



*Asesorías y Tutorías para la Investigación Científica en la Educación Puig-Salabarría S.C.
José María Pino Suárez 400-2 esq a Lerdo de Tejada, Toluca, Estado de México. 7223898475*

RFC: AT1120618V12

Revista Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valores.

<http://www.dilemascontemporaneoseducacionpoliticayvalores.com/>

Año: X Número: 2. Artículo no.:89 Período: 1ro de enero al 30 de abril del 2023.

TÍTULO: Análisis del trastorno genético osteogénesis imperfecta.

AUTORES:

1. Máster. Juan Alberto Viteri Rodríguez.
2. Est. Karen Daniela Salazar Pullutacsi.
3. Est. Gabriela Alexandra Villacis Paredes.

RESUMEN: La investigación tiene como objetivo ofrecer toda la información útil y necesaria acerca de la osteogénesis imperfecta, que es un trastorno genético, muy poco común, causada por un defecto en la formación de colágeno, causando fragilidad ósea en niños recién nacidos, y en casos graves puede causar la muerte. El trabajo fue una búsqueda bibliográfica en buscadores de indagación, los cuales brindan información actualizada sobre el tema de estudio. Se concluye que la osteogénesis imperfecta es una patología genética que se presenta en un grupo muy pequeño de recién nacidos en el Ecuador, y lastimosamente no existe una base de datos con los casos exactos que existen, lo cual demuestra insuficiente conocimiento sobre el tema.

PALABRAS CLAVES: falta de colágeno, fragilidad ósea, recién nacidos.

TITLE: Analysis of the genetic disorder osteogenesis imperfecta.

AUTHORS:

1. Master. Juan Alberto Viteri Rodríguez.
2. Stud. Karen Daniela Salazar Pullutacsi.
3. Stud. Gabriela Alexandra Villacis Paredes.

ABSTRACT: The research aims to offer all the useful and necessary information about osteogenesis imperfecta, which is a very rare genetic disorder caused by a defect in the formation of collagen, causing bone fragility in newborn children, and in severe cases. it can cause death. The work was a bibliographic search in search engines, which provide updated information on the subject of study. It is concluded that osteogenesis imperfecta is a genetic pathology that occurs in a very small group of newborns in Ecuador, and unfortunately, there is no database with the exact cases that exist, which shows insufficient knowledge on the subject.

KEY WORDS: collagen deficiency, bone fragility, newborns.

INTRODUCCIÓN.

La osteogénesis imperfecta (OI) es una patología que ha sido definida desde la antigüedad; hay fragmentos momificados que actualmente se hallan en el Museo de Historia Natural de Gran Bretaña, y se han encontrado varios reportes realizados por un gran número de autores desde 1788. En un inicio, recibió el nombre de “síndrome de Vrolik” en honor al profesional que describió la patología y determinó el nombre con el que ahora se lo conoce.

Al describir a un recién nacido con numerosas fracturas en la década de 1840, Willem Vrolik acuñó el término osteogénesis imperfecta, que en latín significa formación ósea imperfecta. Varios estudios posteriores se centraron en la investigación sobre aspectos clínicos, hereditarios, epidemiológicos y sociales de la OI. Estos estudios, junto con el progreso de la investigación sobre la biología del colágeno en la década de 1970, sentó las bases para una serie de artículos seminales, que finalmente asociaron las mutaciones del colágeno tipo I con la OI autosómica dominante a inicios de la década de 1980 (Brenes-Coto, 2018; Morello, 2018).

La osteogénesis imperfecta, también conocida como la enfermedad de los huesos de cristal, es un trastorno sistémico del tejido conectivo caracterizado por una masa ósea baja y fragilidad ósea que causa una morbilidad significativa debido al dolor, la inmovilidad, las deformidades esqueléticas y

la deficiencia del crecimiento. La disminución de la resistencia ósea conduce a fracturas de bajo traumatismo o fracturas en ubicaciones atípicas (como fracturas por compresión del olécranon y vertebrales) (Rossi et al., 2019).

Esta enfermedad hereditaria es principalmente causada por un defecto de colágeno, debido a mutaciones en los genes que codifican las cadenas del gen colágeno tipo I, ocasionando generalmente a la OI autosómica dominante.

El colágeno tipo I es una estructura en forma de varilla formada por un trímero de 2 COL1A1 y 1 COL1A2 subunidades, que requiere modificación postraducciona. Muchas de las otras formas raras de OI se deben a defectos en las proteínas involucradas en reticulación, hidroxilación y mineralización del colágeno tipo I (Moreta et al., 2019).

Una de las principales causas de la morbilidad y mortalidad en pacientes con OI es el deterioro cardiopulmonar.

Las complicaciones pulmonares van desde hipoplasia pulmonar que causa muerte neonatal hasta enfermedad pulmonar restrictiva e hipertensión pulmonar. La insuficiencia pulmonar, comúnmente causada por una fisiología pulmonar restrictiva en pacientes con OI, puede causar dificultad para respirar, agotamiento, debilidad, mayor riesgo a sufrir infecciones de las vías respiratorias inferiores y apnea del sueño. (Khan et al., 2020)

DESARROLLO.

Materiales y Métodos.

En la elaboración de este documento, se ha realizado una exploración bibliográfica en diversos motores de indagación como PubMed, Medline, Web of Science, Cochrane Library, Clínica Key, Scopus y Google Académico, donde se introdujeron palabras claves como: “osteogénesis imperfecta”, “prevalencia en Ecuador”, “fisiopatología”, “métodos diagnósticos”, “tratamiento” y

“enfermedades huérfanas”. Todas estas palabras fueron utilizadas por separado y combinadas entre ellas con el fin de ampliar los resultados.

También se realizó una revisión en varias revistas médicas de impacto como Scielo, Journal of Bone and Mineral Research (JBMR) y revistas de especialidades nacionales e internacionales. Además, se usó como referencia revisiones de estudios clínicos, revisiones sistemáticas y enfoques de metaanálisis con un tamaño de muestra óptimos, excluyendo publicaciones no actualizadas; es decir, que no estén publicadas dentro de los últimos 5 años y aquellas que demuestren falta de validez y veracidad.

