



## EDADES MATERNAZ COMO FACTORES DE RIESGO PARA DEFECTOS CONGÉNITOS FOLATO-SENSIBLES: ESTUDIO RESTROSPECTIVO EN VILLA CLARA

**Autores:** Noel Taboada Lugo<sup>1</sup>, Irmelys Torres Ruiz<sup>2</sup>, Danay Heredia Ruiz<sup>3</sup>, Manuela Herrera Martínez<sup>4</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> Doctor en Medicina. Residente de Genética Clínica. Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara, Cuba.

<sup>3</sup> Doctora en Ciencias de la Salud. Profesora e Investigadora Titular e Investigador Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba.

<sup>4</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.

### RESUMEN

**Introducción:** Tanto la edad materna temprana como la avanzada pueden suponer un mayor riesgo para algunos defectos congénitos. **Objetivo:** evaluar la relación entre la edad materna a la concepción y el riesgo para defectos congénitos folato-sensibles en su descendencia. **Material y Métodos:** Se realizó un estudio analítico de casos y controles en Villa Clara entre 2018 y 2020, se estudiaron retrospectivamente 212 madres de casos con cinco tipos de defectos congénitos folato-sensibles que habían tenido su descendencia entre 2013 y 2018 e igual cantidad de controles. **Resultados:** Se constató asociación entre las edades maternas extremas y la presencia de defectos congénitos folato-sensibles. Las madres adolescentes tuvieron seis veces más riesgo de tener descendencia con cardiopatías congénitas y 14 veces mayor riesgo de gastosquisis, mientras que la edad materna avanzada se asoció a los defectos del tubo neural, a las cardiopatías congénitas y síndrome Down, para este último tuvieron un riesgo más de 100 veces mayor que las madres de otros grupos etarios. **Conclusiones:** Las mujeres con edades extremas constituyen una población de alto riesgo para los defectos congénitos folato-sensibles, cuya atención y seguimiento requeriría un enfoque diferencial que tenga como objetivo implementar acciones preventivas para disminuir su frecuencia.

**Palabras claves:** Defectos congénitos, deficiencia de ácido fólico; edad materna,

## INTRODUCCIÓN

Los defectos congénitos (DC) son alteraciones morfológicas, bioquímicas o funcionales de origen prenatal que pueden identificarse antes o durante el nacimiento, o en etapas posteriores de la vida. <sup>(1)</sup>

Los DC constituyen un importante problema de salud por su elevada morbimortalidad. 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. <sup>(1, 2)</sup>

Los DC pueden ser de origen genético, ambiental o multifactorial. Entre un 30-40% son de causa genética, donde las mutaciones de un único gen son responsables de aproximadamente el 7,5% de todos los DC, las aberraciones cromosómicas del 6%, las causas multifactoriales de un 20-30% y los factores ambientales de un 2-4% de los casos. De acuerdo a su magnitud o severidad los DC se clasifican en DC menores o mayores y de acuerdo a su número, en aislados o múltiples. <sup>(3)</sup>

La causa de los DC aislados es multifactorial, debidos a una compleja interrelación entre la predisposición genética, la susceptibilidad epigenética, el ambiente parental y estilos de vida. Con frecuencia es difícil determinar las causas exactas. <sup>(1,3)</sup>

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.

Entre los DC folato-sensibles se describen los defectos del tubo neural, las cardiopatías congénitas conotroncales, las hendiduras labiopalatinas, la gastrosquisis, los reductivos de extremidades, algunos del tracto urinario, así como el Síndrome Down por trisomía libre o total del cromosoma 21. <sup>(3)</sup>

Se considera que ambos extremos de la edad reproductiva presentan riesgo de resultados adversos en el embarazo. Las madres adolescentes tienen mayor riesgo para determinados tipos de DC, además de complicaciones maternas y fetales. Alrededor del 11% de los nacimientos a nivel mundial ocurren en mujeres adolescentes, y los resultados desfavorables del embarazo representan el 23% de la carga total de morbilidad en niñas de 15 a 19 años. Más del 90% de las complicaciones del embarazo en adolescentes se registran en países en desarrollo. <sup>(4, 5)</sup>

