



CIENCIAS BIOMÉDICAS

Artículo original de investigación

Factores de riesgos genéticos y ambientales en madres con descendencia afectada por defectos congénitos folato-sensibles

Noel Taboada Lugo ^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-1254-8087>

Manuela Herrera Martínez ² <http://orcid.org/0000-0003-1624-4096>

Raúl Pablo Ferreira Capote ³ <http://orcid.org/0000-0002-1534-2789>

Alina Concepción Álvarez ³ <http://orcid.org/0000-0001-6161-5998>

Elizabeth Machín Parapar ⁴ <http://orcid.org/0000-0001-6731-1709>

Teresa Collazo Mesa ³ <http://orcid.org/0000-0002-3984-9189>

¹ Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara. Villa Clara, Cuba

² Unidad de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba

* Autor para correspondencia: cpgmvc@infomed.sld.cu

Editor

Lisset González Navarro
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

Traductor

Darwin A. Arduengo García
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

RESUMEN

Introducción: Los defectos congénitos son un importante problema de salud a nivel global. **Objetivos:** Identificar factores genéticos y ambientales en gestantes con descendencia afectada por defectos congénitos folato-sensibles. **Métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles en Villa Clara entre 2013-2018. A 212 madres de casos con defectos del tubo neural, cardiopatías conotruncuales, hendiduras labiopalatinas, gastrosquisis y síndrome Down e igual cantidad de controles se les aplicó un cuestionario, previamente validado, para la identificación de factores de riesgo y se les realizó determinación sérica de cinc, cobre, calcio, hierro y magnesio. A 100 madres se les determinaron los niveles de homocisteína, y a 173 se les realizó el genotipaje del polimorfismo C677T del gen MTHFR. **Resultados:** Los análisis bivariados y multivariados mostraron asociación a las edades maternas extremas, niveles de riesgo de homocisteína, la deficiencia de cinc, los niveles elevados de cobre, el déficit de múltiples micronutrientes, el consumo deficiente de folatos, las alteraciones en el peso materno y el período intergenésico corto. Los estudios de asociación alélica del polimorfismo C677T del gen MTHFR constituyeron un factor de riesgo genético en la aparición de dichos defectos, cuya variante alélica de riesgo se expresó con mayor magnitud en los modelos de codominancia y recesividad. **Conclusiones:** La identificación de factores de riesgo genéticos y ambientales evidencian el componente multifactorial en la etiología de los defectos congénitos folato-sensibles. Los factores de riesgo ambientales son potencialmente modificables, lo que propiciaría la prevención primaria pre-concepcional de defectos congénitos de elevada frecuencia en nuestro medio.

Palabras clave: defectos congénitos; factores de riesgo; ácido fólico; hiperhomocisteinemia; polimorfismo genético

Genetics and environmental risk factors in mothers with affected offspring with folate-sensitive congenital defects

ABSTRACT

Introduction: Birth defects are a major global health problem. **Objectives:** To identify genetic and environmental factors in pregnant women with offspring affected by folate-sensitive congenital defects. **Methods:** It was carried out a case-control study in Villa Clara between 2013-2018. It was applied a previously validated questionnaire to 212 mothers of cases with neural tube defects, conotruncal heart disease, cleft lip and palate, gastroschisis and Down syndrome, in addition they were determined the same number of controls to identify risk factors and serum zinc, copper, calcium, iron and magnesium. They were determined homocysteine levels in 100 mothers, and it was performed genotyping of the C677T polymorphism of the MTHFR gene on 173 mothers. **Results:** The bivariate and multivariate analyzes showed an association with extreme maternal ages, risk levels of homocysteine, zinc deficiency, high copper levels, multiple micronutrient deficiency, deficient folate consumption, alterations in maternal weight and short intergenetic period. The allelic association studies of the C677T polymorphism of the MTHFR gene constituted a genetic risk factor in the appearance of these defects, whose risk allelic variant was expressed with greater magnitude in the co-dominance and recessive models. **Conclusions:** The identification of genetic and environmental risk factors demonstrates the multifactorial component in the etiology of folate-sensitive congenital defects. Environmental risk factors are potentially modifiable, which would encourage primary preconception prevention of highly frequent congenital defects in our environment.

Keywords: congenital defects; risk factors; folic acid; hyperhomocysteinemia; genetic polymorphism

INTRODUCCIÓN

Los defectos congénitos (DC) son alteraciones morfológicas, bioquímicas o funcionales que originan una alta mortalidad y variedad de complicaciones. Los niños con DC, comparados con aquellos que no los tienen, son más propensos a hospitalizaciones, así como alteraciones neurológicas y psicológicas. ⁽¹⁾

Cada año nacen a nivel mundial aproximadamente 8 millones de recién nacidos con algún tipo de DC, lo que significa aproximadamente entre el 5 % y 6 % de los nacimientos. De acuerdo a datos aportados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que cada año mueren en todo el mundo 240 000 recién nacidos en los 28 días siguientes al nacimiento debido a DC y causan otras 170 000 muertes de niños de entre 1 mes y 5 años. ^(1,2,3) De acuerdo al Centro para el control y prevención de enfermedades de los Estados Unidos de América, más de 5500 recién nacidos fallecen cada año en ese país debido a DC mayores. ⁽⁴⁾

De acuerdo al último Anuario Estadístico de Salud en 2023 fallecieron en Cuba 641 menores de 1 año, 65 de estos por malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas, para una tasa de 0,7 por 1000 nacidos vivos que constituyó la segunda causa de muerte en este grupo etario. ⁽⁵⁾ En la provincia de Villa Clara la tasa de mortalidad in-

fantil en el año 2023 fue de 5,7 por 1000 nacidos vivos, mientras que la tasa por malformaciones congénitas fue de 0,4 por 1000 nacidos vivos. ^(5,6)

