

La Paradoja Genética de la Osteogénesis Imperfecta: Dominante y Recesiva

The Genetic Paradox of Osteogenesis Imperfecta: Dominant and Recessive

Nieto Minchala José Andrés¹, Mora Barreno Ivonne Cleopatra², Soria Estrada María Gabriela³,
Mendieta Toledo Verónica del Cisne⁴

Resumen

El estudio versa en torno a las patologías hereditarias de la osteogénesis imperfecta. El objetivo fue comprender los productos científicos del fenómeno de investigación, a través de revisiones bibliográficas y documentales para la comprensión de la coexistencia de formas con herencia autosómica dominante y recesiva que vislumbre la paradoja genética de la osteogénesis imperfecta. Se realizó una metodología de revisiones bibliográficas con énfasis en estudios clínicos y sistemáticos, se tomaron en cuenta criterios de inclusión y exclusión y se construyó una narrativa interpretativa para la discusión. Los resultados sugieren que la diversidad molecular, el carácter fenotípico y el impacto de factores alteradores requieren un diagnóstico integrado y terapias a medida. Se concluyó que el porvenir de la gestión clínica se basa en la combinación de genética sofisticada, fisiopatología minuciosa y métodos estrictos de valoración de evidencia.

Palabras clave: Genética, Osteogénesis Imperfecta, Heterogeneidad Genética; Colágeno Tipo I; Herencia Autosómica Recesiva.

Abstract

This study focuses on the hereditary disorder known as osteogenesis imperfecta. The objective was to analyze the scientific literature on this condition through comprehensive bibliographic and documentary reviews, aiming to clarify the coexistence of autosomal dominant and autosomal recessive inheritance patterns, and to shed light on the genetic paradox of osteogenesis imperfecta. A systematic review methodology was employed, emphasizing clinical and systematic studies. Inclusion and exclusion criteria were defined, and an interpretive narrative approach was adopted for the discussion. The findings suggest that molecular diversity, phenotypic variability, and the impact of modifying factors require an integrated diagnosis and personalized therapeutic strategies. The study concludes that the future of clinical management relies on the combination of advanced genetics, detailed pathophysiology, and rigorous evidence-based assessment methods.

Keywords: Osteogenesis Imperfecta, Genetics, Molecular Diversity, Personalized Therapeutic Strategies, Autosomal Dominant Inheritance, Autosomal Recessive Inheritance

1. Universidad Tecnológica ECOTEC, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4468-9144>. Correo: joresnoha@gmail.com

2. Universidad Tecnológica ECOTEC, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8415-0820>. Correo: imora@ecotec.edu.ec

3. Universidad Tecnológica ECOTEC, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8617-6033>. Correo: msoriae@ecotec.edu.ec

4. Unidad Educativa La Salle, Loja, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6291-0434>. Correo: veronica.mendieta@lasalleloja.edu.ec



INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) es una alteración clínica y genéticamente diversa del esqueleto. La mayor parte de los casos afectados están relacionados con variantes patógenas autosómicas dominantes (PV) presentes en los genes COL1A1 y COL1A2, que codifican colágeno de tipo I. No obstante, los PV presentes en otros genes que participan en la modificación postraducciona del colágeno, el procesamiento, la reticulación, la diferenciación osteoblástica y la mineralización ósea también han sido vinculados con OI (como se menciona en Paduano et al., 2023).

Como se puede colegir, la OI, también llamada “enfermedad de los huesos de cristal”, es una condición hereditaria del tejido conectivo que se distingue principalmente por la fragilidad de los huesos, deformidades esqueléticas y, en ciertas situaciones, cambios en estructuras que provienen del mesénquimo como los dientes, los ligamentos, los oídos medios y las escleróticas.

Asharani et al., (2012) indican que debido a su baja tasa de incidencia, que varía de 1/15.000 a 1/20.000 neonatos (RN), se clasifica entre las “enfermedades raras”, impactando de manera equitativa a ambos sexos, razas y grupos étnicos determinados.

En España, por citar un ejemplo, es desconocido el número de afectados, ya que las personas desconocen padecer la enfermedad, sin embargo, presentan síntomas menores que los atribuyen a malestares de la cotidianidad o los vinculan a otras enfermedades. Por lo tanto, las dos Asociaciones Españolas de OI (AHUCE y AMOI) no cuentan con una lista completa de los afectados, por lo que resulta complicado calcular el número total de casos (como se menciona en, Gutiérrez-Díez et al., 2013).

Como se indica, cerca del 85-90% son resultado de variantes autosómicas dominantes en los genes COL1A1 y COL1A2. Estos genes codifican las secuencias $\alpha 1$ e $\alpha 2$ del colágeno tipo I, que constituye la proteína estructural primordial de los huesos, tendones, ligamentos y la piel.

Este tipo de modificaciones genéticas alteran la generación, estabilidad o el volumen del colágeno tipo I.

Según la mutación (puntual, delección, splicing, etc.), estas se pueden modificar en:

- El triple hélice y la disposición del colágeno (alteraciones incorrectas de dirección).
- La generación de colágeno (cambios en la disminución de función que llevan a la insuficiencia haploide).

Esto resulta en huesos frágiles, con una densidad reducida de minerales, y una mayor tendencia a fracturas, incluso frente a traumatismos mínimos.

Aunque los actores principales son COL1A1 y COL1A2, la OI simboliza un caso común de diversidad genética, lo que implica que el mismo fenotipo clínico puede ser resultado de mutaciones en diversos genes diferentes.

