

Correlación entre polimorfismos del gen *MTHFR*, el folato y la hiperbilirrubinemia neonatal

Zhen Zhang¹ , Weifeng Bai² , Youhong Duan¹ , Haitao Liu¹ , Pengfei Guo¹ 

RESUMEN

Objetivo. Investigar la distribución de los genotipos de la *MTHFR* (metilenotetrahidrofolato reductasa) en recién nacidos con hiperbilirrubinemia, y explorar su correlación con la concentración de folato y el ascenso de la bilirrubina.

Población y métodos. Los recién nacidos con hiperbilirrubinemia fueron categorizados en grupos con niveles bajos, moderados y graves según los valores totales de bilirrubina. Se detectaron los genotipos del gen *MTHFR* C677T (CC normal, CT mutación heterocigota y TT mutación homocigota) mediante reacción en cadena de la polimerasa fluorescente; el folato se midió por quimioluminiscencia. Para el análisis estadístico se empleó el test de chi cuadrado, ANOVA y regresión logística ordinal.

Resultados. Se incluyeron 132 recién nacidos. Los grupos con elevación moderada y grave de la bilirrubina exhibieron preferentemente el genotipo CT (54,9 % y 58,8 %) mientras que el grupo con elevación leve mostró con mayor frecuencia el genotipo CC (43,4 %). La proporción de mutaciones (CT + TT) en los grupos de elevación moderada y grave fue del 76,5 % y del 90,2 % respectivamente, mayor al 67,1 % reportado en una investigación en China a gran escala. La distribución de los genotipos ($\chi^2 = 13,665$; $P = 0,008$) y de los alelos ($\chi^2 = 6,081$; $P = 0,048$) difirió significativamente entre los grupos. Los niveles de folato fueron significativamente más bajos en los genotipos mutantes ($t = 2,162$; $P = 0,032$). La regresión logística ordinal indicó una correlación negativa entre los niveles de folato y el grado de hiperbilirrubinemia ($P \leq 0,001$). Los genotipos TT (IC95%: 1,012–1,974; $P = 0,042$) y CT (IC95%: 1,069–1,823; $P = 0,014$) se detectaron como factores de riesgo para ascenso de la bilirrubina.

Conclusión. Los polimorfismos del *MTHFR* C677T y los niveles de folato sérico están asociados con la gravedad de la hiperbilirrubinemia neonatal. Las mutaciones del *MTHFR* C677T pueden exacerbar los trastornos del metabolismo de la bilirrubina al inhibir el metabolismo de los folatos y promover la acumulación de homocisteína, lo cual ofrece una potencial referencia en la evaluación de riesgos de la enfermedad.

Palabras clave: metilenotetrahidrofolato deshidrogenasa (NAD⁺); polimorfismo genético; homocisteína; folato; hiperbilirrubinemia neonatal.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2026-11089>

doi (inglés) : <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2026-11089>

Cómo citar: Zhang Z, Bai W, Duan Y, Liu H, Guo P. Correlación entre polimorfismos del gen *MTHFR*, el folato y la hiperbilirrubinemia neonatal. *Arch Argent Pediatr.* 2026;e202611089. Primero en Internet 23-JUL-2026.

¹ Departamento de Laboratorio de Medicina; ² Departamento de Medicina Nuclear; Bengbu First People's Hospital, Bengbu, Anhui, China.

Correspondencia para Weifeng Bai: peipeiloves@163.com

Financiamiento: Este estudio fue financiado por el Proyecto de Orientación para la Innovación Científica y Tecnológica del Municipio de Bengbu (20220107).

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 13-3-2026

Aceptado: 21-5-2026



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Más del 80 % de los recién nacidos presentan hiperbilirrubinemia, una de las condiciones clínicas prevalentes en los niños.^{1,2} La hiperbilirrubinemia neonatal se caracteriza principalmente por la elevación de la bilirrubina (Bi) no conjugada. En la sangre, la bilirrubina no conjugada se une a la albúmina y circula como un complejo. Dado su alto peso molecular y su hidrosolubilidad, la albúmina no solo actúa como un transportador estable de la bilirrubina no conjugada, sino que también obstaculiza, por su dimensión, la posibilidad de pasar libremente a través de las membranas celulares, y previene que grandes cantidades de Bi no conjugada entre a las células de los tejidos y cause lesiones perjudiciales.³

