

Aproximación a los enfoques terapéuticos actuales en osteogénesis imperfecta a partir de la biología de la enfermedad

Dr. Fabián Gómez Ardila*, Dr. Mauricio Lara Garavito*, Dr. César E. Álvarez Quintero**

* Residente de I año de Ortopedia y Traumatología, Fundación Universitaria Sánitas, Bogotá, Colombia.

** Ortopedista infantil. Profesor de Ortopedia y Traumatología, Fundación Universitaria Sánitas. Ortopedista, Fundación Hospital de la Misericordia y Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia.

Correspondencia:

Dr. Fabián Gómez Ardila

Calle 145A No. 13A-60 apto. 301, Bogotá, Colombia.

Tel. (571) 6141678, Cel. 3103050376

drgomezardila@gmail.com

Fecha de recepción: 16 de septiembre de 2010

Fecha de aprobación: 15 de febrero de 2011

Resumen

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad hereditaria, causada por alteraciones en la formación del colágeno tipo I y caracterizada por fragilidad ósea con un espectro variable de manifestaciones clínicas que pueden ir desde algunas fracturas hasta deformidades óseas severas asociadas a la muerte perinatal. Se conocen muy bien las alteraciones genéticas que llevan a la presentación de las manifestaciones clínicas, lo que debería generar en la comunidad médica un marcado interés por avanzar en posibilidades terapéuticas que estén encaminadas a modificar el curso natural de la enfermedad. En la actualidad no se ha encontrado un tratamiento que modifique el curso de la enfermedad, por lo que los esfuerzos están dirigidos a mejorar la calidad ósea de los pacientes, al tratamiento ortopédico y quirúrgico de las fracturas y al manejo multidisciplinario que mejore el entorno de los pacientes. Múltiples estudios han propuesto la terapia génica y la terapia con células mesenquimales como una posibilidad importante para el tratamiento de estos pacientes. Este trabajo pretende ahondar en la biología de la enfermedad y su tratamiento actual, así como presentar terapias alternas basadas en el conocimiento biomolecular que causa las manifestaciones clínicas.

Palabras clave: Osteogénesis imperfecta, bifosfonatos, terapia celular, terapia génica, colágeno tipo I, tratamiento quirúrgico.

[*Rev Col Or Tra* 2011; 25(1): 50-8]

Abstract

Osteogenesis imperfecta is an inherited disease caused by alterations in the formation of collagen type 1 and characterized by bone fragility with a variable spectrum of clinical features, from fractures to bone deformities associated to perinatal death. The knowledge of the genetic alterations of this pathology should lead to the development of new therapeutic possibilities which are aimed to modify the natural course of the disease. Currently no treatment has been found to alter the course of the disease, so the efforts are aimed to improve patients' bone quality, orthopedic and surgical treatment of fractures, and the multidisciplinary approach to improve patients' environment. Some studies have made an approach to gene therapy and therapy with mesenchymal cells as an important option for treating these patients. This article aims to deepen into the biology of the disease, current treatment and to the possibilities of alternative therapies based on the molecular knowledge that cause clinical features.

Key words: Osteogenesis imperfecta, bisphosphonates, cell therapy, gene therapy, collagen type I, surgical treatment.

[*Rev Col Or Tra* 2011; 25(1): 50-8]

Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria, caracterizada por la heterogeneidad genética y por manifestaciones clínicas igualmente variadas, entre las que se destacan la fragilidad ósea con fracturas sin causa aparente, hiperlaxitud ligamentaria, dentinogénesis imperfecta, sordera y escleras azules, como describen Burnei y Glorieux. En el 90% de los casos se evidencian mutaciones en uno de los genes que codifican el colágeno tipo I (COL1A1 y COL1A2) con un patrón de herencia autosómica dominante. Actualmente, se han descrito patrones de herencia autosómica recesiva en aproximadamente 6% a 7% de los casos y algunas mutaciones esporádicas en hermanos debidas a mosaicismos somático o germinal (1).

Su incidencia global se encuentra aproximadamente entre 1 en 10 000 y 1 en 12 000 nacimientos. Sin embargo, estas cifras pueden ser mayores debido a las formas leves de la enfermedad que no son evidentes en el momento del nacimiento y al subdiagnóstico en niños mayores. La OI requiere un manejo multidisciplinario y carece de un tratamiento específico (1, 2).

El objetivo de esta revisión es analizar los enfoques terapéuticos actuales en OI a partir de las bases biológicas de la enfermedad.

Tejido óseo y osteogénesis

El tejido óseo se considera como un tejido conectivo especializado; es el principal tejido de sostén del organismo. Está formado en un 50% de componente mineral y un 50% de materia orgánica (proteoglicanos y fibras de colágeno). Sus células, los osteocitos, se sitúan en pequeñas cavidades, las lagunas óseas u osteoplasmas.