A pesar del impacto personal, familiar y en la salud pública, las causas de la mayoría de los defectos congénitos permanecen desconocidas. Múltiples factores ambientales están implicados en el origen de los defectos congénitos, a través de una interacción genoma-ambiente, que influenciando sobre el epigenoma materno y fetal incrementan el riesgo de la expresión fenotípica de diferentes defectos congénitos en genotipos con predisposición genética. ^(7,8)

Los factores genéticos tienen un peso importante en el origen de estos defectos. La presencia del polimorfismo C677T en el gen MTHFR, junto a otros factores de riesgo genéticos, nutricionales o ambientales, incrementa el riesgo de aparición de DC folato- sensibles en la descendencia de las madres portadoras. ^(9,10)

Además de la deficiencia de ácido fólico, existe evidencia, sobre todo en modelos de experimentación animal, que muestra que la deficiencia de otros micronutrientes como los oligoelementos, se relacionan con defectos del desarrollo fetal. Los oligoelementos están presentes fisiológicamente en el organismo en dosis inferiores a una parte por millón,

muchos tienen un papel fisiológico fundamental al desempeñar importantes funciones catalizadoras en el metabolismo, como cofactores enzimáticos, al formar parte de la estructura de numerosas enzimas o al actuar como coenzimas. ^(7,11)

El objetivo de la presente investigación fue analizar los factores genéticos y ambientales en gestantes con descendencia afectada por defectos congénitos folato-sensibles en Villa Clara.

MÉTODOS

Tipo de estudio: observacional analítico de casos y controles poblacionales.

Contexto espacio-temporal: La investigación se realizó en la provincia de Villa Clara, Cuba; en el periodo 2013-2018.

Definición de la población de estudio: Se estudiaron 212 gestantes con descendencia afectada por alguno de los siguientes tipos de defectos congénitos folato-sensibles no sindrómicos; cardiopatías congénitas conotruncuales, defectos del tubo neural, hendiduras labio-palatinas, gastrosquisis y síndrome Down por trisomía libre. Por cada caso se seleccionó una madre de un recién nacido vivo sin evidencias de ningún tipo de defecto congénito, provenientes de las mismas áreas de salud que madres de los casos, con el menor tiempo posible de diferencia con la fecha de diagnóstico de los casos.

Criterios de inclusión para los casos

- diagnóstico pre o postnatal de defectos del tubo neural, del tipo anencefalia o exencefalia, espina bífida (mielomeningocele, meningocele, lipomeningocele, raquisquisis) o encefalocele;
- diagnóstico pre o postnatal de cardiopatías congénitas conotruncuales (tronco arterioso, interrupción del arco aórtico, d-transposición de grandes arterias, doble salida del ventrículo derecho, defectos septales conoventriculares, tetralogía de Fallot y la atresia pulmonar o combinaciones de ellas);
- diagnóstico de un defecto de cierre de pared abdominal anterior del tipo gastrosquisis;
- diagnóstico de síndrome Down por trisomía libre, según resultado del estudio cromosómico; presencia de hendiduras labiopalatinas, paladar hendido aislado, fisura labial con o sin paladar hendido;
- residencia en alguno de los 13 municipios de la provincia Villa Clara;
- que dieron su consentimiento para ser incluidas en la investigación.

El criterio de inclusión para los controles fue recién nacido vivo sin evidencias de DC en los ultrasonidos prenatales realizados, ni en el examen físico y dismorfológico al nacimiento.

Se consideraron los siguientes criterios de exclusión los que fueron producto de la concepción con alguno de los DC folato-sensibles nacidos en Villa Clara, de madres residentes en otras provincias; madres con antecedentes de haber recibido transfusiones sanguíneas en un periodo menor a 6 meses.

Criterios de salida:

- resultado de estudio cromosómico, durante el transcurso de la investigación, que haya mostrado como causa de síndrome Down un mosaicismo cromosómico, translocación robertsoniana u otras alteraciones cromosómicas estructurales;
- resultado de estudio anátomo-patológico, durante el transcurso de la investigación, que haya mostrado un patrón de defectos congénitos múltiples que permitieran plantear la presencia de un síndrome, secuencia, asociación o espectro malformativo;
- traslado de domicilio a otra provincia o salida del país;
- decisión personal de no desear continuar en la investigación.

Metodología seguida para la realización de los diferentes estudios

A la totalidad de las madres se les aplicó un cuestionario heteroadministrado por el investigador principal. En el cuestionario, previamente validado mediante criterio de expertos, se reflejaron datos demográficos y epidemiológicos, más un grupo de 54 variables consideradas factores e indicadores de riesgo. ⁽⁸⁾

A todas las madres se les extrajo, previo consentimiento informado, 10 mL de sangre venosa, tras ayuno nocturno de más de 6 horas, de ellos 5 mL se almacenaron en tubos estériles que fueron colocados en refrigeración inmediatamente después de la flebotomía hasta su centrifugación a 3500 rpm, luego se transfirieron 500 µL de suero a tubos estériles de polipropileno para la determinación sérica de 5 oligoelementos (cinc, cobre, calcio, hierro y magnesio), mediante la técnica de espectrofotometría de absorción atómica SP-9 Pye Unicam.

