

Conglomerados espacio-temporales de defectos del tubo neural y niveles maternos de alfafetoproteína en Villa Clara (2011-2015)

Spatial-time clusters of neural tube defects and maternal alpha fetoprotein levels in Villa Clara province (2011-2015)

Noel Taboada Lugo, Manuela Herrera Martínez, Ana E. Algora Hernández, Gisela Noche González, María D. Noa Machado, Norma Batista Hernández

Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara. Cuba

RESUMEN

Introducción: los defectos del tubo neural se asocian a valores séricos elevados de alfafetoproteína.

Objetivo: determinar la prevalencia ajustada de los defectos del tubo neural en la provincia de Villa Clara.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo retrospectivo donde se incluyeron 43 de los casos nacidos vivos o por interrupción electiva de la gestación por esta causa. Los datos sobre el tipo específico de defecto del tubo neural y los valores séricos de alfafetoproteína materna se obtuvieron del Registro Cubano de Malformaciones Congénitas y del Registro Cubano Prenatal de Malformaciones Congénitas del Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara.

Resultados: mediante técnicas de estadística espacial se buscaron conglomerados temporales, espaciales o ambos. Se concluyó que la tasa de prevalencia ajustada fue de 5,47 por cada 1000 recién nacidos. Los niveles séricos de alfafetoproteína resultaron de utilidad para el diagnóstico de los defectos del tubo neural abiertos como la anencefalia.

Conclusiones: los hallazgos de conglomerados espaciales y temporales, permitieron identificar los municipios que deben ser objeto de intervención, a través de programas destinados a la identificación y control de posibles factores de riesgo ambientales relacionados con estos defectos congénitos.

Palabras clave: defectos del tubo neural; defectos congénitos; anencefalia; alfafetoproteína; estadística espacial.

ABSTRACT

Introduction: Neural tube defects are associated to high serum alpha fetoprotein values.

Objective: To determine the adjusted prevalence rate of the neural tube defects in Villa Clara province.

Methods: A retrospective and descriptive study was conducted in 43 of the infants born alive or from elective cessation of pregnancy because of this problem. Data on specific type of the neural tube defect and the maternal serum alpha fetoprotein values were taken from the Cuban Register of Congenital Malformations and from the Cuban Prenatal Congenital Malformations of the provincial center of medical genetics in Villa Clara province.

Results: The spatial statistical techniques allowed finding time, spatial or spatial-time clusters. The adjusted prevalence rate was 5.47 per 1000 newborns. The serum alpha fetoprotein levels observed in the study were useful for the diagnosis of the open neural tube defects such as anencephaly.

Conclusions: The spatial and time cluster findings allowed determining those municipalities where intervention is necessary through programs for the detection and control of possible environmental factors related to these congenital defects.

Keywords: neural tube defects; congenital defects; anencephaly; alpha fetoprotein; spatial statistics.

INTRODUCCIÓN

La neurulación está constituida por los procesos embriogénicos que intervienen en la formación de la placa neural y de los pliegues neurales y en el cierre de estos últimos para formar el tubo neural. Este proceso culmina a finales de la cuarta semana del desarrollo embrionario, cuando ocurre el cierre del neuroporo caudal. Las alteraciones en la neurulación primaria o secundaria pueden producir graves defectos congénitos del encéfalo y de la médula espinal, conocidos como defectos del tubo neural (DTN). Junto a las cardiopatías congénitas, estas constituyen los defectos congénitos mayores más frecuentes a nivel mundial, con una incidencia estimada entre 2 y 6 por 1000 nacimientos.¹⁻³

Las controversias existentes en relación con los DTN son múltiples. Aunque su patogenia se atribuye a un cierre anómalo de tubo neural, algunos investigadores plantean que un tubo neural cerrado se puede reabrir en algunos casos. Tampoco se ha esclarecido el mecanismo genético subyacente a la variabilidad clínica en la expresión fenotípica de los DTN. La teoría de la cremallera, según la cual el tubo neural se cierra de forma continua en su porción media y después en sus extremos o neuroporos, ha sido sustituida por la teoría de los múltiples puntos de cierre. Esta