Por otro lado, el retraso en la maternidad conlleva un mayor riesgo de complicaciones para la madre y el producto de la concepción. La preocupación por las primigestas de edad avanzada comenzó desde la década del 50; desde entonces, muchos investigadores han estudiado el efecto del envejecimiento

biológico en el desenlace del parto. La mayoría de los estudios reportan una asociación entre la edad materna avanzada y el riesgo de aneuploidías cromosómicas, aunque también se han documentado DC no sindrómicos.<sup>(6)</sup>

El objetivo del presente estudio fue evaluar la relación entre la edad materna a la concepción y riesgo para cinco tipos de defectos congénitos folato-sensibles en su descendencia.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

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

Universo: 267 madres con descendencia afectada con alguno de los cinco tipos de DC folato-sensibles entre 2013 y 2018 (defectos del tubo neural, cardiopatías congénitas conotroncales, hendiduras labiopalatinas, gastrosquisis, y Síndrome Down por trisomía libre del cromosoma 21).

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 estos DC 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 los años 2013 y 2018 cuyas madres residieran en alguno de los municipios de Villa Clara y dieran su consentimiento para participar.

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 se les aplicó un cuestionario heteroadministrado por el investigador en el local de consulta del Centro Provincial de Genética Médica. El período de exposición considerado fue el primer trimestre de la gestación o de organogénesis. El cuestionario fue previamente validado por criterio de expertos por el método Delphi.<sup>(7)</sup>

### **Análisis estadístico**

Los datos obtenidos de la aplicación del cuestionario fueron introducidos en una base de datos creada al efecto mediante el programa SPSS versión 22.0 de Windows.

Se empleó la dócima de hipótesis de independencia u homogeneidad, a través de la estimación de chi cuadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson o el 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.

Se cumplieron los principios éticos para la investigación médica en humanos establecidos en la Declaración de Helsinki, al omitir los datos de identificación personal en el análisis realizado en la presente investigación. <sup>(8)</sup>

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Las edades maternas extremas tuvieron una asociación altamente significativa con los DC folato-sensibles. Las madres adolescentes tuvieron 11 veces más riesgo de tener descendencia con este tipo de DC (OR= 10,60 IC 95% = 3,17-35,44); mientras que aquellas con edades entre 35 y 39 años tuvieron un riesgo 7 veces mayor (OR= 7,26 IC 95% = 2,49-21,21). Por su parte, en aquellas con 40 años y más este riesgo se duplicó, al tener 14 veces más riesgo que las madres de menor edad en el momento de la concepción (OR= 13,78 IC 95% = 1,78-106,34). (Tabla 1)

La Organización Mundial de la Salud define a la adolescencia como el período de crecimiento que se produce después de la niñez y antes de la edad adulta, entre los 10 y 19 años. <sup>(9)</sup>

La atención médica para adolescentes y la prevención de DC son problemas de salud pública importantes. El embarazo durante la adolescencia se asocia con un mayor riesgo de problemas de salud en el embarazo, parto y periparto, como anemia, abortos, hemorragia posparto, entre otros trastornos. Las necesidades insatisfechas de planificación familiar, especialmente para el espaciamiento de los embarazos, son altas entre las adolescentes. <sup>(9, 10)</sup>

La gastrosquisis es uno de los pocos DC en que está bien documentado el incremento de su prevalencia a nivel mundial, especialmente en mujeres jóvenes. Se reconoce que la concepción en edades tempranas de la vida constituye uno de los factores de riesgo que con mayor fuerza se asocia a este tipo de DC. <sup>(11)</sup>

La mayor proporción en la frecuencia observada en las madres jóvenes y adolescentes podría estar asociada con factores ambientales. Algunos factores pueden ser más frecuentes en estas mujeres, como el consumo de bebidas alcohólicas y de drogas ilícitas, el hábito de fumar y las infecciones del tracto genitourinario y de transmisión sexual. <sup>(5)</sup>

En estudio realizado en Rumania se identificaron 25 casos de DC entre las 1082 madres adolescentes estudiadas (2,3%), más de la mitad de los casos (56%, 14/25) fueron fetos con DC múltiples. <sup>(5)</sup>

Hoy día existe una disyuntiva en la definición de edad materna avanzada. Algunos autores la consideran cuando el embarazo ocurre en mujeres a partir de los 38 años, como es el caso de España; mientras que para la mayoría de países europeos y también Cuba, se considera cuando la edad materna supera los 35 años. <sup>(12)</sup>