El cinc fue medido a una longitud de onda (λ) de 213,9 (nm), el cobre a 324,8 nm, el calcio a 422,7 nm, el magnesio a 285,2 nm y el hierro a 248,3 nm; según los procedimientos normalizados de operación establecidos por la firma. Se consideraron los siguientes valores normales para cada uno de los 5 oligoelementos: cinc: 7,7 µmol/L y 23,0 µmol/L, cobre: 11,0 µmol/L y 24,0 µmol/L, calcio: 2,02 µmol/L y 2,60 µmol/L, hierro: 4,0 µmol/L y 30,0 µmol/L y magnesio: 1,9 µmol/L y 2,60 µmol/L. ⁽¹²⁾

Mientras que la cuantificación de los niveles de homocisteína total se realizó mediante la técnica de cromatografía líquida de alta resolución y se consideraron las siguientes variables: Niveles normales: 3,82 µmol/L-17,19 µmol/L. Niveles de riesgo: concentraciones entre 15,00 µmol/L y 17,19 µmol/L

e hiperhomocisteinemia: concentraciones sanguíneas mayores o iguales a 17,19 $\mu\text{mol/L}$.^(13,14)

La extracción de ADN leucocitario se realizó de manera automatizada mediante el equipo QIA Symphony SP y el polimorfismo C677T del gen MTHFR se estudió mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa/fragmentos de restricción de longitud polimórfica (PCR/RFLP por sus siglas en inglés), siguiendo protocolos estandarizados. Los fragmentos correspondientes a cada muestra fueron caracterizados mediante electroforesis en gel de agarosa y se definieron 3 genotipos: homocigótico CC o TT y heterocigótico CT.⁽¹⁰⁾

Las determinaciones de homocisteína y el estudio del polimorfismo C677T no se pudieron realizar a todos los casos y controles y, además, el número estudiado estuvo limitado a los que podía estudiar el laboratorio; por otra parte, dada la naturaleza del diseño, la muestra debía definirse progresivamente y los casos con posibilidades de estudiarse no podían definirse previamente para aplicar un muestreo del tipo probabilístico aleatorio simple o estratificado; por cuanto ésta no podía ser una decisión *a priori*. Por ello, se utilizó un muestreo no puro, que, aunque tuvo carácter no probabilístico, se introdujeron elementos azarosos, dados porque la selección de los casos se hizo a ciegas y al azar por parte del analista en el laboratorio en el momento de tomar la muestra para su análisis; hasta completar una cuota definida, que se distribuyó equitativamente entre los grupos establecidos; pero no identificados por quien las procesó.

Técnicas estadísticas empleadas

Para analizar los factores de riesgo epidemiológicos se realizaron estudios de asociación bivariados entre variables cualitativas nominales. Fueron consideradas un total de 54 variables de riesgo. Se realizaron análisis para el conjunto de DC folato-sensibles y para los 5 tipos de DC estudiados.

Para el análisis de los resultados de la determinación de las concentraciones de oligoelementos y de homocisteína se emplearon estadígrafos de asimetría y curtosis para caracterizar la forma de la distribución, así como las pruebas no paramétricas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilks para verificar la normalidad de su distribución. Al no verificarse una distribución normal de los datos se utilizaron pruebas no paramétricas, como el test de U de Mann-Whitney o el Kruskal Wallis, en dependencia de la cantidad de grupos a comparar. Se realizaron comparaciones de las medianas de las concentraciones de las madres de los casos con diferentes tipos de DC folato-sensibles y las madres del grupo control.

Se empleó la dódima de hipótesis de independencia u homogeneidad, a través de la estimación del estadígrafo Ji cuadrado de Pearson y test de probabilidades exactas de Fisher.

Una vez demostrada la significación estadística se calculó la razón de productos cruzados u Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95 %. Para todos los estudios se empleó un nivel de significación $\alpha = 0,05$ para diferencias significativas y $\alpha = 0,001$ para diferencias altamente significativas.

Las frecuencias génicas y genotípicas del polimorfismo C677T del gen MTHFR entre casos y controles se compararon mediante la prueba de Ji cuadrado. Una vez comprobada la existencia de equilibrio génico, se realizaron estudios de asociación alélica bajo 7 diferentes modelos: 4 de codominancia, además de los modelos de dominancia, recesividad y aditivo.⁽¹⁵⁾

Con las variables que resultaron significativas en el análisis bivariado y con suficiente consistencia en la literatura se realizó un análisis multivariado, para ello se empleó la regresión logística binaria por el método hacia adelante (condicional), mediante el programa SPSS (Statistical Package for the Social Science) versión 22.0 de Windows. Se tuvieron en cuenta los principios de la Declaración de Helsinki y de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos humanos.⁽¹⁶⁾

RESULTADOS

En la ecuación del modelo de regresión logística se incluyeron 9 variables de riesgo para a los DC folato-sensibles. Los mayores riesgos se observaron para la avanzada edad materna [112,997 (95 %; IC: 12,249-1042,418)], el periodo intergenésico corto [6,953 (95 %; IC: 3,319-14,569)], los niveles de riesgo de homocisteína [6,586 (95 %; IC: 1,988-21,812)], madres adolescentes [6,417 (95 %; IC: 2,506-16,431)] y el sobrepeso u obesidad materna [95 %; IC: 5,271 (1,819-15,274)]. Otras variables con asociación significativa a los DC fueron el no consumo de ácido fólico [2,668 (95 %; IC: 1,275-5,583)] y los niveles bajos de cinc [2,412 (95 %; IC: 1,240-8,344)] (95 %; IC: 1,240-8,344) (tabla 1).

Se observaron diferencias significativas en las concentraciones bajas de cinc en las madres de los casos con defectos del tubo neural (DTN), las cardiopatías congénitas conotruncales (CCCT) y las hendiduras labiopalatinas no sindrómicas (HLPNS) con respecto a las del grupo control. Así como en los niveles elevados de cobre en los DTN y las CCCT. No se evidenciaron diferencias significativas en los niveles séricos de calcio y solamente en las madres de los casos con HLPNS se observaron diferencias significativas en los bajos niveles de magnesio. Se constataron diferencias significativas en los niveles bajos de hierro entre las madres de los casos con DTN, CCCT y HLPNS respecto a los controles. Mientras que las mayores concentraciones de homocisteína se identificaron en las madres de los casos con HLPNS, DTN y CCCT (figura 1).

