Revista Habanera de Ciencias Médicas
Al servicio de la ciencia
AÑO 2025
Vol. 24. PUBLICACIÓN CONTINUA
ISSN 1729-519X
ecimed

CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS

ARTÍCULO ORIGINAL

Influencia del polimorfismo rs1801133 y concentraciones de homocisteína en la susceptibilidad a defectos congénitos folato-sensibles

Influence of rs1801133 polymorphism and homocysteine concentrations on susceptibility to folate-sensitive birth defects

Noel Taboada Lugo[1*], Manuela Herrera Martínez[2], Raúl Pablo Ferreira Capote[3], Alina Concepción Álvarez[3], Elizabeth Machín Parapar[4], Teresa Collazo Mesa[3]

[1]Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.
[2]Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.
[3]Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.
[4]Hospital Ginecobstétrico Universitario "Mariana Grajales". Villa Clara, Cuba.

***Autor para la correspondencia: noeltl@infomed.sld.cu**

Cómo citar este artículo
Taboada Lugo N, Herrera Martínez M, Ferreira Capote RP, Concepción Álvarez A, Machín Parapar E, Collazo Mesa T: Influencia del polimorfismo rs 1801133 y concentraciones de homocisteína en la susceptibilidad a defectos congénitos folato-sensibles. Rev haban cienc méd [Internet]. 2025 [citado]; 24. Disponible en: http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/5963

Recibido: 28 de enero de 2025
Aprobado: 16 de junio de 2025

RESUMEN

Introducción: Existen múltiples variantes polimórficas del gen Metilentetrahidrofolato reductasa asociados a los defectos congénitos folato-sensibles, el polimorfismo rs1801133 es la causa genética más frecuente de hiperhomocisteinemia.

Objetivo: Relacionar las concentraciones maternas de homocisteína y los diferentes genotipos del polimorfismo rs1801133, con el riesgo de presentar defectos congénitos folato-sensibles en su descendencia.

Material y Métodos:Se realizó un estudio analítico de casos y controles en Villa Clara, se incluyeron 83 madres de casos con defectos congénitos folato-sensibles que habían tenido su descendencia entre 2013 y 2018 e igual cantidad de controles, a las que se les determinaron los niveles de homocisteína total y la genotificación del polimorfismo rs1801131.

Resultados: La distribución de las concentraciones de homocisteína entre las madres de los casos y controles no resultó homogénea (10,56 µmol/L y 5,34 µmol/L, p=0,000). En las madres con genotipo CC la mediana fue 5,28 µmol/L, cifra que resultó dos y tres veces mayor en aquellas con genotipos heterocigóticos CT y homocigóticas TT, (11,26 µmol/L y 18,40 µmol/L), respectivamente. Se constataron niveles de riesgo en tres de las 14 madres con genotipo TT (21,43 %) y en una heterocigota, mientras que 64,29 % (9/14) con genotipo homocigótico TT presentaron hiperhomocisteinemia y no se observó ningún caso entre las madres con genotipo CC.

Conclusiones: La hiperhocisteinemia constituye un factor de riesgo para los defectos congénitos folato-sensibles. Las madres con genotipo TT presentan niveles más elevados de homocisteína, que, junto a la deficiencia de ácido fólico, son factores relacionados con un incremento de la susceptibilidad para diferentes defectos congénitos folato-sensibles en su descendencia.

Palabras Claves:
Defectos congénitos, deficiencia de ácido fólico; polimorfismo genético, hipermocisteinemia.

ABSTRACT

Introduction: Multiple polymorphic variants of the Methylenetetrahydrofolate reductase gene associated with folate-sensitive birth defects have been described; the rs1801133 polymorphism is considered as the most frequent genetic cause of hyperhomocysteinemia.

Objective: To relate maternal plasma homocysteine concentrations and the different genotypes of the rs1801133 polymorphism with the risk to have folate-sensitive birth defects in their offspring.

Material and Methods: An analytical case-control study was conducted in Villa Clara, including 83 mothers with offspring with folate-sensitive birth defects between 2013 and 2018 and an equal number of controls who underwent genotyping of the rs1801131 polymorphism and determination of total homocysteine levels.

