estableció diferencia entre los individuos, solo los que redunden en beneficio de la colectividad.
- **Respeto a las personas:** hubo autodeterminación de las personas en el estudio y a proteger a aquellas con capacidad disminuida. En resumen se debe obtener el consentimiento informado, autorización de los pacientes y

familiares para participar en la investigación o sus representantes legales en caso de no estar capacitada para emitir tal autorización.

- **Beneficencia:** se maximizaron los beneficios y minimizaron los riesgos; es decir, se protegió a los participantes de riesgos.

Se informó además, a la Dirección de Genética Médica Provincial, como a su Comité de Ética de las investigaciones en el Hospital Pediátrico de Holguín, se les explicó detalladamente los objetivos de esta investigación, y se solicitó su autorización para realizarla, así como se previó una rendición de cuenta ante ellos con periodicidad.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Posterior a la determinación de los métodos e instrumentos de investigación, se generó la información que posibilita obtener los principales resultados, a partir del cálculo porcentual en los principales variables e indicadores. Los resultados obtenidos por tanto, en estas variables para el análisis y discusión de los resultados demostraron que:

Tabla 1. Relación de la muestra según diagnóstico (Defectos Tubo Neural) y tipo de defecto por déficit de ácido fólico en la provincia Holguín

Diagnóstico	DTN	
	Nº	%
Acráneo	31,0	59,6
Anencefalia	8,0	15,3
Encefalocele	6,0	11,5
Mielomeningocele	5,0	9,6
Espina bífida	2,0	3,8
Total	52,0	100

Fuente: Registros médicos de Genética provincial

La Tabla 1, demostró que prevalecieron casos de DC asociados al déficit de AF, con mayor incidencia en DTN el acráneo con un 59,6 %.

Existen publicaciones,⁸⁹ científicas sobre el uso de los folatos durante el periodo preconcepcional y en los primeros meses del embarazo, y como puede disminuir el riesgo, fundamentalmente de aparición en recién nacidos con DTN, con mayor incidencia en la anencefalia o acráneo que superan un 40 % de los casos, cuestión coincidente con los resultados científicos.

Se ha descrito un mayor riesgo de DTN, especialmente anencefalia y espina bífida en hijos de mujeres mayores de 40 años. Sin embargo, las edades maternas más jóvenes se han relacionado con malformaciones congénitas no cromosómicas, ya sea de origen disruptivo o con defectos de otro tipo, señala Nazer J, et. al.⁹⁰

Tabla 2. Relación de la muestra según diagnóstico (Defectos Pared Anterior) y tipo de defecto por déficit de ácido fólico en la provincia Holguín

Diagnóstico	DPA	
	Nº	%
Gastrosquisis	37,0	82,2
Onfalocele	8,0	17,0
Total	45,0	100

Fuente: Registros médicos de Genética provincial

La Tabla 2, demostró que prevalecieron casos de DC asociados al déficit de AF, con mayor incidencia en DPA la Gastrosquisis con un 82,2 %.

Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas,⁹¹ concluyó que en Ecuador las malformaciones congénitas más frecuentes asociados al déficit del AF en los años 2018 y 2019, fueron: el acráneo, seguido por la gastrosquisis.

Otro hecho demostrado y que concuerda con lo publicado por otros autores es que gastrosquisis es más frecuente en hijos de madres jóvenes y onfalocele en hijos de mujeres de mayor edad.

No coincide con estudio realizado por Julio Nazer y Lucía Cifuentes en el año 2013 donde exponen que desde el punto de vista clínico se encontró diferencias significativas entre estas dos entidades: onfalocele tiene mayor mortalidad,

mortalidad y letalidad. Mayor frecuencia de malformaciones asociadas y mayor severidad de estas anomalías asociadas

Tabla 3. Distribución de gestantes en las que se identificaron defectos congénitos por déficit de ácido fólico, según grupo de edades y escolaridad

Escolaridad Grupo de edad	Primaria		Secundaria		Preuniversitaria		Postgraduadas		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
-19	3	75	14	53,8	30	57,6	-	-	47	48,4
19-35	1	25	10	38,4	17	32,6	12	80	40	41,2
+35	-	-	2	7,7	5	9,6	3	20	10	10,3
Total	4	4,1	26,0	26,8	52	53,6	15	15,5	97,0	100

Fuente: Registros médicos de Genética provincial

En la Tabla 3, se identificó una mayor cantidad de casos en las pacientes menores de 19 años, con un 48,4 % de la muestra. Además la mayor incidencia en cuanto a la escolaridad prevalecieron los casos con el preuniversitario vencido en un 53,6 % del total de pacientes en estudio.

Para la investigadora la edad es una importante variable, ya que la madurez psicosocial y biológica de la gestante influye en las características de su alimentación y nutrición e impacta además, el nivel escolar en la asimilación de las diferentes orientaciones que se le dan en las consultas en la prevención de los posibles defectos congénitos. Todo lo cual se corrobora en el estudio. Para el caso presente y Cuba en general, se aprecian altos niveles de escolaridad gracias al sistema educativo creado por la Revolución, pero todavía existen gestaciones en edades no recomendables que inciden en la ocurrencia de los defectos por déficit de AF.

Resultados similares se encontraron en estudio de Morales Muñoz IK,²⁷ donde la incidencia en Colombia de pacientes con DC por déficit de AF es de 2,34 por cada 1000 nacidos vivos y son más frecuente en mujeres de 18 a 25 años de edad con 52,79 %.

En el Hospital Matilde Hidalgo de Procel en Guayaquil, Ecuador, un total de 2 992 gestantes con edades comprendidas entre los 15 a 40 años, fueron atendidas durante los años 2015, 2016 y 2017 en dicha casa de salud, de las cuales 148 de ellas presentaron neonatos con algún tipo de malformación congénita por déficit de AF. De este total se pudo notar que la mayor incidencia de estos defectos fueron en madres con edades comprendidas entre los 15 y 20 años seguidas de aquellas con edades entre 36 y 40 años, además se observó que alrededor del 30 % de las pacientes estudiadas, por varias razones, no tuvieron un control de su gestación como lo declaran las Guías de Prácticas Clínicas, sobre todo por bajos niveles educativos apuntan Indacochea Holguín RH, et. al.⁹²

Estas características se recalcan en estudio de García, González y Jiménez,⁹³ donde la edad promedio de las gestantes fue 20.6 años, y que el 41,9 % de ellas tenían estudios secundarios. Así mismo el estudio de Rodríguez y Collazo,⁹⁴ en Cuba refirió que la edad promedio de la muestra de la investigación fue de 20.2 años y con escolaridad media superior en el 41,8 %. Resultados que son cercanos a los obtenidos por la investigadora.

No coincidió los resultados de esta variable con estudio realizado en Lima, Perú por Saenz Huaman EM,⁹⁵ pues en relación con los grupos de edades esta autora encontró una mayor incidencia en casos de 20 a 34 años, con un 62,7 %, y una media de 32.07 ± 5.3 años, lo que no concuerda con los resultados investigativos.

