CCM Correo Científico Médico
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas de Holguín

Artículo original

Comportamiento poblacional distintivo de las alteraciones metabólicas hereditarias en la provincia Holguín, Cuba

Distinctive population behavior of hereditary metabolic disorders in Holguín province, Cuba

Víctor Jesús Tamayo Chang [1*]

[1]Centro Provincial de Genética Médica, Hospital Pediátrico Universitario Provincial. Holguín, Cuba.

*Autor para la correspondencia: Correo electrónico: vtamayo431@gmail.com

Recibido: 03/09/2024

Aprobado: 27/01/2025

Editor: Yasnay Jorge Sainz

Aprobado: Silvio Emilio Niño Escofet

RESUMEN

Introducción: La observación de la discapacidad intelectual asociada a consanguinidad parental permitió el diagnóstico de alteraciones metabólicas hereditarias, desde los inicios de los servicios de genética médica en la provincia Holguín.

Objetivo: Caracterizar el comportamiento epidemiológico y poblacional de las alteraciones metabólicas hereditarias en la provincia Holguín.

Método: Estudio de serie de casos de la totalidad de enfermos diagnosticados entre 1985 y 2022, distribuidos por entidades y categorías. Se calcularon la prevalencia al nacimiento, la mortalidad atribuible, la tasa de consanguinidad y la frecuencia de portadores. Las variables descritas fueron la existencia de consanguinidad parental y el lugar de procedencia de las familias.

Resultados: Entre 1963 y 2022 nacieron 85 enfermos de alteraciones metabólicas hereditarias, lo que representó una prevalencia de uno por cada 5033 nacidos vivos. Las enfermedades de almacenamiento lisosomal afectaron al 56,5% de los pacientes y fueron las categorías más predominantes. La fucosidosis fue la entidad con

ABSTRACT

Introduction: The observation of intellectual disability associated with parental consanguinity led to the diagnosis of hereditary metabolic disorders since the beginning of medical genetics services in Holguín province.

Objective: To characterize the epidemiological and population behavior of hereditary metabolic disorders in Holguín province.

Method: A case series study of all patients diagnosed between 1985 and 2022, distributed by entities and categories was carried out. Birth prevalence, attributable mortality, consanguinity rate and carrier frequency were calculated. The variables described were the existence of parental consanguinity and the place of origin of the families.

Results: Between 1963 and 2022, 85 patients with hereditary metabolic disorders were born which represented a prevalence of one for every 5033 live births. Lysosomal storage diseases affected 56.5% of patients and were the most predominant categories. Fucosidosis was the entity with the highest prevalence and attributable deaths.

The consanguinity rate was 0.39 and the families of

mayor frecuencia y muertes atribuibles.

La tasa de consanguinidad fue de 0,39 % y las familias del 78,8 % de los enfermos proceden de la región, que se corresponde con la antigua jurisdicción de Holguín en los tiempos de la colonización española.

Conclusiones: El comportamiento de las alteraciones metabólicas hereditarias en la provincia Holguín fue diferente a lo reportado en otras poblaciones de Cuba y del mundo, debido al aislamiento genético por causas socioeconómicas y a la práctica de la consanguinidad parental.

Palabras clave: alteraciones metabólicas hereditarias, fucosidosis, consanguinidad

78.8% of the patients came from the region that belonged to the former jurisdiction of Holguín, at the times of Spanish colonization.

Conclusions: The behavior of hereditary metabolic alterations in Holguín province was different from the behavior reported in other populations of Cuba and the world, due to genetic isolation for socioeconomic reasons and the practice of parental consanguinity.

Keywords: hereditary metabolic disorders; fucosidosis; consanguinity

Introducción

En la actual era de la genómica clínica se redefinió el concepto clásico de errores innatos del metabolismo y se optó por nombrarlos alteraciones metabólicas hereditarias (AMH). El cambio hacia enfoques de diagnóstico basados en la genética y la emergencia de nuevos trastornos y tratamientos hicieron considerar como tal, a cualquier condición en la que la alteración primaria de una vía metabólica es intrínseca para sus características bioquímicas, clínicas y/o fisiopatológicas, independientemente de que se detecte un metabolito como biomarcador o una enzima deficiente.[(1)]

La clasificación internacional más reciente de las AMH incluye 1450 entidades, divididas en 24 categorías que comprenden 124 grupos. En la vasta mayoría de las mismas existe el origen de una deficiencia enzimática causada por mutaciones en genes simples, aunque también pueden ser causadas por mutaciones activadoras o por alteraciones genómicas estructurales incluidas las del genoma mitocondrial.[(2)]

