

Artículo original

Resultados iniciales del estudio molecular en pacientes cubanos con retinosis pigmentaria no sindrómica

Preliminary results of a molecular study in Cuban patients with non-syndromic retinitis pigmentosa

Claudia Alemañy Díaz-Perera^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-3438-9195>

Inmaculada Martín-Merida² <https://orcid.org/0000-0003-3086-6801>

Ana Pedro Ibor³ <https://orcid.org/0009-0005-7026-8293>

Gema García-García³ <https://orcid.org/0000-0002-2113-0600>

Hilda Roblejo Balbuena¹ <https://orcid.org/0000-0002-5895-8057>

Giselle Monzón Benitez¹ <https://orcid.org/0000-0001-9324-0772>

Mar Balanzá Rodríguez³ <https://orcid.org/0009-0008-3330-7339>

Alba Berzal Serrano³ <https://orcid.org/0000-0002-7510-0968>

Carmen Ayuso García² <https://orcid.org/0000-0002-9242-7065>

José María Millán Salvador³ <https://orcid.org/0000-0002-7211-9129>

Beatriz Marcheco Teruel¹ <https://orcid.org/0000-0001-6009-0405>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

²Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

³Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España.

* Autor para la correspondencia: klaudia20792@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La caracterización molecular de la retinosis pigmentaria no sindrómica es indispensable para el asesoramiento genético, la predicción del

pronóstico visual y el acceso a terapias génicas emergentes. Cuba carece en el momento actual, de estudios de confirmación molecular.

Objetivo: Caracterizar los resultados iniciales del estudio molecular mediante secuenciación de nueva generación en pacientes cubanos con retinosis pigmentaria no sindrómica.

Métodos: Se realizó un estudio observacional analítico de corte transversal (septiembre 2024 – agosto 2025) que incluyó 51 pacientes con diagnóstico de retinosis pigmentaria no sindrómica. La caracterización molecular se llevó a cabo mediante exoma clínico y exoma completo. Las variantes fueron clasificadas según criterios internacionales y los datos fueron procesados mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics v.27.0.

Resultados: Se logró el diagnóstico etiológico completo en 21 casos (41,2 %). Se identificaron 29 variantes causales distintas en 14 genes. *PRPF31* fue el gen más frecuente (8 pacientes), seguido de *CRB1* (6), *RP1* (4) y *RPGR* (4). Las variantes de *splicing* estuvieron presentes en el 42,9 % de los casos resueltos; el 56,7 % fue clasificado como patogénico. El 21,6 % de los pacientes experimentaron reclasificación del patrón de herencia.

Conclusiones: Este estudio reporta el análisis molecular más integral de la retinosis pigmentaria no sindrómica en Cuba. Los hallazgos proveen las bases para actualizar el protocolo nacional de diagnóstico molecular, diseñar un panel de genes candidatos adaptado a Cuba y posibilitar el acceso futuro de los pacientes a terapias génicas específicas de mutación.

Palabras clave: Retinosis pigmentaria no sindrómica; secuenciación de nueva generación; variantes genéticas

ABSTRACT

Introduction: Molecular characterization of non-syndromic retinitis pigmentosa is essential for genetic counseling, predicting visual prognosis, and accessing

emerging gene therapies. Cuba currently lacks studies providing molecular confirmation.

Objective: To characterize the initial results of a molecular study using next-generation sequencing in Cuban patients with non-syndromic retinitis pigmentosa.

Methods: A cross-sectional observational study (September 2024–August 2025) was conducted, including 51 patients diagnosed with non-syndromic retinitis pigmentosa. Molecular characterization was performed using clinical exome and whole-exome sequencing. Variants were classified according to international criteria, and data were processed using the IBM SPSS Statistics v.27.0 statistical package.

Results: A complete etiological diagnosis was achieved in 21 cases (41.2%). Twenty-nine distinct causal variants were identified in 14 genes. *PRPF31* was the most common gene (8 patients), followed by *CRB1* (6), *RP1* (4), and *RPGR* (4). Splicing variants were present in 42.9% of the resolved cases; 56.7% were classified as pathogenic. In 21.6% of patients, the inheritance pattern was reclassified.

Conclusions: This study presents the most comprehensive molecular analysis of non-syndromic retinitis pigmentosa in Cuba. The findings provide the basis for updating the national molecular diagnostic protocol, designing a panel of candidate genes tailored to Cuba, and enabling future patient access to mutation-specific gene therapies.

Keywords: Non-syndromic retinitis pigmentosa; next-generation sequencing; genetic variants

Recibido: 26/03/2026

Aprobado: 05/05/2026

Introducción

El diagnóstico molecular de la retinosis pigmentaria no sindrómica (RPNS) representa en la actualidad el estándar de referencia para la evaluación integral de los pacientes con esta enfermedad,⁽¹⁻⁷⁾ marcando el tránsito desde un diagnóstico sustentado en características clínicas hacia uno basado en el genotipo específico. Su importancia se manifiesta en cuatro dimensiones: (1) confirmar el diagnóstico etiológico definitivo; (2) establecer correlaciones genotipo-fenotipo para predecir el pronóstico visual; (3) facilitar un asesoramiento genético personalizado; y (4) identificar a los pacientes elegibles para terapias génicas específicas de mutación.⁽¹⁻⁷⁾

La naturaleza hereditaria de la retinosis pigmentaria (RP) determina la necesidad de realizar estudios moleculares que permitan profundizar en la caracterización de los casos, con el fin de establecer estrategias de intervención y tratamientos específicos de acuerdo con las diferentes variedades. La falta de caracterización molecular en individuos o familias afectadas limita las posibilidades de brindar un asesoramiento genético personalizado según las características genéticas de cada familia, lo que genera la necesidad de emplear herramientas que respondan a esta problemática.