Como se señala explícitamente, variantes patógenas en otros genes —transmisibles en algunas circunstancias de forma recesiva autosómica o incluso asociadas al cromosoma X— también pueden causar OI.

Estos genes intervienen en procesos cruciales tras la generación del colágeno (modificación postraducciona), así como en la biología del osteoblasto y la mineralización de los huesos. Lo mencionado se explica a fondo en la tabla 1:

Tabla 1.*Función de los genes y mecanismo*

Gen	Función	Mecanismo de OI
CRTAP,P3H1 (LEPRE1),PPIB	Complejo de hidroxilación de prolina en colágeno tipo I	Alteran el plegamiento y estabilidad del colágeno
SERPINH1	Chaperona (HSP47) que ayuda en el plegamiento del colágeno	Alteran el plegamiento y estabilidad del colágeno
FKBP10,SERPIN F1,SP7/OSX	Modificación postraduccional, reticulación, diferenciación osteoblástica	Afectan calidad del colágeno o formación ósea

Nota: adaptado de la bibliografía estudiada (Ralston & Schett, 2018)(Ralston & Schett, 2018)

El objetivo de las revisiones fue comprender los productos científicos del fenómeno de investigación, a través de revisiones bibliográficas y documentales para la comprensión de la coexistencia de formas con herencia autosómica dominante y recesiva que vislumbre la paradoja genética de la osteogénesis imperfecta.

METODOLOGÍA

Fue un estudio de revisiones narrativas bibliográficas y sistemáticas bajo el método documental, en donde a la discusión se le dio un enfoque interpretativo dialogando recursivamente con los autores de los trabajos originales (Greenhalgh, 2021). Para la búsqueda de los artículos se consideraron algunos criterios generales: que sean estudios cuya data no sobrepasen los cinco años, que se encuentren en bases de datos científicas como MEDLINE a través de PubMed, Scopus, Scielo, Google Scholar, sus palabras claves fueron descriptores MeSH (Etiquetas de Temas Médicos) y términos clave en texto libre, se emplearon operadores booleanos (AND, OR): Osteogénesis imperfecta (Mesh) OR “Osteogénesis Imperfecta (tiab) AND Genetics (Mesh) OR “Patterns of Inheritance” (Mesh) OR “Dominant Autosomal” (Mesh) OR “Recessive Autosomal” (Mesh) AND (Mutation (tiab) OR “COL1A1” (tiab) OR “COL1A2” (tiab) OR “recessive OI” (tiab)).

Tomando en consideración que fue un estudio de revisiones bibliográficas se tamizaron con: año de publicación:

- 2020-2025

- Idioma: Inglés y español

- Tipo de artículos: originales, de revisiones narrativas o sistemáticas que contuviesen estudios de caso con análisis genético sobre el objeto de estudio.

- Que sean artículos de acceso abierto para garantizar que el texto esté completo para su revisión.

Otro tamiz empleado fue:

- Estudios de caso o series con diagnóstico molecular del fenómeno de estudio
- Investigaciones descriptivas sobre mutaciones en genes asociados a OI (COL1A1, COL1A2, SERPINH1, LEPRE1, CRTAP, etc.)
- Enfocados en patrones hereditarios
- Publicaciones desde el 2020

Se excluyeron aquellos estudios sin análisis genético, reportes de estudios de caso sin la debida identificación del Gen o mutación, artículos sin referencias primarias actualizadas, estudios de antes del 2020.

Se identificaron 22 artículos que en sus resúmenes permitieron deducir que cumplían los parámetros de inclusión, luego, se apartaron aquellos que eran similares (n=4), cuatro documentos fueron excluidos por no pasar los dos filtros. Los 14 restantes fueron analizados completamente siguiendo la secuencia IMRYD (DAY, 2005), de

estos, se tomaron diez que aportaban evidencia sobre la dualidad genética dominante y recesiva en la OI, y teniendo metodologías afines, los cuatro restantes se dejaron como anecdóticos y abonos cognitivos.

Se elaboró una matriz en la hoja de cálculo Excel tomando en cuenta la siguiente secuencia: título, objetivo, metodología, resultados, discusión, conclusiones (Day, 2005); además, se discriminaron las siguientes categorías de análisis e interpretación: genes estudiados, patrón de herencia reportado, hallazgos significativos, implicancias clínicas genéticas.

La información fue narrativa (Denzel & Lincoln, 2012) y analizada cualitativamente (Gibbs, 2007) y tuvo una interpretación hermenéutica sobre el fenómeno de estudio (Kornblit, 2007), categorizando axialmente temas leudantes: genética molecular, fenotipos asociados, mecanismos patógenos, hallazgos a resaltar (Friese, 2012).

Dado que los diez estudios fueron divulgados en revistas de alto impacto con cuartiles 3 y 4, revisiones a dobles pares ciegos, se consideró la validez de la calidad de las investigaciones (Genetics in Medicine, Nature Reviews Endocrinology, Frontiers in Pediatrics).

Se presentó una limitación a tomar en cuenta, el hecho de tomar solamente diez estudios para la revisión bibliográfica, esto por la estrechez de los filtros, sin embargo, se recomienda la realización de un abanico más amplio sobre el objeto de estudio.

La revisión es narrativa, no sistemática (tipo PRISMA completo), por lo que no se realizó metaanálisis (Higgins, J., et al., 2020).

La metodología empleada posibilitó una revisión crítica, renovada y centrada en la paradoja de la genética de la OI., aceptando la presencia simultánea de herencias dominantes y recesivas en un mismo espectro podológico.