Las AMH están incluidas dentro de las enfermedades raras debido a su baja prevalencia individual, no obstante ese concepto varía entre los países, ya que, si para una región tener pocos casos representa una enfermedad rara, para otras su presencia puede ser común.[(3,4)]

Un metaanálisis de datos registrados en 38 países entre los años 1980 y 2017 estimó que la prevalencia al nacimiento global de todas las AMH era de 50,9 por cada 100000

nacidos vivos (NV) con grandes diferencias regionales. En los territorios del este del Mediterráneo y del oeste del Pacífico se presentaron con mayor frecuencia a causa de las altas tasas de consanguinidad familiar.[5]

El espectro clínico de las AMH es amplio, y en su conjunto poseen una gran importancia por la repercusión que tienen en la morbimortalidad en edades tempranas de la vida. La comprensión de la fisiopatología molecular de esas alteraciones en los últimos años, ha llevado a mejoras en las terapias, y los avances en la genómica y la metabolómica han permitido perfeccionar los programas de pesquisa neonatal.[6]

En Cuba desde el año 1984 se inició la detección neonatal de fenilcetonuria, y si bien en la actualidad las pesquisas alcanzan una cobertura superior al 99 %, la falta de un programa de tamiz ampliado impone retos en el diagnóstico de las AMH, en especial de aquellas con una presentación clínica inespecífica.[7]

Durante el año 1985 y desde los inicios de los servicios de genética médica en la provincia Holguín, la asociación de la discapacidad intelectual de carácter familiar con consanguinidad parental, permitió que se comenzaran a diagnosticar AMH en pacientes de edad pediátrica con afectación neurológica.[7] Esas premisas motivaron la realización de la presente investigación cuyo objetivo fue caracterizar el comportamiento epidemiológico y poblacional de esas alteraciones en la provincia Holguín.

Método

Se realizó un estudio descriptivo de serie de casos de la totalidad de pacientes procedentes de la provincia Holguín, con diagnóstico confirmado de AMH desde el inicio de los servicios de Genética Médica en el año 1985, hasta finales de 2022, por ser el último año en que se conoce con exactitud el número total de población en la provincia.

Las fuentes de obtención de la información se obtuvieron a través de las historias clínicas y genéticas y el registro genético provincial de AMH. Los pacientes se agruparon por entidades y categorías diagnosticas. Las variables estudiadas estuvieron integradas por la existencia de consanguinidad parental y el lugar de procedencia de las familias.

De cada entidad y categoría diagnosticada se calcularon la prevalencia al nacimiento: número de afectados entre el total de NV en el período comprendido entre los años de nacimiento de los afectados de mayor y menor edad,[8] y la mortalidad atribuible: cociente del número total de fallecidos entre el número total de NV en el período comprendido entre los años de nacimiento de los enfermos de mayor y menor edad.[5] En las enfermedades donde solo un paciente fue diagnosticado, la prevalencia y mortalidad se calcularon sobre base del número de NV en el período de estudio (1985-2022).[8]

También se calcularon las tasas de letalidad y consanguinidad y la frecuencia de portadores o heterocigotos por categorías y entidades. Para el cálculo de la frecuencia de portadores se asumió el precepto de la ley de Hardy-Weinberg del equilibrio genético de las poblaciones. En las enfermedades con patrón de herencia autosómico recesivo, la raíz cuadrada de la prevalencia al nacimiento indica la frecuencia génica del alelo recesivo. Sobre base de esto, se calcularon la frecuencia del alelo dominante y la frecuencia de heterocigotos según las fórmulas:

- Frecuencia génica del alelo dominante = 1- Frecuencia génica del alelo recesivo, y
- Frecuencia de heterocigotos = 2 x Frecuencia génica del alelo dominante x Frecuencia génica del alelo recesivo.[9]

En las enfermedades con patrón de herencia ligado al X recesivo se asumió que no ocurrieron eventos de novo y por tanto la frecuencia de portadoras se igualó a la prevalencia al nacimiento.[8]

Las frecuencias de las categorías se obtuvieron por la sumatoria de las frecuencias de las entidades que incluían y las frecuencias totales por la sumatoria de las frecuencias de las categorías de AHM. El número de portadores en la población se estimó a partir