La capacidad de la albúmina de unirse a la Bi no conjugada en condiciones normales, es significativamente mayor que los valores elevados registrados en niños con hiperbilirrubinemia. Sin embargo, los cambios en la afinidad entre la albúmina sérica y la Bi no conjugada pueden tener un papel importante en causar elevaciones anormales de la Bi no conjugada en situaciones clínicas específicas.⁴

Los niveles elevados de homocisteína pueden modificar residuos de aminoácidos en la albúmina, y causar la homocisteinilación y la alteración espacial de la albúmina. Esto inhibe en forma competitiva la unión de la Bi no conjugada con la albúmina y conduce al desarrollo de hiperbilirrubinemia.

El metabolismo de la homocisteína depende del folato; la metilenoetetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es la enzima limitante en la vía metabólica del folato,⁵ y C677T es el sitio más frecuente de mutación. Cuando se produce la mutación, se distinguen tres genotipos: CC (normal), CT (mutante heterocigota) y TT (mutante homocigota). La mutación puede producir la reducción de la actividad enzimática, impedir la utilización del folato y aumentar los niveles de homocisteína.⁷ No está claro si el polimorfismo del gen *MTHFR* C677T y los niveles de folato influyen sobre el metabolismo de la bilirrubina al afectar los niveles de homocisteína.

Para probar esta hipótesis, este estudio investigó la correlación entre la distribución de los genotipos del *MTHFR* C677T, los niveles séricos de folato y homocisteína y el grado de ascenso de la bilirrubina en recién nacidos, con el objetivo de ofrecer nueva evidencia para la investigación de los mecanismos en esta situación y la intervención clínica.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Recolección de datos

El estudio incluyó recién nacidos con hiperbilirrubinemia ingresados en el Departamento de Neonatología del Bengbu First People's Hospital entre enero de 2023 y diciembre de 2025. Los criterios de inclusión fueron: 1) hiperbilirrubinemia neonatal no conjugada, 2) edad ≤ 7 días, 3) disponibilidad de muestras suficientes anticoaguladas con heparina y EDTA para realizar todos los estudios. Los criterios de exclusión fueron: 1) bajo peso al nacer (< 2500 g) o intolerancia concurrente a la alimentación, 2) enfermedad hemolítica comprobada como hemólisis por incompatibilidad Rh o ABO, 3) hemólisis, trastornos de la coagulación u otros que modifiquen los resultados de los estudios en sangre, 4) información clínica incompleta, 5) nacimiento prematuro. De acuerdo con los niveles séricos totales de Bi, la gravedad de la enfermedad se dividió en tres grupos:⁸ grupo con elevación leve (Bi total ≤ 221 $\mu\text{mol/L}$), grupo con elevación moderada (Bi total entre 221 - < 342 $\mu\text{mol/L}$), y grupo con elevación grave (Bi total ≥ 342 $\mu\text{mol/L}$).

Medición de bilirrubina total y homocisteína

Las muestras de sangre venosa heparinizada se centrifugaron el mismo día durante 7 minutos a 3500 rpm. Se utilizó un analizador bioquímico automatizado Beckman AU5831. El procedimiento de dosaje adhirió estrictamente al manual de operaciones del equipo y sus reactivos. Todos los reactivos empleados fueron producidos por Beijing Jiqiang Biological Co., Ltd. Los materiales para el control interno de calidad fueron provistos por Landau Diagnostics Ltd. del Reino Unido.

Medición del folato

Las muestras de sangre anticoaguladas con EDTA se centrifugaron durante 10 minutos a 355 rpm. Se utilizó un analizador de inmunoensayo por quimioluminiscencia de New Industries luego de la separación del plasma. Los reactivos fueron provistos por Shenzhen New Industries Biomedical Engineering CO., Ltd.

Detección de polimorfismos del gen *MTHFR*

Para detectar los polimorfismos del gen *MTHFR* se tomaron 400 μL de sangre anticoagulada con EDTA, conservada a -80 °C. Se usó el método de reacción en cadena de la polimerasa fluorescente. Los reactivos fueron provistos por Shenzhen Huizhong Biotechnology

Co., Ltd. Como detector se utilizó el dispositivo Shanghai Honggshi PCR Amplifier.

