



Factores de riesgo maternos y defectos de tubo neural en la descendencia, en dos hospitales de Nicaragua, 2016-2020. Un estudio de casos y controles.

Maternal risk factors and neural tube defects in offspring, in two hospitals in Nicaragua, 2016-2020. A case-control study

Recibido: 18-04-2023

Aceptado: 07-06-2023

Autores

¹Dra. Dania María Pastora Bucardo

²Marcial Francisco Montes Pastora

³Dr. Edgar Gerardo Delgado Téllez

⁴Dulce María Oviedo Martínez

⁵Dra. Teresa de Jesús Alemán Rivera

⁶Dra. Alicia Samanta Espinoza Palma

⁷Evert Miguel Téllez Castillo

⁷Dr. Andrés Emiliano Herrera Rodríguez

1. Departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias Médicas, Centro de Investigación en Demografía y Salud (CIDS), UNAN-León.
2. Departamento de Cirugía, Hospital Mauricio Abdalah, Ministerio de Salud.
3. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias Médicas, Centro de Investigación en Demografía y Salud (CIDS), UNAN-León.
4. Departamento Enfermería, Facultad de Ciencias Médicas, Centro de Investigación en Demografía y Salud (CIDS), UNAN-León.
5. Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Médicas, Centro de Investigación en Demografía y Salud (CIDS), UNAN-León.
6. Departamento de Salud Oral, Facultad de Odontología, Centro de Investigación en Demografía y Salud (CIDS), UNAN-León.
7. Departamento de Salud Pública, Facultad de Ciencias Médicas, Centro de Investigación en Demografía y Salud (CIDS), UNAN-León.

Autor correspondiente: Dra.Dania María Pastora Bucardo.

Email institucional: daniam.pastora@cm.unanleon.edu.ni





RESUMEN

Los defectos del tubo neural (DTN) son las segundas malformaciones congénitas más comunes que afectan el desarrollo del sistema nervioso central, con alta prevalencia en la región occidental de Nicaragua.

Este estudio analiza la asociación entre los factores de riesgos maternos y ambientales y DTN en la descendencia. Método: Se realizó un estudio de casos y controles en los hospitales universitarios de León y Chinandega entre enero 2016 y diciembre de 2020. Los casos (76) se definieron como nacidos vivos o mortinatos con DTN. Los controles (146) recién nacidos sin defectos del tubo neural con una proporción (2:1) se emparejaron por fecha y hospital de nacimiento.

Se utilizó un modelo de regresión multivariado para estudiar la asociación entre las características maternas y ambientales con el riesgo de desarrollar defectos del tubo neural. Resultados: 73 casos con DTN y 146 controles sanos fueron incluidos en este estudio. El no tomar suplementos con ácido fólico durante el primer trimestre del embarazo (ORA= 16.0, IC95%: 5.9-43.3), la procedencia rural (ORA= 2.7, IC95% : 1.23-6.21) y el bajo peso al nacer (ORA= 9.9, IC 95%: 3.12-31.60), se determinaron como factores de riesgo con significancia estadística.

Conclusión: La falta de consumo de suplementos con ácido fólico durante etapas tempranas del embarazo es un factor de riesgo consistente de defectos de tubo neural, en la región noroccidental de Nicaragua. Fortalecer los planes de información, educación y comunicación sobre consumo de ácido fólico a las mujeres en edad reproductiva deben ser considerados para incrementar el consumo de este micronutriente y disminuir los DTN.

Palabras clave: defectos del tubo neural, factor de riesgo, ácido fólico, planificación del embarazo.

ABSTRACT

Neural tube defects (NTDs) are the second most common congenital malformations that affect the development of the central nervous system, with a high prevalence in the western region of Nicaragua.

This study analyzes the association between maternal and environmental risk factors and NTD in offspring. Method: A case-control study was conducted at the university hospitals of León and Chinandega between January 2016 and December 2020. Cases (76) were defined as live births or stillbirths with NTD. Controls (146) newborns without neural tube defects with a ratio (2:1) were matched by date of birth and hospital of birth.

A multivariate regression model was used to study the association between maternal and environmental characteristics with the risk of developing neural tube defects. Results: 73 NTD cases and 146 healthy controls were included in this study. Not taking folic acid supplements during the first trimester of pregnancy (ORA= 16.0, 95%CI: 5.9-43.3), rural origin (ORA= 2.7, 95%CI: 1.23-6.21) and low birth weight (ORA= 9.9, 95% CI: 3.12-31.60), were determined as risk factors with statistical significance.

Conclusion: The lack of consumption of folic acid supplements during early stages of pregnancy is a consistent risk factor for neural tube defects in the northwestern region of Nicaragua. Strengthening information, education and communication plans on folic acid consumption for women of reproductive age should be considered to increase the consumption of this micronutrient and reduce NTDs.

Keywords: neural tube defects, risk factor, folic acid, pregnancy planning.