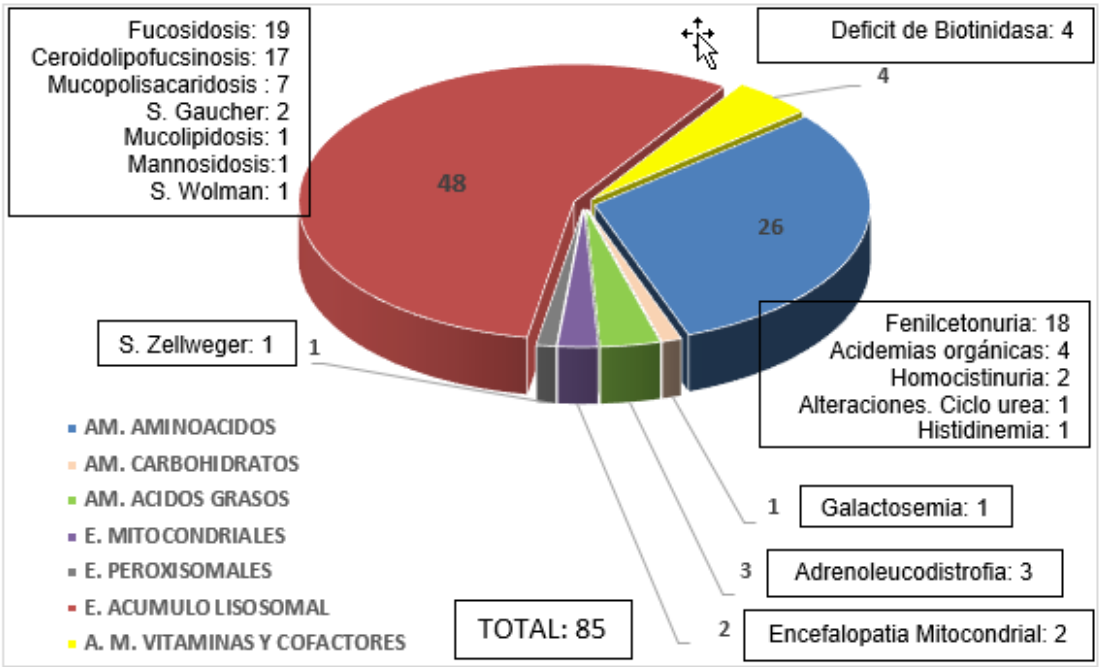
de la frecuencia de heterocigotos, se expresó en proporciones y en número total sobre base del total de población de la provincia al finalizar el año 2022.

El número total de NV por años se obtuvo del anuario estadístico de la dirección provincial de Salud Pública de Holguín y el total de población de la provincia del anuario de la Oficina Nacional de Estadística e Información de Cuba. La investigación cumplió con todas las declaraciones éticas para estudios en humanos.

Resultados

Entre los años 1963 y 2022 nacieron en la provincia Holguín 85 niños a los que se le confirmaron 23 entidades pertenecientes a siete categorías de AMH, lo cual representó una prevalencia de uno por cada 5033 NV. En la figura 1 se muestra la distribución de pacientes según categorías y entidades diagnosticadas.

La fucosidosis fue la entidad más diagnosticada y predominó en las enfermedades de acúmulo lisosomal (EAL), que fue la categoría más frecuente, al incluir al 56,5% de los pacientes. En esa categoría también sobresalió la ceroidolipofuscinosis neuronal juvenil o tipo 3 (CLN-3); sin embargo, las mucopolisacaridosis tuvieron poca frecuencia.



Leyenda: AM.: Alteraciones del metabolismo de, E.: Enfermedades, S.: Síndrome

Fig. 1. Distribución de pacientes según categorías de AMH y entidades diagnosticadas.

Las alteraciones del metabolismo de los aminoácidos (AMA) fue la segunda categoría en orden de frecuencia, al agrupar el 30,6% de los enfermos. La fenilcetonuria fue la entidad más frecuente en esa categoría. Nueve enfermos con la forma clásica de esa enfermedad nacieron previos a la instauración del programa cubano de pesquisa neonatal, el cual permitió identificar aparte de los seis restantes enfermos de fenilcetonuria clásica, a tres con hipefenilalaninemia persistente. Cuatro acidemias orgánicas fueron diagnosticadas y una sola alteración del ciclo de la urea; el déficit de ornitina transcarbamilasa (DOTC).

Un paciente presentó galactosemia clásica (alteración del metabolismo de los carbohidratos) y tres la alteración del metabolismo de los ácidos grasos; adrenoleucodistrofia. La enfermedad peroxisomal diagnosticada fue el síndrome de Zelweger y el déficit de biotinidasa fue la única alteración del metabolismo de las vitaminas y cofactores encontrada. Dos hermanos se diagnosticaron con encefalopatía mitocondrial.