Existen dos variedades de tejido óseo que se diferencian por la estructuración de la sustancia intercelular: el tejido óseo (o laminar) en el que la sustancia intercelular se dispone formando laminillas óseas y el tejido embrionario (o trabecular), sin formación de laminillas óseas. El primero forma los huesos adultos y se distinguen dos tipos: el compacto, propio de la diáfisis de los huesos largos, cuya estructura más característica son los conductos de Havers rodeados por laminillas óseas (sistema haversianos u osteonas) y el tejido óseo esponjoso caracterizado por la presencia de finos tabiques formados por superposición de laminillas óseas y ausencia de osteonas. El tejido óseo trabecular es propio del esqueleto embrionario y posteriormente será sustituido por hueso laminar.

La histogénesis del hueso se produce por dos procedimientos distintos: 1) la osificación directa o membranosa, propia de los huesos planos, en la que surge el tejido óseo directamente en el seno del mesénquima y 2) la osificación indirecta o condral, propia de los huesos largos, en la que se forma, a partir del mesénquima, tejido cartilaginoso que posteriormente será sustituido por tejido óseo. Gracias a estos dos tipos de osificación surge el hueso trabecular o embrionario, que progresivamente será sustituido por el hueso laminar o adulto.

Durante los fenómenos de la osificación, dos células presentan una gran actividad: el osteoblasto, célula especializada en la formación de tejido, y el osteoclasto, célula de carácter destructivo.

El hueso sufre durante toda su vida un proceso interno de remodelación y renovación a través del cual se elimina la matriz ósea en múltiples puntos y es sustituido por hueso neoformado. En este proceso las células que llevan a cabo la reabsorción ósea son los osteoclastos. Estas células ocupan unas concavidades superficiales denominadas lagunas de Howship que se deben a la acción erosiva del osteoclasto sobre el hueso subyacente.

Los osteoclastos erosionan la matriz ósea por medio de la acidificación del compartimiento subosteoclástico, proceso realizado mediante el bombeo de iones H^+ a través de la membrana limitante. La acción de la enzima anhidrasa carbónica sobre el agua y el CO_2 da lugar a la formación de bicarbonato e iones H^+ ; estos últimos son transportados de forma activa hasta la luz por acción de una bomba protónica dependiente del ATP y situada en la membrana plasmática. El compartimiento subperióstico se obtura permitiendo a la célula bombear iones H^+ hacia el mismo, creando un microambiente ácido capaz de disolver el mineral óseo.

La variación en la actividad de los osteoclastos está regulada por hormonas y citocinas. Los osteoclastos presentan receptores para calcitonina, hormona que inhibe la reabsorción ósea. Sin embargo, no parece presentar receptores para la hormona paratiroidea, cuya acción es el incremento de la reabsorción ósea. Su activación por esta hormona es de tipo indirecto y está mediada por un factor estimulante de los osteoclastos producido por los osteoblastos (2, 3).

Estructura y formación del colágeno

El colágeno es una importante proteína estructural de la matriz extracelular. Existen más de 20 tipos genéticos de colágeno que en conjunto comprenden al menos 38 cadenas polipeptídicas distintas. El colágeno tipo I es un heterodímero de triple hélice compuesto por dos cadenas $\alpha 1$ y una cadena $\alpha 2$, codificadas por los genes COL1A1 y COL1A2 respectivamente. La clave para la formación de esta estructura es una repetición de 1014 aminoácidos en una secuencia tipo Gly-X-Y (en la cual Gly es glicina, X es frecuentemente prolina y Y, hidroxiprolina). La glicina, el aminoácido más pequeño, es necesaria en cada tercera posición de la cadena de aminoácidos para la formación y estabilidad de la triple hélice. El residuo de glicina juega un importante rol en la estructura de la triple hélice de la molécula de colágeno. Al ser el aminoácido de menor tamaño, se ubica en el centro de la estructura de triple hélice. Las cadenas laterales de los otros aminoácidos interfieren con la formación de enlaces que mantienen la proximidad de las tres cadenas α .

Las cadenas α polipeptídicas son sintetizadas y modificadas en el retículo endoplasmático rugoso. La elongación y modificación de las cadenas de aminoácidos ocurre simultáneamente, formando la triple hélice. El lado N y C terminal contiene dominios no codificantes. Se someten a un proceso de glicosilación y posteriormente son transportadas al espacio extracelular, donde sufren un proceso de formación y estabilización de las fibras de colágeno (4, 5).

Alteraciones moleculares y estructurales del hueso en OI

Desde el punto de vista genético, la OI se caracteriza por la presencia, en el 90% de los casos, de mutaciones en el gen COL1A1, localizado en el brazo largo del cromosoma 7, y en el COL1A2, ubicado en el brazo largo del mismo cromosoma. Cualquier sustitución de los aminoácidos puede resultar en anomalías estructurales y producir una mezcla de hebras normales y anormales de colágeno. Dependiendo del lugar de la alteración de la expresión del colágeno, los hallazgos varían ampliamente tanto en el tipo de tejido afectado como en la severidad de la afección. Usualmente, los pacientes con los tipos más severos de la enfermedad tienen una mutación del sitio específico de la glicina.