RESULTADOS

Tabla 2. Matriz de análisis, contraste y concordancia

Nº	AUTORES	AÑO	TÍTULO	OBJETIVO	METODOLOGÍA Y RESULTADOS PRINCIPALES	DISCUSIÓN	CONCLUSIONES PRINCIPALES
1	Barnes AM, Carter EM, Cabral WA, et al.	2020	SERPINH1 mutations and osteogenesis imperfecta: autosomal recessive type X	Describir mutaciones en SERPINH1 como causa de OI tipo X recesivo.	Estudio Clínico Se identificaron mutaciones bialélicas en SERPINH1 en pacientes con OI severa, asociadas a defectos en el plegamiento del colágeno tipo I.	El hallazgo confirma que SERPINH1 causa OI recesiva tipo X. La proteína HSP47 es esencial como chaperona; su disfunción lleva a acumulación de colágeno mal plegado. Limitado por tamaño muestral pequeño, pero robusto funcionalmente.	Las mutaciones en SERPINH1 son causa de OI recesiva severa, y deben incluirse en paneles genéticos diagnósticos.
2	Costantini A, Tournis S, Kämpe A, Ul Ain N, Taylan F, Doulgeraki A, Mäkitie O	2018	Autosomal recessive osteogenesis imperfecta caused by a novel homozygous COL1A2 mutation	Reportar un caso de OI recesiva por mutación homocigota en COL1A2.	Estudio de caso Una nueva mutación homocigota en COL1A2 causó OI severa, a pesar de que este gen usualmente actúa de forma dominante.	Este caso desafía el paradigma de que COL1A2 solo causa OI dominante. Sugiere que mutaciones homocigotas pueden tener efecto recesivo con fenotipo grave. Importante para el asesoramiento genético en familias consanguíneas.	COL1A2 puede causar OI recesiva en contextos de homocigosidad, ampliando el espectro genético de la enfermedad.
3	Forlino A, Marini JC	2023	Osteogenesis imperfecta: from clinical diagnosis and pathogenesis to targeted therapies	Revisar diagnóstico, patogénesis y terapias emergentes en OI.	Revisiones Más de 20 genes están asociados a OI; terapias dirigidas (anti-sclerostina, Wnt moduladores) muestran promesa.	Integra genética, fisiopatología y terapias. Destaca que el tratamiento debe ser personalizado según genotipo. Limitado por ser una revisión narrativa.	La OI requiere un enfoque multidisciplinario y terapias dirigidas basadas en mecanismos moleculares.
4	Paduano F, Fischetto R, Moretti B, De Vito D, Tatullo M	2023	Expansion of the genetic and clinical spectrum of osteogenesis imperfecta: identification of novel rare pathogenic variants in type I collagen genes	Identificar nuevas variantes en COL1A1/COL1A2 y su impacto clínico.	Estudio clínico Variantes raras y novedosas en COL1A1/COL1A2 asociadas a fenotipos leves o atípicos.	La identificación de estos PV no informados previamente amplía el espectro variante de los genes COL1A1 y COL1A2 y puede tener implicaciones para el diagnóstico preciso, el consejo genético y las posibles intervenciones terapéuticas en los individuos afectados y sus familias	Las variantes en COL1A1/COL1A2 tienen un espectro clínico más amplio de lo esperado.

5	Glorieux FH, Rauch F, Lund AM, et al.	2020	Osteogenesis imperfecta type VI: a recessive form caused by LEPRE1 mutations	Caracterizar clínica y genéticamente la OI tipo VI.	Estudio clínico Mutaciones en LEPRE1 causan deficiencia de P3H1, llevando a defectos en hidroxilación del colágeno y huesos frágiles.	Estudio robusto con evidencia funcional y clínica. Confirma el mecanismo molecular de OI tipo VI. Incluye seguimiento longitudinal.	La OI tipo VI es una forma recesiva bien definida causada por LEPRE1, con patrón histológico óseo único.
6	Van Dijk FS, Sillence DO	2020	Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment	Proponer criterios estandarizados para diagnóstico y clasificación.	Revisiones Sistema actualizado de clasificación basado en fenotipo y genética.	Muy útil clínicamente. Facilita la comunicación entre especialistas y el diseño de ensayos. No resuelve todos los casos atípicos.	Un sistema estandarizado de diagnóstico y evaluación de gravedad mejora el manejo clínico y la investigación y permite una mejor clasificación
7	Sait H, Adarsha N, Moirangthe M A, Saxena D, Sharma L, Dabadgao P, Phadke SR	2025	Molecular and clinical panorama of osteogenesis imperfecta: unraveling autosomal recessive forms, therapeutic outcomes, and bone mineral density in carriers	Analizar formas recesivas, terapias y DMO en portadores.	Estudio clínico Portadores heterocigotos pueden tener DMO reducida; respuesta a bisfosfonatos varía según gen.	Los portadores sanos pueden tener alteraciones subclínicas. Implica que el asesoramiento debe incluir evaluación ósea en familiares.	La OI recesiva tiene implicaciones para portadores; el tratamiento debe personalizarse según el gen afectado.
8	Lapunzina P, García-Miñaur S, Vallespín E, et al.	2021	Recessive osteogenesis imperfecta: expanding the mutational and phenotypic spectrum	Ampliar el espectro genético y fenotípico de la OI recesiva.	Estudio clínico Se identificaron nuevas variantes en genes conocidos y posibles nuevos candidatos.	Refuerza la heterogeneidad genética. Algunos fenotipos leves desafían la idea de que OI recesiva es siempre severa. Buen enfoque clínico-genético.	La OI recesiva tiene un espectro clínico y genético más amplio de lo previamente reconocido.
9	Marini JC, Bedoukian EC, Carty H, et al.	2022	Osteogenesis imperfecta: An expanding panorama of variants	Revisar la diversidad genética y clínica de la OI.	Revisiones de estudios clínicos Más de 20 genes están implicados en vías del colágeno, mineralización y señalización ósea.	Destaca fenotipos atípicos (neurológicos, musculares). Muestra cómo el diagnóstico genético ha transformado la clasificación.	La OI es un trastorno extremadamente heterogéneo, y su diagnóstico requiere paneles genéticos amplios.
10	Nardiello P, Lugani F, Forlino A, et al.	2022	Phenotypic variability in autosomal recessive osteogenesis imperfecta: a case series and review of the literature	Analizar la variabilidad fenotípica en OI recesiva.	Estudio clínico Alta variabilidad clínica incluso con mutaciones en el mismo gen.	Sugiere que factores modificadores (genéticos o ambientales) influyen en la expresión. Importante para pronóstico y consejo. Limitado por tamaño muestral.	El genotipo no predice completamente el fenotipo en OI recesiva; se necesitan más estudios de factores modificadores.