Tabla 4. Relación de la edad materna y defecto por déficit de ácido fólico en la provincia Holguín

Grupo de edad	Defecto del tubo neural		Defecto de la pared anterior		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
-19	28	53,8 a	21	46,6 a	49	50,5
19 - 35	18	34,6 b	20	44,4 ab	38	39
+35	6	11,5 c	4	8,8 c	10	10,4
Total	52,0	53,6	45,0	46,3	97,0	100

La Tabla 4, expresa como resultado relevante mayor incidencia de casos de DTN en las pacientes menores de 19 años de edad con el 53,8 %, al igual en este mismo grupo de edad los que presentaron DPA con un 46,6 %. En opinión de la autora se aprecia una relación directa entre las edades extremas de la gestación y la aparición de los DC por déficit de AF ya que se demostró diferencias significativas entre las gestantes más jóvenes, menores de 19 años y las gestantes mayores de 35 años; obteniéndose menores índices de DTN y DPA en las gestantes añosas.

El embarazo a cualquier edad constituye un hecho biopsicosocial muy importante, pero en la adolescencia conduce a una serie de situaciones que pueden atentar tanto como a la salud de la madre como la del hijo, por lo que constituye un problema a considerar en el presente y el futuro por las complicaciones que genera.

La embarazada adolescente no es solo un problema cuantitativo, también tiene una dimensión cualitativa, la gestación es más vulnerable a menor cercanía de la

menarquia. Según estudio realizado por el Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas de la Habana, los defectos congénitos son más frecuentes en las mujeres menores de 20 años. En Cuba, el 8% de la población adolescente da a luz cada año aumentando así el riesgo de aparición de defectos congénitos.⁹³⁻⁹⁴

Uno de los riesgos asociados al embarazo es la edad materna avanzada, la cual se considera en Cuba, a partir de los 35 años de edad. En la actualidad, constituye el principal motivo de indicación para el diagnóstico prenatal citogenético, resultados que coinciden con nuestra investigación.

En una investigación realizada, Wilson y colaboradores concluyeron que la suplementación oral con AF o una dieta rica en folatos, combinada con una suplementación de multivitaminas y micronutrientes, se asoció no solo con una disminución en la incidencia de DTN y otros DC, sino también con complicaciones obstétricas destacan Rangel Rivera DA, et. al.⁹⁶

En las pautas internacionales propuestas por la OMS, asumida también en Cuba, se recomienda el uso de suplemento de AF en dosis de 400 mcg/ día desde antes del embarazo hasta las 12 semanas y 4 mg/día en aquellas mujeres con antecedentes de DTN en gestaciones anteriores, aunque la dosis óptima de AF que reduce el riesgo de aparición DTN y otros defectos congénitos aún se desconoce según criterio de Iglesias Vázquez L, et. al.⁹⁷

Tabla 5. Distribución por años en relación con los defectos encontrados por déficit de ácido fólico en esta serie (Anexo 3)

Distribución por años	2014		2015		2016		2017		2018		2019		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Defectos congénitos														
DTN	8	57,1	5	41,7	11	64,7	6	46,2	9	42,9	13	65,0	52	53,6
DPA	6	42,9	7	5,3	6	35,3	7	53,8	12	57,1	7	35,0	45	46,4
Total	14	14,4	12	12,4	17	17,5	13	13,4	21	21,6	20	20,6	97	100

Fuente: Registros médicos de Genética provincial

La Tabla 5, permitió conocer posterior a la tabulación estadística que prevalecieron los defectos congénitos de tipo DTN con el 53,6 % de la muestra de estudio. El año de mayor incidencia de casos fue el 2018 con un 21,6 %, seguido del 2019 con un 20,6 % de la muestra que se estudió, lo que demuestra que la incidencia de casos va en aumento.

Para la investigadora los DTN tienen una herencia poligénica multifactorial, por lo tanto su origen se debe a la interacción entre factores genéticos y ambientales entre los cuales se destaca el papel del AF, demostrado por las estadísticas aportada en este estudio y las fuentes consultadas,⁹⁸ ya que es bien conocido que el déficit de folatos debido a alteraciones en su metabolismo está relacionado con el desarrollo de este tipo de anomalías congénitas en primer lugar como constatan los resultados investigativos.

El Protocolo de vigilancia de defectos congénitos en Costa Rica, elaborado por el Centro de Registro de Enfermedades Congénitas (CREC) Unidad de Enfermedades Congénitas INCIENSA,⁹⁹ han constatado que los defectos del tubo neural (DTN), son los DC del cerebro, la columna vertebral y la médula espinal,

diagnosticados con mayor incidencia en pacientes con déficit de AF. Estos defectos son una serie de alteraciones producidas en el cierre del TN, que ocasionan en el sujeto la aparición de malformaciones externas o internas de diverso grado, se acompañan de trastornos clínicos de diversa gravedad, de acuerdo con la intensidad y localización del defecto.

Estudio de Campos Cuevas N, et. al.¹⁰⁰ demostró que la distribución de los DC interrumpidos por diagnóstico prenatal en Guantánamo, analizándolas según tipo de afección genética y mostrándolas comparativamente con los casos nacidos, observó que la mayor detección de casos fue la relacionada con los de DTN, seguidas de los defectos de pared anterior (DPA), las que constituyeron el 100 y 90 % del total de estos casos. Semejante resultado se obtuvo en un estudio realizado en Ciudad Habana,¹⁰¹ entre los años 2000 y 2002.

La deficiencia nutricional de vitaminas del complejo B, entre las que se cuentan folatos y B12, ha sido relacionada con algunas alteraciones durante el embarazo, como bajo peso al nacer, parto pretérmino y malformaciones congénitas, entre las que se destacan los defectos del tubo neural (DTN), así como determinadas cardiopatías congénitas (CC) y fisurado labial y palatino (FLP).^{102,103} Esto es consecuencia de que los folatos desempeñan un papel crucial en la síntesis de ácidos nucleicos, la división celular, la regulación de la expresión de los genes y la síntesis de neurotransmisores.^{104,105}

Los DTN son las malformaciones congénitas más comunes del sistema nervioso central y probablemente las segundas en frecuencia después de los defectos cardíacos. La relación entre los DTN y el AF, sugerida hace más 50 años, ha sido reconocida a través de numerosos estudios clínicos y experimentales.¹⁰⁶

Según la OMS, cada año nacen en el mundo cerca de 500 000 niños con un DTN. Aunque en España la prevalencia de los DTN al nacer ha disminuido en los últimos 20 años, es poco probable que tal hecho se deba únicamente a la

prevención primaria; parece ser debido, además, al diagnóstico prenatal de la enfermedad y a la interrupción legal del embarazo.¹⁰⁷

Tabla 6. Distribución de estas gestantes según municipio y ocupación

Municipio	Estudiantes		Ama de casa		Trabajadora		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Gibara	1	5,0	3	10,0	5	19,8	9	9,3
Freyre	2	10,0	2	6,6	-	-	4	4,1
Banes	-	-	1	3,3	5	21,1	6	6,2
Antilla	-	-	1	3,3	1	3,7	2	2,1
Bàguanós	1	5,0	-	-	2	10,0	3	3,1
Holguín	7	35,0	9	30,0	10	43,5	26	26,8
Calixto García	2	10,0	1	3,3	1	3,7	4	4,1
Cacocum	-	-	2	6,6	3	12,4	5	5,1
Urbano Noris	-	-	-	-	4	17,4	4	4,1
Cueto	3	15,0	2	6,6	5	22,4	10	10,3
Mayarí	2	10,0	4	13,3	5	21,1	11	11,3
Frank País	-	-	1	3,3	1	3,7	2	2,1
Sagua de Tánamo	1	5,0	-	-	2	8,7	3	3,1
Moa	1	5,0	4	13,3	3	12,4	8	8,2
Total	20	20,6	30	30,9	47	48,4	97	100

Fuente: Registros médicos de Genética provincial

La Tabla 6, expresa como principal resultado que en relación a los municipios de la provincia la mayor incidencia entre el 2014 a 2019, estuvo en la capital provincial (Holguín), con el 26,8 % de la serie de casos, seguido de Mayarí y Cueto, con un 11,3 % y 10,3 % respectivamente.