Resultados.

La OI es una rara enfermedad clínica, que se presenta en una tasa de entre 1 / 10,000 y 1 / 25,000 en todo el mundo. La falta de buena comprensión de las dificultades en el diagnóstico, tratamiento óptimo, y avances recientes sobre la enfermedad, han desencadenado un problema de salud mundial debido a errores en el diagnóstico o diferencia de opiniones (Moreta et al., 2019).

Se estima, que la OI es el trastorno de fragilidad ósea más común, que sucede en igual proporción en hombres y mujeres y con igual frecuencia en los distintos grupos étnicos, con una prevalencia estimada en los Estados Unidos de entre 25 000 y 50 000 individuos afectados.

En nuestro país, Ecuador, existen aproximadamente 350 000 nacimientos al año; esto quiere decir, que nacerán anualmente alrededor de 30 niños con OI; se calcula entonces que posiblemente existan 1166 casos en la esfera nacional.

Cabe mencionar, que actualmente no se cuenta con un registro adecuado de los casos en nuestro país, imposibilitándonos un adecuado acceso a información sobre la situación real de pacientes con OI en Ecuador y las acciones que toma el estado para garantizar una calidad de vida digna (Telenchana et al., 2019).

Tipos clínicos de OI.

Como la gravedad fenotípica de la OI varía ampliamente, puede ser útil categorizar a las personas con características clínicas similares en tipos de OI definidos de forma más específica. La Nosología y clasificación de trastornos esqueléticos genéticos del 2015 distingue cinco tipos de OI clínicamente reconocibles.

- **OI tipo I.** Es el fenotipo más leve que generalmente se asocia con extremidades rectas y una altura corporal dentro o ligeramente por debajo del rango de referencia; las puntuaciones Z medianas de la talla adulta oscilan entre $-1,1$ y $-1,5$. Presencia de escleras azules y se transmite con carácter autosómico dominante.
- **OI tipo II.** Representa el extremo más grave del espectro fenotípico, y por lo general, conduce a la muerte por insuficiencia respiratoria poco después del nacimiento.
- **OI tipo III.** Es el tipo más grave de OI en las personas que sobreviven a la etapa neonatal. Casi siempre tienen movilidad restringida, desarrollan escoliosis, escleras blancas y son muy bajas, con una puntuación Z de estatura final típicamente entre -8 y -9 .
- **OI tipo IV.** La gravedad de la enfermedad es intermedia entre la OI tipo I y III. Con el cuidado adecuado, la mayoría de las personas son ambulatorias, pero más de la mitad desarrollan escoliosis. La baja estatura es muy común, con puntajes Z promedio de estatura adulta entre -3.6 y -4.6 .
- **OI tipo V.** Las características esqueléticas se asemejan a las de la OI tipo IV, pero tienen características distintivas adicionales, como la formación de callos hiperplásicos y la osificación de la membrana interósea de los antebrazos.

Entre los diversos tipos de OI, la OI tipo I es, con mucho, la más prevalente y comprende el 70% de toda la cohorte en un estudio basado en la población (Tauer et al., 2019).

Tabla 1. Clasificación de la OI con genes y mecanismos implicados.

Tipo OI	Gen defectuoso	Herencia	Características	Mecanismo
I, II, III, IV	COL1A1 COL1A2	AD		Defecto en la síntesis y estructura del colágeno
V	IFITM5	AD	Callos hipertróficos, calcificación, membrana interósea	Defecto en la mineralización ósea
VI	SERPINF1	AR	Biopsia ósea con matriz poco mineralizada	
VII	CRTAP	AR	OI grave	Defectos en modificaciones postraduccionales (formación y estabilización de la triple hélice)
VIII	P3H1 (LEPRE1)	AR		
IX	PPIB	AR		
X	SERPINH1	AR		
XI	FKBP10	AR	Algunos casos síndrome de Bruck	Fallas en modificaciones postraduccionales (estabilización de la triple hélice y elaboración de puentes crosslinking)
XII	BMP1	AR		Corte de la porción C-terminal del procolágeno
XIII	SP7	AR		Diferenciación de osteoblastos
XIV	TMEM38B	AR		Defectos en el canal de calcio transmembrana
XV	WNT1	AR (AD)	OI (herencia AR) Osteoporosis precoz (herencia AD)	Defectos en la función de osteoblastos
XVI	CREB3L1	AR		Transcripción de COL1A1
XVII	SPARC	AR		Estabilización del colágeno
XVIII	MBTPS2	Ligada a X		Proteólisis regulada intermembrana, transcripción de COL1A1

Patogenia.

Uno de los componentes fundamentales de la matriz extracelular del tejido conectivo es el colágeno tipo I; este elemento provee elasticidad y flexibilidad al hueso, ayudando a la prevención de fracturas.

El colágeno se forma en el retículo endoplasmático. En un inicio, se sintetiza primero una molécula de procolágeno I que está formada por 3 cadenas: dos cadenas alfa-1 idénticas (codificadas por el

gen COL1A1) y una cadena alfa-2 (codificada por el gen COL1A2), que se unen y se acoplan formando una triple hélice. Inmediatamente, el procolágeno es transportado hacia afuera de la célula, donde se convierte en moléculas de colágeno I maduras que se añaden en fibrillas, y estas, a su vez, se agrupan y se ensamblan para formar fibras de colágeno tipo I (Tauer et al., 2019).