Introducción

Los defectos del tubo neural (DTN) Son las anomalías congénitas estructurales más comunes y severas del sistema nervioso central (SNC) que afectan el desarrollo del cerebro y de la médula espinal. Los DTN se producen por la falla en el cierre del tubo neural durante los primeros 28 días de gestación.(Imbard et al., 2013). Los DTN más frecuentes son anencefalia, encefalocele y espina bífida. (Greene & Copp, 2014; Iskandar & Finnell, 2022).

La prevalencia de DTN en el mundo es de 18.5 por 10, 000 nacimientos (Finnell et al., 2021) con variaciones entre 5-200 casos e(Wallingford et al., 2013)n diferentes regiones geográficas. MENDELEY CITATION PLACEHOLDER 3). En América latina la prevalencia de DTN es de 11.5 / 10,000 nacimientos. (Zaganjor et al., 2016) La prevalencia de espina bífida en Nicaragua es de 8.42 per 10,000 nacimientos durante los años 2017-2018. (Orioli et al., 2020) A nivel mundial los DTN, se encuentran entre las cinco anomalías congénitas con mayor severidad.

Se estima que cada año nacen aproximadamente 300,000 bebés afectados con DTN, (Christianson et al., 2005) lo que resulta en aproximadamente 88.000 muertes y 8,6 millones de años de vida, ajustados por discapacidad. (Christianson et al., 2005). Los DTN son causa importante de mortalidad fetal y ocasionan más del 10 % de las muertes neonatales por anomalías del SNC.(Berihu et al., 2018) (Berihu et al., 2018)

Los DTN tienen un patrón de herencia multifactorial, que implica interacciones genéticas y del medio ambiente.(Imbard et al., 2013; Wallingford et al., 2013). La mayor frecuencia de DTN en matrimonios consanguíneos, en madres con antecedentes de un embarazo previo afectado con DTN y la mayor frecuencia en gemelos del mismo sexo, indican un componente genético.

Factores ambientales maternos incluidos los extremos de edad, obesidad, (Watkins et al., 2003), (Nasri et al., 2018), (Ramya et al., 2017), diabetes, (Fine et al., 1999) fiebre, (Waller et al., 2018) uso de medicamentos antiepilépticos, (Teratogenicity of Antiepileptic Drugs, 2019) el fumado activo o pasivo,(Suarez et al., 2008) (Hoyt et al., 2016), las exposiciones ocupacionales o ambientales a sustancias tóxicas como los hidrocarburos aromáticos policíclicos, (Desrosiers et al., 2012), (Ren et al., 2011), y plaguicidas incrementan el riesgo de defectos de tubo neural en la descendencia. (Kalra et al., 2016).

La deficiencia de vitamina B12 (Molloy, 2018) (Au et al., 2010) y particularmente la deficiencia de ácido fólico ha sido relacionada con DTN (McDowell & Center for Health Statistics, 2008), (Berry et al., 1999), (Medveczky et al., 2004)

El papel del ácido fólico en la prevención de la ocurrencia y recurrencia de los DTN ha sido ampliamente demostrada. (Kancherla, 2023) (Crider et al., 2011) (Blencowe et al., 2018)(López-Camelo et al., 2005)(Castillo-Lancellotti et al., 2013)(Williams et al., 2015) Actualmente más de 60 países en el mundo implementan programas nacionales que mandatan la fortificación obligatoria de alimentos con ácido fólico, incluida Nicaragua. (Kancherla, 2023) (COMIECO, 2010) (MIFIC, 2011).

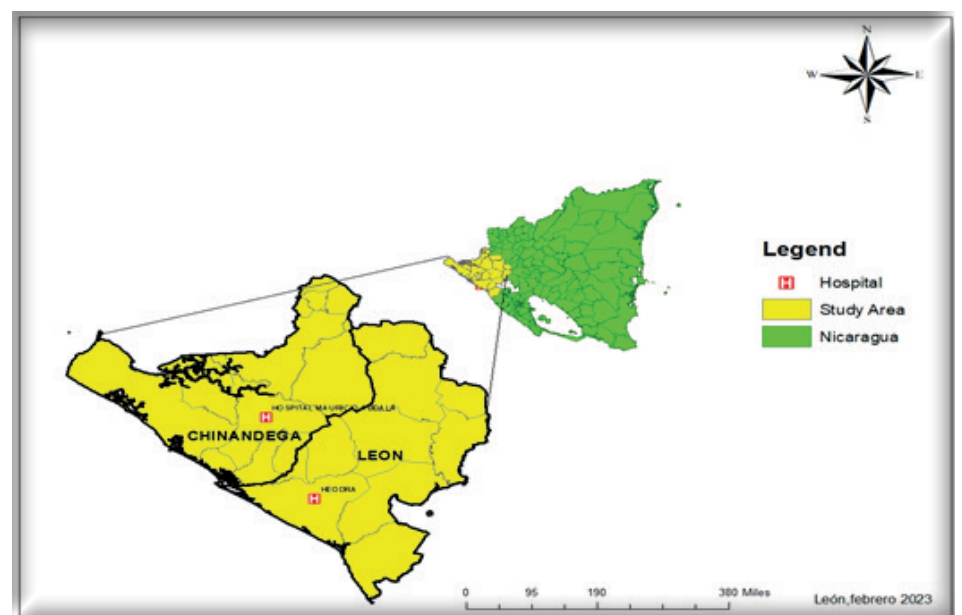
Nicaragua ha logrado disminuir la tasa de mortalidad infantil a 11.07/ 1000 nacidos vivos para el 2020, con un descenso del 63%, en los últimos 20 años. (Mundial, 2019) y un descenso de la mortalidad neonatal a 7 por cada 1,000 nacidos vivos. Las anomalías congénitas (ACs) se reportan entre las principales causas de mortalidad infantil, y los DTN son el segundo tipo de ACs más severas.