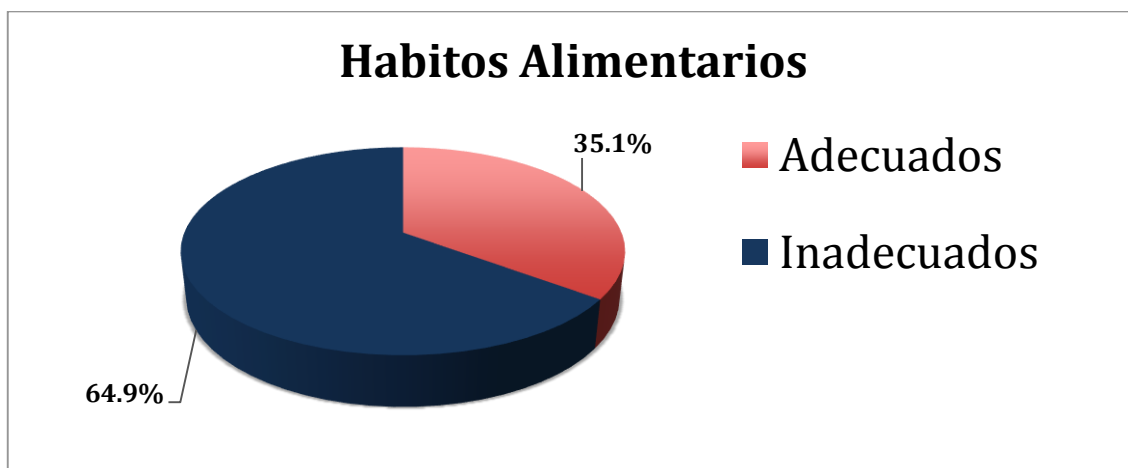
Las investigaciones analizadas en orden cronológico, demuestran que las mayores incidencias de los DC históricamente coinciden geográficamente con los

resultados de estudio, lo que revela incidencias de interés para el centro de Genética provincial, así como para los servicios de Pediatría de estos municipios y provincia. Para la investigadora es consecuente estos resultados con dos conclusiones parciales, en las capitales provinciales, como se plantea en otras fuentes consultadas¹⁰⁸ se concentran este tipo de enfermedades, además se aprecian tendencias de incidencias significativas hacia los municipios del este de la provincia, lo que refiere la necesidad de vigilancia específica en dichas localidades.

Estudio de Marcheco Teruel B, Carreras Ávila T,¹⁰⁹ entre 1987 a 2008, demostró que las mayores incidencias estuvieron en las enfermedades genéticas y DC en la provincia Holguín, en el municipio cabecera con el 33,9 %, seguido de un 11,27 % en el municipio Mayarí.

En investigación realizada de 2012 a 2013, hubo una prevalencia de pacientes con malformación por déficit de AF en el municipio Holguín, con ligera prevalencia casos pertenecientes al área de salud del Policlínico Máximo Gómez Báez de la ciudad, sin diferencia de género entre los niños nacidos vivos, destaca estudio de Peña González M, et. al.¹¹⁰

Gráfico 1. Relación identificada en gestantes con defectos congénitos por déficit de ácido fólico, según sus hábitos alimentarios



Fuente: Registros médicos de Genética provincial

El gráfico 1, mostró que la mayoría de las gestante con un 64,9 % tenían hábitos alimentarios inadecuados.

Para la investigadora, la experiencia le ha demostrado que la garantía de una alimentación adecuada se encuentra la mayoría de las veces en promover el consumo de alimentos ricos en AF. La modificación de los hábitos alimenticios de una población es una tarea difícil. Una gran parte de las mujeres en edad fértil desconocen los efectos beneficiosos de una dieta rica en folatos y es poco probable que todas estas mujeres cuenten con la educación y el interés necesarios para asegurar el cumplimiento de estas recomendaciones.¹¹¹

El estado nutricional de la madre es sin duda uno de los principales factores ambientales que influye en el embarazo; esto comprende la selección de los alimentos, los nutrientes contenidos en ellos, su metabolismo y el transporte de ellos hacia el vástago a través de la placenta. De ahí que la deficiencia nutricional de vitaminas del complejo B, entre las que se cuentan folatos y B12, ha sido relacionada con los defectos congénitos, sobre todo en donde la alimentación de la gestante no es adecuada.¹¹²

Se ha constatado que en caso de un deficiente consumo de alimentos fuente de folatos, ocurre un aumento en los niveles de homocisteína en suero, ya que no es posible la remetilación necesaria para la conversión a metionina, con la consecuente deficiencia en la síntesis y reparación del ADN, por lo que aparecen los defectos congénitos relacionados con los presentes en este estudio.¹¹³

La adecuada alimentación es un punto de alto interés en este tipo de estudio y pacientes, al relacionar que una adecuada alimentación provee a la gestante de los nutrientes necesarios para el feto.¹¹⁴

En este sentido cada país toma su propias decisiones con base en el cálculo del requerimiento mínimo de AF puro y aumenta la cantidad para cubrir la

biodisponibilidad incompleta y necesidad de reserva adecuada, la variación individual fisiológica (edad, sexo, gestación, lactancia); también deben considerar la cultura gastronómica, situación económica, legislación en salud y la fortificación de los alimentos por parte de las autoridades sanitarias, así como determinadas situaciones en las cuales puede ocurrir una depleción de folatos con aumento de los requerimientos.¹¹⁵

Tabla 6. Relación identificada en gestantes con defectos congénitos por déficit de ácido fólico, según sus hábitos tóxicos.

Hábitos tóxicos	Nº	%
Alcoholismo	3	14,3
Tabaquismo	11	52,3
Psicofármacos	3	14,3
Otros	4	19,0
Total	21	100,0

Fuente: Registros médicos de Genética provincial

La Tabla 6, aportó como principal resultado que de las pacientes estudiadas el tabaquismo tenía la mayor incidencia de todos los hábitos tóxicos con un 52,3 %.

La exposición materna a pesticidas, fármacos y drogas, alcohol, y sobre todo al tabaco, y productos químicos derivados a la nicotina al inicio del embarazo, aumentan el riesgo de que los niños nazcan con anomalías congénitas destaca la Organización Mundial de Salud.¹¹⁶ Lo que se constata en el presente estudio.