Cuba cuenta con un Programa Nacional de atención a la RP operativo desde 1989, con una tasa de prevalencia actual de 5,4 por 10 000 habitantes.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Sin embargo, el protocolo cubano carece, en el momento actual, de estudios de confirmación molecular. El presente estudio tiene como objetivo caracterizar los resultados iniciales del estudio molecular mediante secuenciación de nueva generación (NGS) en pacientes cubanos con RPNS.

Métodos

Se realizó un estudio observacional analítico de corte transversal (septiembre 2024 – agosto 2025). La población de estudio comprendió 51 pacientes (casos índice) con RPNS confirmada, atendidos en el Centro de Referencia Nacional de RP (CRNRP) y Centros Provinciales de Genética Médica de Cuba.

Criterios de inclusión: Pacientes que tengan un diagnóstico confirmado de RPNS, que dispongan de información oftalmológica y presenten estudios de agudeza visual, fondo de ojo y retinograma. Casos índice pertenecientes a familias con RPNS con cualquier patrón de herencia.

Criterios de exclusión: Pacientes con síndromes asociados a RP. Casos índice con edades de inicio superiores a los 61 años.

Procedimientos y técnicas para la recolección de información

Especialistas en Genética Clínica de los Centros Provinciales y del CRNRP realizaron una evaluación integral de cada caso. Esta incluyó la toma de datos generales y el estudio de antecedentes patológicos. Para la elaboración del árbol genealógico, se analizó la historia familiar de al menos tres generaciones. De forma complementaria, la revisión de las historias clínicas permitió documentar la evolución de la enfermedad, y toda la información se centralizó en el modelo de recolección de datos donde se recogieron las siguientes variables:

- Clasificación según tipo de herencia *a priori*: autosómica dominante (AD), autosómica recesiva (AR), ligada al X (LX), caso esporádico, no determinada. Para fines de este estudio, se incluyeron las categorías 'Caso Esporádico' y 'No Determinada' a fin de categorizar de forma rigurosa aquellos casos sin antecedentes o sin un patrón clásico identificable *a priori*, respectivamente.
- Clasificación final según tipo de herencia: autosómica dominante confirmada molecularmente, autosómica recesiva confirmada molecularmente, ligada al X confirmada molecularmente sin patrón definido molecularmente.

- Subtipos de clasificación final según tipo de herencia: autosómica dominante confirmada molecularmente, autosómica recesiva confirmada molecularmente, ligada al X confirmada molecularmente, reclasificada a autosómica dominante, reclasificada a autosómica recesiva, reclasificada a ligada al X, herencia clínica pendiente de confirmación molecular, molecularmente no concluyente.
- Estudio molecular: positivo, negativo, incompleto (si solo se identificase una variante causal monoalélica de un gen recesivo, o no fuera posible identificar la posición *cis* o *trans* de las variantes identificadas en un mismo gen), no concluyente (si solo se identificase variante/s de significado clínico incierto).
- Estado del análisis: caso concluido, caso no concluido.
- Clasificación de variantes según tipo de alteración molecular: *missense*, *nonsense*, *frameshift*, *splicing*, *in-frame indel*.
- Clasificación de variantes (American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) y la Association for Molecular Pathology (AMP) 2015):⁽¹³⁾ patogénica (P), patogénica / probablemente patogénica (P/PP), probablemente patogénica (PP), variantes de significado incierto (VUS). No se tuvieron en cuenta las categorías “probablemente benigna” (PB) y “benigna” (B) y se agregó la categoría “patogénica/probablemente patogénica” reflejada en la plataforma *ClinVar*, utilizada para la clasificación de las variantes.

Extracción y control de calidad del ADN

Se recogieron 6 mL de sangre venosa periférica mediante punción de venas superficiales en la región anterior del antebrazo. La extracción fue realizada por personal de laboratorio clínico de los Centros Provinciales de Genética Clínica de cada territorio y del CRNRP. El material biológico obtenido fue depositado en un Vacutainer con K2-EDTA para la extracción de ADN y trasladado en termo refrigerado al Centro Nacional de Genética Médica.

Plataformas de secuenciación

La caracterización molecular de los pacientes se llevó a cabo mediante dos aproximaciones de NGS, en el marco de la colaboración con centros de excelencia en investigación genómica:

- Exoma clínico (n=7): Realizado en colaboración con el grupo de Genética del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (FJD) (Madrid).
- Exoma completo (WES, n=44): Realizado en colaboración con el Grupo de Biomedicina molecular, celular y genómica del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (Valencia) y el Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG).

Estrategia de filtrado y clasificación

- Exoma clínico mediante la plataforma Sophia Genetics (CES)

La revisión de variantes en la interfaz de Sophia DDM se realizó con la aplicación de los filtros descritos a continuación: **frecuencia poblacional (global):** < 0,02 (2 %), **frecuencia alélica – gnomAD:** < 0,05 (5 %), **clasificación ClinVar:** Excluir B y PB, **frecuencia en casos Sophia DDM:** < 15,0 %

- Exoma completo mediante la plataforma RD-Connect Genome-Phenome Analysis Platform

El análisis se restringió, en un primer momento, a un panel de genes de RP no sindrómica en formato TXT, elaborado a partir del listado actualizado de RetNet y de las publicaciones más recientes sobre el tema.