Tabla 1. Resultados del análisis multivariado para la identificación de factores de riesgo asociados a los defectos congénitos folato-sensibles. Villa Clara 2013-2018

Paso 15	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95 % C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Periodo_intergenésico_corto	1,939	0,377	26,405	1	0,000	6,953	3,319	14,569
Sobre_peso_obesa	1,662	0,543	9,375	1	0,002	5,271	1,819	15,274
Avanzada_edad_materna	4,727	1,134	17,389	1	0,000	112,997	12,249	1042,418
Madre_adoléscente	1,859	0,480	15,017	1	0,000	6,417	2,506	16,431
No_consumo_ácido fólico	0,981	0,377	6,782	1	0,004	2,668	1,275	5,583
Niveles_bajos_cinc	3,387	1,174	8,325	1	0,004	2,416	1,240	8,344
Niveles_elevados_cobre	1,218	0,582	4,375	1	0,036	1,107	0,181	6,773
Deficiencia_múltiples_oligoelementos	2,177	0,833	6,834	1	0,009	2,200	0,478	10,121
Niveles_riesgo_homocisteína	3,345	1,135	8,682	1	0,003	6,586	1,988	21,812
Constante	38,949	5,406	51,915	1	0,000	0,000		

Fuente: Elaboración propia

La mayor frecuencia del genotipo de riesgo TT para el polimorfismo C677T del gen MTHFR se observó entre las madres de los casos con defectos congénitos folato-sensibles (14,44 %), mientras que este genotipo solamente se constató en el 6,36 %

de las madres del grupo control, diferencia que resultó estadísticamente significativa ($p = 0,041$). No se observaron diferencias significativas en las frecuencias alélicas de los alelos C y T entre las madres de los casos y los controles. ($p = 0,242$). (tabla 2).

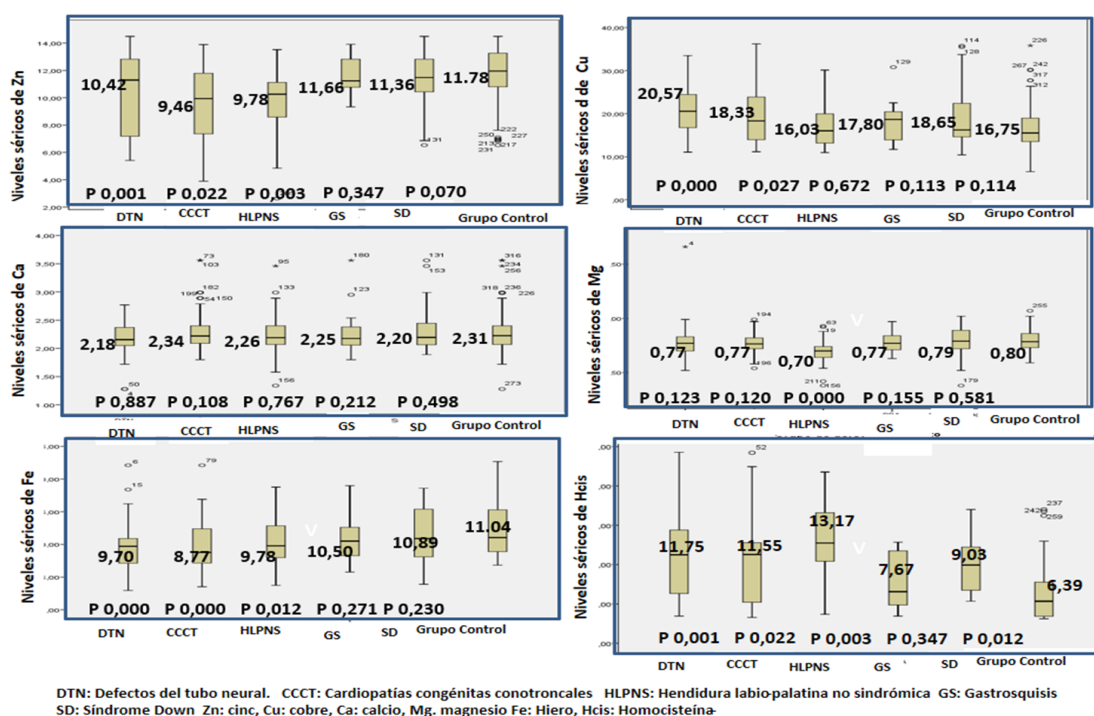
**Fig. 1.** Concentraciones séricas de los 5 oligoelementos y la homocisteína según los diferentes grupos de defectos congénitos folato-sensibles. Fuente: Elaboración propia

Tabla 2. Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo C677T del gen MTHFR en las madres de los casos y controles

Grupos	Genotipos (frecuencia genotípica)				Alelos (frecuencia alélica)		
	CC	CT	TT	N	C	T	N
Casos	37 (0,41)	40 (0,44)	13 (0,14)	90	114 (0,63)	66 (0,37)	180
Controles	75 (0,43)	87 (0,50)	11 (0,06)	173	237 (0,68)	109 (0,32)	346
p	0,793	0,435	0,041		0,242	0,242	

Fuente: Elaboración propia

Los mayores riesgos genéticos se identificaron en los modelos de codominancia (TT vs CT) y el recesivo (TT vs CT + CC). Las madres con el genotipo homocigoto TT tuvieron 2,57 veces

más probabilidades de tener descendencia afectada por DC folato-sensibles que aquellas con genotipo heterocigótico CT y 2,48 más riesgo que aquellas con genotipos CC o CT (tabla 3).