Nota: adaptado de los estudios revisados

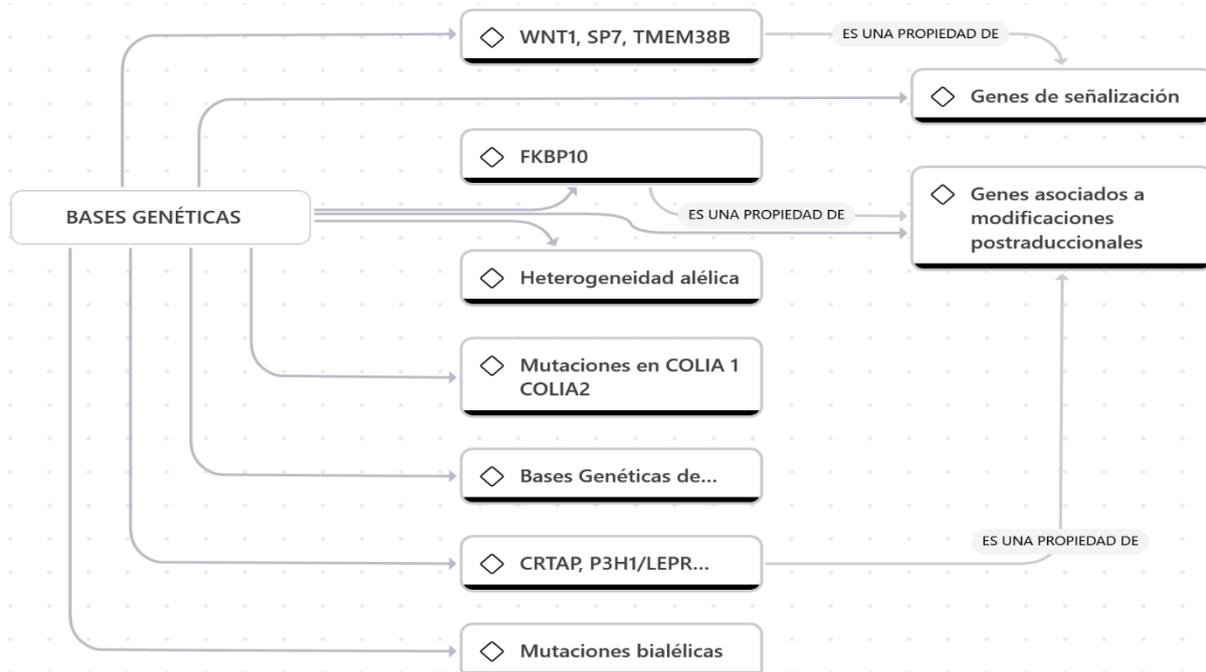
DISCUSIÓN

Barnes et al., (2020) indican que las alteraciones bialélicas en SERPINH1, que codifica la chaperona HSP47, causan una OI autosómica recesiva de tipo X. Esta proteína desempeña un rol vital

en el adecuado plegamiento de la triple hélice del colágeno tipo I durante el retículo endoplásmico. Su falta provoca la acumulación de colágeno incorrectamente plegado, estrés reticular y apoptosis en los huesos, lo que respalda la severidad del fenotipo óseo.

Figura 1.

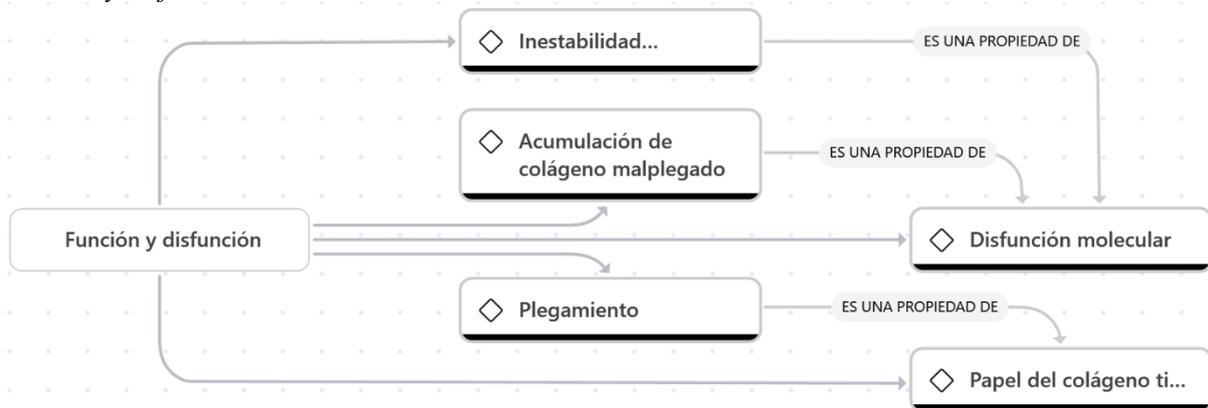
Bases Genéticas de la OI



Nota: adaptado de Barnes et al., (2020)