Estrategia de filtrado - Primera ronda

En la primera ronda se aplicaron de forma simultánea los siguientes filtros: **tipo de variante – impacto proteico:** *High / Moderate*, **clasificación ClinVar:** P, LP, VUS, **frecuencia alélica – gnomAD v3.1.2:** $AF \leq 0,01$ (1 %), **CADD Phred-scaled:** ≥ 20 , **REVEL:** $\geq 0,5$.

Estrategia de filtrado – Segunda ronda

Cuando la primera ronda no identificó variantes que justificaran el cuadro clínico, se realizó una segunda búsqueda con criterios ampliados: se eliminaron

el filtro de impacto proteico y los filtros de predicción in silico, se mantuvo el criterio de frecuencia alélica y la exclusión de variantes B/PB en ClinVar.

Métodos de procesamiento y análisis de la información

Los datos fueron procesados con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics v.27.0. Se calculó el rendimiento diagnóstico molecular (RDM), definido como la proporción de casos en los que el estudio genético permitió identificar la causa molecular subyacente de la RP no sindrómica. Debido a que el análisis genómico puede ofrecer resultados parciales o que no son del todo concluyentes, se definieron dos indicadores complementarios:

- RDM estricto: Proporción de casos con resultado positivo.

$$\text{Fórmula: } n \text{ Positivos} / n \text{ Total.}$$

- RDM amplio: Proporción de casos con resultados positivos e incompletos.

$$\text{Fórmula: } (n \text{ Positivos} + n \text{ Incompletos}) / n \text{ Total.}$$

Dado que las fuentes de referencia, para comparar la distribución de los patrones de herencia definitiva ($n=21$), suelen reportar rangos de frecuencia que reflejan la variabilidad entre poblaciones y metodologías, se adoptó el punto medio del rango (*midpoint*) como estimación puntual de tendencia central, calculado mediante la expresión:

$$\text{Midpoint} = (\text{Límite inferior} + \text{Límite superior}) / 2$$

El rango completo (mínimo–máximo) se preservó para la representación gráfica mediante barras de error horizontales en gráficos de puntos y como áreas sombreadas en diagramas de araña.

Aspectos éticos

Se informó a los pacientes sobre el propósito de la investigación. Se recibió su aprobación para su inclusión en el estudio mediante la firma del consentimiento informado. Su contenido fue leído y explicado por el jefe del proyecto o los genetistas responsables en cada centro, a los participantes, resaltando las medidas de seguridad en la recolección de muestras, el grado de privacidad y

confidencialidad de la información obtenida. Se dio respuesta a cualquier duda que surgió.

Resultados

Estado y resultado del estudio molecular

Tras la finalización del estudio molecular en los 51 pacientes, se logró el diagnóstico etiológico completo en 21 casos (41,2 %). Los 30 casos restantes (58,8 %) se clasificaron como no concluidos, categoría que agrupa resultados incompletos, no concluyentes o negativos.

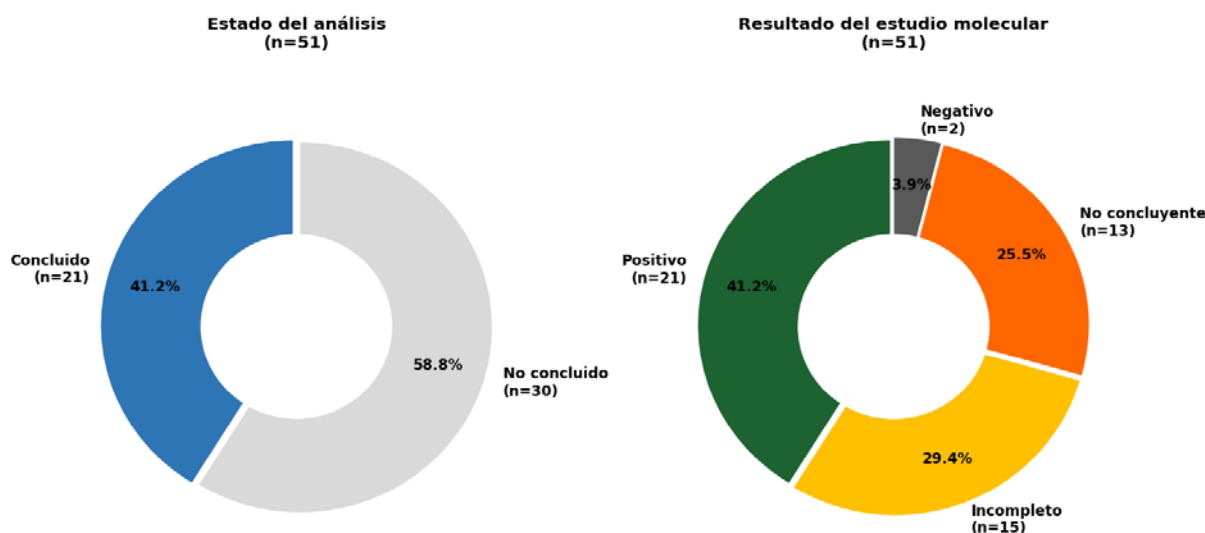


Fig. 1. Estado y resultado del estudio molecular en la población de estudio.

Dentro de la subcategoría de casos no concluidos, 15 pacientes (29,4 %) fueron clasificados como incompletos; de estos, 9 casos presentaban dos variantes identificadas en el mismo gen de herencia AR, con análisis de segregación familiar pendiente para determinar la configuración alélica (*cis* o *trans*). Por su parte, 13 casos (25,5 %) se consideraron no concluyentes al no identificarse variantes clasificadas como P o PP según los criterios del ACMG. Por último, solo 2 pacientes presentaron un resultado negativo, tras no detectarse variantes de interés vinculadas al fenotipo de la enfermedad.