Tabla 3. Modelos de asociación alélica en el conjunto de madres genotipadas

Modelos de asociación	Genotipos (%)			OR (95 % IC)	X²	
	TT	CT	CC	TT vs CC	Valor	p
Modelo de Codominancia						
Casos	13 (14,44)	40 (44,44)	37 (41,11)	2,40 (0,97-5,85)	3,77	0,052
Controles	11 (6,36)	87 (50,29)	75 (43,35)			
Modelo de codominancia				TT vs CT		
				2,57 (1,06-6,23)	4,52	0,033
Modelo de codominancia				CT vs CC		
				0,93 (0,54-1,60)	0,06	0,799
Modelo de codominancia				CC vs TT		
				0,41 (0,17-1,02)	3,76	0,052
Modelo de dominancia						
		CT + TT	CC	CT + TT vs CC	0,12	0,727
Casos	53 (58,89)	37 (41,11)		1,09 (1,06-5,80)		
Controles	98 (56,65)	75 (43,35)				
Modelo recesivo						
		TT	CT + CC	TT vs CT + CC	4,65	0,031
Casos	13 (14,44)	77 (85,56)		2,48 (1,06-5,80)		
Controles	11 (6,36)	162 (93,64)				
Modelo aditivo						
		T	C	T vs C	1,41	0,233
Casos	66 (36,67)	114 (63,33)		1,25 (0,86-1,83)		
Controles	109 (31,50)	237 (68,50)				

Fuente: Elaboración propia

DISCUSIÓN

Existe una correlación bien conocida entre la edad materna y las aberraciones cromosómicas, avalada por una suficiente evidencia epidemiológica, sin embargo, existe mucha menos información sobre la relación entre la edad materna como factor de riesgo para los DC de origen no cromosómico. Algunos estudios muestran un efecto de aumento del riesgo ya sea solo para las jóvenes (generalmente definidos como menores de 20 años) o solo para la avanzada edad materna (generalmente definida como 35 años o más); otros muestran un efecto para ambos grupos de edad. ^(17,18)

La gastrosquisis es uno de los pocos DC en que está bien documentado el incremento de su prevalencia a nivel mundial, especialmente en mujeres menores de 24 años de edad, se reconoce que la concepción en edades jóvenes de la vida constituye uno de los factores de riesgo que con mayor fuerza se asocia a este DC. ⁽¹⁹⁾ En la provincia de Villa Clara se constató que más del 80 % de las madres de los casos con GS tenían menos de 24 años de edad, consistente con lo planteado por otros investigadores, quienes refieren que aproximadamente entre el 70 % al 80 % de los casos con GS son hijos de madres menores de 25 años. ^(19,20,21)

En el presente estudio más de la mitad de las madres de los casos con síndrome Down tenían avanzada edad materna, aquellas con 35 años o más tuvieron un alto riesgo de tener descendencia con esta aneuploidía. Este hallazgo respalda la reconocida asociación entre la AEM y el incremento del riesgo de aneuploidías cromosómicas. ^(22,23)

En China el riesgo para síndrome Down se incrementa significativamente de menos de 3 por 1000 en las edades maternas menores de 35 años a 28 por 1000 a la edad de 45 años. ⁽²⁴⁾ Desde el año 2005 la OMS recomendó que las mujeres deben esperar un mínimo de 24 meses entre una gestación y la concepción del próximo hijo, para reducir el riesgo de resultados adversos, tanto maternos como neonatales. Cuando un embarazo es concebido dentro de un periodo intergenésico corto, la reserva de micronutrientes no está completamente restaurada después del embarazo previo, lo cual puede producir un síndrome de depleción materna y conllevar consecuencias adversas, tanto maternas, fetales como perinatales. ⁽²⁵⁾

Principalmente, son las reservas de ácido fólico las que se ven implicadas, ya que durante el embarazo existe una movilización de las reservas maternas hacia el feto; con concentraciones que comienzan a reducirse desde la semana 20 de gestación hasta las primeras semanas postparto, lo cual se ha visto reflejado en niveles bajos de este micronutriente y elevados niveles de homocisteína. ⁽²⁵⁾

La hiperhomocisteinemia ligera y moderada se relaciona fundamentalmente con enfermedades o trastornos genéticos

de origen multifactorial, como los DC folato-sensibles, mientras que las de tipo severo que sobrepasan los 100 $\mu\text{mol/L}$, generalmente se observan en enfermedades genéticas de origen monogénico, como la deficiencia de cistationina β sintasa o trastornos del metabolismo intracelular de la cobalamina. ⁽¹²⁾

El sobrepeso y la obesidad durante el embarazo están asociadas a diferentes efectos adversos, incluyendo un aumento del riesgo de DC en la descendencia, como las cardiopatías congénitas y los defectos del tubo neural. Según reportes de la OMS; alrededor del 15 % de las mujeres en edad reproductiva son obesas y un 40 % tienen sobrepeso. ⁽²⁶⁾ Liu en un estudio de cohorte que incluyó 257 107 recién nacidos encontró que, comparado con las madres normopeso, el riesgo para cualquier DC en la descendencia fue de 1,21 (95 % IC: 1,12-1,31) en las madres con sobrepeso y 1,38 (95 % IC: 1,18-1,63) en las obesas. ⁽²⁷⁾

Además de la deficiencia de ácido fólico, existen evidencias que muestran que las carencias de otros micronutrientes como los oligoelementos, se relacionan con DC. Las deficiencias de múltiples micronutrientes (como oligoelementos y vitaminas) a menudo coexisten en las mujeres en edad reproductiva, sobre todos en aquellos países donde las dietas son deficientes en nutrientes y micronutrientes, lo cual se exagera durante el embarazo; debido al incremento de las demandas del feto en desarrollo, lo que implica consecuencias maternas y embriofetales. ⁽²⁸⁾

