


ISSN electrónico: 1885-5210

DOI: <https://doi.org/10.14201/rmc.28826>

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA: ENTRE LA FICCIÓN Y LA REALIDAD

Imperfect Osteogenesis: Between Fiction and Reality

José CORONEL-HIDALGO¹; Ariana TORRES-GALARZA¹; Gina QUITAMA-GUAMAN¹;
Nicole Estefanía VÁSQUEZ-VILLAVICENCIO¹; Natalia BAILÓN-MOSCOSO ²

¹ Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Técnica Particular de Loja, Loja (Ecuador).

² Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica Particular de Loja, Loja (Ecuador).

Autor para correspondencia: Natalia Bailón-Moscoso

Correo electrónico: ncbailon@utpl.edu.ec

Recibido: 5 de julio de 2022

Aceptado: 30 de julio de 2022

Resumen

Los largometrajes han sido utilizados como una herramienta de aprendizaje llamativa en el campo de la salud, esto debido a que ciertas enfermedades que suelen ser raras dentro de la población se prestan para desarrollar una historia en base a las mismas. La Osteogénesis imperfecta conocida también como la enfermedad de los huesos de cristal, es un trastorno genético bastante diverso, si bien el 90 % de los casos se presentan con mutaciones de herencia de tipo autosómicas dominantes, un 10 % restante corresponde a mutaciones autosómicas recesivas o de causa desconocida. En el presente trabajo hemos generado una recopilación de aspectos relevantes sobre esta enfermedad correlacionando con la trama de dos trabajos cinematográficos, *Frágiles* y *El protegido*; esto con el fin de analizarlo como una posible herramienta para el aprendizaje de esta enfermedad y de otras patologías de carácter genético.

Palabras claves: enfermedades genéticas; osteogénesis imperfecta; cinema-educación; colágeno; huesos.

Abstract

Feature films have been used as a striking learning tool in the field of health, this because certain diseases that are usually rare within the population lend themselves to developing a story based on them. Imperfect Osteogenesis also known as crystal bone disease, is a fairly diverse

genetic disorder, although 90 % of cases present with autosomal dominant inherited mutations, the remaining 10 % corresponds to autosomal recessive mutations or of unknown cause. In the present work we have generated a compilation of relevant aspects about this disease correlating with the plot of two cinematographic works, *Fragile* and *The Protected*; this in order to analyze it as a possible tool for learning about this disease and other pathologies of a genetic nature.

Keywords: genetic diseases; imperfect osteogenesis; cinemaeducation; collagen; bones.

Introducción

Hoy en día, la educación mediante el material audiovisual y específicamente el cine constituye una herramienta valiosa, que nos permite observar y conocer ciertas patologías que suelen ser clasificadas como enfermedades raras debido a que su frecuencia suele ser 1 por cada 2000 personas o mucho menos¹; el uso de este como una herramienta didáctica ha ido destacando dado su relevancia para reforzar contenidos curriculares, estimulación en la participación y ampliar conocimientos de estudiantes en áreas académicas, siendo una de ellas el área de la genética médica². Una de las enfermedades raras es la Osteogénesis Imperfecta (OI), que presenta una incidencia de 1 por cada 15 000 a 20 000 nacidos vivos. La OI también es denominada como la enfermedad de los huesos de cristal, debido a la fragilidad ósea y otras manifestaciones esqueléticas, como baja estatura y deformidades óseas. Los tejidos y órganos extra esqueléticos también pueden estar involucrados^{3, 4}. La OI se puede observar en la pantalla cinematográfica por medio de distintos personajes como: Elijah Price y Mandy Phillips en las películas de *El protegido* y *Frágiles*, respectivamente.

El espectro clínico de la OI varía desde una forma letal perinatal hasta una forma leve, siendo esta última la OI tipo I^{5, 6}, en la película de *El protegido* resalta el hecho de que se trata de OI tipo I mientras que en *Frágiles* no lo precisa, sin embargo, dado las características podemos presumir que se trata de la misma.