Métodos estadísticos

Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS 22.0. Los datos cuantitativos con distribución normal se presentan como media $\pm$ desviación estándar. Para comparar entre dos grupos se usó la prueba de t para muestras independientes; para la comparación entre tres grupos se utilizó la prueba de ANOVA. Las comparaciones por pares entre grupos se realizaron mediante la prueba LSD-t. Los datos categóricos se expresan como tasas. Para la comparación intergrupar se utilizó la prueba de χ^2 cuadrado. La prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg se usó para evaluar la representatividad de la muestra. La asociación entre genotipo, niveles de folato, homocisteína y Bi neonatal se investigó con regresión logística ordinal. Los valores de $P < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Comparación de los niveles de homocisteína y folato entre los tres grupos

El grupo de elevación grave tuvo niveles de homocisteína significativamente mayores ($P = 0,001$) y niveles de folato significativamente

más bajos ($P \leq 0,001$) en comparación con los grupos de elevación leve y moderada (Tabla 1).

Distribución del genotipo MTHFR y frecuencia de los alelos en los tres grupos

La distribución de los genotipos del gen MTHFR C677T mostró que el genotipo normal estuvo presente con mayor frecuencia en el grupo con elevación leve mientras que el genotipo heterocigota se encontró principalmente en los grupos con elevación moderada y grave. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos ($\chi^2 = 13,665$, $P = 0,008$). Además, hubo diferencias significativas en la frecuencia de los alelos ($\chi^2 = 6,081$, $P = 0,048$) (Tabla 2).

Prueba del equilibrio de Hardy-Weinberg

Las frecuencias teóricas de TT, CT y CC en C677T se determinaron para cada uno de los tres grupos mediante la fórmula $(T+C)^2 = T^2 + 2TC + C^2 = 1$ (T: frecuencia real de T, C: frecuencia real de C). Con estas frecuencias teóricas y reales, $\chi^2 = \sum (\text{frecuencia real} - \text{frecuencia teórica})^2 / \text{frecuencia teórica}$ se utilizó para calcular los valores de χ^2 cuadrado. Este valor de χ^2 cuadrado se usó para computar los valores de P ($P = \text{CHIDIST} [\text{valor de } \chi^2 \text{ cuadrado}, 2]$). Los resultados muestran que la distribución de los genotipos en el grupo de elevación leve

TABLA 1. Comparación entre los niveles de homocisteína y folato entre los tres grupos ($X \pm DE$)

Grupo	Número de casos (masc./fem.)	Folato (ng/ml)	Homocisteína ($\mu\text{mol/L}$)
Elevación leve	30 (13/17)	13,28 $\pm$ 4,38 ^c	10,39 $\pm$ 3,47 ^c
Elevación moderada	51 (28/23)	11,63 $\pm$ 4,98 ^c	12,02 $\pm$ 4,68 ^c
Elevación grave	51 (30/21)	7,75 $\pm$ 5,26 ^{ab}	14,05 $\pm$ 3,97 ^{ab}
χ^2/F	1,865	13,915	7,721
P	0,394	$\leq 0,000$	0,001

a: Comparado con el grupo Elevación leve, $P < 0,05$; b: Comparado con el grupo Elevación moderada, $P < 0,05$; c: Comparado con el grupo Elevación grave, $P < 0,05$.

$X \pm DE$: media $\pm$ desviación estándar; masc.: masculino; fem.: femenino; χ^2/F : χ^2 cuadrado/grados de libertad.

TABLA 2. Genotipos del MTHFR y frecuencia de la distribución de alelos entre los tres grupos, N (%)

C677T						
Grupo	Casos	Frecuencia del genotipo n (%)			Frecuencia de los alelos n (%)	
		CC	CT	TT	C	T
Elevación leve	30	13 (43,3)	9 (30)	8 (26,7)	35 (58,3)	25 (41,7)
Elevación moderada	51	12 (23,5)	28 (54,9)	11 (21,6)	52 (51)	50 (49)
Elevación grave	51	5 (9,8)	30 (58,8)	16 (31,4)	40 (39,2)	62 (60,8)
χ^2		13,665			6,081	
P		0,008			0,048	

($\chi^2 = 4,394$, $P = 0,111$), moderada ($\chi^2 = 0,494$, $P = 0,781$), y grave ($\chi^2 = 2,790$, $P = 0,250$) se adapta a las leyes de herencia de Mendel (todo $P > 0,05$). Esto sugiere que no hay un sesgo de selección discernible en la muestra y que los sujetos de este estudio son representativos de la población.