Posponer la maternidad es un tema cada vez más importante para las mujeres y para la salud pública. Entre las posibles razones, muchos investigadores proponen que esto puede deberse a la mayor participación de las mujeres en la educación superior y el empleo, así como a su deseo de alcanzar la estabilidad financiera; de hecho, estas motivaciones pueden llevar a las mujeres a posponer el momento en que deciden ser madres. El número de mujeres que intentan concebir ha aumentado notablemente hoy en día entre los 36 y los 44 años. <sup>(6, 13- 14)</sup>

En el presente estudio el 18,39% (39/212) de las madres con edad materna avanzada tuvieron descendencia afectada por algún tipo de DC folato-sensible.

El riesgo de DC sensibles a la deficiencia materna de AF asociado a la edad materna avanzada se explica porque a medida que aumenta la edad materna, se incrementa la desmetilación pasiva del ADN en el pronúcleo femenino y la pérdida de eficacia de las enzimas metiltransferasas de las histonas, lo que resulta en hipometilación del ADN. <sup>(3)</sup>

En un estudio de casos y controles de base poblacional realizado en Hungría se comparó una población de 31 128 casos que presentaban DC no cromosómicos confirmados con el total de 2 808 345 nacidos vivos y se concluyó que las edades maternas muy jóvenes y avanzadas se asociaron con diferentes tipos de DC de causa no cromosómica, por lo que recomiendan que los protocolos de cribado deben ajustarse para estos grupos de riesgo. <sup>(15)</sup>

En un análisis epidemiológico de los DC basado en un sistema de vigilancia de DC en el suroeste de China, Peng y colaboradores <sup>(16)</sup> evidenciaron que los DC se correlacionaron positivamente con la edad de las mujeres embarazadas (  $R = 0,732$ ,  $P < 0,01$  ).

Resultado similar al constatado en un metanálisis realizado con el objetivo de evaluar el papel de la edad materna en la incidencia de los DC no cromosómicos y determinar los grupos de edad con mayor riesgo, donde la edad materna mayor de 35 años mostró un mayor riesgo de DC no cromosómicos (RR: 1,31; IC: 1,07-1,61), que aumenta notablemente después de los 40 años (RR: 1,44; IC: 1,25-1,66). Este último valor cambia a 1,25 (IC: 1,08-1,46) si se excluye la coexistencia de aberraciones cromosómicas. Por el contrario, la gastrosquisis se relacionó con madres menores de 20 años (RR: 3,08, IC: 2,74 -3,47). <sup>(17)</sup>

De igual forma, en una revisión sistemática y metanálisis de estudios observacionales realizado por Ahn y colaboradores <sup>(4)</sup> para evaluar la relación entre edad materna y la presencia de DC, se identificó que las mujeres en el grupo de mayor edad materna tuvieron mayor probabilidad de tener hijos con DC en comparación con las del grupo de 20 a 34 años. No se observó un aumento en la probabilidad de tener hijos con DC en las mujeres menores de 20 años, excepto para defectos de la pared abdominal, en comparación con las del grupo de 20 a 34 años.

En el presente estudio la maternidad en la adolescencia presentó una asociación altamente significativa con la presencia de gastrosquisis en la descendencia ( $\chi^2 = 21,45$   $p=0,000$ ) y también se asoció significativamente a las cardiopatías congénitas conotroncales ( $\chi^2 = 8,89$   $p=0,003$  ).

Las madres menores de 20 años tuvieron 6 veces más riesgo de presentar descendencia con alguna de las cardiopatías congénitas conotroncales (OR= 6,30 IC 95% = 1,63-24,33), mientras que para la gastrosquisis este riesgo se incrementó a 15 veces. (OR= 14,71 IC 95% = 3,67-58,97) como se aprecia en la Tabla 2.