Results: The distribution of homocysteine concentrations between case and control mothers was not homogeneous (10.56 µmol/L and 5.34 µmol/L, p=0.000). In mothers with CC genotype the median was 5.28 µmol/L, a figure that was two and three times higher in those with heterozygous genotypes (CT) and homozygous for the minor allele (TT), 11.26 µmol/L and 18.40 µmol/L, respectively. Risk levels were found in three of the 14 mothers with TT genotype (21,43%) and in one heterozygote mother, while 64,29% (9/14) with homozygous TT genotype presented hyperhomocysteinemia and no case was observed among mothers with CC genotype

Conclusions: Hyperhocysteinemia is a risk factor for folate-sensitive congenital defects. Mothers with TT genotype present higher levels of homocysteine, which, together with folic acid deficiency, are factors related to an increased susceptibility to different folate-sensitive birth defects in their offspring.

Keywords:
Congenital abnormalities, folic acid deficiency, polymorphism, genetic, hyperhomocysteinemia.

Este es un artículo de Acceso Abierto distribuído según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 que permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea deidamente citada la fuente primaria de publicación.

INTRODUCCIÓN

Los defectos congénitos (DC) son alteraciones morfológicas, bioquímicas o funcionales de origen prenatal, que originan una alta mortalidad y variedad de complicaciones. Los recién nacidos con DC, comparados con aquellos que no los tienen, son más propensos a hospitalizaciones, así como a alteraciones neurológicas y psicológicas.[1,2]

Aunque los DC mayores como grupo, son relativamente frecuentes, estos incluyen una variedad de procesos morfológicos que son etiológicamente distintos y con frecuencias diferentes. Por ello, resulta oportuna su agrupación etiopatogénica siempre que sea posible, por ejemplo, los DC sensibles a la deficiencia materna de ácido fólico; entendiéndose como tal aquellos DC en los que se ha comprobado una disminución de su frecuencia, luego de la suplementación materna preconcepcional o fortificación de alimentos con ácido fólico.[3]

Entre los DC folato-sensibles se describen los defectos del tubo neural (DTN), las cardiopatías congénitas conotroncales (CCCT), las hendiduras labiopalatinas (HLP), la gastrosquisis (GS), los reductivos de extremidades, algunos del tracto urinario, así como el Síndrome Down (SD) por trisomía libre o total del cromosoma 21.[3]

El folato es un nutriente esencial, debido a que los mamíferos carecen de actividad fisiológica para sintetizarlo, es necesario obtenerlo de la dieta o consumir su forma sintética: el ácido fólico.[4]

El ácido fólico es el determinante dietético más importante de la homocisteína, que sirve como un intermediario crítico en las reacciones de metilación. Se crea a partir de metionina y se convierte de nuevo en metionina o se transforma en cisteína. Este proceso es ayudado por varias enzimas y tres vitaminas: ácido fólico, piridoxina y cobalamina.

Este aminoácido sulfurado, derivado demetilado de la metionina, después de su conversión en S-adenosilmetionina constituye el donante más importante de grupos metilos en el organismo, cuya reacción de remetilación está estrechamente relacionada con el gen metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Se han descrito diversos polimorfismos del gen MTHFR asociados a los DC folato-sensibles; el más estudiado es el rs1801133 (OMIM: 607093.0003), considerado como la causa genética más frecuente de hiperhomocisteinemia moderada.[5,6]

El **objetivo** de la presente investigación es determinar si las concentraciones maternas de homocisteína total constituyen un factor de riesgo biológico en la aparición de DC folato-sensibles y relacionar los niveles plasmáticos de homocisteína total elevados con el genotipo de riesgo TT resultante de la genotipificación del polimorfismo rs1801133 del gen MTHFR en madres con descendencia afectada por cinco tipos de DC folato-sensibles. El interés de investigar la relación entre las dos variables analíticas, es la posibilidad de utilizar la dosificación de homocisteina total, más factible de realizar, para establecer riesgo genético de descendencia afectada, en lugar de la genotipificación del polimorfismo, no siempre factible en este contexto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico de casos y controles poblacionales en la provincia de Villa Clara en el período entre 2016 y 2020 donde se estudiaron mujeres que habían tenido su descendencia entre 2013-2018.

