



DOI: <https://doi.org/10.23857/dc.v9i3.3422>

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

Utilización de células madre para el tratamiento de pacientes con osteogénesis imperfecta

Use of stem cells for the treatment of patients with osteogenesis imperfecta

Uso de células-tronco para o tratamento de pacientes com osteogênese imperfeita

Yuliana Belén Fajardo Loayza ^I
yulibelen2402@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0004-6018-8241>

Cristian Carlos Ramírez Portilla ^{II}
cristian.ramirez@ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-1668-1192>

Correspondencia: yulibelen2402@gmail.com

***Recibido:** 29 de abril de 2023 ***Aceptado:** 12 de mayo de 2023 * **Publicado:** 22 de junio de 2023

- I. Facultad de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.
- II. Facultad de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

Resumen

Introducción: La osteogénesis imperfecta es una enfermedad en la cual se producen un grupo de trastornos del tejido conectivo y que dan como resultado anomalías esqueléticas que se caracteriza por la fragilidad y la deformación ósea. Esta patología se presenta con una mayor densidad de mineralización ósea que se acompaña con una masa ósea baja lo que provocará fragilidad, deformaciones esqueléticas y fracturas a repetición. Actualmente el enfoque terapéutico es diverso, pero han surgido nuevos métodos de tratamiento como es el uso de células madre. El objetivo de esta revisión es explicar las características del tratamiento con células madre para pacientes con osteogénesis imperfecta.

Material y método: se realizó una búsqueda bibliográfica por medio del uso de revistas indexadas obtenidas de buscadores científicos como: PubMed, ScienceDirect y SpringerLink.

Resultados: se encontró que las células madre presentan una gran capacidad de diferenciarse en componentes locales lo cual les ayuda a segregar citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento que son indispensables para la regeneración de los tejidos; además aquellas que presentan mejores resultados son de origen fetal y que hayan sido administradas de forma temprana en niños.

Conclusiones: el enfoque actual del tratamiento con células madre en pacientes con osteogénesis imperfecta sigue siendo experimental, a pesar de los resultados beneficios que se han obtenido, y todo esto a raíz de ciertas consideraciones éticas y de seguridad que surgieron en varios estudios.

Palabras Claves: Osteogénesis Imperfecta; Células Madre; Regeneración Ósea; Tratamiento.

Abstract

Introduction: Osteogenesis imperfecta is a disease in which a group of connective tissue disorders occur and result in skeletal abnormalities characterized by bone fragility and deformation. This pathology presents with a higher density of bone mineralization that is accompanied by a low bone mass, which will cause fragility, skeletal deformations and repeated fractures. Currently the therapeutic approach is diverse, but new treatment methods have emerged such as the use of stem cells. The aim of this review is to explain the characteristics of stem cell treatment for patients with osteogenesis imperfecta.

Material and method: a bibliographic search was carried out through the use of indexed journals obtained from scientific search engines such as: PubMed, ScienceDirect and SpringerLink.

Utilización de células madre para el tratamiento de pacientes con osteogénesis imperfecta

Results: it was found that stem cells have a great capacity to differentiate into local components, which helps them to secrete cytokines, chemokines, and growth factors that are essential for tissue regeneration; In addition, those that present better results are of fetal origin and that have been administered early in children.

Conclusions: the current approach to stem cell treatment in patients with osteogenesis imperfecta continues to be experimental, despite the beneficial results that have been obtained, and all this as a result of certain ethical and safety considerations that have arisen in various studies.

Keywords: Imperfect osteogenesis; Mother cells; Bone regeneration; Treatment.

Resumo

Introdução: A osteogênese imperfeita é uma doença na qual ocorre um grupo de desordens do tecido conjuntivo e resulta em anormalidades esqueléticas caracterizadas por fragilidade e deformação óssea. Esta patologia apresenta uma maior densidade de mineralização óssea que é acompanhada por uma baixa massa óssea, o que causará fragilidade, deformações esqueléticas e fraturas repetidas. Atualmente a abordagem terapêutica é diversa, mas novos métodos de tratamento surgiram como o uso de células-tronco. O objetivo desta revisão é explicar as características do tratamento com células-tronco para pacientes com osteogênese imperfeita.

Material e método: foi realizada uma pesquisa bibliográfica por meio de revistas indexadas obtidas em mecanismos de busca científica como: PubMed, ScienceDirect e SpringerLink.