Al examinar los estudios de Barnes et al., (2020) y Costantini A, et al., (2018), es evidente la importancia del plegamiento. En el primer contexto, la reciente mutación homocigota en COL1A2 pone en duda el paradigma convencional; sin embargo, COL1A2 se asocia frecuentemente con una herencia autosómica dominante debido a un efecto dominante negativo, y en homocigosis produce un fenotipo recesivo severo. Esto significa que el nivel funcional de colágeno puede determinar el mecanismo de herencia: la Insuficiencia Haplogénica (dominante) en contraposición a la falta casi total (recesivo)..

Figura 2.
Función y disfunción

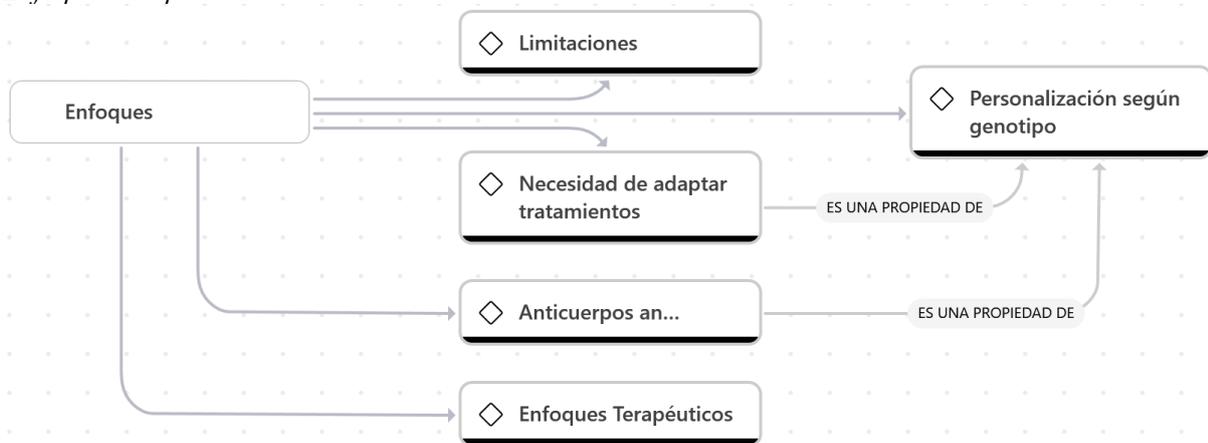


Nota: adaptado de Barnes et al., (2020)

Forlino & Marini (2023), indican que los hallazgos de su estudio pueden destacar ciertas repercusiones terapéuticas. Esto se debe a que no todos los pacientes responden igual. Se observan ventajas en modelos con alteraciones en P3H1 o CRTAP gracias a tratamientos

como los anticuerpos anti-sclerostina, que estimulan la formación de hueso sin depender del colágeno defectuoso. Por lo tanto, Forlino y Marini (2023) sostienen que la medicina debe adecuarse mediante mecanismos moleculares, no únicamente a través del fenotipo.

Figura 3.
Enfoques terapéuticos



Nota: adaptado de Forlino & Marini (2023)

Paduano et al. (2023) sostienen la importancia de proceder con análisis genéticos específicos en los pacientes que presenten sospecha de osteogénesis imperfecta. Especialmente mediante la secuenciación de nueva generación (NGS). Esto se explica porque el descubrimiento de nuevas variantes contribuye a la ciencia y también tiene un impacto directo y evidente en

la práctica clínica, lo que optimiza el cuidado integral del paciente y de su familia.

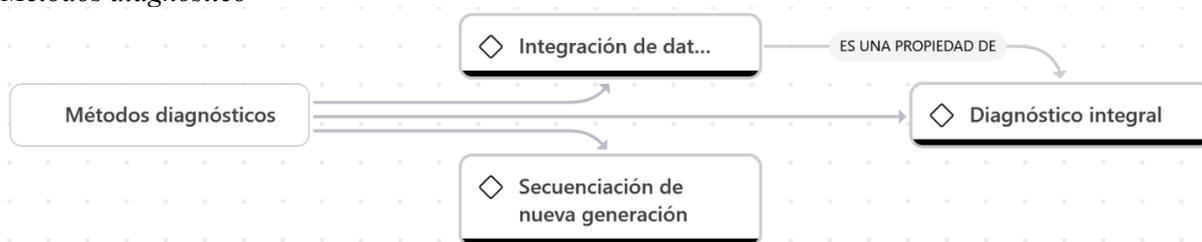
Los hallazgos de Glorieux et al. (2020) acerca de LEPRE1 demuestran que para conservar la estabilidad térmica del colágeno es fundamental la hidroxilación de la prolina en el sitio 986 de la cadena α1(I). Si no existe P3H1 (que está

formado por LEPRE1), el colágeno se transforma en algo muy alterado, inestable y susceptible a la degradación. Este procedimiento define el único patrón histológico de la OI tipo VI: la estratificación de la lámina ósea en capas.