En un estudio de cohorte retrospectivo realizado en los Estados Unidos, se identificaron fuertes asociaciones entre la edad materna más joven, de 13 a 19 años, y ciertos defectos de nacimiento en la descendencia, incluyendo

malformaciones del sistema nervioso central, el tracto gastrointestinal y el sistema musculoesquelético. <sup>(18)</sup>

En un análisis epidemiológico de los DC en embarazos en adolescentes, basado en un sistema de vigilancia de DC del este de China, Chen y colaboradores (19) encontraron que los cinco principales tipos de DC en embarazadas adolescentes fueron las cardiopatías congénitas, la polidactilia, los defectos del tubo neural, las hendiduras labiopalatinas y la gastrosquisis. <sup>(19)</sup>

Precisamente, los resultados más consistentes se han identificado con respecto a la asociación entre la edad materna joven y la gastrosquisis. <sup>(4,5,10,11)</sup>

En el presente estudio más de la cuarta parte de las madres de los casos con gastrosquisis tenían menos de 20 años en el momento de la concepción (26,47%).

En un análisis retrospectivo de los defectos de la pared abdominal anterior diagnosticados prenatalmente entre los años 1994 y 2019 en Villa Clara se observó que las madres menores de 20 años representaron el 36,8% de todos los casos con gastrosquisis y la prevalencia para este grupo de edad fue de 14,2 por 10 000 nacidos vivos. <sup>(11)</sup>

Los mecanismos etiopatogénicos de la gastrosquisis no están del todo bien elucidados, históricamente se ha planteado un mecanismo de disrupción vascular por agenesia de la arteria onfalomensentérica derecha, que ocasiona infarto y necrosis de la base del cordón, permitiendo la extrusión visceral. Teorías recientes proponen un modelo binario vascular-trombótico, donde la involución normal de las venas umbilicales crea un sitio potencial para la trombosis adyacente al anillo umbilical, lo que, unido a otros factores como los niveles crecientes de estrógenos maternos y la debilidad del anillo umbilical, crean un sitio potencial para la posterior herniación. <sup>(3)</sup>

En un estudio basado en los datos de la Red europea de vigilancia de DC (EUROCAT), realizado con el objetivo de comparar la prevalencia de DC de origen disruptivo y su asociación con la edad materna joven se evidenció que el aumento esperado de la prevalencia en madres más jóvenes se observó para los DC por disrupción vascular en general y para dos DC particulares: la gastrosquisis y el síndrome de bridas amnióticas o bandas de constrictión congénitas. <sup>(20)</sup>

En relación a la edad materna avanzada, en el presente estudio se asoció significativamente a los defectos del tubo neural ( $\chi^2= 8,33$   $p= 0,004$ ) y a las cardiopatías congénitas conotroncales ( $\chi^2= 10,00$   $p= 0,002$ ) y tuvo una asociación altamente significativa al síndrome Down por trisomía libre ( $\chi^2= 64,32$   $p= 0,000$ ).

Para los dos primeros tipos de DC el riesgo fue 13 (OR= 12,80 IC 95% = 1,45-212,95) y 14 veces superior (OR= 14,1 IC 95% = 1,72-120,28), mientras que para el síndrome Down este riesgo fue más de 100 veces mayor que para el resto de las edades maternas (OR= 126,00 IC 95% = 16,11-985,30). (Tabla 3)

La evidencia sobre la dirección y la fuerza de la asociación entre la edad materna y la prevalencia de cardiopatías congénitas en diferentes grupos de edades resulta contradictoria. Algunos estudios han mostrado diferentes tendencias, con un aumento de la prevalencia en los grupos de edad más jóvenes y mayores, mientras que otros estudios han reportado una relación lineal. <sup>(21, 22)</sup>

De acuerdo a los datos registrados en el EUROCAT con los casos de cardiopatías congénitas no sindrómicas de 24 registros poblacionales europeos, se evidenció una asociación positiva entre la edad materna y la prevalencia total de CC en madres jóvenes (edades de 24 años o menos) y las de edad materna avanzada (mayores de 35 años).<sup>(21)</sup>

Por su parte, en la caracterización de las malformaciones congénitas cardiovasculares realizado por Santos y colaboradores en la central provincia de Cienfuegos, se identificó un predominio de mujeres entre los 20 y 34 años de edad (77,50%), sobre las adolescentes (13%) y con edad materna avanzada (9,4%).<sup>(23)</sup>

En el estudio realizado por Avila<sup>(24)</sup> para describir el comportamiento de los DC en Colombia constató que, según la edad materna, la prevalencia se incrementa a partir de los 30 años y alcanza su mayor valor en mujeres de 45 y más años con 357,5 por 10 000 nacidos vivos.

