



Cuarto Congreso de  
Ciencias Básicas Biomédicas en Granma.  
Manzanillo.



## **HOMOCIGOSIDAD MATERNA DEL POLIMORFISMO RS1801133 E HIPERHOMOCISTEINEMIA COMO FACTORES DE RIESGO PARA DEFECTOS CONGÉNITOS FOLATO-SENSIBLES**

**Autores:** Noel Taboada Lugo<sup>1</sup>, Manuela Herrera Martínez<sup>2</sup>, Alina Concepción Álvarez<sup>3</sup>, Elizabeth Machín Parapar<sup>4</sup>, Teresa Collazo Mesa<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Especialista de I y II Grado en Genética Clínica. Doctor en Ciencias Médicas, Profesor Titular e Investigador Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara, Cuba. Telef 53124641. Correo: [noeltl@infomed.sld.cu](mailto:noeltl@infomed.sld.cu)

<sup>2</sup>Especialista de I y II Grado en Genética Clínica Doctora en Ciencias Médicas, Profesora e Investigadora Titular e Investigador Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba.

<sup>3</sup>Licenciada en Bioquímica. Máster en Ciencias. Profesora e Investigadora Auxiliar. Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba.

<sup>4</sup> Especialista en Laboratorio Clínico. Máster en Ciencias. Máster en Ciencias. Hospital Gineco Obstétrico Mariana Grajales, Villa Clara, Cuba.

<sup>5</sup> Licenciada en Bioquímica. Doctora en Ciencias de la salud. Profesora e Investigadora Titular. Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba.

## **RESUMEN**

**Introducción:** El polimorfismo rs1801133 es la causa genética más frecuente de hiperhomocisteinemia. **Objetivo:** Relacionar el estado de homocigosidad materna del polimorfismo rs1801133 y la hiperhomocisteinemia 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:** El 64,29 % (9/14) de las madres con genotipo homocigótico TT presentaron hiperhomocisteinemia, esta condición se observó en solo un caso heterocigótico y no se observó ningún caso entre las madres con genotipo CC. **Conclusiones:** La hiperhomocisteinemia constituye un factor de riesgo para el conjunto de DC folato-sensibles y para las hendiduras labio palatinas y los defectos del tubo neural en particular. Las madres con genotipo homocigótico 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.

## **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-adenosilmotionina 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. (5-7)

El objetivo de la presente investigación es relacionar la hiperhomocisteinemia materna con el genotipo homocigótico 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.

## **MATERIALES 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, gastosquisis, 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 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. (8)

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

Se utilizó un muestreo no puro, que, aunque tuvo carácter no probabilístico, se introdujeron elementos azarosos, dados porque la selección de las muestras 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.

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  $\mu\text{mol/L}$ . Niveles de riesgo: concentraciones entre 15,00  $\mu\text{mol/L}$  y 17,19  $\mu\text{mol/L}$ (5) e hiperhomocisteinemia: concentraciones sanguíneas mayores o iguales a 17,19  $\mu\text{mol/L}$ . (7,9)

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 décima 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  $\alpha=0,05$  para diferencias significativas y  $\alpha= 0,001$  para diferencias altamente significativas

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

En la Tabla 1, se muestra el análisis de la hiperhisteinemia 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)

La deficiencia de ácido fólico disminuye la habilidad de remetilar la homocisteína, debido a una inadecuada concentración de 5-metiltetrahidrofolato, 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)

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)

La hiperhomocisteinemia ligera y moderada (cuyos valores no sobrepasan los 100 µmol/L) se relacionan fundamentalmente con enfermedades o trastornos genéticos de origen multifactorial, como los DC folato-sensibles, mientras que las de tipo severo por encima de los 100 µmol/L, generalmente se observan en enfermedades genéticas de origen monogénico, como la deficiencia de cistationina  $\beta$  sintasa o trastornos del metabolismo intracelular de la cobalamina. (7)

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- 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)

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 homocigótico TT, se constataron diferencias altamente significativas entre los niveles de riesgo de homocisteína e hiperhomocisteinemia entre los diferentes genotipos. (Tabla 2).

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.

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. (19- 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.

## **CONCLUSIONES**

La hiperhocisteinemia constituye un factor de riesgo para el conjunto de DC folato-sensibles y para las hendiduras labio palatinas y los defectos del tubo neural en particular. Las madres con genotipo homocigótico 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.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 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 03/09/2025];111(18):1420-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31580536/>
- 2- World Health Organization. Congenital disorders [Internet]. Ginebra: WHO; 2023 [Citado 03/09/2025]. 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 03/09/2025];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 03/09/2025];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](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 03/09/2025];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 metilenetetrahidrofolato reductasa en madres con descendencia afectada por defectos congénitos folato-sensibles. Rev Cubana Inv Bioméd [Internet]. 2024 [Citado 03/09/2025];43. Disponible en: <https://revbiomedica.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 03/09/2025];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 revision. J Nep Heal Res Counc [Internet].

2020 [Citado 03/09/2025];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 03/09/2025];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 03/09/2025];290:826–54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33660358/>

11- Vidmar G, Šmid A, Kuželić NK, Trontelj J, Gersak K. Folate insufficiency due to MTHFR deficiency is bypassed by 5-Methyltetrahydrofolate. *J Clin Med* [Internet]. 2020 [Citado 03/09/2025];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 03/09/2025];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 03/09/2025]; 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 nonsyndromic cleft lip/palate: A case-control study. *Oral Dis* [Internet]. 2024 [Citado 03/09/2025];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 03/09/2025];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 03/09/2025]; 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 03/09/2025]; 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

03/09/2025]; (1):7-30. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39134824>

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 03/09/2025]; 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 03/09/2025]; 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 03/09/2025];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 03/09/2025];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 03/09/2025];12(2). Disponible en:  
<https://ecronicon.net/ecgy/association-betweenmaternal-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 03/09/2025];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 03/09/2025]; 36(28). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34282604/>

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.

Constituye una fortaleza del estudio el hecho de ser el primer estudio realizado en Cuba que relaciona la presencia de hiperhomocisteinemia materna con el genotipo de riesgo homocigótico del polimorfismo rs1801133 del gen MTHFR en madres con descendencia afectada por cinco tipos de defectos congénitos folato-sensibles.

Se señala como debilidad del estudio el hecho de 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 madre, 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 homocisteína total.

## Anexos

Tabla 1. Hiperhomocisteinemia como factor de riesgo para los defectos congénitos folato-sensibles

Tipo de DC	Hiperhomocisteinemia		TE Fisher		OR	Valor	CI al 95%
	Casos	Controles	N	%			
CCCT	3	5,17			0,154		
DTN	3	6,52			0,036	12,25	1,17- 128,4
HLP	2	5,88	1	0,94	0,037	19,60	1,50- 256,3
GS	0	0,00					
SD	1	2,27			0,284		
Conjunto de DC	9	4,25			0,016	10,76	1,31- 88,47

CCCT: cardiopatía congénita conotroncal, DTN: defectos del tubo neural, HLP: hendiduras labiopalatinas, GS: gastrosquisis, SD: síndrome Down. DC: defectos congénitos. Fuente: Base de datos de la investigación.

Tabla 2. 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		Genotipo CC		Genotipo CT		$\chi^2$	p
	n= 14	N %	n= 38	N %	n= 31	N %		
Valores normales	2	14,29	38	100,0	29	93,55		
Umbral de riesgo 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: Homocisteina Fuente: Base de datos de la investigación.