

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS



INFORME FINAL DE LA TESIS DE GRADUACIÓN

**“CAMBIOS ÓSEOS EN PACIENTES MAYORES DE 2 AÑOS, CON
DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA,
TRATADOS CON BIFOSFONATOS, HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS
BENJAMÍN BLOOM, 1 - ENERO 2016 A 30 - JUNIO 2020,**

Presentado Por:
Dra. María Fernanda Espinoza Lemus

Para Optar al Título de:
Especialista en Medicina Pediátrica

Asesor de tesis:
Dr. (a) Tania Lizeth Arévalo Saade.

SAN SALVADOR, JUNIO 2023

ÍNDICE	PÁGS
GLOSARIO DE SIGLAS	III
RESUMEN DEL PROYECTO	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
JUSTIFICACIÓN	5
OBJETIVOS	6
FUNDAMENTO TEÓRICO	7
APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS	26
DISEÑO Y MÉTODOS	27
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	30
DISCUSIÓN	47
CONCLUSIONES	51
RECOMENDACIONES	53
LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS DEL ESTUDIO	54
CONSIDERACIONES ÉTICAS	55
REFERENCIAS	56
ANEXO N°1	59
ANEXO N°2	61
ANEXO N°3 PRESUPUESTO.....	62
ANEXO N°4 CRONOGRAMA	63
ANEXO N°5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLE.....	64
ANEXO N°6 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	68

GLOSARIO DE SIGLAS

OI: Osteogénesis Imperfecta

AHUACES: Asociación Huesos de Cristal de España

ESDOMED: Sistema informático para el manejo de documentos médicos

HNNBB: Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom

COL 1: Genes codificantes de procolágeno tipo 1

AD: Autosómica dominante

AR: Autosómica recesiva

DXA: Absorciometría dual de rayos X

SXA: Absorciometría simple de rayos X

QCT: Tomografía computarizada cuantitativa

QUS: Ultrasonido cuantitativo

DE: Desviación estándar

DMO: Densitometría ósea

OMS: Organización Mundial de la Salud

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

O₂: Oxígeno

BF: Bifosfonatos

RANKL: Ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B

GTPasa: Guanosina trifosfatasa

Kg: Kilogramo

Mg: Miligramo

VO: vía oral

U.I: Unidades internacionales

EV: Endovenoso

DMAB: Denosumab

Catk: Catepsina K

PTH: Hormona paratiroidea

GH: Hormona de crecimiento

ASBMR: American Society for Bone and Mineral Research

ONM: Osteonecrosis de los maxilares

US: United States

SIMMOW: Sistema de morbilidad en línea

RESUMEN DEL PROYECTO

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad cuya incidencia a nivel mundial es entre 1:10.000 y 1:15.000, se define como un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias, en las que existe un trastorno en la formación del colágeno tipo I, por mutaciones en los genes que codifican dicho colágeno ⁽⁵⁾. Las consecuencias de esta alteración a nivel del hueso son la disminución de la matriz ósea, con alteración de la estructura ósea y mala mineralización (osteopenia), de forma que la resorción ósea predomina sobre la formación de hueso nuevo. Esto supone la presencia de la fragilidad ósea, fracturas frecuentes, deformidades óseas y talla baja ⁽⁸⁾. Por tanto, en esta investigación se estudió a los pacientes que padecen dicha enfermedad y que se encuentran en control en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

Objetivo: conocer cambios óseos en los pacientes con diagnóstico de Osteogénesis imperfecta.

Material y métodos: El estudio fue de tipo retrospectivo, descriptivo y transversal, la población estaba integrada por un número de 93 niños con diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta, bajo el código CIE 10 Q87.0. Dicha información fue recolectada con un instrumento de investigación, que buscó identificar las características de la población en estudio y posteriormente, fue procesada en Microsoft Excel, realizando un análisis descriptivo. **Resultados:** la razón entre sexos fue 1.2:2 (femenino vs masculino), el tipo de osteogénesis imperfecta más frecuente fue el tipo I, seguido del tipo III. El 85% de los pacientes recibió tratamiento farmacológico con bifosfonatos, durante un promedio de tiempo de 3 años, observando una disminución en el número de fracturas.

Conclusiones: la Osteogénesis imperfecta es una enfermedad rara, cuyo pronóstico puede ser variable, sin embargo, debido a que las manifestaciones clínicas pueden resultar limitantes para el desarrollo, es necesario tener un abordaje multidisciplinario, orientado a mejorar la calidad de vida de los pacientes. Además, la terapia con bifosfonatos en pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta ofrece una forma efectiva de alterar favorablemente el curso natural de la enfermedad, independientemente de la severidad de la presentación clínica.

ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta is a disease whose incidence worldwide is between 1:10,000 and 1:15,000, it is defined as a heterogeneous group of hereditary diseases, in which there is a disorder in the formation of type I collagen, due to gene mutations that encode said collagen (5). The consequences of this alteration at the bone level are the reduction of the bone matrix, with alteration of the bone structure and poor mineralization (osteopenia), so that bone resorption predominates over the formation of new bone. This implies the presence of bone fragility, frequent fractures, bone deformities and short stature (8). Therefore, in this research we studied patients suffering from this disease and who are under control at the Benjamin Bloom National Children's Hospital.

Objective: to know bone changes in patients diagnosed with Osteogenesis imperfecta.

Material and methods: The study was retrospective, descriptive, and cross-sectional, the population was made up of a number of 93 children with a diagnosis of Osteogenesis Imperfecta, under the code CIE 10 Q87.0. Said information was collected with a research instrument, which sought to identify the characteristics of the population under study and later, it was processed in Microsoft Excel, performing a descriptive analysis.

Results: the ratio between the sexes was 1.2:2 (female vs. male), the most frequent type of osteogenesis imperfecta was type I, followed by type III. 85% of the patients received pharmacological treatment with bisphosphonates, for an average time of 3 years, observing a decrease in the number of fractures.

Conclusions: Osteogenesis imperfecta is a rare disease, whose prognosis can be variable, however, because the clinical manifestations can be limiting for development, it is necessary to have a multidisciplinary approach, aimed at improving the quality of life of patients. In addition, bisphosphonate therapy in patients with a clinical diagnosis of osteogenesis imperfecta offers an effective way to favorably alter the natural course of the disease, regardless of the severity of the clinical presentation.

INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI), un grupo de trastornos mendelianos del tejido conectivo predispone a fracturas recurrentes, deformidades óseas y baja estatura. Casi el 90% de los individuos con OI tienen variantes patógenas en *COL1A1* y *COL1A2* que codifican para las cadenas $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del colágeno tipo I, una proteína importante de la matriz ósea.

En el tratamiento farmacológico se han empleado a lo largo de la historia numerosos fármacos, pero en la actualidad los medicamentos de elección son los bifosfonatos. El uso de los bifosfonatos en el mundo está ampliamente difundido, se han empleado fundamentalmente en osteítis de Paget, osteólisis tumoral, hipercalcemias y osteoporosis de cualquier causa. Los más usados son Pamidronato, Alendronato, Risedronato, Zolendronato e Ibandronato.

El presente estudio trata sobre los cambios óseos en pacientes mayores de 2 años con diagnóstico de osteogénesis imperfecta tratados con bifosfonatos en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom durante el periodo de enero de 2016 al 30 de junio de 2020.

En nuestro país la osteogénesis imperfecta es una enfermedad poco conocida, por tal motivo se realizará una investigación de tipo descriptiva – retrospectiva que pretende generar conocimiento y así poder comprender y brindar una mejor atención a la población afectada, para ello se realizará la revisión de expedientes clínicos con el objetivo de identificar las principales características y así clasificar a los pacientes según su patología, también describir los diferentes tipos de tratamientos disponibles y sus beneficios en el curso de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Osteogénesis Imperfecta es una enfermedad rara. Su prevalencia se estima entre 1 de 10 000 y 1 de 15 000 nacidos vivos. Esta estimación es un límite inferior, ya que las formas livianas de la enfermedad frecuentemente no se diagnostican. La Osteogénesis Imperfecta ocurre en todas las razas y es independiente de género. (Asociación Huesos de Cristal de España, 2013) ⁽⁶⁾

Solamente un 0.008% de la población mundial está afectada por la Osteogénesis Imperfecta. Esto significa que en la actualidad hay unos 0.5 Millones de personas con Osteogénesis Imperfecta en el mundo. (Asociación Huesos de Cristal de España, 2013) (AHUCES).

Esta enfermedad no es muy conocida, causa muchos problemas de deterioro funcional e incapacidad temporal y en algunos casos permanentes, limitando así el desarrollo de los pacientes. Sin embargo, existe tratamiento farmacológico y medidas paliativas que buscan mejorar la calidad de vida. El Salvador no es la excepción, según datos brindados por la unidad de ESDOMED se cuenta con el registro de 93 pacientes con el diagnóstico de OI, y a la fecha no se cuentan con estudios sobre este pequeño grupo de la población infantil.

Es por ello, que se busca conocer el perfil de los pacientes, sus características clínicas y cambios óseos en aquellos que han recibido tratamiento farmacológico, por medio de la revisión de expedientes clínicos y así generar información que contribuya a conocer y entender la enfermedad, con el objetivo de mejorar la atención de los pacientes en el HNNBB.

JUSTIFICACIÓN

La investigación en enfermedades raras y/o poco conocidas tiene una gran importancia. La complejidad de estas patologías y el desconocimiento que se tiene de muchas de ellas hacen necesario un gran esfuerzo investigador. La osteogénesis imperfecta es una enfermedad poco diagnosticada en el país, su estudio permitirá información de utilidad para mejorar la calidad de vida, así como evitar las complicaciones a largo plazo.

Ha habido avances muy significativos en el tratamiento y la patogenia de la OI. El enfoque moderno es multidisciplinario e incluye tratamiento con bifosfonatos tempranamente, cirugías ortopédicas periódicas programadas y rehabilitación. Esto ha mejorado la historia natural y la calidad de vida de los pacientes.

Por último, pero de la mayor importancia, es el soporte psicológico al paciente y su grupo familiar, a través de educación y terapia de apoyo.

Si bien es cierto que se conoce poco sobre esta enfermedad, no solo en El Salvador, sino que, en América Latina, es obligación de los centros de atención pediátrica, principalmente en los centros de alta especialidad, siendo el caso del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, conocer sobre esta enfermedad para brindar atención de calidad y a los padres ofrecerles asesoramiento oportuno y adecuado.

Por ello en este trabajo de investigación se realizó una revisión de los expedientes de los pacientes con diagnóstico de osteogénesis imperfecta, para poder conocer las características clínicas y epidemiológicas, y así garantizar una adecuada atención.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir los cambios óseos en los pacientes mayores de 2 años, con diagnóstico de osteogénesis imperfecta, que reciben tratamiento con bifosfonatos, en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, en el período de 2016 a 2020.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar las características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta.
2. Clasificar a los pacientes con diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta, según la clasificación de Sillence.
3. Detallar los diferentes tipos de tratamiento que reciben los pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta.
4. Mencionar los beneficios del tratamiento con bifosfonatos, en pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta.

FUNDAMENTO TEÓRICO

La osteogénesis imperfecta, también conocida como “enfermedad de los huesos de cristal”, se define como una entidad hereditaria, con gran heterogeneidad en su presentación clínica y con la característica común de presentar fragilidad congénita del hueso². El tipo de herencia es autosómica dominante, recesiva o por neomutación, en los genes codificantes del procolágeno tipo 1 (COL 1A1 – COL 1A2), localizados en los cromosomas 7 y 17 respectivamente³. Es la causa más frecuente de osteoporosis, conocido como un trastorno generalizado del tejido conjuntivo.

ETIOLOGÍA

El espectro es muy amplio y varía desde una forma mortal en el período neonatal hasta una forma leve en el adulto, en la que el diagnóstico puede ser equívoco.

Todos los tipos de OI tienen su origen en defectos cuantitativos o estructurales en el colágeno tipo I. El colágeno tipo I es el componente principal de la matriz extracelular del hueso y de la piel.

Se pueden presentar dos circunstancias básicas⁴:

1. El gen dominante cambiado provoca alteraciones en una proteína llamada colágeno, cambios en la calidad del colágeno: tipo II, III y IV.
2. Problema de cantidad de colágeno (disminución de la cantidad total): tipo I.

Los padres no tienen el desorden genético, lo que tienen es sólo un gen defectuoso, pero son portadores del desorden. Con cada embarazo hay un 25% de probabilidades de recibir dos genes mutados, uno de cada padre, un 50% de recibir uno sólo (serán portadores), y en un 25% no serán ni portadores ni enfermos.

Para que un niño padezca la enfermedad tiene que existir una de las tres situaciones siguientes⁵:

- Herencia directa de un padre.

Una persona con OI tipo I tiene dos genes para la formación de colágeno, uno de ellos es defectuoso. Cada vez que concibe un niño le pasa uno de los dos genes, por lo que hay un 50% de posibilidades de que el niño tenga la enfermedad; el hijo tendrá el

mismo tipo de OI que el progenitor, pero puede estar afectado de forma diferente, es decir, puede variar el número de fracturas, nivel de movilidad, estatura y otros. Si el padre transmite el gen normal a su hijo, el niño no padecerá la enfermedad ni la transmitirá a su vez a su descendencia.

- Nueva mutación dominante.

El 25 % de los niños con OI carecen de antecedentes familiares de la enfermedad. La OI se debe a una mutación genética dominante. El tener un gen dominante mutado 50% tiene como consecuencia la posibilidad de transmitir la enfermedad a sus hijos.

- Mosaico.

En estudios de familias con hijos con OI tipo II, se ha encontrado que la mayor parte de los bebés tenían una nueva mutación dominante; sin embargo, en algunas de estas familias nació más de un hijo con OI. Se cree que la mutación no se da sólo en un espermatozoide o en un óvulo, sino en un porcentaje de sus células reproductivas, por lo que, aunque un padre no esté afectado, la mutación en un porcentaje de sus células reproductivas puede causar más de un niño afectado.

Entre un 2-4% de las familias que han tenido un hijo afectado con esta enfermedad, OI del tipo II, tendrá otro hijo afectado. Si ambos progenitores sufren OI, tienen un 75% de posibilidades de tener un niño con OI. En este caso habría un 25% de posibilidades de tener ambos genes alterados y se supone que sería una forma muy grave de la enfermedad, posiblemente mortal. Bien por herencia o por mutación espontánea, una persona con la enfermedad tiene un 50% de probabilidades de transmitir la enfermedad a sus hijos.

EPIDEMIOLOGÍA

A causa de la variabilidad individual de la OI, es imposible hacer afirmaciones generales sobre las perspectivas de una persona afectada. En muchos casos, la fragilidad disminuye después de la pubertad por razones todavía desconocidas.

La OI es una enfermedad rara. Su incidencia se estima entre 1:10.000 y 1:15.000⁶. Esta estimación es un límite inferior, ya que las formas livianas de la enfermedad frecuentemente no se diagnostican. La OI ocurre en todas las razas y es independiente de género.

Solamente un 0.008% de la población mundial está afectada por la OI. Esto significa que en la actualidad hay unos 0.5 Millones de personas con OI en el mundo. En España podría haber un mínimo de 2700 afectados por alguno de los tipos de OI⁶.

La prevalencia estimada de todos los tipos combinados es de 0,5 en 10.000 nacimientos⁷.

En El Salvador se registran 90 casos de Osteogénesis Imperfecta desde 2017 hasta mayo de 2019⁸ de los cuales, 84 fueron diagnosticados en el HNNBB.

Los defectos estructurales de colágeno son sobre todo de dos tipos: el 80% son mutaciones puntuales que producen sustituciones de los residuos de la hélice de glicina o de residuos cruciales en el C-propéptido por otros aminoácidos y el 20% son defectos de ensamblaje de exón único⁹.

Esta patología se caracteriza por fragilidad ósea, baja estatura, escleróticas azules y dificultades de locomoción. También se asocia a menudo a problemas dentales graves, como la dentinogénesis imperfecta. Además, los ligamentos laxos y las alteraciones craneofaciales pueden ser evidentes y a menudo viene acompañado también de una pérdida de audición¹⁰.

El diagnóstico clínico, obviando las fracturas recurrentes y las posibles deformidades, se caracteriza por los siguientes signos y síntomas: corta estatura, escleróticas azules o grises, poseer dentinogénesis imperfecta, progresiva pérdida auditiva, ligamentos laxos, vértebras “codfish”, huesos wormianos, protrusión acetabuli y osteopenia o/y osteoporosis¹¹. Éste suele ir acompañado del diagnóstico genético ya que en el 85-90% de los casos la OI se produce por una mutación autosómica dominante en los genes COL1A1 o COL1A2. Sin embargo, cada año se descubren nuevas mutaciones recesivas que conducen a la OI¹².