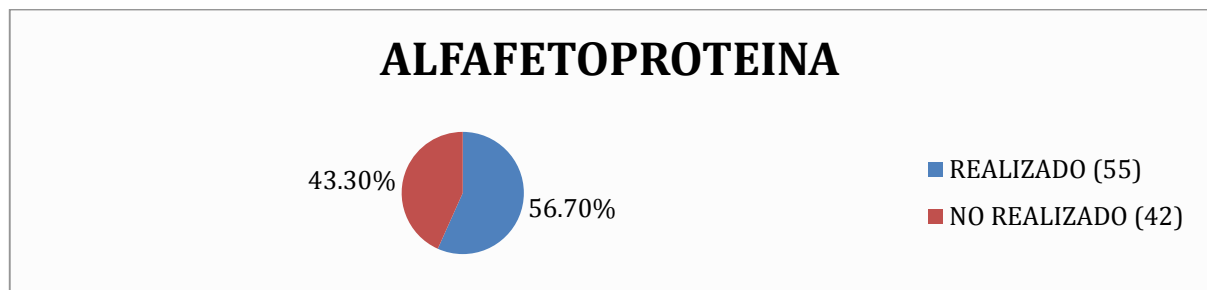
El consumo de tabaco durante la gestación resulta perjudicial para el feto, por lo que se debe recomendar a la mujer embarazada que deje de fumar. Distintos estudios realizados llegan a la conclusión de que el tabaco produce una disminución en el peso del recién nacido de entre 200 y 300 gramos, bien por el efecto directo en la absorción de sustancias tóxicas, como nicotina o monóxido de

carbono o bien por la alteración del flujo uterino y alteraciones en la concentración de gases sanguíneos.

También parece que el tabaco aumenta los riesgos de rotura prematura de membranas, parto pretérmino, hemorragias antes del parto, retraso del crecimiento intrauterino y, en resumen, aumenta la morbilidad y mortalidad perinatal. Además, se han descrito efectos en el peso del recién nacido cuando la madre es fumadora pasiva. No existe relación con malformaciones congénitas, excepto quizá un ligero aumento de hendiduras del labio o paladar.¹¹⁷

El consumo de tabaco provoca aumento de la mortalidad fetal, así como en la segunda mitad del embarazo es causa de bajo peso al nacer y riesgo de craneosinostosis.¹¹⁸ Puede ocasionar parto prematuro y trastornos de la conducta en el niño.¹¹⁹ También se ha visto asociado con la gastrosquisis.¹²⁰

Gráfico 2. Presentación grafica de la realización de Alfafetoproteína en las gestantes estudiadas



Fuente: Registros médicos de Genética provincial

El gráfico 2, mostró que de las pacientes estudiadas cerca de la mitad (42), no se realizaron el AFP, lo cual representa un alto porcentaje, 43,3 %.

Para la autora significa un dato de mucho interés, pues el diagnóstico tardío en estas pacientes se considera un factor desfavorable para definir el momento de

terminación del embarazo en defectos incompatibles con la vida y la aceptación de la familia.

Coincide este estudio con investigación realizada por Marcheco Teruel, teniendo en cuenta que con la determinación de la AFP en suero materno, el programa tiene como propósito diagnosticar los defectos congénitos más frecuentes en Cuba y en otros países, lo que hace necesario conocer los resultados del mismo para trazar estrategias de trabajo que mejoren indicadores de salud, así como la eficiencia de este.⁹⁴

Coincide además, con estudio realizado en Pinar del Rio 2012 caracterizándolo como un indicador de bienestar materno-fetal y herramienta indispensable para el diagnóstico de DTN y otras malformaciones que pueden influir en la tasa de mortalidad infantil.

Ante valores elevados de AFP en suero materno se hace necesario un asesoramiento genético amplio encaminado a orientar a la gestante.

Tabla 8. Relación de la edad materna y resultado de Alfafetoproteína (AFP)

Grupos de edad	AFP		Alterado	
	Nº	%	Nº	%
- 19	5	45,4	19	43,1
19-35	4	36,3	23	52,3
+ 35	2	18,1	2	4,5
Total	11	11,3	44	45,3

Fuente: Registros médicos de Genética provincial

La Tabla 8, demostró que el diagnóstico de mayor reporte en número de casos de DC asociados al déficit del AF, fue el AFP alterado con un 45,3 %. Es importante señalar que para la autora la causa fundamental del comportamiento diagnóstico de los DC por déficit de AF en la muestra de la presente investigación,

predominaron las alteraciones de tipo DTN, determinados por alfafetoproteína y constatados mediante ultrasonido.

Dentro de los defectos del sistema nervioso central más frecuentes se señalan los DTN, los que son frecuentemente diagnosticados por alteraciones en la alfafetoproteína y verificados por la ultrasonografía como bien registran investigaciones de Figueroa Calderón I, et. al.¹²¹ y Lemus Valdés MT, et. al.¹²² De igual manera Vázquez Martínez,¹²³ en su estudio obtuvo similares resultados a los estudios nacionales.

CONCLUSIONES

- Las malformaciones congénitas que en mayor incidencia se presentaron en pacientes en edad fértil parece ser que se relaciona con déficit de ácido fólico debido a hábitos alimentarios inadecuados y al tabaquismo.
- Son prevalentes entre los defectos congénitos por déficit de ácido fólico los defectos de la pared anterior y del tubo neural, con una mayor incidencia en este último, siendo el Acráneo el más frecuente en los últimos años.
- El pesquisaje de la alfafetoproteína en suero materno constituye una herramienta eficaz en el diagnóstico prenatal de defectos congénitos y aun no se logra realizar a todas las gestantes.

RECOMENDACIONES

- Desarrollar investigaciones de intervención educativa en las áreas de salud, con la ayuda del personal especializado de Pediatría que contribuya a identificar casos de déficit de ácido fólico como factor predisponente de malformaciones congénitas.
- Generar programas de intervención más eficaces para promover la suplementación con ácido fólico entre las mujeres en edad reproductiva relacionado con la prevención de defectos genéticos y la realización de alfafetoproteína.
- Socializar los resultados en publicaciones y eventos científicos.
- Generalizar el estudio a otras provincias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Organización Mundial de la Salud. Anomalías congénitas. [internet] Nota descriptiva n.º370. Octubre 2015. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en <http://www.who.int/medicacentre/factsheets/fs370/es/>
- 2 Gentile A, Bruno M, Marcó del Pont J, Ellis A, Russ C, Ruvinsky R, et al. Etiología más frecuente de las Malformaciones Congénitas. [Internet]. Arch. Argent. Pediatr. 2016. [Consultado en Mayo 2019]. v.104 n.6 Disponible en: http://www.scielo.org.ar/www-scielo-org-ar-scielo-php-script-sci_arttext-pid-S0325-00752006000600013.
- 3 Morales Muñoz IK. El ácido fólico y su papel en la prevención de defectos del tubo neural y enfermedades no genéticas. Pontificia Universidad Javeriana Facultad De Ciencias Carrera De Bacteriología Bogotá, D.C 2018.
- 4 García H, Salguero G, Moreno J, Arteaga C, Giraldo A. Frecuencia de Anomalías Congénitas en el Instituto Materno de Infantil de Bogotá. Biomédica 2020; 23: 161 - 172.
- 5 González González A, García Carballo M. Ácido fólico y defectos del tubo neural en Atención Primaria. Medifam 2016; 13:305-310.
- 6 Corral S, Sepúlveda L. Defectos del Tubo Neural: Estado actual. Rev Med Clin Condes 2018; 19: 202-210.
- 7 Cermeñoa JR, Hernández de Cuesta I, Camaripanoa M, Medina N, Guevara A, Hernández Rivero C. Malformaciones congénitas y sus factores asociados en el servicio de neonatología Ciudad Bolívar, Venezuela. [Internet]. Rev. Soc. Ven. Microbiol. 2018. [Consultado en Mayo 2019]. v.28 n.1. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/www-scielo-org-ve-scielo-php-script-sci_arttext-pid-S1315-25562008000100011.
- 8 Giglio Norberto D, Caruso Martín, Castellano Vanesa E, Choque Liliana, Sandoval Silvia, Micone Paula et al. Reducción de la mortalidad en la niñez como consecuencia de malformaciones congénitas en el Noroeste Argentino. [Internet]. Arch. Argent. Pediatr. 2017 Dic [Consultado en Mayo 2019]; 115(6): 527-532. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-