Universo: 267 madres con descendencia afectada con alguno de los cinco tipos de DC folato-sensibles entre 2013 y 2018.

Población: 212 madres de casos con alguno de los cinco tipos de DC folato-sensibles que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

Madres con descendencia afectada con alguno de los cinco tipos de DC folato-sensibles (defectos del tubo neural, cardiopatías congénitas conotroncales, hendiduras labiopalatinas, gastrosquisis, y Síndrome Down por trisomía libre del cromosoma 21), ya fuera nacido vivo, mortinato o interrupción de la gestación por esta causa, o bien una combinación no sindrómica de alguno de los anteriores, ocurrido entre 2013 y 2018 cuyas madres residieran en alguno de los municipios de Villa Clara al realizar la investigación entre 2016 y 2020 y dieran su consentimiento para participar.

Fueron considerados como criterios de exclusión: madres con antecedentes de haber recibido transfusiones sanguíneas en un período menor a seis meses y aquellas con antecedentes patológicos personales de enfermedad arterial coronaria, cáncer, trombofilia o insuficiencia renal.

Se conformó un grupo control con las madres de recién nacidos vivos sin ningún tipo de DC nacidos en alguno de los hospitales de Villa Clara, seleccionados en el momento que se iba haciendo el diagnóstico del caso, provenientes de las mismas áreas de salud que aquellos, con el menor tiempo posible de diferencia con la fecha de diagnóstico de los casos. Fueron tomados en una relación 1:1 hasta completar la misma cantidad de madres de los casos.

A todas las madres, previo consentimiento, se les tomó una muestra biológica para la determinación de los niveles plasmáticos de homocisteína y para la extracción de ADN linfocitario.

Muestra: 83 madres de casos e igual cantidad de controles.

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

Constituyó una limitante del estudio que las determinaciones de homocisteína y el estudio molecular no se pudieron realizar a la totalidad de la población de estudio y, además, la cantidad estuvo limitada por la que podía realizar 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 esta 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 estudio entre el total de muestras de toda la población; hasta completar una cuota definida, que se distribuyó equitativamente entre los grupos establecidos; pero no identificados por quién las procesó.

Se señala la **limitación** que podría implicar que el tiempo transcurrido entre el nacimiento del producto de la gestación afectado por un DC folato sensible y la toma de la muestra de sangre a la mujer, no fue el mismo para todos los casos incluidos en el estudio, lo cual no tiene interés en la genotipificación del polimorfismo; pero pudiera tener influencia en el análisis de la determinación de los niveles de homocisteina total.

La determinación de los niveles plasmáticos de homocisteína total se realizó mediante la técnica de cromatografía líquida de alta resolución. Se consideraron las siguientes variables:

Niveles normales: 3,82-17,19 µmol/L.

Niveles de riesgo: concentraciones entre 15,00 µmol/L y 17,19 µmol/L[5] e hiperhomocisteinemia: concentraciones sanguíneas mayores o iguales a 17,19 µmol/L.[7]

La extracción de ADN leucocitario se realizó de manera automatizada mediante el equipo QIA Symphony SP y el polimorfismo rs1801133 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 tres genotipos: homocigótico CC o TT y heterocigótico CT.[6]

Para el análisis de los resultados de la determinación 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 los valores entre los casos y controles para cada grupo de DC folato-sensibles.

Se empleó la dócima de hipótesis de independencia u homogeneidad, a través de la estimación del 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) a 95 %. Para todos los estudios se empleó un nivel de significación α=0,05 para diferencias significativas y α= 0,001 para diferencias altamente significativas.

La investigación cumplió con los principios de la Declaración de Helsinki y la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos humanos.[8]

RESULTADOS

La distribución de las concentraciones de homocisteína entre las madres de los casos y las de los controles no resultó homogénea, con una concentración mediana de 10,56 µmol/L en los casos respecto a 5,34 µmol/L, en los controles. (Tabla 1).

Tabla 1. Concentraciones plasmáticas de homocisteína en las madres de los casos y de los controles

	Madres de los casos		Madres de los controles		U de Mann Whitney
	Mediana	95% IC	Mediana	95% IC	p
Niveles de Hcis	10,56	9,26 – 12,58	5,34	5,34 – 7,44	0,000

Hcis: Homocisteína IC: Intervalo de Confianza.