(WHO, 2018; World Health Organization., 2020) Es necesario identificar los factores de riesgo de DTN, para definir un programa de intervención que permitan fortalecer los programas nacionales de prevención y disminuir la prevalencia de DTN en el país. El objetivo de este estudio fue analizar los factores de riesgos maternos y ambientales y los DTN en la descendencia en la región nor-occidental de Nicaragua.

Métodos

Se realizó un estudio analítico de casos y controles en dos hospitales públicos, localizados en la región nor-occidental de Nicaragua, entre enero 2016 a diciembre 2020. Ambos son hospitales de referencia (León y Chinandega) y brindan atención a 860, 906 habitantes, con cobertura del 72 % de los nacimientos de la región durante el año 2020.

Figura 1: Area de estudio. Factores de riesgo de defectos de tubo neural en la region nor-occidental de Nicaragua



Los casos fueron 73 nacidos vivos o fetos muertos mayores de 20 semanas de gestación con un subtipo de DTN. (Anencefalia, espina bífida y encefalocele) diagnosticados a través del examen clínico por el médico pediatra o neonatólogo que atendió el nacimiento y fueron clasificados según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10). El grupo control fueron 146 nacidos vivos sanos sin anomalías congénitas, pareados por fecha y lugar de nacimiento, con una relación case –control de 1:2

El instrumento de recolección de datos fue una ficha de notificación de casos para el registro de información, la cual contiene cinco acápite, entre las que se encuentran: 1. Características sociodemográficas maternas; 2. Historia reproductiva, 3. Antecedentes médicos, 4. Estilos de vida maternos y 5. Datos del feto o neonato al momento del nacimiento. 20 variables fueron analizadas de las cuales 17 estaban relacionadas a las características maternas antes y durante el embarazo y 3 fueron características fetales.

Las variables utilizadas en este estudio fueron edad materna en años (≤ 19 , 20-34 y ≥ 35), procedencia (urbana o rural), escolaridad (≤ 6 años, 7 a 11 años o ≥ 12 años). IMC materno previo a la gestación (bajo peso $< 18,5$ kg/M², peso normal 18.5 a 24.9 kg/M², sobre peso 25 a 29.9 kg/M² y obesidad ≥ 30 kg/M²), paridad (0 o ≥ 1), consanguinidad entre los padres (si o no) antecedentes de hijos previos con DTN (si o no), embarazo planificado (si o no), abortos previos (si o no), atención prenatal (si o no), diabetes materna (si o no), fiebre durante el primer trimestre de embarazo (si o no), patologías durante el primer trimestre de embarazo (si o no), uso de fármacos antiepilépticos durante el primer trimestre de embarazo (si o no), uso de suplementos con contenido de ácido fólico un mes previo a la concepción y durante el primer trimestre de embarazo (si o no), fumado activo y pasivo (si o no).

Se incluyeron variables del bebe o mortinato como edad gestacional en semanas, peso al nacer en gramos y sexo, (masculino, femenino, intersexo).

Análisis estadístico: Los datos se ingresaron en el paquete estadístico SPSS versión 23. Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión (media, mediana y desviación estándar) para variables cuantitativas: edad materna, edad gestacional y peso al nacer en gramos. Se realizó un análisis univariado, frecuencias absolutas y relativas, así como análisis bivariado.

Se aplicó la prueba estadística Chi-Square de Pearson para explorar la relación entre defectos del tubo neural y las variables independientes, se utilizó $p \leq 0.05$ para establecer la significancia estadística entre las variables.

Las variables con significación estadística ($p \leq 0.05$) se incluyeron en modelos de regresión logística multivariante utilizando como medida de significancia estadísticas IC95%. Se utilizó un odds ratio ajustado (AOR) con un intervalo de confianza (IC) del 95% para identificar los factores asociados. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Aprobación ética y consentimiento para participar:

La autorización ética se obtuvo del comité de ética de investigación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León (UNAN-León) con el acta No. 168. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada participante del estudio antes de la recopilación de datos.

Resultados

En este estudio se incluyeron un total de 219 participantes con 73 casos con DTN y 146 controles. Del total de los 73 casos se identificaron 26 nacimientos con anencefalia, 41 con espina bífida y 6 encefaloceles. Se encontró que la edad media de las madres fue de 22,92 años, con una desviación estándar (DE) $\pm 5,92$ años. Alrededor de 56.2% del grupo de casos y 32,9 % del grupo control, procedían del área rural mostrando diferencias entre ambos grupos, siendo significativamente diferentes para esta variable ($p=0.001$), El 69.9 % de los casos y 52.7% de los controles habían cursado menos de 6 años de escolaridad, con diferencia estadísticamente significativas ($p=0.015$).