Resultados: constatou-se que as células-tronco possuem grande capacidade de diferenciação em componentes locais, o que as auxilia na secreção de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento essenciais para a regeneração tecidual; Além disso, os que apresentam melhores resultados são de origem fetal e foram administrados precocemente em crianças.

Conclusões: a abordagem atual do tratamento com células-tronco em pacientes com osteogênese imperfeita continua sendo experimental, apesar dos resultados benéficos obtidos, e tudo isso como resultado de algumas considerações éticas e de segurança que surgiram em vários estudos.

Palavras-chave: Osteogênese imperfeita; Células mãe; Regeneração óssea; Tratamento.

Introducción

Utilización de células madre para el tratamiento de pacientes con osteogénesis imperfecta

La osteogénesis imperfecta fue descrita por primera vez por el cirujano sueco Olaus Jakob Ekman en 1788 durante su tesis doctoral denominada "osteomalacia congénita" la detallo como una enfermedad hereditaria con fragilidad ósea, posteriormente en el siglo XX se logró formar una unidad diagnóstica gracias a las manifestaciones clínicas que presentaban los pacientes con OI (1). Durante ese periodo Remigio PA en 1970 y McKusickin en 1972 describieron que esta enfermedad se caracterizaba por una pobre mineralización ósea, múltiples fracturas, huesos acortados y ensanchados, callos óseos, orbitas poco profundas, fontanelas anchas y esclerótica azulada (2).

La OI se clasifica según criterios de Silience de 1979 en los tipos I, II, III y IV por lo tanto cada uno presentara diferentes alteraciones (3). Es importante destacar que los casos más severos de esta enfermedad pueden llegar a ser difíciles de distinguir mediante la ecografía durante el periodo perinatal lo cual dificulta la capacidad de pronosticar la probabilidad de supervivencia antes del nacimiento (4). Sin embargo, las personas que padecen esta enfermedad pueden llevar una vida independiente y sin restricciones, pero existen casos más severos que necesitaran el uso de silla de ruedas y apoyo de cuidadores (5).

A nivel mundial la osteogénesis imperfecta presenta una tasa estimada de incidencia entre 1 en 10 000 y de 1 en 20 000 nacidos vivos (6).

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad que afecta la calidad de vida y la fortaleza de los huesos, que se caracteriza por una mutación estructural a nivel de los genes del colágeno 1 (COL1A1 y COL1A2) (1,5). Esta alteración genética fue descrita por primera vez en el año de 1983 por Chu, Williams, Pepe, et al (7) en su investigación denominada "Deleción interna en un gen de colágeno en una forma letal perinatal de osteogénesis imperfecta" en la cual se utilizó varios ADN clonados con una deleción de 0,5 kilo bases en un alelo de la cadena pro α 1 de la molécula del colágeno tipo I.

Es decir que produce una síntesis anormal del dominio codificante del procolágeno tipo I debido a una alteración en la secuencia y la variante del carboxilo terminal (2). Dando como resultado la fragilidad ósea lo que ocasiona que se presente con múltiples fracturas durante la infancia a consecuencia de traumatismos leves (8).

El tratamiento de la OI por lo general se basa en reducir el riesgo de las fracturas, aumentar la movilidad y aliviar el dolor, pero al ser una enfermedad muy compleja los pacientes tienden a presentar más necesidades de atención médica (8).

Utilización de células madre para el tratamiento de pacientes con osteogénesis imperfecta

Actualmente no existe una terapia en específico que pueda restaurar de forma eficaz el procesamiento defectuoso del colágeno, sin embargo, la terapia con células madre puede suponer una posible solución para la osteogénesis imperfecta, considerando su potencial en corregir el fenotipo óseo por medio del uso de células genéticamente sanas durante las primeras etapas de desarrollo para así poder remodelar el hueso (10).

Definición

La osteogénesis imperfecta es un trastorno genético con patrón de herencia autosómico dominante y recesivo, el cual se presenta como un defecto en la producción y ensamblaje posterior del colágeno tipo I por parte de los osteoblastos que afectan más durante periodos perinatales dando como consecuencia fragilidad ósea. (1,11).

Células madre

Las células madre mesenquimales (MSC) son células estromales que se pueden encontrar en el cordón umbilical, la sangre del cordón umbilical, el tejido adiposo, el líquido amniótico y en la medula ósea (9). Además, ya que son células multipotenciales presentan una gran capacidad de formar colonias, expandirse y diferenciarse fácilmente en una diversidad de tipos celulares como es el caso de los osteoblastos, condrocitos, adipocitos y miocitos (12).