En la Tabla I se muestra la prevalencia al nacimiento y las muertes atribuibles a AMH según categorías y entidades. La prevalencia al nacimiento de las EAL duplicó la de las AMA y la fucosidosis fue la entidad con mayor frecuencia y muertes atribuibles. Las categorías con menores tasas de letalidad lo conformaron las alteraciones del metabolismo de las vitaminas y las AMA.

Tabla I. Pacientes con alteraciones metabólicas hereditarias, prevalencia al nacimiento y muertes atribuibles según categorías y entidades.

Entidades / *Categorías*	n	Período	NV	Prev.N	Fallecidos		M. A
				x10^{5}NV	n	T. L	x10^{5}NV
Fenilcetonuria	18	1965-2022	935607	1,92	1	0,06	0,11
Homocistinuria	2	1985-1990	108654	1,84	2	1	1,84
Ac. Propiónica	1	1985-2022	504572	0,20	1	1	0,20
Ac. Isovalérica	1	1985-2022	504572	0,20	1	1	0,20
Ac. 3 Metil 3 hidroxi Glutárica	1	1985-2022	504572	0,20	0	0	0
Ac. Metil Malónica	1	1985-2022	504572	0,20	0	0	0
DOTC	1	1985-2022	504572	0,20	0	0	0
Histidinemia	1	1985-2022	504572	0,20	0	0	0
AM. Aminoácidos	*26*	*1965-2022*	*935607*	*4,96*	*5*	*0,19*	*2,35*
AM. Carbohidratos	*1*	*1985-2022*	*504572*	*0,20*	*1*	*1*	*0,20*
AM. Ácidos Grasos	*3*	*1983-2002*	*537465*	*0,56*	*3*	*1*	*0,56*
E. Peroxisomales	*1*	*1985-2022*	*504572*	*0,20*	*1*	*1*	*0,20*
Fucosidosis	19	1976-2015	579985	3,28	16	0,84	2,76
CLN-3	17	1063-1996	650058	2,62	17	1	2,62
Síndrome de Hurler	3	1984-2009	290773	1,04	3	1	1,04
Síndrome de Hurler-Schiei	1	1985-2022	504572	0,20	1	1	0,20
Síndrome de San Filipo	2	1984-1988	89724	2,23	2	1	2,23
Síndrome de Morquio	1	1985-2022	504572	0,20	1	1	0,20
Síndrome de Gaucher	2	1999-2022	285137	0,70	0	0	0
Mucolipidosis	1	1985-2022	504572	0,20	1	1	0,20
Mannosidosis	1	1985-2022	504572	0,20	1	1	0,20
Síndrome de Wolman	1	1985-2022	504572	0,20	1	1	0,20
E. de Acúmulo Lisosomal	*48*	*1063-2022*	*963312*	*10,87*	*43*	*0,90*	*9,65*
AM. Vitaminas y Cofactores	*4*	*2007-2022*	*179345*	*2,23*	*0*	*0*	*0*
E. Mitocondriales	*2*	*1976-1989*	*235237*	*0,85*	*2*	*1*	*0,85*
Total	*85*	*1063-2022*	*963312*	*19,87*	*55*	*0,65*	*13,81*

Leyenda: n: Número de enfermos, Periodo: periodo comprendido entre el año de nacimiento de los enfermos de mayor y menor edad, NV: Nacidos vivos, Prev.N: Prevalencia al nacimiento, T.L: Tasa de letalidad, M.A: Muertes atribuibles, Ac: Acidemia, DOTC: Déficit de Ornitina Transcarbamilasa, AM.: Alteraciones del metabolismo de…, E.: Enfermedades, CLN-3: Ceroidolipofuscinosis neuronal tipo 3.

En la distribución de pacientes según lugar de procedencia de sus familias (fig. 2), el mayor número de enfermos residió en el municipio de Holguín, seguido de sus

colindantes Gibara y Rafael Freyre. La cantidad de afectados se encontró en menor grado en los municipios ubicados al este de la provincia.