El embarazo no fue planificado en el 89 % de los casos y 75,3 % de los controles. Observándose diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles ($p=0.017$). En relación al índice de masa corporal de la madre previo a la gestación 46.6% de los casos 41.8% de los controles se encontraban entre 18.5 a 29.9 kg/m², 16.4 % de los casos y 15.1% controles se encontraban en obesidad, sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,99$).

(Tabla 1) En relación al embarazo actual, el 90.4 % de los casos y el 98.6 % de los controles recibieron atención prenatal. Además, el 12.3% de los casos y 63.7 % de los controles, recibieron su primera atención prenatal durante el primer trimestre de embarazo, la diferencia entre los dos grupos fue significativa ($p=0.00$). La media de la primera atención prenatal para los casos fue a las 16 semanas de gestación con DS ± 7.4 semanas, y en los controles la media fue a las 12 semanas de gestación con DS ± 7.1 semanas.

Ninguna de las madres de los casos y el 2.7% de los controles tomaron ácido fólico en el periodo preconcepcional. 9.6% de los casos y 65.1% de los controles, iniciaron el uso de suplementos de ácido fólico durante el primer trimestre de embarazo.

Esta variable muestra diferencia significativa entre casos y controles ($p=0.000$). Los antecedentes de embarazos anteriores con anomalías congénitas fueron referidos por 2.7 % de los casos y 1.4 % de los controles. Las uniones consanguíneas fueron referidas por 1.4% de los casos, no mostrando diferencias entre los casos y controles ($p= 0.156$).

Con respecto a la presencia de patologías maternas, la diabetes pregestacional fue reportada por el 2.7 % de los casos y el 0.7% de los controles. 1.4 % de los casos reporto el uso de ácido valproico como tratamiento anticonvulsivante. El 16.4% de los casos y 4.8% de los controles reportaron haber presentado fiebre durante el primer trimestre de embarazo, mostrando diferencias entre casos y controles ($p=0.004$). El 2.7 % de los casos y el 1.4 % de los controles reporto haber fumado antes y durante el embarazo. Ninguna madre reporto el uso de drogas. (Tabla 1)

Tabla 1. Características sociodemográficas y reproductiva de las madres de los grupos de casos y controles

Características	Casos (n=73) N %	Controles (n=146) N %	Valor P
Edad materna			
≤19	25 (34,2)	52 (35,6)	0.946
20-34	45(61,6)	87 (59,6)	
≥35	3(4,1)	7 (4,8)	
Procedencia			
Urbana	32 (43,8)	98 (67,1)	0.001
Rural	41 (56,2)	48 (32,9)	
Educación materna (años)			
≤ 6 grados	51 (69,9)	77 (52,7)	0.015
> 6 grados	22 (30,1)	69 (47,3)	
Paridad			
Nulípara	36 (49,3)	66 (45,2)	0.565
1 a más	37 (50,7)	80 (54,8)	
Historia de abortos			
Si	7 (9,6)	18 (12,3)	0.548
No	66 (90,4)	128 (87,7)	
Embarazo planificado con anterioridad			
Si	8 (11)	36 (24,7)	0.017
No	65 (89)	110 (75,3)	
IMC madre (kg/m ²)			
< 18,5	4 (5,5)	8 (5,5)	0.991
18.5 to 24.9	34 (46,6)	71 (48,6)	
25 to 29.9	23 (31,5)	45 (30,8)	
≥30	12 (16,4)	22 (15,1)	
Atención Prenatal			
Si	66 (90,4)	144 (98,6)	0.004
No	7 (9,6)	2 (1,4)	
Atención prenatal en el primer trimestre de embarazo			
Si	9 (12,3)	93(63,7%)	0.000
No	64 (87,7)	53(36,3%)	
Uso de ácido fólico preconcepcional			
Si	0	4 (2,7)	0.153
No	73 (100)	142 (97,3)	
Uso de ácido fólico en el I ^{er} Trimestre de embarazo			
Si	7 (9,6)	95 (65,1)	0.000
No	64 (90,4)	51 (34,9)	
Diabetes materna pregestacional			
Si	2 (2,7)	1 (0,7)	0.217
No	71 (97,3)	145 (99,3)	
Uso de medicamentos anticonvulsivantes			
Si	1 (1,4)	0	0.156
No	72 (98,6)	146 (100)	
Fiebre en el primer trimestre de embarazo			
Si	12 (16,4)	7 (4,8)	0.004
No	61 (83,6)	139 (95,2)	
Fumado			
Si	2 (2,7)	2 (1,4)	0.475
No	71 (97,3)	144 (98,6)	
Antecedentes de hijos con malformaciones congénitas			
Si	2 (2,7)	2 (1,4)	0.475
No	71 (97,3)	144 (98,6)	
Consanguinidad			
Si	1 (1,4)	0	0.156
No	72 (98,6)	146 (100)	