Alrededor del 80-90 % de las personas que padecen OI han mostrado mutaciones en uno de los genes que codifican las cadenas de procolágeno I: cadena pro- α 1 (gen COL1A1) y cadena pro- α 2 (gen COL1A2), con un esquema de herencia autosómica dominante. Las cadenas de procolágeno I están compuestas por una serie de aminoácidos en las cuales se encuentra principalmente una glicina en combinación con otros 2 aminoácidos. Cuando existe una mutación, la glicina va a ser sustituida por cualquier otro aminoácido, afectando la composición y estabilidad de la cadena, y por tanto, de la triple hélice de procolágeno I. La formación de OI más o menos grave estará determinada por las características del aminoácido que ha reemplazado a la glicina y del punto de la cadena en la que ocurre la modificación (Bou, 2020).

Los defectos en los genes más nuevos relacionados con la OI generalmente conducen a formas recesivas de OI, pero dos genes (IFITM5, P4HB) están asociados con la OI dominante, y dos genes (PLS3, MBTPS2) conducen a la fragilidad ósea ligada al cromosoma X. En las formas más leves de la enfermedad, la mutación que origina la OI causa la aparición prematura de un codón de parada, lo que ocasiona que la cadena de colágeno detenga su formación al instante; esto provocará que el ARN obtenido sea inconsistente y se elimine antes de que pueda transformarse en proteína, lo que significa que hay una producción disminuida de colágeno; sin embargo, es un colágeno sin alteraciones (defecto cuantitativo). En las formas más graves ocurre una formación de cadenas de procolágeno anómalas que se combinan con cadenas de procolágeno normales, dando lugar a una triple hélice de colágeno de estructura anormal y no funcional, lo que significaría una producción de colágeno de mala calidad y deficiente (defecto cualitativo) (Bou, 2020; Tauer et al., 2019).

Manifestaciones clínicas.

Manifestaciones esqueléticas.

- Fémur: antecurvatum y varo. Es el hueso que se fractura con mayor facilidad, y en la mayoría de los pacientes presenta una deformidad en “callado de pastor”. Además, puede presentar coxa vara y protrusión acetabular.
- Tibia: antecurvatum y valgo.
- Húmero: angulado lateralmente.
- Antebrazo: se observa una pequeña pronación, además de una luxación de la cabeza del radio por acortamiento del cúbito.
- Columna: a causa de las diversas fracturas, osteoporosis e hiperlaxitud es muy frecuente la presencia de escoliosis en pacientes con OI (80-90%), además de severas y empeoradas curvas que son de difícil manejo. En casos moderados, la escoliosis se presenta en el 40%.
- En la OI tipo IV es muy frecuente que se produzca una impresión bacilar en la columna cervical en cerca del 2% de los pacientes.

Manifestaciones extra esqueléticas.

- Laxitud ligamentosa aumentada.
- Problemas cardíacos por falla de válvulas.
- Patologías pulmonares a causa de un déficit y fallo del tejido pulmonar, debido a la producción defectuosa de colágeno.
- Oculares: coloración azulada o grisácea de las escleróticas. La aparición de glaucoma, defectos de refracción y nuevas alteraciones corneales son muy frecuentes.
- Orales: hay presencia de una decoloración amarillenta en los dientes causada por una mala formación de la dentina que es rica en colágeno, conocida como “dentinogénesis imperfecta”. La

aparición de malposición, transformaciones en la erupción dental, y maloclusión, especialmente el tipo III, son habituales.

- Hipoacusia: trastorno poco frecuente en pacientes con OI. Está causada por alteraciones en la conducción sonora en el oído medio, patología conocida como “otoesclerosis”, o por modificaciones de tipo sensorial del oído interno, o a su vez, por ambas (Ibañez & Hodgson, 2021).

Diagnóstico.

El diagnóstico genético de la enfermedad es de gran utilidad en pacientes afectados por OI, ya que permite esclarecer la mutación causante y brindar información sobre el riesgo de recurrencia en una familia, además de permitir identificar a los miembros de la familia afectados.

El diagnóstico en la mayoría de los pacientes es de forma clínica; es decir, gracias a sus manifestaciones clínicas esqueléticas y extraesqueléticas, presencia de individuos con fragilidad ósea y antecedentes familiares, se puede llegar de una forma más sencilla a la diagnosis.

Hoy en día, no existen pruebas concretas para la detección de la OI; sin embargo, la realización de una bioquímica sanguínea puede revelar resultados que contribuyan a una sospecha diagnóstica de osteogénesis imperfecta; no obstante, las cuantificaciones bioquímicas del metabolismo óseo pueden aparecer como normales.

Uno de los datos relevantes en la OI tipo VI es la elevación de la fosfatasa alcalina; la hipercalciuria es frecuente en OI tipo X; el telopéptido C del colágeno tipo I suele estar elevado. El análisis de la síntesis de colágeno se realiza mediante el cultivo de fibroblastos dérmicos, obtenidos durante la biopsia de la piel. La prueba de ADN prenatal en la sangre para detectar los defectos genéticos muestra una precisión del 60% al 94%.

En la evaluación de la OI tipo II y III, la ultrasonografía (USG) prenatal es de mayor utilidad, siendo capaz de revelar anomalías en la longitud de las extremidades desde las 15 hasta las 18 semanas de

gestación. La ecografía también puede ser un método diagnóstico de utilidad y puede usarse en el diagnóstico prenatal de OI; si se conoce la mutación, se puede llevar a cabo un estudio por biología molecular de vellosidades coriónicas o del líquido amniótico (Telenchana et al., 2019).

Tratamiento.

Hasta la actualidad, no existe cura para esta patología, por lo cual, el objetivo terapéutico de la OI se basa en disminuir la incidencia de fracturas, disminuir el dolor y mejorar el crecimiento, la movilidad y la independencia funcional. Además, es esencial una atención multidisciplinaria, debido a las múltiples manifestaciones esqueléticas y extraesqueléticas, como la genética médica, la cirugía ortopédica para el tratamiento de las fracturas y deformidades óseas, la fisioterapia para promover el desarrollo motor, aumentar la resistencia y aliviar el dolor, la odontología y más subespecialidades, de acuerdo con los síntomas y complicaciones que presenten los pacientes.

