

## Validación de un cuestionario sobre factores de riesgo para defectos congénitos

Validation of a questionnaire about risk factors for congenital defects

Noel Taboada Lugo<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0002-1254-8087>

Roberto Lardoezt Ferrer<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4921-5630>

Centro Provincial de Genética Médica, Hospital Ginecobstétrico Universitario “Mariana Grajales” de Villa Clara. Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [noeltl@infomed.sld.cu](mailto:noeltl@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** Los defectos congénitos constituyen la primera causa de muerte infantil en los países desarrollados y la segunda en muchos países en vías de desarrollo.

**Objetivo:** Validar un cuestionario sobre factores de riesgo para defectos congénitos relacionados con la deficiencia de ácido fólico.

**Métodos:** El proceso de validación se basó en un proceso dinámico de retroalimentación y toma de decisiones cambiante, de acuerdo al criterio de expertos, para lo que se utilizó el método Delphi, el cual constó de tres etapas: selección de los expertos, análisis y validación de cada uno de los ítems por parte de los expertos y su posterior reevaluación y, por último, la realización de un estudio piloto. En el proceso de validación del cuestionario se calculó el coeficiente de concordancia de *Kendall* y *Friedman* con el objetivo de determinar concordancia o similitudes de las respuestas de los evaluadores respectivamente.

**Resultados:** Se seleccionaron 18 expertos con altos niveles de competencia de acuerdo al cálculo de los coeficientes de conocimiento y argumentación. En la segunda versión del cuestionario existió similitud en las respuestas de los expertos a favor de la categoría superior de muy bien, así como concordancia en el nivel de respuesta de los expertos.

**Conclusiones:** El cuestionario diseñado dispone de niveles óptimos de validez de contenido y factibilidad para identificar los factores de riesgo para defectos congénitos sensibles a la deficiencia de ácido fólico.

**Palabras clave:** factores de riesgo; defectos congénitos; malformaciones congénitas; método Delphi; validez de contenido; validación.

## ABSTRACT

**Introduction:** Congenital defects are the leading cause of child mortality in developed countries and the second in many developing countries.

**Objective:** Validate a questionnaire about risk factors for congenital defects related to folic acid deficiency.

**Methods:** Validation was based on a dynamic process of feedback and changing decision-making geared by expert criteria for which use was made of the Delphi method in three stages: selection of experts, analysis and validation of each item by the experts and further re-evaluation, and conduct of a pilot study. Kendall and Friedman's coefficient of concordance was estimated to determine the agreement or similarities between the answers provided by the evaluators.

**Results:** Eighteen highly-qualified experts were selected based on the knowledge and argumentation coefficients estimated. In the second version of the questionnaire the answers provided by experts coincided in awarding the higher category of 'very good', and there was concordance in the experts' response level.

**Conclusions:** The questionnaire designed is characterized by optimal levels of content validity and feasibility to identify risk factors for congenital defects related to folic acid deficiency.

**Key words:** risk factors, congenital defects, congenital malformations, Delphi method, content validity, validation.

Recibido: 03/09/2019

Aceptado: 18/09/2019

## Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un defecto congénito (DC) es cualquier alteración morfológica, bioquímica o funcional de origen prenatal que se detecte durante el embarazo, el parto o en un momento posterior de la vida.<sup>(1)</sup>

Desde el punto de vista etiopatogénico se clasifican en: malformación, disrupción, deformación y displasias. Los DC pueden ser múltiples o aislados y, por su magnitud, se distinguen en mayores y menores. Los primeros tienen un compromiso funcional importante para la vida del individuo. Se describe como malformación congénita (MC) al defecto estructural que resulta de una alteración inherente en el desarrollo, mientras que la disrupción, por su parte, hace referencia a la estructura anormal de un órgano o tejido; como resultado de la acción de factores externos o agentes teratógenos que alteran el proceso normal de desarrollo como consecuencia de la ruptura de tejidos y red de vasos sanguíneos genéticamente bien formados. Según la clasificación etiopatogénica de Sprangel y Opitz, los DC múltiples pueden ser considerados como: Secuencias, Asociaciones, Espectros y Síndromes.<sup>(2,3)</sup>

Las causas de los DC pueden ser genéticas o ambientales, donde las mutaciones de un único gen son responsables de aproximadamente el 7,5 % de los casos y las aberraciones cromosómicas del 6 %, mientras que entre un 20-30 % de los DC mayores aislados tienen un origen multifactorial donde están involucrados factores genéticos y ambientales, por su parte los agentes teratógenos ambientales son responsables de alrededor de un 2-4 % de los casos de DC.<sup>(2,3,4,5)</sup>

El ácido fólico (AF) desempeña un rol crucial en la regulación epigenética del desarrollo embrionario y se ha demostrado que su deficiencia se relaciona con la aparición de diferentes DC, entre ellos se describen en la literatura médica: los defectos del tubo neural (DTN), las cardiopatías congénitas (CC) conotruncales, el síndrome Down (SD), las hendiduras labio-palatinas no sindrómicas (HLPNS) y la gastrosquisis, entre otros.<sup>(6,7,8)</sup>