En la Tabla 2, se muestra el análisis de la hiperhocisteinemia como factor de riesgo. Las madres con hiperhomocisteinemia tuvieron aproximadamente un riesgo 11 veces mayor de presentar algún tipo de DC folato-sensible (OR: 10,76; IC: 1,31- 88,47; p: 0,016). En el análisis para los DC específicos, se puede observar que la hiperhomocisteinemia constituyó un factor de riesgo para las HLP (OR: 19,60) y para los DTN (OR: 12,25).

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

Tabla 2. Hiperhomocisteinemia materna como factor de riesgo para los defectos

Tipo de DC	Hiperhomocisteinemia				TE Fisher	OR	
	Casos		Controles				
	No.	%	No.	%	p	Valor	IC al 95%
CCCT	3	5,17	1	0,94	0,154		
DTN	3	6,52			0,036	12,25	1,17- 128,4
HLP	2	5,88			0,037	19,60	1,50- 256,3
GS	0	0,00					
SD	1	2,27			0,284		
Total de DC	9	4,25			0,016	10,76	1,31- 88,47

***Cardiopatías congénitas conotroncales, DTN: Defectos del tubo neural, HLP: Hendidura* labiopalatina, GS: Gastrosquisis, SD: Síndrome Down. DC: Defectos congénitos, IC: Intervalo de Confianza**

Al relacionar los diferentes genotipos maternos resultantes del polimorfismo rs1801133 con las concentraciones de riesgo de la homocisteína y la hiperhomocisteinemia, con independencia de la condición de ser caso o control, se observó que en ambas variables las frecuencias fueron superiores en el genotipo TT, se constataron diferencias altamente significativas entre los niveles de riesgo de homocisteína e hiperhomocisteinemia entre los diferentes genotipos. (Tabla 3).

Tabla 3. Relación entre los genotipos de la variante polimórfica rs1801133 y valores de homocisteína en el conjunto de madres de casos y controles

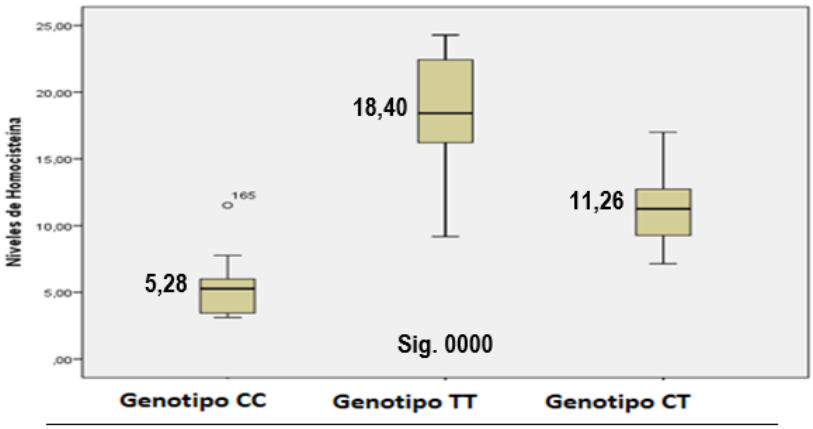
Variables	Genotipo TT (n= 14)		Genotipo CC (n= 38)		Genotipo CT (n= 31)		X2 (Prueba Kruskal Wallis)	
	N	%	N	%	N	%	Valor	p
Valores normales	2	14,29	38	100,0	29	93,55		
Umbral de riesgo para Hcis	3	21,43	0	0,00	1	3,23	17,78	0,001
Hiperhomocisteinemia	9	64,29	0	0,00	1	3,23	43,53	0,000

Hcis: Homocisteína

Se constataron niveles de riesgo de Hcis en tres madres con genotipo TT (21,43 %) y en una madre heterocigota (3,23 %). El 64,29 % (9/14) de las madres con genotipo homocigótico TT presentaron hiperhomocisteinemia, mientras que no se observó ningún caso con hiperhomocisteinemia entre las madres con genotipo homocigótico CC y un solo caso entre aquellas con heterocigótico CT, diferencias que resultaron altamente significativas.

