

## Niveles séricos de zinc y cobre en madres con descendencia afectada por defectos del tubo neural

### Serum zinc and copper levels found in mothers with children affected by neural tube defects

Noel Taboada Lugo,<sup>I</sup> Ángel Mollineda Trujillo,<sup>II</sup> Manuela Herrera Martínez,<sup>III</sup> Ana Esther Algora Hernández,<sup>I</sup> Gisela Noche González,<sup>I</sup> María Dolores Noa Machado<sup>I</sup>

<sup>I</sup>Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.

<sup>II</sup>Laboratorio de Espectroscopía del Centro de Bioactivos Químicos. Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas. Villa Clara, Cuba.

<sup>III</sup>Laboratorio de Genética Poblacional de la Unidad de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** los defectos congénitos aislados resultan de una interacción compleja entre factores genéticos y ambientales, como los niveles séricos de oligoelementos, que desempeñan un rol crucial en la regulación epigenética del programa de desarrollo embrionario.

**Objetivos:** identificar el tipo específico de defecto del tubo neural más frecuente en la provincia de Villa Clara y su relación con los niveles maternos de alfafetoproteína sérica, identificar la posible variación temporal de estos defectos y determinar los niveles séricos de los oligoelementos zinc y cobre en las madres con descendencia afectada.

**Métodos:** se realizó un estudio analítico de casos y controles en la provincia de Villa Clara. El universo estuvo constituido por 43 mujeres con hijos afectados por defectos del tubo neural, incluyendo los nacidos vivos y todas las interrupciones electivas de la gestación por esta causa en el quinquenio 2011-2015. Se seleccionó una muestra conformada por 11 mujeres con hijos afectados, de enero de 2014 a diciembre 2015, y por cada caso se seleccionó un control positivo (madres con hijos con otros defectos congénitos) y un control negativo conformado por madres con hijos sanos. A las 33 mujeres incluidas en la muestra se les realizó la determinación de los niveles séricos de zinc y cobre mediante la técnica de espectrofotometría de absorción atómica.

**Resultados:** la tasa de prevalencia ajustada en la provincia de Villa Clara en los últimos 5 años fue de 5,47 por cada 1 000 recién nacidos, y la deficiencia materna de zinc se asoció con la presencia de defectos del tubo neural en la descendencia.

**Conclusiones:** se concluye que la deficiencia materna de zinc constituye un factor de riesgo para este tipo de defecto congénito.

**Palabras clave:** defectos del tubo neural; defectos congénitos; micronutrientes; zinc; cobre.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** individual congenital defects stem from a complex interaction between genetic and environmental factors such as serum trace element levels that play an essential role in the epigenetic regulation of the embryonic-fetal development program.

**Objectives:** to identify the most common specific type of neural tube defect in Villa Clara province and its relationship with the maternal serum alpha fetoprotein levels, determine the possible variation of these defects in time and the serum zinc and copper levels in mothers with affected offspring.

**Methods:** analytical case-control study conducted in Villa Clara province. The universe of study was 43 women having children with neural tube defects including the born alive and every elective cessation due to this cause in the 2011-2015 five-year period. A sample of 11 women with affected children was selected from January 2014 to December 2015; a positive control (mothers with children with other congenital defects) and a negative control (mothers with healthy children) was selected per each case. The serum zinc and copper levels of 33 women included in the sample were determined through the atomic absorption spectrophotometry.

**Results:** the adjusted prevalence rate of the last five years in Villa Clara province was 5.47 x 1 000 newborns and the maternal zinc deficiency was associated to neural tube defects in the offspring.