El análisis de la efectividad de la caracterización genética en la población permitió establecer un RDM estricto del 41,2 % (21/51). Por su parte, el RDM amplio, que incluye a pacientes con al menos una variante causal identificada, alcanzó el 70,6 % (36/51).

Bajo un escenario donde los 9 casos que presentan dos variantes identificadas en un mismo gen, pero su diagnóstico definitivo depende del análisis de segregación familiar para determinar la configuración *cis* o *trans*, confirmaran una posición *trans*, el RDM estricto de la serie podría ascender hasta el 58,8 %.

Patrones de herencia definitiva en los casos resueltos

La identificación de las variantes patogénicas subyacentes en los 21 casos resueltos (41,2 %) permitió establecer la distribución de la herencia definitiva. En este subgrupo, la herencia AD se consolidó como la más frecuente con el 52,4 % (11/21) de los casos, seguida por la AR con el 28,6 % (6/21) y la LX (4/21) con el 19,0 %. Estos resultados fueron contrastados con los rangos de referencia internacional (Figura 2).

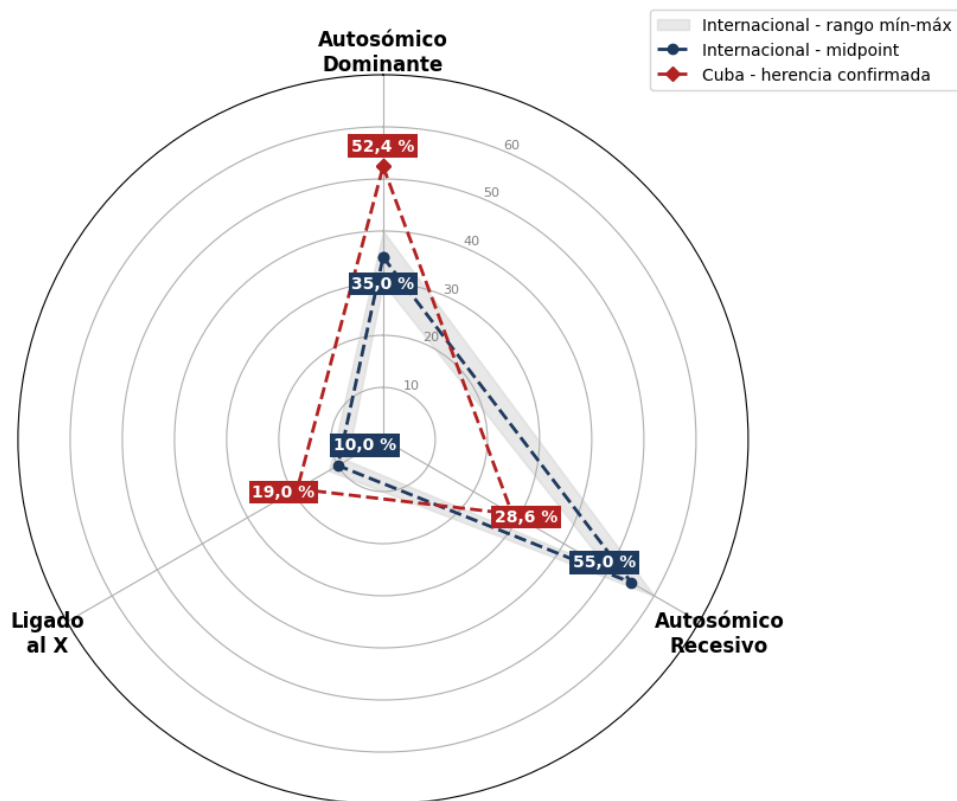


Fig. 2. Comparación de los patrones de herencia con confirmación molecular de la población cubana en estudio y los rangos internacionales.

Reclasificación del patrón de herencia

Un hallazgo de alto valor diagnóstico es que 11 pacientes (21,6 % del total de la población) fueron reclasificados hacia un patrón de herencia distinto al sospechado *a priori*. La reclasificación de estos casos se distribuyó de la siguiente manera: desde casos Esporádicos, tres pacientes se reclasificaron como AD y 4 como AR; desde casos No determinados, 1 paciente se reclasificó como ligado al X y 1 como AR; y como ajustes de patrón mendeliano, 1 caso clasificado *a priori* como AD resultó ser LX, y 1 caso clasificado en un primer momento como ligado al X fue confirmado como AD.

Este proceso de reclasificación confirma que una proporción considerable de los casos catalogados como aislados u otros ocultaban mecanismos de herencia mendeliana definidos que solo la genómica pudo identificar. En la actualidad, 58,8 % de la población se distribuye, de forma equitativa, entre casos con herencia clínica pendiente de confirmación (29,4 %) y aquellos con un estudio molecular no concluyente (29,4 %).

Genes con variantes causales identificadas

El análisis molecular permitió identificar un total de 29 variantes causales en 14 genes. Esto muestra una marcada heterogeneidad, en la que una pequeña proporción de genes concentra la mayoría de los casos resueltos y en estudio. Esta distribución está encabezada por el gen *PRPF31* (8 pacientes), seguida de *CRB1* (6 pacientes), y por *RPI1* y *RPGR* (cada uno con 4 pacientes).