En relación al sexo de los nacimientos 37% de los casos y 44.5% de los controles fueron del sexo masculino, con edad gestacional entre 37 a 42 semanas de gestación (casos: 58.9%) y (controles: 93.8%), 50,7% de los casos y 6.8% de los controles, pesaron menos de 2,500 gramos al nacer con diferencia significativa entre bajo peso y normopeso ($p=0.000$). (Tabla.2)

Tabla 2. Características de los nacimientos de los casos y controles

Características de los nacimientos	Casos (n=73) N %	Controles (n=146) N %	Valor de P
Sexo del bebe			
Masculino	27(37,0)	65 (44,5)	0.287
Femenino	46 (63,0)	81 (55,5)	
Semana de gestación al nacer			
< 37	29 (39,7)	9 (6,2)	0.000
37-42	43 (58,9)	137 (93,8)	
>42	1 (1,4)	0	
Peso al nacer (gramos)			
<2,500	37 (50,7)	10 (6,8)	0.000
2500-4500	36 (49,3)	136 (93,2)	

En relación a los factores de riesgo de defectos de tubo neural Se realizó una regresión logística bivariada y multivariada para identificar los factores de riesgo asociados a DTN.

En el análisis bivariado se incluyeron procedencia materna (ORC= 2.6, IC95%:1.46 - 4.65) escolaridad materna menor de 6to grado, (ORC = 2.0, IC95% 1.14 - 3.77) embarazo no planificado (ORC= 2.6, IC95% 1.16 - 6.06), fiebre durante el primer trimestre de embarazo (ORC= 3.9, IC95% 1.46-10.40) uso de suplementos de ácido fólico durante el primer trimestre de embarazo, (ORC= 17.5, IC 95% 7.50-41.09), edad gestacional, (ORC= 10.0, IC95%:4.41-22.81) y peso al nacer, (ORC= 13.9, IC95% 6.34-30.77) las cuales fueron identificados como factores relacionados con los defectos del tubo neural y fueron incluidas en la regresión logística multivariable final.

6.21) y el bajo peso al nacer (ORA= 9.9, IC 95%: 3.12-31.60) constituyen factores de riesgo estadísticamente significativos para defectos de tubo neural. (Tabla 3)

Tabla 3. Análisis de regresión logística de asociación entre Factores de Riesgo y DTN.

Características	ORC (CI 95%)	p	ORA (CI 95%)	p
Procedencia (Rural)	2.6 (1.46 - 4.65)	0.001	2.7 (1.23-6.21)	0,014
Educación materna (≤ 6)	2,0 (1.14 - 3.77)	0.016	1.4 (0.61-3.12)	0,438
Embarazo planificado (No)	2.6 (1.16 - 6.06)	0.020	1.9 (0.64-6.04)	0,233
Fiebre durante el primer trimestre de embarazo (Si)	3.9 (1.46-10.40)	0.006	1.5 (0.40- 5.56)	0,538
Consumo de suplementos de ácido fólico en el 1er trimestre de embarazo (No)	17.5 (7.50-41.09)	0.000	16.0 (5.9-43.3)	0,000
Edad gestacional (≤ 37 semanas)	10.0 (4.41-22.81)	0.000	1.9 (0.59-6.45)	0,320
Peso al nacer ($< 2,500$ gramos)	13.9 (6.34-30.77)	0.000	9.9 (3.12-31.60)	0,000

Discusión.

Este estudio muestra los principales factores de riesgo de defectos de tubo neural en dos hospitales públicos de la región nor-occidental de Nicaragua, durante el periodo enero 2016 a diciembre 2020, una región, con alta prevalencia de DTN. Identificar los principales factores de riesgo maternos y ambientales relacionados a DTN, permitirá elaborar planes de prevención, disminuir la prevalencia y mortalidad infantil por DTN y planificar recursos para la atención de los pacientes y las familias afectadas, contribuyendo a los indicadores del plan nacional de lucha contra la pobreza del país.

Los resultados muestran que no tomar suplementos con ácido fólico durante las primeras 12 semanas de gestación, es un factor de riesgo para desarrollar un embarazo complicado con defectos de tubo neural. Este hallazgo es similar a lo reportado en Colombia por Salazar et al., durante el 2001-2018.

(Salazar-Reviakina et al., 2021) por Kondo et al., en Japón en el 2017. (Kondo et al., 2017), Zaherí et al., en dos centros Obstétricos de Irán en el 2017 (Zaherí et al., 2017), Rehman et al., en Pakistán, (Rehman et al., 2020) .

La deficiencia materna de folatos previo a la concepción y durante las etapas tempranas del embarazo, periodo en el que se produce el cierre del tubo neural, se ha relacionado con DTN, en la descendencia. (Wallingford et al., 2013), (Kancherla, 2023).

Estudios epidemiológicos han demostrado que el consumo materno de 400-800 microgramos de ácido fólico durante el periodo periconcepcional previene la ocurrencia de DTN hasta un 50%. (Smithells et al., 1980) (Mulinare et al., 1988), (Houk et al., 1992) (Berry et al., 1999), (Crider et al., 2011).