**Conclusions:** it is concluded that the maternal zinc deficiency is a risk factor for this type of congenital defect.

**Keywords:** neural tube defects; congenital defects; micronutrients; zinc; copper.

---

## INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas constituyen el tipo de defecto congénito mayor que más repercute en la familia y en la sociedad, se erige como un importante problema de salud pública.<sup>1</sup> Según estimados de la OMS, aproximadamente 94 % de los defectos congénitos graves se producen en países de ingresos bajos y medios, en los que las madres son más vulnerables a la malnutrición, tanto por macronutrientes como por micronutrientes, y pueden tener mayor exposición a agentes o factores que inducen o aumentan la incidencia de un desarrollo prenatal anormal.<sup>2,3</sup>

La exposición materna a factores ambientales de tipo nutricionales durante la gestación puede influir en el desarrollo embriológico y modular su fenotipo, aun sin

---

afectar su secuencia normal de nucleótidos, mediante diferentes mecanismos epigenéticos. La disponibilidad de diferentes micronutrientes puede resultar en alteraciones en la metilación del ácido desoxinucleico (ADN) y la modificación de las histonas, y provocar desregulación en la expresión de los genes que programan el desarrollo corporal.<sup>4,5</sup>

Diferentes vitaminas y minerales, denominados colectivamente como micronutrientes, tienen una influencia decisiva en la salud de la embarazada y del producto de la concepción. Está claramente demostrado que los folatos desempeñan un rol crucial en la regulación epigenética del programa de desarrollo embrionario, y su deficiencia implica -además de consecuencias hematológicas- diferentes malformaciones congénitas.<sup>4,6</sup> La demostrada teratogenicidad de la deficiencia materna de zinc (Zn) en ratas, ha llevado a un creciente interés en el papel de este y otros elementos trazas como el cobre (Cu), entre otros, en el desarrollo embrionario.<sup>7,8</sup>

El Zn y el Cu son micronutrientes minerales esenciales que regulan numerosos procesos metabólicos, y cuya deficiencia produce anomalías fisiológicas y estructurales. El Zn actúa como cofactor de numerosas enzimas, e interviene en la síntesis de ADN y ARN; su déficit se ha asociado a defectos congénitos, especialmente, esqueléticos y defectos de cierre del tubo neural (DTN), uno de los defectos congénitos mayores de más elevada incidencia a nivel mundial. Mientras que la deficiencia de Cu, se asocia a trastornos bioquímicos y estructurales en el feto, además de anemia refractaria y trastornos inmunológicos.<sup>7,9-11</sup>

La provincia de Villa Clara se ubica en la región central de la República de Cuba, ocupa el quinto lugar en extensión territorial entre todas las provincias cubanas con 8 413,13 km<sup>2</sup>, constituye el 7,7 % de la superficie total del país. Tiene una población de 803 562 habitantes, lo que representa el 7,1 % de la total del país, y presenta una densidad de población de 95,5 habitantes por km<sup>2</sup>.<sup>12</sup>

En Cuba a todas las gestantes se les garantiza de forma gratuita la suplementación con ácido fólico, sin embargo, los únicos micronutrientes que se incluyen además son el hierro y las vitaminas A y C. Al igual que en el resto del mundo, en Villa Clara, las cardiopatías congénitas, los DTN y el síndrome Down constituyen los defectos congénitos graves más frecuentes.<sup>4,11</sup> Sin embargo, nunca se ha realizado un estudio para determinar la interrelación de algunos factores ambientales, como la deficiencia de oligoelementos o elementos trazas, como el Zn y el Cu, en el origen de estos defectos congénitos de elevada morbilidad y mortalidad.

Por tal motivo se diseñó la presente investigación, con el objetivo de identificar el tipo específico de DTN más frecuente en la provincia de Villa Clara, relacionar los niveles séricos de alfetoproteína materna con los diferentes tipos de DTN en el universo de estudio, identificar la posible variación temporal de estos defectos congénitos, y determinar los niveles séricos de los oligoelementos Zn y Cu en las gestantes y madres incluidas en la muestra de estudio.

Los resultados de la presente investigación podrían contribuir a la prevención primaria de estos defectos congénitos mediante la implementación de medidas específicas, como la suplementación con estos micronutrientes en las mujeres embarazadas, o en aquellas que están planificando su embarazo.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico de casos y controles. El universo lo constituyeron 43 mujeres con hijos afectados por DTN, incluyendo los nacidos vivos y todas las interrupciones de la gestación por esta causa, en la provincia de Villa Clara en el periodo comprendido de enero de 2011 a diciembre de 2015.