Comparación entre los niveles de bilirrubina total, folato y homocisteína de los grupos con genotipo normal o mutante

Según el genotipo del *MTHFR* C677T todos los participantes se dividieron en los grupos con genotipo normal (CC) y mutante (CT + TT). Los niveles de Bi total, folato y homocisteína

se compararon entre ambos grupos. Los resultados mostraron que el grupo mutante tenía valores más altos de Bi total y homocisteína en comparación con el grupo de genotipo normal, con significación estadística ($t = -3,688$, $-2,414$; $P \leq 0,001$, $0,017$). El grupo mutante tenía también niveles más bajos de folato que el grupo normal con una diferencia estadísticamente significativa ($t = 2,162$; $P = 0,032$) (Tabla 3).

Comparación entre los niveles de folato y homocisteína según el genotipo en cada grupo

Los niños con diferentes genotipos del *MTHFR* C677T en los grupos con elevación leve, moderada o grave, mostraron diferencias

TABLA 3. Comparación de los niveles de bilirrubina total, folato y homocisteína entre los grupos mutantes y normales ($\bar{X} \pm DE$)

Grupo	Bi total ($\mu\text{mol/L}$)	C677T	
		Folato (ng/ml)	Homocisteína ($\mu\text{mol/L}$)
Normal	246,38 $\pm$ 83,69	14,30 $\pm$ 5,53	10,74 $\pm$ 3,69
Mutante	311,81 $\pm$ 84,60	11,30 $\pm$ 6,87	12,92 $\pm$ 4,46
<i>t</i>	-3,688	2,162	-2,414
Valor de <i>P</i>	$\leq 0,001$	0,032	0,017

$\bar{X} \pm DE$: media $\pm$ desviación estándar; Bi: bilirrubina; *t*: prueba estadística.

FIGURA 1. Niveles de folato según los distintos genotipos en cada grupo

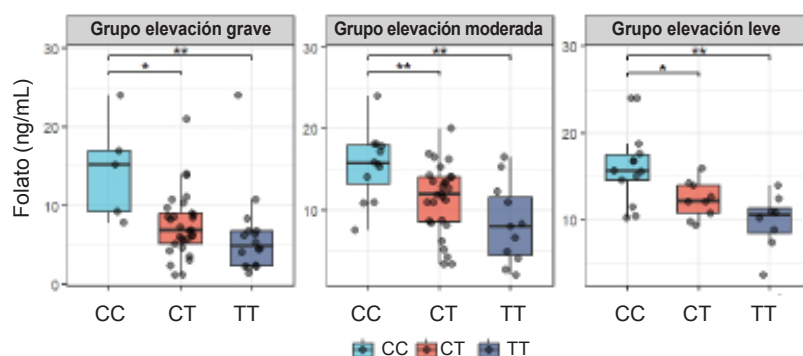
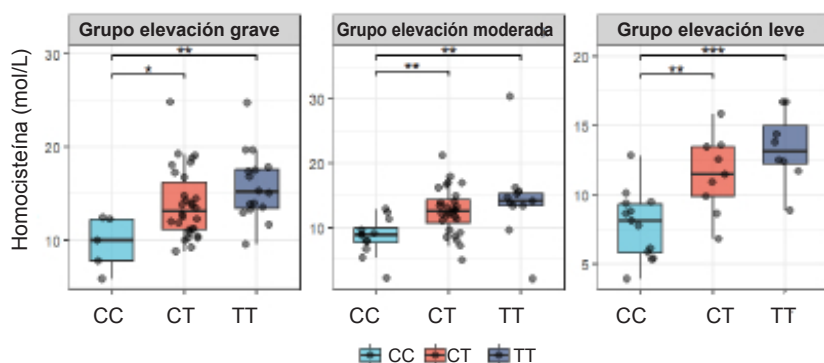


FIGURA 2. Niveles de homocisteína según los distintos genotipos en cada grupo



significativas en los niveles de folato y homocisteína (todos $P < 0,05$) de acuerdo con el análisis estratificado intragrupo (Figuras 1 y 2).