Estas modificaciones en las moléculas del colágeno tipo I originan cambios estructurales en el hueso que se asocian

con alteraciones en su comportamiento biomecánico. La mineralización en la OI genera endurecimiento de la matriz ósea, pero el hueso se fractura con mayor facilidad cuando se deforma y se somete a fatiga por acumulación de cargas repetitivas. La suma de estas anomalías puede llevar a la fragilidad en la OI; de este modo, el desorden se caracteriza por una insuficiente cantidad de hueso, delgadez cortical y baja cantidad de hueso trabecular (4, 5) (figura 1).

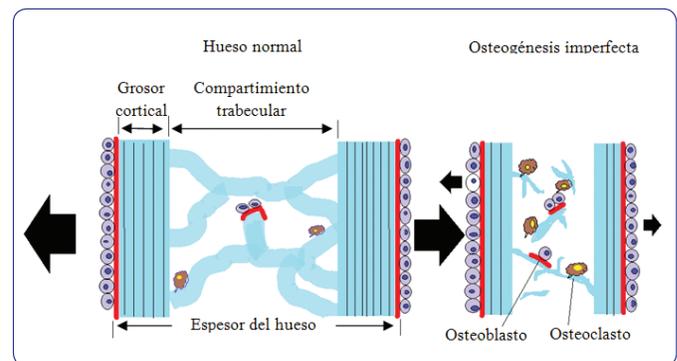


Figura 1. Esquema comparativo entre el hueso normal y el hueso en la OI. El tejido óseo en la OI es más delgado de lo normal. Hay menos trabéculas y son anormalmente delgadas. Aunque los osteoblastos producen menos hueso de lo normal, el promedio de formación de hueso trabecular está amplificado porque hay más osteoblastos. Sin embargo, este efecto no permite una ganancia de masa ósea trabecular considerable puesto que la reabsorción ósea también está en aumento. Adaptado de Glorieux y Rauch (5).

En las enfermedades primarias del colágeno, las mutaciones pueden resultar en anomalías en la estructura del colágeno (o procolágeno) o en la actividad de proteínas responsables de su metabolismo.

La mutación que resulta en la sustitución de la glicina por un aminoácido de mayor tamaño en la secuencia Gly-X-Y interrumpe la estructura de triple hélice del colágeno, alterando su función y produciendo un tejido conectivo anormal. Este tipo de sustitución es el que constituye la mayoría de colagenopatías, ya sea por inserción de un aminoácido de mayor tamaño o por defectos en el *splicing* del RNA (6, 7) (figura 2).