Las guías nacionales francesas de diagnóstico y tratamiento para el cribado auditivo en niños con OI recomiendan realizar un audiograma antes de los 5 años, repetido en promedio cada 3 años o con mayor frecuencia en caso de aparición de pérdida auditiva (Carre et al., 2019).

Bisfosfonatos.

Los bisfosfonatos corresponden al tratamiento farmacológico de primera elección en pacientes pediátricos con OI, ya que actúan inhibiendo la actividad de los osteoclastos y la resorción ósea. Se ha demostrado, que los bisfosfonatos mejoran constantemente la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con OI, y hasta cierto punto, reducen la incidencia de fracturas. Los efectos beneficiosos de los bifosfonatos no han sido concluyentes, aunque un estudio reciente indicó un efecto positivo sobre la incidencia de fracturas, la probabilidad de escoliosis y la movilidad en pacientes preadolescentes con OI tipo I. Los efectos secundarios comunes incluyen reacción a la infusión de fase aguda e hipocalcemia transitoria (Bains et al., 2019).

Los bifosfonatos se han utilizado con éxito para tratar la otosclerosis, una causa común de pérdida auditiva similar a la pérdida auditiva relacionada con la OI. Dado que muchas personas con pérdida auditiva relacionada con la OI también presentan otosclerosis y debido a sus similitudes mecánicas, los investigadores proponen estudiar los efectos del tratamiento con bifosfonatos en personas diagnosticadas tanto con OI tipo I como con pérdida auditiva, determinando así su eficacia como tratamiento potencial para pérdida de la audición (Carre et al., 2019).

Los bifosfonatos se recomiendan en la OI de moderada a grave, ya que inhiben la resorción ósea. En una serie de pacientes con OI tratados con bifosfonatos durante al menos 2 años, después del tratamiento se informó una tasa mucho más baja de pérdida auditiva que en cualquier serie anterior, y sugirieron que los bifosfonatos dificultan la progresión de la pérdida auditiva en la OI al reducir el riesgo de fractura de huesecillos y mejorar la osificación de la estructura del oído medio e interno (Carre et al., 2019).

Denosumab.

El denosumab, un anticuerpo anti-RANKL (activador del receptor del ligando del factor nuclear kappa-B) está aprobado para el tratamiento de la osteoporosis en adultos, y hoy en día, se está estudiando para la OI, debido a que actúa sobre los osteoclastos inhibiendo su función y diferenciación, lo que ocasiona la supresión de la reabsorción ósea, al igual que los bifosfonatos.

Se ha demostrado que el tratamiento con Denosumab mejora la densidad mineral ósea en pacientes con OI en algunos estudios a pequeña escala. Su uso se asoció con un riesgo significativo de hipercalcemia e hipercalciuria, por lo que su uso es bajo estricto control médico, a pesar de que aún no es recomendado (Marom et al., 2020).

Teriparatida.

La teriparatida, un análogo de la PTH (hormona paratiroidea humana recombinante 1–34) que induce el anabolismo en los huesos, aumentó significativamente la densidad mineral ósea en adultos con OI

tipo I, pero no fue tan eficaz en las formas moderadas y graves de OI. Su uso clínico está limitado a adultos y está restringido a 24 meses de duración, debido a la preocupación por el osteosarcoma (observado en estudios preclínicos en ratas) (Tauer et al., 2019).

Anticuerpo inhibidor de la esclerostina.

El anticuerpo inhibidor de la esclerostina es un agente anabólico diseñado para atacar la esclerostina, un inhibidor de la formación de hueso a través de la vía de señalización WNT canónica. Los estudios preclínicos en modelos de ratones con OI mostraron un efecto positivo sobre la masa y la fuerza óseas. En un ensayo clínico de fase 2, los pacientes adultos con OI mostraron una mayor formación ósea, una menor reabsorción ósea y un aumento de la densidad mineral ósea después de un ensayo de aumento de dosis a corto plazo con el anticuerpo antiesclerostina BPS804 (Glorieux et al., 2017).

Inhibición del factor de crecimiento transformante beta.

El factor de crecimiento transformante beta (TGF β) juega un papel importante en la determinación de la masa y la calidad ósea. Los ratones que sobreexpresan TGF β en el hueso tienen osteoporosis, mientras que los ratones con inhibición genética de TGF β tienen huesos más fuertes; es por esto, por lo que se sospecha de que la activación descomunal de la señalización de TGF β está implicada en la regulación de la masa ósea y la fragilidad en la OI; por tal razón, la inhibición del factor de crecimiento transformante beta (TGF β) se dirige a atacar este problema. Los estudios preclínicos mostraron un aumento de la masa y la fuerza óseas en modelos de ratones con OI tratados con anticuerpos inhibidores de TGF β . La seguridad y eficacia de Fresolimumab, un anticuerpo inhibidor de TGF β , se está investigando actualmente en pacientes adultos con OI (Tauer et al., 2019).

Terapia con células progenitoras.

Se ha propuesto la terapia con células progenitoras a través del trasplante de células madre progenitoras sanas para abordar específicamente la fragilidad ósea inherente a la OI. La razón es que las células sanas injertadas del donante se diferenciarán en osteoblastos que producen colágeno

normal. Esto se ha probado en modelos preclínicos de ratones y en pacientes pediátricos con OI grave, tanto antes del nacimiento (in útero) como después del nacimiento. Hasta la fecha, la terapia celular es prometedora, pero sigue siendo experimental debido a resultados inconsistentes, problemas de seguridad y consideraciones éticas (Sinder et al., 2020).

Terapia de hormona de crecimiento.

La hormona del crecimiento se ha propuesto como un tratamiento en la OI para abordar la deficiencia del crecimiento y debido a su potencial efecto anabólico en el hueso. Un estudio inicial sugirió que un subconjunto de pacientes, en su mayoría con OI tipo IV, y puede responder al tratamiento con hormona de crecimiento al aumentar la tasa de crecimiento lineal con una mejora leve en la densidad del hueso esponjoso.