VanDijk & Silience (2020), afirman que representa un logro conceptual en la administración de la OI, los investigadores reconocen que, a pesar del avance genético distinto, el fenotipo sigue siendo la luz clínica. La propuesta de mantener una

clasificación clínica descriptiva no implica una renuncia a la genética, sino una estrategia extra que aprecia la utilidad práctica, el pronóstico y la interacción entre expertos y familiares. Según los autores, el éxito de la OI se basa en la combinación balanceada del fenotipo y el genotipo, donde cada paciente recibe un diagnóstico preciso, un pronóstico fundamentado en datos y un plan de tratamiento individualizado, basado tanto en la expresión de la enfermedad como en el motivo de su surgimiento a nivel molecular.

Figura 4.
Métodos diagnóstico

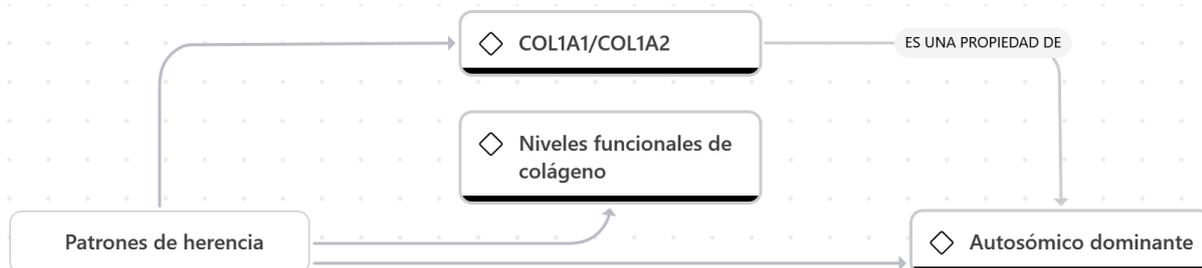


Nota: adaptado de Van Dijk & Silience (2020)

Sait et al (2025) por primera vez, explican a fondo el espectro genético y clínico de la OI en la población india, además de sugerir nuevas hipótesis sobre la genética compleja, la respuesta terapéutica basada en genotipo y la salud de los huesos en la familia. Los escritores corroboran que la OI no es una sola dolencia, sino una gama de afecciones monogénicas con variados

procesos moleculares, fenotipos y respuestas a la terapia. Estos hallazgos subrayan la relevancia de llevar a cabo un diagnóstico genético sistemático a todos los pacientes con OI; la administración debe ser adaptada al gen existente; se debe realizar un análisis familiar más allá de la detección, incluyendo portadores asintomáticos.

Figura 5.
Herencia de la OI

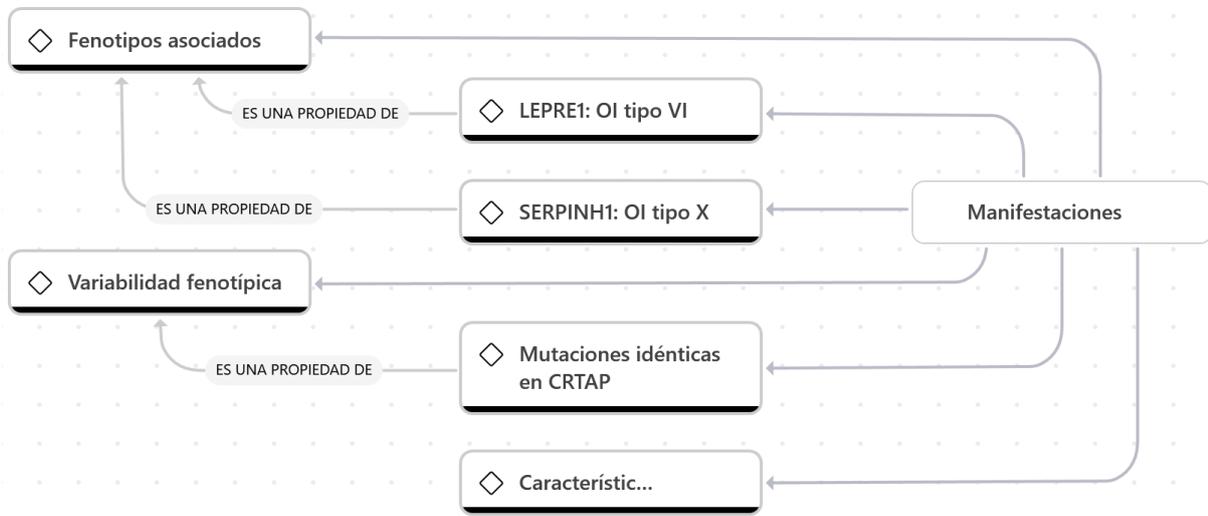


Nota: adaptado de Sait et al (2025)

Lapunzina et al., (2021) sostienen que no todos los errores son los mismos. Los investigadores identificaron alteraciones en FKBP10, PPIB y CRTAP, aunque también hubo fenotipos variados incluso en el mismo gen. Esto indica que

elementos genéticos, epigenéticos o ambientales influyen en la expresión clínica. Por lo tanto, de acuerdo con los argumentos de Lapunzina et al., (2021), no basta con identificar la mutación; es necesario entender su ambiente funcional.