última hipótesis vigente, plantea que existen probablemente cinco zonas de cierre implicadas en la formación del tubo neural. En este contexto, es posible que el cierre de cada punto sea regulado por diferentes genes, cada uno incluso con diferente susceptibilidad a factores ambientales exógenos, como los nutricionales o los agentes teratogénicos.^{1,4,5}

La Alfafetoproteína (AFP) es una globulina fetal específica sintetizada en el saco vitelino, tracto gastrointestinal e hígado fetal y es detectable desde los 29 días posteriores a la concepción. Su concentración plasmática disminuye especialmente de la semana 14 a la 32, a partir de la cual declina abruptamente. Se descubrió en el año 1956, mediante un estudio electroforético del suero humano fetal, migra electroforéticamente como una alfa 1 globulina en las proximidades de la banda de la albúmina con la que en ocasiones se enmascara. Bioquímicamente es una glicoproteína, cuyo peso molecular es de 70 000 daltons, su secuencia de aminoácidos tiene gran homología con la de la albúmina, dado que 42 % de los últimos 590 residuos son idénticos.^{2,4,6}

El gen que codifica la AFP pertenece a un «clúster» de cuatro genes con loci en el brazo largo del cromosoma 4 (4q11-q13). La ubicación de estos genes de centrómero a telómero es: proteína de transporte de la vitamina D, Afamina, AFP y Albúmina. Este clúster o familia de genes presenta una serie de características propias: origen filogenético común a partir de un gen ancestral, expresión preferente en los hepatocitos y estructura proteica típica con tres dominios definidos por las posiciones fijas de residuos de cisteína. Estas establecen puentes disulfuro y función transportadora de diversos ligandos.⁴

Su máxima actividad sintetizadora tiene lugar en el hígado fetal entre las 17 y 20 semanas de gestación y pasa al suero materno por transfusión feto placentaria. Por esta razón es que la pesquisa de AFP en suero materno se realiza entre las 15 y las 19 semanas de gestación, lo que permite diagnosticar los DTN abiertos, a partir de la interpretación de las concentraciones de esta glicoproteína en sangre materna.⁶

En Cuba se lleva a cabo este programa en la atención primaria de salud desde el año 1982. El especialista en Medicina General Integral que atiende la gestante realiza la indicación de AFP en la consulta de captación para que se lo realice entre las 15 a 19 semanas de edad gestacional, preferiblemente entre las 15 y 16 semanas. La cuantificación de AFP se realiza con el estuche de reactivos UMELISA AFP® y la lectura, validación e interpretación de los resultados se expresan como Múltiplo de la Mediana (MoM) para cada edad gestacional entre las 15 y 19 semanas ó "> 192" cuando la concentración de la muestra es superior al máximo punto de la curva. El resultado se considera elevado en aquellas muestras de suero donde se obtienen valores superiores a dos veces el valor de la mediana para la edad gestacional correspondiente (2 MoM).^{2,7}

Al igual que el suero materno, las concentraciones de AFP en el líquido amniótico se miden en MoM. La elección de la mediana en lugar de la media obedece a que la distribución de la AFP es asimétrica, desviándose hacia la derecha. Entonces, una forma de normalizar la distribución es obtener los MoM, que es el resultado del cociente entre la concentración de AFP en una muestra determinada y la correspondiente a la mediana de la población de la misma edad gestacional. Esto permite la comparación de resultados procedentes de distintos laboratorios y de distintas edades gestacionales.⁴

En el cálculo de las tasas de incidencia y prevalencia, está implícita o idealmente explícita la consideración del espacio; sin embargo, la oportunidad que brinda este

recurso no es aprovechada al máximo por muchos investigadores. Esto sucede principalmente por la falta de dominio de las técnicas estadísticas espaciales, las que cuantifican aspectos relacionados con la estructura de las distribuciones espaciales.