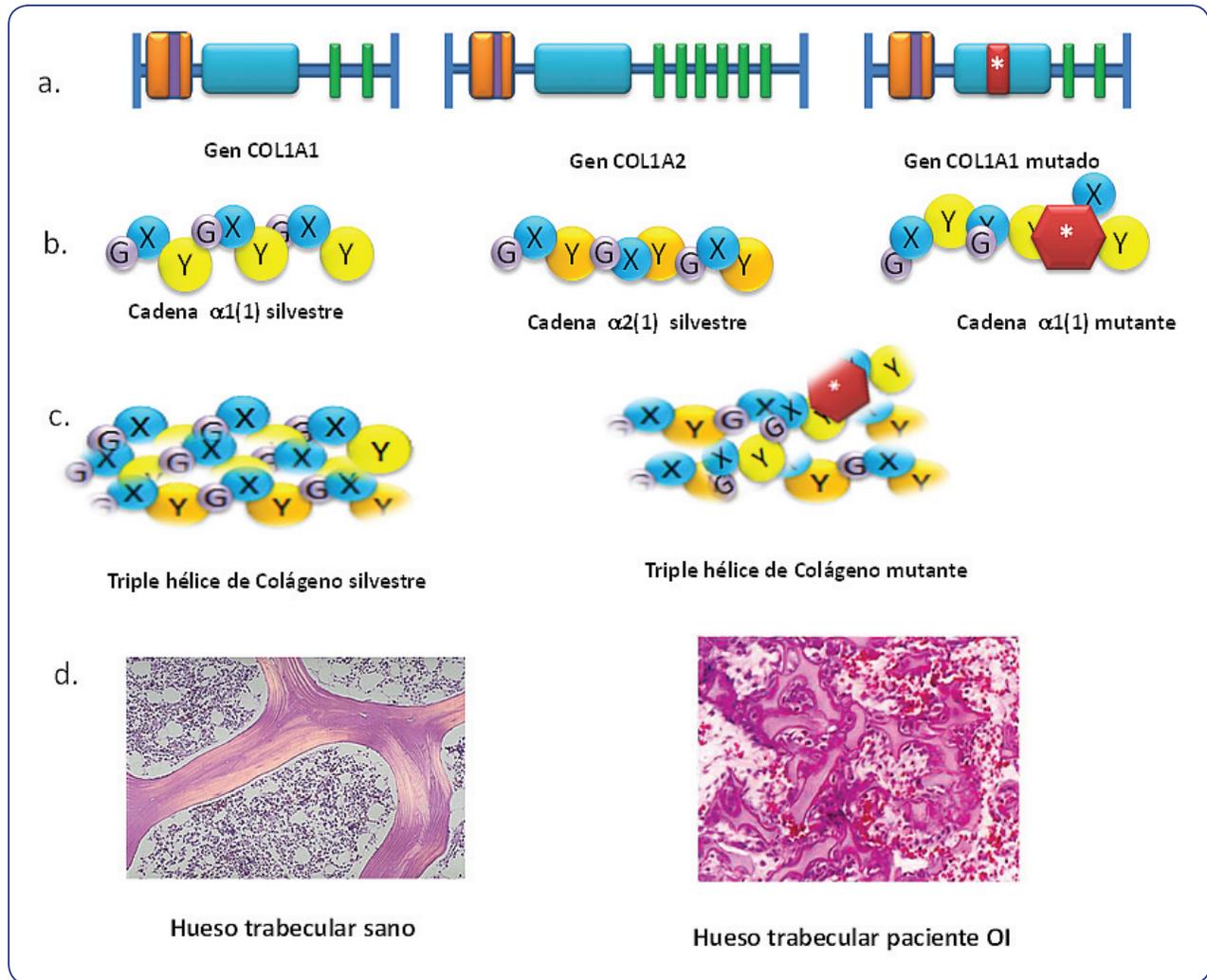


Figura 2. Representación esquemática de los cambios en genes, colágeno y hueso en la OI. a) Genes COL1A1, COL1A2 y COL1A1 mutado, con su promotor (naranja), caja TATA (morado), exones e intrones (azul), loci mutado (rojo), señal PoliA (verde). b) Cadenas $\alpha 1$ silvestre, $\alpha 2$ silvestre y $\alpha 1$ mutada con cambio del residuo de glicina por un aminoácido mutante. c) Triple hélice de colágeno tipo I silvestre y triple hélice de colágeno mutante. d) Diferencia histológica del hueso trabecular en un paciente normal y en un paciente con OI. Adaptado de Millinigtion-Ward y McMahon (8).

Clasificación y manifestaciones clínicas

La clasificación original de OI realizada por Silience en 1979 contemplaba 4 tipos de la enfermedad de acuerdo con los hallazgos clínicos e imaginológicos, el modo de herencia y la histología. Con los avances de la biología molecular, se identificaron nuevas mutaciones lo que generó la necesidad de ampliar la clasificación. En el 2004 se publicó una clasificación de OI que contempla 7 tipos de la enfermedad, en el 2007 se adiciona un tipo VIII y actualmente se describe el tipo IX (3, 9).

Las características clínicas principales de la OI son: deformidades esqueléticas dadas por consolidaciones óseas con cabalgamiento y mal alineamiento óseo; deformidades en la columna vertebral tipo cifoescoliosis por fracturas en cuña de los cuerpos vertebrales; crecimiento inadecuado de los huesos temporales y parietales produciendo desproporción craneofacial, conocida como cráneo en casco; hipoacusia conductiva por oteoclerosis de los huesecillos; hipoacusia sensitiva por compresión ósea del nervio auditivo; escleras azules por disminución del grosor y translucidez de tejidos profundos;

dentinogénesis imperfecta que consiste en la inadecuada formación de esmalte con fracturas dentarias y translucidez, manchas amarillas o azules; y laxitud ligamentaria, entre otras características menos frecuentes. Su principal complicación y causa de muerte es la falla respiratoria secundaria a las deformidades óseas (4, 10, 11).

De acuerdo a la clasificación de Lovell y Winter (tabla 1), el tipo I de OI es una forma leve de la enfermedad, caracterizada principalmente por múltiples fracturas óseas como resultado

de trauma mínimo. Las fracturas consolidan rápidamente con evidencia de buena generación de callo óseo, sin deformidades. En la columna vertebral se observan grados variables de deformidad, con estatura normal o cercana a lo normal. La pérdida auditiva conductiva o mixta ocurre hasta en un 50% de los pacientes que padecen la enfermedad. Puede ser subdividida en IA o IB de acuerdo a la ausencia o presencia de dentinogénesis imperfecta respectivamente. Presentan característicamente escleras azules, las cuales permanecen durante toda su vida.

Tabla 1. Clasificación de la OI. Adaptado de Lovell y Winter (12).