Diversos micronutrientes esenciales son necesarios por el mantenimiento de la salud, la normal progresión del embarazo y del desarrollo embrionario. Tanto las cantidades deficientes, como excesivas de oligoelementos, como el cinc, cobre, calcio, hierro y magnesio se han relacionado con complicaciones maternas y sobre todo, embriofetales, como los DC folato-sensibles. ⁽²⁹⁾

Las deficiencias de micronutrientes en las madres incluidas en el presente estudio resultan análogas a las descritas en gestantes vietnamitas, donde la ingesta de folatos, calcio, hierro y cinc estaban por debajo del consumo nutricional recomendado. ⁽³⁰⁾ Se plantea que la deficiencia de cinc está tan extendida como la deficiencia de hierro y afecta cerca de la mitad de la población mundial. ^(29,30,31,32) Investigadores chinos identificaron que el consumo inadecuado de micronutrientes, entre ellos el cinc tuvo una prevalencia entre 38,67 % y 77,09 %. ⁽³²⁾

En el presente estudio, más de la mitad de las personas del grupo control son heterocigotas 677CT y alrededor de un 6 por ciento son homocigotas 677TT. La frecuencia alélica del alelo mutado T fue superior en el grupo de casos que, en los controles, resultado similar al encontrado por Nauman en estudio de casos y controles realizado en Pakistán, donde la frecuencia de los genotipos TT y CT fue mayor entre las 109 mujeres con

descendencia afectada por DC que en las 100 mujeres del grupo control, también la frecuencia del alelo T fue superior a la del alelo C en los casos.⁽³³⁾ El gen MTHFR es muy polimórfico; aproximadamente el 90 % de la población europea presenta alguno de los polimorfismos, el más comúnmente estudiado y que más influye en la reducción de la forma biológicamente activa del ácido fólico, es el C677T (rs1801133).⁽³⁴⁾

La variante de secuencia C677T se caracteriza por una sustitución de citosina por timina en la posición 677 del codón 4 del gen MTHFR (con locus génico en 1p36.3), lo que resulta en una sustitución del aminoácido alanina por valina en la posición 222 de la proteína MTHFR, que lo conlleva a codificar una enzima termolábil con reducción entre un 60 % y 70 % de su actividad enzimática, lo que se relaciona con una producción reducida del antioxidante glutatión y una función reducida de la coenzima S-adenosil-metionina, que puede determinar una actividad reducida de la ADN metiltransferasa y una hipometilación global del ADN.^(7,10,35)

Las asociaciones alélicas encontradas para la presencia del alelo de riesgo T, en las madres de productos con DC folato-sensibles, coincide con lo referido en la literatura donde se considera este polimorfismo como riesgo genético para una mayor susceptibilidad de ocurrencia de dichos defectos.^(10,36,37,38) La mayoría de los estudios publicados provienen de estudios de DC particulares.^(36,37,38) No se encontraron evidencias de estudios para el conjunto de 5 DC incluidos en el presente estudio.

La asociación, que se hizo evidente en los modelos de codominancia (TT vs CT) y en el modelo recesivo (TT vs CT + CC), también ha sido la más frecuentemente observada en un estudio de metaanálisis, si bien se incluían estudios de DC particulares y no en un grupo de DC folato-sensibles, como se refirió antes, lo que puede considerarse un enfoque novedoso en la presente investigación.⁽³⁹⁾

Conclusiones

Los factores de riesgo ambientales son potencialmente modificables, por lo que su identificación y control propiciaría la prevención primaria preconcepcional de defectos congénitos de elevada frecuencia en nuestro medio, entre ellos predominaron en la provincia de Villa Clara las edades maternas extremas, el periodo intergenésico corto, los niveles de riesgo de homocisteína, el sobrepeso u obesidad materna.

En los defectos congénitos folato-sensibles existe una importante participación de control epigenético, mostrada en la presente investigación a través de las asociaciones a variables ambientales, nutricionales y hemoquímicas que apoyan la etiología multifactorial de los defectos congénitos folato-sensibles, como los niveles de riesgo de la homocisteína, el no consumo de ácido fólico y los niveles bajos de cinc.