La muestra de estudio la conformaron 11 mujeres con hijos afectados por DTN en el periodo enero de 2014-diciembre de 2015. Por cada caso incluido en la muestra se seleccionó un control positivo, conformado por las madres con hijos afectados por otros defectos congénitos (nacidos vivos o con terminación electiva de la gestación), y un control negativo que se conformó con las madres que tuvieron hijos sanos, no afectados por ningún tipo de defecto congénito, en el mismo periodo de enero de 2014-diciembre de 2015. Los datos fueron obtenidos del Registro Cubano de Malformaciones Congénitas (RECUMAC) y del Registro Cubano Prenatal de Malformaciones Congénitas (RECUPREMAC) del Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara, mientras que los datos referentes a las defunciones fetales tardías ( $\geq 1\ 000$  g) se obtuvieron del Departamento de Estadísticas de la Dirección Provincial de Salud de Villa Clara. La tasa de prevalencia ajustada (TPA) se determinó mediante la fórmula siguiente:<sup>13</sup>

(NVA: total de nacidos vivos afectados por DTN, PF: número de pérdidas fetales de fetos afectados por DTN, IG: total de interrupciones electivas de la gestación por DTN, TN: total de nacimientos ocurridos en la provincia en el periodo de estudio, incluyendo los nacidos vivos y los nacidos muertos).

$$TPA = \frac{NVA + PF + IG}{TN} \times 1\ 000$$

A las 33 madres y gestantes (casos y controles positivos y negativos) incluidas en el estudio se les extrajo 5 mL de sangre venosa (previo consentimiento informado por escrito de ellas mismas, acorde con los principios éticos que guían las investigaciones médicas con seres humanos), se almacenó en tubos de ensayo plásticos 13 x 100, que fueron colocados en refrigeración inmediatamente después de la flebotomía hasta su centrifugación a 3 500 rpm, luego el suero se transfirió a tubos estériles de polipropileno para la determinación sérica de Zn y Cu, mediante la técnica de espectrofotometría de absorción atómica, y para cada elemento se utilizó una curva patrón. Se realizaron tres lecturas por cada muestra, y se tomó la media de esos valores. El Zn fue medido a una longitud de onda ( $\lambda$ ) de 213,9 nanómetros (nm) y el Cu a 324,8 nm, según los procedimientos normalizados de operación establecidos.<sup>14</sup>

Para el análisis estadístico se utilizó el porcentaje como estadígrafo descriptivo, mientras que, para los niveles de concentración en suero de los oligoelementos estudiados, se usaron los métodos de estadística paramétrica de dócima de hipótesis de diferencia de media de más de dos grupos, o prueba de la varianza de un factor (ANOVA), y para las comparaciones entre dos grupos se aplicó la prueba t de Student, con un nivel de significación del 5 % ( $p < 0,05$ ). Se analizaron, además, medidas de magnitud de asociación mediante el cálculo de la razón de productos cruzados u *Odds Ratio* (OR) con un intervalo de confianza de 95 %.

La investigación se rigió por los principios éticos que guían las investigaciones médicas con seres humanos plasmados en la Declaración de Helsinki en el año 2008 por la Asociación Médica Mundial, respetando los principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia, la confidencialidad de los resultados y la protección de las personas. Todas las madres incluidas en el estudio expresaron su consentimiento informado por escrito para participar en la investigación, así como para la toma de

muestra biológica, previa información sobre los objetivos y propósitos de la investigación y el carácter voluntario de su participación en esta.

Se contó con la aprobación del Comité de Ética para la investigación como parte del Proyecto Institucional "Interrelación de factores genéticos y ambientales en malformaciones congénitas con probable asociación a deficiencia de ácido fólico y otros micronutrientes en la provincia Villa Clara", el que cuenta con la correspondiente aprobación por parte del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (CITMA).