Siete formas diferentes de diversas entidades clínicas han sido clasificadas por Sillence y Glorieux, basada en las características clínicas, radiológicas y su severidad, aunque recientemente se suman otros tres tipos, pero con rasgos diferentes (tabla 1)¹.

La OI tipo I es la más leve, presenta fragilidad ósea de leve a moderada, escleróticas azules, macrocefalia y cara triangular. El 8% de los pacientes presenta fracturas al nacimiento y el 23% a lo largo del primer año de vida. En el 35% de los casos se observa hipoacusia. Es de herencia autosómica dominante (AD) y de pronóstico en general, bueno. La severidad de la OI tipo I puede ser muy variable, desde individuos sin fracturas, hasta pacientes con múltiples fracturas.

La OI tipo II es la más grave, en general letal, puede ser AD o autosómica recesiva (AR) y se divide en tres subgrupos dependiendo de las características radiológicas: grupo II A (la más común) se presenta con huesos largos, cortos y anchos, tibia en acordeón y rosario raquítrico en las costillas. La tipo II B: también con huesos largos, cortos, anchos y arrugados, pero no se observa el rosario a nivel de las costillas y hay fracturas costales. En la tipo II C se ven los huesos largos, finos y fracturados, las costillas largas, finas y en rosario (muy raro). En la OI tipo III, la fragilidad ósea tiene características de moderada a grave con deformidad progresiva de miembros, por lo que los pacientes no desarrollan marcha. Las escleróticas son azules en la infancia, presentan cifoescoliosis, macrocefalia y con frecuencia, dentinogénesis imperfecta e hipoacusia. La OI tipo III es de herencia AD, aunque existe una forma rara AR que es la más común entre los negros sudafricanos.

La OI tipo IV presenta fragilidad ósea intermedia entre la tipo I y la tipo III, las escleróticas son normales, es AD y el pronóstico es bueno, en general.

En la OI tipo V, se observa una tendencia moderada a la fractura de huesos largos y vértebras, las escleróticas son normales y es AD.

Por último, en la OI tipo VI, se ven fracturas entre los 4 y los 18 meses de vida, escleróticas normales o azul claro, no hay dentinogénesis imperfecta y sí fracturas de vértebras, aún se desconoce el modo de herencia¹³.

El diagnóstico está basado en la historia familiar, características físicas y hallazgos radiológicos. Se puede realizar el diagnóstico prenatal de las OI por ecografía y si se conoce la mutación, con el estudio por biología molecular de vellosidades coriales o líquido amniótico¹⁴. El diagnóstico diferencial prenatal, es preciso hacerlo con: la

Displasia Tanatofórica, la Displasia Campomélica y la Acondrogénesis tipo I; en el neonato con la Hipofosfatasa y en niños mayores con la Osteoporosis juvenil. El diagnóstico diferencial más importante de las OI, I y IV, lo constituye el maltrato infantil.

La muerte usualmente se produce por falla respiratoria y frecuentemente ocurre durante las primeras horas posteriores al nacimiento¹⁵. Más de 60% de los recién nacidos mueren durante el primer día de vida, 80% mueren en el primer mes y la sobrevivencia más allá de un año es rara. El patrón respiratorio restrictivo se relaciona con la severidad de la enfermedad y con deformidades esternales.

El diagnóstico prenatal de la OI tipo II es posible por medio de la ecografía a partir de las 17 semanas de gestación; para esa edad, los fémures son cortos, la caja torácica es pequeña y la mineralización de la bóveda craneana es mínima; también analizando la síntesis de procolágeno en células del líquido amniótico y por radiografías. Si hay alguna duda, el diagnóstico de osteogénesis imperfecta tipo II puede ser confirmado por examen de las fibras de colágena sintetizadas por fibroblastos cultivados en uno o varios tejidos.

Alternativamente, si no hay fibroblastos disponibles para estudiar, el examen patológico con el descubrimiento de hueso desmineralizado, células osteoblásticas dilatadas e incremento osteoide puede ayudar a confirmar el diagnóstico¹⁶. (Ver anexo N°1, tabla 1).

La densitometría ósea mediante absorciometría dual de rayos X (DXA) es el método mejor validado por: *a*) su capacidad para predecir fracturas por fragilidad; *b*) su gran versatilidad, que hace posible realizar mediciones en los lugares de mayor importancia clínica, como las localizaciones lumbares y femorales, y *c*) sus medidas son precisas con una exposición a radiación mínima; por lo que se considera, actualmente, la prueba o patrón oro en el diagnóstico de osteoporosis¹⁷.

Existen otras técnicas de estimación de masa ósea, como la absorciometría simple de rayos X (SXA), la tomografía computarizada cuantitativa (QCT) y los ultrasonidos

cuantitativos (QUS) capaces de predecir el riesgo de fractura. Sin embargo, su aplicación en la práctica clínica no se encuentra establecida.

En 1994, el Grupo de Estudio de la Organización Mundial de la Salud recomendó una definición clínica de osteoporosis posmenopáusica basada en mediciones de la DMO expresada en unidades de desviación estándar (DE) denominadas *T-score*. Recientemente, la International Society for Clinical Densitometry ha ratificado esta clasificación. El *T-score* se calcula considerando la diferencia entre la medida de la DMO en el paciente y la media de DMO en adultos jóvenes sanos del mismo sexo y grupo étnico, en relación con la D.E de esta medida en adultos jóvenes ($T\text{-score} = \text{DMO medida} - \text{media DMO en adultos jóvenes} / \text{DE adultos jóvenes}$). Una *T-score* indica la diferencia entre la DMO del paciente y el máximo ideal de masa ósea conseguido por adultos jóvenes. Aplicando estos criterios (*T-score*) se establecen las categorías diagnósticas clásicas: osteoporosis, osteopenia y normalidad (Ver anexo N°1, tabla 2). Esta clasificación se propuso con el objeto de identificar a los pacientes con riesgo alto, intermedio o bajo de fractura, y estudios prospectivos han establecido que el riesgo de fractura se incrementa si la DMO decrece. Sin embargo, no hay un umbral claro definido por debajo del que se pueda decir que exista un incremento brusco en el riesgo de fractura. La International Society for Clinical Densitometry establece que la DXA axial (columna o cadera) es de elección para establecer el diagnóstico. Otra forma de expresar la DMO es hacerlo en unidades *Z-score*. Como la *T-score*, la *Z-score* se expresa en unidades de DE. Sin embargo, en vez de comparar la DMO de pacientes con la media en adultos jóvenes, se compara con la media de DMO esperada para un sujeto normal sano de la misma edad, sexo y grupo étnico ($Z\text{-score} = \text{medida DMO} - \text{media DMO en individuos de la misma edad} / \text{desviación estándar de la misma edad}$). La valoración de la *Z-score* puede ser de utilidad en mujeres premenopáusicas y en varones en quienes la validez de la clasificación de la OMS no se encuentra establecida, así como en la monitorización de pacientes sometidos a intervenciones terapéuticas. ⁽¹⁷⁾

INDICACIONES DE LA DENSITOMETRÍA ÓSEA

Las indicaciones de la densitometría ósea en la práctica clínica han sido recientemente revisadas por diversas organizaciones que incluyen la International Society for Clinical Densitometry, la US Preventive Services Task Force, la American Association of Clinical Endocrinologists y la National Osteoporosis Foundation, entre otras. Existe acuerdo general en recomendar la DMO en todas las mujeres a partir de los 65 años y en posmenopáusicas más jóvenes cuando presenten factores de riesgo de fractura osteoporótica (Ver anexo N°1, tabla 3). Las indicaciones para mujeres premenopáusicas y varones no se encuentran adecuadamente establecidas, ya que la evidencia basada en revisiones sistemáticas y en análisis de costo efectividad es sustancialmente menor.

Un informe de la National Osteoporosis Foundation considera que un conjunto de 5 factores de riesgo para fractura es especialmente útil para su aplicación en el escenario clínico. Estos son: DMO, historia previa de fracturas, historia familiar de fracturas, delgadez (peso inferior a 57 kg), hábito tabáquico activo y utilización de esteroides por vía oral durante más de 3 meses. De estos, la historia personal de fractura es el más objetivable y el de mayor importancia clínica.

Las técnicas de medición de densidad ósea deben ser divididas en mediciones del esqueleto central (columna, fémur proximal, esqueleto total, etc.) y mediciones del esqueleto periférico. Todas las técnicas han mostrado cierta capacidad de predecir el riesgo de fractura.

La toma mediciones del esqueleto central (columna y cadera), es más adecuada ya que son los sitios más propensos a la pérdida ósea y de mayor riesgo de fracturas osteoporóticas. ⁽¹⁸⁾

DIAGNÓSTICO

En muchas ocasiones, con los rasgos clínicos es suficiente para diagnosticar la enfermedad. Se pueden realizar pruebas bioquímicas para analizar el colágeno o pruebas de ADN para confirmar el diagnóstico. Estas pruebas requieren semanas para

tener los resultados, y además tienen un margen de error que oscila entre el 5 y el 15%. Se puede realizar una densitometría, una prueba no invasiva que mide la masa ósea en general o en zona específicas. Es importante medir la masa ósea de la columna vertebral, en caderas y brazos porque son las zonas donde más frecuentemente se dan las fracturas cuando la masa ósea es baja. Otro método utilizado para medir la masa ósea es el DXA. La densitometría ósea no proporciona un diagnóstico de seguridad de la enfermedad, pero si lo combinamos con la historia médica personal y familiar puede ayudar bastante. La densidad del hueso puede ser normal en las personas con poca afectación. La densitometría puede ser muy útil para ver el desarrollo de la enfermedad y determinar la probabilidad de fracturas. También puede ser útil para evaluar los posibles efectos adversos de la medicación o de las lesiones que se produzcan. Algunas medidas DXA pueden resultar engañosas debido a las deformidades esqueléticas como son la curvatura de la columna vertebral, fracturas de compresión en vértebras o el metal ortopédico o por la estatura del paciente. La DXA es una prueba muy poco agresiva, pues, aunque utilice rayos X, la irradiación es sumamente baja (el 10% de una radiografía de tórax). Las personas que más se pueden beneficiar de estas pruebas son las pertenecientes al tipo I, pues tienen una vida más larga y tendrán que afrontar la pérdida de hueso asociada a la menopausia, la inmovilización o la medicación. En otros tipos de OI la densidad de hueso puede ser muy baja y el manejo de la enfermedad muy difícil. La densitometría se suele realizar una vez al año en los adultos. Se emplean también los rayos X, pero en muchas ocasiones, las microfracturas no son visibles inmediatamente después de la lesión con este mecanismo de diagnóstico, y se hacen visibles cuando se forma el callo de fractura una o dos semanas más tarde. En la mayoría de las personas afectadas de OI, los rayos X se convierten en una prueba frecuente y necesaria de asistencia al diagnóstico y tratamiento. Hay peligro para la salud con la exposición frecuente a los rayos X, directamente relacionada con la intensidad de éstos. Es conveniente guardar un registro con las fechas en las que se le han realizado radiografías y tomar las medidas pertinentes para que no se vean afectados otros órganos. Debido a la posibilidad de pérdida del oído, los niños deben ser revisados por su médico y en caso de sospecha de daño, ser evaluado por un otorrinolaringólogo experto en pediatría infantil. ⁽¹⁸⁾

Hay una serie de condiciones que incluyen la fragilidad ósea y/o deformidad esquelética como características comunes con la osteogénesis imperfecta, dentro de las cuales están la osteomalacia, el raquitismo, el síndrome de Bruck, el síndrome osteoporosis pseudoglioma, la enfermedad de Paget juvenil, el síndrome de Cole Carpenter y la osteoporosis idiopática juvenil, sin asociarse en ninguno de los casos a anomalías de escleras, ni a la pérdida de la audición propias de la osteogénesis imperfecta. ⁽⁵⁾

El maltrato infantil es otro de los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta, debido que estos pacientes también pueden presentar múltiples fracturas en distintas etapas de consolidación, incluidas las costales y de cráneo, por lo que la anamnesis es un punto clave para definir el diagnóstico¹⁸.

Es muy importante el diagnóstico de la pérdida de oído. Todo niño con OI que presente retraso en el habla o infecciones recurrentes de oído por ello debe realizarse una evaluación audiológica. Los adultos jóvenes deben evaluarse periódicamente para poder comparar resultados. Se tendrá gran atención a los zumbidos de oído.

Aunque existen pequeñas posibilidades de tener otro hijo con OI tipo II, entre un 2-4%, muchos de los centros especializados en genética recomiendan estudios precoces de ultrasonido para determinar si el feto tendrá este desorden. Las mujeres con OI que se encuentren embarazadas o si el padre tiene la enfermedad, pueden realizar un diagnóstico prenatal de la enfermedad. El diagnóstico prenatal de la enfermedad no obliga a los padres a la interrupción del embarazo y la información obtenida puede ser útil para llevar un embarazo mejor dirigido y un planteamiento de vida futura más consciente.

Las pruebas que se realizan son⁶:

- Ultrasonido: Es el procedimiento menos invasivo para realizar un diagnóstico prenatal. Se examina el esqueleto del feto, desviaciones, fracturas u otras anomalías. La OI tipo II se puede identificar a las 14 semanas y el tipo III de la 16 a la 18 semana. Las formas más leves de la enfermedad no suelen

descubrirse hasta más tarde, incluso no se aprecia hasta el nacimiento o después.

- Examen del tejido coriónico: Se examinan las células de la placenta y en algunas circunstancias se pueden descubrir proteínas anormales de colágeno o una mutación genética que indica que el feto tiene OI. La prueba se puede realizar de la 10 a la 14 semana. Existe un riesgo de 1% de aborto asociado a la prueba.
- Amniocentesis: Examina las células fetales de descamación en el líquido amniótico. Como estas células llevan toda la carga genética que ha heredado el feto, puede ser útil para buscar una mutación genética que haya originado una OI. Esta técnica es la más útil cuando la mutación que provoca la OI ha sido identificada en pruebas genéticas anteriores en miembros afectados de la familia. Se realiza de la 15 a la 18 semana y el riesgo de aborto asociado a la prueba es de 1 entre 200.

TRATAMIENTO

Para revisar las últimas tendencias en el tratamiento de la osteogénesis imperfecta se buscó en la base de datos PubMed con los términos libres *osteogenesis imperfecta*, encontrando solo 41 registros. Al aplicar el filtro para ensayos clínicos controlados no se encontraron datos. De tal manera que los comentarios siguientes se refieren a revisiones de tema narrativas y estudios de casos.

El manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinario, por parte de neonatología, genética, ortopedia, fisioterapia, audiología, nutrición y soporte psicológico.

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con osteogénesis imperfecta son reducir la incidencia de fracturas patológicas, minimizar el dolor crónico, prevenir deformidades en los huesos largos y la escoliosis, y maximizar la movilidad¹⁶.

Por mucho tiempo el tratamiento de la osteogénesis imperfecta se ha limitado a medidas conservadoras como una mínima actividad física y eventuales correcciones quirúrgicas de las deformidades, teniendo en cuenta que la cirugía en estos pacientes

es complicada por la fragilidad intrínseca de los huesos. Es definitivo el manejo interdisciplinario con tratamiento farmacológico, ortopédico, de rehabilitación y fisioterapia

Los esfuerzos médicos se realizan con el fin de maximizar la movilidad de los pacientes y así prevenir la presencia de contracturas musculares, la pérdida de masa ósea y, por lo tanto, la limitación funcional y de las actividades de la vida cotidiana. Lograr que un paciente se ponga de pie y camine, se consigue la mayoría de las veces, tras cirugías ortopédicas y colocación de material de osteosíntesis, sin embargo, esto no modifica la fragilidad ósea característica y es aquí donde entra en funcionamiento el tratamiento farmacológico

En las últimas décadas se han utilizado nuevos tratamientos médicos, entre los cuales se incluyen las vitaminas A, C y D, el flúor, el magnesio, el aluminio, el calcio, los esteroides anabólicos, los andrógenos, la calcitonina, la tiroxina y la hormona del crecimiento. Ninguno ha mostrado utilidad en esta enfermedad.

- Rehabilitación y terapia física.