Factores relacionados con niveles elevados de bilirrubina total en recién nacidos.

Regresión logística ordinal

El análisis de regresión logística ordinal mostró que el folato, la homocisteína y el genotipo C677T (TT = 1, CT = 2, CC = 3) fueron factores independientes mientras que la variable dependiente fue la gravedad de la elevación de la Bi total (elevación leve = 1, elevación moderada = 2, elevación grave = 3). Los resultados mostraron que el genotipo TT del gen *MTHFR* C677T estuvo relacionado con el grado de elevación de la Bi (IC95%: 1,012–1,974, $P = 0,042$) y lo muestra como un factor de riesgo para su ascenso. Los resultados mostraron una correlación negativa entre los niveles de folato y Bi (IC95%: -0,159 a -0,054, $P \leq 0,001$) y una correlación positiva entre los niveles de homocisteína y Bi (IC95%: 1,024 – 2,180, $P = 0,037$) (Tabla 4).

DISCUSIÓN

La hiperbilirrubinemia neonatal es una de las causas frecuentes de hospitalización en la primera y segunda semana de vida, donde cerca del 90 % de los recién nacidos muestran clínicamente diversos grados de elevación de los niveles de Bi. La Bi tiene dos impactos biológicos según las investigaciones:⁹⁻¹¹ cuando está presente en cantidades normales actúa como un antioxidante endógeno y protege a diversas células del daño oxidativo. Sin embargo, niveles elevados persistentes de Bi pueden causar apoptosis, reacciones inflamatorias y estrés oxidativo, lo que puede llevar a lesiones patológicas en órganos y tejidos como el corazón, los riñones y el cerebro.¹²⁻¹⁴ Para la prevención clínica y el tratamiento, es fundamental conocer la fisiopatología de la hiperbilirrubinemia neonatal y desarrollar indicadores de evaluación del riesgo y objetivos terapéuticos.

Los resultados de este estudio indican que las mutaciones del gen *MTHFR* C677T son relativamente frecuentes. Del total de casos, las proporciones del alelo mutante (CT + TT) en los grupos con elevación leve, moderada o grave, fueron 56,7 %, 76,5 % y 90,2 % respectivamente, mientras que las frecuencias del alelo T fueron 41,4 %, 49,0 % y 60,8 % respectivamente. En comparación con datos de un estudio a gran escala realizado en 2013, sobre 15 357 adultos de 10 provincias de China (CT 43,9 %, TT 23,2 %), las frecuencias de las mutaciones fueron superiores en nuestra población, en particular en niños con hiperbilirrubinemia moderada a grave. Estos hallazgos sugieren que las mutaciones del *MTHFR* C677T pueden estar estrechamente asociadas con el comienzo o la gravedad de la condición.

Según los hallazgos de este estudio, entre los genotipos del *MTHFR* C677T, el genotipo CT es más frecuente en el grupo con elevación moderada o grave de la Bi y el genotipo CC es más frecuente en el grupo con hiperbilirrubinemia leve. El nivel de Bi total fue sustancialmente mayor en el grupo con genotipos mutantes en comparación con los genotipos normales ($P = 0,001$). Las comparaciones de niveles de folato mostraron que el grupo con hiperbilirrubinemia grave tenía niveles más bajos que los otros grupos; los niveles de folato cayeron en un 21 % en comparación con el grupo con genotipo normal. Además, la relación entre los niveles de folato, Bi neonatal y polimorfismos del gen *MTHFR* 677T no había sido investigada en estudios previos. En comparación con el genotipo CC homocigota del *MTHFR* 677T, Molloy¹⁶ reveló que los individuos TT homocigotas tenían una caída del 18 % en la concentración de folato en los eritrocitos, mientras que los heterocigotas tenían una pérdida cercana al 10 %.