En Nicaragua, la normativa del Ministerio de Salud recomienda a toda mujer en edad reproductiva, tomar suplementos con 400 microgramos de ácido fólico durante el periodo periconcepcional para la prevención de la ocurrencia de DTN, en este estudio el cumplimiento de la normativa puede estar limitada por la falta de planificación de los embarazos ya que el 89 % de las mujeres que tuvieron un hijo con DTN, no planificaron el embarazo. Es necesario crear conciencia en las mujeres en edad reproductiva de la importancia de hacer uso de los programas de planificación familiar.

Otro factor importante relacionado al no uso de suplementos en este estudio y el incremento en el riesgo de DTN fue que el 83,6 % de las madres con hijos afectados con DTN se realizaron la primera atención prenatal posterior a las 12 semanas de gestación. Generalmente los suplementos son prescritos durante la primera atención prenatal, por lo cual la búsqueda tardía de la atención incrementa el riesgo de exposiciones maternas ambientales a procesos infecciosos y limita el uso de suplementos, para la prevención de DTN. (Gashaw et al., 2021) (Wilson et al., 2015) .

El mecanismo por el cual el ácido fólico disminuye la carga poblacional de DTN no está muy claro. El folato es esencial para diferentes reacciones metabólicas y participa en procesos fisiológicos importantes: son cofactores de las enzimas que sintetizan ADN y ARN necesarias para la conversión de la homocisteína en metionina así como también participan la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas las que se encuentran incrementadas en las primeras etapas del periodo embrionario y fetal.

Cuando los niveles de folato materno son insuficientes, se inhiben los procesos de producción de ácidos nucleicos y por ello las células son incapaces de sintetizar ADN, necesario para desarrollar el proceso de mitosis, se inhibe el ciclo de metilación de proteínas, lípidos y mielina. Estudios actuales respaldan los DTN se relacionan a alteraciones en las vías metabólicas del ácido fólico. (Ferrazzi et al., 2020).

La ingesta de folatos se puede incrementar a través, del consumo de alimentos fortificados, uso de suplementos y una dieta saludable rica en folatos. (Czeizel & Dudás, 1992).

La procedencia rural fue un factor de riesgo para presentar un embarazo afectado con DTN. Este resultado es similar a lo reportado por Gashaw et al., en Etiopía durante el 2020 (Gashaw et al., 2020) y se contrapone con lo reportado por Salazar et al., en Colombia. (Salazar et al., 2021).

En este estudio el bajo peso al nacer es un factor de riesgo de DTN, lo que coincide con los estudios realizados en Japón en el 2017.



(Kondo et al., 2017), Irán (Zaheri et al., 2017), y Pakistán,. (Rehman et al., 2020).

Finalmente, los DTN son un grupo de anomalías congénitas complejas que involucran factores genéticos y ambientales y probablemente requieren las interacciones de diversos factores que incrementan el riesgo de DTN, por lo que no es posible relacionarlo directamente con un factor único. No podemos descartar factores de riesgo genético en la población de estudio.

Conclusiones: La falta de consumo de suplementos con ácido fólico en etapas tempranas del embarazo, habitar en el área rural y el bajo peso al nacer son factores de riesgo consistentes para la aparición de defectos de tubo neural en la región nor-occidental de Nicaragua.

El MINSA, ha normatizado la estrategia de suplementación con ácido fólico a todas las mujeres que están planificando un embarazo para la prevención primaria de los defectos del tubo neural, por lo que es prioritario el desarrollo de planes de información, educación y comunicación social dirigidas a las mujeres en edad reproductiva.

Agradecimientos: A las madres participantes del estudio y al personal del centro de Investigación en demografía y Salud (CIDS) por su apoyo para la realización de este estudio. Al Dr. Juan Ramos, especialista en pediatría y Dra. Johanna Pereira del Hospital Mauricio Abdalah de Chinandega, por su apoyo en la recolección de datos.

Bibliografía

Au, K. S., Ashley-Koch, A., Northrup, H., Ashley-Koch, A., & Northrup, H. (2010). Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 16(1), 6–15. <https://doi.org/10.1002/ddrr.93>

Berihu, B. A., Welderufael, A. L., Berhe, Y., Magana, T., Mulugeta, A., Asfaw, S., & Gebreselassie, K. (2018). High burden of neural tube defects in Tigray, Northern Ethiopia: Hospital-based study. *PLOS ONE*, 13(11), e0206212. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0206212>

Berry, R. J., Li, Z., Erickson, J. D., Li, S., Moore, C. A., Wang, H., Mulinare, J., Zhao, P., Wong, L.-Y. C., Gindler, J., Hong, S.-X., Hao, L., Gunter, E., & Correa, A. (1999). Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. *New England Journal of Medicine*, 341(20), 1485–1490. <https://doi.org/10.1056/NEJM199911113412001>

Blencowe, H., Kanacherla, V., Moorthie, S., Darlison, M. W., & Modell, B. (2018). Estimates of global and regional prevalence of neural tube defects for 2015: a systematic analysis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* <https://doi.org/10.1111/nyas.13548>

Castillo-Lancellotti, C., Tur, J. A., & Uauy, R. (2013). Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: A systematic review. In *Public Health Nutrition* (Vol. 16, Issue 5, pp. 901–911). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S1368980012003576>

Christianson, A., Howson, C. P., & Modell, B. (2005). March of Dimes: global report on birth defects, the hidden toll of dying and disabled children. *March of Dimes: Global Report on Birth Defects, the Hidden Toll of Dying and Disabled Children*.