## RESULTADOS

El total de nacimientos en el periodo de enero de 2011 a diciembre de 2015 fue de 40 097 (incluyendo los 39 872 nacidos vivos y las 225 defunciones fetales tardías), y la tasa de prevalencia ajustada para estos defectos congénitos en la provincia de Villa Clara en este periodo fue de 1,07 por cada 1 000 recién nacidos. En la figura 1 se muestra la distribución de las frecuencias absolutas y relativas de los diferentes tipos de DTN observados en la provincia de Villa Clara en el quinquenio 2011-2015. Se observó un franco predominio de la anencefalia, que representó el 51 % de todos los casos.



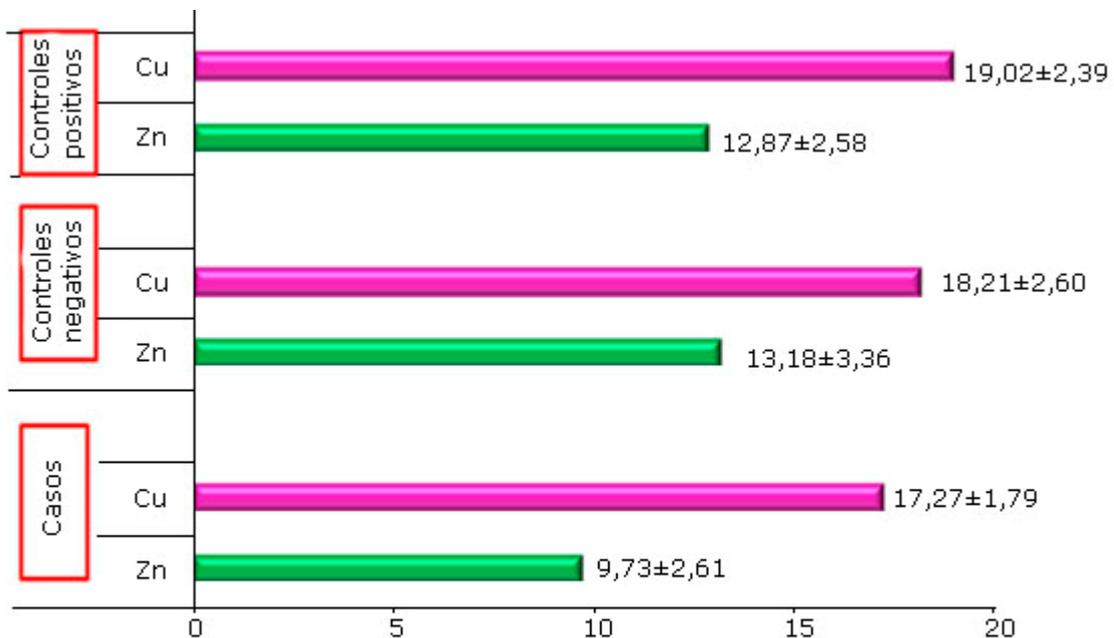
**Fig. 1.** Frecuencia de los diferentes tipos de defectos de cierre del tubo neural.

En la figura 2 se muestra la distribución temporal de los casos con DTN en el periodo de enero de 2011 a diciembre de 2015, donde el mayor número de casos (15/43) se observó en el año 2013.



**Fig. 2.** Distribución temporal de defectos de cierre del tubo neural.

En la figura 3 se reflejan los valores medios de las concentraciones séricas por grupos de los dos oligoelementos estudiados. Al aplicar pruebas de significación estadística se encontraron diferencias significativas en los niveles de concentración media de Zn entre los casos y los controles (negativos y positivos) ( $p < 0,05$ ), OR: 2,85 (1,59-5,11); mientras el Cu presentó concentraciones medias más bajas en los casos, que en los controles negativos y positivos, aunque esta diferencia no resultó estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ).