La relación entre la suplementación preconcepcional de AF y la prevención de los DTN tiene suficiente soporte epidemiológico para ser una recomendación de aplicación clínica, sin embargo, además de la deficiencia materna de AF, existen múltiples factores de riesgo de tipo ambiental relacionados con el origen de los DC, a través de una interacción genoma-ambiente, que influenciando sobre el epigenoma materno y fetal incrementan el riesgo de la expresión fenotípica de diferentes DC en genotipos con predisposición genética.<sup>(5, 8,9,10,11)</sup>

Entre los factores de riesgo de los DTN se describen en la literatura médica la deficiencia de otros micronutrientes, además, del AF, como el cinc; la obesidad materna y diferentes agentes físicos y químicos. Otros factores de riesgo que se asocian a este tipo de DC son el status socioeconómico y el nivel educacional parental, así como enfermedades maternas y antecedentes obstétricos como los abortos y muertes fetales previas.<sup>(5,6,12,13,14)</sup>

Existe una vasta variedad de estudios sobre los factores de riesgo relacionados con las CC, bien de manera grupal o por tipos específicos de CC. Así se describen enfermedades maternas, medicamentos, agentes físicos, factores nutricionales, sobrepeso y obesidad, las edades maternas y paternas extremas, además, de la gemelaridad.<sup>(4,5,13)</sup>

El factor de riesgo que más se relaciona con el SD, en diferentes investigaciones y metaanálisis realizados a nivel mundial, es la edad materna por encima de los 35 años. El deterioro de la cohesión entre los cromosomas relacionado con la avanzada edad materna se considera un mecanismo clave en el origen de esta aberración cromosómica numérica.<sup>(3,14)</sup> Sin embargo, mediante estudios de citogenética molecular se ha estimado que hombres saludables tienen entre un 1-4 % de espermatozoides con algún tipo de aneuploidía, pero con un alto nivel de variación interindividual, lo que se atribuye a la exposición a agentes ambientales aneugénicos; entre estos se incluyen el consumo de alcohol, el hábito de fumar y la contaminación ambiental.<sup>(15)</sup>

De igual forma se describen múltiples factores ambientales relacionados con las hendiduras orofaciales. *Silva* y otros encontraron una relación significativa entre el tabaquismo materno y las HLPNS, constataron además, que altos niveles de consumo de alcohol materno aumentó el riesgo de HLPNS entre 1,5 y 4,7 veces. Evidenciaron, además, que en las mujeres que no consumieron AF el riesgo para este tipo de DC se triplicó.<sup>(16)</sup> Otros factores no genéticos relacionados con las HLPNS son la medicación materna durante el embarazo, enfermedades maternas, toxinas ambientales, la altitud, el estatus socioeconómico y la edad parental.<sup>(17)</sup>

Diversos factores de riesgo también se han relacionado con la aparición de los defectos de cierre de la pared abdominal anterior, como la GS, pero existe uno constante que se ha demostrado en todos los estudios epidemiológicos: la edad materna temprana, especialmente en jóvenes menores de 20 años que tienen de 5 a 16 veces más riesgo, la razón propuesta aunque no comprobada, son los estilos de vida, dietas, tabaquismo, alcoholismo y drogas recreativas. Algunos investigadores describen que la prematuridad, el nivel socioeconómico bajo, el deficiente control prenatal, la baja escolaridad, los periodos intergenésicos cortos y la primigravidez aumentan el riesgo hasta 13 veces. Otros factores de riesgo descritos son el uso de medicamentos vasoconstrictores, antidepresivos y los anticonceptivos orales en etapas tempranas de la gestación.<sup>(5,18,19,20)</sup>

La identificación de diferentes factores de riesgo relacionados con los DC permite el diseño de estrategias preventivas en la atención primaria de salud, concernientes a aplicar todas

las medidas preconcepcionales necesarias para evitar la expresión del factor de riesgo y evitar así la ocurrencia del DC en cuestión.

El objetivo de la presente investigación es validar, por parte de un grupo de expertos, de un cuestionario que permita la identificación de diferentes factores de riesgo relacionados con la aparición de DC sensibles a la deficiencia materna de AF.

## **Métodos**

Se confeccionó un cuestionario sobre factores de riesgo relacionados con la aparición de DC sensibles a la deficiencia materna de AF, para ello, se realizó una revisión bibliográfica que se inició con la revisión de varios libros y monografías especializadas en genética médica y clínica, seguido de una búsqueda en las bases de datos Medline/Pubmed, Scielo (*Scientific Electronic Library on Line*), Google Académico y Scopus de las publicaciones sobre factores de riesgo de DC en idiomas español e inglés, publicados entre los años 2015 y 2019. Como estrategia de búsqueda se utilizó una combinación de las siguientes palabras clave, de acuerdo a los descriptores en Ciencias de la Salud: defectos congénitos, malformaciones congénitas, anomalías congénitas y factores de riesgo.