Otro estudio comparó la combinación de hormona de crecimiento y terapia con bifosfonatos con bifosfonatos solos y mostró un efecto sinérgico sobre la velocidad de crecimiento, pero ni un solo resultado sobre el peligro de sufrir de fracturas. En general, el tratamiento con hormona de crecimiento parece ser menos eficaz en la OI tipo III más grave. No hay suficientes datos para respaldar su beneficio en el tratamiento de la OI, y actualmente este enfoque no tiene un uso clínico estándar (Rossi et al., 2019).

Manejo ortopédico.

Fracturas.

La curación de las fracturas se ve afectada por la mala calidad inherente del hueso y puede complicarse por la falta de consolidación y la refractura. Los principios ortopédicos incluyen la fijación de todo el hueso, normalmente a través de un implante intramedular (es decir, clavos rígidos o flexibles).

En general, se debe evitar la estabilización con placas y tornillos, porque los implantes rígidos no estabilizan toda la longitud del hueso. Como resultado, los pacientes son propensos a fracturarse por encima o por debajo del implante debido a la formación de elevadores de tensión.

Deformidades esqueléticas.

Particularmente, el arqueamiento de las extremidades inferiores. Las opciones de tratamiento no quirúrgico incluyen aparatos ortopédicos. Si esto no tiene éxito, la cirugía puede estar indicada. El objetivo de la cirugía es restaurar la alineación mecánica, disminuir la incidencia de fracturas y promover la deambulaci3n. Esto generalmente se logra con implantes intramedulares y osteotomías múltiples.

Anomalías de la columna.

Los cirujanos de columna pueden usar tracci3n preoperatoria o intraoperatoria para enderezar gradualmente la columna con una fuerza mínima (Marom et al., 2020).

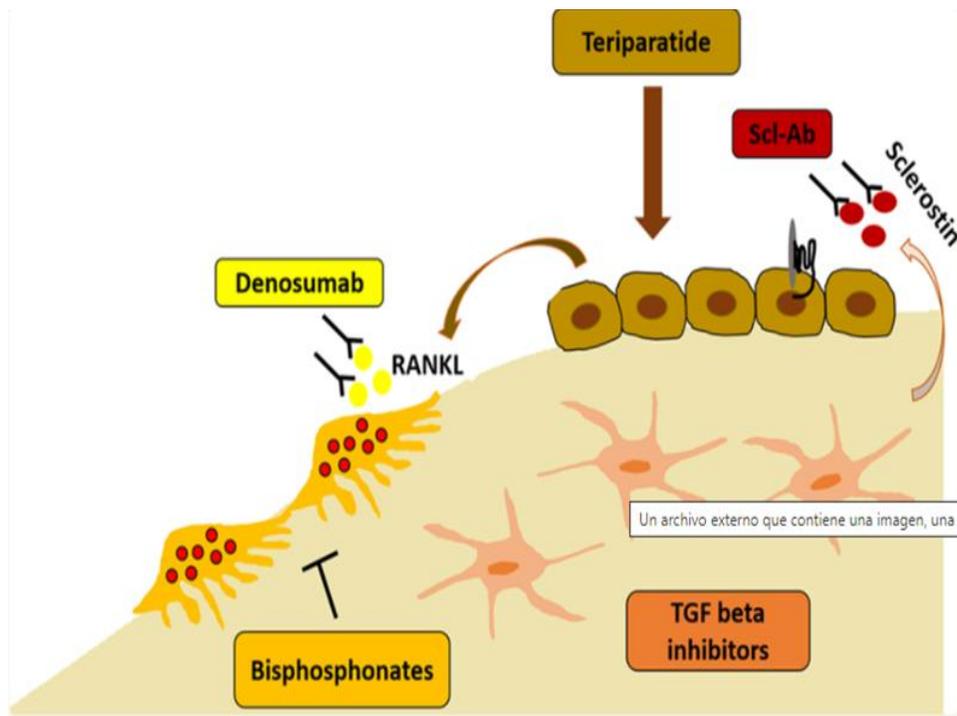


Figura 1. Intervenciones farmacológicas en la OI y su diana dentro del hueso

Pronóstico de vida.

La OI tiene el potencial de impactar a toda la familia a lo largo de la vida. Las características clínicas pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida no solo del paciente, sino de su círculo familiar y social, además pueden ocasionar problemas psicológicos y psicosociales como el miedo a las fracturas y los sentimientos de aislamiento y de ser diferentes.

En los lactantes y niños pequeños, la fisioterapia y la terapia ocupacional tienen como objetivo mejorar la movilidad y la función, lo que a su vez fomentará la independencia; además, brinda a las familias una seguridad para que puedan manipular y posicionar correctamente al paciente por ellos mismos.

El pronóstico de vida de los pacientes con osteogénesis imperfecta varía considerablemente en función a los síntomas que manifiestan y la severidad de estos. A pesar del gran número de fracturas, la actividad física limitada y su estatura baja, la mayoría de los niños y adultos afectados por la enfermedad realizan una vida normal y productiva. Los adultos con OI rara vez evitan o pierden actividades por completo, pero pueden tener dificultades para realizar las actividades diarias. Además, los adultos con OI se fracturan con menos frecuencia, pero muchos experimentan dolor crónico diario (Moshkovich et al., 2017).

Discusión.

La introducción de la tecnología de secuenciación de próxima generación ha llevado a una mejor comprensión de la etiología genética de la OI y ha permitido un diagnóstico rentable. Clínicamente, a pesar de la heterogeneidad genética, las diferentes formas de OI comparten características similares que incluyen el tejido conectivo y manifestaciones sistémicas, además de la fragilidad ósea; es por esto, que el tratamiento de la osteogénesis imperfecta está enfocado no solo en la disminución de las fracturas, sino que también tiene como objetivo lograr la maximización del crecimiento y la movilidad y tratar las complicaciones extra esqueléticas.

Se han explorado nuevas estrategias, como los anticuerpos inhibidores de la esclerostina y la inhibición del TGF beta, para abordar no solo la baja densidad mineral ósea, sino también la fragilidad ósea inherente.