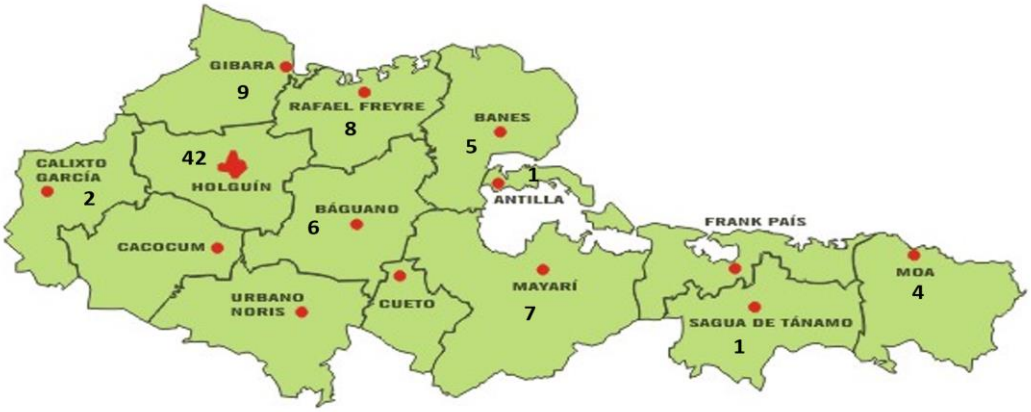


Figura 2. Distribución de pacientes con alteraciones metabólicas hereditarias según municipios de procedencia de sus familias.

Con excepción del DOTC y la adrenoleucodistrofia, que presentan patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X, y la encefalopatía familiar con herencia mitocondrial, las restantes AMH encontradas en Holguín presentan patrón de herencia autosómico recesivo.

En la tabla II se muestra la presencia de consanguinidad parental y las frecuencias de heterocigotos por entidades y categorías de AMH.

Solo las EAL y las AMA incluían pacientes que pertenecían a familias consanguíneas y todas las entidades en que se encontró ese antecedente presentaron patrón de herencia autosómico recesivo. La tasa de consanguinidad en la fucosidosis como entidad aislada se encontró en casi el doble que la de las AMA, y en las EAL en su conjunto. La de la CLN-3 como entidad aislada resultó más del doble que la de las AMA. Según los estimados obtenidos, el número de portadores de alguna AMH en la provincia Holguín en el año 2022 (105 404) se correspondía con más del 10 % de su población y más del 1 % eran portadores de fucosidosis (11 615).

Tabla II. Pacientes según tasa de consanguinidad y frecuencia de heterocigotos por entidades y categorías de alteraciones metabólicas hereditarias.

Entidades / *Categorías*	n.	Consanguinidad		Heterocigotos	
		n.	Tasa	Frecuencia x10^3	N. Estimado en la Población*
Fenilcetonuria	18	6	0,33	8,740	9 929
Homocistinuria	2	0	0	8,540	8 724
Ac. Propiónica	1	0	0	2,820	2 881
Ac. Isovalérica	1	0	0	2,820	2 881
Ac. 3 Metil 3 hidroxi Glutárica	1	0	0	2,820	2 881
Ac. Metil Malónica	1	1	1	2,820	2 881
DOTC.	1	0	0	0,002	2
Histidinemia	1	0	0	2,820	2 881
AM. Aminoácidos	*26*	*7*	*0,27*	*31,382*	*32 060*
AM. Carbohidratos.	*1*	*0*	*0*	*2,820*	*2 881*
AM. Ácidos Grasos	*3*	*0*	*0*	*0,006*	*6*
E. Peroxisomales	*1*	*0*	*0*	*2,820*	*2 881*
Fucosidosis	19	10	0,53	11,370	11 615
CLN-3	17	13	0,76	10,170	10 390
Síndrome de Hurler	3	0	0	6,420	6 558
Síndrome de Hurler-Schiei	1	0	0	2,820	2 881
Síndrome de San Filipo	2	2	1	9,400	9 603
Síndrome de Morquio	1	1	1	2,820	2 881
Síndrome de Gaucher	2	0	0	5,280	5 394
Mucolipidosis	1	0	0	2,820	2 881
Mannosidosis	1	0	0	2,820	2 881
Síndrome de Wolman	1	0	0	2,820	2 881
E. de Acúmulo Lisosomal	*48*	*26*	*0,54*	*56,740*	*57 965*
AM. Vitaminas y Cofactores	*4*	*0*	*0*	*9,400*	*9 603*
E. Mitocondriales	*2*	*0*	*0*	*0,008*	*8*
Total	*85*	*33*	*0,39*	*103,176*	*105 404*

Leyenda: n: Número de enfermos, *Número estimado de portadores en la población de la provincia Holguín al finalizar el año 2022 (1 021 591 habitantes), Ac: Acidemia, DOTC: Déficit de Ornitina Transcarbamilasa, AM.: Alteraciones del metabolismo de..., E.: Enfermedades, CLN-3: Ceroidolipofuscinosis neuronal tipo 3.