En una primera etapa este cuestionario fue remitido a un panel de expertos con el fin de que fuese complementada o modificada según su criterio, para ello se utilizó la metodología Delphi, que implicó la selección un grupo de expertos en la materia a los que se consultó a través del correo electrónico, en un proceso iterativo hasta alcanzar el consenso en las respuestas para la validación del contenido del instrumento de medición, sin necesidad de que los integrantes se reuniesen físicamente.<sup>(21,22)</sup>

El método Delphi es una técnica enmarcada dentro de los métodos de expertos que se utiliza para obtener la opinión más consensuada posible de un grupo de personas, consideradas expertos, en relación con un determinado objetivo de investigación. Se trata de uno de los métodos de expertos más conocidos y contrastados que ha demostrado una gran eficacia siempre que se ha utilizado.<sup>(21)</sup>

Los peritos o expertos fueron seleccionados teniendo en consideración su calificación científico-técnica, su experiencia profesional, imparcialidad, especialización en el tema objeto de investigación y su disposición a participar; fueron escogidos aquellos con un coeficiente de competencia (K) mayor o igual a 0.8.

El coeficiente de competencia de los especialistas se determinó mediante la siguiente fórmula:  $K = 0.5 (Kc + Ka)$ . Donde  $Kc$  es el coeficiente de conocimiento y se obtuvo sobre la base de la autovaloración que hizo el experto en una escala del 0 al 10 sobre el conocimiento que posee respecto al tema en cuestión y se multiplicó por 0,1. Mientras mayor es la puntuación obtenida en la semisuma, mayor es el nivel de conocimientos. Por otro lado,  $Ka$  es el coeficiente de argumentación o fundamentación de los criterios del experto, determinado como resultado de la suma de los puntos alcanzados a partir de un patrón (Tabla 1).

**Tabla 1.** Grado de influencia de cada una de las fuentes de argumentación

Fuentes de argumentación	Grado de influencia de cada una de las fuentes en sus criterios		
	Alto	Medio	Bajo
Análisis teóricos realizados	0,3	0,2	0,1
Experiencia obtenida	0,5	0,4	0,2
Trabajos de autores nacionales.	0,05	0,05	0,05
Trabajos de autores extranjeros.	0,05	0,05	0,05
Conocimiento del estado actual del problema en el extranjero	0,05	0,05	0,05
Intuición	0,05	0,05	0,05
Total	1	0,8	0,5

A cada experto se le envió, vía correo electrónico, esta tabla sin cifras orientándoles que marcaran con una (x) sobre cuál de las fuentes había influido más en su conocimiento de acuerdo con los niveles ALTO, MEDIO y BAJO. Los valores de  $Ka$  igual a 1 indican una influencia alta de todas las fuentes,  $Ka = 0.8$  indica una influencia media de todas las fuentes y los valores de  $Ka = 0.5$  resultan en una influencia baja de todas las fuentes.<sup>(21,23)</sup> Dos meses después de iniciar la primera ronda, se informó a los expertos de los resultados de la primera evaluación y se volvió a someter a su consideración el cuestionario de factores de riesgo, añadiendo aquellos que estos aportaron y que no estaban en el cuestionario original y realizando las modificaciones que fueron sugeridas por estos, para que emitieran nuevamente su criterio sobre cada uno de los ocho ítems incluidos en el cuestionario. Para ello, evaluaron nuevamente cada uno de los ítems en una escala del uno al siete (7: Excelente, 6: Muy bien, 5: Bien, 4: Regular, 3: Mal, 2: Bastante mal, 1: Pésimo).

Los 8 ítems incluidos en el cuestionario fueron los siguientes:

- Datos personales y demográficos.
- Antecedentes patológicos personales.
- Historia Genética.
- Historia Obstétrica.
- Enfermedades agudas y crónicas durante el embarazo.
- Datos relacionados con el consumo de ácido fólico y sus antagonistas.
- Exposición a agentes físicos durante el embarazo.
- Exposición a agentes químicos durante el embarazo.

Una tercera etapa consistió en aplicar la segunda versión corregida del cuestionario en una pequeña muestra de embarazadas asistentes a las consultas prenatales del Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara en un estudio piloto con el objetivo de obtener una última versión del cuestionario.

La prueba piloto resultó de utilidad para probar la eficacia del instrumento de medición de recolección de datos, donde se sometió a estudio con la aplicación de 11 cuestionarios a embarazadas con diagnóstico prenatal de algún tipo de DC relacionado con la deficiencia materna de AF y a 16 embarazadas sin evidencias de DC fetales.

En el proceso de validación del cuestionario fue calculado el coeficiente de concordancia de Kendall y Friedman con el objetivo de determinar concordancia o similitudes de las respuestas de los evaluadores respectivamente, mediante el programa SPSS versión 22,0 con un nivel de significación de  $\alpha = 0,05$ .

## **Resultados**

Un total de 27 expertos fueron invitados a participar, pertenecientes a la Red Nacional de Genética Médica de nueve provincias cubanas, con una experiencia laboral, docente e investigativa por más de 10 años en el campo de los DC, de ellos respondieron 20 (74,1 %). De acuerdo a su categoría científica cuatro eran Doctores en Ciencias Médicas y 12 Másteres en Ciencias, entre ellos 18 especialistas de II Grado en Genética Médica y dos en Medicina General Integral. De acuerdo a la categoría docente: cuatro profesores titulares, 11 profesores auxiliares y cinco asistentes.