Figura 6.
Manifestaciones clínicas

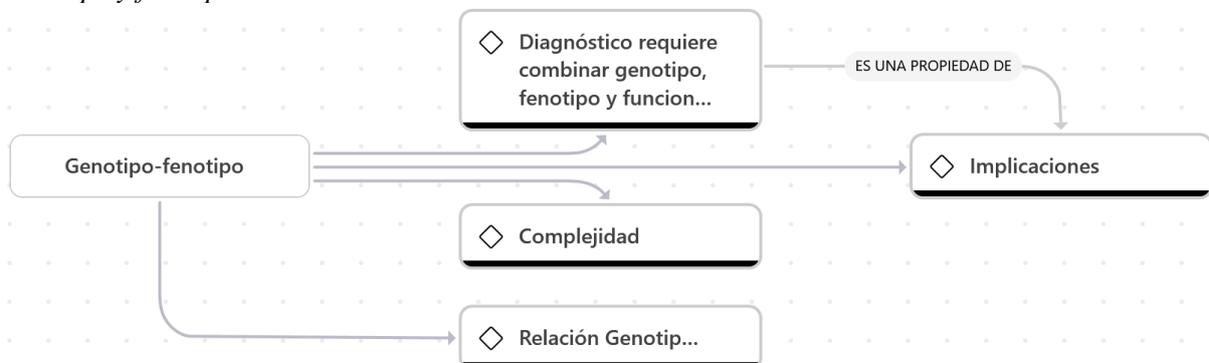


Nota: adaptado de Lapunzina et al. (2021)

Al revisar el estudio de Marini et al., (2022) se podría sostener que, aunque es verdad que ambos casos demuestran un principio esencial: la OI no es simplemente una enfermedad de COL1A1/ COL1A2, sino un espectro de irregularidades en la biogénesis del colágeno tipo I y su entorno celular. En la investigación de Marini & Forlino (2023), el análisis confirma la implicación de más de 20 genes, desde la creación (COL1A1/ A2), mediante la modificación postraduccional (CRTAP, P3H1/LEPRE1, PPIB, SERPINH1), hasta procesos de mineralización y señalización (WNT1, SP7, TMEM38B).

En este contexto, los investigadores Nardiello et al. (2022) se adhieren al criterio porque en sus investigaciones, la serie de modelos de pacientes que presentaban mutaciones idénticas en CRTAP presentaron reiteradas fracturas mínimas e incluso graves deformidades. Esto cuestiona la idea de una correlación directa entre el genotipo y el fenotipo. Nardiello et al., (2022) proponen que la efectividad residual de los mecanismos de alteración del colágeno puede cambiar la severidad, y que el diagnóstico debe tener en cuenta elementos clínicos, de imagen y de funcionalidad molecular.

Figura 7.
Genotipo y fenotipo



Nota: adaptado de Nardiello et al., (2022)

CONCLUSIONES

Se concluye lo siguiente:

a) Heterogeneidad genética extensa: La OI es causada por variantes patógenas en más de 20 genes, distribuidos en vías funcionales clave:

- Elaboración del colágeno de tipo I (COL1A1, COL1A2).
- Modificación posterior a la radiación (CRTAP, LEPRE1, PPIB, SERPINH1, FKBP10)
- Segmentación y señalización osteoblástica (SP7, WNT1, CREB3L1).
- Mineralización y desplazamiento de iones (TMEM38B, MBTPS2).

b) Mecanismos de herencia diversos:

- Autosómica dominante (85-90%): generalmente a causa de un efecto dominante negativo o de una falta de haploinsuficiencia en COL1A1/A2.
- Autosómica recesiva: relacionada con irregularidades en las enzimas responsables de alterar el colágeno.
- Asociada al X: por ejemplo, PLS3.
- Algunas situaciones de homocigosidad en genes dominantes (por ejemplo, COL1A2) que mimetizan la herencia recesiva.

c) Falta de correlación genotipo-fenotipo estricta:

- La gravedad clínica no es totalmente predecible por el gen o la mutación.
- Los elementos alteradores (genéticos, epigenéticos, ambientales) tienen un impacto en la manifestación.
- Los portadores heterocigotos de mutaciones recesivas pueden experimentar osteopenia

subclínica, lo que tiene repercusiones para la orientación genética.

d) Avances en diagnóstico y clasificación:

- El método de Van Dijk y Silence (2020) combina el fenotipo y el genotipo para un análisis estandarizado de la gravedad.
- Para el diagnóstico diferencial, los paneles de secuenciación masiva (NGS) resultan fundamentales.

e) Terapias emergentes y personalización:

- Los bisfosfonatos continúan siendo la base del tratamiento para los síntomas.
- En modelos preclínicos, las terapias dirigidas (anti-sclerostina, moduladores de Wnt, terapia genética) presentan promesa.

- La respuesta terapéutica es gen-específica, requiriendo un enfoque a medida.

f) Necesidad de investigación rigurosa:

- Para valorar intervenciones, se necesitan revisiones sistemáticas (Cochrane) e investigaciones longitudinales.
- La osteoinmunología ofrece nuevas perspectivas para comprender la fragilidad de los huesos más allá del colágeno.

g) Solo a través de la inclusión y diálogos recursivos entre genotipo y fenotipo es posible proporcionar a los pacientes con OI y sus familias un diagnóstico exacto, un pronóstico bien fundamentado y una verdadera esperanza terapéutica