Un aspecto relevante que se evidencia en esta distribución es el estado de confirmación de los hallazgos. Mientras que en genes con patrón de herencia AD como *PRPF31* y *RHO*, o LX como *RPGR*, los estudios se consideran

concluidos, en los genes de herencia AR existe una proporción significativa de casos con análisis de segregación pendiente.

Tipos de variantes causales

El catálogo de variantes está liderado por las de tipo *missense* (34,5 %), seguidas por las de tipo *nonsense* o de parada prematura (31,0 %). No obstante, al ponderar estos hallazgos por el número de pacientes resueltos, las variantes que afectan el *splicing* adquieren un protagonismo clínico mayor, al estar presentes en el 42,9 % de los casos con diagnóstico concluido.

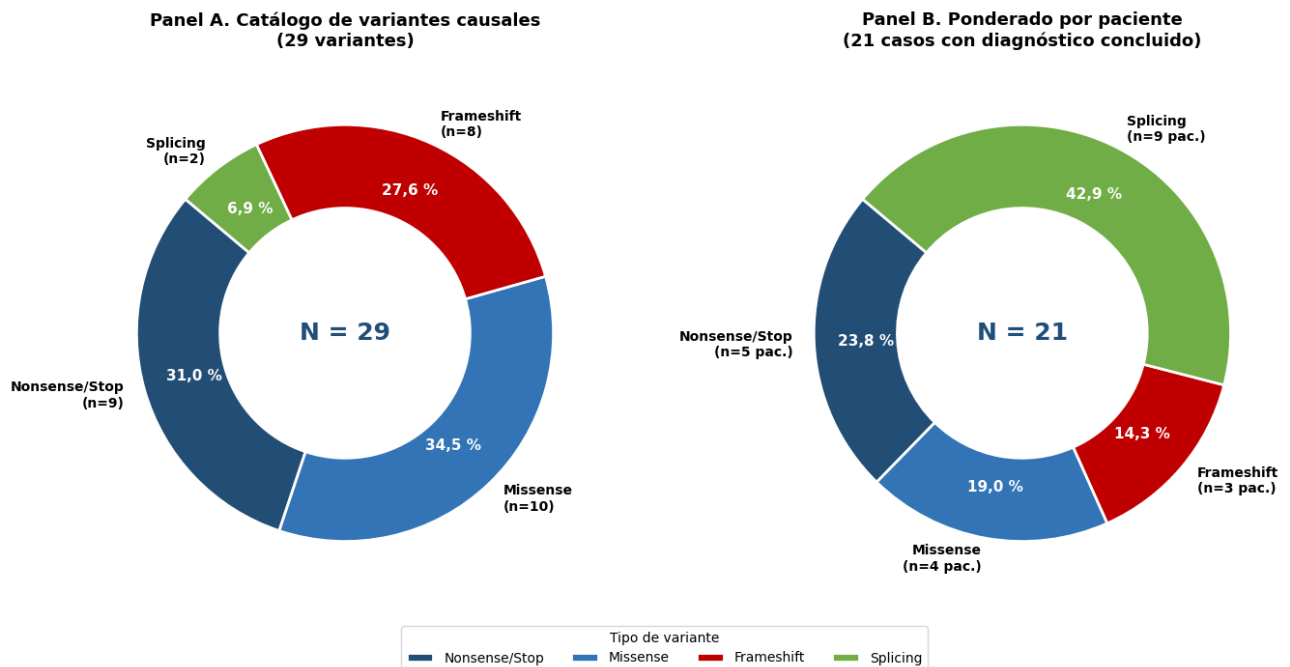


Fig. 3. Tipos de variantes de acuerdo al mecanismo molecular: catálogo de variantes causales (panel A), y ponderado por paciente con diagnóstico concluido (Panel B).

Al seguir las directrices del ACMG/AMP,⁽¹³⁾ la mayoría de las variantes detectadas (58,7 %) fueron clasificadas como P, sustentadas por 17 mutaciones únicas que afectan a 29 pacientes. Las variantes PP representaron el 10,3 % del catálogo, mientras que el 31,0 % se situó en la categoría intermedia P/PP.

Discusión

El análisis de la efectividad de la caracterización genética en la población permitió establecer un RDM estricto a partir del análisis de los casos con diagnóstico etiológico completo. Al compararlo con datos internacionales, se observa que, en el contexto específico de las distrofias hereditarias de retina, el rendimiento del exoma suele oscilar entre el 50 % y el 70 %.⁽¹⁴⁾

En el presente estudio, la herencia AD superó de manera significativa el rango de referencia internacional del 30 %-40 %.^(2,3,15-17) Este hallazgo posiciona a la forma dominante como la causa más frecuente de RP con confirmación molecular en esta población, distanciándose del perfil epidemiológico global típico. Los genes causantes de la RPAD son, en general, de tamaño moderado y bien cubiertos por la mayoría de los paneles de NGS. Esto incrementa la probabilidad de identificación incluso con paneles de cobertura media.

A pesar de que el análisis clínico sugería una alta carga de formas recesivas ocultas, la confirmación molecular alcanzó un valor inferior al estándar internacional que sitúa a la AR entre el 50 % y 60 %.^(2,3,16-18) Esta diferencia sugiere una brecha de resolución específica para este patrón de herencia en la población estudiada, fundamentada en la presencia de VUS y de la ausencia de estudios de segregación familiar. La forma LX se sitúa, de forma ligera, por encima del límite superior del rango internacional reportado (5 %-15 %),^(3,17-19) lo que la consolida como un componente relevante en la carga genética en esta población.