De ellos, fueron seleccionados 18 (90,0 %) cuatro hombres y 14 mujeres quienes, de acuerdo al cálculo de los coeficientes de conocimiento y argumentación, obtuvieron altos niveles de competencia. Se excluyeron del estudio los expertos 8 y 18, los que mostraron niveles medios de competencia. (Tabla 2)

**Tabla 2-** Resultados del cálculo del coeficiente de competencia de los expertos

Experto	0,5 (Kc + Ka)	COEFICIENTE DE COMPETENCIA	NIVEL DE COMPETENCIA
K1	0,5 (0,9+1)	0,95	Alta
K2	0,5 (0,8+1)	0,90	Alta
K3	0,5 (0,9+1)	0,95	Alta
K4	0,5 (0,9+0,9)	0,90	Alta
K5	0,5 (0,9+1)	0,95	Alta
K6	0,5 (0,9+1)	0,95	Alta
K7	0,5 (0,8+0,9)	0,85	Alta
K8	0,5 (0,7+0,8)	0,75	Media
K9	0,5 (0,9+1)	0,95	Alta
K10	0,5 (0,9+1)	0,95	Alta
K11	0,5 (0,9+0,9)	0,90	Alta
K12	0,5 (0,9+1)	0,95	Alta
K13	0,5 (0,8+1)	0,90	Alta
K14	0,5 (0,8+1)	0,90	Alta
K15	0,5 (0,7+0,9)	0,80	Alta
K16	0,5 (0,9+1)	0,95	Alta
K17	0,5 (0,9+0,9)	0,90	Alta
K18	0,5 (0,7+0,8)	0,75	Media
K19	0,5 (0,8+0,9)	0,85	Alta
K 20	0,5 (0,8+0,9)	0,85	Alta

En la primera etapa, el 100 % de los evaluadores clasificaron los ocho ítems del cuestionario con una media de 6 (Muy bien). Sin embargo, se tuvieron en cuenta las modificaciones y aportes sugeridos por algunos especialistas con evaluación hecha de cuatro (regular) o tres (mal) en los ítems 2, 3, 4 y 7 (Tabla 3). En esta primera versión del cuestionario las pruebas estadísticas de *Friedman* y *Kendall* resultaron ser no significativas ( $X^2= 14,187$   $p = 0,048$ ) mostrando discordancia en el criterio de los expertos a expensas de los referidos ítems.

**Tabla 3-** Resultados de la validación del cuestionario por los expertos según ítems

Experto	Ítem 1	Ítem 2	Ítem 3	Ítem 4	Ítem 5	Ítem 6	Ítem 7	Ítem 8
1	7	6	7	6	7	6	7	7
2	7	7	7	6	7	7	6	6
3	7	5	6	7	6	6	7	6
4	6	5	7	6	6	7	6	6
5	7	6	3	6	7	6	7	7
6	7	6	7	7	5	7	7	7
7	7	7	5	7	6	5	7	5
9	7	7	6	6	7	7	4	6
10	7	6	7	6	7	6	7	7
11	7	7	4	5	6	7	7	7
12	6	7	6	5	5	7	6	6
13	7	6	7	6	7	6	7	7
14	7	7	6	7	6	6	4	6
15	6	4	7	6	6	7	6	6
16	6	5	6	4	7	6	7	5
17	7	6	7	6	5	6	7	7
19	7	7	7	6	7	6	7	7
20	6	3	6	5	5	6	3	6
1	7	6	7	6	7	6	7	7
2	7	7	7	6	7	7	6	6

**Tabla 4-** Resultados de las pruebas de concordancia de *Friedman* y *Kendall* en las dos etapas del proceso de validación

N	Primera etapa	Segunda etapa
	18	18
Chi Cuadrado (X <sup>2</sup> )	14,187	15,435
Grados de libertad	7	7
W de Kendal	,113	,123
Nivel de significación	,048	,031

Sin embargo, en la segunda ronda de valoración, cuando se realizaron las modificaciones en los cuatro ítems mencionados y se incorporaron los aspectos que no estaban en el cuestionario original, existió concordancia entre todos los expertos, en este caso la prueba de Friedman fue estadísticamente significativa ( $X^2= 15, 4 p = 0,031$ ), lo que demuestra similitud en las respuestas de los expertos a favor de la categoría superior de muy bien. De igual forma, la prueba de Kendall tuvo el mismo resultado de significación estadística ( $X^2= 15, 4 p = 0,031$ ), resultado que demuestra la concordancia en el nivel de respuesta de los expertos (Tabla 4).

En una tercera etapa, la segunda versión del cuestionario fue aplicada a una pequeña muestra de embarazadas en un estudio piloto, donde se realizó una modificación en términos de forma en el ítem 6, relacionado con la cantidad y frecuencia de consumo de alimentos ricos en folatos, para una mejor comprensión y exactitud en el nivel de respuestas de los encuestados, de esta forma se obtuvo una última versión del cuestionario (Anexo).