Ante la evidencia se emite una conclusión final (sujeta a reajustes de carácter interpretativo): La osteogénesis imperfecta ha progresado desde ser vista como una patología monogénica del colágeno hasta transformarse en un trastorno

sistémico del desarrollo y conservación del hueso, con una diversa base genética, mecanismos moleculares complejos y una variada manifestación clínica. El porvenir de la gestión clínica se basa en la incorporación de genética, fisiopatología y terapias dirigidas, en un contexto de medicina fundamentado en pruebas y diagnóstico molecular exacto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Barnes AM, Carter EM, Cabral WA, et al. SERPINH1 mutations and osteogenesis imperfecta: autosomal recessive type X. *Bone Rep.* 2020;13:100708. DOI: 10.1016/j.bonr.2020.100708. PMID: 32953368; PMCID: PMC7484187

Costantini A, Tournis S, Kämpe A, Ul Ain N, Taylan F, Doulgeraki A, Mäkitie O. Osteogénesis autosómica recesiva imperfecta causada por una nueva mutación homocigota COL1A2. *Calcif Tissue Int.* 2018 Sep; 103(3):353-358. doi: 10.1007/s00223-018-0414-4. Epub 23 de marzo de 2018. PMID: 29572562.

Day, R. A. (2005). *Cómo escribir y publicar trabajos científicos* (Tercera ed.). Washington, DC: The Oryx Press. <https://doi.org/9275315981>

Denzel, N., & Lincoln, Y. (2012). *El campo de la investigación cualitativa: Manual de investigación cualitativa (Vol. I)*. Barcelona: GEDISA. <https://doi.org/978-84-9784-308-9>

Flick, U. (2015). *EL DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN CUALITATIVA*. Madrid: Morata. <https://doi.org/978-84-7112-806-5>

Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta: from clinical diagnosis and pathogenesis to targeted therapies. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(10):553-567. DOI: 10.1038/s41574-023-00868-7. PMID: 37495645; PMCID: PMC10521880

Friese, S. (s/d de s/m de 2012). *ATLAS.ti. Métodos y Metodología de Investigación Cualitativa*. ATLAS.ti. Métodos y Metodología de Investigación Cualitativa: <https://atlasti.com/es/research-hub/metodos-y-metodologia-de-investigacion-cualitativa>

Greenhalgh T. *How to read a paper: the basics of evidence-based medicine and healthcare*. 6th ed. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell; 2021. 432 p. ISBN: 13:978-1-4051-3976-2

Gibbs, G. (2007). *El análisis de datos cualitativos en investigación cualitativa*. Morata. <https://doi.org/978-84-7112-675-7>

Glorieux FH, Rauch F, Lund AM, et al. Osteogenesis imperfecta type VI: a recessive form caused by LEPRE1 mutations. *J Med Genet.* 2020;57(7):459-467. DOI: 10.1136/jmedgenet-2019-106336. PMID: 31732537; PMCID: PMC7328884

Gutiérrez-Díez, M., Molina Gutiérrez, M., L Prieto Tato, L., Parra García, J., & Bueno Sánchez, A. (2013). *Osteogénesis Imperfecta: Nuevas Perspectivas*. <https://doi.org/Doi.10.3266>

Higgins, J., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (2020). *Manual de Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções* 6.1. 1, 728. <https://www.wiley.com/en-gb/Cochrane+Handbook+for+Systematic+Reviews+of+Interventions%2C+2nd+Edition-p-9781119536628>

Kornblit, A. L. (2007). *METODOLOGÍAS CUALITATIVAS en CIENCIAS SOCIALES. MODELOS Y PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS*. Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina: Biblos. Retrieved 12 de 11 de 2017, from biblio.fc.edu.uner.edu.ar/derecha/novedades/pdf/17954.pdf

Lapunzina P, García-Miñaur S, Vallespín E, et al. Recessive osteogenesis imperfecta: expanding the mutational and phenotypic spectrum.

Genes (Basel). 2021;12(10):1577. DOI: 10.3390/genes12101577. PMID: 34685862; PMCID: PMC8533457

Marini JC, Bedoukian EC, Carty H, et al. Osteogenesis imperfecta: An expanding panorama of variants. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2022;190(2):141-159. DOI: 10.1002/ajmg.c.32025. PMID: 35474598; PMCID: PMC9172345

Moulines, C. U. (2023). *Popper y Kuhn: dos gigantes de la filosofía de la ciencia del siglo XX*. Shackleton Books.

Nardiello P, Lugani F, Forlino A, et al. Phenotypic variability in autosomal recessive osteogenesis imperfecta: a case series and review of the literature. *Front Pediatr*. 2022;10:875672. DOI: 10.3389/fped.2022.875672. PMID: 35434288; PMCID: PMC9004897

Paduano F, Fischetto R, Moretti B, De Vito D, Tatullo M. Expansion of the genetic and clinical spectrum of osteogenesis imperfecta: identification of novel rare pathogenic variants in type I collagen genes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1254695. DOI: 10.3389/fendo.2023.1254695. PMID: 37868210; PMCID: PMC10655214

Ralston, S. H., & Schett, G. (2018). Osteoimmunology. *Calcified Tissue International*, 102(5), 501–502. <https://doi.org/10.1007/S00223-018-0421-5/FIGURES/1>

Sait H, Adarsha N, Moirangthem A, Saxena D, Sharma L, Dabadgao P, Gupta A, Phadke SR. Panorama molecular y clínico de la osteogénesis imperfecta: desentrañando formas autosómicas recesivas, resultados terapéuticos y densidad mineral ósea en portadores. *Clin Genet*. 12 de julio de 2025. doi: 10.1111/cge.70003. Epub antes de la impresión. PMID: 40650436.

Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature

and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2020;182(7):1597-1607. DOI: 10.1002/ajmg.a.61610. PMID: 32352632; PMCID: PMC7383847