El patrón espacial de eventos de salud es fundamental para comprender la exposición y prevenir eventos futuros, más allá de si el proceso que subyace es contagioso, influenciado por el ambiente o relacionado con la variabilidad genotípica. La información acerca de los patrones espaciales debe ser, cuando menos, tan útil como lo concerniente a los patrones demográficos o temporales y de esta manera proporcionar la oportunidad de explorar más profundamente las interacciones entre personas, tiempo y espacio.

Los análisis de conglomerados espaciales, temporales y espacio/temporales sobre una hipótesis de riesgo constante en la población, muestran una mayor factibilidad que los análisis epidemiológicos convencionales para ser utilizados en acciones de vigilancia de eventos, lo que facilita la toma de decisiones y de acciones de prevención.⁸

La presente investigación se realizó con el objetivo de determinar la prevalencia ajustada de los DTN en la provincia de Villa Clara.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de tipo retrospectivo donde se incluyeron todos los casos con algún tipo de DTN, incluyendo los nacidos vivos y todas las interrupciones de la gestación por esta causa en la provincia de Villa Clara desde enero de 2011 hasta diciembre de 2015.

El universo estuvo constituido por 43 casos de DTN, incluyendo los nacidos vivos y todas las interrupciones de la gestación por esta causa en el periodo de estudio. Los datos referentes al tipo específico de DTN y a las concentraciones maternas de AFP se obtuvieron 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.

La tasa de prevalencia ajustada (TPA) se determinó mediante la siguiente fórmula:⁹

$$\frac{NVA + PF + IG}{NV} \times 1000$$

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.

NV: Total de nacidos vivos en la provincia en el periodo de estudio.

Las frecuencias básicas de defectos congénitos en cada municipio se establecieron por *Herrera Martínez*¹⁰ para los defectos congénitos en general durante los primeros 13 años del RECUMAC en la provincia de Villa Clara, del año 1988 al 2000, con un total de 95 592 nacimientos. Estas frecuencias se usaron para el cálculo de la

frecuencia esperada para los diferentes tipos de defectos congénitos en cada uno de los 13 municipios de la provincia.

De forma general, se emplearon estadísticas descriptivas (valores de frecuencia absoluta y relativa). La comparación de la frecuencias esperadas y observadas para los DTN por años y la prevalencia global de defectos congénitos observada y esperada para los 13 municipios en los cinco años del quinquenio analizado, se hicieron mediante pruebas de hipótesis de proporciones muestrales, mediante el programa SPSS 15.0 con los análisis no paramétricos de asociación como la dócima de chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher. En todos los análisis estadísticos, los niveles de significación estadística empleados fueron: $p < 0,05$ diferencias significativas y $p < 0,01$ diferencias altamente significativas.

Para la búsqueda de conglomerados temporales, la unidad temporal fue el año y se tuvo en cuenta el número de casos con DTN observados por año y el número esperado en base a la prevalencia histórica en la provincia, calculando el riesgo relativo y el nivel de significación estadística. Para la búsqueda de conglomerados espaciales, la unidad espacial fueron los municipios; se tuvieron en cuenta el número de casos con estos defectos congénitos y el número esperado en el municipio en cuestión en base a la prevalencia histórica. Se calculó el riesgo relativo y la significación, y para determinar los conglomerados espacio-temporales se tomaron en cuenta ambos elementos. Para ello se usó el método de Kulldorf, para definir conglomerados retrospectivos de altas tasas, para ello se empleó el programa SaTScan versión 7.01.¹¹