Discusión

El comportamiento de las AMH en Holguín es distinto a lo reportado en otras regiones de Cuba y el mundo. A nivel global se ha publicado que las AMA constituyó la categoría con mayor prevalencia (14,7 casos por cada 100 000 NV), seguida de las EAL con 13,3 casos por cada 100 000 NV, y que la fenilcetonuria ha sido la entidad más frecuente.[5]

Un análisis de datos de 54 publicaciones de programas de pesquisa neonatal estimó que, la prevalencia global al nacimiento de la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa era de 6,4 por 100 000 NV, con una variación regional sustancial desde 0,3 en el sudeste asiático a 11,8 en el Oriente Medio y Norte de África. Como promedio, en América latina se reportó una prevalencia de 6,5 por 100 000 NV. Esa cifra supera a la prevalencia de fenilcetonuria obtenida en la presente investigación, la cual también fue inferior a las reportadas en Chile y Brasil.[5,10]

El registro nacional de trastornos metabólicos hereditarios de Austria calculó una prevalencia para todas las AMH de 16,9 por 100 000 NV, con una tasa de consanguinidad de 43,4 % y una tasa de letalidad de 10 %. La categoría de diagnóstico más común resultó las AMA (31,1% del total) y las EAL ocuparon el tercer lugar. Los diagnósticos más frecuentes los integraron la fenilcetonuria, la galactosemia y la deficiencia de biotinidasa. La prevalencia de la fenilcetonuria trascendió de forma superior a la de Holguín (8,9 por 100 000 NV).[11]

La mayor letalidad de las AMH obtenida en Holguín en comparación con Austria, se debió al predominio de las EAL, que generalmente tienen un desenlace fatal ante la ausencia de los reemplazos enzimáticos u otros tratamientos de mayor alcance. Sin embargo, las letalidades de las AMA y el déficit de biotinidasa resultaron bajas por la existencia de intervenciones dieto terapéuticas efectivas. Solo un enfermo de fenilcetonuria clásica falleció por habérsele diagnosticado cuando presentaba severas complicaciones, debido a su nacimiento previo a la instauración de la pesquisa neonatal. A nivel mundial, al menos 3,2 muertes por 100 000 NV son atribuibles a AMH.[5]

Se ha reportado una prevalencia mundial de las EAL de 13,25 por 100 000 NV, que es superior a la de Holguín.[5] En los Países Bajos esa prevalencia fue de 14 por 100 000 NV, y la entidad más diagnosticada fue la enfermedad de Pompe; sin embargo, la

fucosidosis solo afectó a cinco enfermos para una prevalencia al nacimiento de 0,05 por cada 100 000 NV.[8]

Un estudio en Portugal identificó 29 diferentes EAL que aportaban en su conjunto una prevalencia de 25 por 100 000 NV. La entidad más frecuente fue la GM2 gangliosidosis, pero solo fue diagnosticado un enfermo de fucosidosis, y la prevalencia al nacer de CLN-3 fue de 0,48 (siete casos),[8] cifras muy inferiores a las de la provincia Holguín.

En la republica Checa la prevalencia de las EAL entre los años 1975 y 2008 fue superior a la de Holguín (12,25 por cada 100 000 NV); sin embargo, se encontró una baja prevalencia de CLN-3 (0,27) y no se diagnosticaron afectados de fucosidosis. La entidad más frecuente fue el síndrome de Gaucher.[8]

Un estudio en Australia encontró una prevalencia de EAL de 19,87 por cada 100 000 NV. La enfermedad de Fabry fue la entidad más frecuente. Se detectó fucosidosis en un solo niño, y CLN-3 en 17, lo cual representaba prevalencias inferiores a las de la provincia Holguín (0,03 y 0,46 por 100000 NV respectivamente).[12]

El seguimiento de 22 años del tamizaje de alto riesgo de EAL en Colombia mostró que las entidades más frecuentes eran el síndrome de Gaucher, la mucopolisacaridosis IV y la enfermedad de Fabry; pero a diferencia de Holguín solo se diagnosticaron dos enfermos de fucosidosis.[13]

En Cuba solo se ha publicado un estudio del comportamiento poblacional de AMH, el cual reportó 31 pacientes en una pesquisa selectiva durante 15 años en Villa Clara. En esa provincia la categoría más frecuente fue las AMA y solo se diagnosticaron 13 EAL, entre las que sobresalían las mucopolisacaridosis; pero no se encontraron enfermos de fucosidosis o CLN-3.[14]