Su principal objetivo es maximizar la función motora, especialmente importante durante la infancia. Los resultados de la rehabilitación mejor documentados han sido en una serie pediátrica de OI holandesa durante un seguimiento de 4 años de niños de 5-19 años; observaron que el rango de movilidad de la articulación disminuía significativamente a lo largo del tiempo en aquellos con OI tipo I, especialmente en los miembros inferiores, mientras que los tipos III y IV tenían limitaciones motoras más graves que no cambiaban con el tiempo. Los niños con OI tipo I no tenían manifestaciones cardíacas o pulmonares en reposo, mientras que aquellos con Tipo III o IV tenían reducida la tolerancia al ejercicio así como la fuerza muscular, lo que contribuía a la mayor fatiga durante las actividades de la vida diaria. Los niños con OI tipo I y IV que participaban en programas de entrenamiento físico de baja resistencia, tenían un aumento del consumo pico de O_2 , mayor fuerza muscular y capacidad después de 3 meses; pero estas mejorías disminuían 6 meses después de finalizado el programa, lo que sugiere que el ejercicio regular con la intensidad correcta es

importante para mejorar sus capacidades. Para los niños inmovilizados un estudio Piloto de vibración de cuerpo entero usando una Tabla inclinada en 4 niños tipo III – IV permitió sentarse a 2 niños y caminar con mínimo apoyo a otros 2, los cuales nunca habían mejorado durante varios años de tratamiento con bifosfonatos¹⁹.

- Cirugía ortopédica

Continúa siendo una piedra angular del tratamiento a largo plazo de la OI y es complementaria de la rehabilitación física. Las osteotomías de los huesos largos con colocación de clavos intramedulares corrigen la deformidad ósea que impide una función adecuada. La cirugía correctiva es a veces fundamental para conseguir la deambulaci3n. Actualmente los cirujanos tienen a su disposici3n 2 tipos de clavos telesc3picos, los sistemas intramedulares telesc3picos de Fassier- Dubal y los clavos intramedulares telesc3picos de Sheffield que son una nueva versi3n de los clavos de Dubow-Baile tambi3n conocidos como los clavos que no se elongan y que permiten la inmovilizaci3n de los clavos largos, tras los procedimientos de osteotomía. Los clavos de Fassier-Dubal tienen la ventaja de su colocaci3n percutánea, minimizando el trauma, permitiendo la reparaci3n de varios huesos en la misma sesi3n y realizaci3n posterior de una rehabilitaci3n precoz.

- Tratamiento farmacol3gico

Basándose en que en la OI est3 incrementado el turnover óseo, Devogelaer et al. tratan por primera vez a un ni3o con OI con pamidronato dis3dico (potente antiresortivo óseo) por vía oral. Años m3s tarde los estudios histomorfométricos realizados por Glorieux et al. demostraron que en la OI se asocia al aumento de la actividad osteoclástica, una reducci3n en la formaci3n de hueso, hecho posteriormente confirmado por otros autores.

Desde 1987 se ha encontrado, de forma experimental, c3mo los bifosfonatos modifican la calidad de vida de los pacientes con osteogénesis imperfecta, disminuyendo el n3mero de fracturas asociadas y las complicaciones secundarias, y mejorando la densidad mineral ósea, lo que aumenta de manera significativa las probabilidades de

éxito con el tratamiento quirúrgico. Este efecto se ha atribuido a su capacidad antiresortiva, ya que se unen a componentes minerales expuestos por los osteoclastos durante el proceso de resorción ósea y son reabsorbidos por estas células junto con el hueso durante los ciclos tardíos de remodelación ósea, inhibiendo así la función osteoclástica hasta inducir la apoptosis de estas células.

De estos hallazgos se deducirían dos opciones terapéuticas reducir la actividad osteoclástica y favorecer la formación ósea.

1. Reducir la actividad osteoclástica:

- a. Bifosfonatos.

Los bifosfonatos, agentes antiresortivos usados para tratar enfermedades caracterizadas por resorción ósea mediada por osteoclastos, constituyen el grupo de fármacos que más se está utilizando en la actualidad para el manejo de esta entidad, debido a que modifican la calidad de vida de los pacientes y aumentan de manera significativa las probabilidades de tratamiento quirúrgico de las deformidades, porque disminuyen las fracturas asociadas y las complicaciones secundarias al curso de la enfermedad. Desde 1987 se inició el empleo experimental de estos fármacos, con mejoría clínica y radiológica significativas, lo cual ha motivado la realización de múltiples estudios con este tipo de medicamentos.

Se ha determinado que los bifosfonatos, al unirse con componentes minerales del hueso, expuestos por los osteoclastos durante etapas tardías del proceso de resorción ósea y debido a la actividad endocítica de estas células, se reabsorben en forma conjunta con el hueso, acumulándose en el espacio intracelular e inhibiendo la función osteoclástica hasta llevar a la apoptosis. (Ver anexo N°2, Figura 1)

Los bifosfonatos que contienen nitrógeno son más potentes y dentro de este grupo se encuentran el pamidronato, el alendronato, el ácido zoledrónico y el risedronato. El mayor efecto se logra mediante la inhibición del proceso de prenilación proteica. En consecuencia, se evita la formación de GTPasa, generando desregulación en la formación de osteoclastos lo cual incluye su morfología celular, la alteración de

proteínas de membrana, el daño de las integrinas, la disrupción del citoesqueleto y en última instancia la inducción de apoptosis.

Los bifosfonatos nitrogenados como el pamidronato y el ácido zoledrónico tienen efectos clínicos y paraclínicos más significativos sin generar efectos adversos importantes, con evidencia que se soporta en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta sometidos a este tratamiento, un incremento en la densidad mineral ósea, disminución de la tasa de fracturas, mejoría de la deambulación y de los marcadores bioquímicos de remodelación ósea, así como la disminución del dolor.

Además, se ha observado en los estudios realizados en los últimos años mejores resultados con el uso de ácido zoledrónico que con pamidronato, con un esquema de aplicación más conveniente.

De este grupo de medicamentos, uno de los más usados es el pamidronato endovenoso, a dosis entre 0.5 a 1.5 mg/kg, durante tres días consecutivos cada tres a cuatro meses, con resultados favorables en cuanto a incremento en la densidad mineral ósea, disminución de la tasa de fracturas, de la limitación funcional, del dolor, de los valores de marcadores bioquímicos urinarios, del remodelamiento óseo y de la forma y tamaño de los cuerpos vertebrales colapsados.

Otro fármaco que se destaca en este grupo es el ácido zoledrónico, con efectos benéficos similares y de mayor impacto que los generados por el pamidronato, sin observarse efectos adversos importantes y con un esquema de aplicación más sencillo.

Dentro de los bifosfonatos, el ácido zoledrónico es el bifosfonato nitrogenado de tercera generación más potente de los actualmente comercializados. Su mecanismo de acción hace que se una con gran afinidad a los cristales de hidroxapatita del hueso, sobre todo en aquellas regiones de alto recambio óseo, reduciendo la velocidad de remodelado óseo.

La administración intravenosa de 5 mg de ácido zoledrónico una vez al año ha demostrado ser eficaz para reducir el riesgo de fracturas vertebrales en pacientes con osteoporosis postmenopáusica o de fractura de cadera por traumatismo leve reciente. A su vez produce aumento en la densidad mineral ósea y reducciones en los

marcadores de recambio óseo. Siendo generalmente bien tolerado, su administración anual hace que sea una opción de tratamiento cómodo y eficaz²⁰.

Efectos secundarios del tratamiento con pamidronato: en general son leves y pasajeros, el más frecuente un cuadro pseudogripal en el primer ciclo. En los bebés se puede añadir un componente de broncoespasmo. La hipocalcemia asintomática es también frecuente en cualquiera de los ciclos. Otros efectos: dolor en la zona de la administración por flebitis y gastroenteritis, sobre todo en el primer ciclo.

Un inconveniente de los fármacos antiresortivos es que disminuyen la actividad de la modelación y remodelación ósea, un descenso sostenido durante el crecimiento de la remodelación ósea, puede resultar perjudicial, al poderse acumular residuos de cartílago de crecimiento en el tejido óseo trabecular, este cartílago calcificado tiene una alta densidad mineral (aumenta el valor de la densitometría) pero es menos resistente y se puede fracturar; por otra parte la baja actividad remodeladora puede retrasar la regeneración ósea tras la realización de osteotomías en los enclavamientos intramedulares, esto hace que se recomiende retrasar el ciclo de tratamiento en 4-6 meses tras estas intervenciones; pero no tras una fractura. En nuestra unidad no hemos observado este retraso en las osteotomías. La aparición de fracturas en las zonas de unión del hueso tratado y no tratado las hemos observado en los tratamientos interrumpidos con bifosfonatos.

b. Inhibidores del RANKL¹⁹.

Denosumab (DMAB) Prolia

El Denosumab es un anticuerpo monoclonal que se une al RANKL, impidiendo la activación de su receptor RANK, presente en la superficie de los osteoclastos y otras células inmunitarias, esta unión inhibe la formación, función y supervivencia del osteoclasto, lo que lleva a una disminución de la resorción ósea en el hueso cortical y trabecular. Denosumab demostró por primera vez su efectividad para reducir la actividad osteoclástica y aumentar la masa muscular en mujeres posmenopáusicas, y en el año 2010 se autorizó su uso para el tratamiento de la osteoporosis. Los nuevos

conocimientos acerca de la fisiopatología de OI-VI, obtenidos mediante la identificación del defecto genético subyacente, alentaron al grupo del Dr. Semler a abordar terapéuticamente el bloqueo de RANKL en pacientes con este grave tipo de OI. Han iniciado el tratamiento en 4 niños con OI-VI que habían mostrado continuamente niveles elevados en orina de los marcadores de osteoclasia (resorción ósea) durante un anterior tratamiento con bifosfonatos. Se administró denosumab por vía subcutánea a dosis de 1 mg/kg, cada 3 meses, tal y como se describió para adultos tratados con denosumab. 36 horas después de las inyecciones, se comenzó a suministrar VO suplementos de calcio (750 mg/día) y vitamina D (500 u.i./día), que se prolongó durante 2 semanas. Ninguno tuvo síntomas de hipocalcemia. No obstante, reseñan que un intervalo de 3 meses podría ser demasiado largo para pacientes con OI-VI. Un intervalo de 8 semanas parece más adecuado para garantizar una supresión constante de la resorción ósea. Los motivos de la no respuesta a bifosfonatos, todavía no se han investigado de forma experimental, pero podrían estar relacionados con el hecho de que los bifosfonatos están ligados a la superficie ósea mineralizada e inducen la apoptosis de los osteoclastos en el momento de la resorción. El aumento de la cantidad de osteoides no mineralizados en pacientes con OI-VI posiblemente dificulte la capacidad de los bifosfonatos para ligarse al hueso y, por ello, reduce su toxicidad para los osteoclastos. Denosumab al actuar de forma diferente evita la maduración y la activación de los osteoclastos, antes de que esas células se adhieran a la matriz ósea. Ofrece potencialmente otra ventaja importante, en comparación a la terapia estándar actual que se utiliza para OI: el anticuerpo humanizado se degrada dentro de los 3-4 meses siguientes a la inyección y, por lo tanto, no permanece en el organismo, los bifosfonatos se almacenan en los huesos durante años, un hecho que ha dado lugar a un debate todavía vigente acerca de su seguridad a largo plazo cuando se suministra a niños. En el futuro, denosumab podría utilizarse también como tratamiento alternativo para niños con otros subtipos de OI o en otras enfermedades osteoporóticas, de hecho, se ha publicado recientemente su utilización en un niño con displasia fibrosa con buena respuesta respecto al dolor óseo, los marcadores de recambio óseo y la mejoría de una lesión femoral.

c. Otros futuros tratamientos: Inhibidores de Catk¹⁹.

La catepsina K es una cisteinproteasa expresada de forma abundante y selectiva en los osteoclastos, localizándose en los lisosomas, en el borde rugoso del osteoclasto maduro y en la laguna de resorción sobre la superficie ósea. La catepsina K tiene una función esencial en el remodelado óseo, y la inhibición farmacológica de esta enzima puede ser una futura opción terapéutica en procesos que cursan con un aumento de la resorción ósea. La cuantificación sérica de catepsina K abre una nueva posibilidad para conocer el nivel de actividad osteoclástica, y la monitorización de sus cambios, en pacientes que siguen un tratamiento anti osteoporótico, para valorar la efectividad del tratamiento.

2. Favorecer la formación ósea.

- a. PTH, no indicada en niños.
- b. GH, incrementa el remodelado óseo, ya incrementado en estos niños.
- c. Otros posibles fármacos:
 - i. Inhibidores de la serotonina
 - ii. Inhibidores de la esclerostina

3. Tratamientos futuros:

- a. Terapia génica
- b. Trasplante de médula, en fase experimental.
- c. Inhibir la expresión del gen mutado: Introduciendo ribozimas o nucleótidos anti sentido que anulen el producto del gen mutado, dejando intacto el producto del gen normal (se convertirían los tipos graves en formas leves, con menos colágeno pero normal).

Los nuevos conocimientos acerca de la fisiopatología de OI, obtenidos mediante la identificación del defecto genético subyacente, permitirán en un futuro disponer de más opciones terapéuticas para estos niños.

COMPLICACIONES

La American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) define a la osteonecrosis de los maxilares como un área de hueso expuesto, que persiste durante

más de 8 semanas, en un paciente tratado con bifosfonatos, en ausencia de radiación previa y/o metástasis en la mandíbula.

La prevalencia de la osteonecrosis por administración de BF es del 60% en el maxilar inferior, del 30% en el maxilar superior y del 10% en ambos maxilares. Su aparición en la mandíbula puede ocurrir a partir de los 4 meses desde el inicio del tratamiento y puede alcanzar al 10% de los pacientes tratados al cabo de 36 meses. El riesgo de recurrencia de osteonecrosis es acumulativo y alcanza el 21% a los tres a años de tratamiento con BF por vía EV. Su prevalencia en pacientes oncológicos es de 10% al 12%²¹.

DEFINICIÓN OPERATIVA DE ONM RELACIONADA CON BIFOSFONATOS

Para diferenciar la ONM relacionada con bifosfonatos, de otras patologías que cursan con exposiciones óseas se deben cumplir las siguientes condiciones:

1. Toma actual o tratamiento previo con bifosfonatos
2. Hueso necrótico, expuesto en la región maxilofacial que persiste durante más de 8 semanas.
3. No antecedente de radiación mandibular

La incidencia acumulada para pacientes oncológicos a tratamiento con bifosfonatos intravenosos se estima en un 0.8-12% y, en el caso de los bifosfonatos por vía oral, apenas hay datos, pero se estima una incidencia del 0.01-0.04% que se ve incrementada de un 0.09% hasta un 0.34% después de una extracción dentaria.

Puesto que el riesgo de ONM está relacionado con la dosis acumulada, la incidencia puede ser mayor en un futuro al aumentar la población con osteoporosis y con exposiciones prolongadas al bifosfonato²².

PRONÓSTICO

La osteogénesis imperfecta tiene un pronóstico muy variable, dependiendo del grado en que cada individuo esté afectado. La enfermedad en sí no es letal. Sin embargo, las personas afectadas por las formas más graves pueden tener importantes problemas colaterales. Mientras que los afectados por tipos más leves (I y IV según la

clasificación de Sillence), en general no tienen más complicaciones que las que impongan sus fracturas y deformaciones óseas, así como las intervenciones quirúrgicas que sean necesarias para tratarlas, la OI del tipo II (siempre según Sillence) suele revestir mucha gravedad y puede llegar a ser letal, debido a las hemorragias que causan las fracturas múltiples en el recién nacido.

El tipo III de Sillence tiene un pronóstico variable. En los casos en que la deformación ósea es grave y el volumen torácico es escaso, se pueden presentar problemas de ventilación, que en algunos casos pueden dar lugar a neumonías. En todos los tipos se pueden presentar también problemas cardiovasculares. A pesar de la deformación ósea y la frecuencia de fracturas, la longevidad de una persona afectada por OI es igual a la de cualquier otra. Sus cualidades intelectuales no están mermadas de ninguna forma por la enfermedad y pueden llevar una vida normal, dentro de las limitaciones que imponga el grado de movilidad de cada uno.

EL SALVADOR

Actualmente existe equipo para evaluar densitometría ósea en el Hospital Nacional de la Mujer “Dra. María Isabel Rodríguez”, de lunes a viernes, en horario de 7:00 am a 1:00 pm; cuya respuesta se brinda el mismo día.

APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS

El siguiente trabajo de investigación permitió conocer a la población con diagnóstico de osteogénesis imperfecta, ya que, al ser una enfermedad poco frecuente, se cuenta con poca información.

Se espera generar conocimiento sobre la enfermedad y las características de los pacientes.

DISEÑO Y MÉTODOS

TIPO DE DISEÑO

- **Retrospectivo**
- **Descriptivo**
- **Transversal**

POBLACIÓN DE ESTUDIO

- **Población diana:** pacientes con diagnóstico de osteogénesis imperfecta.
- **Población de estudio:** pacientes con diagnóstico de osteogénesis imperfecta que reciben tratamiento con bifosfonatos, desde 2016 a 2020.
- **Universo:** 93 pacientes.
- **Muestra:** 93 pacientes (a conveniencia de los investigadores) con diagnóstico de OI (CIE 10 Q87.0) a nivel nacional donde se incluyen consultas de primera vez y subsecuentes, según datos proporcionados por el sistema de morbimortalidad en línea (SIMMOW).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Inclusión
Pacientes con diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta, confirmado por clínica y/o radiología.
Historia de fractura no traumática o traumatismo leve.
Que reciben una terapia médica de BF.
Controles en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.
Consultas de primera vez y subsecuentes.

Exclusión
Tratamientos que pudieran afectar la interpretación de los resultados.
Otras enfermedades que fueran susceptibles de ser tratada con bifosfonatos.
Pacientes a los que no se les puede realizar un seguimiento de control.
Pacientes cuya historia clínica presente falta de registros fundamentales para el diagnóstico, tratamiento o seguimiento del caso.

RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE DATOS

Para la investigación se elaboró una encuesta, compuesta por dos apartados que incluía: ficha de datos generales del paciente, diagnóstico y tratamiento.

Posteriormente la encuesta se digitalizó en la plataforma en línea de Google Forms, para facilitar la realización, almacenamiento y procesamiento de datos.

Una vez aprobado el protocolo de investigación por el CEIC y con previa autorización del jefe del departamento de Epidemiología del HNNBB, se aplicó el instrumento de investigación a los 93 expedientes de los pacientes, dicha recolección de datos se realizó en un período de dos semanas, revisando 7 expedientes por día, aproximadamente.

Una vez empleado el instrumento, se procedió a descargar los datos en la plataforma Google Forms, y exportarlos a Microsoft Excel 365, donde se procesaron los datos en una matriz que permitió el ordenamiento y análisis de estos. Se presentaron en el actual informe para el cual se hizo uso del programa de Microsoft Word 365 y, además, se realizó una presentación en el programa Microsoft PowerPoint 365 para mostrar los resultados obtenidos.

ANÁLISIS DE DATOS

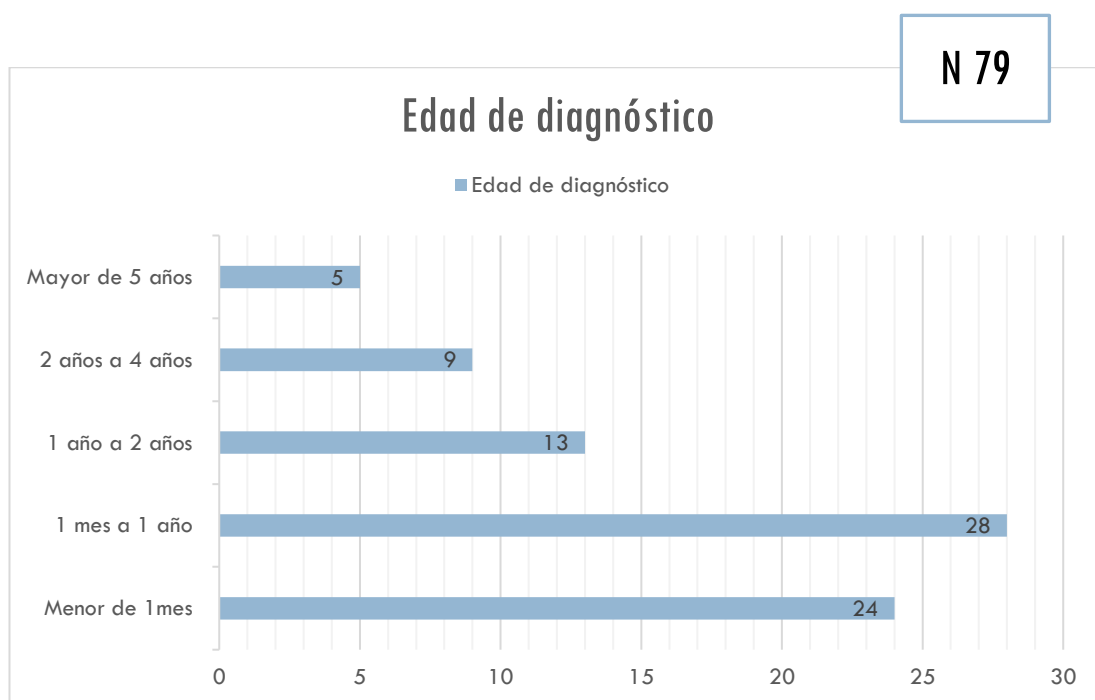
Luego de obtener los datos de las fuentes de información, se integraron a una base de datos en el programa PSPP (software de estadística de versión gratuita). La base de datos se elaboró tomando en cuenta las variables del estudio, siendo éstas; características sociodemográficas de los pacientes, tipo de osteogénesis imperfecta más común, uso de bifosfonatos y número de fracturas.

Se realizó procesamiento estadístico elemental, calculando frecuencias de respuesta y porcentajes que representan estas. Posteriormente se realizó un análisis mediante el uso de frecuencias relativas y absolutas y medidas de tendencia central.

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Objetivo N°1: Identificar las características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta.

Gráfica N°1: Edad de diagnóstico de los pacientes con OI

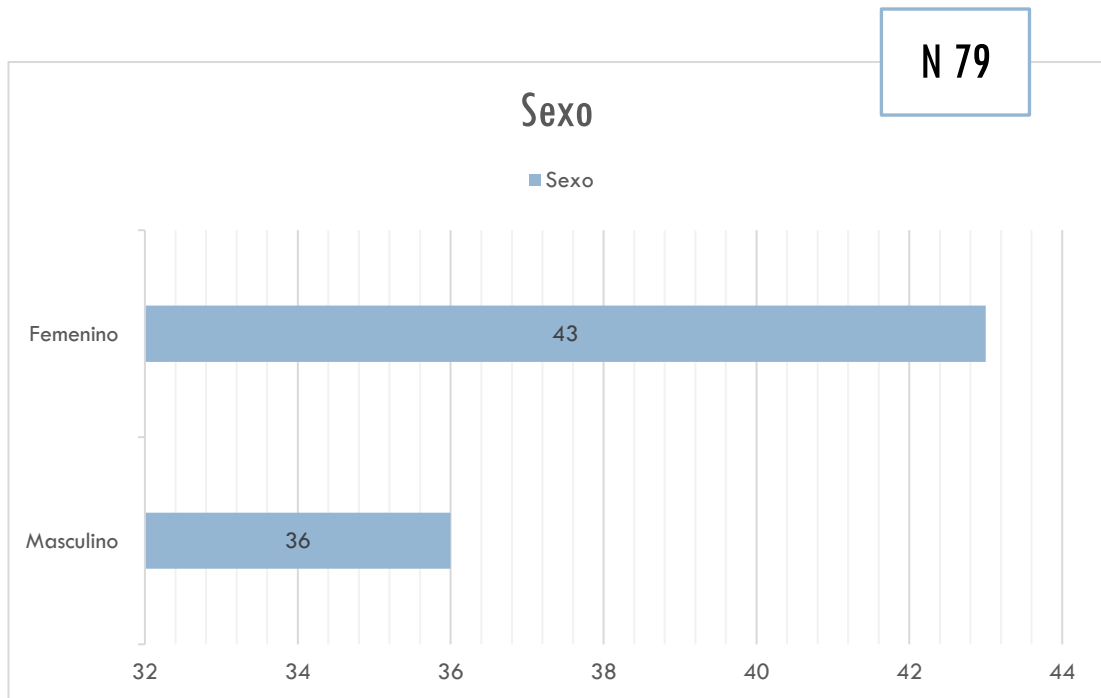


Fuente: elaboración propia, a partir de datos de estudio “cambios óseos en pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta, en tratamiento con bifosfonatos, en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom”

De los pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta, el grupo más frecuente fue el de 1 mes a 1 año, seguido del grupo de pacientes menores de un mes y, en tercer lugar, pacientes de uno a dos años.

La edad media fue de 13 meses y la moda fue de 1 mes.

Gráfica N°2: Sexo de los pacientes con diagnóstico de OI

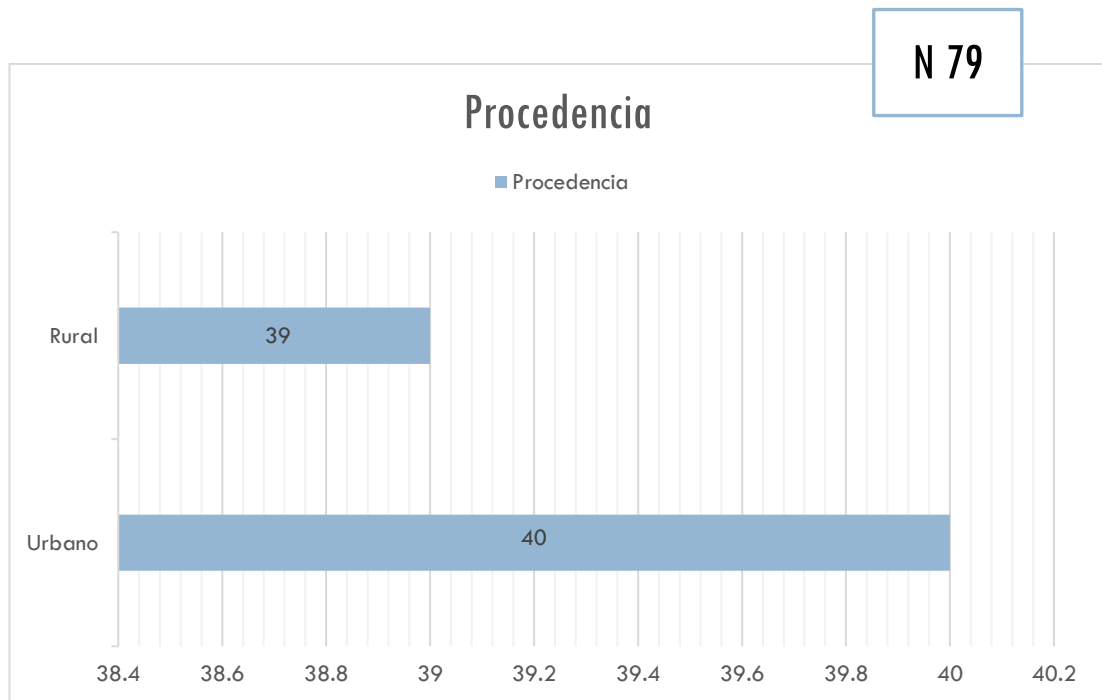


Fuente: elaboración propia, a partir de datos de estudio “cambios óseos en pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta, en tratamiento con bifosfonatos, en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom”

De los 79 pacientes con osteogénesis imperfecta, 36 (46%) pacientes pertenecen al sexo masculino y 43 (54%) pacientes pertenecen al sexo femenino.

Razón por sexos, femenino: masculino fue 1.2:1. Predominando el sexo femenino.

Gráfica N°3: Procedencia de los pacientes con diagnóstico de Osteogénesis imperfecta

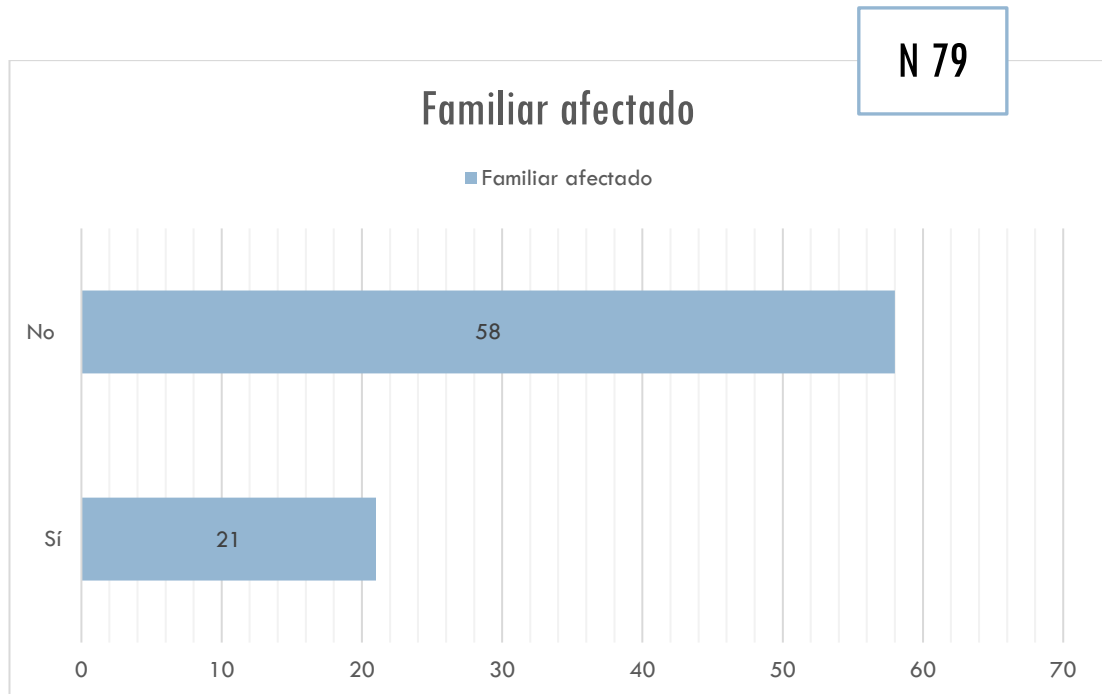


Fuente: elaboración propia, a partir de datos de estudio "cambios óseos en pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta, en tratamiento con bifosfonatos, en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom"

En la presente gráfica se muestra la procedencia de los 79 pacientes con diagnóstico de osteogénesis imperfecta, de los cuales 40 pacientes (51%) pertenecen al área urbana y 39 pacientes (49%) pertenecen al área rural.

Con una razón urbano-rural 1:1 en los 79 casos.

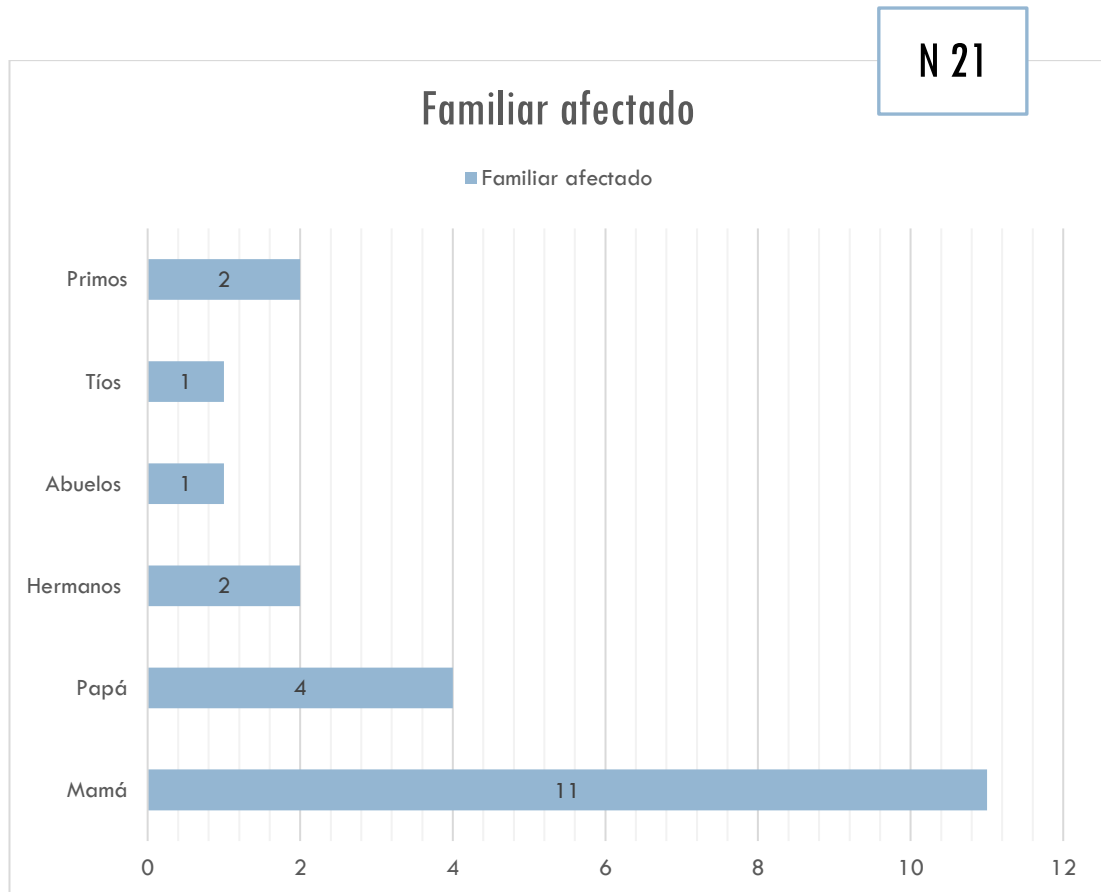
Gráfica N°4.1 Pacientes con diagnóstico de osteogénesis imperfecta, en los cuales hay antecedente familiar de dicha patología.