Media: ± desviación estándar  
 Unidades:  $\mu\text{mol/L}$  (micromol por litro)  
 N= 33

**Fig. 3.** Concentración media de los oligoelementos de zinc (Zn) y cobre (Cu) por grupos.

## DISCUSIÓN

Aunque la suplementación de ácido fólico y la fortificación de alimentos con este micronutriente han reducido la incidencia de DTN a nivel mundial, estos defectos congénitos aún constituyen el tipo de malformaciones congénitas mayores más frecuentes en muchos países, con una frecuencia estimada de 1 cada 300 000 nacimientos a nivel mundial.<sup>1,15-17</sup> La incidencia de los DTN presentan amplias diferencias geográficas; en Gran Bretaña, por ejemplo, la incidencia oscila entre 4,2 por 1 000 nacidos en Gales del Sur y 1,5 en el sureste de Inglaterra.<sup>18</sup>

En los Estados Unidos se instauró la fortificación de alimentos con ácido fólico a comienzos de 1998, y en estudio realizado en el estado de California, *Carmichael* y otros<sup>19</sup> determinaron una tasa de prevalencia entre los años 1999 y 2003 de 1 por 1 000 nacidos vivos, que coincidió con la encontrada por *Medina* y otros<sup>16</sup> en México (1,2 por cada 1 000 recién nacidos), valores similares a los encontrados en el presente estudio en la provincia de Villa Clara.

Se describe la presencia de conglomerados espaciales para este tipo de defectos, como por ejemplo en el norte de China, donde la tasa de prevalencia es de 10,5 por cada 1 000 recién nacidos,<sup>20</sup> elemento que ratifica el importante papel que desempeñan los factores ambientales, entre ellos, los de tipo nutricional en el origen de los DTN.

El término anencefalia (del griego *an* [sin] y *enkephalos*[encéfalo]) es el más utilizado en el ámbito médico a nivel mundial, aunque resulta más apropiado el vocablo meroencefalia, porque realmente en estos casos existe un vestigio del encéfalo.<sup>21</sup> Este resultó el tipo de defecto más frecuente en nuestro medio, lo que coincide con lo descrito en la literatura médica, la cual refleja que la anencefalia es el defecto abierto más frecuente del tubo neural, y el defecto congénito más común y con mayor mortalidad que afecta el sistema nervioso central.<sup>2,12,15</sup> Sin embargo, otros investigadores han identificado al mielomeningocele como el DTN más frecuente.<sup>22</sup>

La variación temporal de los defectos congénitos resulta de interés, y puede indicar la acción potencial de agentes ambientales, como el clima y los factores dietéticos o infecciosos.<sup>17</sup> En la provincia de Villa Clara se evidenció un pico máximo en el número de casos en el año 2013. Se ha observado una variación espacio-temporal en los DTN, debido a la acción de factores directos e indirectos. Entre los factores directos pueden incluirse la temperatura ambiental, que podría inducir a hipertermia durante el periodo crítico del desarrollo, así como la influencia de la duración de los días sobre el sistema endocrino materno; y entre los factores indirectos, se reconoce la exposición a agentes infecciosos, o productos químicos usados en la agricultura, y los factores nutricionales, como la dieta.<sup>23</sup>

El clima siempre está fluctuando de forma natural, y muchos indicadores de salud manifiestan oscilaciones que responden a las variaciones estacionales e interanuales. En la provincia de Villa Clara se han realizado estudios evaluando los posibles impactos del cambio del clima sobre la carga y la tendencia de incidencia de diferentes enfermedades que son sensibles a las variaciones del clima, como las enfermedades infecciosas.

Como resultados de las proyecciones climáticas y de las salidas de los modelos, se apreció que el nivel de las respuestas en cada una de las enfermedades estudiadas fue diferente, y se observó que la magnitud de los impactos varió de una a otra enfermedad. Sin embargo, lo que sí resultó similar para todas las enfermedades estudiadas, fue la tendencia al aumento y modificación de los patrones epidémicos. Los autores plantean que el hecho de que los inviernos sean cada vez más cálidos y

húmedos, propicia mejores condiciones para la circulación de agentes infecciosos.<sup>24</sup> Sin embargo, no se ha realizado ninguna investigación que relacione estas fluctuaciones climáticas con la aparición de los defectos congénitos.