COMIECO. (2010). Reglamento Técnico Centroamericano anexo de la resolución 201-2007 (COMIECO-XLV) Harinas. Harina de trigo fortificada. Especificaciones. *Gaceta Diario Oficial*, 87.

Crider, K. S., Bailey, L. B., & Berry, R. J. (2011). Folic acid food fortification—its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients*, 3(3), 370–384. <https://doi.org/10.3390/nu3030370>

Desrosiers, T. A., Lawson, C. C., & Meyer, R. E. (2012). No Title. *Occup Environ Med*, 69(null), 493.

Ferrazzi, E., Tiso, G., & Di Martino, D. (2020). Folic acid versus 5-methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*.

Fine, E. L., Horal, M., Chang, T. I., Fortin, G., & Loeken, M. R. (1999). Evidence that elevated glucose causes altered gene expression, apoptosis, and neural tube defects in a mouse model of diabetic pregnancy. *Diabetes*, 48(12), 2454–2462.

Finnell, R. H., Caiaffa, C. D., Kim, S.-E., Lei, Y., Steele, J., Cao, X., Tukeman, G., Lin, Y. L., Cabrera, R. M., & Włodarczyk, B. J. (2021). Gene Environment Interactions in the Etiology of Neural Tube Defects. *Frontiers in Genetics*, 12, 659612. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.659612>

Greene, N. D. E., & Copp, A. J. (2014). Neural Tube Defects. *Annual Review of Neuroscience*, 37, 221. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-NEURO-062012-170354>

Houk, V. N., Oakley, G. P., Erickson, J. D., Mulinare, J., & James, L. M. (1992). Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. In *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control* (Vol. 41, Issue RR-14, pp. 1–7).





Hoyt, A. T., Canfield, M. A., Romitti, P. A., Botto, L. D., Anderka, M. T., Krikov, S. V., Tarpey, M. K., & Feldkamp, M. L. (2016). Associations between maternal periconceptional exposure to secondhand tobacco smoke and major birth defects. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(5), 613.e1-613.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.022>

Imbard, A., Benoist, J.-F. F., & Blom, H. J. (2013). Neural Tube Defects, Folic Acid and methylation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(9), 4352–4389. <https://doi.org/10.3390/ijerph10094352>

Iskandar, B. J., & Finnell, R. H. (2022). Spina Bifida. *The New England Journal of Medicine*, 387(5), 444–450. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2116032>

Kalra, S., Dewan, P., Batra, P., Sharma, T., Tyagi, V., & Banerjee, B. D. (2016). Organochlorine pesticide exposure in mothers and neural tube defects in offspring. *Reproductive Toxicology*, 66, 56–60.

Kancherla, V. (2023). Neural tube defects: a review of global prevalence, causes, and primary prevention. *Child's Nervous System*, 1–8.

Kondo, A., Matsuo, T., Morota, N., Kondo, A. S., Okai, I., & Fukuda, H. (2017). Neural tube defects: Risk factors and preventive measures. *Congenital Anomalies*, 57(5), 150–156.

López-Camelo, J. S., Orioli, I. M. I. M., Dutra, M. da G., Nazer-Herrera, J., Rivera, N., Ojeda, M. E. M. E., Canessa, A., Wettig, E., Fontannaz, A. M., Mellado, C. C., Lopez-Camelo, J. S., Orioli, I. M. I. M., Da Grace Dutra, M., Nazer-Herrera, J., Rivera, N., Ojeda, M. E. M. E., Canessa, A., Wettig, E., Fontannaz, A. M., ... Castilla, E. E.

(2005). Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 135(2), 120–125. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30651>

McDowell, M. A., & Center for Health Statistics, N. (2008). Blood folate levels; the latest NHANES results. *NCHS*.

Medveczky, E., Puhó, E., & Czeizel, A. E. (2004). An evaluation of maternal illnesses in the origin of neural-tube defects. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 270(4), 244–251. <https://doi.org/10.1007/s00404-003-0553-2>

MIFIC. (2011). Norma Técnica Nicaraguense, foritficacion del arroz. NTON – 03 091 11.