La OI tipo I, que suele presentarse entre 2,35 y 4,7 por 100 000 en todo el mundo, presenta una herencia autosómica dominante y

una penetrancia del 100 %, aunque la expresión puede variar considerablemente, incluso en la misma familia^{4, 6}. Al ser una enfermedad hereditaria, las personas con OI tendrán un 50 % de riesgo de tener hijos afectados; paralelamente la OI puede ser ocasionada por mutaciones de novo, constituyendo el 60 % de los casos de OI tipo 1⁷, motivo por el cual los padres no presentan la patología.

Fichas técnicas

Título: *Frágiles*.

Título original: *Fragile*.

País: España.

Año: 2005.

Director: Jaume Bolagueró.

Música: Roque Baños.

Fotografía: Xavi Giménez.

Montaje: Jaume Martí.

Guion: Jaume Balagueró, Jordi Galceran.

Intérpretes: Calista Flockhart, Yasmin Murphy, Elena Anaya, Gemma Jones, Richard Roxburgh, Colin McFarlane, Ivana Baquero.

Color: Color.

Duración: 104 minutos.

Género: Terror, misterio, suspenso.

Productora: Castelao Productions, Just Films, Future Films.

Sinopsis: En su nuevo trabajo en un hospital infantil en mal estado, una enfermera intenta desesperadamente mantener a sus pacientes a salvo de una plaga de ataques extraños e incoherentes.

Enlace: https://www.imdb.com/title/tt0422272/?ref=fn_al_tt_1

Trailer: https://www.youtube.com/watch?v=c4170ZldG_I

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA: ENTRE LA FICCIÓN Y LA REALIDAD
JOSÉ CORONEL-HIDALGO; ARIANA TORRES-GALARZA; GINA QUITAMA-GUAMAN;
NICOLE ESTEFANÍA VÁSQUEZ-VILLAVICENCIO; NATALIA BAILÓN-MOSCO



OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA: ENTRE LA FICCIÓN Y LA REALIDAD
JOSÉ CORONEL-HIDALGO; ARIANA TORRES-GALARZA; GINA QUITAMA-GUAMAN;
NICOLE ESTEFANÍA VÁSQUEZ-VILLAVICENCIO; NATALIA BAILÓN-MOSCOSO

Título: *El protegido.*

Título original: *Unbreakable.*

País: Estados Unidos.

Año: 2000.

Director: M. Night Shyamalan.

Música: James Newton Howard.

Fotografía: Eduardo Serra.

Montaje: Dylan Tichenor.

Guion: M. Night Shyamalan.

Intérpretes: Bruce Willis, Samuel L. Jackson,
Robin Wright.

Color: Color.

Duración: 106 minutos.

Género: Drama, misterio, ciencia ficción,
suspense.

Sinopsis: Un hombre aprende algo extraordinario sobre sí mismo tras un devastador accidente.

Productora: Touchstone Pictures, Blinding Edge Pictures, Barry Mendel Productions, Limited Edition Productions Inc.

Enlace: https://www.imdb.com/title/tt0217869/?ref=mv_sr_srg_3

Tráiler: <https://www.youtube.com/watch?v=xSAORr06MKM>



Manifestaciones clínicas

La OI se caracteriza principalmente por la fragilidad ósea y una mayor susceptibilidad a las fracturas, como lo ratifica el Dr. Marcus dentro de la película *Frágiles*: «Osteogénesis imperfecta, enfermedad del hueso quebradizo, es muy rara, una mutación del tejido óseo que hace que se deteriore; el hueso se vuelve anormalmente frágil y extremadamente propenso a fracturas», produciéndose como consecuencia dolor, discapacidad y deformidad ósea⁵. El 8 % de los pacientes con la enfermedad de OI presentan fracturas al nacimiento mientras que el 23 % a lo largo del primer año de vida⁸, esto se manifiesta dentro del filme *El protegido* por la evaluación neonatal del Dr. Mathison que manifiesta a la madre de Elijah «parece que su bebe ha tenido fracturas dentro del útero...sus brazos y piernas están rotos». Otras manifestaciones también incluyen osteoporosis temprana, dentinogénesis imperfecta, baja estatura, hipoacusia, retraso del crecimiento leve, hiperlaxitud en la piel, hipermovilidad articular, escleróticas azules y escoliosis^{6, 7} está última es visible en *Frágiles* como lo vemos en la foto 1.