Tipo	Herencia	Características clínicas
I	Autosómica dominante	Fragilidad ósea, escleras azules, fracturas posteriores al nacimiento (edad preescolar) Tipo A: sin dentinogénesis imperfecta Tipo B: con dentinogénesis imperfecta
II	Autosómica recesiva	Letal en el periodo perinatal, escleras azul oscuro, angulación de las costillas
III	Autosómica recesiva	Fracturas al nacimiento, deformidad progresiva, escleras y audición normales
IV	Autosómica dominante	Fragilidad ósea, escleras normales Tipo A: sin dentinogénesis imperfecta Tipo B: con dentinogénesis imperfecta

El tipo II es letal por muerte perinatal generalmente a causa de hemorragia intracraneana severa. Presentan, en el transcurso de la vida intrauterina y del parto, múltiples fracturas de los huesos largos dando como resultado severas deformidades esqueléticas que eventualmente llevan a insuficiencia respiratoria. En estos pacientes el color de las escleras es marcadamente azul (8, 13).

El tipo III tiene una presentación severa con fracturas in útero; los individuos tienen pobre crecimiento posnatal y retardo importante del desarrollo motor (14), con gran fragilidad ósea y deformidades marcadas, por lo cual son frecuentemente confinados a sillas de ruedas a lo largo de su vida. La escoliosis puede inducir problemas respiratorios que se consideran como la causa de muerte en este grupo de pacientes. Presen-

tan escleras azules al nacimiento y durante la infancia, pero el color se va perdiendo de manera tal que en la adolescencia o en la vida adulta pueden presentar color normal (3, 13). La dentinogénesis imperfecta está comúnmente presente.

En el tipo IV los rasgos fenotípicos son intermedios entre los tipos I y III, y generalmente el color de las escleras es normal.

El tipo V se presenta con moderadas a severas deformidades esqueléticas, dentinogénesis imperfecta y escleras azules. Presenta tres características principales: formación de callos óseos hiperplásicos en el sitio de las fracturas, calcificación de la membrana interósea en el antebrazo y la pierna, y la presencia de bandas radioopacas metafisarias adyacentes a

los discos de crecimiento en los rayos X. Su herencia es autosómica dominante aunque la naturaleza del defecto es desconocida.

El tipo VI se caracteriza por la apariencia de escamas de pescado en el hueso compacto y la presencia de excesivo osteoide en el examen histológico. Presenta deformidades óseas moderadas a severas, al igual que la tipo V, pero no se evidencia compromiso en las escleras y no hay dentinogénesis imperfecta. Su determinación genética o bioquímica hasta el momento es desconocida; puede tener un patrón de herencia autosómico recesivo (3, 4, 13, 15).

Diagnóstico y examen físico

El diagnóstico de la enfermedad suele ser clínico. Es de gran importancia dar prioridad a los antecedentes personales y familiares del paciente, entre los que se suele encontrar múltiples fracturas, dolor de espalda y déficit en el desarrollo motor. El examen físico debe estar enfocado al sistema óseo incluyendo la evaluación minuciosa de la columna vertebral y debe buscar las otras características típicas del cuadro clínico como son las escleras azules, la odontogénesis imperfecta y la hiperlaxitud ligamentaria. En algunos casos, los hallazgos clínicos no son suficientes para precisar el diagnóstico por la dificultad que puede generar la diferenciación de las fracturas sin trauma y la OI; es en estos casos en los que las pruebas bioquímicas y de DNA toman un valor importante para el diagnóstico. Las pruebas bioquímicas están encaminadas a evaluar las características y la cantidad del colágeno tipo I, mientras que las pruebas genéticas están enfocadas en la identificación de las mutaciones en los cromosomas 7 y 17 (1, 2, 13).

En cuanto al examen físico, la evaluación de las deformidades de los huesos largos debe documentarse y, por ende, se debe realizar un control radiológico periódico con el fin de evaluar su evolución. Las deformidades de la columna vertebral son comunes, especialmente en los tipos moderados y severos de la enfermedad. La evaluación de la columna debe hacerse con el paciente de pie, hasta donde sea posible, realizando una inspección cuidadosa y palpando en busca de puntos dolorosos que lleven a sospechar fracturas. El aumento del diámetro anteroposterior de tórax y la disminución de la longitud de la columna vertebral son hallazgos clínicos sugestivos de fracturas por aplastamiento de las vértebras. El examen del cráneo debe estar encaminado a evaluar posibles deformidades en braquicefalia y plagiocéfalia, y en los casos más severos se puede encontrar el cráneo muy blando.

En cuanto a las manifestaciones oculares, la presencia de escleras azules no puede tomarse como una manifestación

patognomónica de la enfermedad, pues estas pueden ser normales en los niños menores de 6 meses de edad; en los casos de OI tipo I y III es posible encontrarlas después de dicha edad. En los casos de OI tipo II (o perinatal letal) la coloración de las escleras puede variar desde una tonalidad gris hasta negra.