## **Discusión**

Todo instrumento de recolección de datos debe reunir una serie de características básicas, las cuales se logran mediante el proceso de validación. La validación de un cuestionario es un proceso complejo que implica recoger información que apoye (o refute) una determinada interpretación y uso de sus puntuaciones por medio de diferentes pruebas. Se evalúa al instrumento si cumple con los criterios métricos de calidad, confiabilidad y validez. Además, es necesario evaluar su factibilidad, es decir, la facilidad con que se presenta la aplicación del cuestionario.<sup>(23)</sup>

Un total de 18 expertos evaluaron el contenido del cuestionario diseñado. Se entiende por experto, tanto al individuo en sí como a un grupo de personas u organizaciones capaces de ofrecer valoraciones conclusivas de un problema y hacer recomendaciones respecto a sus momentos fundamentales con un máximo de competencia. Se plantea que si el número de expertos es cinco, se comete un error del 20 %, si el número de estos es 20 se comete un error del 2,5 % y este se reduce a 1 % si el número de expertos se eleva a 30, por lo que se considera que el número óptimo de expertos está entre los 15 y 30.<sup>(22)</sup> Aunque otros investigadores recomiendan un mínimo de expertos participantes de 7 y un máximo de 30.<sup>(23)</sup>

El método Delphi constituye una útil herramienta para la elaboración y diseño de un cuestionario práctico y aplicable, que garantice no solo la validez de contenido sino posiblemente otros tipos de validez y fiabilidad.<sup>(22,23)</sup>

La aplicación del cuestionario validado permite la identificación de los factores de riesgo relacionados con los DC sensibles a la deficiencia materna de AF, a juicio de los expertos. Los factores de riesgo incluidos en los diferentes ítems coinciden con los de otras investigaciones nacionales y extranjeras que plantean que los DC no sindrómicos resultan de la interacción de una base genética predisponente con múltiples factores ambientales de tipo nutricionales, físicos, químicos, biológicos e incluso socioeconómicos.<sup>(24,25,26,27)</sup>

Los resultados de la valoración de los expertos en el análisis inicial de los ítems en la primera versión del cuestionario podrían reflejar la eficacia de la exhaustiva y amplia revisión bibliográfica realizada, ya que ninguno de los ocho ítems del cuestionario tuvo que ser eliminado, aunque se realizaron aportes y modificaciones a cuatro de ellos, de acuerdo a las sugerencias de los expertos. Cabe destacar que la retroalimentación en cada etapa del método Delphi estimuló la generación de nuevas ideas en los expertos y, por ende, consideramos que este proceso resultó estimulante y productivo para los participantes.

El propósito de presentar en varias ocasiones los cuestionarios con las modificaciones y aportes incorporados por los expertos, es proporcionar una oportunidad a los participantes tanto para reaccionar ante los criterios de los otros participantes, como para reevaluar sus criterios originales a la luz de los datos generados en el grupo.<sup>(21)</sup>

De acuerdo al resultado de las pruebas estadísticas, se puede afirmar que la validez de contenido en la segunda versión del cuestionario fue alta. La validez de contenido se refiere al grado en que un instrumento refleja un dominio específico de contenido de lo que se mide y evalúa de manera cualitativa si el cuestionario abarca todas las dimensiones del fenómeno que se quiere medir, en este caso los diferentes factores de riesgo para DC, ya que se considera que un instrumento es válido en su contenido si contempla todos los aspectos relacionados con el concepto que mide.<sup>(23)</sup>

Un factor de riesgo para DC se define como aquel que directa o indirectamente contribuye a que se modifique el desarrollo normal del feto, el estado materno o ambos, y su importancia radica en que según se avance en el conocimiento de los factores de riesgo que permitan acciones preventivas eficaces, los daños a la salud ocurrirán en menor número y consecuencia.<sup>(25)</sup>

El cuestionario diseñado dispone de niveles óptimos de validez de contenido y factibilidad para identificar los factores de riesgo para defectos congénitos sensibles a la deficiencia de ácido fólico, la mayor parte de ellos son de naturaleza ambiental y, por tanto, susceptibles de ser modificados con la implementación de estrategias de prevención primaria preconcepcional a nivel de la atención primaria de salud.

### **Agradecimientos**

A todos los expertos que han participado en este estudio.

## Referencias bibliográficas

1. OMS. Anomalías congénitas. 2016 [acceso 20/08/2019] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>
- 2- Porras HGL, León COM, Molano HJ, Quinceno SL, Pachajoa H, Montoya JJ, *et al.* Prevalencia de defectos congénitos en Risaralda, 2010-2013. *Biomédica*. 2016 [acceso 20/08/2019];36:556-63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i4.2771>
- 3- Khokha MK, Mitchell LE, Wallingford J. An opportunity to address the genetic causes of birth defects. *Ped Res*. 2017 [acceso 20/08/2019];81(2):282-285. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/pr2016229.pdf>
- 4- Santos SM, Vázquez MVR, Torres GCJ, Torres VG, Aguiar SB, Hernández MH, *et al.* Factores de riesgo relevantes asociados a las malformaciones congénitas en la provincia de Cienfuegos, 2008-2013. *Rev MEDISUR*. 2016 [acceso 20/08/2019];14(6). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v14n6/ms09614.pdf>
- 5- Martínez LG, Blanco PME, Rodríguez AY, Enríquez DL, Marrero DI. De la embriogénesis a la prevención de cardiopatías congénitas, defectos del tubo neural y de pared abdominal. *Rev Med Elect*. 2016 [acceso 20/08/2019];38(2). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v38n2/rme120216.pdf>
- 6- Taboada Lugo N. Papel del ácido fólico, zinc y cobre en la prevención primaria de los defectos congénitos. *Rev cubana Med Gen Integ*. 2016 [acceso 20/08/2019];35(4). Disponible en: <http://www.revmgisld.cu/index.php/mgi/article/view/167>
- 7- Martínez García RM, Jiménez Ortega AI, Navia Lombán B. Suplementos en gestación: últimas recomendaciones. *Nutr Hosp*. 2016 [acceso 20/08/2019];33(Supl. 4):3-7. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v33s4/01\\_original.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v33s4/01_original.pdf)
- 8- Yang W, Carmichael SL, Shaw GM. Folic Acid Fortification and Prevalences of Neural Tube Defects, Orofacial Clefts, and Gastroschisis in California, 1989 to 2010. 2016 [acceso 20/08/2019];106(12):1032-41. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/bdra.23514>
- 9- Nicholas DE. Neural Tube Defects. *An Rev Neurosc*. 2014 [acceso 20/08/2019];37:221-42. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-neuro-062012-170354>