Las concentraciones de homocisteína más elevadas se constataron en las mujeres con el genotipo homocigótico TT (18,40 µmol/L), seguido de aquellas con genotipo heterocigótico con la presencia del alelo de riesgo T (11,26 µmol/L, mientras que aquellas homocigotas para el alelo salvaje C tuvieron niveles de homocisteína 3,5 veces más bajos (5,28 µmol/L), diferencias que resultaron altamente significativas. (Figura)

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0



Genotipos	Valores de la determinación de Hcis		X2 de Kruskall Wallis	
	Mediana	95 % IC	Valor	p
CC	5,28	4,46-5,66	63,68	0,000
CT	11,26	10,10-11,71		
TT	18,40	15,92-21,13		

Figura: Concentraciones maternas de homocisteína según genotipo del polimorfismo rs1801133

DISCUSIÓN

En la presente investigación se constataron diferencias en las concentraciones de homocisteína entre las madres de los casos y los controles. En todas se trató de una hiperhomocisteinemia ligera, pues en ninguna se sobrepasó los valores de 30 µmol/L.[7,9]

La deficiencia de ácido fólico disminuye la habilidad de remetilar la homocisteína, debido a una inadecuada concentración de 5-metil-tetrahidrofolato, lo que conlleva a una hiperhomocisteinemia, que también puede ser provocada por deficiencia de cobalamina, dado que la vitamina B12 es un cofactor esencial en el ciclo de remetilación que convierte la homocisteína en metionina; o por deficiencia de otras vitaminas, como la B6 y la B2. [5,10,11]

Vidmar[11] plantea que la deficiencia de ácido fólico produce un arresto de las células en la fase S del ciclo celular, lo que limita los procesos de división y proliferación celular que resultan vitales durante el proceso de organogénesis.

Los niveles elevados de homocisteína son un sensible indicador del estatus de ácido fólico, niveles mayores de 15 µmol/L se correlacionan fuertemente con los niveles séricos de ácido fólico inferiores a los niveles fisiológicos normales (niveles séricos de ácido fólico por debajo de 10 µmol/L).[9,12]

Las concentraciones de homocisteín En la presente investigación se constataron diferencias en las concentraciones de homocisteína entre las madres de los casos y los controles. En todas se trató de una hiperhomocisteinemia ligera, pues en ninguna se sobrepasó los valores de 30 µmol/L.[7,9]

La deficiencia de ácido fólico disminuye la habilidad de remetilar la homocisteína, debido a una inadecuada concentración de 5-metil-tetrahidrofolato, lo que conlleva a una hiperhomocisteinemia, que también puede ser provocada por deficiencia de cobalamina, dado que la vitamina B12 es un cofactor esencial en el ciclo de remetilación que convierte la homocisteína en metionina; o por deficiencia de otras vitaminas, como la B6 y la B2. [5,10,11]

Vidmar[11] plantea que la deficiencia de ácido fólico produce un arresto de las células en la fase S del ciclo celular, lo que limita los procesos de división y proliferación celular que resultan vitales durante el proceso de organogénesis.

Los niveles elevados de homocisteína son un sensible indicador del estatus de ácido fólico, niveles mayores de 15 µmol/L se correlacionan fuertemente con los niveles séricos de ácido fólico inferiores a los niveles fisiológicos normales (niveles séricos de ácido fólico por debajo de 10 µmol/L).[9,12]

Las concentraciones de homocisteína identificadas en el presente estudio son inferiores a las descritas en mujeres indias, en las que se constataron concentraciones medias más elevadas tanto en las madres de los casos como en las del grupo control, (15,71 ± 8,35 µmol/L y 12,87 ± 5,95 µmol/L, respectivamente.[13] Lo que en la opinión del autor pudiera estar relacionado con las diferencias de los patrones alimentarios y de las frecuencias génicas del polimorfismo de simple nucleótido de genes relacionados con el metabolismo del ácido fólico, entre ambas poblaciones.