De acuerdo con los hallazgos de este estudio, el grupo con elevación grave tenía niveles de homocisteína más altos que los otros dos grupos. Los niveles de homocisteína en el tipo mutante, fueron un 20,3 % más elevados

TABLA 4. Factores relacionados con niveles elevados de bilirrubina total en recién nacidos

Variable independiente	B	Error estándar	Valor de Wald	Valor de P	IC95%
Folato	-0,107	0,027	15,734	$\leq 0,001$	(-0,159, -0,054)
Homocisteína	0,402	0,193	4,339	0,037	(1,024, 2,180)
C677T TT	0,346	0,170	4,12	0,042	(1,012, 1,974)
(CC = 0) CT	0,334	0,136	6,00	0,014	(1,069, 1,823)

B: coeficiente de regresión no estandarizado; IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

que en el genotipo normal. Además de estar asociados con mayores niveles séricos de homocisteína, Barjaktarovic M,¹⁷ encontró que la hiperbilirrubinemia neonatal también exhibe cierta correlación con accidentes cerebrovasculares y cardiovasculares neonatales. Zhang Yuchao¹⁸ demostró que los niveles de homocisteína en los genotipos TT y CT del *MTHFR* 677T eran significativamente más elevados que los del genotipo CC.

Este estudio sugiere el siguiente mecanismo patogénico, a la luz de estos datos y fundamentos teóricos. La teoría es que la mutación del *MTHFR* C677T disminuye la actividad de la enzima MTHFR, y bloquea las vías involucradas en el metabolismo del folato; como resultado hay una generación inadecuada de 5-metiltetrahidrofolato. Esto dificulta la metilación de la homocisteína con lo cual se elevan los niveles de homocisteína sérica. A través de la homocisteinilación (S- o N-homocisteinilación), la homocisteína puede alterar la estructura de la albúmina.^{19,20} Las investigaciones confirmaron que los sitios clave de unión de la albúmina con la Bi son los residuos de lisina 28 y 569, que son precisamente los mismos sitios donde la homocisteína se une a la albúmina.²¹ Esto sugiere que los sitios involucrados en la unión con la Bi y aquellos modificados por la homocisteína, tienen una cantidad importante de superposición. En consecuencia, la homocisteína elevada puede unirse a sitios importantes de la albúmina de forma competitiva y cambiar el plegamiento y la configuración espacial de la proteína. Esto conduce a un aumento anormal de la Bi sérica porque ha disminuido la afinidad de la albúmina por la Bi no conjugada con la consiguiente afectación del transporte efectivo hacia el hígado para su procesamiento.

Este mecanismo establece en forma preliminar la cadena patológica: mutación del *MTHFR* C677T - metabolismo anormal del folato - acumulación de homocisteína - dificultad en la función de unión de la albúmina - elevación de la Bi. Esto muestra un nuevo punto de vista sobre la fisiopatología de la hiperbilirrubinemia neonatal.

En este estudio, la correlación entre homocisteína elevada e hiperbilirrubinemia ($P = 0,010$) fue menos significativa que la del folato ($P \leq 0,001$), lo que puede sugerir que el efecto independiente de la homocisteína es menos pronunciado que el del folato. Nosotros especulamos que esto se puede deber a: 1) la mutación del *MTHFR* C677T afecta directamente

la eficiencia del metabolismo del folato, y los niveles de folato son un indicador metabólico más directo y sensible de esta vía. Como producto derivado, las concentraciones de homocisteína están influenciadas por múltiples factores (estado de las vitaminas B12 y B6, etc.); en consecuencia, su relación lineal con los niveles de Bi puede estar parcialmente diluida; 2) efectos o umbrales no lineales: especulamos que la modificación de la unión entre la homocisteína y la albúmina puede no seguir una relación lineal dosis-respuesta simple, sino que involucra un «umbral». Solo cuando la acumulación de homocisteína excede un cierto umbral crítico (como el aumento significativo observado en el grupo con hiperhomocisteinemia grave), se afecta en forma significativa la capacidad de la albúmina de unirse a la Bi. En los grupos con leve a moderada hiperhomocisteinemia, la elevación de la homocisteína es insuficiente para desencadenar cambios funcionales notorios.

El ácido fólico puede mejorar la capacidad de unión de la albúmina con la Bi y disminuir los niveles de homocisteína.²² Además, al reducir las anomalías en el metabolismo del folato producidas por mutaciones, la suplementación con altas dosis de ácido fólico puede mejorar el desarrollo cerebral.^{23,24} Se requieren más investigaciones para determinar si el tratamiento con ácido fólico puede usarse como un enfoque terapéutico novedoso en la hiperbilirrubinemia neonatal.