De igual forma, la edad materna mayor de 40 años fue un factor asociado con una mayor probabilidad de nacidos vivos con DC en Brasil (OR 2,26; IC 95% 2,20-2,33).<sup>(25)</sup>

Existe suficiente evidencia epidemiológica que avala que las edades maternas avanzadas se relacionan principalmente con DC de origen cromosómico producidas por no disyunción y dentro de este grupo se destacan las aneuploidías, como las trisomías 13, 18 y 21. También se ha descrito un mayor riesgo de defectos del tubo neural, especialmente anencefalia y espina bífida en hijos de mujeres mayores de 40 años.<sup>(26)</sup>

En el presente estudio más de la mitad de las madres de los casos con síndrome Down tenían 35 años o más (54,55%).

Resultado que coincide con los de un estudio basado en registros de embarazos en Dinamarca, donde se evaluó la asociación entre la edad materna y el riesgo de aneuploidías fetales (trisomía 21, trisomía 18, trisomía 13, triploidía, monosomía X y otras aberraciones cromosómicas sexuales), los investigadores confirmaron las asociaciones conocidas entre la edad materna avanzada y el mayor riesgo de trisomía 21, 18, 13 y otras aberraciones de los cromosomas sexuales, especialmente en mujeres de 35 años o más, mientras que no se encontraron asociaciones relacionadas con la edad con triploidía o monosomía X. Los casos con trisomías por translocación y mosaicismos no influyeron en la asociación general informada entre la edad materna y las aneuploidías.<sup>(27)</sup>

A tono con lo constatado por Yaman y colaboradores<sup>(28)</sup> quienes al evaluar y comparar los resultados maternos y fetales entre mujeres de 40 años o más y en mujeres menores de 40 años en un hospital de atención terciaria, observaron que la incidencia de aberraciones cromosómicas fue significativamente mayor en mujeres con 40 años o más, además de otras complicaciones del embarazo y eventos neonatales adversos.

De igual forma, en estudio sobre la frecuencia de DC en embarazadas de edad avanzada realizado en Camagüey, se encontró un predominio de las aberraciones cromosómicas sobre el resto de los DC (35,3%).<sup>(12)</sup>

Las mujeres con consumo alimentario deficiente de folatos y las que no toman suplemento preconcepcional de ácido fólico tienen cuatro veces más posibilidades de tener descendencia afectada por síndrome Down por trismomía libre que aquellas que lo consumen. La deficiencia de AF puede alterar los niveles de metilación de la región pericentromérica requeridos para su unión con los microtúbulos del huso acromático, y favorecer así la no disyunción cromosómica durante la meiosis, que origina el síndrome Down. <sup>(3)</sup>

Además de factores genéticos y epigenéticos, la homeostasis del metabolismo folicular está estrechamente relacionada con el envejecimiento ovárico y la aneuploidía ovocitaria. El metabolismo de la glucosa, los lípidos y los aminoácidos no solo proporciona energía para la génesis del folículo, sino que también regula el desarrollo y la maduración de los ovocitos. <sup>(29, 30)</sup>

El ovario es el primer órgano en envejecer en humanos, con un declive funcional evidente ya en mujeres de 30 años. Los cambios relacionados con la edad inherentes al gameto femenino están bien caracterizados e incluyen defectos en la estructura, función y regulación de los cromosomas y las mitocondrias. <sup>(31)</sup>

Más recientemente, se ha apreciado que el entorno ovárico extrafolicular puede tener importantes impactos directos o indirectos en el gameto en desarrollo, y los cambios dependientes de la edad incluyen un aumento de la fibrosis, la inflamación, la rigidez y el daño oxidativo. Las células del cúmulo y el líquido folicular que rodean directamente al ovocito durante su fase final de crecimiento dentro del folículo antral representan microambientes locales críticos adicionales. <sup>(29, 31, 32)</sup>

En las mujeres que envejecen, la cantidad y calidad de sus folículos u ovocitos disminuye. Esto se caracteriza por una disminución de la función de reserva ovárica, menos ovocitos restantes y ovocitos de menor calidad. Muchos estudios sugieren que los cambios relacionados con la edad en el metabolismo energético de los ovocitos pueden afectar la calidad de los mismos. Los cambios en el metabolismo energético de los ovocitos afectan la producción de adenosina 5'-trifosfato (ATP), pero se desconoce en gran medida cómo los productos y proteínas relacionados influyen en la calidad de los ovocitos. <sup>(29-31, 33)</sup>