- 10- Arth A, Kancherla V, Pachon H, Zimmerman S, Johnson Q, Oakley GP, *et al.* A 2015 global update on folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. *Birth Defects Research (Part A)*. 2016 [acceso 20/08/2019];106:520–529. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/bdra.23529>
- 11- Leung KY, Pai YJ, Chen Q, Santos C, Calvani E, Sudiwala S, *et al.* Partitioning of one-carbon units in folate and methionine metabolism is essential for neural tube closure. *Cell Reports*. 2017 [acceso 20/08/2019];21: 1795–808. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.10.072>
- 12- Sing AK, Findley TO, Northrup H. Finding the genetic mechanisms of folate deficiency and neural tube defects. Leaving no stone unturned. *Am J Med Genet*. 2017 [acceso 20/08/2019];173A:3042–57. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ajmg.a.38478>
- 13- Taboada Lugo N. El zinc y el cobre: micronutrientes esenciales para la salud humana. *Rev Acta Med Centro*. 2017 [acceso 20/08/2019];11(2). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2017/mec172n.pdf>
- 14- Díaz CS, Yokoyama RE, Del Castillo RV. Genómica del síndrome de Down. *Acta Pediatr Mex*. 2016 [acceso 20/08/2019];37(5):289-96. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0186-23912016000500289&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0186-23912016000500289&script=sci_arttext)
- 15- Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Polanska K, Radwan P, Jakubowski L, *et al.* The relationship between exposure to air pollution and sperm disomy. *Env Mol Mut*. 2015 [acceso 20/08/2019];56:50-59. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/em.21883>
- 16- Silva MARD, Balderrama IF, Wobeto AP, Werneck RI, Azevedo-Alanis LR. The impact of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on oral health-related quality of life. *J Appl Oral Sci*. 2018 [acceso 20/08/2019];26:1-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5912398/pdf/1678-7757-jaos-26-e20170145.pdf>
- 17- Bandyopadhyay Neogi S, Singh S, Raj Pallepogula D, Pant H, Reddy Kolli S, Bharti P, *et al.* Risk factors for orofacial clefts in India: A case-control study *Birth Def Res*. 2017 [acceso 20/08/2019];109:1284–91. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/bdr2.1073>

- 18- Given JE, Loane M, Garne E, Nelen V, Barisic I, Randrianaivo H, *et al.* Gastroschisis in Europe – A Case-malformed-control study of medication and maternal illness during pregnancy as risk factors. *Ped Perinat Epidemiol.* 2017 [acceso 20/08/2019];31:549–59. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ppe.12401>
- 19- Nazer HJ, Karachon EL, Cifuentes OL, Assar CR. Gastrosquisis: ¿una pandemia con tasas en aumento? Experiencia del estudio colaborativo latino americano de malformaciones congénitas (ECLAMC) en Chile. Período 1982-2014. *Rev Chil Pediatr.* 2016 [acceso 20/08/2019];87(5):380-6. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0370-41062016000500008&script=sci\\_arttext&tlng=pt](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0370-41062016000500008&script=sci_arttext&tlng=pt)
- 20- Martillotti G, Boucoiran I, Dampousse A, Grignon A, Dubé E, Moussa A, *et al.* Predicting perinatal outcome from prenatal ultrasound characteristics in pregnancies complicated by gastroschisis. *Fetal Diagn Ther.* 2016 [acceso 20/08/2019];39:279–86. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/440699>
- 21- Gil G B, Pascual ED. La metodología Delphi como técnica de estudio de la validez de contenido. *An Psic.* 2012 [acceso 20/08/2019];28(3):1011-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.6018/analesps.28.3.156211>
- 22- Expósito VS, Burjalés MD, Miró J. Factores psicosociales en el dolor crónico oncológico: un estudio Delphi. *Rev Soc Esp Dolor.* 2019 [acceso 20/08/2019];26(1):21-30. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v26n1/1134-8046-dolor-26-01-00021.pdf>
- 23- Carvajal A, Centeno C, Watson R, Martínez M, Sanz RA. ¿Cómo validar un instrumento de medida de la salud? *An Sist Sanit Navar.* 2011 [acceso 20/08/2019];34(1):63-72. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v34n1/revision1.pdf>
- 24- Ramírez LFA, Martínez VM, Leyva MLA, Barcelay LFA, Martínez MGM. Comportamiento de malformaciones congénitas en Guantánamo durante el año 2010. *Rev Inf Cient.* 2018 [acceso 20/08/2019];97(6):1111-23. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revinficie/ric-2018/ric186d.pdf>
- 25- Taboada LN, León MC, Martínez CS, Díaz IO, Quintero EK. Comportamiento de algunos factores de riesgo para Malformaciones Congénitas mayores en el municipio de Ranchuelo. *Rev Cubana Ginecobst.* 2006 [acceso 20/08/2019];32(2). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v32n2/gin09206.pdf>