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 µmol/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.[7]

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

En el presente estudio la hiperhomocisteinemia materna se asoció con la presencia de DC folato-sensibles en general y además para los defectos del tubo neural y las hendiduras labiopalatinas en la descendencia, resultado que coincide con el de otros investigadores.[13,14,15,16]

Los cambios en la expresión génica inducida por la homocisteína están relacionados con los mecanismos epigenéticos más conocidos: metilación del ADN y modificación de las histonas, incluyendo la acetilación y la metilación.[17,18]

Se describen más de 100 posibles modificaciones de las histonas, recientemente investigadores chinos identificaron un nuevo mecanismo de modificación de las histonas, la homocisteinilación. Cuando existe una hiperhomocisteinemia se incrementa este proceso a nivel de la lisina 79 de la histona 3 (H3K79Hcy), estos científicos demostraron que en las células de la cresta neural esta modificación provoca la disminución en la expresión de varios genes relacionados con el cierre del tubo neural, lo que origina DTN.[19]

Uno de los mecanismos que se plantean provocan la aparición de los DTN ante la deficiencia materna de ácido fólico es la ubiquitinación de los genes relacionados con el cierre del tubo neural lo que afecta su expresión.[17] Otro mecanismo que se invoca, de acuerdo con experimentos realizados en modelos animales, es que la hiperhomocisteinemia puede provocar que las células de la cresta neural inicien el proceso apoptótico y resulten en un DC.[20]

Algunos investigadores plantean que el riesgo de tener un hijo con HLP aumenta cuando se utilizan inhibidores de la enzima MTHFR, debido a que se produce una hiperhomocisteinemia. El efecto del uso del ácido fólico en el riesgo de desarrollar labio leporino con/sin paladar hendido en la descendencia se ha documentado con valores hasta de 13 % mayor de ácido fólico en las madres que no tienen hijos con HLP en comparación a las madres que sí poseen hijos con estos DC.[14,21]

El gen MTHFR codifica la enzima que interviene en la conversión de homocisteína a metionina. Variantes polimórficas, como rs1801133 provocan una disminución de 50% de la actividad enzimática que se manifiesta como un trastorno metabólico: la hiperhomocisteinemia, que entre otras alteraciones se describen efectos teratogénicos embrionarios, los que pueden prevenirse mediante el incremento de la ingesta de un micronutriente esencial: el ácido fólico.[22]

El genotipo homocigótico TT observado con mayor frecuencia en mujeres con niveles de riesgo de homocisteína e Hiperhomocisteinemia, se explica porque esta variante polimórfica se ha asociado con una disminución de la actividad enzimática de la MTHFR y un incremento de los niveles de homocisteína.[6,11,23]

Shi y otros investigadores chinos[5] encontraron que el polimorfismo materno rs1801133 se asoció significativamente con los niveles elevados de homocisteína, especialmente el genotipo homocigoto para el alelo de riesgo T, sin diferencias significativas entre el grupo de mujeres con suplementación de ácido fólico o multivitaminas y las que no lo consumían.

Al comparar con el genotipo CC, el genotipo TT solo exhibe entre 10 % a 30 % de actividad enzimática, mientras que el genotipo heterocigoto CT tiene alrededor de 60 % de función enzimática.[24]

Estos resultados son coherentes con los de un meta-análisis que evaluó la asociación entre esta variante polimórfica y las concentraciones de ácido fólico, se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de ácido fólico entre los diferentes genotipos (CC>CT>TT).(25)

Resulta biológicamente plausible considerar que la insuficiente concentración de 5-MTHFR enlentece la remetilación de homocisteína a metionina e incrementa las concentraciones intracelulares de homocisteína y sus niveles sanguíneos.

A pesar que los autores reconocen en la sección de metodología del artículo, las **limitaciones** de la investigación relacionadas con la cantidad de casos del total del universo que pudieron incluirse en el estudio y el tiempo transcurrido entre el nacimiento del producto de la gestación afectado por un DC folato sensible y la toma de la muestra de sangre a la mujer, específicamente en los casos que nacieron en los tres primeros años (2013-2015), lo que pudiera influir el análisis de los niveles de homocisteina total, consideran de interés los resultados encontrados, por su valor teórico y como sustento para otros análisis que permitan corroborar la posibilidad de utilización de la dosificación de homocisteina total en nuestro contexto en la definición de riesgo preconcepcional de descendencia afectada por DC folato sensibles en mujeres con riesgo genético incrementado.