Fuente: elaboración propia, a partir de datos de estudio "cambios óseos en pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta, en tratamiento con bifosfonatos, en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom"

De los 79 pacientes con diagnóstico de osteogénesis imperfecta, 27% (21 pacientes), tienen antecedentes familiares de la patología de estudio, mientras que el 73% (58 pacientes) no tiene antecedentes familiares.

Gráfica N°4.2 Familiar afectado en pacientes con antecedentes familiares de osteogénesis imperfecta.

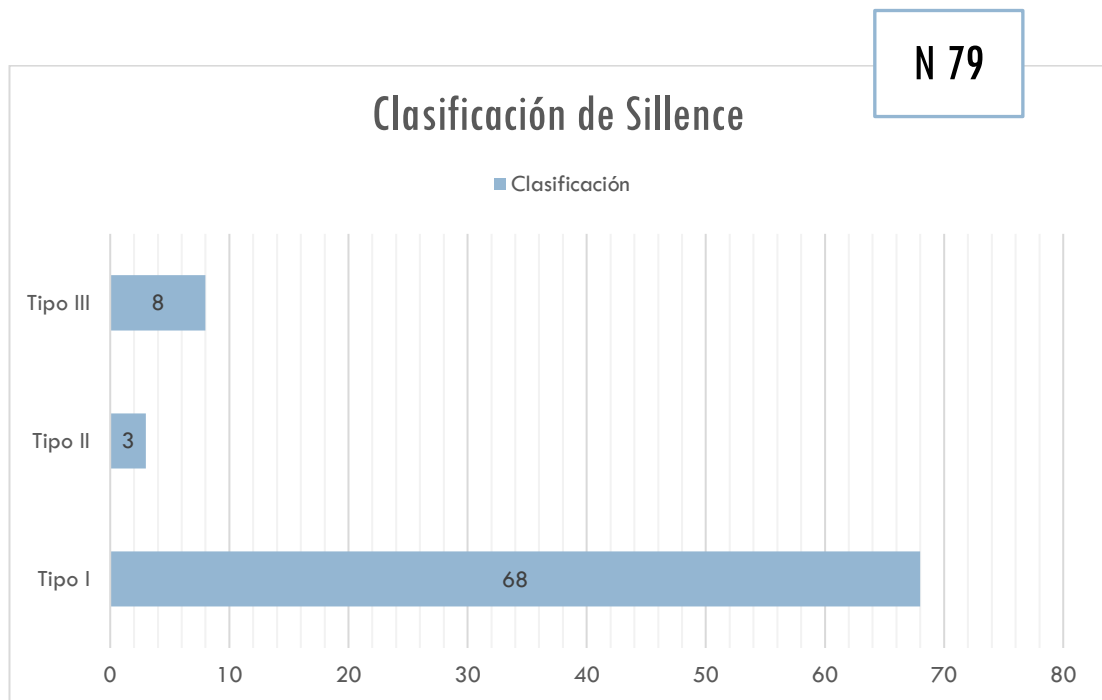


Fuente: elaboración propia, a partir de datos de estudio “cambios óseos en pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta, en tratamiento con bifosfonatos, en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom”

De los 21 pacientes con diagnóstico de osteogénesis imperfecta, que tienen antecedentes familiares, 52% (11 pacientes) es la madre quien tiene el antecedente de la patología, siendo el familiar afectado predominante del estudio. En segundo lugar, 19% (4 pacientes) tienen antecedentes familiares por afectación paterna.

Objetivo N°2 Clasificar a los pacientes con diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta, según la clasificación de Sillence.

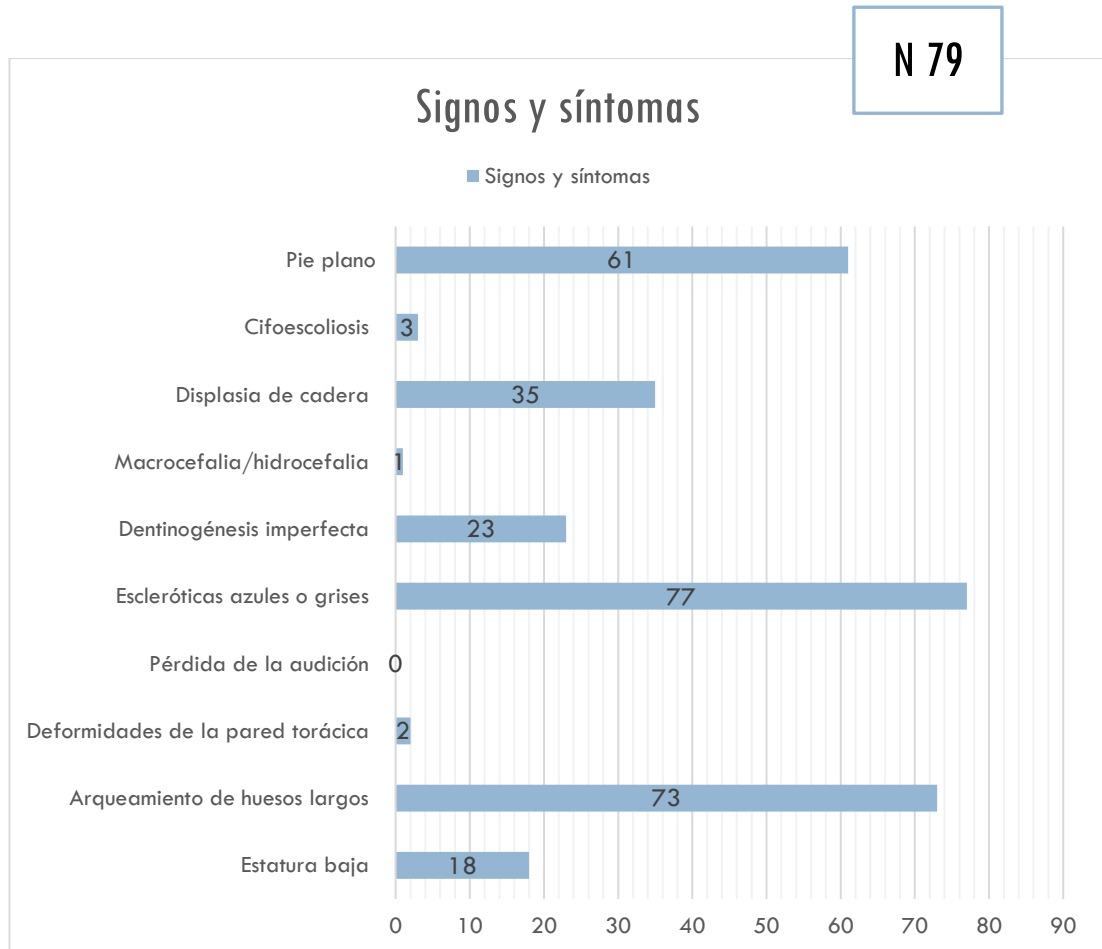
Gráfica N°5 Clasificación de la osteogénesis imperfecta



Fuente: elaboración propia, a partir de datos de estudio "cambios óseos en pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta, en tratamiento con bifosfonatos, en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom"

De los 79 pacientes con diagnóstico de osteogénesis imperfecta, el tipo de osteogénesis predominante es el tipo I, en un 86% de los casos (68 pacientes), seguido de la OI tipo III con 10% (8 pacientes) y OI tipo II con 4% (3 pacientes). El resto de los tipos de OI no se han identificado en los casos evaluados.

Gráfica N°6 Manifestaciones clínicas en pacientes con diagnóstico de osteogénesis imperfecta.

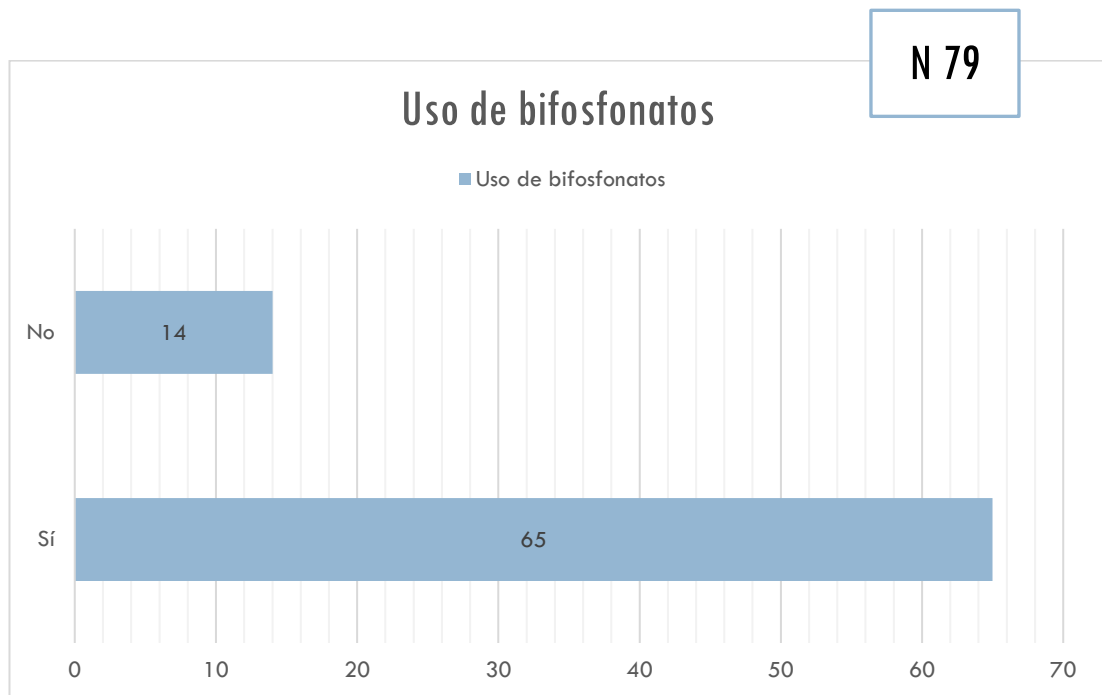


Fuente: elaboración propia, a partir de datos de estudio "cambios óseos en pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta, en tratamiento con bifosfonatos, en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom"

De acuerdo con el estudio realizado, se evidencia que la manifestación clínica más frecuente es la presencia de escleróticas azules o grises en 77 pacientes evaluados, seguido del arqueamiento de huesos largos en 73 pacientes y pie plano (en diferentes grados) en 61 pacientes. A diferencia de otras manifestaciones como la hidrocefalia que se encontró solamente en un caso de estudio.

Objetivo N°3 Detallar los diferentes tipos de tratamiento que reciben los pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta.

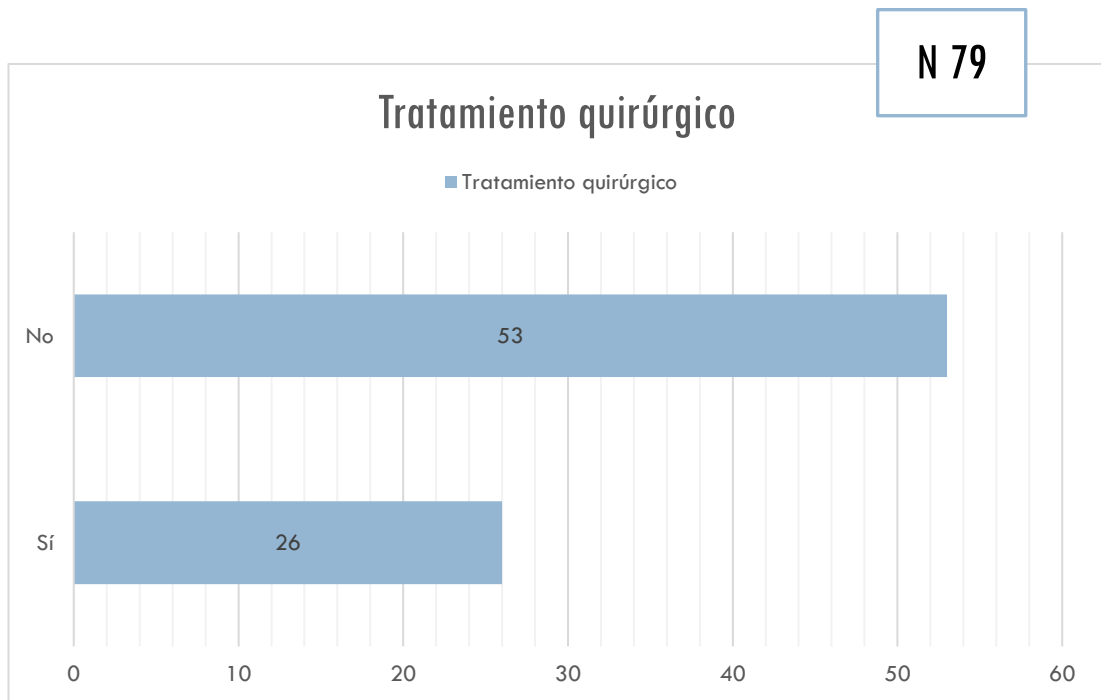
Gráfica N°7 Uso de bifosfonatos como tratamiento médico.



Fuente: elaboración propia, a partir de datos de estudio “cambios óseos en pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta, en tratamiento con bifosfonatos, en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom”

De acuerdo con el estudio realizado, el 82% de pacientes ha recibido tratamiento con bifosfonatos, al menos una vez durante el tiempo de estudio, mientras que el 18% no ha recibido dicho tratamiento.

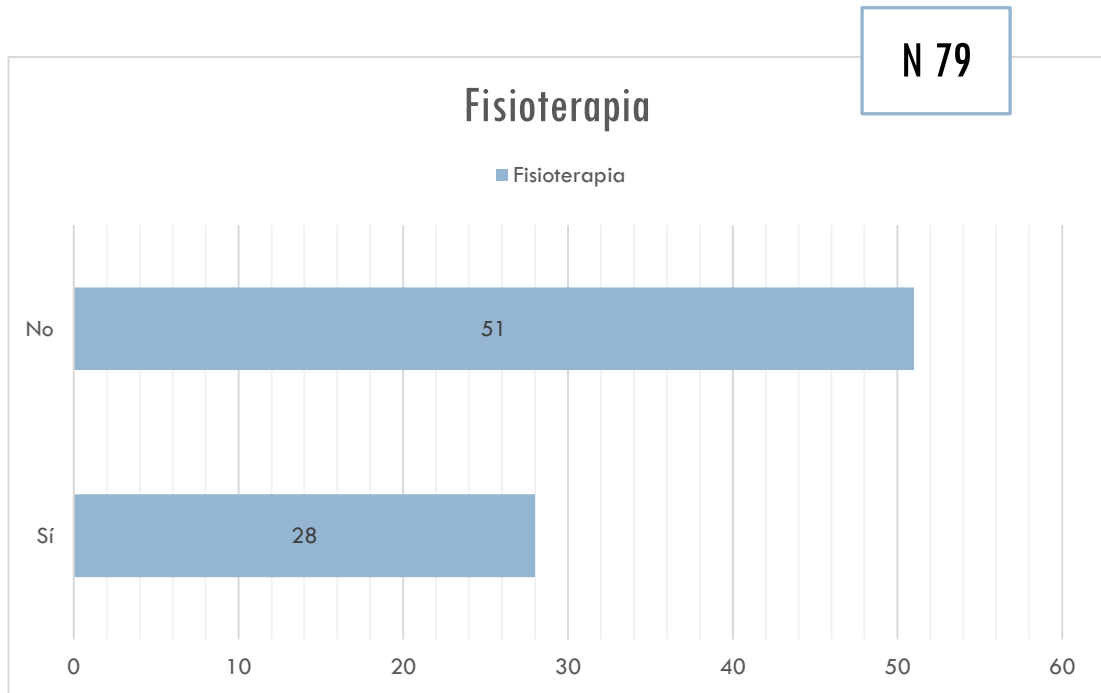
Gráfica N°8 Tratamiento quirúrgico (osteotomía correctiva)



Fuente: elaboración propia, a partir de datos de estudio “cambios óseos en pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta, en tratamiento con bifosfonatos, en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom”

De los 79 pacientes en estudio, se evidencia que el 67% de ellos no ha requerido tratamiento quirúrgico (osteotomía correctiva), sin embargo, el 33% de casos en estudio ha necesitado de dicha intervención.