Las manifestaciones odontológicas son variadas; la dentinogénesis imperfecta es una de las más comunes, en la que se encuentran dientes de color amarillento e incluso translúcidos debido al defecto en la dentina. Adicionalmente, la dentición primaria puede retrasarse hasta después de los 12 meses de vida.

La laxitud ligamentaria es uno de los hallazgos más frecuentes en OI y se manifiesta clínicamente con arcos de movimiento articular por encima de lo normal. Esta característica clínica se puede evaluar usando la escala de Beighton, descrita en 1973, en la que se realizan 5 maniobras (2 bilaterales y 1 unilateral) a las cuales se les asigna un puntaje, para un total de 9 puntos. A partir de 4 se considera hiperlaxitud ligamentaria. Los criterios de esta escala son hiperextensión de los codos de más de 10 grados, tocar en forma pasiva el antebrazo con el pulgar teniendo la muñeca en flexión, extensión pasiva de los dedos o extensión pasiva del menique de más de 90 grados, hiperextensión de las rodillas de más de 10 grados, tocar el suelo con las palmas de las manos sin doblar las rodillas (13, 14).

Tratamiento

Actualmente se carece de un tratamiento específico para corregir las alteraciones biológicas de la enfermedad. Como se comentó inicialmente, el manejo convencional de estos pacientes va encaminado a disminuir la frecuencia de fracturas, a corregir las deformidades esqueléticas y a otorgar al paciente la mayor funcionalidad posible.

El tratamiento depende básicamente del tipo de osteogénesis imperfecta. En la tipo I, la forma más leve, el tratamiento está encaminado hacia el cuidado ortopédico convencional de las fracturas. En los casos de la OI tipo II, lamentablemente, la muerte del paciente ocurre antes de que exista la posibilidad de tratamiento por parte del ortopedista. Son los casos de OI tipo III y IV los que representan el verdadero reto terapéutico para el grupo multidisciplinario de manejo (3, 13).

A lo largo de la historia se han utilizado múltiples tratamientos encaminados a mejorar la calidad ósea de los pacientes, tales como la administración de calcio, vitamina D y ácido ascórbico con muy pobres resultados (hormona de crecimiento). En la actualidad, el tratamiento médico se ha

encaminado a disminuir la resorción ósea y aumentar la formación de hueso; en este orden de ideas, la primera elección son los bifosfonatos.

Los bifosfonatos son medicamentos que poseen gran afinidad por el tejido óseo y cuyo principal mecanismo de acción es la inhibición de la actividad osteoclástica. Estos compuestos se dividen en nitrogenados y no nitrogenados. Los modernos y actualmente utilizados son los compuestos nitrogenados aminofosfonados, entre los cuales se encuentran el pamidronato, el alendronato, el ibandronato y el pipadronato, que actúan disminuyendo la actividad de la enzima farnesil pirofosfato sintetasa, enzima esencial en la síntesis de mevalonato en el osteoclasto, que causa inhibición de la síntesis de farnesil pirofosfato y de geranil pirofosfato ocasionando pérdida del borde en cepillo de los osteoclastos y estimulando su apoptosis (15, 16, 17). Estudios histomorfométricos de hueso revelaron que el principal efecto de los bifosfonatos es el aumento en el grosor cortical y en el volumen trabecular (16).

En 1998, Glorieux planteó un protocolo de tratamiento con pamidronato para los pacientes con OI que hoy sigue siendo el parámetro actual para el tratamiento médico de la enfermedad (4, 13). El protocolo de tratamiento propuesto por Glorieux es pamidronato endovenoso a dosis de 1 mg/kg/día, diluido en 250 cm³ de solución salina normal al 0,9%, administrado de manera intrahospitalaria en 3 horas por 3 días. Un estudio realizado en Colombia en el 2008 por el Dr. Lazala, con 33 pacientes, evidenció una disminución de la incidencia de fracturas de 7,9 a 1,8 después del uso de pamidronato por 3 años (3, 13).

El tratamiento ortopédico de la OI va encaminado a lograr la máxima función posible y esto dependerá de la edad del paciente y del grado de severidad del trastorno. Dentro del manejo integral de los pacientes con OI se recomienda iniciar manejo con un programa estructurado intensivo de ejercicios, deambulación con inmovilizadores, trabajo de terapia física para lograr deambulación autónoma y, en algunos casos, asegurarse de lograr una buena posición en el momento de la sedestación y que los pacientes incluyan sillas de ruedas para su movilización, lo que les permitiría llevar una vida funcional y productiva (3).