Molloy, A. M. (2018). Should vitamin B(12) status be considered in assessing risk of neural tube defects? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1414(1), 109–125. <https://doi.org/10.1111/nyas.13574>

Mulinare, J., Cordero, J. F., Erickson, J. D., & Berry, R. J. (1988). Periconceptional Use of Multivitamins and the Occurrence of Neural Tube Defects. *JAMA*, 260(21), 3141–3145. <https://doi.org/10.1001/jama.1988.03410210053035>

Mundial, B. (2019). Tasa de mortalidad, neonatal (por cada 1.000 nacidos vivos). Recuperado de <https://datos.bancomundial.org/indicador/SH.DYN.NMRT>. <https://datos.bancomundial.org/indicador/SP.DYN.IMRT.IN?locations=NI>

Nasri, H. Z., Houde Ng, K., Westgate, M.-N., Hunt, A.-T., & Holmes, L. B. (2018). Malformations among infants of mothers with insulin-dependent diabetes: Is there a recognizable pattern of abnormalities? *Birth Defects Research*, 110(2), 108–113. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1155>

Orioli, I. M., Dolk, H., Lopez-Camelo, J., Groisman, B., Benavides-Lara, A., Gimenez, L. G., Correa, D. M., Ascurra, M., de Aquino Bonilha, E., Canessa-Tapia, M. A., de França, G. V. A., Hurtado-Villa, P., Ibarra-Ramírez, M., Pardo, R., Pastora, D. M., Zarante, I., Soares, F. S., de Carvalho, F. M., & Piola, M. (2020). The Latin American network for congenital malformation surveillance: ReLAMC. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*, 184(4), 1078–1091. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31872>

Ramya, S., Shyamasundar, S., Bay, B. H., & Dheen, S. T. (2017). Maternal diabetes alters expression of microRNAs that regulate genes critical for neural tube development. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10, 237.

Rehman, L., Shiekh, M., Afzal, A., & Rizvi, R. (2020). Risk factors, presentation and outcome of meningomyelocele repair. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 36(3), 422.

Ren, A., Qiu, X., Jin, L., Ma, J., Li, Z., Zhang, L., Zhu, H., Finnell, R. H., Zhu, T., & Smith, K. R. (2011). Association of selected persistent organic pollutants in the placenta with the risk of neural tube defects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(31), 12770–12775. <https://doi.org/10.1073/pnas.1105209108>

Salazar-Reviakina, A., Sierra-Bretón, M., Rumbo, J., Madariaga, I., Tovar, C., Uribe, M., Sequera, C., Rodríguez, C., Holguín, J., & Sarmiento, K. (2021). Characterization of Risk Factors for Neural Tube Defects: A Case-Control Study in Bogota and Cali, Colombia, 2001-2018. *Journal of Child Neurology*, 36(7), 509–516.





Smithells, R. W., Sheppard, S., Schorah, C. J., Seller, M. J., Nevin, N. C., Harris, R., Read, A. P., & Fielding, D. W. (1980). Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *The Lancet*, 315(8164), 339–340.

Suarez, L., Felkner, M., Brender, J. D., Canfield, M., & Hendricks, K. (2008). Maternal exposures to cigarette smoke, alcohol, and street drugs and neural tube defect occurrence in offspring. *Maternal and Child Health Journal*, 12(3), 394–401. <https://doi.org/10.1007/s10995-007-0251-y>

Teratogenicity of antiepileptic drugs, 32 *Current Opinion in Neurology* 246 (2019). <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000659>

Waller, D. K., Hashmi, S. S., Hoyt, A. T., Duong, H. T., Tinker, S. C., Gallaway, M. S., Olney, R. S., Finnell, R. H., Hecht, J. T., & Canfield, M. A. (2018). Maternal report of fever from cold or flu during early pregnancy and the risk for noncardiac birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997–2011. *Birth Defects Research*, 110(4), 342–351. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1147>

Wallingford, J. B., Niswander, L. A., Shaw, G. M., & Finnell, R. H. (2013). The continuing challenge of understanding, preventing, and treating neural tube defects. *Science*, 339(6123), 1222002. <https://doi.org/10.1126/science.1222002>

Watkins, M. L., Rasmussen, S. A., Honein, M. A., Botto, L. D., & Moore, C. A. (2003). Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics*, 111(Supplement 1), 1152–1158.

WHO. (2018). GHO | By category | Number of deaths by region - Congenital anomalies. WHO; World Health Organization. <https://apps.who.int/gho/data/view.main.CM1002015REG6-CH15?lang=en>

Williams, J., Mai, C. T., Mulinare, J., Isenburg, J., Flood, T. J., Ethen, M., Frohnert, B., Kirby, R. S., & Centers for Disease Control and Prevention. (2015). Updated Estimates of Neural Tube Defects Prevented by Mandatory Folic Acid Fortification — United States, 1995–2011. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 64(1), 1.

World Health Organization. (2020). Children: improving survival and well-being. OMS Perú. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>

Zaganjor, I., Sekkarie, A., Tsang, B. L., Williams, J., Razzaghi, H., Mulinare, J., Snieszek, J. E., Cannon, M. J., & Rosenthal, J. (2016). Describing the prevalence of neural tube defects worldwide: a systematic literature review. *PloS One*, 11(4).

Zaheri, F., Ranaie, F., Shahoei, R., Hasheminasab, L., & Roshani, D. (2017). Risk factors associated with neural tube defects in infants referred to western Iranian obstetrical centers; 2013–2014. *Electronic Physician*, 9(6), 4636.