Muchas personas con este trastorno genético luchan contra una diversidad de condiciones que conlleva esta enfermedad crónica, requiriendo seguimiento médico periódico, cirugía correctiva, farmacoterapia y fisioterapia, así como prácticas específicas de cuidado diario⁹.

Además, presentan una elevada incidencia de fracturas, siendo más frecuente su aparición en niños y adolescentes⁹, un ejemplo de ello es la protagonista, Mandy Phillips, en *Frágiles*, requiriendo inmovilización y como consecuencia causan molestias graves y discapacidad a corto plazo (Foto 2). Bajo este contexto la OI entraña un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes, siendo el análisis y la medición de la calidad de vida relacionada con la salud de trascendental importancia para la evaluación no solo de los resultados del tratamiento, sino también del bienestar de los pacientes⁹.

Etiopatogenia

Si bien lo que observamos más notablemente en personas que padecen OI es la característica de las fracturas en los huesos, lo que sucede en realidad es como lo expresa el coprotagonista de *El protegido*, Elijah Price: «yo padezco algo llamado Osteogénesis Imperfecta, es una enfermedad genética, no produzco bien cierta proteína y eso hace que mis huesos tengan poca densidad y se rompan con facilidad». La proteína a la que se refiere es el colágeno que es la principal proteína de la matriz extracelular de tejidos conectivos, abundando en el hueso, la córnea, la dermis y el tendón⁵. El colágeno tipo I es un heterotrímero compuesto por dos cadenas $\alpha 1$, codificadas por el gen COL1A1 (17q21.33) y una cadena $\alpha 2$



Foto 1. Presencia de escoliosis manifestación secundaria de la enfermedad

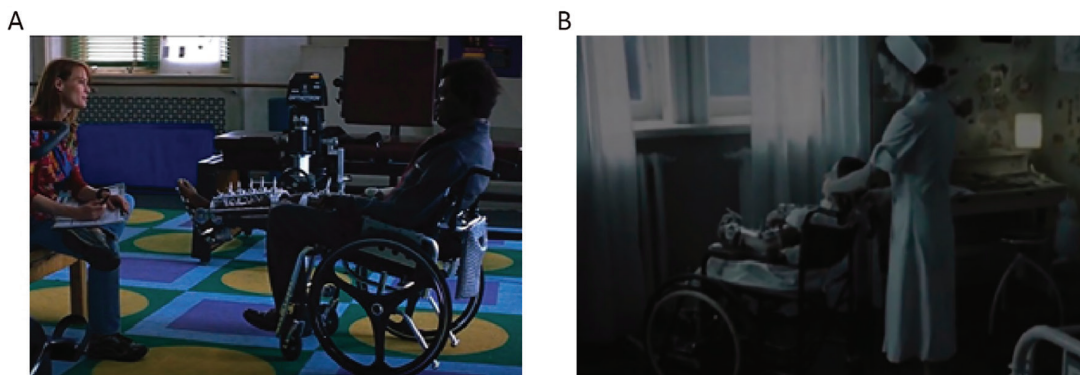


Foto 2. Recuperación de fractura provocada por OI

codificada por COL1A2 (7q22.1) formando una triple hélice. Ambas cadenas presentan secuencias similares y se componen de 338 repeticiones ininterrumpidas de la secuencia Gly-XY, donde Gly es glicina, X es a menudo prolina e Y es a menudo hidroxiprolina, siendo el residuo de glicina esencial para la formación de las hélices; el pequeño tamaño de su cadena lateral permite que se introduzca al interior de la hélice⁵. Por tanto, la OI es un trastorno genético de los tejidos conectivos, producido en la mayoría de los casos (85-90 %) por mutaciones en los genes que codifican las dos cadenas que componen el colágeno tipo I⁵.