RESULTADOS

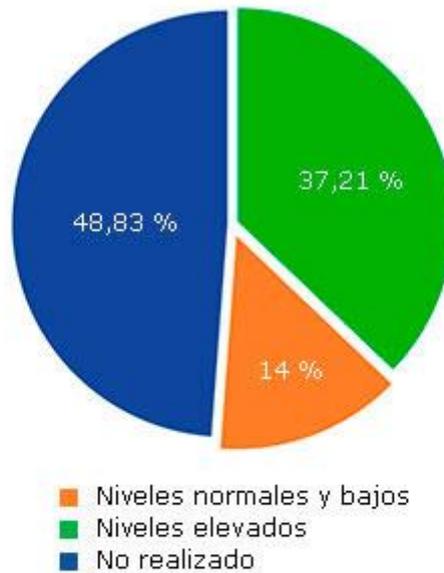
El número de nacidos vivos desde enero de 2011 hasta diciembre de 2015 fue de 7 856, y la tasa de prevalencia ajustada para estos defectos congénitos en la provincia de Villa Clara en este periodo fue de 5,47 por cada 1000 recién nacidos. En la [figura 1](#) se muestra la distribución de las frecuencias 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 51 % de todos los casos.



Fuente: Base de datos RECUMAC y RECUPREMAC del Centro Provincial de Genética Villa Clara, 2015.

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

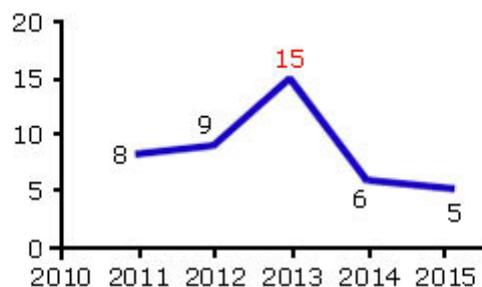
En la [figura 2](#), se observa el comportamiento de los niveles séricos de AFP materna en el universo de las madres con algún tipo de DTN. En 48 % de las gestantes no se realizó este estudio no invasivo de diagnóstico prenatal; en 37 % de los casos, se constataron valores elevados, mientras que 14 % tuvo niveles normales o bajos.



Fuente: Registro Lineal de los Centros Municipales de Genética Villa Clara. 2015.

Fig. 2. Resultados del estudio de AFP en sangre materna.

En la [figura 3](#), se muestra la distribución temporal de los DTN desde enero de 2011 hasta diciembre de 2015. Se aprecia un conglomerado temporal en el año 2013 con 15 casos (35,7 %) y de acuerdo al análisis de la tendencia histórica de conglomerados retrospectivos temporales, el total de casos esperados para ese año en la provincia de Villa Clara eran cinco, para un índice de casos observados/esperados de 3, con un valor del Riesgo relativo (RR) y de p de 2,986 y 0,022, respectivamente. Esto resultó estadísticamente significativo.



Fuente: Base de datos RECUMAC y RECUPREMAC del Centro Provincial de Genética Villa Clara. 2015

Fig. 3. Conglomerado temporal de defectos de cierre del tubo neural.

En la [figura 4](#) se muestran los tres municipios villaclareños donde se constataron conglomerados espaciales para los DTN. En el municipio costero de Sagua la Grande se observaron 6 casos y lo esperado eran 4, para un índice observado/esperado de 1,5, un RR de 1,55 y un valor de p de 0,99. En el municipio de Ranchuelo se observó el doble (8) de los casos esperados (4) con valores de RR y p de 2,09 y 0,62,

respectivamente. Mientras que en Placetas, acontecieron 9 casos de 5 esperados, índice observado/esperados de 1,8, RR de 2,06 y p de 0,53.



Fuente: Elaboración propia mediante la aplicación de técnicas de estadística espacio temporal. 2015

Fig. 4. Conglomerado espacial de defectos de cierre del tubo neural.

Sin embargo, cuando se realizó el análisis en busca de conglomerados espacio-temporales, (Fig. 5) se apreció que en el año 2013 existió un conglomerado que abarcó los municipios colindantes de Placetas y Remedios; pues de acuerdo al análisis de tendencia histórica, lo esperado para ese año era un solo caso y se produjeron siete, para un índice observado/esperado de 7, un riesgo relativo de 5,92 y un valor de p de 0,058.