Tratamientos anabólicos.

Las terapias osteoanabólicas están dirigidas a aumentar la actividad de los osteoblastos y la formación de hueso. Actualmente, solo están aprobados para su uso en adultos con osteoporosis y la experiencia en OI es limitada.

La teriparatida (PTH humana recombinante 1–34) es un análogo de la hormona paratiroidea que fue la primera terapia anabólica aprobada para su uso en la osteoporosis. Los estudios preclínicos en ratas que recibieron tratamiento con dosis altas de PTH 1–34 generaron preocupación por el riesgo de osteosarcoma; debido a esto, su uso clínico está limitado a una duración de 24 meses y no se ha utilizado en pacientes pediátricos. Los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo de la terapia con teriparatida en pacientes adultos con OI mostraron un aumento significativo de la DMO en la OI tipo I, aunque la terapia no parece ser tan eficaz en la OI tipo III y IV de moderada a grave (Rossi et al., 2019).

La teriparatida fue evaluada en un ensayo controlado aleatorizado en adultos con OI, el cual mostró un aumento de la DMO en la OI leve, pero fue menos eficaz en la OI de moderada a grave. De acuerdo con estos hallazgos, se observaron efectos positivos de la teriparatida en dos estudios que se centraron en adultos con OI tipo I; esto nos hace suponer que para el tratamiento de la OI leve en adultos, la teriparatida puede ser rentable; sin embargo, el uso de teriparatida en niños está contraindicado, ya que los estudios en ratas en crecimiento han mostrado un mayor riesgo de sarcoma osteogénico (Tauer et al., 2019).

La abaloparatida es un análogo sintético del péptido relacionado con la PTH, que ha demostrado un potente efecto sobre la actividad anabólica ósea y en un futuro puede considerarse para el tratamiento de la OI (Rossi et al., 2019).

En general, la teriparatida y la abaloparatida son bien toleradas; sin embargo, no hay datos de seguridad a largo plazo con abaloparatida. La hipercalcemia y la hipercalciuria son los dos efectos secundarios más comunes, aunque rara vez ocurren elevaciones clínicamente significativas.

En un ensayo de fase 2 entre 222 mujeres posmenopáusicas, la abaloparatida fue bien tolerada. La incidencia de dolor de cabeza (14 % frente a 7 %) y mareos (9 % frente a 4 %) fue ligeramente superior en el grupo de 80 µg de abaloparatida en comparación con el grupo de placebo. La incidencia de hipercalcemia fue significativamente menor con abaloparatida en comparación con la teriparatida. En el ensayo ACTIVE de fase 3 de abaloparatida, los eventos adversos más comunes que llevaron a la interrupción del fármaco del estudio fueron náuseas (1,6 %), mareos (1,2 %) y dolor de cabeza (1,0 %). Una vez más, la frecuencia de hipercalcemia fue menor para la abaloparatida que para la teriparatida (3,4 % frente a 6,4 %). También se han demostrado aumentos en el ácido úrico con el uso de teriparatida y abaloparatida (Haas & LeBoff, 2018).

El aumento del riesgo de osteosarcoma es el evento adverso más preocupante. La teriparatida y la abaloparatida llevan una advertencia de recuadro negro sobre el riesgo de osteosarcoma. Esta advertencia de recuadro negro se deriva de la evidencia de que una mayor proporción de ratas Fischer a las que se les administró PTH (1-34) desde las 8 semanas hasta los 2 años de edad en dosis de 4 a 28 veces la exposición humana desarrollaron tasas más altas de osteosarcoma (Haas & LeBoff, 2018).

Los anticuerpos inhibidores de la esclerostina.

Se dirigen a la esclerostina, una glicoproteína que inhibe la formación de hueso a través de la inhibición de la vía de señalización WNT canónica en los osteoblastos. Los osteocitos son los

principales productores de la esclerostina, y estos se unen a las proteínas 5 y 6 relacionadas con el receptor de lipoproteínas de baja densidad, que son correceptoras de los ligandos WNT e inhiben la señalización canónica de WNT, y por lo tanto, la formación ósea.

Romosozumab.

Recientemente, fue aprobado para su uso en la osteoporosis. Los estudios preclínicos en modelos animales con OI demostraron los efectos beneficiosos de la terapia de inhibición de la esclerostina sobre la formación ósea y la DMO. Con respecto a la seguridad y eficacia en pacientes con OI, aún no existen datos favorables (Rossi et al., 2019).

Romosozumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la esclerostina. El estudio de fase 3 Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis (FRAME) asignó al azar a 7180 sujetos a inyecciones subcutáneas mensuales de romosozumab 210 mg o placebo durante 12 meses, seguidos de 12 meses adicionales de denosumab en ambos grupos. Los participantes eran mujeres, de 55 a 90 años de edad, con puntajes T de DMO entre $-3,0$ y $-5,0$. Después de 12 meses de tratamiento con romosozumab o placebo, se produjeron nuevas fracturas vertebrales en el 0,5% de las mujeres del grupo de romosozumab y en el 1,8% de las mujeres del grupo de placebo, lo que representa una reducción del riesgo del 75%; sin embargo, durante el primer año, se observaron eventos adversos cardiovasculares graves, una posible explicación podría ser el papel de la esclerostina en el músculo liso vascular aórtico, ya que algunos estudios han demostrado la expresión de SOST. Dada la preocupación por el aumento de eventos cardiovasculares, la aprobación de romosozumab sigue pendiente (Haas & LeBoff, 2018).

Es importante destacar, que el uso de anticuerpos contra la esclerostina en modelos animales mostró una mayor formación ósea, pero también una disminución de la resorción ósea tanto en los sitios esqueléticos de modelado como de remodelación. Múltiples compañías farmacéuticas desarrollaron anticuerpos monoclonales humanos contra la esclerostina y los probaron en ensayos clínicos en

mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Los resultados demostraron aumentos significativos en la DMO y una reducción en el riesgo de fracturas en comparación con el grupo de placebo después de solo 12 meses. La terapia de inhibición de la esclerostina parece muy prometedora para la osteoporosis y quizás también para la OI (Morello, 2018).

