



Cuba Salud

IV Convención
Internacional de Salud
17-21 de octubre, 2022

Factores de riesgo genéticos y ambientales en madres con descendencia afectada por defectos congénitos folato-sensibles en Villa Clara, Cuba

Noel Taboada Lugo¹
Manuela Herrera Martínez²
Ana E. Algora Hernández³
Gisela Noche González⁴

¹ Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara, Cuba. noeltl@infomed.sld.cu

² Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba. manuelahm@infomed.sld.cu

³ Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara, Cuba. anaah@infomed.sld.cu

⁴ Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara, Cuba. giselang@infomed.sld.cu

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 en Villa Clara entre 2013-2018. **Métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles. A 106 madres de casos con defectos del tubo neural, cardiopatías conotónicas, 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 135 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 preconcepcional de defectos congénitos de elevada frecuencia en nuestro medio.

Palabras clave: Defectos congénitos, factores de riesgo, prevención primaria.

I. INTRODUCCIÓN

Los defectos congénitos son alteraciones morfológicas, bioquímicas o funcionales que originan una alta mortalidad y variedad de complicaciones. Los niños con defectos congénitos, 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 ocho millones de recién nacidos con algún tipo de defectos congénitos, lo que significa aproximadamente entre el 5% y 6% de los nacimientos. De acuerdo a datos aportados por la OMS, cada año 303 000 recién nacidos fallecen en el mundo en las primeras cuatro semanas de vida debido a defectos congénitos. Además, estos constituyen la segunda causa de muerte entre niños entre uno y cuatro años, la tercera entre los 5 -14 años y la sexta causa de muerte entre los adolescentes y jóvenes entre 15 y 24 años. De forma adicional, un incontable número de defectos congénitos conlleva a abortos y muertes fetales. (1) (2) (3) (4)

De acuerdo al Centro para el Control y prevención de enfermedades de los EUA, más de 5 500 recién nacidos fallecen cada año en ese país debido a defectos congénitos mayores. (4)

En el 2017 fallecieron en Cuba 465 niños menores de un año, 97 de estos por malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas, para una tasa de 0,8 por 1000 nacidos vivos y constituir la segunda causa de muerte en este grupo etario al igual que en el año 2018, en que, de 461 defunciones en niños menores de un año, 92 fueron por esta causa; para una tasa de 0,8 por 1000 nacidos vivos. (5) (6)

En la provincia de Villa Clara, las tasas de mortalidad infantil en los años 2017 y 2018 fueron de 4,6 y 3,5 por 1000 nacidos vivos respectivamente, mientras que las tasas por malformaciones congénitas se incrementaron en estos años de 0,5 a 0,8 por 1000 nacidos vivos. (7)

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. (8)

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

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. (8)

Se realizó una investigación para analizar los factores genéticos y ambientales en gestantes con descendencia afectada por defectos congénitos folato-sensibles en Villa Clara entre 2013-2018.

II. MÉTODO

A. Tipo de estudio: Observacional analítico de casos y controles poblacionales.

B. Objeto de investigación: Los defectos congénitos sensibles a la deficiencia materna de ácido fólico.

C. Campo de acción: Factores de riesgo genéticos y no genéticos asociados a estos defectos congénitos.

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

E. Definición de Universo y población de estudio:

Universo: 46 473 recién nacidos entre los años 2013 y 2018. De ellos 45 692 nacidos vivos, 425 nacidos muertos y 356 interrupciones electivas del embarazo registrados en el Centro Provincial de Genética y en los Departamentos de estadísticas del Hospital Gineco Obstétrico Universitario “Mariana Grajales” y de la Dirección Provincial de Salud de Villa Clara.

Población de estudio: 267 productos de gestaciones ocurridas entre los años 2013 y 2018. Del total de casos de estudio 108 nacidos vivos, 154 interrupciones electivas del embarazo y cinco mortinatos con alguno de los siguientes tipos de defectos congénitos folato-sensibles: 80 cardiopatías congénitas conotruncales, 59 Defectos del tubo neural, 36 Hendiduras labio-palatinas no sindrómicas, 31 Gastrosquisis y 61 Síndrome Down por trisomía libre, como aberración cromosómica sensible a esta deficiencia.

F. 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 no sindrómicas (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 no sindrómicas: Paladar hendido aislado, fisura labial con o sin paladar hendido.
- Asociaciones de diferentes defectos congénitos incluidos en las anteriores categorías.
- Residencia en alguno de los trece municipios de la provincia Villa Clara.
- Que dieron su consentimiento para ser incluidas en la investigación.
- Que fueran diagnosticados entre los años 2013 y 2018.

G. Criterios de inclusión para los controles:

- Producto de la concepción sin evidencias de DC en ninguno de los ultrasonidos realizados, o nacido vivo sin evidencias al nacer de ningún tipo de DC, entre los años 2016 y 2018.

H. Se consideraron los siguientes criterios de exclusión:

- Producto de la concepción con alguno de los defectos congénitos 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 seis meses.

I. 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 defecto congénito 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.