Fuente: Elaboración propia mediante la aplicación de técnicas de estadística espacio temporal. 2015

Fig. 5. Conglomerado espacio-temporal de defectos de cierre del tubo neural.

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.^{2,12-14} La incidencia de los DTN presentan amplias diferencias geográficas. En Gran Bretaña, por ejemplo, la incidencia oscila entre 4,2 por 1000 nacidos; en Gales del Sur y 1,5 en el sureste de Inglaterra.¹⁵

En los Estados Unidos de América (EUA) 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*¹⁶ determinaron una tasa de prevalencia desde 1999 hasta 2003 de 1 por 1000 nacidos vivos. Este hallazgo resultó similar a la encontrada por *Medina y otros*¹³ en México (1,2 por cada 1000 recién nacidos), valores muy inferiores a los encontrados en el quinquenio de estudio en la provincia de Villa Clara. Resulta necesario señalar que en el presente estudio se calculó la tasa de prevalencia ajustada al nacimiento, por lo que a diferencia de los mencionados estudios realizados en América del Norte se incluyeron, además, las pérdidas fetales de fetos afectados y la totalidad de las interrupciones electivas de la gestación por DTN.

Existe una gran variación en las frecuencias de DTN entre los diferentes países e incluso dentro de un mismo país. En Europa, la prevalencia de DTN es más alta en las Islas Británicas que en el continente y disminuye de este a oeste; en América del Norte, por el contrario, la prevalencia disminuye de este a oeste. Las cifras de frecuencia de DTN en Australia y Nueva Zelanda resultan similares a las de Europa continental y de América del Norte.^{4,18} Por otro lado, la tasa de prevalencia en el norte de China (10,5 por cada 1000 recién nacidos)¹⁷ duplica la tasa identificada en el presente estudio, todos estos elementos ratifican el importante papel que desempeñan los factores ambientales en el origen de los DTN.^{4,5,19}

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.¹ Este resultó el tipo de defecto más frecuente en nuestro medio, lo que coincide con lo descrito en la literatura médica donde se 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.^{2,12,15} Sin embargo, otros investigadores han identificado al mielomeningocele como el DTN más frecuente.²⁰

El Programa nacional cubano de diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos establece que a todas las embarazadas se les realice, entre otros estudios, un examen ultrasonográfico (US) en cada trimestre del embarazo y se le tome una muestra de sangre materna para la cuantificación de los niveles séricos de AFP alrededor de las 16 semanas de la gestación.^{2,6,7,12} Sin embargo, en este estudio se identificó un elevado porcentaje de gestantes a las que no se les realizó este estudio (48 %).

La causa más frecuente de la no realización de este estudio prenatal fue el diagnóstico del DTN en el US del primer trimestre y la decisión de la pareja de optar por la interrupción electiva de la gestación antes de la edad gestacional en que se indica la cuantificación de AFP. En 37 % de los casos (16/43) se constataron niveles séricos elevados de AFP. Los DTN abiertos como la anencefalia, que tuvo la mayor prevalencia en el presente estudio, se asocian con valores elevados de AFP tanto en suero materno como en líquido amniótico. Mientras que los defectos cerrados o cubiertos de piel, que representan 10 % de los casos con DTN, no modifican las concentraciones séricas de AFP.²

Existe un defecto de epidermización, y se establece el libre contacto del tejido nervioso con el fluido amniótico, lo que permite la difusión de la AFP. En otros casos, la piel que cubre el defecto es extremadamente fina, y facilita igualmente un anormal paso de esta proteína fetal. En tales casos, el incremento en líquido es seguido por otro en suero materno, donde se diagnostica igual elevación; esto confirma el valor predictivo de la AFP en estas malformaciones, ampliamente informado por diferentes investigadores.^{2,12,13}

La variación temporal de los defectos congénitos resulta de interés, y puede indicar la acción potencial de agentes ambientales como el clima, factores dietéticos o infecciosos.¹⁴ En la provincia de Villa Clara se evidenció un conglomerado temporal en el año 2013 y conglomerados espaciales en tres municipios de la provincia (Sagua la Grande, Ranchuelo y Placetas) y un conglomerado espacio-temporal en ese mismo año los municipios de Placetas y Remedios.