- 00752017000600003&Ing=pt. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.527>.
- 9 Goide Linares E, Rodríguez Palomo A, Maturiel Zamora E, Palomo Vidal B, Nillar Vázquez Y. Trastorno del desarrollo durante la embriogenia. [Internet]. MEDISAN 2013 Jun [Consultado en Mayo 2019]; 17 (6): 915-919. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000600005&Ing=es
- 10 Muñoz Colmenero A, Rincón de Pablo I, Nieto Sandoval P, Sáenz Mateos I, Buces González E, Morales Felipe V. Defectos Congénitos y Discapacidades del Desarrollo: situación actual. 2014. [Internet]. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: <http://apuntes.hgucr.es>
- 11 Gonzales SC, Bada MC, Rojas GR, Bernaola AG, Chávez B C. Suplementación periconcepcional con folato o multivitaminas para la prevención de los defectos. [Internet]. Rev. Med. Electron. 2015 Jul. [Consultado en Mayo 2019]. v.31[Aprox.7]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_serial&pid=1022-5129&Ing=es&nrm=iso
- 12 Guiraldes E, Larraín F, Harris P. El conocimiento y el uso de ácido fólico entre las mujeres embarazadas. [Internet]. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/publicaciones/Pediatria/ManualGenetic48>
- 13 Organización Mundial de la Salud. Anomalías congénitas. Nota descriptiva n.º370. [Internet]. Octubre 2015. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/medicacentre/factsheets/fs370/es/>
- 14 De Giuseppe Juan I. Tendencia de los egresos hospitalarios en los menores de un año debido a malformaciones congénitas en Nicaragua, 2009-2018. Arch. A Nicaragua. Pediatría. [Internet]. 2017 Ago. [Consultado en Mayo 2019]. 115(4): 350-356. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752017000400010&Ing=pt. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.350>.
- 15 Ministerio de salud, Instituto nacional de información y desarrollo. (2013). Encuesta nicaragüense de demografía y salud 2011/12. Nicaragua.

- 16 Álvarez M, Más Lago P, Guzmán MG, Riverón R. Rev Cubana Pediatr. 2012; 59(6): 231 -243.
- 17 Báez DF. (2015). Malformaciones congénitas y sus factores asociados en el servicio de neonatología Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz. Enero a Noviembre del año 2013. Managua.
- 18 Elsevier Science Publishers Co. (1993). A annual report from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. En Congenital Malformation Worldwide. New York.
- 19 María Ferrero, M. P. (2015). Comportamiento clínico-epidemiológico de los defectos congénitos en la ciudad de la Habana. Revista cubana pediátrica. 61(2): 189-198. 49
- 20 Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2014. La Habana: ECIMED, citado 2018 abril 21. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba>
- 21 Organización Mundial de la Salud. Oficina Regional para las Américas/ Organización Panamericana de la Salud. OMS 2016 [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/about/regions/amro/es/>
- 22 Vázquez-Martínez V, Torres-González C, Dueñas A, Vázquez G, Díaz D, de-laRosa-López R. Malformaciones congénitas en recién nacidos vivos. Medisur [Internet]. 2013 [Consultado en mayo de 2019]; 12(1). Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2639>
- 23 The Cochrane Database [base de datos en internet]. Oxford: Update Software Ltd; 2018 [Consultado en febrero de 2019]. Lassi Z, Salam R, Haider B, Bhutta Z. Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes. (Cochrane Reviews). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006896.pub2/full>
- 24 Ministerio de Sanidad y Consumo [página web]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2016 [Consultado en enero de 2019]. Guía para la prevención de defectos congénitos. URL disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/GuiaPrevencionDDCC.pdf>

- 25 Organización Mundial de la Salud. Ginebra: OMS; 2017 [Consultado en enero de 2019]. Anomalías congénitas. URL disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/> 50
- 26 Haider B.A., Yakoob M.Y., Bhutta Z.A. Effect of multiple micronutrient supplementation during pregnancy on maternal and birth outcomes. BMC Public Health [revista en internet] 2011 [Consultado en enero de 2019]; 11(3). URL disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/S3/S19>
- 27 Imdad A., Yakoob M.Y., Bhutta Z.A. The effect of folic acid, protein energy and multiple micronutrient supplements in pregnancy on stillbirths. BMC Public Health [revista en internet] 2018 [Consultado en enero de 2019]; 11(3). URL disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/S3/S4>
- 28 Schnettler M. Ácido Fólico en la Prevención de Defectos del Tubo Neural. Fronteras en Obstetricia y Ginecología 2020; 2: 25-30.
- 29 González González A, García Carballo M. Ácido fólico y defectos del tubo neural en Atención Primaria. Medifam 2018; 13:305-310.
- 30 Berry R, Li Z, Erickson D, Li S, Moore CA, Wang H, Mulinare J, Zhao P et al. Prevention of Neural Tube Defects with Folic Acid in China. The New England Journal of Medicine 1999; 341: 1485-1490.
- 31 Vélez de Piedrahita R. Toma tu espina y sígueme. Primera Edición. Medellín: Editorial Francisco Jaramillo; 2017.
- 32 Behrman RE, Kliegman RM, Jenson B. Shock. En: Nelson. Tratado de Pediatría. 20ma ed. Vol I. [Internet]. España: Elsevier; 2016. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: <http://www.booksmedicos.org/>
- 33 Riverón Corteguera RL. Administración de ácido fólico y otros micronutrientes en mujeres embarazadas. [Internet]. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible desde: http://gsdl.sld.cu/collect/acido_folico/index/assoc/HASH0135.dir/doc.pdf.
- 34 Reyna Figueroa J, Lagunas Martínez A, Martínez Matsumoto P, Madrid Marina V. Suplementos en embarazadas: controversias, evidencias y recomendaciones 51 .Arch. argent. pediatr. [Internet]. 2015 Jan [Consultado en Mayo 2019]. 113(1):46-52. Disponible en:

http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S032500752015000100009&lng=pt

35 Suárez F, Ordóñez A, Zarante I. Defectos del Tubo Neural y Ácido Fólico: Patogenia, Metabolismo y Desarrollo Embriológico. Revisión de la Literatura. Rev Colomb Obstet Ginecol 2016; 61:49-60.

36 Ordóñez A, Suárez F. Exploración sobre los conocimientos del ácido fólico y sus beneficios en la salud reproductiva en una población universitaria colombiana. Rev Colomb Obstet Ginecol 2016; 57: 271 -278.

37 Gallo M, Vicente S, Vanegas M, González A. Prevención de los defectos del tubo neural. Prod Diagnós Prenat, 2018; 205-213.

38 May CD, Stewart CT, Hamilton A, Salmon RJ. Infection as cause of Folic Acid Deficiency and Megaloblastic Anemia. American Journal of Diseases of Children 1952; 84(6):718-728.