En un estudio realizado en cinco municipios argentinos, con el fin de evaluar el riesgo de anencefalia por exposición ambiental a solventes orgánicos liberados por diferentes industrias como las textiles, los investigadores analizaron la relación entre residencia materna cercana a las industrias y la incidencia de anencefalia. Aunque no se observó una tendencia lineal, se concluyó que el riesgo para este DTN aumentó levemente para las madres que vivían a menos de 2 km de distancia de las industrias.<sup>25</sup>

Las deficiencias nutricionales resultan frecuentes durante la gestación,<sup>7,10,26</sup> por lo que resultaría pertinente realizar estudios poblacionales amplios en la provincia de Villa Clara, considerando elementos ambientales de tipo nutricionales y otros factores, como la cuantificación de elementos traza en el agua de consumo humano.

Las concentraciones séricas de Zn fueron menores en los casos de madres con descendencia afectada por DTN. Las madres con bajos niveles séricos de Zn tuvieron 2,85 veces más probabilidades de tener descendencia afectada por DTN, comparadas con aquellas con cifras normales de este oligoelemento. Se plantea que las embarazadas en los países en desarrollo usualmente consumen dietas con bajas concentraciones de vitaminas y minerales.<sup>27,28</sup> Por otro lado, el arroz, que constituye la base alimentaria más importante en muchos países asiáticos y también en Cuba, es un alimento cuantitativamente pobre en cubrir los requerimientos de Zn, a diferencia del trigo, que constituye una mejor fuente de Zn que el arroz.<sup>27</sup>

Las principales fuentes naturales de Zn son los mariscos y las carnes rojas. En sentido general, la biodisponibilidad de este oligoelemento en cualquiera de las dietas basadas en cereales, es pobre, debido a la presencia en ellas de factores los fitatos o las fibras, quienes forman complejos insolubles con el Zn, por lo que en estos casos está comprometido tanto el consumo, como la absorción de este oligoelemento.<sup>13,27,28</sup>

En un estudio de casos y controles de base poblacional, realizado en California, EUA, en la década de los 90 del pasado siglo, con el objetivo de investigar la asociación entre la suplementación preconcepcional materna y el consumo de Zn en la dieta con el riesgo de tener descendencia afectada por DTN, se observó que el incremento en la frecuencia del consumo de alimentos cárnicos de origen animal (la mayor fuente alimenticia de Zn biodisponible), se asoció con la disminución del riesgo para los DTN (OR= 0,49; 95 %; IC: 0,32- 0,76).<sup>29</sup>

La transferencia de Zn hacia el feto depende del mantenimiento de concentraciones séricas maternas normales. *Castillo* y otros<sup>30</sup> encontraron una correlación positiva entre la deficiencia de Zn y los DTN (OR= 5,0; p= 0,04), al cuantificar los niveles séricos de diferentes oligoelementos en recién nacidos afectados por DTN en una zona de alta contaminación ambiental en México. Los investigadores proponen centrar la atención en los agentes ambientales de tipo nutricional y de la salud materna, como factores ambientales de gran importancia en la aparición de estos defectos congénitos.

En el presente estudio los niveles séricos de Cu no presentaron diferencias significativas entre los casos y los controles. El feto es completamente dependiente del aporte materno de Cu. Está bien documentado que el embarazo se asocia con un incremento de la retención de este elemento traza, lo que puede deberse, en parte, a la disminución de la excreción biliar de Cu inducido por los cambios hormonales, propios de la gestación.<sup>7,10,26</sup>

En estudio realizado en Gran Bretaña se constató una correlación significativa entre los bajos niveles de Cu en el agua de consumo humano, y la ocurrencia de DTN. Consistente con este hallazgo, otros investigadores informan que los bajos niveles séricos de Cu identificados en el segundo trimestre de la gestación, se asocian con un riesgo incrementado para anencefalia.<sup>31</sup>

La causa de los DTN no puede ser explicada estrictamente con un solo mecanismo etiopatogénico, por el contrario, la interacción entre diferentes factores genéticos y ambientales, como los de tipo nutricional, como los oligoelementos, podrían desempeñar un importante rol en el origen de estos defectos.<sup>22</sup>

Se concluye que la tasa de prevalencia ajustada de DTN observada en la provincia de Villa Clara se encuentra en el rango de incidencia descrito en la literatura científica y que la deficiencia materna de Zn se asocia con la presencia de DTN en la descendencia.