Las fracturas en los niños con OI tipo I por lo general se tratan como en los niños sanos. En los neonatos, las fracturas recientes no requieren mayores cuidados; en algunas ocasiones se usan férulas de materiales ligeros bien protegidas que eviten los puntos de presión. En este momento conviene recordar que las inmovilizaciones prolongadas producen mayor osteoporosis en estos pacientes, lo que lleva a una mayor fragilidad ósea.

El momento adecuado para realizar un manejo quirúrgico ha generado, a lo largo de la historia, múltiples controversias. Se ha hablado de manejo quirúrgico temprano, a partir de las 6 semanas de vida, apoyando esta decisión en las deformidades progresivas, en la recurrencia de fracturas, en el debilitamiento adicional asociado con las inmovilizaciones prolongadas e incluso en razones humanitarias (3, 13).

Otra alternativa de manejo consiste en tratar la deformidad con métodos cerrados lo más pronto posible y esperar a que el paciente se acerque a los 5 años de vida para, en ese momento, realizar las osteotomías correctoras y la fijación intramedular. El fin del manejo quirúrgico no es disminuir la frecuencia de las fracturas sino restablecer el alineamiento óseo y evitar las deformidades de los huesos largos (2, 13). En la actualidad se utilizan clavos intramedulares telescópicos (figura 3) que permiten la elongación de la varilla conforme el hueso largo crece. Estos clavos consisten en una camisa tubular externa con un extremo en T y otra varilla obturadora interna con su extremo distal también en T. Estos clavos tienen una gran ventaja sobre los clavos rígidos tradicionales pues no requieren nuevas intervenciones quirúrgicas para cambiarlos a medida que el niño crece.

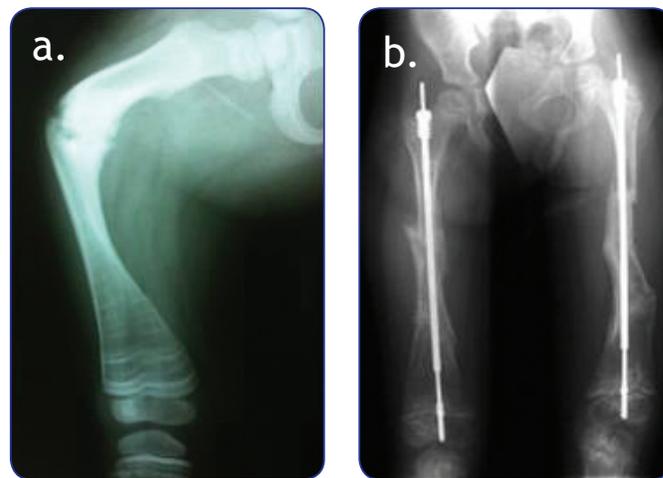


Figura 3. Paciente con OI. a) Deformidad del fémur derecho. b) Corrección con clavos telescópicos. Cortesía del Dr. César Álvarez.

Con el advenimiento de la terapia génica y la terapia celular se abre un nuevo horizonte en el tratamiento de la OI. La terapia celular ha generado un enorme interés en los últimos años, pues las células madre tienen la capacidad no solo de autorrenovación sino también de mantener un fenotipo a lo largo de la vida de un organismo. Se han realizado estudios en los que se aíslan células madre mesenquimales humanas de la médula ósea, que tienen el potencial de diferenciarse, in vivo

e in vitro, en células del tejido conectivo tales como hueso, grasa, cartílago y músculo (8). Teóricamente se podrían realizar inyecciones sistemáticas de células madre, aprovechando su potencial de generar células óseas, con el fin de producir grandes cantidades de colágeno tipo I silvestre.

En cuanto a la terapia génica, la gran mayoría de los esfuerzos en OI se han encaminado al desarrollo de mecanismos para silenciar el alelo mutado, llevando así las formas severas de la enfermedad a formas leves que les permitan a los pacientes llevar estilos de vida cercanos a lo normal. También se podría evaluar la posibilidad de suministrar genes COL1A1 y COL1A2 funcionales a los tejidos y que estos a su vez promuevan la producción de colágeno tipo I normal. Otra posibilidad de manejo con terapia génica sería el uso del principio de la tecnología antisentido que mediante cadenas de oligonucleótidos ordenados de un determinado transcripto estimula la degradación celular del mismo, mecanismo que en OI podría ser útil para suprimir el COL1A1 (4, 15, 17).

Discusión

La terapéutica actual para el manejo médico de la OI tiene muchos matices. La gran mayoría de los artículos revisados evidencian una importante disminución de la incidencia de fracturas con el inicio temprano de los bifosfonatos. Artículos como el publicado por el Dr. Lazala demuestran disminución de la incidencia de fracturas de 7,9 a 1,8 con una importante disminución del dolor y aumento de la mineralización ósea, mejorando así la calidad de vida de los pacientes (13). Aún no se han evaluado con adecuada firmeza los efectos a largo plazo de los bifosfonatos en niños y sus posibles complicaciones (16). Los estudios no encontraron una diferencia significativa en cuanto al aumento de la densidad mineral ósea (DMO) y la disminución de la incidencia de fracturas en pacientes que fueron tratados con bifosfonatos orales versus bifosfonatos intravenosos (16). Solo uno de los artículos revisados no mostró un aumento significativo de la DMO ni disminución de la incidencia de fracturas con el uso de bifosfonatos (14).