39 Djukic A. Folate-Responsive Neurologic Diseases. Pediatric Neurology 2017; 37: 387-397.

40 Canún SS, Reyes PA, Sánchez SM, Jaime GL, Centeno MF, Falcón BI, Legorreta GM, Valdés HJ. Uso periconcepcional de ácido fólico en centros de salud de la Jurisdicción Sanitaria de la Delegación Tlalpan. Gac Méd Méx 2019; 146: 115-120.

41 Suárez M. Ácido Fólico: Nutriente Redescubierto. Acta Médica Costarricense 2018; 45(1): 5-9.

42 Wilson RD. Pre-conceptional Vitamin/Folic Acid Supplementation 2017: The Use of Folic Acid in Combination with a Multivitamin Supplement for the Prevention of 52 Neural Tube Defects and Other Congenital Anomalies. J Obstet Gynaecol Can 2017; 29: 1003–1026.

43 Geisel J. Folic acid and neural tube defects in pregnancy: a review. J perinat neonatal nurs, 2017;268-279.

44 HJ Jou IH. Awareness and use folic acid among pregnant women in Taipei. Taiwan J Obstet gynecol, 2018; 306-310.

45 Hatzis CM, Bertias GK, Linardakis M, Scott JM, Kafatos AG. Dietary and other lifestyle correlates of serum folate concentrations in a healthy adult population in

- Crete, Greece: a cross-sectional study. *Nutrition Journal* 2016; 5:5.
- 46 Molloy AM, Scott JM. Folates and prevention of disease. *Public Health Nutrition* 2019; 4: 601 -609.
- 47 Matoth Y, Zamir R, Bar-Shani S, Grossowicz N. Studies on Folic Acid in Infancy: II. Folic and Folinic Acid Blood Levels in Infants With Diarrhea, Malnutrition, and Infection. *Official Journal of the American Academy of Pediatrics* 2018; 33: 694-699.
- 48 Beiro Fuentes R, Vidal García I, Vidal García MC, Orgeira Padín J. Factores predisponentes sistémicos de la candidiasis oral. *Medicina General* 2020; 41: 121 - 125.
- 49 The Cochrane Database [base de datos en internet]. Oxford: Update Software Ltd; 2017 [Consultado en enero de 2019]. De-Regil L.M., Fernández Gaxiola A.C., Dowswell T., Peña-Rosas J.P. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing births defects. URL disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007950.pub2/full>
- 50 Oakley GP, Tulchinsky TH. Folic acid and vitamin B12 Fortification of flour: a global basic food security requirement. *BMC Public Health* [revista en internet] 53 2018 [Consultado en enero de 2019]; 32(1): 284-295. URL disponible en: http://www.publichealthreviews.eu/upload/pdf_files/7/16_Folic-acid.pdf
- 51 Medline plus [página web]. Bethesda: National Library of Medicine (US); 2019 [Consultado en enero de 2019]. Deficiencia de folato. URL disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000354.htm>
- 52 Sanfélix-Gimeno G, Ferreros I, Librero J, Peiró S. Caracterización de la suplementación de folatos en el embarazo a partir de la combinación de sistemas de información sanitaria. *Gaceta Sanitaria* [revista en internet] 2018 [Consultado en enero de 2019]; 26(6): 512-518. URL disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-91112012000600004&script=sci_arttext
- 53 The Cochrane Database [base de datos en internet]. Oxford: Update Software; 2017 [Consultado en enero de 2019]. Lumley J., Watson L., Watson M., Bower C. Suplementación periconcepcional con folato o multivitaminas para la prevención

de defectos del tubo neural. URL disponible en: http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/antenatal_care/nutrition/bhcom/es/index.html

54 Tamura T, Picciano MF. Folate and human reproduction. *Am J Clin Nutr.* 2016;83:993-1016.

55 Furness D, Fenech M, Dekker G, Khong TY, Roberts C, Hague W. Folate, vitamin B12, vitamin B6 and homocysteine: impact on pregnancy outcome. *Matern Child Nutr.* 2019;9:155-66.

56 Castillo-Lancellotti C, Tur JA, Uauy R. Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review. *Public Health Nutr.* 2018;1 6: 901 -11. 54

57 Hertrampf E, Cortés F. National food-fortification program with folic acid in Chile. *Food Nutr Bull.* 2018;29:S231 -7.

58 Informe Programa fortificación de harinas. Ministerio de Salud Pública. Instituto de Salud Pública de Chile. Informe Programa Fortificación de Harinas. 2017.

59 Hertrampf E, Cortés F. National food- fortification program with folic acid in Chile. *Food Nutr Bull.* 2018;29:S231 -7.

60 De Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD007950.

61 Coppede F. The complex relationship between folate/homocysteine metabolism and risk of Down syndrome. *Mutat Res* 2019; 682: 54-70.

62 Frelut ML, de Courcy GP, Christidès JP, Blot P, Navarro J. Relationship between maternal folate status and foetal hypotrophy in a population with a good socioeconomical level. *Int J Vitam Nutr Res* 2015; 65: 267-71.

63 Roza SJ, van Batenburg-Eddes T, Steegers EAP, Jaddoe VW, Mackenbach JP, Hofman A et al. Maternal folic acid supplement use in early pregnancy and child behavioural problems: The Generation R Study. *Br J Nutr* 2018; 103: 445-52.

64 Fekete K, Berti C, Trovato M, Lohner S, Dullemeijer C, Souverein O et al. Effect of folate intake on health outcome in pregnancy: a systematic review and metaanalysis on birth weight, placental weight and length of gestation. *Nutr J* 2018; 11: 75-83.

- 65 Le Clair C, Abbi T, Sandhu H, Tappia PS. Impact of maternal undernutrition on diabetes and cardiovascular disease risk in adult offspring. *Can J Physiol Pharmacol*. 2019; 87: 161-79. 55
- 66 Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol*. 2020; 95: 519-24.
- 67 Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2020; 71 (5): 1295S-303.
- 68 Forges T, Monnier-Barbarino P, Alberto JM, Guéant-Rodríguez RM, Daval J, Guéant JL. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. *Hum Reprod Update* 2017; 13: 225-38.
- 69 Kałuzna-Czaplińska J, Zurawicz E, Michalska M, Rynkowski J. A focus on homocysteine in autism. *Acta Biochim Pol* 2018; 60: 137-42.
- 70 Main PA, Angley MT, Thomas P, O'Doherty CE, Fenech M. Folate and methionine metabolism in autism: A systematic review. *Am J Clin Nutr* 2020; 91: 1598-20.
- 71 Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Moser R, Pietrzik K. Supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate or folic acid equally reduces plasma total homocysteine concentrations in healthy women. *Am J Clin Nutr* 2017; 79: 473-8.
- 72 Shane B. Folate and vitamin B12, metabolism: Overview and interaction with riboflavin, vitamin B6, and polymorphisms. *En: Food and Nutrition Bulletin* 2018; 29 (Suppl 2): S5-16.
- 73 Van Allen MI, Kalousek DK, Chernoff GF, Juriloff D, Harris M, McGillivray BC. Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. *Am J Med Genet* 2018; 47: 723-43.
- 74 Butterworth CE Jr, Bendich A. Folic acid and the prevention of birth defects. *Annu Rev Nutr* 2016; 16: 73-97. 56
- 75 Abramsky L, Botting B, Chapple J, Stone D. Has advice on periconceptional folate supplementation reduced neural tube defect? *Lancet* 2019; 354: 998-9.
- 76 International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Congenital malformations worldwide: A report from the International Clearinghouse for Birth

Defects Monitoring Systems. Amsterdam: Elsevier, 2019. p. 41 -51.