A nivel mundial se han reportado alrededor de 200 enfermos de fucosidosis. Las mayores concentraciones de pacientes se han ubicado en Cuba, Italia, la población hispánica de Nuevo México y Colorado en los Estados Unidos de Norteamérica, Túnez y Turquía. Sin embargo, en Cuba esa entidad no se ha encontrado fuera de la provincia Holguín.[15]

Las ceroidolipofuscinosis, a su vez, son enfermedades raras que se distribuyen en todo el mundo, con una prevalencia conjunta de 20 a 40 por 100 000 NV en los países de Europa occidental, donde la CLN-3 es la forma más común.[16]

Se conoce que las enfermedades recesivas son más frecuentes en la descendencia de matrimonios consanguíneos, debido a que ambos padres tienen una gran cantidad de información genética idéntica, y por tanto, es más probable que sean portadores de un alelo mutante localizado en un mismo locus.[17] El 38,8 % de los afectados de AMH en Holguín procede de matrimonios consanguíneos y aunque ese antecedente fue importante, otros aspectos han contribuido a su presencia.

En varias regiones del mundo se han encontrado grupos poblacionales donde determinadas enfermedades autosómicas recesivas infrecuentes, se presentan con frecuencias relativamente altas. En subpoblaciones derivadas originalmente de un pequeño grupo de individuos, que quedan aisladas debido a un evento fundacional, y que se mantienen como sociedades cerradas durante varias generaciones debido a barreras geográficas, socioeconómicas, religiosas, raciales, o lingüísticas; la deriva genética favorece algunas variantes genéticas y elimina otras, y las posibilidades de emparejamientos entre portadores de un trastorno recesivo concreto pueden ser elevadas.[18]

Finlandia es un ejemplo de aislado genético donde variantes genéticas nocivas, entre ellas las causantes de CLN-3, se han enriquecido significativamente y, por el contrario, algunas enfermedades genéticas relativamente comunes, como la fenilcetonuria y la galactosemia, son excepcionalmente raras o incluso están ausentes.[18] Algo similar ocurrió al analizar el comportamiento inusual de las AMH en Holguín y que estuvo relacionado a su vez con las características sociodemográficas que presenta la región.

Las familias del 78,8 % de los enfermos de AMH en la provincia Holguín se enmarcaron en los municipios Holguín, Gibara, Calixto García, Báguano y Rafael Freyre y fundamentalmente en áreas rurales. Esa zona sociocultural se corresponde con la antigua jurisdicción de Holguín en los tiempos de la colonia española. El modo de producción agrícola de autoconsumo del grupo de familias españolas que fundó esa región no requería de gran cantidad de esclavos, por lo que se mantuvo como un

grupo cerrado que crecía desde adentro y la endogamia se convirtió en una práctica frecuente.[19]

A su vez, la existencia de poco movimiento migratorio externo e interno, hizo que al llegar nuevos grupos humanos a la región fundacional holguinera durante el siglo XIX no ocurrieran modificaciones en el sustrato genético endogámico, consolidado ya por el tiempo.[19] Una exploración de la estructura e historia demográfica de la población de Cuba mediante el uso de un conjunto de datos de todo el genoma, encontró una ascendencia común reciente más alta en la provincia Holguín que en el resto del país, lo que respalda una mayor homogeneidad genética.[20]

Aporte científico

La delineación epidemiológica de las AMH en la provincia Holguín y el análisis teórico del rol de la endogámica y la procedencia ancestral para explicar el origen en ese territorio de enfermedades poco frecuentes o ausentes en otras regiones de Cuba y del mundo, proporciona nuevos conocimientos de alta repercusión nacional e internacional en el campo de la Genética Médica.

Conclusiones

El comportamiento de las alteraciones metabólicas hereditarias en la provincia Holguín fue diferente a lo reportado en otras poblaciones de Cuba y del mundo, debido al aislamiento genético por causas socioeconómicas y a la consanguinidad parental.