Gráfica N°9 Tratamiento rehabilitador

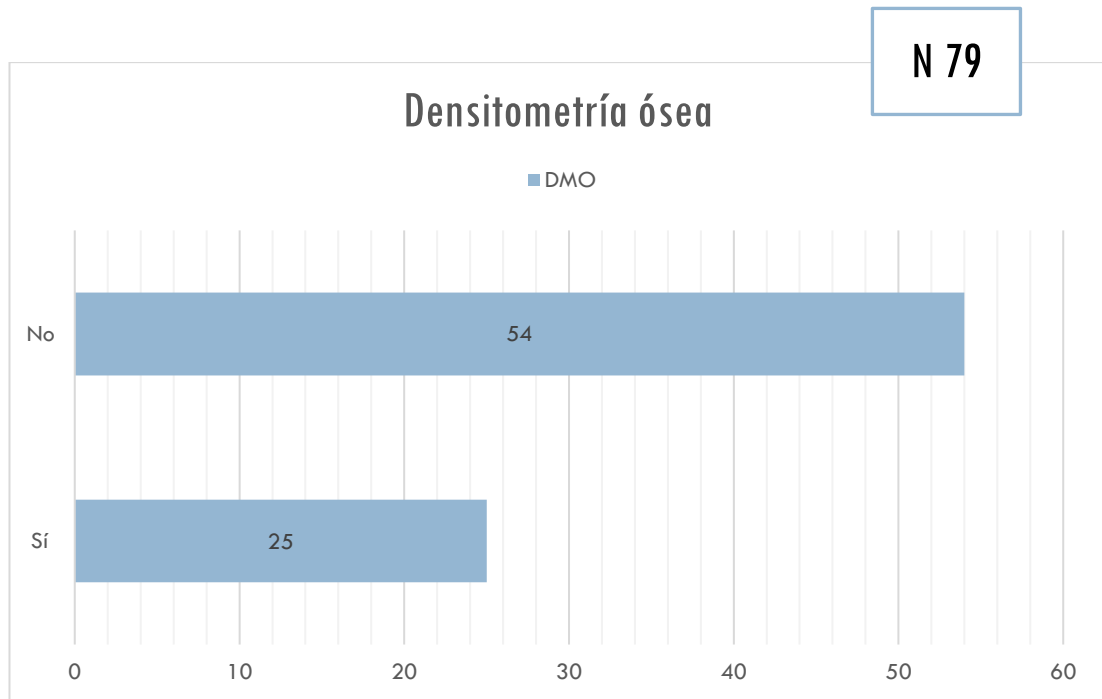


Fuente: elaboración propia, a partir de datos de estudio "cambios óseos en pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta, en tratamiento con bifosfonatos, en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom"

De los 79 pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta, 64% de los casos (51 pacientes) no han ameritado hasta el momento fisioterapia, pero se evidencia que 36% de los pacientes necesitan rehabilitación de algún tipo.

Objetivo N°4 Mencionar los beneficios del tratamiento con bifosfonatos, en pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta.

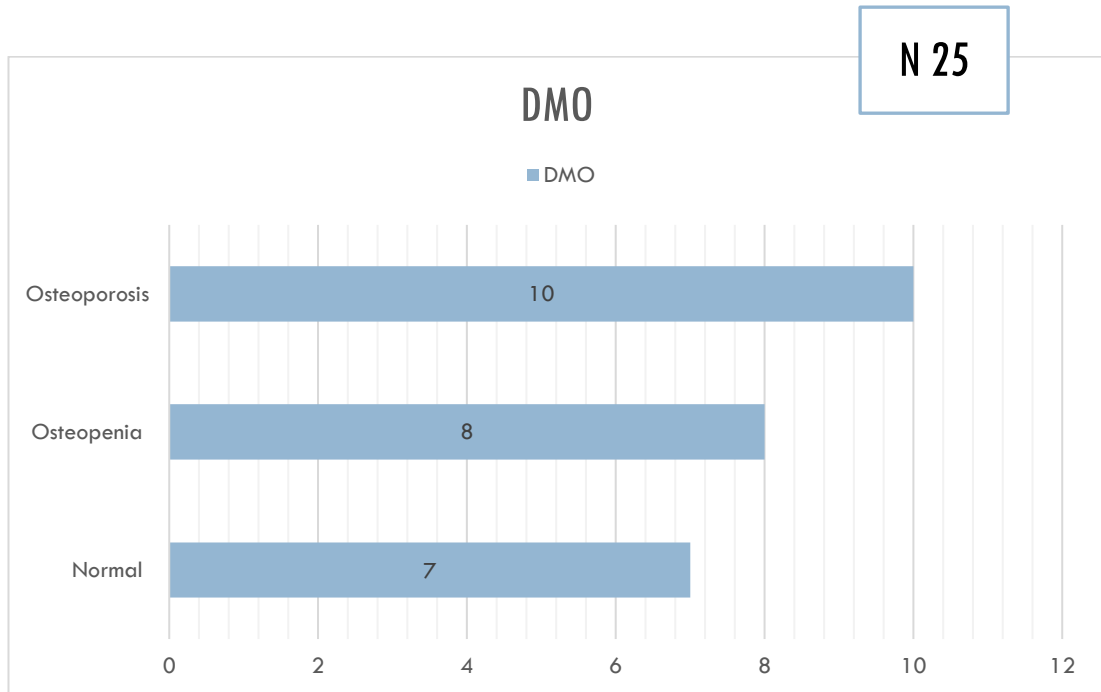
Gráfica N°10.1 Pacientes que cuentan con densitometría ósea



Fuente: elaboración propia, a partir de datos de estudio "cambios óseos en pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta, en tratamiento con bifosfonatos, en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom"

De los 79 pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta, el 32% (25 pacientes) se ha realizado al menos una densitometría ósea durante el tiempo en el que se realizó el estudio. Mientras que 54 pacientes (68%) no cuentan con dicho estudio.

Gráfica N°10.2 Resultados en la densitometría ósea

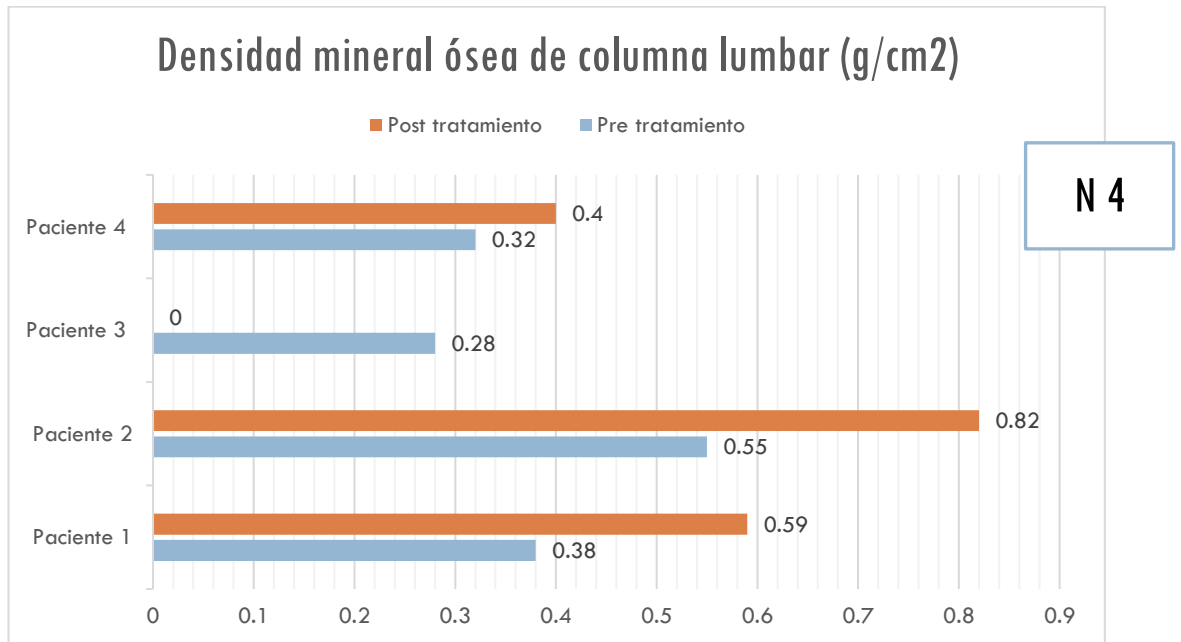


Fuente: elaboración propia, a partir de datos de estudio "cambios óseos en pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta, en tratamiento con bifosfonatos, en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom"

Según los resultados obtenidos, de los 25 pacientes que se han realizado al menos una densitometría ósea, 7 pacientes (28%) obtuvieron resultados normales, 8 pacientes (32%) con osteopenia y 10 pacientes (40%) con osteoporosis.

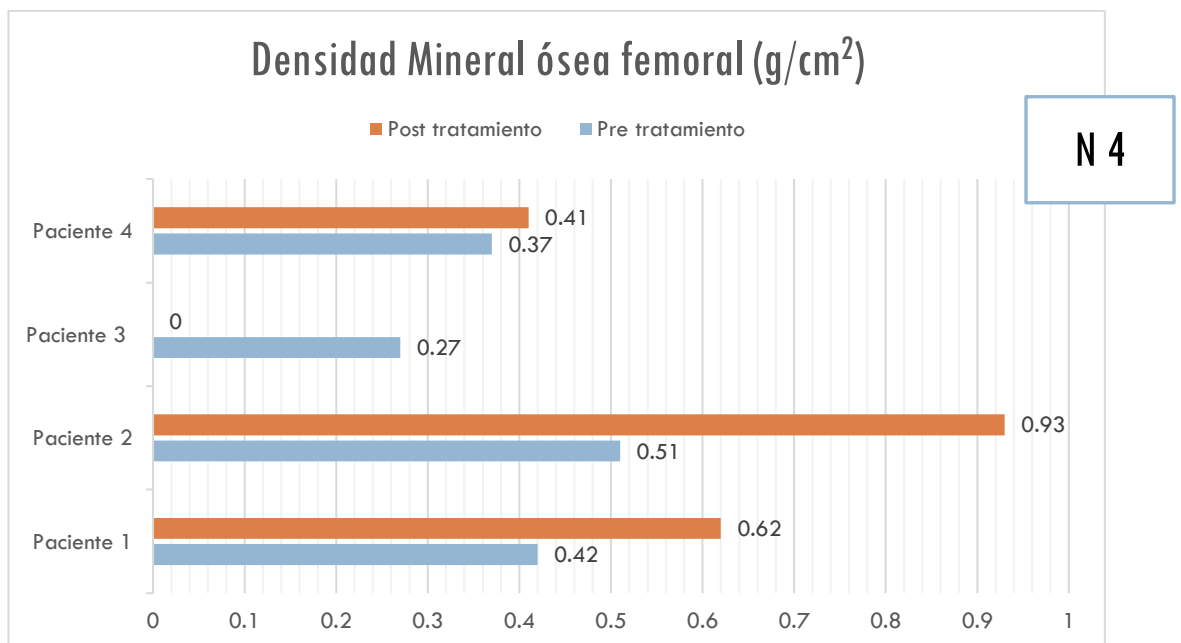
Gráfica N°11 Pacientes con densitometría ósea control, durante el estudio

Figura N°1



Fuente: elaboración propia, a partir de datos de estudio “cambios óseos en pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta, en tratamiento con bifosfonatos, en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom”

Figura N°2



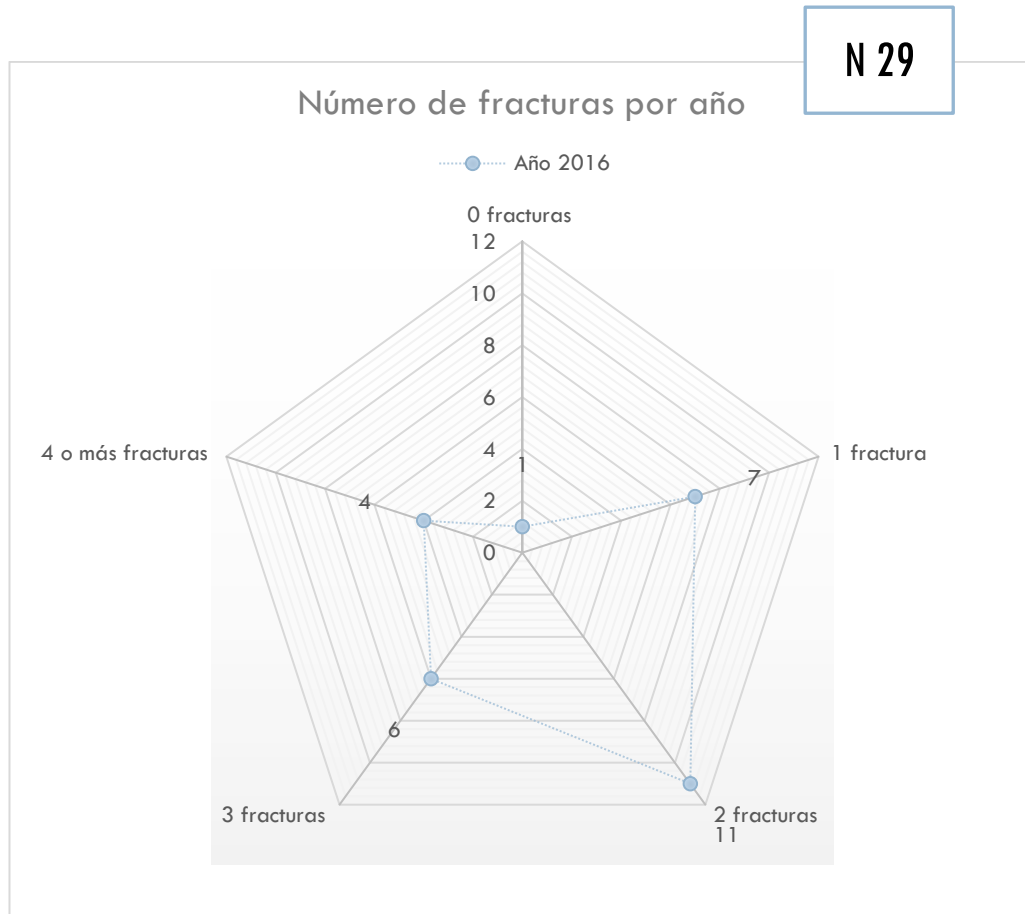
Fuente: elaboración propia, a partir de datos de estudio “cambios óseos en pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta, en tratamiento con bifosfonatos, en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom”

De los 79 pacientes que se tomaron en cuenta para dicho estudio, solamente 4 pacientes cuentan con densitometría ósea control posterior a recibir tratamiento con bifosfonatos.

De los cuatro pacientes que tienen estudio de control, se encontró un valor promedio de densidad mineral ósea previa al inicio del tratamiento a nivel de la columna lumbar de 0,386, siendo clasificados todos ellos en el rango de osteopenia y, a nivel femoral de 0,397, siendo clasificados tres de los pacientes en rango de osteopenia y uno en rango de osteoporosis.

Durante la evaluación posterior al tratamiento, la densidad mineral ósea fue determinada únicamente en tres de los cuatro pacientes, encontrando un valor promedio a nivel de columna lumbar de 0,609 y a nivel femoral de 0,657, siendo clasificados dos de los pacientes en rango de osteopenia y uno en rango de normalidad para ambos parámetros.