J. Metodología para la realización de los diferentes estudios

A las 106 madres de los casos y a las 106 madres de los controles se les aplicó un cuestionario heteroadministrado por el investigador principal. En el cuestionario, previamente validado mediante criterio de expertos, (10) se reflejaron datos demográficos y epidemiológicos, más un grupo de 54 variables consideradas factores e indicadores de riesgo. A todas las madres se les extrajo, previo consentimiento informado, 10 ml de sangre venosa, tras ayuno nocturno de más de seis horas, de ellos cinco 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 cinco oligoelementos, mediante la técnica de espectrofotometría de absorción atómica SP-9 Pye Unicam y la cuantificación de los niveles de homocisteína total mediante la técnica de Cromatografía líquida de alta resolución. (11)

Se realizó el genotipaje del polimorfismo C677T del gen MTHFR mediante la técnica de PCR-RFLP, siguiendo protocolos estandarizados. (9)

K. 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 defectos congénitos y para los cinco tipos de defectos congénitos estudiados.

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 calcularon las medidas de asociación Odds ratio y la V de Cramer, con el objetivo de demostrar magnitud de asociación.

En relación con los niveles de oligoelementos, se consideraron como factores de riesgo los valores bajos de todos los oligoelementos, excepto para el cobre que fueron los valores elevados y en el caso de la homocisteína, fueron considerados los niveles de riesgo (por encima de 15 µmol/l) y la hiperhomocisteinemia (por encima de 17,30 µmol/l). (11) 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 siete diferentes modelos: cuatro de codominancia, además de los modelos de dominancia, recesividad y aditivo. (12)

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.

III. RESULTADOS

En la ecuación del modelo de regresión logística se incluyeron 14 variables de riesgo asociadas significativamente con los defectos congénitos folato-sensibles. Los mayores riesgos se observaron para la avanzada edad materna [112,997 (12,249-1042,418)], el periodo intergenésico corto [6,953 (3,319 – 14,569)], los niveles de riesgo de homocisteína [6,586 (1,988- 21,812)], madres adolescentes [6,417 (2,506- 16,431)] y el sobrepeso u obesidad materna [5,271 (1,819 – 15,274)]. (Tabla 1).

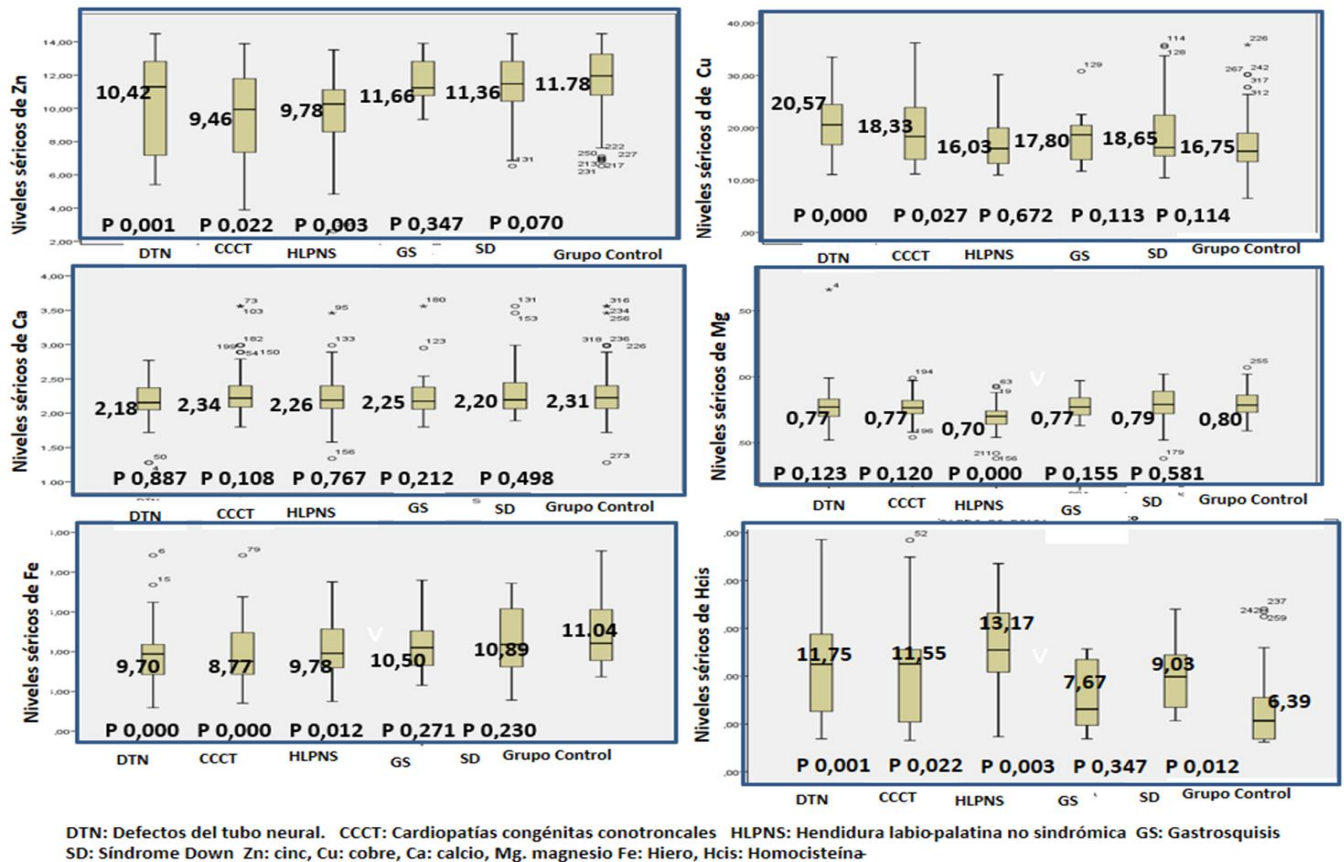
Tabla 1. Resultados del análisis multivariado para la identificación de factores de riesgo asociados a los defectos congénitos folato-sensibles. Villa Clara 2013 – 2018.