26- Santos SM, Vázquez MVR, Torres VG, Aguiar SDB, Hernández MH. Factores de riesgo relevantes asociados a las malformaciones congénitas en la provincia de Cienfuegos, 2008-2013. Medisur. 2016 [acceso 20/08/2019];14(6). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medisur/msu-2016/msu166i.pdf>

27- Hernández GG, González LN, Barrios MA, Méndez RLA. Factores de riesgo genéticos y no genéticos en gestantes con diagnóstico prenatal. Mayabeque. 2010-2012. Rev Cubana Gen Comun. 2015 [acceso 20/08/2019];9(3):29-35. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubgencom/cgc-2015/cgc153d.pdf>

## **Anexo**

### **Cuestionario**

#### **I- Datos personales y demográficos:**

Fecha: \_\_\_\_\_ FUM: \_\_\_\_\_ Caso:\_\_\_ Tipo de DC: \_\_\_\_\_

Control: \_\_\_\_

1- Edad de la madre en el momento de la concepción: \_\_\_\_\_ 2- Edad del padre: \_\_\_\_\_

3- Consejo Popular de residencia: \_\_\_\_\_ 4- Municipio: \_\_\_\_\_

5- Residencia: Urbana\_\_ Semiurbana\_\_ Rural\_\_ 6- Escolaridad terminada: Primaria\_\_

Secundaria u Obrero Calificado\_\_ Técnico Medio o Preuniversitario\_\_ Universitaria\_\_

7- Ocupación: Estudiante\_\_ Ama de casa\_\_ Trabajadora o cuentapropista\_\_

Especificar actividad laboral: \_\_\_\_\_

#### **II- Antecedentes patológicos personales:**

D Mellitus (Tipo: \_\_) Distiroidismos: Tipo: \_\_\_\_\_ Epilepsia\_\_ A

Bronquial (Grado:\_\_\_\_) HTA\_\_ Síndrome de mala absorción\_\_ Enfermedades

autoinmunes: Tipo:\_\_\_\_\_ Procesos oncoproliferativos:

Tipo:\_\_\_\_\_ Otras enfermedades:

\_\_\_\_\_ No sabe \_\_\_\_

#### **III- Historia Genética:**

1- Antecedentes de MC previos en la familia (Nacidos vivos o TVE): No\_\_ Si\_\_ Línea

materna\_\_ Línea paterna \_\_. Descripción: \_\_\_\_\_ Relación de parentesco

entre el afectado y el RN: \_\_\_\_\_

2- Antecedentes de hijos previos con MC en la pareja (Nacidos vivos o TVE): No \_\_\_  
Si \_\_\_

Descripción: \_\_\_\_\_ Hijo de la madre \_\_\_ Hijo del padre \_\_\_

3- Consanguinidad parental: No \_\_\_ Si \_\_\_ Grado de parentesco: \_\_\_\_\_ No sabe \_\_\_

#### IV- Historia obstétrica:

1- Embarazo gemelar: Si \_\_\_ No \_\_\_ 2- Periodo intergenésico: \_\_\_\_\_ Primigesta: \_\_\_

3- Antecedentes de abortos espontáneos: No \_\_\_ Si \_\_\_ Cantidad \_\_\_\_\_

4- Usó tabletas anticonceptivas previo a este embarazo: No \_\_\_ Si \_\_\_ No recuerda (NR)  
\_\_\_

5- Niveles de AFP en suero materno: Normal \_\_\_ Bajo \_\_\_ Elevado \_\_\_ No recuerda (NR)  
\_\_\_

6- Niveles de líquido amniótico por US: Normal \_\_\_ Bajo \_\_\_ Elevado \_\_\_ No recuerda  
(NR) \_\_\_

7- En algún momento del embarazo tuvo RCIU: Si \_\_\_ No \_\_\_ Trimestre: \_\_\_ No recuerda \_

8- En algún momento del embarazo tuvo bajo peso: Si \_\_\_ No \_\_\_ Sobre peso: Si \_\_\_ No \_\_\_  
NR \_\_\_

9- Índice de masa corporal (según Historia Clínica Obstétrica): \_\_\_\_\_ No  
reflejada \_\_\_