## **CONCLUSIONES**

Las mujeres con edades extremas constituyen una población de alto riesgo para los defectos congénitos folato-sensibles, cuya atención y seguimiento requeriría un enfoque diferencial que tenga como objetivo implementar acciones preventivas para disminuir su frecuencia.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1- Taboada LN, Herrera MM; Ferreira CRP, Concepción AA, Machín PE et al. Factores de riesgo genéticos y ambientales en madres con descendencia afectada por defectos congénitos folato-sensibles. Rev Anales ACC [Internet]. 2025 [citado 30/09/2025]. 15(1) Disponible en: <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/2919/2104>
- 2- Organización Mundial de la Salud. Trastornos congénitos: panorama general. Organización Mundial de la Salud [Internet]. 2025 [citado 30/09/2025].

Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>

- 3- Taboada LN. Factores de riesgo genéticos y ambientales en madres con descendencia afectada por defectos congénitos folato-sensibles. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Tesis [Internet]. 2022 [citado 30/09/2025]; Disponible en: <https://tesis.sld.cu/index.php/index.php?P=FullRecord&ID=2076>
- 4- 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 [citado 30/09/2025];101(5):484-498. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/aogs.14339>.
- 5- Ursache A, Lozneanu L, Bujor I, Cristofor A, Popescu I, et al. Epidemiology of adverse outcomes in teenage pregnancy—A Northeastern Romanian tertiary referral center. *Int. J. Environ. Res. Public Health* [Internet]. 2023 [citado 30/09/2025]; 20, 1226. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph20021226>
- 6- Carducci ME, Izbizkt G. Edad materna avanzada como factor de riesgo de resultados adversos maternos y perinatales. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba* [Internet]. 2024 [citado 30/09/2025]; 81(1). Disponible en: <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v81.n1.41447>
- 7- Taboada LN, Lardoeyt FR. Validación de un cuestionario sobre factores de riesgo para defectos congénitos. *Rev Cuba Investig Biomédicas* [Internet]. 2019 [citado 30/09/2025];38(4):1-18. Disponible en: <https://revbiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/e311/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 30/09/2025];17(4):548-52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32001865/>
- 9- World Health Organization. Adolescent: sexual and reproductive health. [Internet]. Ginebra: WHO; 2023 [Citado 30/09/2025]. Disponible en: <https://www.who.int/southeastasia/activities/adolescent-sexual-reproductive-health>
- 10- Serunjogi R, Barlow-Mosha L, Mumpe-Mwanja D, Williamson D, Valencia D, et al. Comparative analysis of perinatal outcomes and birth defects amongs adolescent and older Ugandan mothers: evidence from a hospital-based surveillance database. *Reprod Health* [Internet]. 2021 [citado 30/09/2025]; 18(1):56. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01115-w>.
- 11- Taboada LN, Algara HAE, Herrera MM, de la Torre SME, Piedra MO, et al. Prevalence and associated anomalies in gastroschisis and omphalocele cases in Villa Clara, Cuba: A 30 years series from 1990 to 2019. *Biomedical J Scient & Tech Res* [Internet]. 2021 [citado 30/09/2025]; 36(3). Disponible en: <https://biomedres.us/fulltexts/BJSTR.MS.ID.005854.php>