Referencias Bibliográficas

1. Ferreira CR, van Karnebeek CDM, Vockley J, Blau N. A proposed nosology of inborn errors of metabolism. Genet Med. 2019 [citado 15/07/2024];21(1):102-106. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6286709/

2. Ferreira CR, Rahman S, Keller M, Zschocke J. An International Classification of Inherited Metabolic Disorders (ICIMD). J Inherit Metab Dis. 2021 [citado 12/06/2024];44(1):164–177. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33340416/

3. Szlago M. Enfoque práctico en el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo. Medicina (B Aires). 2022 [citado 15/06/2024];82(Suppl3):40-45. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v82s3/1669-9106-medba-82-s3-40.pdf

4. Abozaid GM, Kerr K, McKnight A, Al-Omar HA. Criteria to define rare diseases and orphan drugs: a systematic review protocol. BMJ Open. 2022 [citado 13/07/2024];12(7):e062126. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35906057/

5. Waters D, Adeloye D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. J Glob Health. 2018 [citado 21/03/2024];8(2):021102. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6237105/

6. Driesen K, Witters P. Understanding Inborn Errors of Metabolism through Metabolomics. Metabolites. 2022 [citado 22/07/2024];12(5):398. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9143820/

7. Camayd-Viera I. Más de 100 años de evolución en el estudio de los errores innatos del metabolismo. Rev Cubana Genet Comunit. 2020 [citado 13/08/2024];13(2):e151. Disponible en: https://revgenetica.sld.cu/index.php/gen/article/download/151/ 173

8. Poupetová H, Ledvinová J, Berná L, Dvoráková L, Kozich V, Elleder M. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. J Inherit Metab Dis. 2010 [citado 23/08/2024];33(4):387-96. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2903693/

9. Lardoyet-Ferrer R. Fundamentos de genética poblacional. La Habana: Editorial Ciencia Médicas; 2016.

10. Foreman PK, Margulis AV, Alexander K, Shediac R, Calingaert B, Harding A, et al. Birth prevalence of phenylalanine hydroxylase deficiency: a systematic literature review and meta-analysis. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2021 [citado 12/06/2024];16(1):253. Disponible en: https://europepmc.org/article/PMC/8173927

11. Ramoser G, Caferri F, Radlinger B, Brunner-Krainz M, Herbst S, Huemer M, et al. 100 years of inherited metabolic disorders in Austria-A national registry of minimal birth prevalence, diagnosis, and clinical outcome of inborn errors of metabolism in Austria between 1921 and 2021. J Inherit Metab Dis. 2022 [citado 15/08/2024];45(2):144-156. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34595757/

12. Chin SJ, Fuller M. Prevalence of lysosomal storage disorders in Australia from 2009 to 2020. Lancet Reg Health West Pac. 2021[citado 25/07/2024];19:100344. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8671750/

13. Puentes-Tellez MA, Lerma-Barbosa PA, Garzón-Jaramillo RG, Suarez DA, Espejo-Mojica AJ, Guevara JM, et al. A perspective on research, diagnosis, and management of lysosomal storage disorders in Colombia. Heliyon. 2020 [citado23/07/2024];6(3):e03635. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32258481/

14. Soto-Villasante CG, Soto-Margolles A. Pesquisaje neonatal y selectivo para algunos errores congénitos del metabolismo en Villa Clara. Rev Cubana Pediatr. 2007 [citado 11/06/2024];79(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S003475312007000100002&lng=es&nrm=iso

15. Orphanet versión 1.0.27 [serie en internet] Última actualización: 2024-11-14. [citado 21/05/2024]. Disponible en: https://www.orpha.net/es/disease/detail/349#menu

16. Simonati A, Williams RE. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: The Multifaceted Approach to the Clinical Issues, an Overview. Front Neurol. 2022 [citado 11/07/2024];13:811686. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8961688/

17. Temaj G, Nuhii N, Sayer JA. The impact of consanguinity on human health and disease with an emphasis on rare diseases. J Rare Dis. 2022 [citado 23/06/2024];1:2. Disponible en: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s44162-022-00004-5.pdf

18. Xiao Q, Lauschke VM. The prevalence, genetic complexity and population-specific founder effects of human autosomal recessive disorders. NPJ Genom Med. 2021 [citado 13/06/2024];6(1):41. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41525-021-00203-x

19. Navarrete W, Díaz-Álvarez M F. Primeras familias, poblado y ciudad de San Isidoro de Holguín: Estudio de genealogía cubana. Miami: Ediciones UnosOtros, 2023.

20. Fortes-Lima C, Bybjerg-Grauholm J, Marin-Padrón LC, Gomez-Cabezas EJ, Bækvad-Hansen M, Hansen CS, et al. Exploring Cuba's population structure and demographic history using genome-wide data. Sci Rep. 2018[citado 23706/2024];8:11422. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ PMC6065444/

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

La investigación no contó con financiamiento

Contribución del autor

Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, recursos, software, supervisión, validación, visualización, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición: Víctor Jesús Tamayo Chang

Los artículos de la Revista Correo Científico Médico perteneciente a la Universidad de Ciencias Médicas de Holguín se comparten bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional Email: publicaciones@infomed.sld.cu