77 Elwood M, Little J, Elwood JH, editores. Epidemiology and control of neural tube defects. Oxford: Oxford University Press, 2018.

78 MRC. Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 2018; 338: 131 -7.

79 González González AI, García Carballo MM. Ácido fólico y defectos del tubo neural en Atención Primaria. *MEDIFAM*, 2017; 13: 305-310.

80 Elsevier Science Publishers Co. A annual report from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. En *Congenital Malformation Worldwide*. 2018; New York.

81 James S, Pogribna M, Progridna P, Melnik S, Hine J, Gibson B. Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Clin Nutr*, 2018; 495-501.

82 Tam SM. A survey of preconceptional folic acid use in a group of canadian women. *J obstetric Gynaecol*, 2015;232-236.

83 Mclone D. The etiology of neural tube defect: the roll of folic acid. *Child Nerv Syst*, 2018; 537-539.

84 María Ferrero MP. Comportamiento clínico-epidemiológico de los defectos congénitos en la ciudad de la Habana. *Revista cubana pediátrica*. 2018;16:23-29.

85 Bosco P, Rodriguez RG, Anello G, Barone C, Namour F. Methionina synthase polymorphism double heterozygosity methionine synthase methionina synthase 57 reductase 66 AG and elevated homocysteinemia are three risk factors for having a child with downs syndrome. *Am J Med Genet*, 2018;219-224.

86 Rothenberg S, Costa MD, Sequeira J, Cracco J, Robert J, Weedon J. Autoantibodies against folate receptors in women with a pregnancy complicated by neural tube defects in pregnancy; a review. *N engl J Med*, 2018; 101 -103.

87 Mclone D. The etiology of neural tube defect: the roll of folic acid. *Child Nerv Syst*, 2018;537-539

88 WMA 2000, Bošnjak 2001, Tyebkhan 2013. [En línea]. [Consultado el 29 de enero de 2019]. URL disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>

- 89 Martínez M, Rodríguez E, Bermejo E, Gallo M. Suplementación periconcepcional con folatos y prevención de defectos congénitos. *Prog Diag Prenat* 2017; 9: 555- 63.
- 90 Nazer J, Eaglin M, Cifuentes L. Incidencia del Síndrome de Down en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Un Registro de 25 años. *Rev Méd Chile*, 2018; 383-90.
- 91 Ahmad F, Dwarakanath S, Sharma B. Multiple neural tube defects: a clinical series of seven cases and their embryological basis. *Pediatr. Neurosurg.* 2018; 44(4): p. 280-287.58
- 92 Indacochea Holguín RH, Baquerizo Cabrera M, Robles Peralta SK, Zavala Bustos FA. Malformaciones congénitas en neonatos de madres de 15 a 40 años de edad. *Revista Científica de Investigación actualización del mundo de las Ciencias.* Vol. 2 núm., 2, Junio, 2018, pp. 132-148.
- 93 García M, Gonzáles A, Jiménez R. Profilaxis de los defectos del tubo neural con folatos en las mujeres gestantes del Área 10 de Madrid. *Aten Primaria* 2018,31(2):98-103.
- 94 Rodríguez P, Collazo I. Embarazo y uso del ácido fólico como prevención de los defectos del tubo neural. *Rev. Med. Electrón.* 2018; 35(2).
- 95 Saenz Huaman EM. Conocimientos, actitudes y prácticas relacionados a la suplementación con ácido fólico en gestantes que acuden a su atención prenatal en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Universidad Nacional Mayor De San Marcos. Facultad De Medicina. E.A.P. De Obstetricia. Tesis para optar el Título Profesional de Licenciada en Obstetricia. Lima – Perú. 2016.
- 96 Rangel Rivera DA, Osma Zambrano SE. Consumo de ácido fólico en el embarazo y reducción del riesgo de trastornos del espectro autista. *MEDUIS [Internet].* 2015 [Consultado en mayo de 2021];28(3):327-36. URL disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-03192015000300008&script=sci_abstract&tlng=es
- 97 Iglesias Vázquez L, Abajo Llama S, Serrat Orús N, et al. Estado periconcepcional de ácido fólico: Revisión sobre su relevancia para la salud de la madre y de la descendencia. *Relevancia del estado periconcepcional de ácido*

fólico sobre el neurodesarrollo. Rev Esp Nutr Comunitaria [Internet]. 2015 [Consultado en mayo de 2021];21(3):38-44. UR disponible en: <http://www.renc.es/actualidad2.asp?cod=52&pag=1&codR=10&v=&buscar=&anno=59>

98 Cortés M, Kleinstauber S, López S. Enfermedades Neurogenéticas en Niños y Adolescentes. Rev Med Clin Condes 2018; 19: 559-566.

99 Centro de Registro de Enfermedades Congénitas (CREC) Unidad de Enfermedades Congénitas INCIENSA. Protocolo de vigilancia de defectos congénitos en Costa Rica. Costa Rica, 2018.

100 Campos Cuevas N, Ruiz Juan Y, Bosch Gainza D, Martínez Rubio A. Comportamiento clínico-epidemiológico de los defectos congénitos en provincia Guantánamo. Rev Inf Cient 2013; 82(6).

101 Ferrero ME, Pérez Mateo MT, Álvarez Fumero R, Rodríguez Peña L. Comportamiento clínico-epidemiológico de los defectos congénitos en la Ciudad de La Habana. Rev Cubana Pediatr 2005; 77(1):[aprox. 10 p.]. URL disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312005000100002&script=sci_arttext

102 Wald NJ. Folic Acid and the Prevention of Neural Tube Defects. New England J Medicine. 2014;350(2):101 -103. Citado en PubMed; PMID: 14711907.

103 Taboada Lugo N. Papel del ácido fólico, zinc y cobre en la prevención primaria de los defectos congénitos. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2016 [Consultado en marzo de 2021];32(4). URL disponible en: <http://www.revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/167/110>

104 Rohtus A, Jansen K, Van Geet C, et al. Nutri-epigenomic studies related to neural tube defects: Does folate affect neural tube closure via changes in DNA methylation? Mini Rev Med Chem. 2015;15(13). Citado en PubMed; PMID: 26349489.

105 Taboada Lugo N, Herrera Martínez M. Mecanismos epigenéticos y vía de señalización Notch en el origen de diferentes defectos congénitos. Medicent Electrón 60 [Internet]. 2018 [Consultado en marzo de 2021];22(3). URL disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medicentro/cmc-2018/cmc183b.pdf>

106 Pitkin RM. Folate and neural tube defects. Am J Clin Nutr 2017;

85(suppl):285S-8S.