- 12- Gómez FD, Hernández RM, Carvajal RMA, Díaz GN, Pérez ZK. Factores de riesgo predictores de defectos congénitos en embarazadas de edad avanzada del municipio Camagüey. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2022 [citado 30/09/2025]; 26(6). Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5570>
- 13- Ahmad M, Sechi C, Vismara L. Edad materna avanzada: Una revisión exploratoria sobre el impacto psicológico en madres, bebés y su relación. Behav Sci [Internet]. 2024 [citado 30/09/2025]; 14 (3). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/bs14030147>
- 14- Moghadam ARE, Moghadam MT, Hemadi M, Saki G. Oocyte quality and aging. JBRA Assist Reprod [Internet]. 2022 [citado 30/09/2025]; 14 26(1). Disponible en: <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20210026>.
- 15- Pethő B, Mátrai Á, Agócs G, Veres DS, Harnos A, et al. Maternal age is highly associated with non-chromosomal congenital anomalies: Analysis of a population-based case-control database. BJOG [Internet]. 2023 [citado 30/09/2025]; 30(10). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17461>.
- 16- Peng Z, Wei J, Chen B, Huang X, Song P, et al. Epidemiology of birth defects based on a birth defects surveillance system in southwestern China and the associated risk factors. Front Pediatr [Internet]. 2023 [citado 30/09/2025];11:1165477. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1165477>.
- 17- Pethő B, Váncsa S, Váradi A, Agócs G, Mátrai Á, et al. Very young and advanced maternal age strongly elevates the occurrence of nonchromosomal congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2024 [citado 30/09/2025];231(5) Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.05.010>.
- 18- Chen XK, Wen SW, Fleming N, Yang Q, Walker MC. Teenage pregnancy and congenital anomalies: which system is vulnerable? Hum Reprod [Internet]. 2007 [citado 30/09/2025];22(6). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/humrep/dem043>.
- 19- Chen X, Lou H, Chen L, Muhuza MPU, Chen D, et al. Epidemiology of birth defects in teenage pregnancies: Based on provincial surveillance system in eastern China. Front Public Health [Internet]. 2022 [citado 30/09/2025];10:1008028. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1008028>.
- 20- Morris JK, Wellesley D, Limb E, Bergman JEH, Kinsner-Ovaskainen A, et al. Prevalence of vascular disruption anomalies and association with young maternal age: A EUROCAT study to compare the United Kingdom with other European countries. Birth Defects Res [Internet]. 2022 [citado 30/09/2025];114(20). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/bdr2.2122>
- 21- Mamasoula C, Bigirumurame T, Chadwick T, Addor MC, Caverio-Carbonell C, et al. Maternal age and the prevalence of congenital heart defects in Europe,

- 1995-2015: A registry-based study. *Birth Defects Res* [Internet]. 2022 [citado 30/09/2025];115(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/bdr2.2152>.
- 22- Li M, Wu Y, Chen Y, Wang H, Cheng W, Ye B. Prenatal diagnosis and clinical pregnancy outcome of fetuses with conotruncal defects in a Chinese cohort. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2025 [citado 30/09/2025];170(1):370-377. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijgo.16151>.
- 23- Santos SM, Vázquez MVR, Padrón AOI, Torres GCJ, Aguiar SDB. Malformaciones congénitas cardiovasculares, Cienfuegos, 2008-2017. *Medisur* [Internet]. 2020; [citado 30/09/2025];180(2). Disponible en: <https://epidemiologians.org/index.php/ren/article/view/72>
- 24- Avila MG. Comportamiento epidemiológico de los defectos congénitos en Colombia, 2019. *Rep Epidemiol Nac* [Internet]. 2021 [citado 30/09/2025];3(3). Disponible en: <https://doi.org/10.33610/01229907.2021v3n3a2>
- 25- Fernandes QHRF, Paixão ES, da Conceição Nascimento CM, Teixeira MG, Barreto ML, et al. Maternal and gestational factors associated with congenital anomalies among live births: a nationwide population-based study in Brazil from 2012 to 2020. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2025 [citado 30/09/2025];25(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12884-025-07675-0>.
- 26- Sparić R, Stojković M, Plešinac J, Pecorella G, Malvasi A, et al. Advanced maternal age (AMA) and pregnancy: a feasible but problematic event. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2024 [citado 30/09/2025]; 310(3):1365-1376. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07678-w>.
- 27- Elmerdahl FL, Ølgaard SM, Roos L, Petersen OB, Rode L, et al. Maternal age and the risk of fetal aneuploidy: A nationwide cohort study of more than 500 000 singleton pregnancies in Denmark from 2008 to 2017. *Acta Obstet Gynecol Scand Obstet* [Internet]. 2024 [citado 30/9/2025];103(2):351-359. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/aogs.14713>.
- 28- Yaman FK, Ezveci H, Dogru S, Harmancı MS, Bahçeci P, et al. The impact of advancedmaternal age on pregnancy complications and neonatal outcomes. *J Clin Med* [Internet]. 2025 J [citado 30/9/2025];14(15):5387. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm14155387>.
- 29- Wu D, Liu C, Ding L. Follicular metabolic dysfunction, oocyte aneuploidy and ovarian aging: a review. *J Ovarian Res* [Internet]. 2025 [citado 30/9/2025];18(1):53. Disponible en: doi: 10.1186/s13048-025-01633-2.
- 30- Sgueglia G, Longobardi S, Valerio D, Campitiello MR, Colacurci N, et al. The impact of epigenetic landscape on ovarian cells in infertile older women undergoing IVF procedures. *Clin Epigenetics* [Internet]. 2023 [citado 30/9/2025];15(1):76. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01490-0>.
- 31- Zhang X, Zhang L, Xiang W. The impact of mitochondrial dysfunction on ovarian aging. *J Transl Med* [Internet]. 2025 [citado 30/9/2025]; 23(1):211. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06223-w>.