El polimorfismo C677T del gen MTHFR es un factor genético relacionado con la aparición de defectos congénitos folato-sensibles en la provincia de Villa Clara, donde la variante alélica de riesgo se expresa con mayor magnitud en algunos modelos de codominancia y de recesividad, lo que refleja la disminución de la actividad enzimática en las mujeres homocigóticas y los bajos niveles en el consumo de ácido fólico en las mismas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stallings E, Isenburg J, Rutkowski R, Kirby R, Nembhard W, Sandidge T, *et al.* National population-based estimates for major birth defects, 2016-2020 Birth Defects Res [Internet]. 2024 [citado 23 ene 2025];116(1) Disponible en: <https://doi.org/10.1002/bdr2.2301>
2. OMS. Anomalías congénitas [Internet]. Mediacentre 370. 2025 [citado 23 ene 2025];1-5. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>
3. Taiwo TE, Cao X, Cabrera RM, Lei Y, Finnell RH. Approaches to studying the genomic architecture of complex birth defects. Prenat Diagn [Internet]. 2021 [citado 23 ene 2025];40(9):1047-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pd.5760>
4. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities [Internet]. 2024 [citado 23 ene 2025]; Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/index.html>
5. Anuario Estadístico de Salud Biblioteca Virtual de Salud [Internet]. 2023 [citado 23 ene 2025];47 Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2024/10/Anuario-Estad%C3%ADstico-de-Salud-2023-EDICION-2024.pdf>
6. Taboada LN. Factores genéticos y ambientales en madres con descendencia afectada por defectos congénitos folato-sensibles en Villa Clara [Tesis]. Santa Clara: Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara; 2024. Disponible en: <https://tesis.sld.cu/index.php/index.php?P=FullRecord&ID=2076>
7. Taboada LN. Factores epigenéticos involucrados en el origen de defectos congénitos relacionados con la deficiencia materna de ácido fólico y otros micronutrientes. Acta Med Cent [Internet]. 2019 [citado 23 ene 2025];13(3):439-54. Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/937>
8. Taboada LN, Lardoeyt FR. Validación de un cuestionario sobre factores de riesgo para defectos congénitos. Rev Cuba Inv Biomed [Internet]. 2019 [citado 23 ene 2025];38(4):1-18. Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/311/489>
9. Vidmar G, Šmid A, Kuželi NK, Trontelj J, Gersak K. Folate insufficiency due to MTHFR deficiency is bypassed by 5-Methyltetrahydrofolate. Jounal Clin Med [Internet]. 2020 [citado 23 ene 2025];9:2836-54. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm9092836>
10. Taboada N, Herrera M, Ferreira RP, Almaguer LE, Collazo T. Polimorfismo C677T del gen metilenetetrahydrofolato reductasa en madres con descendencia afectada por defectos congénitos folato-sensibles. Rev Cubana Inv Biomed [Internet]. 2024 [citado 23 ene 2025];43:e2771. Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/2771/1608>

11. Zhao Y, Chen D, Tang J, Zhen Y, Wang H. Parental folate deficiency induces birth defects in mice accompanied with increased de novo mutations. *Cell Discov* [Internet]. 2022;[citado 23 ene 2025];8(18). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41421-021-00364-0>
12. Pye Unicam. Atomic Absorption Spectrometry. [Internet]. 2024 [citado 23 ene 2025]; Disponible en: <https://www.pye-story.org/companies/pye-unicam-story/the-products/atomic-absorption-spectrometry>
13. Dai C, Fei Y, Li J, Shi Y, Yang X. A Novel Review of homocysteine and pregnancy complications. *BioMed Res Int* [Internet]. 2021 [citado 23 ene 2025];1 Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2021/6652231>
14. Concepción A, Camayd V, Vento B, Fernández M, Hernández E, Marín P, *et al.* Reference values of plasma homocysteine in Cuban children and adults. *J Lab Med* [Internet]. 2020 [citado 23 ene 2025];44(4):191-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/labmed-2019-0195>
15. Lardoeys R, Taboada N, Vázquez V, Marcheco B, Rojas I, Herrera M, *et al.* Fundamentos de Genética Médica Poblacional. [Internet]. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2016. [citado 23 ene 2025];366. Disponible en: <http://www.ecimed.sld.cu/2016/11/17/fundamentos-de-genetica-medica-poblacional/>
16. Man B, Dunn L. The declaration of Helsinki on medical research involving human subjects: a review of seven revisión. *J Nep Heal Res Counc* [Internet]. 2020 [citado 23 ene 2025];17(4):548-52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32001865/>
17. Ahn D, Kim J, Kang J, Kim YH, Kim K. Congenital anomalies and maternal age: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2022 may [citado 23 ene 2025];101(5):484-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/aogs>
18. Pethő B, Mátrai Á, Agócs G, Veres DS, Harnos A, Váncsa S, *et al.* Maternal age is highly associated with non-chromosomal congenital anomalies: Analysis of a population-based case-control database. *BJOG* [Internet]. 2023 [citado 23 ene 2025];130(10):1217-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17461>
19. Muniz TD, Rolo LC, Araujo Júnior E. Fetal gastroschisis: maternal epidemiologic profile and influence of possible risk factors on neonatal outcomes. *Z Geburtshilfe Neonatol* [Internet]. 2024 nov 11 [citado 23 ene 2025]; Disponible en: <https://doi.org/10.1055/a-2442-7557>
20. Feldkamp M, Canfield M, Krikov S, Prieto-Merino D, Šípek A, Le-Long N, *et al.* Gastroschisis prevalence patterns in 27 surveillance programs from 24 countries, International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, 1980-2017. *Birth Defects Research* [Internet]. 2024 [citado 23 ene 2025];116(2):e2306. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/bdr2.2306>
21. Muniz TD, Rolo LC, Araujo Júnior E. Gastroschisis: embryology, pathogenesis, risk factors, prognosis, and ultrasonographic markers for adverse neonatal outcomes. *J Ultrasound* [Internet]. 2024 jun [citado 23 ene 2025];27(2):241-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40477-024-00887-8>
22. Halder P, Pal U, Ganguly A, Ghosh P, Ray A, Sarkar S, Ghosh S. Understanding etiology of chromosome 21 nondisjunction from gene × environment models. *Sci Rep* [Internet]. 2021 nov 17 [citado 23 ene 2025];11(1):22390. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01672-x>
23. Kozlov G, Franceschi C, Vedunova M. Intricacies of aging and Down syndrome. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2024 sep [citado 23 ene 2025];164:105794. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105794>
24. Kang J, Wu J. Trends in maternal age distribution and the estimated live birth and population prevalence of Down's syndrome in China: 1985-2012. *MedRxiv* [Internet]. 2021 [citado 23 ene 2025];64(7):1-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.04.05.21254264>
25. Román YA, Saldaña ML, Carballo C. Factores asociados a periodo intergenésico corto en embarazadas adscritas a una Unidad de Medicina Familiar en Ciudad Obregón, Sonora, México. *Arch Med Fam* [Internet]. 2022 [citado 23 ene 2025];25(1):35-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medfam/amf-2023/amf231g.pdf>
26. Obesity and overweight fact sheet [Internet]. World Health Organization. 2021 [citado 23 ene 2025]; Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
27. Liu W, Ren L, Fang F, Chen R. Maternal pre-pregnancy overweight or obesity and risk of birth defects in offspring: Population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2024 [citado 23 ene 2025];103:862-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/agos.14786>
28. Santander S, Giménez M, Ballestín B, Luesma M. Is supplementation with micronutrients still necessary during pregnancy? A Review. *Nutrients* [Internet]. 2021 [citado 23 ene 2025];13:3134-43 Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu13093134>
29. Taboada Lugo N. El zinc y el cobre: micronutrientes esenciales para la salud humana. *Rev Acta Med Centro* [Internet]. 2017 [citado 23 ene 2025];11(2):79-89. Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/821/1076>
30. Nguyen CL, Van Hoang D, Thi H, Van H, Khat C, Minh P, *et al.* Low dietary intakes of essential nutrients during pregnancy in Vietnam. *Nutrients* [Internet]. 2018 [citado 23 ene 2025];10:1025-38. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu10081025>
31. Tyagi S. Assessment of maternal dietary intake during pregnancy and its relation with nutritional status of infants at birth. *Hum Nutr Metab* [Internet]. 2023 [citado 23 ene 2025];31. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hnm.2022.200180>
32. Huang K, Fang H, Yu D, Guo Q, Xu X, Ju L, Cai S, Yang Y, Wei X, Zhao L. Usual Intake of Micronutrients and Prevalence of Inadequate Intake among Chinese Adults: Data from CNHS 2015-2017. *Nutrients* [Internet]. 2022 Nov 8 [citado 23 ene 2025];14(22):4714. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu14224714>
33. Nauman N, Jalali S, Shami S, Rafiq S, Große G, Hilger AC, *et al.* Low maternal folate concentrations and maternal MTHFR C677T polymorphism are associated with an increased risk for neural tube defects in offspring: a case-control study among Pakistani case and control mothers. *Asia Pac J Clin Nutr* [Internet]. 2018 [citado 23 ene 2025] 27(1):253-60. Disponible en: <https://doi.org/10.6133/apjcn.032017.10>
34. Dević S, Šverko R, Barišić A, Mladenčić T, Vraneković J, Stanković A, *et al.* MTHFR gene polymorphisms and DNA methylation in idiopathic spontaneous preterm birth. *Med (Kaunas)* [Internet]. 2024 [citado 23 ene 2025];60(12):2028. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/medicina60122028>
35. Delli G, Giannella L, Di Giuseppe J, Montik N, Montanari M, Fichera M, *et al.* Homozygous C677T Methylenetetrahydrofolate Reduc-