La OI tipo 1, la condición que padecen los personajes de los filmes es causada por defectos cuantitativos en el colágeno, los fibroblastos y osteoblastos de los pacientes afectados solo producen la mitad de la cantidad normal de colágeno tipo I como resultado de una mutación finalizadora en uno de los alelos de COL1A1 o COL1A2, que introduce codones de terminación prematura y disminuye la estabilidad del ARN mensajero de la cadena pro- α 1 o pro- α 2, el cual es degradado intracelularmente por mecanismos que eliminan los ARN mutados antes de ser traducido a proteína, en consecuencia solo se sintetiza la mitad de la cantidad normal del heterotrímero de colágeno⁹. La disminución de

la producción de colágeno tipo 1 afecta a nivel general a todos los tejidos conectivos del cuerpo, no obstante, las manifestaciones clínicas son más exacerbadas en el sistema óseo, debido a que los huesos presentan la mayor demanda a nivel estructural de este componente, conformándose la matriz ósea en un 90 % por colágeno, mismo que en condiciones normales, otorga al hueso una mayor resistencia a las fuerzas de tracción¹⁰.

Por otro lado, otras de las formas clínicamente más significativas de OI (II, III y IV) también mencionadas en el filme *Frágiles* son causadas por defectos estructurales en cualquiera de las cadenas de colágeno tipo I, que imparten un efecto negativo dominante⁴. En torno al 80 % de estas mutaciones se originan por la sustitución de otro aminoácido por glicina en el dominio de la triple hélice de cualquiera de las cadenas; estas mutaciones bloquean de forma temporal la formación de las hélices y provocan una modificación excesiva de las cadenas α del heterotrímero⁵.

Diagnóstico y tratamiento

Como se observa en ambos filmes, el diagnóstico de la enfermedad se basa principalmente en los signos y síntomas. La historia clínica y familiar, la densidad mineral ósea, la bioquímica

ósea y las características radiográficas son los parámetros más comunes para su diagnóstico⁷. Varios tipos de éstas podemos ver a lo largo de los largometrajes que hemos ejemplificado en la Foto 3. Hoy en día, el diagnóstico está apoyado en los exámenes genéticos basados en la secuenciación de los genes COL1A1 y COL1A2⁵. Finalmente, el análisis de la calidad del colágeno se realiza mediante el cultivo de fibroblastos dérmicos obtenidos durante una biopsia de piel.

El tratamiento de la OI se centra primordialmente en la terapia de apoyo con la finalidad de minimizar las fracturas, y discapacidad, prevenir las deformidades y el dolor, fomentar la independencia y mantener la salud en general⁴. Es por ello por lo que, las diferentes tomas de ambas películas nos muestran a los personajes haciendo uso de artefactos ortopédicos (Foto 4); sin embargo, como lo expresa el Dr. Marcus en la película Frágiles «En verdad no sabían mucho de

esto en aquellos días, los tratamientos eran muy primitivos», el empleo de dichos artefactos ha ido en desuso siendo reemplazados por diversos tratamientos que ofrezcan mayor conformidad al paciente⁴.

En la actualidad las principales modalidades de tratamiento se pueden clasificar en medicamentos, intervención quirúrgica, fisioterapia y terapias experimentales. La terapia farmacológica con bifosfonatos constituye el pilar de prevención de fracturas en la OI, mejoran la densidad mineral ósea y el estado ambulatorio a través de su capacidad para reducir la resorción osteoclástica del hueso⁷. Dentro de la intervención quirúrgica la colocación de varillas intramedulares ayuda prevenir o corregir las deformidades de los huesos largos. Finalmente, la fisioterapia es fundamental para minimizar el riesgo de fracturas, asegurando la movilización para prevenir las contracturas y la pérdida ósea por inmovilidad⁷.