El porcentaje de reclasificación tras un estudio molecular en la RP es significativo. Se estima que alrededor del 10 % de los casos esporádicos son erróneamente clasificados en cuanto a su herencia antes de las pruebas genéticas.⁽⁶⁾ En la cohorte española más grande estudiada por Perea-Romero et al,⁽¹⁾ se logró reclasificar el modo de herencia en el 8,2 % de las familias tras el diagnóstico molecular, en estudios posteriores Perea-Romero et al⁽¹⁾ detectaron que el 84 % de los casos esporádicos de tipo RP fueron confirmados como

herencia AR. En el estudio español de Martín-Mérida et al.⁽²⁰⁾ los casos que no tenían antecedentes fueron reclasificados, en su mayoría, como AR (84,5 %), pero una parte importante resultó ser dominante (7,6 %) o ligada al cromosoma X (7,9 %).

Las familias con herencia LX en las que hay mujeres afectadas pueden confundirse con la herencia AD. Estudios muestran que hasta un 7,4 % de las familias con un diagnóstico provisional de retinosis pigmentaria AD (RPAD) tenían en realidad mutaciones en el gen *RPGR* (retinosis pigmentaria LX, RPLX).^(21,22)

La causa principal de este error diagnóstico es que las mujeres portadoras de una mutación en un gen ligado al cromosoma X pueden presentar síntomas clínicos de la enfermedad. Esto se debe a que durante el desarrollo embrionario femenino, uno de los dos cromosomas X se inactiva al azar. Si el proceso no es equitativo y se inactiva de forma predominante el cromosoma X que porta el gen sano, la mujer puede desarrollar una degeneración retiniana que varía desde cambios leves hasta una pérdida grave de visión similar a la de los varones.^(21,22) Esto genera una apariencia de RPAD pues, cuando hay mujeres afectadas en varias generaciones de una familia, el árbol genealógico sugiere de forma errónea una transmisión AD.

La reclasificación de herencia de LX a AD es un proceso que se realiza durante el diagnóstico molecular cuando el estudio genético contradice las sospechas iniciales basadas en el árbol genealógico. El criterio principal para sospechar herencia LX es que solo haya varones afectados y no existan casos de transmisión de padre a hijo varón. Sin embargo, en familias pequeñas o con pocos descendientes, un patrón de herencia AD puede carecer de transmisión varón-varón por puro azar, lo que lleva a un diagnóstico erróneo de LX.⁽²²⁾

Genes autosómicos dominantes como *PRPF31* presentan una penetrancia incompleta y una severidad muy variable incluso dentro de la misma familia. Si una madre porta la mutación pero es asintomática y transmite la enfermedad

solo a sus hijos varones, la transmisión genealógica resultante mimetiza una herencia LX.^(3,23)

La identificación precisa del tipo de herencia es determinante para el asesoramiento genético, dado que los riesgos de recurrencia y la historia natural de la enfermedad en la RPLX difieren de los de la forma AD. Mientras que la RPAD suele presentar un inicio más tardío y una progresión clínica menos severa, la RPLX debuta por lo general en edades tempranas y evoluciona hacia la ceguera legal en un tiempo de evolución más breve.

Desde la perspectiva del riesgo genético, en la herencia AD, cada descendiente tiene un 50 % de probabilidad de heredar la variante patogénica, independientemente de su sexo biológico. En contraste, en la herencia LX, los hijos varones de un padre afectado no presentan riesgo de heredar la mutación (siempre que la segregación cromosómica se produzca de forma convencional), mientras que todas sus hijas serán portadoras obligatorias. Esta distinción subraya por qué la confirmación molecular es el único estándar que garantiza un asesoramiento genético preciso y una planificación familiar informada.

La literatura internacional analizada muestra que, aunque la RP es muy heterogénea, una pequeña cantidad de genes es responsable de la mayoría de los casos con diagnóstico molecular resuelto. A nivel global, los genes *ABCA4*, *USH2A*, *RHO* y *RPGR* se identifican de manera consistente como los más prevalentes en las cohortes de distrofias retinianas.^(15,24,25)

En la RPAD el gen *RHO* es la causa más común a nivel mundial. Otros genes destacados en esta variante son los factores de empalme (*PRPF31*, *PRPF8*, *PRPF3*), que constituyen la segunda causa más frecuente, seguidos de *RP1* y *PRPH2*. En el caso de la retinosis pigmentaria AR (RPAR) el gen *USH2A* es el más prevalente. El gen *RPGR* predomina en la RPXL, seguido por *RP2*.^(15,20,26,27)

Los genes *USH2A* y *CRB1* son los que con más frecuencia se encuentran mutados en España,⁽²⁰⁾ y explican hasta el 28 % de los pacientes caracterizados en cohortes de casos esporádicos. En la cohorte italiana⁽²⁸⁾ más grande

reportada, *RHO* y *RP1* lideran los casos dominantes, mientras que *USH2A* y *EYS* son los principales en las formas recesivas. En Corea y Japón⁽²⁹⁾ el gen *EYS* muestra una prevalencia mayor que en las poblaciones caucásicas, llega a representar hasta el 29-40 % de los casos de RPAR. Esto evidencia la gran heterogeneidad genética de la enfermedad, que varía según la región y las características de la población en estudio.

Desde la perspectiva de la salud pública cubana, este estudio sienta las bases para: (1) el diseño de un panel de genes candidatos adaptado a la población cubana; (2) la actualización del protocolo nacional de diagnóstico molecular; (3) la incorporación de Cuba a proyectos internacionales de medicina de precisión; y (4) el acceso futuro de los pacientes cubanos a terapias génicas específicas.