Motivo por la cual se plantea el uso de células madre como terapia para los pacientes con OI es que esta puede convertirse en una solución factible para esta enfermedad dado que tiene el potencial de autorrenovarse (10).

Clasificación de la osteogénesis imperfecta

En esta patología se emplea la clasificación de Sillence que en el 2017 fue expandida y se basa en los defectos genéticos (1). Del tipo I al IV de OI se van a encontrar asociados con mutaciones autosómicas dominantes y van a presentar defectos en la síntesis, estructura y ensamblaje; por otro lado los tipos V y VI presentaran defectos en mineralización ósea; en cambio los tipos desde el VII hasta XII van a abarcar los defectos en la modificación y procesamiento del colágeno; y por último tenemos a los que presentan defectos en la diferenciación de osteoblastos que van desde el XIII hasta el XVIII (13).

Fisiopatología

Utilización de células madre para el tratamiento de pacientes con osteogénesis imperfecta

Cerca del 90% de los pacientes con OI presentan un defecto en el colágeno tipo I, el cual se encuentra formado por dos cadenas pro-alfa-1 y una cadena pro-alfa-2 y forma una estructura rígida de triple hélice, este trastorno da como resultado patrones hereditarios autosómico dominante, autosómico recesivo (14).

Existen dos fisiopatologías diferentes que ocurren en esta enfermedad, en la primera se dan mutaciones de pérdida de función que conducen a la haploinsuficiencia, es decir que los pacientes presentan una calidad normal de colágeno pero con cantidad reducida y en la segunda se producen alteraciones en la matriz extracelular dando como resultado que las fibras posteriores y las moléculas de colágeno no se puedan ensamblar de forma correcta (5).

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de la OI se van a ver relacionados con la fragilidad ósea y van a variar en su gravedad, desde casos leves en los que las fracturas ocurren con poca frecuencia con un traumatismo mínimo o nulo, hasta casos mucho más graves que afectan la calidad de vida de los pacientes (15).

La osteogénesis imperfecta tienen una presentación clínica de baja estatura y deformidad ósea en los pacientes pediátricos, por la cual al momento del nacimiento van a tener datos antropométricos por debajo de los valores normativos (16). La gravedad de esta patología puede variar según los pacientes e individuos de la misma familia, es decir que todo esto dependerá del tipo de OI (17).

Otras de las características clínicas que podemos encontrar son: tono de escleras azul o azul grisáceo, pérdida auditiva pospuberal progresiva, dentinogénesis imperfecta y laxitud ligamentosa. También existen malformaciones craneales como la invaginación basilar y de la hipoplasia pulmonar reducida en qué casos más graves (18). Además se puede encontrar un descenso de la resistencia ósea que conlleva a fracturas de bajos traumatismos o de ubicaciones atípicas que pueden darse por compresión de las vértebras y del olecranon (15).

Una de las principales causas de muerte es la insuficiencia respiratoria por un patrón restrictivo, esto puede darse por una cifoescoliosis grave o modificaciones a nivel estructural de la caja torácica provocando una asincronía toracoabdominal con movimiento torácico paradójico hacia dentro (19,20).

El tipo I tiene una presentación autosómica dominante, en esta se observa una estatura normal, hipoacusia conductiva, esclerótica azul, la deformidad puede ser escasa o nula y también puede presentarse la dentinogénesis imperfecta (13,14).

Utilización de células madre para el tratamiento de pacientes con osteogénesis imperfecta

La de tipo II es clasificado como una mutación dominante negativa que se asocia con letalidad perinatal esta presenta mineralización calvarial mínima con macrocefalia relativa y también se produce una insuficiencia respiratoria después del nacimiento lo que los llevaría a la muerte (3,13). El tipo III va a tener una deformación progresiva de los huesos y llegan a desarrollar escoliosis (3,15). Y por último la de tipo IV es de carácter autosómico dominante que se acompaña de fragilidad ósea de moderada a severa y baja estatura (14,15).

Diagnóstico

Para el diagnóstico temprano de una enfermedad genética y hereditaria los antecedentes familiares son de gran importancia, por lo tanto en el caso de la OI aquellas familias que presenta un tipo de herencia autosómica dominante tienden a heredarla a la siguiente generación (21).