Limitaciones e implicancias futuras de este estudio

Al examinar las relaciones entre los niveles de homocisteína y folato y las variantes del gen *MTHFR*, este estudio aporta información preliminar sobre los roles de algunas variables en la fisiopatología de la hiperbilirrubinemia neonatal. Pero todavía hay ciertas limitaciones. Primero, el tamaño muestral de esta investigación transversal en un solo centro fue un tanto reducido lo que podría haber afectado la estabilidad de los resultados y el poder estadístico. Para validar estos hallazgos, las investigaciones futuras deberían involucrar estudios multicéntricos y un tamaño muestral más grande. Segundo, el impacto de otros factores genéticos o interacciones entre genes sobre la enfermedad no se consideró en este estudio en que solo se buscó el polimorfismo del gen *MTHFR* C667T. Por ejemplo, el síndrome de Gilbert es una causa genética reconocida que provoca

hiperbilirrubinemia no conjugada neonatal, cuyo principal factor es un polimorfismo del gen *UGT1A1*. En este estudio, el genotipo del *UGT1A1* puede ser un factor de confusión o tener un efecto modificador; el estudio conjunto de los polimorfismos del *MTHFR* y del *UGT1A1* en futuras investigaciones, podría evaluar las potenciales interacciones entre los genes. Además, este estudio no analizó otras variables que pueden afectar los niveles neonatales de folato como el estado nutricional de la madre durante el embarazo o la ingesta de folato por el recién nacido. Estas variables deberían ser examinadas en estudios futuros dado que podrían interactuar con los polimorfismos genéticos.

En síntesis, la hiperbilirrubinemia neonatal está estrechamente ligada a los niveles de homocisteína y folato, así como también al polimorfismo del gen *MTHFR* C667T. La hiperbilirrubinemia neonatal puede ser más grave en aquellos casos con genotipos CT y TT del *MTHFR* C667T; la insuficiencia de folato y el aumento de los niveles de homocisteína probablemente sean factores de riesgo importantes para el desarrollo y evolución de esta condición. Estos resultados aportan un fundamento científico para la pesquisa clínica temprana, la evaluación del riesgo y los tratamientos focalizados, así como nuevos puntos de vista sobre la fisiopatología de la hiperbilirrubinemia neonatal.

CONCLUSIONES

Los niveles de folato y homocisteína y la variante genética del *MTHFR* C667T están estrechamente asociados con la gravedad de la hiperbilirrubinemia neonatal. La mutación del *MTHFR* C667T puede alterar aspectos del metabolismo de la Bi al inhibir el metabolismo del folato y promover la acumulación de homocisteína, y es un marcador para la evaluación del riesgo en la enfermedad y la prevención. ■