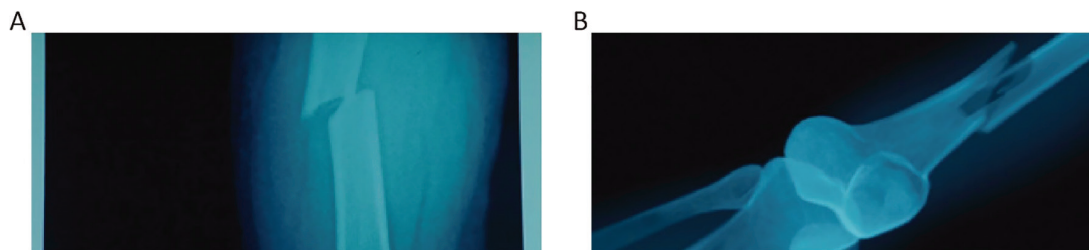


Foto 3. Imágenes presentadas en las películas sobre las fracturas limpias frecuentes en OI, estas normalmente se presentan en diferentes huesos y no tienen causa previa

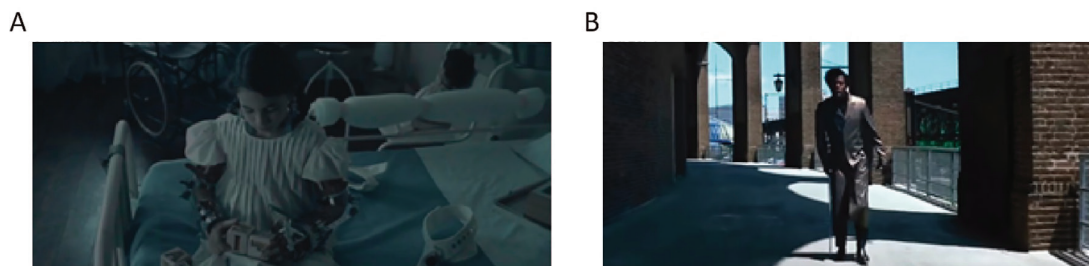


Foto 4. Uso de artefactos ortopédicos como prótesis metálicas (A) o un bastón (B) como tratamiento o medios para ayudar la movilización

La esperanza de vida de las personas con osteogénesis imperfecta no letal se ha estudiado solo de forma limitada y, con la excepción de los pacientes con OI grave, se supone que se aproxima a la de la población general^{10, 11}. La esperanza de vida de los hombres con OI fue 9,5 años menor que la de la población general (72,4 años frente a 81,9 años), y la de las mujeres fue 7,1 años menor que la de la población general (77,4 años frente a 84,5 años)^{10, 11}.

Visualización y educación

Como ya lo mencionamos previamente el cine es una gran herramienta para visualizar enfermedades raras y sobre todo para que la población en general pueda familiarizarse con este tipo de síndromes^{12, 13}. Si bien el género de terror y suspenso

no ha sido uno de los principales géneros para retratar enfermedades raras, no se ha quedado atrás en cuanto al uso de dichas enfermedades como valor narrativo; mientras *Frágiles* trata la OI, existen otras producciones centradas al terror como *Los otros* destacando el *Xeroderma pigmentoso* o *Insensibles* con la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis.

Así mismo, el implementar una película en el campo del aprendizaje no es nuevo, en varios campos de la medicina se ha venido desarrollado con bastante éxito sobre todo en el campo de la Bioética¹⁴ y en la Microbiología¹⁵, pero para el estudio de patologías genéticas no es muy común¹³. Nosotros hemos analizado distintos aspectos que ambas películas pudieran contribuir con ciertos objetivos aprendizaje, así como las limitaciones de las mismas (Tabla 1).