Conclusiones

El espectro de 14 genes con 29 variantes causales distintas refleja la extrema heterogeneidad genética de esta enfermedad en la población cubana. El porcentaje de reclasificación del patrón de herencia confirma que el diagnóstico genealógico es insuficiente para determinar el patrón de herencia definitivo de la RPNS, con consecuencias directas sobre el asesoramiento genético familiar. Los hallazgos sientan las bases para actualizar el protocolo nacional de diagnóstico molecular, diseñar un panel de genes candidatos adaptado a Cuba y posibilitar el acceso futuro de los pacientes a terapias génicas específicas de mutación.

Referencias bibliográficas

1. Perea-Romero I, Fernández-Caballero L, Iancu IF, Rodilla C, Martín-Mérida I, Ávila-Fernández A, et al. Distrofias Hereditarias de Retina en España: tres décadas de estudio epidemiológico, clínico y genético. *Anales Ranm* [Internet]. 2022 [citado 13 Feb 2025];139(139(03)):274–84. Disponible en:

<https://analesranm.es/wp->

[content/uploads/2022/numero_139_03/pdfs/ar13903-rev08.pdf](https://analesranm.es/wp-content/uploads/2022/numero_139_03/pdfs/ar13903-rev08.pdf).

2. Murro V, Banfi S, Testa F, Iarossi G, Falsini B, Sodi A, et al. A multidisciplinary approach to inherited retinal dystrophies from diagnosis to initial care: a narrative review with inputs from clinical practice. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jan 22];18(223):1–13. Disponible en:

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10388566/pdf/13023_2023_Article_2798.pdf.

3. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, den Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Progress in Retinal and Eye Research* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2025 Feb 17];66:157–86. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.03.005>.

4. Nguyen XTA, Moekotte L, Plomp AS, Bergen AA, van Genderen MM, Boon CJF. Retinitis Pigmentosa: Current Clinical Management and Emerging Therapies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2025 Jan 22];24(8):1–40. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10139437/pdf/ijms-24-07481.pdf>.

5. Pniakowska Z, Dzieża N, Kustosik N, Przybylak A, Jurowski P. Genetic Therapies for Retinitis Pigmentosa: Current Breakthroughs and Future Directions. *J Clin Med* [Internet]. 2025 Aug 1 [cited 2025 Feb 14];14(16):1–23. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12387042/>.

6. Garafalo A v., Cideciyan A v., Héon E, Sheplock R, Pearson A, WeiYang Yu C, et al. Progress in treating inherited retinal diseases: Early subretinal gene therapy clinical trials and candidates for future initiatives. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 Feb 17];77:1–12. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.100827>.

7. Chien JY, Huang SP. Gene therapy in hereditary retinal dystrophy. *Tzu Chi Med J* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2025 Jan 30];34(4):367–72. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9791861/pdf/TCMJ-34-367.pdf>.

8. Herrera Mora M, Barrientos Castaño A, Lima León C, García Báez O, Casanova Rodríguez T de los A. Retinosis pigmentaria en Cuba. Acta Médica del Centro [Internet]. 2012 [citado 29 Ene 2025];6(1):65–70. Disponible en: https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/672/pdf_349.
9. Hernández Baguer RA, Beltrán Saíenz RI, Rodríguez Morris AF, Cordero Ruíz DM, Savón George LM, Cid Vázquez B. Enfermedades crónicas no transmisibles en pacientes y familias con retinosis pigmentaria. Medisur [Internet]. 2023 May [citado 29 Ene 2025];21(3):542–54. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v21n3/1727-897X-ms-21-03-542.pdf>.
10. González Rabilero Alegna, Aranda Arias María Eugenia, Blanco Alvarez Roberto Michael, Ortiz Brizuela Yailenys, Quiala Alayo Lídice, Arias Carbonell Martha Maria. La hipoacusia como comorbilidad de la retinosis pigmentaria. UNIMED [Internet]. 2023 Jan [citado 29 Ene 2025];5(1):1–13. Disponible en: <https://revunimed.sld.cu/index.php/revestud/article/view/251/pdf>.
11. Rodríguez Montero P, Toledo Rodríguez Y, Pina García M, Álvarez Martínez Y, León Bernal D, Rodríguez Montero P, et al. Caracterización clínico-epidemiológica en pacientes discapacitados visuales por retinosis pigmentaria. Sancti Spíritus. 2009-2019. Gaceta Médica Espirituana [Internet]. 2020 [citado 29 Ene 2025];22(2):42–50. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gme/v22n2/1608-8921-gme-22-02-42.pdf>.
12. Cid Vázquez B, Estrada Medina M, Méndez Ortiz LI, Cabana Santana MA, Hernández Baguer RA. Utilización de medios diagnóstico en pacientes con retinosis pigmentaria y glaucoma. Rev Cuba Tecnol la Salud [Internet]. 2020 [citado 19 Nov 2024];11(3):3–15. Disponible en: <https://revtecnologia.sld.cu/index.php/tec/article/view/1845/1401>.
13. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med [Internet]. 2015 May 8

[cited 2025 Mar 30];17(5):424. Disponible en:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4544753/pdf/nihms697486.pdf>.

14. García Bohórquez B, Aller E, Rodríguez Muñoz A, Jaijo T, García García G, Millán JM. Updating the Genetic Landscape of Inherited Retinal Dystrophies. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021 July 13 [cited 2025 Feb 17];9:1–13. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8315279/pdf/fcell-09-645600.pdf>.