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. Entre los factores indirectos se reconocen la exposición a agentes infecciosos, o productos químicos usados en la agricultura y los factores nutricionales, como la dieta.²¹

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 la 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.²²

Resulta oportuno señalar, que el municipio villaclareño de Sagua la Grande tiene en su territorio importantes industrias químicas: como la electroquímica, donde se obtiene cloro y sosa cáustica, entre otra. El municipio de Placetas se caracteriza por el elevado número de fundiciones de aluminio que existen -en la mayoría de los casos- en los patios de las viviendas y en cuyo proceso es utilizado también el hidróxido de sodio o sosa cáustica. Existen también fábricas artesanales de galletas, donde en ambos casos hay exposición a hornos con elevadas temperaturas, por lo que habría que diseñar estudios poblacionales que permitan evaluar el riesgo del calor y estos compuestos químicos en relación con la presencia de estos defectos congénitos. Teniendo en cuenta, sobre todo, que la embriogénesis del tubo neural finaliza aproximadamente entre los 26 y 30 días posteriores a la ovulación, esto es, antes de que cualquier mujer sea apenas consciente de su estado de gestación.

El municipio de Ranchuelo es eminentemente agrícola, con alta incidencia en el cultivo y procesamiento de la caña de azúcar. Existe, además, un significativo número de agricultores que se dedican a la siembra de ajo y cebollas, quienes usan diferentes compuestos químicos con fines plaguicidas y fertilizantes.

Obviamente estas son meras hipótesis plausibles, pero precisamente una de las finalidades de los estudios de la denominada *epidemiología espacial* es plantear hipótesis específicas. Evidentemente resulta necesaria su posterior validación mediante el diseño estudios poblacionales más amplios.

Se identificó un conglomerado espacio temporal en el año 2013 que abarcó los municipios Placetas y Remedios, este último con una importante industria productora de ron y otros alcoholes, además del turismo. Resulta oportuno hacer notar que la técnica estadística de búsqueda de conglomerados permite ubicar asociaciones espaciales de municipios colindantes cercanos geográficamente. En este caso, al no ser detectados, se realiza el análisis directo de las tasas de prevalencia de cada municipio respecto a su prevalencias histórica, de modo que la realización de esta técnica resultó de utilidad para comprobar espacios poblacionales de riesgo que abarcó dos municipios geográficamente cercanos, lo que no habíamos detectado con la vigilancia de la prevalencia ajustada.

Se concluye que la tasa de prevalencia ajustada de DTN observada en la provincia de Villa Clara en el quinquenio estudiado, se encuentra en el rango de incidencia descrita en la literatura científica. El estudio de la AFP sérica resulta de utilidad para el diagnóstico de DTN, sobre todo los de tipo abiertos como la anencefalia. Los hallazgos conglomerados retrospectivos espaciales y temporales, permitieron identificar los municipios que deben ser objetos de intervención a través de programas destinados a la identificación y control de posibles factores de riesgo ambientales relacionados con estos defectos congénitos.

La identificación de municipios con un número de casos superior al esperado, siguiendo la vigilancia permanente de la prevalencia ajustada, respecto a una prevalencia histórica establecida previamente en un número suficientemente grande de nacimientos y de manera confiable, cumplen una función a los efectos de la prevención. Todo esto en función de la posibilidad de hacerlo con rapidez, lo que resulta de gran utilidad para los fines preventivos. Por ello se recomienda elaborar proyectos de investigación que permitan identificar algunos de los factores de riesgo genéticos y ambientales relacionados con los DTN en los municipios donde se identificaron conglomerados espaciales. También se propone implementar estrategias de intervención que contribuyan a la prevención primaria preconcepcional de estos defectos congénitos.