Tabla 1. Análisis de los objetivos de aprendizaje abordada en *Frágiles* y *El Protegido*

Objetivos de aprendizaje	<i>Frágiles</i>		<i>El protegido</i>	
	Ventajas	Limitaciones	Ventajas	Limitaciones
Entender la etiología de la patología genética.	Permite conocer como causa de una mutación genética que provoca el deterioro del tejido óseo.	Se trata el tema pocos minutos y no se profundiza en el tipo de mutación o la proteína afectada.	Comprender la enfermedad como causa de una mutación genética, afectando la producción de una proteína y consecuente baja densidad ósea.	No se profundiza en el tipo de mutación o la proteína afectada.
Conocer sobre la sintomatología de enfermedades genéticas (Específicamente OI).	Conocer un cuadro clínico más amplio, presentando fracturas, la escoliosis y las desviaciones en la espina dorsal.	Se trata el tema pocos minutos y, dado la época, no se especifica como asociaban la OI con la sintomatología.	Conoce un cuadro clínico concentrado en las fracturas.	Es muy superficial, obviando muchos más síntomas de la OI.
Conocer los distintos tipos de test genéticos usados para el diagnóstico		No menciona al respecto	Mencionan parcialmente sobre el diagnóstico prenatal.	No menciona al respecto del análisis genético
Reconoce las distintas alternativas de tratamiento para enfermedades genéticas (Específicamente OI)	Conocer el uso de varillas metálicas (invasivo) como tratamiento principal en los años 90.	No se esclarece como el uso de las varillas permite o ayuda la fragilidad ósea.	Conocer el uso de varillas metálicas (invasivo) únicamente como parte de la recuperación de una fractura de su extremidad inferior derecha.	Se obvia demás tratamientos más acordes a la época.

Finalmente podemos establecer que las películas como *Frágiles* y *El protegido* nos acercan a la realidad de patologías de baja frecuencia son ciertas limitaciones, pero con una adecuada guía y marcando las pautas del aprendizaje para retratar aspectos importantes y sobre todo con el objetivo de llamar la atención del estudiante y que además entienda los posibles entornos sociales que conllevan estas enfermedades son de gran utilidad.

Referencias

1. Sánchez W, Uribe A, Restrepo J. El cine: una alternativa de aprendizaje. *Trilogía Ciencia Tecnología Sociedad*. 2019;11(20):39–62.
2. Tauer JT, Robinson ME, Rauch F. Osteogenesis Imperfecta: New Perspectives From Clinical and Translational Research. *JBMR Plus*. 2019;3(8):1–10.
3. Steiner R, Basel D. COL1A1/2 Osteogenesis Imperfecta [Internet]. *GeneRev*®. 2021.
4. Marini J. Osteogénesis imperfecta. En *Nelson Tratado de Pediatría 21ª Ed.* Elsevier España; 2020. pp 4004–4011.
5. Subramanian S, Viswanathan V. Osteogenesis Imperfecta. *StatPearls*. 2021.
6. Sam J, Dharmalingam M. Osteogenesis Imperfecta. *Indian J. Endocrinol. Metab*. 2017;21(6):903–908.
7. Herreros M, Franco R, Ascurra M. Las Osteogenesis imperfectas: revisión del tema. *Pediatr. (Asunción)*. 2008;35(1):33–37.
8. Song Y, Zhao D, Li L, Lv F, Wang O, Jiang Y, et al. Health-related quality of life in children with osteogenesis imperfecta: a large sample study. *Osteoporos Int*. 2019;30(2):461–468.
9. Shapiro J. Osteogenesis imperfecta and other defects of bone development as occasional causes of adult osteoporosis. London: Academic Press. 2021. pp. 1175–1215.
10. Folkestad L. Mortality and morbidity in patients with osteogenesis imperfecta in Denmark. *Danish Medical J*. 2018;65(4):1–51.
11. Folkestad L, Hald J, Canudas V, Gram J, Hermann A, Langdahl B, et al. Mortality and Causes of Death in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Register-Based Nationwide Cohort Study. *J. Bone. Miner. Res*. 2016;31(12):2159–2166.
12. Domaradzki J. Treating rare diseases with the cinema: Can popular movies enhance public understanding of rare diseases?. *Orphanet J. Rare Dis*. 2022;17(1): 1-12.
13. Cevallos-Solórzano G, Villamagua León V, Aguirre-Fierro R, Jaramillo Suquilanda E, Chicaiza González K, Bravo Pinzón D, Bailon-Moscoso N. *Mi hija, mi vida / tu vivras ma fille* (2018) de Gabriel Aghion, de la medicina familiar a la biotecnología. *Rev. Med. Cine*. 2022;18(1):15–27.
14. Ike G, Anderson N. A proposal for teaching bioethics in high schools using appropriate visual education tools. *Philos. Ethics. Humanit. Med*. 2018; 13(1):1-5.
15. Cevallos Solórzano S, Celi Herrera M, Calva Morquecho N, Guayanay Calva Y. *Virus* (2013): el cine como una herramienta en la docencia, con aproximaciones médicas y moleculares. *Rev Med Cine*, 2021; 17(3):207-214.