15. Bhardwaj A, Yadav A, Yadav M, Tanwar M. Genetic dissection of non-syndromic retinitis pigmentosa. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2022 July 1 [cited 2025 Jan 22];70(7):2354–85. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9426071/pdf/IJO-70-2355.pdf>.

16. Wu KY, Kulbay M, Toameh D, Xu AQ, Kalevar A, Tran SD. Retinitis Pigmentosa: Novel Therapeutic Targets and Drug Development. *Pharmaceutics* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Jan 30];15(2):1–32. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9963330/pdf/pharmaceutics-15-00685.pdf>.

17. Suleman N. Current understanding on Retinitis Pigmentosa: a literature review. *Frontiers in Ophthalmology* [Internet]. 2025 Jun 12 [cited 2025 Feb 14];5:1–12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fopht.2025.1600283>.

18. Carullo G, Federico S, Relitti N, Gemma S, Butini S, Campiani G. Retinitis Pigmentosa and Retinal Degenerations: Deciphering Pathways and Targets for Drug Discovery and Development. *ACS Chem Neurosci* [Internet]. 2020 Aug 5 [cited 2025 Feb 17];11(15):2173–91. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acchemneuro.0c00358>.

19. Bighinati A, Adani E, Stanzani A, D'Alessandro S, Marigo V. Molecular mechanisms underlying inherited photoreceptor degeneration as targets for therapeutic intervention. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 30];18:1–16. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10869517/pdf/fncel-18-1343544.pdf>.

20. Martin-Merida I, Avila-Fernandez A, del Pozo-Valero M, Blanco-Kelly F, Zurita O, Perez-Carro R, et al. Genomic Landscape of Sporadic Retinitis Pigmentosa: Findings from 877 Spanish Cases. *Ophthalmology* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 Feb 17];126(8):1181–8. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016164201833392X>.

21. Fahim AT, Daiger SP, Weleber RG. Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa Overview. 2000 Aug 4 [Updated 2023 Apr 6]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1417/pdf/Bookshelf_NBK1417.pdf.

22. de Silva SR, Arno G, Robson AG, Fakin A, Pontikos N, Mohamed MD, et al. The X-linked retinopathies: Physiological insights, pathogenic mechanisms, phenotypic features and novel therapies. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Feb 17];82:1–44. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100898>.

23. Wheway G, Douglas A, Baralle D, Guillot E. Mutation spectrum of PRPF31, genotype-phenotype correlation in retinitis pigmentosa, and opportunities for therapy. *Exp Eye Res* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 Jan 30];192:1–21. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.107950>.

24. Rosa JGS, Disner GR, Pinto FJ, Lima C, Lopes-Ferreira M. Revisiting Retinal Degeneration Hallmarks: Insights from Molecular Markers and Therapy Perspectives. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Sept 1 [cited 2025 Jan 30];24(17):1–23. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10488251/pdf/ijms-24-13079.pdf>.

25. Kaminer Abargel M, Macarov M, Hendler K, Yahalom C. The importance of genetic counselling and testing in inherited eye diseases: A population-based

retrospective study. PLoS One [Internet]. 2025 Feb 1 [cited 2025 Oct 2];20(2):1–8. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0318492>.

26. Trastulli G, Megalizzi D, Calvino G, Andreucci S, Zampatti S, Strafella C, et al. RHO Variants and Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa: Insights from the Italian Genetic Landscape. Genes (Basel) [Internet]. 2024 Sept 2 [cited 2025 Feb 17];15(9):1–12. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11431160/pdf/genes-15-01158.pdf>.

27. Lohia A, Sahel DK, Salman M, Singh V, Mariappan I, Mittal A, et al. Delivery strategies for CRISPR/Cas genome editing tool for retinal dystrophies: challenges and opportunities. Asian J Pharm Sci [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 Jan 30];17(2):153–76. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9614410/pdf/main.pdf>.

28. Colombo L, Maltese PE, Castori M, el Shamieh S, Zeitz C, Audo I, et al. Molecular Epidemiology in 591 Italian Probands With Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa and Usher Syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 Feb 17];62(2):1–13. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7884295/pdf/iovs-62-2-13.pdf>.

29. Kim MS, Joo K, Seong MW, Kim MJ, Park KH, Park SS, et al. Genetic Mutation Profiles in Korean Patients with Inherited Retinal Diseases. J Korean Med Sci [Internet]. 2019 June 1 [cited 2025 Feb 17];34(21):1–11. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6543061/pdf/jkms-34-e161.pdf>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Conceptualización: Claudia Alemañy Díaz-Perera, Hilda Roblejo Balbuena, Giselle Monzón Benítez, Carmen Ayuso García, José María Millán Salvador, Beatriz Marcheco Teruel.

Análisis formal: Claudia Alemañy Díaz-Perera, Hilda Roblejo Balbuena.

Investigación: Claudia Alemañy Díaz-Perera, Inmaculada Martin-Merida, Ana Pedro Ibor, Gema García-García, Mar Balanzá Rodríguez, Alba Berzal Serrano.

Metodología: Claudia Alemañy Díaz-Perera, Hilda Roblejo Balbuena, Beatriz Marcheco Teruel.

Administración del proyecto: Claudia Alemañy Díaz-Perera.

Supervisión: Claudia Alemañy Díaz-Perera.

Redacción – borrador original: Claudia Alemañy Díaz-Perera, Hilda Roblejo Balbuena, Giselle Monzón Benítez, Beatriz Marcheco Teruel.

Redacción – revisión y edición: Claudia Alemañy Díaz-Perera, Hilda Roblejo Balbuena, Beatriz Marcheco Teruel.