#### V- Enfermedades asociadas:

1- Agudas: Sepsis urinaria \_\_\_ Sepsis vaginal \_\_\_ Hiperemesis gravídica \_\_\_ IRA \_\_\_  
\_\_\_ ITS Especificar tipo: \_\_\_\_\_ Arbovirosis (Zica u otras) \_\_\_ Especificar  
tipo: \_\_\_\_\_ TORCHS: \_\_\_ Especificar tipo:  
\_\_\_\_\_ Enfermedad hipertensiva gravídica: \_\_\_ Otras enfermedades: \_\_\_  
Especificar:  
\_\_\_\_\_

2- Crónicas: Anemia \_\_\_ Otras enfermedades \_\_\_ Especificar:  
\_\_\_\_\_ No recuerda \_\_\_

#### VI- Ingestión de ácido fólico (AF):

1- Tomaba tabletas de AF antes del embarazo: Si \_\_\_ No \_\_\_ Tiempo (en meses) antes del  
embarazo: \_\_\_\_\_ No recuerda \_\_\_

2- Tomó AF durante el embarazo: No \_\_\_ Si \_\_\_ No recuerda \_\_\_ Desde el comienzo  
del embarazo \_\_\_ Después de los 3 meses de embarazo \_\_\_ Edad gestacional (en meses)  
en que tomó AF: \_\_\_\_\_ No recuerda \_\_\_ Cantidad en miligramos que consumió:  
1mg \_\_\_ 5mg \_\_\_ Otra: \_\_\_ Nunca lo consumió \_\_\_

3- Frecuencia y cantidad con que ingiere alguno de los siguientes alimentos ricos en folatos.  
(Especificar cada vez la unidad de medida en porciones o raciones, unidades o vasos)

Descripción de los alimentos	Consumo			Frecuencia de consumo			Descripción de la unidad de medida	Número de veces
	Si	No	NR	Diaria	Semanal	Mensual		
Hígado de pollo								
Hígado de res								
Hígado de carnero								
Berro								
Perejil								
Yema de huevo								
Maní								
Lechuga								
Espinaca								
Acelga								
Habichuela								
Chícharos								
Frijoles								
Lentejas								
Leche de vaca								
Jugo de naranja								
Jugo de Fruta B.								

4- Antes del embarazo (hasta 6 meses) tomó alguno de los medicamentos antagonistas del AF siguientes: Sulfaprim\_\_\_ Metotrexate\_\_\_ Fenitoina\_\_\_ Fenobarbital\_\_\_ Sulfadiazina\_\_\_ Otros\_\_\_ Especificar: \_\_\_\_\_ No recuerda \_\_\_

**VII- Exposición a agentes físicos durante el embarazo:**

1- Exposición directa a radiaciones ionizantes: Si\_\_\_ No\_\_\_ Tipo: \_\_\_\_\_

Edad gestacional (en meses) en que se expuso a las radiaciones: \_\_\_\_\_ No recuerda \_\_\_

2- Exposición directa a fuentes de calor (Incluye laboral o doméstico): Si\_\_\_ No\_\_\_

Tipo(s) de fuentes de calor: \_\_\_\_\_

Edad gestacional (en meses) en que se expuso al calor: \_\_\_\_\_ No recuerda \_\_\_

3- Antecedentes de fiebre durante el embarazo: Si\_\_\_ No \_\_\_ No recuerda\_\_\_

Temperatura (en grados centígrados):\_\_\_\_\_ Días de duración: \_\_\_\_\_ No recuerda\_\_\_

Duración en horas de la fiebre cada día: \_\_\_\_\_ Causa probable de la fiebre: \_\_\_\_\_

Edad gestacional (en meses) en que tuvo la fiebre: \_\_\_\_\_ No recuerda \_\_\_

**VIII- Exposición a agentes químicos durante el embarazo:**

1- Ingestión de bebidas alcohólicas durante el embarazo: Si\_\_\_ No\_\_\_ No recuerda\_\_\_

Tipo(s) de bebida(s): \_\_\_\_\_ No recuerda\_\_\_

Cantidad ingerida cada vez: \_\_\_\_\_ No recuerda\_\_\_

Frecuencia de consumo semanal: \_\_\_\_\_ No recuerda\_\_\_

Edad gestacional (en meses) en que consumió la(s) bebida(s): \_\_\_\_\_ No recuerda\_\_\_

2- Consumo de tabaco durante el embarazo: Si\_\_\_ No\_\_\_ Fumadora pasiva: Si\_\_\_ No\_\_\_

Cantidad de cigarrillos al día: \_\_\_\_\_ No recuerda\_\_\_

Frecuencia de consumo semanal: \_\_\_\_\_ No recuerda\_\_\_

Edad gestacional (en meses) en que fumó: \_\_\_\_\_ No recuerda\_\_\_

5- Consumo de otros medicamentos durante el embarazo (considerando además vacunas no habituales o anestesia general) Si\_\_\_ No\_\_\_ No recuerda\_\_\_

Si recuerda el tipo(s) de medicamento, dosis usada y duración del tratamiento en cada caso:

Edad gestacional (en meses) en que tomó cada medicamento:

**Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

**Contribuciones de los autores**

*Noel Taboada Lugo:* Elaboró el instrumento de medición, redactó el manuscrito, realizó las búsquedas bibliográficas.

*Roberto Lardoeyt Ferrer:* Realizó el análisis y procesamiento estadístico, revisó y corrigió la versión final del manuscrito.