En los pacientes que presentan una OI de leve a moderada su diagnóstico puede realizarse por hallazgos clínicos como debilidad muscular, esclerótica gris azulada, pérdida auditiva, dentinogénesis imperfecta, función respiratoria reducida e insuficiencia valvular cardíaca (22).

Sin embargo, uno de los principales exámenes complementarios son los rayos X que ayudan a evaluar la presencia de fracturas ocasionadas por traumatismos leves, la restricción del crecimiento conforme a la edad, el arqueamiento de los huesos largos y adelgazamiento de la corteza. A nivel de la columna se debe buscar fracturas por compresión o deformidades, en las áreas metafisarias se pueden encontrar distendidas y el tejido cartilaginosa disperso puede presentar signos como “metáfisis en palomitas de maíz” (23).

No obstante, también se puede establecer mediante pruebas genéticas moleculares que nos ayudaran a identificar si es una variante patogénica heterocigota o patogénica en COL1A1 o COL1A2 (24). Estas pruebas genéticas nos sirve para descartar los genes en pacientes con alta sospecha de osteogénesis imperfecta y nos brindan información de los antecedentes familiares y las características del genotipo (15). De igual manera se puede destacar pruebas como el cribado de portadores previo a la concepción el cual se realiza previamente al embarazo en aquellas parejas que posean un alto riesgo de portar alguna variante de la OI recesiva, esta prueba servirá para asesorar las opciones reproductivas y guiar a los progenitores acerca de las posibilidades y consecuencias de una posible gestación (21).

Tratamiento

Utilización de células madre para el tratamiento de pacientes con osteogénesis imperfecta

Uno de los tratamientos de primera línea en la OI es el uso de bisfosfonatos el cual se incorpora y libera por medio de actividad osteoclástica dentro de la matriz ósea el cual suprime los osteoclastos y evita la reabsorción de la matriz por parte de estos (25).

El uso de anticuerpos monoclonales actúa inhibiendo la formación de osteoclastos sin unirse al hueso. Una de las ventajas de este tratamiento es que presenta un periodo de degradación corto, pero presenta efectos de rebote posterior a la suspensión de su uso y eso sin contar que durante el tratamiento puede existir hipercalcemia e hipercalciuria (26).

Se ha demostrado que debido a la decreciente actividad al aire libre por parte de los pacientes con OI estos llegan a desarrollar una deficiencia de vitamina D, por lo tanto es importante que se su tratamiento se vea acompañado de la administración de vitamina D y calcio para evitar empeorar la osteopenia (25).

El tratamiento quirúrgico en estos pacientes se puede dividir en aquellos con fracturas agudas y la corrección de deformidades acompañados de la fijación de varillas intramedulares. En el primer caso estas pueden ser manejadas mediante la inmovilización, pero solo puede usarse durante los dos primeros años de vida dado que el hueso es demasiado delgado y pequeño para un tratamiento quirúrgico, por otro lado, la cirugía será requerida en niños mayores (27). Debido a que durante la infancia y la adolescencia el sistema óseo aún se encuentra en crecimiento, se debe destacar la importancia de la inserción de clavos telescópicos en los huesos, que se anclaran más allá de la placa de crecimiento y se alargaran conforme vaya creciendo el hueso, lo cual ayuda a protegerlo en caso de nuevas fracturas o dislocaciones (23).

La rehabilitación física es uno de los pilares fundamentales para el tratamiento posterior a una fractura ya que ayuda a la recuperación de la función ambulatoria de manera inmediata, siempre y cuando este acompañado de una buena calidad de vida y un correcto autocuidado de forma continua (28).

Actualmente el uso de células madre mesenquimales representa un nuevo método de tratamiento para la osteogénesis, y que puede realizarse antes del nacimiento o posterior al mismo, para así poder prevenir daños a largo plazo que resultan ser irreversibles (12). Esto se debe a su capacidad de reparación y diferenciación en células como los osteocitos, condrocitos y osteoblastos (10). Se ha demostrado que aquellas células obtenidas de la médula ósea no son lo suficientemente ricas en células madre y eso sin contar que sus aspirados son muy invasivos (29).