Se recomienda que, además de la suplementación con ácido fólico, se deba considerar adicionalmente la suplementación preconcepcional con Zn, para disminuir el riesgo de ocurrencia y recurrencia de estos defectos congénitos, así como realizar estudios analíticos de casos y controles de base poblacional, para determinar si el riesgo de DTN disminuye con el incremento de la ingestión materna de este oligoelemento.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Taboada LN, Lardoeyt FR, Quintero EK, Torres SY. Teratogenicidad embriofetal inducida por medicamentos. Rev Cubana Obstet Ginecol [serie en Internet]. 2004 [citado 15 de diciembre de 2016];30(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2004000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2004000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
2. OMS. Anomalías congénitas [homepage en Internet]; OMS [citado 23 de Noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/>
3. Taboada LN, León MC, Martínez CZ, Díaz IO, Quintero EK. Comportamiento de algunos factores de riesgo para malformaciones congénitas mayores en el municipio de Ranchuelo. Rev Cubana Obstet Ginecol [serie en Internet]. 2006 [citado 15 de diciembre de 2016];32(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2006000200009&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2006000200009&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
4. Meethal SV, Hogan KJ, Mayanil CS, Iskandar BJ. Folate and epigenetic mechanisms in neural tube development and defects. Childs Nerv Syst. 2013;29(9):1427-33.
5. Lardoeyt FR, Taboada LN, Torres SY, Viñas PC. Fundamentos del ácido fólico en la prevención primaria farmacológica de los defectos congénitos. Rev Cubana Med Gen Integr [serie en Internet]. 2005 [citado 15 de diciembre de 2016];21(1-2). Disponible

en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252005000100016&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252005000100016&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

6. Taboada LN, Lardoeyt FR. Discapacidad intelectual: Aproximación a factores causales genéticos y epigenéticos. *Rev Investig Inf Salud*. 2012;7(18):45-52.
7. Black RE. Micronutrients in pregnancy. *Br J Nutr*. 2001;85(sup 2):S193-7.
8. Hambidge M, Hackshaw A, Wald N. Role of micronutrients in the periconceptual period. *Hum Reprod Update*. 2010;16(1):80-95.
9. Rubio C, González WD, Martín IRE, Revert C, Rodríguez I, Hardisson A. El zinc: oligoelemento esencial. *Nutr Hosp*. 2007;22(1):101-7.
10. Hammouda SA, Abd Al-Halim OA, Mohamadin AM. Serum levels of some micronutrients and congenital malformations: a prospective cohort study in healthy saudi-arabian first-trimester pregnant women. *Int J Vitam Nutr Res*. 2013;83(6):346-54.
11. Oliva JR. Defectos del tubo neural. En: Oliva JR. *Ultrasonografía diagnóstica fetal, obstétrica y ginecológica*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. p. 61-9.
12. Oficina Nacional de Estadística [homepage en Internet]; ONE [citado 23 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.one.cu/publicaciones/08informacion/2010unamiradaacuba/09Villa%20Clara.pdf>
13. Taboada LN, Gómez RM, Algora HA, Noa MM, Arcas EG, Noche GG, et al. Resultados del Programa de prevención de hemoglobinopatías SS y SC en el periodo 1987-2007 en la provincia Villa Clara, Cuba. *Rev Cubana Genet Comunt* [serie en Internet]. 2011 [citado 15 de diciembre de 2016];5(2). Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v4n1/rcgc070110.html>
14. Lehman HP, Henry JB. SI Units. En: Henry JB. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 20th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 1426-41.
15. Orive RN, Varona PF, Martínez RG, Hechevarría RN, Read LA. Pesquisa de malformaciones congénitas por determinación de alfafetoproteína en suero materno. Las Tunas, 1986-2008. *Rev Cubana Genet Comunt*. 2010;4(3):17-22.
16. Medina A, Coutiño B, Alvarado G, Ramírez J. Epidemiología del mielomeningocele en niños menores de un año de edad en el Instituto Nacional de Pediatría. *Rev Mexicana Med Fis Reah*. 2001;13:50-4.
17. Taboada LN, Lardoeyt FR. Primer estudio epidemiológico de los defectos congénitos en Asmara, Eritrea. Período septiembre 2005- julio 2007. *Rev Cubana Genet Comunt* [serie en Internet]. 2008 [citado 15 de diciembre de 2016];2(2). Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v2n2/PDFs%20Infomed/rcgc06208.pdf>
18. Moore KL, Persaud TVN. Anomalías congénitas del encéfalo. *Embriología Clínica*. Barcelona: Elsevier; 2011. p. 404-13.
19. Carmichael SL, Yang W, Shaw GM. Periconceptual nutrient intakes and risks of neural tube defects in California. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88(8):670-8.