- tase (MTHFR) polymorphism as a risk factor for endometriosis: A retrospective case control Study. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 [citado 23 ene 2025];24:15404. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms242015404>
36. Karas Kuželički N, Doljak B. Congenital Heart Disease and Genetic Changes in Folate/Methionine Cycles. *Genes (Basel)* [Internet]. 2024 jul 2 [citado 23 ene 2025] 15(7):872. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/genes15070872>
37. Yadav J, Raghav P, Mishra RK, Upadhyaya DN, Prasad V, Chaturvedi CP, Singh K. Non-syndromic Cleft Lip and Palate Patients of the North Indian Population and the Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene. *Cureus* [Internet]. 2024 jul 18 [citado 23 ene 2025];16(7):e64812. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.64812>
38. Tabatabaei RS, Fatahi-Meibodi N, Meibodi B, Javaheri A, Abbasi H, Hadadan A, *et al.* Association of fetal MTHFR C677T polymorphism with susceptibility to neural tube defects: A systematic review and update meta-analysis. *Fetal Ped Pathol* [Internet]. 2022 Apr; [citado 23 ene 2025];41(2):225-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/15513815.2020.1775734>
39. Zhang R, Huo C, Wang X, Dang B, Mu Y, Wang Y. Two common MTHFR gene polymorphisms (C677T and A1298C) and fetal congenital heart disease risk: An updated meta-analysis with trial sequential analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2018;45:2483-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000488267>

Recibido: 8/02/2025

Aprobado: 28/02/2025

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses entre ellos ni en relación con la investigación presentada.

Contribuciones de los autores

- Conceptualización: Noel Taboada Lugo, Manuela Herrera Martínez.
- Curación de datos: Noel Taboada Lugo
- Análisis formal: Noel Taboada Lugo, Manuela Herrera Martínez.
- Investigación: Noel Taboada Lugo
- Metodología: Noel Taboada Lugo, Manuela Herrera Martínez.
- Administración del proyecto: Noel Taboada Lugo
- Recursos: Noel Taboada Lugo
- Supervisión: Manuela Herrera Martínez.
- Validación: Noel Taboada Lugo
- Visualización: Noel Taboada Lugo
- Redacción-borrador original: Noel Taboada Lugo
- Redacción-revisión y edición: Manuela Herrera Martínez

Financiamientos

No fue recibido financiamiento para la realización de la investigación.

Cómo citar este artículo

Taboada Lugo N, Herrera Martínez M. Factores de riesgos genéticos y ambientales en madres con descendencia afectada por defectos congénitos folato-sensibles. *An Acad Cienc Cuba* [Internet] 2025 [citado en día, mes y año];15(1):e2919. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/2919>

El artículo se difunde en acceso abierto según los términos de una licencia Creative Commons de Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), que le atribuye la libertad de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), indicar los cambios que haya realizado y no usar el material con fines comerciales (no comercial).

© Los autores, 2025.