Se puede destacar que las MSC poseen la capacidad de alojamiento, gracias a que pueden migrar a los sitios dañados, diferenciarse en componentes locales y segregar citocinas, quimiocinas y factores

Utilización de células madre para el tratamiento de pacientes con osteogénesis imperfecta

de crecimiento para la regeneración de los tejidos (10). Una de las ventajas de las células madre fetales obtenidas del primer trimestre es que van a presentar una mayor capacidad proliferativa y presencia de telómeros más largos (12).

En un el modelo experimental descrito por Gotherström en 2020 se usaron células madre mesenquimales fetales humanos en ratones y se observó una disminución de fracturas a consecuencia de una reducción en la fragilidad ósea, aumento en el grosor, rigidez , fuerza y volumen de los huesos (12).

También tenemos a las células madre provenientes del tejido adiposo las cuales son de fácil adquisición y cultivo, lo cual las convierte en candidatas especiales para el tratamiento de la osteogénesis imperfecta y que en conjunto con la administración de la proteína NELL1 ayuda a promover la diferenciación de los osteoblastos para sustituir las células que sintetizan las cadenas de colágeno anormales (30).

En un reciente estudio se propuso generar una línea de células madre pluripotente inducidas denominadas SMBCio14 mediante el uso de células de orina derivadas de un paciente con osteogénesis imperfecta tipo I, por medio de electro transferencia de vector plásmido no integrado, el factor de reprogramación se introdujo en las células epiteliales de la orina del paciente para la inducción del cultivo y posteriormente se purificó SMBCio14-A y luego de 28 días de reprogramación se pudo observar clones similares a células madre pluripotentes inducidas (31).

Otra opción es el uso de la fracción vascular estromal del tejido adiposo, por su fácil acceso y capacidad de diferenciación, eso sin contar que poseen propiedades, angiogénicas, regenerativas antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Y se espera que puedan usarse para prevenir la pseudoartrosis en la OI en pacientes pediátricos, como un injerto óseo autólogo (29).

Se realizo un ensayo clínico usando infusiones reiterativas de MSC en la cual se observaron mejorías clínicas y una respuesta proosteogénica importante al momento de la recibir la primera infusión, sin embargo los resultados obtenidos sugieren que deben realizar infusiones repetidas a largo plazo para mantener los beneficios clínicos (32).

Por último, tenemos que considerar las opiniones y actitudes de las partes involucradas cuando se trata de poner en práctica una terapia de tipo experimental como es el caso del uso de MSC debido a que los participantes ya sean padres o pacientes deben decidir en qué momento realizar el tratamiento ya se prenatal o posnatal, en el caso de ser el primero los participantes admitieron que no estarían

Utilización de células madre para el tratamiento de pacientes con osteogénesis imperfecta

preparados para poner el embarazo en riesgo de un aborto espontáneo y que sería mejor realizarlo una vez que el niño nazca (33).

Discusión

Esta enfermedad al ser tan compleja busca informar a los futuros padres y a los pacientes que portan esta enfermedad la importancia de conocer los antecedentes familiares o la existencia de OI de algún pariente de primera línea que ya haya presentado la enfermedad, por lo tanto Zhytnik, Simm, Salumets, et al (21) en su artículo realizado en 2020 destacan que el uso de pruebas genéticas de OI antes del embarazo podría beneficiar a los futuros padres para una detección temprana que los orientaría a buscar un mejor tratamiento y evaluar el pronóstico del bebé, para así poder prevenir complicaciones más graves que afectarían la calidad de vida del paciente en un futuro. No obstante, Deguchi, Tsuji, Katsura, et al (22) en el 2021 en su trabajo destacan que solo en el caso de presentar antecedentes familiares conocidos de OI se pueden realizar pruebas genéticas como primera línea de diagnóstico, y en caso de no presentar este factor se recomendaría el uso de ecografía de rutinas, en las cuales se buscaría una edad gestacional inexacta, alteraciones en la forma y longitud de los huesos, postura anormal, mineralización ósea, entre otros.

De acuerdo con Varga, Willie, Stephan, et al (27) en el año 2020 comentaron que el plan terapéutico convencional basado en el uso de bifosfonatos y anticuerpos monoclonales buscaban aumentar la masa ósea, la densidad mineral ósea, el grosor cortical y la disminución de fracturas. Los autores Cho, Ko, Kim, et al (25), en su estudio realizado en 177 pacientes en el año 2020 confirmaron la presencia de efectos adversos anteriormente descritos, sin embargo también incluyen que los bisfosfonatos provocan síntomas similares a los de la gripe y que sus uso prolongado puede generar un efecto negativo en otros tratamientos como las cirugías debido a que incrementan el riesgo de obliteración de la cavidad medular y retardan la cicatrización de los sitios de osteotomía. Por otro lado Botor, Fus-Kujawa, Uroczynska, et al (26), describen en su investigación realizada el año 2021 que el uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la OI también pueden generar efectos adversos como la aparición de hipercalciuria e hipercalcemia, eso sin contar que también presenta efectos de rebote tras su suspensión.