REFERENCIAS

- Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the newborn. *Pediatr Rev.* 2011;32(8):341-9. doi:10.1542/pir.32-8-341.
- Wickremasinghe AC, Kuzniewicz MW. Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatr Clin North Am.* 2025;72(4):605-22. doi:10.1016/j.pcl.2025.04.003.
- Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology.* 2014;146(7):1625-38. doi:10.1053/j.gastro.2014.03.047.
- Gamaleldin R, Iskander I, Seoud I, Aboraya H, Aravkin A, Sampson PD, et al. Risk factors for neurotoxicity in newborns with severe neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2011;128(4):e925-31. doi:10.1542/peds.2011-0206.
- Li HH, Di Linazi EC. Analysis of the polymorphism of MTHFR C677T gene in 624 women of childbearing age in Ili Prefecture, Xinjiang. *Chongqing Med J.* 2026;55(1):141-4. doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2026.01.024.
- Liu L. Polymorphisms in Methylenetetrahydrofolate Reductase and Methionine Synthase Genes and Male Infertility. *Int J Reprod Health/Family Planning.* 2011;30(3):222-5,239. doi:10.3969/j.issn.1674-1889.2011.03.018.
- 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.* 2021;42(1):42-6. doi:10.1007/s00246-020-02449-1.
- Shen X, Wang W. *Pediatrics.* 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House; 2008:115.
- Ziberna L, Martelanc M, Franko M, Passamonti S. Bilirubin is an Endogenous Antioxidant in Human Vascular Endothelial Cells. *Sci Rep.* 2016;6:29240. doi:10.1038/srep29240.
- Ding Y, Wang S, Guo R, Zhang A, Zhu Y. High levels of unbound bilirubin are associated with acute bilirubin encephalopathy in post-exchange transfusion neonates. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):187. doi:10.1186/s13052-021-01143-z.
- Gazzin S, Vitek L, Watchko J, Shapiro SM, Tiribelli C. A Novel Perspective on the Biology of Bilirubin in Health and Disease. *Trends Mol Med.* 2016;22(9):758-68. doi:10.1016/j.molmed.2016.07.004.
- Liang J, Zhou W, Li W, Shan Q. Effect of Hyperbilirubinemia Detection on Liver, Kidney Function, and Cardiac Enzyme Profile in Neonates. *Clinical Laboratory Medicine.* 2017;14(8):1153-5. doi:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.08.041.
- Na Z, Yue Y, Mei J. Effects of Total Bilirubin Levels on Hepatic, Renal Function, and Cardiac Enzyme Profile in Neonates. *Chinese J Clin Physicians (Electronic Edition).* 2016;10(4):517-20. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2016.04.016.
- Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet.* 1995;10(1):111-3. doi:10.1038/ng0595-111.
- Yang B, Liu Y, Li Y, Fan S, Zhi X, Lu X, et al. Geographical distribution of MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G gene polymorphisms in China: findings from 15357 adults of Han nationality. *PLoS One.* 2013;8(3):e57917. doi:10.1371/journal.pone.0057917.
- Molloy AM, Daly S, Mills JL, Kirke PN, Whitehead AS, Ramsbottom D, et al. Thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates: implications for folate intake recommendations. *Lancet.* 1997;349(9065):1591-3. doi:10.1016/S0140-6736(96)12049-3.
- Barjaktarovic M, Steegers EAP, Jaddoe VVW, de Rijke YB, Visser TJ, Korevaar TIM, et al. The Association of Thyroid Function with Maternal and Neonatal Homocysteine Concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(12):4548-56. doi:10.1210/jc.2017-01362.
- Zhang Y, Xie M, Zhou X, Zhao M, Yang C, Liu Y. Association of MTHFR C677T Polymorphism with Serum Homocysteine Levels and Ischemic Stroke Subtypes. *Basic Med Clin Pract.* 2025;45(12):1614-8. doi:10.16352/j.issn.1001-6325.2025.12.1614.
- Denny KJ, Kelly CF, Kumar V, Witham KL, Cabrera RM, Finnell RH, et al. Autoantibodies against homocysteinylated protein in a mouse model of folate deficiency-induced

- neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2016;106(3):201-7. doi:10.1002/bdra.23483.
20. Mei XY, He XD, Huang L, Qi DS, Nie J, Li Y, et al. Dehomocysteinylation is catalysed by the sirtuin-2-like bacterial lysine deacetylase CobB. *FEBS J*. 2016;283(22):4149-62. doi:10.1111/febs.13912.
21. Wang H. Mechanistic Study on Albumin Homocysteinylation-Induced Hyperbilirubinemia. Naval Medical University, 2019.
22. Wang HQ, Kong EL, Zhang X, Meng XY, Zhang JM, Yu WF, et al. Folic acid alleviates jaundice of phenylhydrazine (PHA)-induced neonatal rats by reducing Lys-homocysteinylation of albumin. *Cell Biol Toxicol*. 2021;37(5):679-93. doi:10.1007/s10565-021-09602-3.
23. Zhang C, Chen Y, Hou F, Li Y, Wang W, Guo L, et al. Safety and Efficacy of High-Dose Folinic Acid in Children with Autism: The Impact of Folate Metabolism Gene Polymorphisms. *Nutrients*. 2025;17(9):1602. doi:10.3390/nu17091602.
24. Vasconcelos C, Perry IS, Gottfried C, Riesgo R, Castro K. Folic acid and autism: updated evidences. *Nutr Neurosci*. 2025;28(3):273-307. doi:10.1080/1028415X.202