20. Czeizel AE, Dudás I, Vereczkey A, Bánhidly F. Folate deficiency and folic acid supplementation: The prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients*. 2013;5(11):4760-75.
21. Moore KL, Persaud TVN. *Embriología Clínica*. 8va. ed. Barcelona: Elsevier; 2011. p. 55-70.
22. Chandra DA, Shahidullah M, Abdul MM, Khaled NM, Saha L, Rahman SA. Maternal and Neonatal Serum Zinc Level and Its Relationship with Neural Tube Defects. *J Health Popul Nutr*. 2010;28(4):343-50.
23. Little J, Elwood M. Seasonal variation. *Epidemiology and control of Neural Tube Defects*. London: Oxford Medical Publications; 2005. p. 196-245.
24. Ortiz PL, Pérez AE, Rivero A, Pérez A, Cangas JR, Lecha L. La variabilidad y el cambio climático en Cuba: potenciales impactos en la salud humana. *Rev Cubana Salud Pública [serie en Internet]*. 2008 [citado 15 de diciembre de 2016];34(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662008000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662008000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
25. Bronberg R, Alfaro E, Chaves E, Andrade A, Gili J, López CJ, et al. Mortalidad infantil por anencefalia en la Argentina. Análisis espacial y temporal (1998-2007). *Arch Argent Pediatr*. 2011;109(2):117-23.
26. Pathak P, Kapil U. Role of trace elements Zinc, Copper and Magnesium during pregnancy and its outcome. *Indian J Pediatr*. 2004;71(11):1003-5.
27. Rubio C, González WD, Martín-Izquierdo RE, Revert C, Rodríguez I, Hardisson A. El zinc: oligoelemento esencial. *Nutr Hosp*. 2007;22(1):101-7.
28. Srinivas M, Gupta DK, Rathi SS, Graver JK, Vats V, Sharma JD, et al. Association between lower hair zinc levels and Neural Tube Defects. *Indian J Pediatr*. 2001;68(6):519-22.
29. Ellen M, Velie EM, Schaffer DM, Kulldorff M. Maternal supplemental and dietary Zinc intake and the occurrence of Neural Tube Defects in California. *Am J Epidemiol*. 1999;150:605-16.
30. Castillo ML, Martínez VA, Velasco VM, Hernández A, Hernández MC, Sanmiguel F. Serum lead, cadmium, and zinc levels in newborns with neural tube defects from a polluted zone in Mexico. *Reprod Toxicol*. 2004;19(2):149-54.
31. Morten MS, Elwood PC, Abernethy M. Trace elements in water and congenital malformations of the central nervous system in South Wales. *Br J Prev Soc Med*. 2006;30:36-9.

Recibido: 5 de diciembre de 2016.

Aprobado: 27 de diciembre de 2016.

*Noel Taboada Lugo*. Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara. Calle A entre 1ra y 2da, reparto Escambray, municipio Santa Clara. Villa Clara, Cuba. Correo electrónico: [noeltl@infomed.sld.cu](mailto:noeltl@infomed.sld.cu)

---