Otro de los tratamientos acompañantes que se han descrito para la OI es el empleo de vitamina D y calcio, en los cuales Cho, Ko, Kim, et al (25), en 2020 reportaron que las consecuencias de una mala

Utilización de células madre para el tratamiento de pacientes con osteogénesis imperfecta

administración, pueden dar como resultado como hipercalciuria, hipervitaminosis D y posteriormente una nefrocalcinosis.

Es importante recalcar que a pesar de que el tratamiento con células madre representa una nueva ruta muy prometedora, el estudio realizado en el año 2021 por Botor, Fus-Kujawa, Uroczynska, et al (26) señalan que es mucho más factible el uso de células madre mesenquimales fetales humanas durante los periodos pre y posnatales que aquellas obtenidas por medula ósea dado que han resultado inestables con el tiempo y que requieren de un tratamiento adicional de las mismas. Sin embargo Marom, Rabenhorst y Morello (6) en su revisión realizada en el año 2021 difieren de la postura anterior ya que de acuerdo con los ensayos preclínicos obtenidos, los mejores resultados que se han presentado en pacientes pediátricos con OI grave es todo gracias a el trasplante de células madre de origen hematopoyético y de líquido amniótico y no de células mesenquimales fetales humanas como nombran los anteriores investigadores, además estos estudios siguen siendo experimentales y limitados por problemas de seguridad y consideraciones éticas.

Gotherström y Walther (12), observaron en su estudio realizado en el año 2020 que realizar de forma precoz el tratamiento con MSC en niños era ventajoso debido a que al haberse producido pocas cantidades el colágeno de mala calidad este podría ser reemplazado por colágeno saludable obtenido de las células donantes.

Las células madre pueden obtenerse de diferentes localizaciones y en la revisión propuesta en 2022 por Luan, Cui, Wang, et al (31) realizada en el Centro de biotecnología Medicinal de Shandong describen que el estudio realizado a partir de células madre pluripotenciales inducidas obtenidas de la orina podrían usarse como recurso para estudiar la patogénesis de la OI y así poder desarrollar nuevos métodos terapéuticos.

Por ultimo Liu, Ju, Wang, et al (30), en su investigación realizada en 2020 en la Universidad Medica de Tianjin señalan que el uso la proteína NELL1 actúa directamente sobre las células de linaje osteogénico y puede promover la diferenciación osteogénica de las MSC, es decir, esta proteína actúa como un potenciador de las MSC para ayudar a la regeneración y reparación ósea.

Conclusión

La osteogénesis imperfecta ha afectado en gran medida la calidad de vida de los pacientes, y en virtud de ello se han desarrollado varias medidas terapéuticas que buscan mejorar la situación en la cual se encuentran.

Utilización de células madre para el tratamiento de pacientes con osteogénesis imperfecta

El enfoque terapéutico actual ha ayudado a disminuir el riesgo de fracturas. Sin embargo, de acuerdo con la información obtenida el empleo de células madre nos han abierto una nueva vía de tratamiento, gracias a que estas poseen una gran capacidad de diferenciación, regeneración ósea y características inmunomoduladoras las cuales ayudan a reparar los tejidos dañados.

Por lo cual se espera que se sigan realizando más estudios experimentales para así poder demostrar el beneficio terapéutico que representan y que así puedan ser implementadas como primera línea de tratamiento. No obstante, una de las situaciones que más se toma en cuenta durante la revisión es que debido a las consideraciones éticas y problemas de seguridad estos estudios han presentado muchas limitaciones, sin embargo, debemos recalcar que, si el beneficio supera el riesgo, este tratamiento mejoraría en gran medida la calidad de vida de los pacientes pediátricos.

Abreviaturas

OI: Osteogénesis imperfecta

MSC: Células madre mesenquimales

Declaraciones

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Este trabajo no recibió aporte de fondos de ninguna institución, pública, privada, comercial ni sin fines de lucro.