Conflicto de intereses
Los autores no declaran tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moore KL, Persaud TVN. Embriología Clínica. 8va Ed. Barcelona: Elsevier; 2011. p .55-70.
2. Oliva JR. Defectos del tubo neural. En: Oliva JR. Ultrasonografía diagnóstica fetal, obstétrica y ginecológica. La Habana: Ed Ciencias Médicas; 2010. p. 61-9.
3. Gibert MJ. Características epidemiológicas, preventivas y metabólicas de los defectos del tubo neural en la isla de Mallorca. Tesis presentada para optar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía. Facultad de Medicina, España:Universidad de Barcelona; 2003.

4. Taboada LN, León MC, Martínez CZ, días IO, Quintero EK. Comportamiento de algunos factores de riesgo para malformaciones congénitas mayores en el municipio de Ranchuelo. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2006;32(2). [Internet]. [citado 12 May 2016] Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-600X2006000200009&script=sci_arttext&tlng=pt
5. 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.
6. Fuentes GE, Quiñones RI, Quintana HD. Alfabetoproteína elevada en suero materno. Rev Ciencias Med Habana. 2015;21(Sup):14-23. [Internet]. [citado 12 May 2016] Disponible en: <http://www.revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/749>
7. Marcheco TB. Programa Nacional de Diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos de Cuba: 1921-2009. Revista Cubana de Genética Comunitaria [Internet]. [citado 12 May 2016] Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v3n2_3/rcgc1623010%20esp.htm
8. Elliot P, Wakefield J, Best N, Briggs D. Spatial Epidemiology. Methods and Applications. New York: Oxford University Press; 2001.
9. Taboada LN, Gómez RM, Algora HAE, Noa MM, Arcas EG, Noche GG, Herrera MM. 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. 2011;5(2):57-63. [Internet]. [citado 12 May 2016] Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v4n3/rcgc030310.html>
10. Herrera MM. Cohorte de malformaciones congénitas y discapacidad cognitiva en la atención genética comunitaria en Villa Clara. Premio Anual de Salud 2015. Rev electrónica MEDICENTRO (en prensa).
11. Programa SatScan versión 7.0. [Internet]. [citado 12 May 2016]. Disponible en: <http://www.satscan.org>
12. Orive RN, Varona PF, Martínez RG, Hechevarría RN, Read LA. Pesquisa de malformaciones congénitas por determinación de alfabetoproteína en suero materno. Las Tunas, 1986-2008. Rev Cubana Genet Comunt. 2010;4(3):17-22. [Internet]. [citado 12 May 2016] Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v4n3/rcgc030310.html>
13. 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;13:50-54.
14. Taboada LN, Lardoeyt FR. Primer estudio epidemiológico de los defectos congénitos en Asmara, Eritrea. Período septiembre 2005- julio 2007. Rev Cubana Genet Comunt. 2008;2(2):29-36. [Internet]. [citado 12 May 2016] Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v2n2/rcgc06208.htm>
15. Moore KL, Persaud TVN. Anomalías congénitas del encéfalo. En: Embriología Clínica. Barcelona:Elsevier;2011. p. 404-13.

16. Carmichael SL, Yang W, Shaw GM. Periconceptional nutrient intakes and risks of neural tube defects in California. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(8):670-8.
17. 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.
18. Khoshnood B, Loane M, de Walle H, Arriola L, Addor MC, Barisic I, et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ.* 2015;351:159-68.
19. Taboada LN, Lardoeyt FR, Quintero EK, Torres SY. Teratogenicidad embriofetal inducida por medicamentos. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2004[citado 12 May 2016];30(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-600X2004000100007&script=sci_arttext&tlng=pt
20. 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.
21. Little J, Elwood M. Seasonal variation. In: *Epidemiology and control of Neural Tube Defects.* London: Oxford Medical Publications; 2005.p.196-245.
22. 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).

Recibido: 5 de agosto de 2016.

Aprobado: 12 de octubre de 2016.

Noel Taboada Lugo. Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara. Cuba
correo electrónico: noeltl@infomed.sld.cu