32- Pan Y, Pan C, Zhang C. Unraveling the complexity of follicular fluid: insights into its composition, function, and clinical implications. *J Ovarian Res* [Internet]. 2024 [citado 30/9/2025];17(1):237. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01551-9>.

33- Bao S, Yin T, Liu S. Ovarian aging: energy metabolism of oocytes. *J Ovarian Res* [Internet]. 2024 [citado 30/9/2025];17(1):118. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01427-y>.

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

Constituye una fortaleza del estudio el hecho de estudiar por vez primera en nuestro medio un conjunto de cinco tipos de DC sensibles a la deficiencia materna de ácido fólico y su relación con la edad materna en la concepción, lo que permitió determinar los riesgos específicos para cada tipo de DC folato-sensibles de las mujeres en ambos extremos de la edad materna, lo que permite ofrecer oportunidades de acciones preventivas.

Se señala como debilidad del estudio el hecho de que no se incluyeron otros tipos de DC folato-sensibles como los defectos reductivos de extremidades y determinados defectos del sistema génito-urinario.

## Anexos

Tabla 1. Edades maternas como factores de riesgo para DC folato-sensibles

Grupos de edades maternas	Casos		Controles		X <sup>2</sup> Pearson o TE Fisher		OR	Valor	CI 95 %
	n	%	n	%	Valor	p			
Edad materna de 19 años o menos	28	13,21	3	1,42	21,75	0,000	10,60	3,17-35,44	
Edad materna entre 20 y 25 años	77	36,32	78	36,79	0,010	0,919			
Edad materna entre 26 y 34 años	68	32,08	126	59,43	31,96	1,577			
Edad materna entre 35 y 39 años	26	12,26	4	1,88	17,36	0,000	7,26	2,49-21,21	
Madres de 40 años y más	13	6,13	1	0,47	10,63	0,001	13,78	1,78-106,34	

Tabla 2. Edad materna menor de 20 años como factor de riesgo para los diferentes DC folato-sensibles

Tipos de DC folato-sensibles	Casos		Controles		X <sup>2</sup> Pearson o TE Fisher			OR
	n	%	n	%	Valor	p	Valor	CI 95 %
Cardiopatías congénitas conotroncales (n= 58)	9	15,52			8,89	0,003	6,30	1,63-24,33
Defectos del tubo neural (n= 46)	5	10,87			4,15	0,041		
Gastrosquisis (n= 34)	9	26,47	3	1,42	21,45	0,000	14,71	3,67-58,97
Hendiduras labiopalatinas (n= 30)	4	13,33			4,32	0,038		
Síndrome Down por trisomía libre (n= 44)	1	2,27			0,03	0,847		

Tabla 3. Edad materna mayor de 35 años como factor de riesgo para los diferentes DC folato-sensibles

Tipos de DC folato-sensibles	Casos		Controles		X <sup>2</sup> Pearson o TE Fisher			OR
	n	%	n	%	Valor	p	Valor	CI 95 %
Cardiopatías congénitas conotroncales (n= 58)	7	12,07			10,00	0,002	14,41	1,72-120,28
Defectos del tubo neural (n= 46)	5	10,70			8,33	0,004	12,80	1,45-112,95
Gastrosquisis (n= 34)	0	0,00	5	2,36	0,28	0,593		
Hendiduras labiopalatinas (n= 30)	3	10,00			5,75	0,016		
Síndrome Down por trisomía libre (n= 44)	24	54,55			64,32	0,000	126,0	16,11-985,3