Paso 15	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
APP_Enf_Crónicas	1,449	,403	12,916	1	,000	4,260	1,933	9,390
Periodo_IG_Corto	1,939	,377	26,405	1	,000	6,953	3,319	14,569
Consumo_tabletas_anticonceptivas	1,474	,460	10,265	1	,001	4,365	1,772	10,752
Sobre_Peso_Obesa	1,662	,543	9,375	1	,002	5,271	1,819	15,274
Consumo_deficiente_Folatos	1,476	,383	14,876	1	,000	4,374	2,066	9,258
Avanzada_edad_materna	4,727	1,134	17,389	1	,000	112,997	12,249	1042,418
Madre_adolescente	1,859	,480	15,017	1	,000	6,417	2,506	16,431
No_consumo_ácido fólico	,981	,377	6,782	1	,009	2,668	1,275	5,583
Niveles_bajos_cinc	3,387	1,174	8,325	1	,004	1,416	,240	8,344
Niveles_elevados_cobre	1,218	,582	4,375	1	,036	1,107	,181	6,773
Deficiencia_múltiples_oligoelementos	2,177	,833	6,834	1	,009	2,200	,478	10,121
Niveles_riesgo_homocisteína	3,345	1,135	8,682	1	,003	6,586	1,988	21,812
Constante	-38,949	5,406	51,915	1	,000	,000		

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 conotruncuales (CCCT) y las hen-

diduras 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 2).

Figura 1. Concentraciones séricas de los cinco oligoelementos y la homocisteína según los diferentes grupos de defectos congénitos folato-sensibles. Villa Clara 2013 – 2018.



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). Los mayores riesgos genéticos se identificaron en los modelos de codominancia (TT vs CT) y el recesivo (TT vs CT + CC). (Tabla 3).

Tabla 2. Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo C677T del gen MTHFR en las madres de los casos y controles. Villa Clara 2013 – 2018.

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)	18 0
Con- troles	75 (0,43)	87 (0,50)	11 (0,06)	17 3	237 (0,68)	109 (0,32)	34 6
P	0,793	0,435	0,041		0,242	0,242	

Tabla 3. Modelos de asociación alélica en el conjunto de madres genotipadas. Villa Clara 2013 – 2018.

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)				

IV. CONCLUSIONES

- 1- 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.
- 2- 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.
- 3- 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

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.* 2020;111(18):1420–35.
2. OMS. Anomalías congénitas [Internet]. Mediacentre 370. 2020 [citado 2022 Jan 23]. p. 1–5. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/
3. Khorka M, Mitchell L, Wallingford J. An opportunity to address the genetic causes of birth defects. *Pediatr Res.* 2018;81(2):282–5.
4. Taiwo TE, Cao X, Cabrera RM, Lei Y, Finnell RH. Approaches to studying the genomic architecture of complex birth defects. *Prenat Diagn.* 2021;40(9):1047–55.
5. Hernández P, Ramirez L. Algunos aspectos clínicos, paraclínicos y epidemiológicos en recién nacidos con malformaciones congénitas. *Arch Médico Camagüey.* 2022;26:8711–21.
6. Anuario Estadístico de Salud [Internet]. Biblioteca Virtual de Salud. 2019 [cited 2022 Jan 23]. p. 47 ed. Available from: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
7. Noa M. Informes de Balance Anual Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara. Santa Clara; 2019.
8. 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.* 2019;13(3):439–54.
9. Vidmar G, Šmid A, Kuželić NK, Trontelj J, Gersak K. Folate insufficiency due to MTHFR deficiency is bypassed by 5-Methyltetrahydrofolate. *Jounal Clin Med.* 2020;9:2836–54.
10. Taboada LN, Lardoeyt FR. Validación de un cuestionario sobre factores de riesgo para defectos congénitos. *Rev Cuba Investig Biomédicas.* 2019;38(4):1–18.
11. 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.* 2020;44(4):191–5.
12. Lardoeyt R, Taboada N, Vázquez V, Marcheco B, Rojas I, Herrera M, et al. Fundamentos de Genética Médica Poblacional. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2016. 366 p.