CONCLUSIONES

La hiperhocisteinemia constituye un factor de riesgo para el conjunto de DC folato-sensibles y para las HLP y los DTN en particular. Las madres con genotipo TT presentan niveles más elevados de homocisteína, que, junto a la deficiencia de ácido fólico, son factores relacionados con un incremento de la susceptibilidad para diferentes defectos congénitos folato-sensibles.

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Mai C, Isenburg J, Canfield M, Meyer R, Correa A, Alverson C, et al. National population-based estimates for major birth defects, 2010-2014. Birth Defects Res [Internet]. 2020 [Citado 23/01/2025];111(18):1420–35. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31580536/

2- World Health Organization. Congenital disorders [Internet]. Ginebra: WHO; 2023 [Citado 23/01/2025]. Disponible en: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects

3- Taboada N. Implication of molecular and cellular mechanisms in congenital defects sensitive to folate deficiency. EC Gynaecol [Internet]. 2021 [Citado 23/01/2025];10(6):57–68. Disponible en: https://ecronicon.net/assets/ecgy/pdf/ECGY-10-00621.pdf

4- Murphy M, Westmark C. Folic acid fortification and neural tube defect risk: analysis of the food fortification initiative dataset. Nutrients [Internet]. 2020 [Citado 23/01/2025];12(1):247. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/338692350_Folic_Acid_Fortification_and_Neural_Tube_Defect_Risk_Analysis_of_the_Food_Fortification_Initiative_Dataset

5- Shi H, Yang S, Lin N, Huang P, Yu R, Chen M, et al. Study on maternal SNPs of MTHFR gene and Hcy level related to congenital heart diseases. Pediatr Cardiol [Internet]. 2021 [Citado 23/01/2025];42(1):42–6. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s00246-020-02449-1

6- Taboada N, Herrera M, Ferreira RP, Almaguer LE, Collazo T. Polimorfismo C677T del gen metilenetetrahodrofolato reductasa en madres con descendencia afectada por defectos congénitos folato-sensibles. Rev Cubana Inv Bioméd [Internet]. 2024 [Citado 23/01/2025];43. Disponible en: https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/2771

7- 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 23/01/2025];44(4):191–5. Disponible en: https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/labmed-2019-0195/html

8- 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 23/01/2025];17(4):548–52. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32001865/

9- Wang L, Wu X, Peng Y, Yang Q, Chen X, Zhu Y, et al. Quantitative analysis of homocysteine in liquid by terahertz spectroscopy. Biomed Opt Express [Internet]. 2020 [Citado 23/01/2025];11(5):2570–7. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32499944/

10- Smith A, Refsum H. Homocysteine – from disease biomarker to disease prevention. J Intern Med [Internet]. 2021 [Citado 23/01/2025];290:826–54. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33660358/

11- Vidmar G, Šmid A, Kuželiˇ NK, Trontelj J, Gersak K. Folate insufficiency due to MTHFR deficiency is bypassed by 5-Methyltetrahydrofolate. J Clin Med [Internet]. 2020 [Citado 23/01/2025];9:2836–54. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887268/

12- Guo Y, Luo R, Corsi DJ, White RR, Smith G, Rodger M, et al. Folic acid supplementation in early pregnancy, homocysteine concentration, and risk of gestational diabetes mellitus. J Obstet Gynaecol Can [Internet]. 2022 [Citado 23/01/2025];44(2):196-199. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35181010/

13- Deb R, Arora I, Samtani R, Garg G, Saksena D, Sharma N, et al. Folic acid, dietary habits, and homocysteine levels in relation to neural tube defects: A case–control study in North India. Birth Defects Res [Internet]. 2018 [Citado 23/01/2025]; 110(14):1148–52. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30114345/

14- Pisek A, McKinney CM, Muktabhant B, Pitiphat W. Maternal micronutrient biomarkers and risk of non-syndromic cleft lip/palate: A case-control study. Oral Dis [Internet]. 2024 [Citado 23/01/2025];22. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39039700/