107 Ministerio de Sanidad y Consumo [página web]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2016 [Consultado en abril de 2021]. Guía para la prevención de defectos congénitos. URL disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/GuiaPrevencionDDCC.pdf>

108 Lescaille Rojas EB, Blancart Del Prado E, Portillo Lescaille M, Román Pérez Y. Intervención educativa sobre malformaciones congénitas en el municipio Yateras, Guantánamo. Rev Inf Cient 2013; 81(5). [Consultado en marzo 2021]. Url disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=551757264010>

109 Marcheco Teruel B, Carreras Ávila T. El programa de diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos en la provincia Holguín: 1987-2008. Rev. Cubana Gen Comunit [Internet]. 2009 may.-dic. [citado 23 Jul 2013]; 3(2-3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v3n2_3/rcgc1223010%20esp.htm

110 Peña González M, Godoy Matos K, Almaguer Herrera A, Corella Del Toro I, Bahr Varcárcel P. Cambios clínicos y bioquímicos en niños menores de un año sometidos a tratamientos para la anemia ferripriva. CCM 2015; 19 (3).

111 Rangel Rivera DA, Osma Zambrano SE. Consumo de ácido fólico en el embarazo y reducción del riesgo de trastornos del espectro autista. MEDUIS [Internet]. 2015 [Consultado en abril de 2021];28(3):327-36. URL disponible en: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121>

3192015000300008&script=sci_abstract&tlng=es

112 Saini RK, Nile SH, Keum YS. Folates: chemistry, analysis, occurrence, biofortification and bioavailability. Food Res Int. 2016;89(1):1 -13. 61

113 Wilson RD, Genetics Committee, Wilson RD, et al. Preconception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid-sensitive congenital anomalies. J Obstet Gynaecol Can. 2015;37(6).

114 Visentin CE, Masih SP, Plumtre L, et al. Low Serum Vitamin B-12 Concentrations Are Prevalent in a Cohort of Pregnant Canadian Women. J Nutr.

2016;146(5):1035-42.

115 Carrillo Gómez CS, Molina Noyola LD, Torres Bugarín O. Ácido fólico: económico modulador de la estabilidad genómica, epigenética y el cáncer; deficiencias, fuentes, efectos adversos por exceso y recomendaciones gubernamentales. El Residente [Internet]. 2017 [Consultado en abril de 2021];12(3):89-103. URL disponible en:

<http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=75578>

116 Organización Mundial de Salud Anomalías congénitas. [página web]. Ginebra: OMS; 2018 [Consultado en abril de 2021]. URL disponible en:

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/>

117 Zambrano JL. Tabaco y alcohol en el embarazo. 2017; Pfizer.

118 Valdés Valdés A, Pérez Núñez HM, García Rodríguez RE, López Gutiérrez A. Alteraciones del desarrollo. En: Embriología Humana. La Habana: Ciencias Médicas; 2010: 73 – 85.

119 Sadler TW. Langman. Embriología médica con orientación clínica.17 ed. México: Médica Panamericana; 2019.

120 Dennett KV1, Tracy S, Fisher S, Charron G, Zurakowski D, Calvert CE, et al. Treatment of perforated appendicitis in children: what is the cost? J Pediatr Surg. 2017 [Consultado en mayo de 2021];47(6): 1177-1184. URL disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022346812002643>

121 Figueroa Calderón I, Saavedra Moredo D, de la Torres Sieres Y, Sánchez Lueiro M. Interrupciones de embarazo por causa genética. Rev. Cubana Obstet Ginecol [revista en Internet]. 2017 [Consultado en mayo de 2021] ; 38 (4): [aprox. 5p]. URL disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-600X2012000400002&script=sci_arttext

122 Lemus Valdés MT, Chang Alonso ML, Zaldivar Vaillant T, Ducongé Munárriz Y, Llanos Hernández I, Bringuier Gutiérrez CL, et al. Comportamiento e influencia de los defectos congénitos en la mortalidad infantil en el municipio Plaza de la Revolución: 1984-2009. Rev Cubana Genet Comunit [revista en Internet]. 2010 [Consultado en mayo de 2021]; 4(2): [aprox. 6p]. URL disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v4n2/rcgc040210.html>

¹²³ Vázquez Martínez V, Torres González C, González Jiménez G, Del Sol Y, López Rodríguez del Rey AM, Barberis Pérez G. Malformaciones congénitas mayores. Factores de riesgo relevantes. Cienfuegos 2010-2015. Medisur [revista en Internet]. 2018 [Consultado en mayo 2021]; 6(1): [aprox. 8p]. URL disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/346>

Anexo 1. Modelo de vaciamiento de datos para caracterizar epidemiológicamente los defectos congénitos por déficit de ácido fólico en la provincia Holguín en el periodo de enero de 2014 a diciembre de 2019

No	Edad	Escolaridad	Ocupación	Municipio	Hábitos tóxicos	Hábitos alimentarios	Enfermedades maternas	Antecedentes patológicos	Antecedentes prenatales	Exposición a teratógenos	Defectos por sistemas

Anexo 2. Acta del Consejo Científico Asesor. Aval de resultados de la investigación concluida.

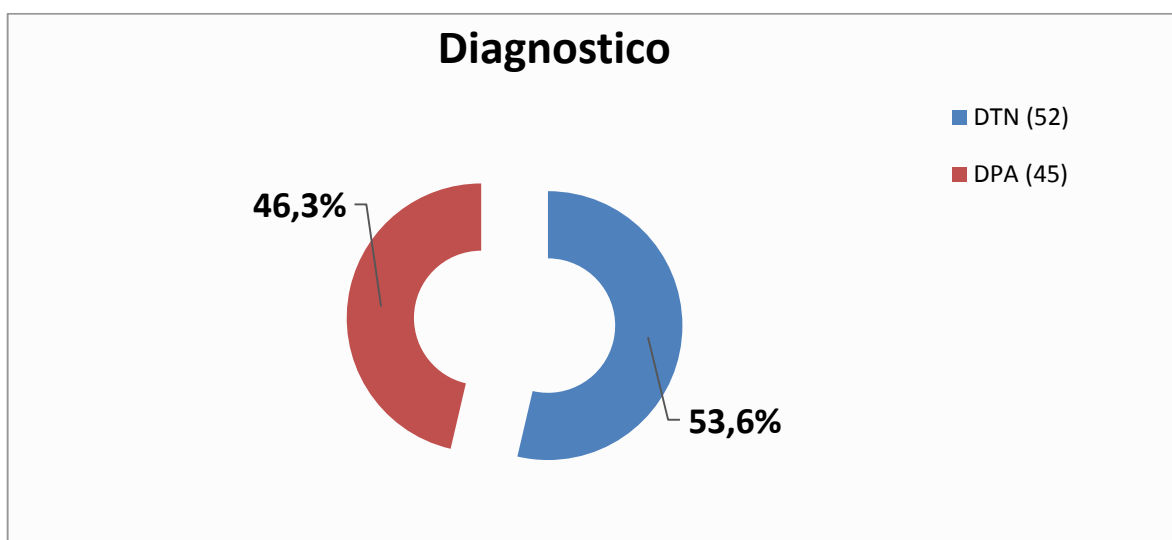
En sesión ordinaria del Consejo Científico efectuada el: _____ se presentan los resultados de la investigación: **Comportamiento de los defectos congénitos por déficit de ácido fólico en la provincia Holguín.**

De la autora principal: _____.

En la evaluación de la investigación se determinó que:

Presidente CC

Anexo 3. Diagnóstico de defectos congénitos por déficit de ácido fólico en la provincia Holguín



Anexo 4. Distribución por años en relación con los defectos encontrados por déficit de ácido fólico en esta serie