Agradecimientos

Le agradezco a la Universidad Católica de Cuenca por habernos apoyado durante el proceso de revisión que se realizó para el presente artículo.

Referencias

1. Ibáñez A, Hodgson F. OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA. Rev Médica Clínica Las Condes. 2021 May 1;32(3):311–8. doi: 10.1016/j.rmclc.2020.09.004.
2. Honores A, Valdivieso M, Pardo A, Barroso H, Durán M, Ramírez C. Osteogenesis Imperfecta type II: Case report, Ecuador. Ocronos - Editorial Científico-Técnica. 2019 [cited

Utilización de células madre para el tratamiento de pacientes con osteogénesis imperfecta

- 2023 Apr 15]. Available from: <https://revistamedica.com/osteogenesis-imperfecta-type-ii-case-report/>
3. Tauer JT, Robinson ME, Rauch F. Osteogenesis Imperfecta: New Perspectives From Clinical and Translational Research. *JBMR Plus*. 2019 Aug;3(8):e10174. doi: 10.1002/jbm4.10174.
 4. Carroll RS, Donenfeld P, McGreal C, et al. Comprehensive pain management strategy for infants with moderate to severe osteogenesis imperfecta in the perinatal period. *Paediatr Neonatal Pain*. 2021 Dec;3(4):156–62. doi: 10.1002/pne2.12066.
 5. Etich J, Leßmeier L, Rehberg M, et al. Osteogenesis imperfecta—pathophysiology and therapeutic options. *Mol Cell Pediatr*. 2020 Aug 14;7:9. doi: 10.1186/s40348-020-00101-9.
 6. Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. *Eur J Endocrinol*. 2020 Oct;183(4):R95–106. doi: 10.1530/EJE-20-0299.
 7. Chu ML, Williams CJ, Pepe G, Hirsch JL, Prockop DJ, Ramirez F. Internal deletion in a collagen gene in a perinatal lethal form of osteogenesis imperfecta. *Nature*. 1983 Jul;304(5921):78–80. doi: 10.1038/304078a0.
 8. Ralston SH, Gaston MS. Management of Osteogenesis Imperfecta. *Front Endocrinol*. 2019;10:924. doi: 10.3389/fendo.2019.00924.
 9. Swezey T, Reeve BB, Hart TS, et al. Incorporating the patient perspective in the study of rare bone disease: insights from the osteogenesis imperfecta community. *Osteoporos Int*. 2019;30(2):507–11. doi: 10.1007/s00198-018-4690-7.
 10. Battle L, Yakar S, Carriero A. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of stem cell therapy on bone brittleness in mouse models of osteogenesis imperfecta. *Bone Rep*. 2021 Dec;15:101108. doi: 10.1016/j.bonr.2021.101108.
 11. Nijhuis WH, Eastwood DM, Allgrove J, et al. Current concepts in osteogenesis imperfecta: bone structure, biomechanics and medical management. *J Child Orthop*. 2019 Feb 1;13(1):1–11. doi: 10.1302/1863-2548.13.180190.
 12. Götherström C, Walther-Jallow L. Stem Cell Therapy as a Treatment for Osteogenesis Imperfecta. *Curr Osteoporos Rep*. 2020 Aug;18(4):337–43. doi: 10.1007/s11914-020-00594-3.
 13. Marini JC, Dang Do AN. Osteogenesis Imperfecta. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA):

Utilización de células madre para el tratamiento de pacientes con osteogénesis imperfecta

- MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2023 Apr 16]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279109/>
14. Subramanian S, Anastasopoulou C, Viswanathan VK. Osteogenesis Imperfecta. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Apr 16]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536957/>
 15. Rossi V, Lee B, Marom R. Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2019 Dec;31(6):708–15. doi: 10.1097/MOP.0000000000000813.
 16. Jain M, Tam A, Shapiro JR, et al. Growth characteristics in individuals with osteogenesis imperfecta in North America: results from a multicenter study. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2019 Feb;21(2):275–83. doi: 10.1038/s41436-018-0045-1.
 17. Zheng Z, Lu W, Pei Z, Chen J, Yang T, Luo F. Generation of an induced pluripotent stem cell line (CHFUi001-A) from an osteogenesis imperfecta patient with COL1A2 mutation. *Stem Cell Res.* 2020 Jul 5;47:101907. doi: 10.1016/j.scr.2020.101907.
 18. El-Gazzar A, Högler W. Mechanisms of Bone Fragility: From Osteogenesis Imperfecta to Secondary Osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 10;22(2):625. doi: 10.3390/ijms22020625.
 19. LoMauro A, Landoni CV, Frascini P, et al. Eat, breathe, sleep with Osteogenesis Imperfecta. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Oct 18;16(1):435. doi: 10.1186/s13023-021-02058-y.
 20. LoMauro A, Lacca D, Landoni V, Aliverti A. Lung and chest wall volume during vital capacity manoeuvre in Osteogenesis Imperfecta. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Oct 28;17(1):397. doi: 10.1186/s13023-022-02535-y.
 21. Zhytnik L, Simm K, Salumets A, Peters M, Märtson A, Maasalu K. Reproductive options for families at risk of Osteogenesis Imperfecta: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 May 27;15(1):128. doi: 10.1186/s13023-020-01404-w.
 22. Deguchi M, Tsuji S, Katsura D, Kasahara K, Kimura F, Murakami T. Current Overview of Osteogenesis Imperfecta. *Medicina (Mex).* 2021 May 10;57(5):464. doi: 10.3390/medicina57050464b.
 23. Rehberg M, Etich J, Leßmeier L, Sill H, Netzer C, Semler O. Osteogenesis imperfecta – Pathophysiologie und aktuelle Behandlungsstrategien. *Med Genet.* 2019 Dec 1;31(4):372–82. doi: 10.1007/s11825-020-00287-3.
 24. Steiner RD, Basel D. COL1A1/2 Osteogenesis Imperfecta. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA):

Utilización de células madre para el tratamiento de pacientes con osteogénesis imperfecta

- University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2023 Apr 16]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1295/>
25. Cho TJ, Ko JM, Kim H, Shin HI, Yoo WJ, Shin CH. Management of Osteogenesis Imperfecta: A Multidisciplinary Comprehensive Approach. *Clin Orthop Surg.* 2020 Dec;12(4):417–29. doi: 10.4055/cios20060.
 26. Botor M, Fus-Kujawa A, Uroczynska M, et al. Osteogenesis Imperfecta: Current and Prospective Therapies. *Biomolecules.* 2021 Oct 10;11(10):1493. doi: 10.3390/biom11101493.
 27. Varga P, Willie BM, Stephan C, Kozloff KM, Zysset PK. Finite element analysis of bone strength in osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2020 Apr;133:115250. doi: 10.1016/j.bone.2020.115250.
 28. Jovanovic M, Guterman-Ram G, Marini JC. Osteogenesis Imperfecta: Mechanisms and Signaling Pathways Connecting Classical and Rare OI Types. *Endocr Rev.* 2022 Jan 12;43(1):61–90. doi: 10.1210/endrev/bnab017.
 29. Tauer JT, Al-Jallad H, Umebayashi M, et al. Characterization and functional analysis of the adipose tissue-derived stromal vascular fraction of pediatric patients with osteogenesis imperfecta. *Sci Rep.* 2022 Feb 14;12:2414. doi: 10.1038/s41598-022-06063-4.
 30. Liu Y, Ju M, Wang Z, et al. The synergistic effect of NELL1 and adipose-derived stem cells on promoting bone formation in osteogenesis imperfecta treatment. *Biomed Pharmacother.* 2020 Aug 1;128:110235. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110235.
 31. Luan J, Cui Y, Wang J, et al. Generation of a non-integrated induced pluripotent stem cell line from urine cells of a Chinese osteogenesis imperfecta type I patient. *Stem Cell Res.* 2022 Jul 1;62:102827. doi: 10.1016/j.scr.2022.102827.
 32. Infante A, Gener B, Vázquez M, et al. Reiterative infusions of MSCs improve pediatric osteogenesis imperfecta eliciting a pro - osteogenic paracrine response: TERCELOI clinical trial. *Clin Transl Med.* 2021 Jan 13;11(1):e265. doi: 10.1002/ctm2.265.
 33. Hill M, Lewis C, Riddington M, et al. Stakeholder views and attitudes towards prenatal and postnatal transplantation of fetal mesenchymal stem cells to treat Osteogenesis Imperfecta. *Eur J Hum Genet.* 2019 Aug;27(8):1244–53. doi: 10.1038/s41431-019-0387-4.

Utilización de células madre para el tratamiento de pacientes con osteogénesis imperfecta

©2023 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).