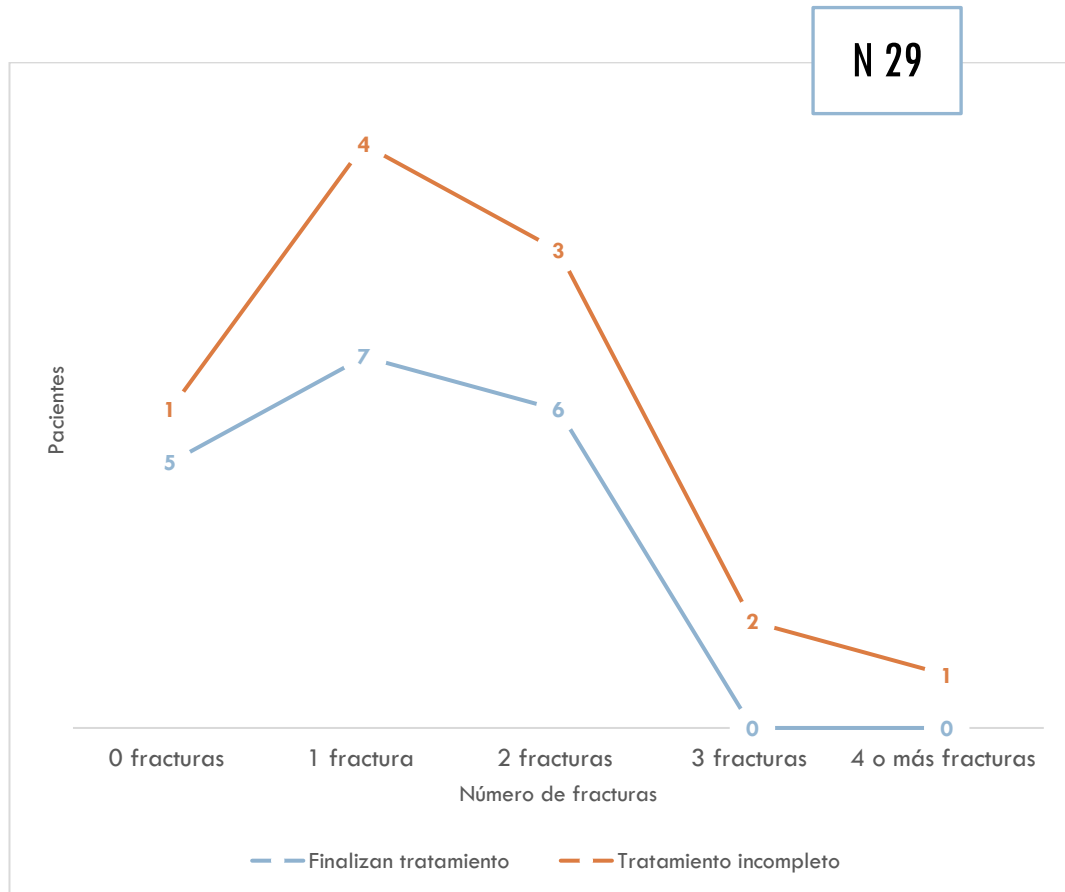
Gráfica N°12 Número de fracturas por año de los pacientes con diagnóstico de Osteogénesis imperfecta



Fuente: elaboración propia, a partir de datos de estudio “cambios óseos en pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta, en tratamiento con bifosfonatos, en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom”

Según los resultados obtenidos, para la siguiente gráfica se toman en cuenta los pacientes que inician tratamiento con bifosfonatos en el año 2016, de los cuales se registra que el 38% (11 pacientes) de los casos presenta un promedio de 2 fracturas/persona/año, seguido del 24.2% (7 pacientes) con un promedio de 1 fractura/persona/año. Además 20.6% (6 pacientes), tienen un promedio de 3 fracturas por persona, en el año 2016; 13.7% (4 pacientes), con un promedio de fracturas por persona por año de 4 o más. Por último, con 3.5% (1 paciente), no se registran fracturas para el año 2016.

Gráfica N°13 Número de fracturas en el año 2020, de los pacientes con diagnóstico de Osteogénesis imperfecta.

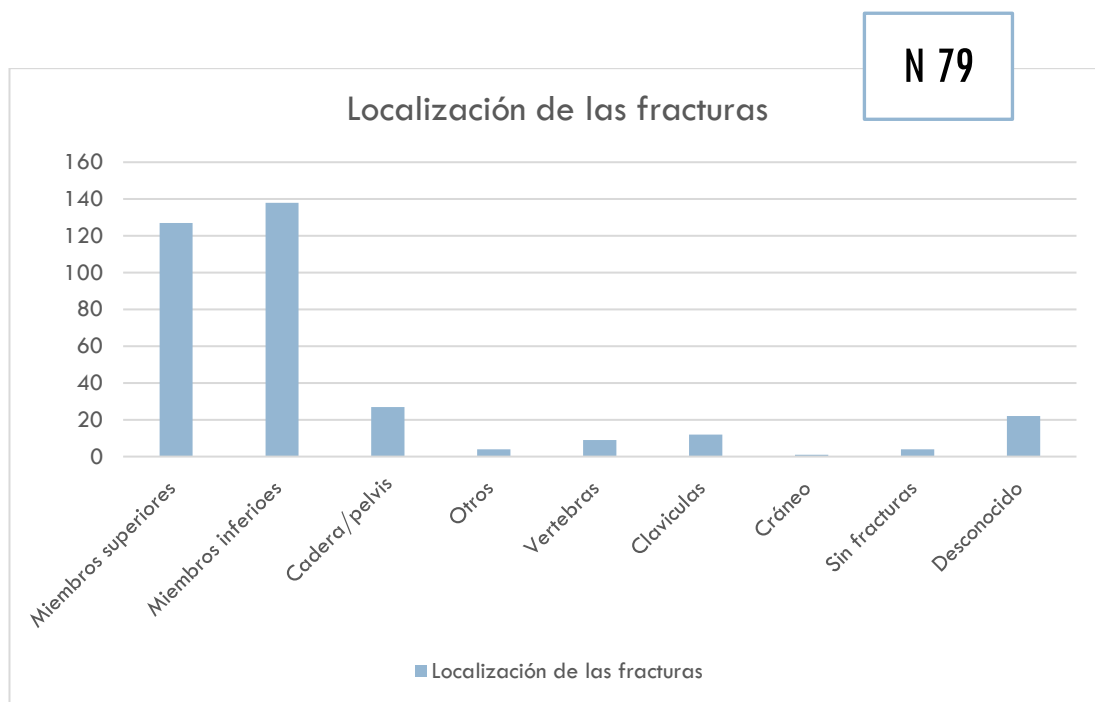


Fuente: elaboración propia, a partir de datos de estudio “cambios óseos en pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta, en tratamiento con bifosfonatos, en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom”

Se registró, que para el año 2020, de los 29 pacientes que iniciaron tratamiento con bifosfonatos, 62% (18 pacientes) finalizan esquema de tratamiento, mientras que 38% (11 pacientes) recibe tratamiento incompleto, esto debido a que 2 de ellos ingresaron a hospitalización por procesos respiratorios, mientras que los 9 restantes perdieron continuidad de controles y se reincorporaron al programa posteriormente.

Sin embargo, se evidencia que en el grupo de pacientes que finalizó tratamiento, se disminuyó el porcentaje de fracturas por persona, por año significativamente, en comparación con el grupo que recibió tratamiento incompleto, que, si bien disminuyó el porcentaje de fracturas, fue menor con respecto al otro grupo.

Gráfica N°14 número de fracturas según su localización



Fuente: elaboración propia, a partir de datos de estudio “cambios óseos en pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta, en tratamiento con bifosfonatos, en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom”

Según los resultados obtenidos, la mayoría de las fracturas se produjeron en los miembros inferiores (fémur, tibia, peroné, calcáneo, metatarsos, rótula y falanges del pie) y superiores, (húmero, el cúbito, el radio, la muñeca, el codo, los metacarpos y las falanges de la mano) presentes en un 36% y 33% de los casos respectivamente. El 28% restante ocurrieron en cadera o pelvis, escápula o huesos menores, vértebras y clavícula, costillas/ esternón, cráneo y localización desconocida. El 1,0% de los pacientes con OI no había padecido fracturas.

DISCUSIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) es un trastorno genético caracterizado, en la mayoría de los casos, por una alteración en la formación de colágeno, lo que le confiere una mayor fragilidad ósea y riesgo de fracturas. El rango de gravedad de la OI es muy variable: desde formas leves con escasas fracturas en las que el diagnóstico puede pasar desapercibido, formas moderadas con múltiples fracturas, deformidades óseas progresivas y talla baja, hasta formas muy graves con fracturas intraútero y muerte en el periodo perinatal. El manejo de la OI debe ser multidisciplinar y adaptado en función del grado de afectación y fragilidad ósea.

La evolución de la enfermedad suele ser invalidante, sobre todo en las formas más severas, con la aparición de fracturas desde la infancia. Los adultos suelen tener osteoporosis por distintos motivos (no alcanzaron una masa ósea adecuada durante la infancia, por períodos de inmovilización tras alguna fractura y/o la vida sedentaria) pero con los niños es distinto, ya que la administración temprana de bifosfonatos puede incurrir en una mayor masa ósea, y, por lo tanto, en un menor número de fracturas.

Se realizó un estudio observacional retrospectivo cuyos sujetos de estudio fueron los pacientes incluidos en el SIMMOW, con el código Q87.0, de la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión (CIE-10), durante el período de 2016 a 2020.

Se incluyeron las siguientes variables, diferenciando según la fuente de información utilizada en el estudio de la que se obtuvieron. A partir de la revisión de expedientes: sexo, fecha de nacimiento, número de expediente asignado en el hospital, fecha de defunción (si la hubiera) y antecedentes familiares. Y a partir de la documentación clínica disponible se obtuvieron las siguientes: estado vital, causa de defunción, tipo de OI (clasificación de Sillence), número de fracturas, localización de las fracturas, tratamiento farmacológico, tratamiento quirúrgico, consanguinidad, color de escleróticas, dentinogénesis imperfecta, estado auditivo, antecedentes familiares de OI, entre otros.

Durante el período 2016-2020, se registraron en SIMMOW un total de 93 personas con alguno de los códigos pertenecientes a la OI. Tras la revisión de la documentación clínica disponible se confirmaron 93 de esos casos, once se descartaron por inasistencia a los controles médicos, tres se consideraron dudosos (tenían síntomas que parecían indicar que padecían la enfermedad pero que no tenían un diagnóstico clínico de OI).

Tan solo se describen dos casos con estudios de tipo genético para determinar el tipo de OI. Sin embargo, debido a las características clínicas, se pudo identificar que el tipo de OI más frecuente en la población infantil a nivel nacional fue tipo I, seguido de OI tipo III. Lo cual respalda los diferentes datos proporcionados por la Asociación de Huesos de Cristal en España, donde los pacientes con este tipo de OI representan el 53,8%, el 50% o entre el 50 y 60%.

Es lógico pensar que, debido a la fragilidad ósea, la localización de las fracturas será en las zonas corporales que estén expuestas a un mayor desgaste mecánico, es decir, que las fracturas ocurrirán con mayor frecuencia en los miembros inferiores (por la locomoción) y en los superiores. Este trabajo respalda esta idea, ya que un 70% de las fracturas se ha producido en alguno de los huesos largos de las extremidades.

Por otro lado, la mayoría de los pacientes (56,5%), tuvieron entre 0 y 10 fracturas durante el período de estudio. Esto puede ser explicado a que hay más personas pertenecientes al tipo I, mucho más leve que el resto de los tipos. También hay un porcentaje relativamente elevado (22,8%) de afectados cuyo número de fracturas ha sido desconocido, y esto se debe, al menos en parte, a que en las historias clínicas no detallaba el número de fracturas exacto que tuvo el paciente o se refería a ellas como “múltiples”.

Respecto al tratamiento farmacológico, el uso de bifosfonato fue documentado en el 82% de los pacientes, lo que concuerda con varios estudios y puede ser debido a diversas causas: incrementa la densidad mineral del hueso y el volumen del cuerpo vertebral, reduce el número de fracturas significativamente, tiene un efecto muy positivo en la locomoción y en la dureza y resistencia del hueso sobre todo en la infancia, tiene un buen resultado en lo que respecta al bienestar general y finalmente

incrementa la talla considerablemente y aumenta levemente el peso. No es el único tratamiento que se utiliza hoy en día debido a que parece que tiene un efecto más atenuado en la población adulta. Para esta, no existe un tratamiento efectivo al 100%, por lo que se suele hacer una mezcla de diversos tratamientos, así como la rehabilitación y la prevención.

El número de fracturas identificadas en el año 2016 previo al inicio del tratamiento en las 29 personas que lo recibieron fue de 63, (2.1 fracturas/persona/año), y posterior al año de tratamiento, en dicho grupo se registran 39 fracturas en total, siendo un promedio de 1.3 fracturas/persona/año, lo que quiere decir que la frecuencia de fracturas en el año previo al tratamiento es 1.6 veces mayor que la frecuencia de fracturas posterior al tratamiento, es decir, la velocidad de fractura disminuyó en un 38% con el tratamiento.

En este trabajo se evidenció que la administración cíclica de bifosfonatos genera un impacto positivo en los pacientes en cuanto a la disminución en la incidencia de fracturas. Demostrando un importante aumento de la mineralización ósea que mejora así su calidad de vida, relacionado con la disminución en la necesidad de intervenciones quirúrgicas y estancias hospitalarias.

Cabe mencionar que solamente 4 pacientes cuentan con una segunda densitometría ósea, realizada aproximadamente 2 años posteriores a la inicial. En la cual es posible evidenciar una mejoría de resultados, posterior a recibir tratamiento con bifosfonatos.

Por lo anterior, los resultados del presente estudio sugieren que el tratamiento con bifosfonatos tiene efectos benéficos en la salud ósea de los niños y adolescentes con osteogénesis imperfecta, dado el aumento en la densidad mineral ósea a nivel lumbar y femoral, con cambios significativos posterior al año de seguimiento.

El dolor óseo asociado a la enfermedad también se redujo de manera importante en los pacientes tratados en este estudio, como probable consecuencia del aumento en la densidad ósea y del engrosamiento cortical, que disminuyen la presencia de microfracturas y fracturas patológicas. En cuanto a la limitación funcional medida con la escala de Bleck no se encontraron en la mayoría de pacientes cambios significativos entre el puntaje al inicio del tratamiento y al final de este, con el inconveniente de que

esta la única escala validada para evaluar la funcionalidad en pacientes con osteogénesis imperfecta, pero presenta parámetros limitados para la estimación de estas características, especialmente en pacientes pediátricos, quienes se encuentran continuamente en crecimiento y desarrollo, además los resultados en cuando a la escala de funcionalidad fueron escasos, solo reportados en el 10% de la población de estudio, por lo que no se incluye en la presentación de resultados.

Los parámetros antropométricos propuestos a evaluar al inicio del estudio presentaron una gran limitación en la obtención de datos confiables y objetivos, lo que hizo difícil la medición precisa de la talla y el peso, puesto que dicho dato se encontraba de manera irregular en las consultas médicas.

En este estudio ningún paciente presentó efectos adversos severos o moderados tras el tratamiento con bifosfonatos, y aquellos que los presentaron los manifestaron durante las 48 horas siguientes a la infusión, caracterizados principalmente por dolor óseo o fiebre de fácil resolución, especialmente en las primeras dos aplicaciones del medicamento, sin observarse alteración en la función renal o en los electrolitos, de acuerdo con lo descrito en la literatura.

Respecto a las limitaciones del estudio, cabe destacar la falta de información en algunas variables del estudio en la documentación clínica disponible. En muchas ocasiones no se disponía de la información necesaria en un paciente para rellenar todas las variables, o se daba una información inexacta. Como es el caso de la escolaridad adecuada, no se contó con datos suficientes para tomarlos en cuenta dentro del estudio.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los datos obtenidos de la investigación realizada, se puede concluir:

En el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, en cuanto a los pacientes con diagnóstico de osteogénesis imperfecta, hubo una leve predisposición en cuanto al sexo del paciente, siendo la razón, femenino: masculino de 1.2:1. Con una edad media de 13 meses al momento de realizar el diagnóstico. Además, el 26% de la población tienen antecedentes familiares de la enfermedad, siendo la relación de consanguinidad más frecuente con la madre.

Dicho estudio ha permitido establecer la situación real de la OI en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, y, por ende, a nivel nacional, de la que hasta ahora sólo se disponían de datos estimados pese a la posible falta de identificación de casos leves ya que pueden ser confundidos con fracturas fortuitas o simplemente no haber sufrido fractura alguna.