Anticuerpo anti-TGF β .

Los tratamientos antirresortivos y anabólicos mejoran la masa ósea; sin embargo, no abordan la base mecánica del colágeno tipo I y la anomalía de la matriz que subyace a la fragilidad ósea en la OI. Hoy en día, se conoce una proteína de importancia en la formación ósea, el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β).

Los estudios en modelos animales sugieren que la activación continua de la señalización de TGF beta conduce a una baja masa ósea y fragilidad ósea en la OI relacionada con la mutación del colágeno y la modificación postraduccional. Con base en esta evidencia, actualmente se está realizando un ensayo clínico para evaluar la seguridad y la eficacia de la inhibición de TGF beta en pacientes adultos con OI (Rossi et al., 2019).

Fresolimumab es un anticuerpo que puede ocultar el TGF- β . En ensayos clínicos con ratones que padecen de osteogénesis imperfecta, se ha confirmado que silenciar el TGF- β puede ocasionar un aumento de la masa, calidad y resistencia ósea.

Células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea.

El mejor tratamiento para la OI sería una terapia que se administrara lo antes posible durante el crecimiento (idealmente en el útero, para permitir la formación de hueso saludable y prevenir el daño progresivo al esqueleto) y permitir la reparación directa del defecto genético subyacente para producir una matriz ósea normal. Un enfoque ha sido el alotrasplante de médula ósea, células del estroma de la médula ósea o células madre mesenquimales derivadas de la médula (MSC) para

probar si las células osteoprogenitoras que normalmente residen en la médula se injertarían con éxito en la médula del paciente con OI y contribuirían a formación de huesos sanos. Esta estrategia fue respaldada por la observación de que el mosaicismo para una mutación de colágeno tipo I da como resultado un fenotipo leve y por resultados prometedores en un modelo de OI en ratones.

Tres niños pequeños (rango de edad de 13 a 32 meses) que padecían OI grave recibieron un trasplante de médula ósea de hermanos compatibles y mostraron un pequeño porcentaje de células osteoblásticas derivadas de donantes en las biopsias óseas, pero mejoraron los parámetros de formación ósea, aumentaron el contenido mineral óseo corporal total y aumentaron velocidad de crecimiento aproximadamente 7 meses después del procedimiento. Los estudios más recientes han realizado trasplantes prenatales y posnatales de MSC alogénicas fetales en dos fetos con OI grave (tipo III y IV) y dieron como resultado una mejora del crecimiento lineal, la movilidad y la incidencia de fracturas durante varios meses (Morello, 2018).

En la mayoría de las investigaciones mencionadas anteriormente, las MSC derivadas de la médula ósea sirven como fuente de células, cuya recolección suele ser invasiva e ineficiente. Las células madre derivadas de tejido adiposo (ADSC), se adquieren y cultivan más fácilmente, lo que representa una fuente de células madre más fácilmente disponible. Las ADSC son un candidato atractivo para el tratamiento de la OI gracias a que también poseen un potencial de diferenciación muy parecido al de las BMSC (Liu et al., 2020).

NELL1.

El uso combinado de algunos factores celulares que pueden promover la generación osteogénica sobre la base de la terapia con células madre puede obtener mejores resultados. La proteína similar a NEL1 (NELL1), que inicialmente se descubrió que desempeñaba un papel clave en la morfogénesis del esqueleto craneofacial, es un nuevo factor proosteogénico que promueve la formación de hueso

en modelos de ratones con defectos óseos y osteoporóticos. Actúa específicamente sobre las células de linaje osteogénico y puede promover la diferenciación osteogénica de las MSC.

La aplicación directa de la proteína NELL1 recombinante o vectores virales que portan el gen Nell1 puede inducir la formación ósea y mejorar el potencial de regeneración ósea de las MSC en la reparación de defectos óseos y la osteoporosis. Los pacientes con OI tipo I con huesos quebradizos debido a la pérdida cuantitativa de masa ósea y fuerza también pueden obtener beneficios de NELL1, que aún se desconoce (Liu et al., 2020).

Aunque se han tratado muy pocos pacientes con este protocolo, y por lo tanto, se necesita acumular más experiencia, la terapia celular en la osteogénesis imperfecta es una gran esperanza para el futuro, siempre y cuando se motive a la realización de investigaciones científicas con el único fin de mejorar la vida de los pacientes afectados por esta patología y más no solo la búsqueda económica.

CONCLUSIONES.

La osteogénesis imperfecta, es conocida como “enfermedad de los huesos quebradizos” o “huesos de cristal”; este es un trastorno genético que se caracteriza por fracturas de huesos sin causa aparente. Recientes descubrimientos en el campo han ampliado nuestro conocimiento sobre la etiología y patogenia de la OI, así como las manifestaciones clínicas y el avance en el manejo terapéutico, donde es esencial un enfoque multidisciplinario para abordar no solo fracturas, la movilidad reducida, crecimiento y dolor óseo, sino también otras manifestaciones extra esqueléticas.

Los bifosfonatos siguen siendo de uso principal en el tratamiento de la OI; sin embargo, se están explorando nuevas estrategias. En los últimos años, se ha evidenciado un gran avance en el diagnóstico y tratamiento de la osteogénesis imperfecta y cada vez se observa un mayor número de ensayos clínicos; sin embargo, aún es necesario más investigación.