15- Wahbeh F, Manyama M. The role of Vitamin B12 and genetic risk factors in the etiology of neural tube defects: A systematic review. Int J Dev Neurosci [Internet]. 2021 [Citado 23/01/2025];81(5):386-406. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33851436/

16- Kucha W, Seifu D, Tirsit A, Yigeremu M, Abebe M, Hailu D, et al. Folate, Vitamin B12, and Homocysteine levels in women with neural tube defect-affected pregnancy in Addis Ababa, Ethiopia. Front Nutr [Internet]. 2022 [Citado 23/01/2025]; 9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35464038/

17- Taboada N. 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 23/01/2025]; 13(3):439–54. Disponible en: http://scielo.sld.cu/pdf/amdc/v13n3/2709-7927-amdc-13-03-439.pdf

18- Smith ZD, Hetzel S, Meissner A. DNA methylation in mammalian development and disease. Nat Rev Genet [Internet]. 2025 [Citado 23/01/2025]; (1):7-30. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39134824/

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

19- Bai B, Wan C, Xiao Z. High homocysteine-thiolactone leads to reduced MENIN protein expression and an impaired DNA damage response: Implications for neural tube defects. Mol Neurobiol [Internet]. 2024 [Citado 23/01/2025]; 61: 7369–7383. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-024-04033-7

20- Bouron A, Fauvarque MO. Genome-wide analysis of genes encoding core components of the ubiquitin system during cerebral cortex development. Mol Br [Internet]. 2022 [Citado 23/01/2025]; 15(72). Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1186/s13041-022-00958-z

21- Bufalino A, Ribeiro Paranaíba LM, Nascimento de Aquino S, Martelli-Júnior H, Oliveira Swerts MS, Coletta RD. Maternal polymorphisms in folic acid metabolic genes are associated with nonsyndromic cleft lip and/or palate in the Brazilian population. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol [Internet]. 2010 [Citado 23/01/2025];88(11):980-6. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20890936/

22- Kos BJP, Leemaqz SY, McCormack CD, Andraweera PH, Furness DL, Roberts CT, et al. The association of parental methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms (MTHFR 677C > T and 1298A > C) and fetal loss: a case-control study in South Australia. J Matern Fetal Neonatal Med [Internet]. 2020 [Citado 23/01/2025];33(5):752-757. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30001659/

23- Taboada N, Herrera M, Ferreira RP, Almaguer LE, Collazo T, Gómez M. Association between maternal C677T (Rs1801133) polymorphism and neural tube defects in Villa Clara, Cuba: A population-based study. EC Gynaecol [Internet]. 2023 [Citado 23/01/2025];12(2). Disponible en: https://ecronicon.net/ecgy/association-between-maternal-c677t-rs180113-polymorphism-and-neural-tube-defects-in-Villa-Clara-Cuba-a-population-based.study.

24- Dai C, Fei Y, Li J, Shi Y, Yang X. A novel review of Homocysteine and pregnancy complications. Biomed Res Int [Internet]. 2021 [Citado 23/01/2025];1: 397–411. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34036101/

25- Lee KS, Choi YJ, Cho J, Lee H, Lee H, Park SJ. Environmental and genetic risk factors of congenital anomalies: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. J Korean Med Sci [Internet]. 2021 [Citado 23/01/2025]; 36(28). Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34282604/

Financiamiento:

Los autores gestionaron a través de proyectos de investigación financiados la realización de la investigación; los mismos estaban contratados en instituciones del sistema nacional de salud de Cuba (MINSAP), en la UNIB perteneciente a la UCM VC, en la Red de Genética Nacional, y con la importante colaboración del CNGM de Cuba.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Noel Taboada Lugo: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, metodología, administración del proyecto, recursos, visualización, redacción del borrador original, Redacción, revisión y edición.

Manuela Herrera Martínez: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, recursos, redacción, revisión y edición.

Raúl Pablo Ferreira Capote: Análisis formal, investigación, recursos, redacción, revisión y edición.

Alina Concepción Álvarez: Análisis formal, investigación, recursos, redacción, revisión y edición.

Elizabeth Machín Parapar: Análisis formal, investigación, recursos, redacción, revisión y edición.

Teresa Collazo Mesa: Análisis formal, investigación, recursos, redacción, revisión y edición

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0