En cuanto al manejo quirúrgico, existen varias posibilidades que incluyen clavos telescópicos o de Fassier-Duval, TENS y clavos endomedulares. En los artículos revisados no existe un consenso claro sobre cuál de ellos es considerado el método ideal de tratamiento. Algunos autores abogan por el uso de los clavos de Fassier-Duval pues con ellos se disminuye el requerimiento de nuevas intervenciones quirúrgicas, permiten el crecimiento de los pacientes pues se elongan a

medida que este proceso ocurre, dan un soporte interno al hueso y, aunque no lo protegen de fracturas, en los casos en que se presentan evitan la deformidad ósea exagerada que clásicamente se observa en los niños con OI y mejoran el pronóstico (3, 13).

Prospectivas

La OI es una enfermedad caracterizada por la variabilidad genética y por manifestaciones clínicas igualmente variadas lo que brinda una amplia posibilidad para el uso de terapias alternativas a las actualmente usadas. La terapia génica y la terapia con células mesenquimales ofrecen una importante posibilidad para el manejo de estos pacientes. En la actualidad los estudios se han inclinado a buscar las posibles aplicaciones de estas técnicas para ofrecer a los pacientes con OI una mejor calidad de vida. La terapia génica podría ser la respuesta a las necesidades terapéuticas de los pacientes con OI, pues se podría curar la enfermedad o, en su defecto, disminuir la severidad de sus manifestaciones clínicas (4, 15). La terapia con células mesenquimales también ha generado un gran interés en los estudios pues se ha encontrado que estas células hacen parte importante del proceso de reparación tisular; parte de este interés se basa en la posibilidad de suplir las deficiencias generadas por las mutaciones puntuales, y que sean estas células las que produzcan colágeno tipo I normal en los pacientes con OI disminuyendo la severidad de las manifestaciones clínicas (15).

Referencias bibliográficas

1. Arundel P, Bishop N. Diagnosing osteogenesis imperfecta. *Paediatr Child Health* 2010; 20(5): 225-31.
2. Burnei G, Vlad C, Georgescu I, Gavrilu T, Dan D. Osteogenesis imperfecta: diagnosing and treatment. *J Am Acad Orthop Surg* 2008; 16: 356-66.
3. Lazala O. Osteogénesis imperfecta. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2004. p. 77-101.
4. Glorieux F. Osteogenesis imperfecta. *Clinical Reumat* 2008; 22(1): 85-100.
5. Glorieux F, Rauch F. Osteogenesis imperfecta. En: Scibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. *Dynamics of bone and cartilage metabolism*. San Diego, California: Elsevier Inc.; 2006. p. 231-46.
6. Michel C, Vanisha P, Rouin A, Gargan M. Osteogenesis imperfecta. *Curr Orthop* 2007; 21: 236-41.
7. Chamberlain JR, Schwarze U, Hirata R. Gene targeting in stem cells from individuals with osteogenesis imperfecta. *Science* 2004; 303: 1198-201.
8. Millington-Ward S, McMahon H. Emerging therapeutic approaches for osteogenesis imperfecta. *Trends Mol Med* 2005; 11(6): 299-305.
9. Van Dijk F, Pals G, Van Rijnr. Classification of osteogenesis imperfecta revisited. *Eur J Med Gen* 2010; (53): 1-5.

10. DiMeglio L, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 132-40.
11. Carter E, Raggio C. Genetic and orthopedics aspects of collagen disorders. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21(1): 46-54.
12. Morrissy RT, Weinstein SL, editores. *Lovell and Winter's pediatric orthopaedics*. 5ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
13. Lazala O, Solaque H. Terapia con bifosfonatos en osteogénesis imperfecta. *Rev Col Or Tra* 2009; 23(2): 109-14.
14. Cheung F, Glorieaux M. Osteogenesis imperfecta: update on presentation and management. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9(2): 153-60.
15. Pochampally R, Horwitz E, DiGirolamo C, Stokes D, Prockonp D. Correction of a mineralization defect by overexpression of a wild-type cDNA for COL1A1 in marrow stromal cells (MSCs) from a patient with osteogenesis imperfecta: a strategy for rescuing mutations that produce dominant-negative protein defects. *Gene Ther* 2005; 12: 1119-25.
16. Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Tratamiento con bifosfonatos para la osteogénesis imperfecta (revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus* 2008; (4). Consultado el 1 de febrero de 2011, desde: <http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD005088>
17. Falk MJ, Heeger S, Lynch A. Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003; 111: 573-8.