La OI es una enfermedad huérfana presente en un grupo muy pequeño en Ecuador, lastimosamente no existe una base de datos que nos permita conocer el número de casos en nuestro país, ni las acciones que está tomando el gobierno para amortiguar el sufrimiento no solo del paciente sino de su familia; de tal forma, que nos muestra que hay un descuido, ignorancia e inexperiencia en el manejo de esta patología, siendo las necesidades de esta minoría opacadas por el desconocimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Bains, J., Carter, E., Citron, K., Boskey, A., Shapiro, J., Steiner, R., & Raggio, C. (2019). A multicenter observational cohort study to evaluate the effects of bisphosphonate exposure on bone mineral density and other health outcomes in osteogenesis imperfecta. *JBMR plus*, 3(5), e10118. <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbm4.10118>
2. Bou, R. (2020). Osteogénesis imperfecta. *Protoc diagn ter pediatri*. 2, 349-359. https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/30_osteogenesis_imp.pdf
3. Brenes-Coto, L. (2018). Osteogénesis imperfecta. *Crónicas Científicas*, 10(10), 16-21. <http://www.cronicascientificas.com/images/ediciones/edicion10/10-03-osteogenesis.pdf>
4. Carre, F., Achard, S., Rouillon, I., Parodi, M., & Loundon, N. (2019). Hearing impairment and osteogenesis imperfecta: Literature review. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 136(5), 379-383. <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1879729619300948?token=F22C6DBDBC8038857A0E415C7EDAC2EA7C4FF522D48098E101404AF4CB9F06D60356CD24B243763DAAD D282A28978897&originRegion=us-east-1&originCreation=20221104183937>
5. Glorieux, F., Devogelaer, J. P., Durigova, M., Goemaere, S., Hemsley, S., Jakob, F., & Winkle, P. (2017). BPS804 anti-sclerostin antibody in adults with moderate osteogenesis imperfecta: results of a randomized phase 2a trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, 32(7), 1496-1504.

6. Haas, A., & LeBoff, M. (2018). Osteoanabolic agents for osteoporosis. *Journal of the Endocrine Society*, 2(8), 922-932.
7. Ibáñez, A., & Hodgson, F. (2021). Osteogénesis Imperfecta. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 32(3), 311-318.
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0716864021000390?token=0AF13CEB77D31C94F6BF18C6C163B3852462F4FCC08DBD9886827A0A0D8BF33075E50F9E4C55A133A4B8C9D3D4BC9FFC&originRegion=us-east-1&originCreation=20221104183739>
8. Khan, S., Yonko, E., Carter, E., Dyer, D., Sandhaus, R., & Raggio, C. (2020). Cardiopulmonary status in adults with osteogenesis imperfecta: intrinsic lung disease may contribute more than scoliosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 478(12), 2833.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7899416/pdf/abjs-478-2833.pdf>
9. Liu, Y., Ju, M., Wang, Z., Li, J., Shao, C., Fu, T., & Li, G. (2020). The synergistic effect of NELL1 and adipose-derived stem cells on promoting bone formation in osteogenesis imperfecta treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 128, 110235, 1-11.
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0753332220304273?token=6A35CF361530607149570D21B271AACA4A429660025BCEC980AC9271CFA15DD419463E5DDE8C59BC898CEF567FCDA71D&originRegion=us-east-1&originCreation=20221104191440>
10. Marom, R., Rabenhorst, B., & Morello, R. (2020). Management of endocrine disease: Osteogenesis imperfecta: An update on clinical features and therapies. *European journal of endocrinology*, 183(4), R95-R106.
<https://ej.e.bioscientifica.com/downloadpdf/journals/eje/183/4/EJE-20-0299.xml>
11. Morello, R. (2018). Osteogenesis imperfecta and therapeutics. *Matrix Biology*, 71, 294-312.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0945053X18300507>

12. Moreta, H., Revelo, E., Borja, P., & Vela, M. (2019). Osteogénesis imperfecta. *Recimundo*, 3(2), 915-933. <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/483/558>
13. Moshkovich, O., Benjamin, K., Macey, J., Doll, H. A., Hill, C. L., & Hall, A. K. (2017). Development of The Oiqlol-A: A Health-Related Quality of Life Measure For Adults With Osteogenesis Imperfecta. *Value in Health*, 20(9), A538. <https://www.valueinhealthjournal.com/action/showPdf?pii=S1098-3015%2817%2931123-3>
14. Rossi, V., Lee, B., & Marom, R. (2019). Osteogenesis imperfecta-advancements in genetics and treatment. *Current opinion in pediatrics*, 31(6), 708-715. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7017716/pdf/nihms-1549377.pdf>
15. Sinder, B., Novak, S., Wee, N., Basile, M., Maye, P., Matthews, B., & Kalajzic, I. (2020). Engraftment of skeletal progenitor cells by bone-directed transplantation improves osteogenesis imperfecta murine bone phenotype. *stem cells*, 38(4), 530-541.
16. Tauer, J., Robinson, M., & Rauch, F. (2019). Osteogenesis imperfecta: new perspectives from clinical and translational research. *JBMR plus*, 3(8), e10174.
17. Telenchana, P., Rivera, O., Coronel, E., & Jiménez, F. (2019). Osteogénesis imperfecta: revisión de la literatura actual. *Revista Ecuatoriana de Pediatría*, 20(1), 4-9. <https://pediatriaecuador.org/wp-content/uploads/2019/08/Revista-Pediatri%CC%81a-Vol.-20-No1-2019-VFinal.pdf#page=6>

DATOS DE LOS AUTORES.

1. **Juan Alberto Viteri Rodríguez.** Máster en Ciencias Especializado en Genética. Docente de la Universidad Regional Autónoma de Los Andes Ambato, Ecuador. E-mail: ua.juanviteri@uniandes.edu.ec
2. **Karen Daniela Salazar Pullutacsi.** Estudiante de la Universidad Regional Autónoma de Los Andes Ambato, Ecuador. E-mail: ma.karendsp56@uniandes.edu.ec

3. Gabriela Alexandra Villacis Paredes. Estudiante de la Universidad Regional Autónoma de Los

Andes Ambato, Ecuador. E-mail: ma.gabrielaavp10@uniandes.edu.ec

RECIBIDO: 10 de septiembre del 2022.

APROBADO: 29 de octubre del 2022.