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA: ENTRE LA FICCIÓN Y LA REALIDAD
JOSÉ CORONEL-HIDALGO; ARIANA TORRES-GALARZA; GINA QUITAMA-GUAMAN;
NICOLE ESTEFANÍA VÁSQUEZ-VILLAVICENCIO; NATALIA BAILÓN-MOSCO



José Israel Coronel Hidalgo, es estudiante de la Carrera de Bioquímica y Farmacia de la Universidad Técnica Particular de Loja Ecuador. Actualmente cursa el noveno ciclo de la carrera; ha realizado prácticas preprofesionales Hospital General Manuel Ygnacio Monteros-IESS y Hospital General Isidro Ayora Loja (Laboratorio Clínico).



Ariana Katherine Torres Galarza, es estudiante de la Carrera de Bioquímica y Farmacia de la Universidad Técnica Particular de Loja Ecuador. Actualmente cursa el noveno ciclo de la carrera; ha realizado prácticas preprofesionales en los hospitales «Manuel Ygnacio Monteros» y UTPL (Laboratorio Clínico), participante como mentora del «Proyecto Mentores» en la UTPL.



Gina Mileny Quitama Guaman, es estudiante de la Carrera de Bioquímica y Farmacia de la Universidad Técnica Particular de Loja Ecuador. Actualmente cursa el noveno ciclo de la carrera; ha sido participante del II Congreso de Biomedicina 2019, II Congreso Internacional de Laboratorio Clínico: Diagnóstico y Avances Científicos y del II Congreso de Biomedicina 2022.

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA: ENTRE LA FICCIÓN Y LA REALIDAD
JOSÉ CORONEL-HIDALGO; ARIANA TORRES-GALARZA; GINA QUITAMA-GUAMAN;
NICOLE ESTEFANÍA VÁSQUEZ-VILLAVICENCIO; NATALIA BAILÓN-MOSCOSO



Nicole Estefanía Vasquez Villavicencio, es estudiante de la Carrera de Bioquímica y Farmacia de la Universidad Técnica Particular de Loja Ecuador. Actualmente cursa el noveno ciclo de la carrera; Ha sido participante del II Congreso de Biomedicina 2019.



Natalia Bailon-Moscoso, es Doctora en Bioquímica y Farmacia por la Universidad de Cuenca Ecuador. Realizó sus estudios de Doctorado en Ciencias Biomédicas en la Universidad Nacional Autónoma de México, obteniendo el título de PhD con mención honorífica. Coordinadora del Grupo de Biomedicina y Ambiente de la UTPL en Loja, Ecuador. Actualmente Docente-Investigadora del Departamento de Ciencias de la Salud de la UTPL. Profesora de la cátedra de Genética Clínica y Patología Molecular.