De acuerdo con la clasificación de Sillence, el tipo de osteogénesis más común en los pacientes de estudio es la OI tipo I, lo que concuerda con la literatura existente de la patología.

La mayoría de los pacientes ha recibido al menos en una ocasión, tratamiento con bifosfonatos; dicha terapia ofrece una forma efectiva de alterar favorablemente el curso natural de la enfermedad, independientemente de la severidad de la presentación clínica, planteando un mayor beneficio en cuanto a los parámetros evaluados de densidad mineral ósea, fracturas patológicas, dolor y limitación funcional en las formas de osteogénesis imperfecta con menor severidad desde el inicio; cabe indicar que no se ha determinado el régimen de dosificación óptimo y la duración del tratamiento.

Esto permite seguir trabajando de cara a mejorar la calidad de vida de los afectados por la OI en el HNNBB a través de una mejor planificación en las acciones sanitarias que den como fruto un mejor y más rápido diagnóstico de la enfermedad, una mayor prevención para las fracturas, un tratamiento más adecuado según el paciente y un

seguimiento más especializado y personalizado para cubrir las necesidades particulares del afectado.

En definitiva, este estudio abre las puertas a una mejor comprensión de la realidad de los afectados por la OI e iniciando una línea de trabajo que repercutirá en el bienestar tanto de los afectados como de sus familiares.

RECOMENDACIONES

Por los resultados anteriormente descritos, se hacen las siguientes recomendaciones:

Solicitar apoyo institucional para llevar a cabo pruebas genéticas, en los pacientes con diagnóstico de osteogénesis imperfecta, con el objetivo de completar los estudios diagnósticos.

Realizar una gestión interna para solicitar la compra de medicamentos utilizados en estos casos, ya que los bifosfonatos no forman parte del listado de medicamentos con los que cuenta el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

Es necesario que exista un equipo multidisciplinario exclusivo para pacientes con diagnóstico de Osteogénesis imperfecta, en los que se incluya personal que brinden atención psicológica o psiquiátrica.

El apoyo para los pacientes con OI y las familias se puede brindar mediante la administración de información, el contacto con otros pacientes y sus familias y las referencias para asesoramiento formal o informal.

LIMITACIONES Y POSIBLES SEGOS DEL ESTUDIO

Toda la información que se utilizó fue extraída de los expedientes clínicos de los pacientes del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

Posibles sesgos o limitaciones:

- Muestra insuficiente que limite el estudio o que proporcione datos distorsionados que afecten la investigación.
- Inaccesibilidad de algunos expedientes clínicos por diferentes factores de riesgo como, por ejemplo: pérdida de expedientes clínicos.
- Expedientes clínicos con información clínica no disponible o incompleta para constatar la inclusión dentro del estudio a través de los criterios descritos en el presente documento.
- Dificultades para desarrollar y avanzar en dicho trabajo de investigación debido a disponibilidad de expedientes clínicos para su análisis.
- Pandemia por COVID 19

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La presente investigación se realizó de acuerdo con la reglamentación ética vigente (Declaración de Helsinki, resolución 8430 de 1993). Según el artículo 11 de la resolución por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas de la investigación en salud, se considera este estudio una investigación sin riesgo.

Esta investigación no requiere consentimiento informado por parte de los pacientes, sin embargo, se mantuvo el principio de confidencialidad de la información recolectada, se protegió en todo momento la privacidad de los pacientes, sin identificación de estos en ninguno de los resultados o en el análisis de este trabajo, además dicho protocolo de investigación fue presentado a consideración del comité de ética de investigación institucional para su aprobación.

Dicha información no será utilizada para propósitos que no sean afines a la investigación propuesta.

Se asignará un código alfanumérico, número correlativo, iniciando con el número uno, a cada expediente clínico, con el objetivo de clasificar los datos obtenidos (ejemplo: OI 1).

REFERENCIAS

1. Smith, Jones K. Recognizable Patterns Of Human Malformation W.B. 6th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
2. Montoya AC. Osteogénesis imperfecta. Rev. Med Costa Rica Centroam. 2007; 64 (580): 161-5.
3. Shapiro JR. Osteogénesis imperfecta: questions and answers. Curr Opin Pediatr. 2009; 21: 709-16.
4. Byers P, et al. Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfect (OI) Genet Med 2006: 8(6); 383-88.
5. Sanjuro Sampedro, Miguel. Características Genéticas de la Osteogénesis Imperfecta.
6. Asociación Nacional Huesos de Cristal (AHUCE). Madrid, España. Disponible en: <http://www.ahuce.org/>
7. Gorlin Robert J, Cohen M, Hennekam R. C.M. Syndromes Of The Head And The Neck. 4th Edition. New York: Oxford University Press; 2001.
8. SIMMOW. Disponible en <https://simmow.salud.gob.sv/inddiag.php>
9. Kligman, Robert M; Stanton, Bonita F; St. Geme, Joseph W; Schor, Nina F. Tratado de Pediatría de Nelson. Cap. 701 Osteogénesis Imperfecta. Pág. 3517. 20 edición.
10. Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Semler O. Osteogenesis imperfecta: pathophysiology and treatment. Wien Med Wochenschr. 2015; 165: 278-84.
11. Anissipour AK, Hammerberg KW, Caudill A, Kostiuk T, Tarima S, Zhao HS, Krzak JJ, Smith PA. Behavior of scoliosis during growth in children with osteogenesis imperfecta. The Journal of bone and joint surgery. Am Ed. 2014; 96: 237-43.
12. Costa FW, Chaves FN, Nogueira AS, Rodrigues Carvalho FS, Pereira KM, Kurita LM, Rodrigues RR, Fonteles CS. Clinical aspects, imaging features, and considerations on bisphosphonate-related osteonecrosis risk in a pediatric patient with osteogenesis imperfecta. Case Rep Dent. 2014; 2014: 384292.
13. Herreros MB1, Franco R1, Ascurra M2. Las Osteogénesis Imperfectas. Revisión de tema. Vol 35. N·1, 2008.
14. Jiménez M, Jiménez P, Lozano M, Moro M. Diagnostico Ecográfico de las Displasias Esqueléticas. Prog Diag Prenat.1998;10(10):555-64.

15. Carmona de Uzategui M, Chacin B, Ramírez L et al. Osteogénesis imperfecta tipo II: estudio de dos casos. Rev Obstet Ginecol Venez. 2010; 70(2): 116-121.
16. Guaglione Cabrera, Antonio; Sánchez Durán, Miguel Ángel; Martínez Asención, José Pedro. Osteogénesis imperfecta tipo II: Reporte de un caso con una supervivencia mayor a cuatro meses. Centro Médico Nacional General «Manuel Ávila Camacho», Hospital de Ortopedia y Traumatología. Instituto Mexicano del Seguro Social. Puebla, Puebla. Rev Mex Ortop Ped 2013; 15(2); 111-117.
17. Muñoz Torres, M; De la Higuera, M; Fernández García, D; Alonso, G y Reyes, R. Densitometría ósea: indicaciones e interpretación. Unidad de Metabolismo Óseo. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Granada. España. Artículo 104.327
18. Garcés Constaín, Camilo; Beltrán Zúñiga, Emilce; Acosta Aragón, María Amparo. *Osteogenesis imperfecta and biphosphonate therapy in children* Revista Colombiana Salud Libre. 2014; 9 (2): 100-106
19. Gutiérrez Díez, MP; Molina Gutiérrez, MA; Prieto Tato, L; Parra García, JI; Bueno Sánchez, AM. Osteogénesis Imperfecta: Nuevas Perspectivas. *Unidad Osteogénesis Imperfecta*. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. Revista Española Endocrinología Pediátrica 2013; 4 (Suppl). 10.3266/pre2013. Mar.160
20. Sosa Henríquez M, Groba Marco M, Díaz González JM. El ácido zoledrónico en el tratamiento de la osteoporosis. Universidad de La Palmas de Gran Canaria -Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Hospital Universitario Insular- Servicio de Medicina Interna. Rev Osteoporos Metab Miner 2010; 2 (Supl 4): S21-S30
21. Restrepo, César Augusto; Manjarrés, Gilberto. Controversia en relación con el uso de bifosfonatos en pacientes con enfermedad renal. Acta médica colombiana. Vol 34 n-4 2009
22. Sartoria, P.; Rajcovich, G.; Taborda, N.; Saleme Dazaa, MC.; Nally, C. Osteonecrosis del maxilar inferior por bifosfonatos. Presentación de caso. REVISTA ARGENTINA DE RADIOLOGÍA. Rev Argent Radiol. 2015;79(1):40

23. Casal Llorente, Carmen; Someso Orosa, Elvira; Rey Rodríguez, Edmundo; Álvarez Crucio, Ana María; Fariña Rodríguez, Joaquín. Osteonecrosis mandibular: Un problema importante poco conocido de la terapia con bifosfonatos. Cad Aten Primaria Año 2011 Volume 18 Pág. 20-23.

ANEXO N°1

Tabla 1. Cuadro comparativo de los tipos de Osteogénesis Imperfecta

TIPO	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES	HERENCIA	PRONÓSTICO	* RR
I	Fragilidad ósea leve a moderada Escleróticas azules. Hipoacusia (50%) Macrocefalia. Fracturas disminuyen después de la pubertad	AD (90% penetrancia)	Bueno, en general	50%
I A	Dientes normales			
I B	Dientes opalescentes			
II	Fragilidad ósea muy severa. Escleróticas azules, micromelia Cráneo pobremente osificado	AD (muy común) AR (dudosa)		6% en general
II A	Huesos largos, cortos y arrugados, tibia en acordeón, costillas en rosario (la más común)	Mayoría AD	Letal- 90% a las 4 sem	
II B	Huesos largos, cortos y arrugados No costillas en rosario	AD (+) y AR (-)	Letal, en general puede haber sobrevida	
II C	Huesos largos, finos y fracturados, costillas largas y finas, en rosario (muy rara)	AD y AR	Letal	
III	Fragilidad ósea moderada a grave Deformidad de miembros Escleróticas azules en la infancia	AD (común) AR (infrecuente)	Deformidad ósea progresiva cifoescoliosis, complicaciones cardiopulmonares serian de novo	25% los casos AD
IV	Fragilidad ósea intermedia entre OI Tipo I y tipo III Escleróticas normales	AD	Bueno, en general	50%
IV A	Dientes normales			
IV B	Dientes opalescentes			
V	Tendencia moderada a fracturas de huesos largos. Escleróticas normales	AD	Bueno, en general	50%
VI	Fracturas en los dos primeros años de vida. Escleróticas normales o azul claro. Fractura de vértebras	No se conoce aún	Bueno, en general	¿?

***RR- Riesgo de Recurrencia.**

Fuente: *Pediatr (Asunción)*. Vol 35, N°1; 2008

Tabla 2. Categorías diagnósticas de la Organización Mundial de la Salud

Normal	T-score $\geq -1,0$ DE
Osteopenia	$-2,5 < \text{T-score} < -1,0$ DE
Osteoporosis	T-score $\leq -2,5$ DE

Osteoporosis establecida: igual que la anterior más 1 o más fracturas por fragilidad.

DE: desviación estándar.

Fuente: Densitometría ósea: indicaciones e interpretación. Granada, España.

Tabla 3 Indicaciones de densitometría ósea

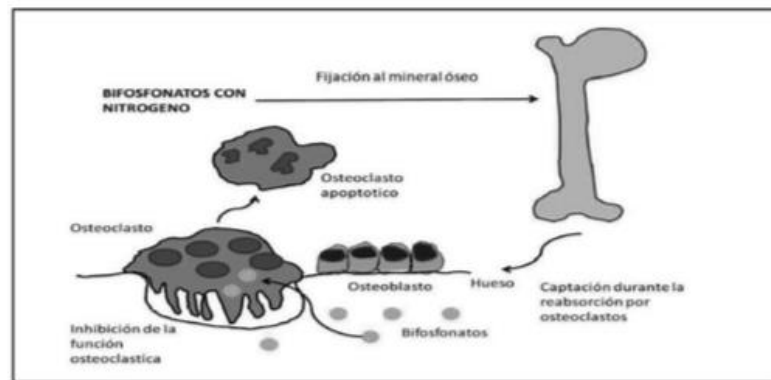
Mujeres ≥ 65 años
Mujeres posmenopáusicas < 5 años:
Uno o más factores de riesgo
Historia personal de fractura
Si los resultados pueden influir intervenciones terapéuticas

Adaptada de ISCD 2003, AACE 2003, NOF 2003 y USPTFS 2002.

Fuente: densitometría ósea: indicaciones e interpretación. Granada, España.

ANEXO N°2

Figura 1. Mecanismo de acción de los bifosfonatos con nitrógeno



Fuente: Controversia en relación con el uso de bifosfonatos en pacientes con enfermedad renal. Acta médica colombiana. Vol 34 N.4 2009¹.

¹ Restrepo, César Augusto; Manjarrés, Gilberto. Controversia en relación con el uso de bifosfonatos en pacientes con enfermedad renal. Acta médica colombiana. Vol 34 n-4 2009

ANEXO N° 3 PRESUPUESTO

Tipo	Categoría	Recurso	Descripción	Monto
<i>Recursos disponibles</i>	Infraestructura	Equipo	Computadora portátil	\$500
		Impresora		\$70
<i>Recursos necesarios</i>	Gastos de trabajo de campo	Fotocopias	Número de fotocopias de las encuestas	\$30.00
		Alimentación		\$80.00
	Materiales	Papel bond	Hojas para la impresión de borradores	\$30.00
<i>Recursos humanos</i>	Asesor teórico y metodológico	Asesorías	Revisión del documento	\$360
<i>Total</i>				\$760.00

ANEXO N° 4 CRONOGRAMA

<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> Tiempo Actividad </div>	2019			2020			Ene– Abr 2021			May – Sep 2021			Oct – Dic 2021			2022-2023		
Planteamiento de Problema	■	■	■															
Revisión Bibliográfica	■	■	■															
Objetivos		■	■	■														
Diseño de Protocolo		■	■	■	■													
Evaluación por UICS				■	■	■	■	■	■									
Evaluación por CEIC					■	■	■	■	■	■	■	■						
Recolección de Datos								■	■	■	■	■						
Análisis de Datos											■	■	■	■	■			
Informe Final														■	■	■	■	■

ANEXO N° 5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLE

Objetivo 1 Identificar las características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta.

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	VALOR	TIPO DE VARIABLE
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta el momento del estudio	Edad promedio	Años Meses	Cuantitativa, discreta
Sexo	Condición orgánica que distingue hombres de mujeres	Razón entre sexos	Masculino Femenino	Cualitativa, nominal
Procedencia	Lugar donde radican las personas incluidas en el estudio.	Lugar de procedencia	Rural Urbano	Cualitativa, nominal
Osteogénesis Imperfecta en la familia	Diagnóstico de Osteogénesis imperfecta	Presencia de diagnóstico de osteogénesis imperfecta en el grupo familiar	Sí No	Cualitativa, nominal

Objetivo 2 Clasificar a los pacientes con diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta según clasificación de Sillence

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	VALOR	TIPO DE VARIABLE
Tipo I	Osteoporosis generalizada, escleras azules y sordera de conducción	Frecuencia de cada tipo de osteogénesis imperfecta según la clasificación	Características clínicas y patrón de herencia que se le confieren a cada tipo de osteogénesis imperfecta	Cualitativa, ordinal
Tipo II	Múltiples fracturas y deformidades graves			
Tipo III	Progresivamente deformante, con escoliosis y escleras blancas			
Tipo IV	Deformidades moderadas, escleras de coloración variable y dentinogénesis imperfecta			
Tipo V	Callos hipertróficos, calcificación membrana interósea			

Tipo VI	Biopsia ósea con matriz poco mineralizada			
---------	-------------------------------------------	--	--	--

Objetivo 3 Enunciar los diferentes tipos de tratamiento que reciben los pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	VALOR	TIPO DE VARIABLE
Tratamiento médico	Empleo de fármacos que buscan mejorar la calidad del hueso gracias al incremento de la densidad mineral ósea, a través de fármacos inhibidores de la resorción ósea (bifosfonatos).	Porcentaje de pacientes en tratamiento con bifosfonatos	Número de pacientes que reciben tratamiento con bifosfonatos	Cuantitativa, discreta
Tratamiento quirúrgico/rehabilitador	Corrección de deformidades óseas y tratamiento de sus fracturas.	Porcentaje de pacientes que reciben tratamiento quirúrgico	Número de pacientes que reciben tratamiento quirúrgico	Cuantitativa, discreta

		Porcentaje de pacientes que reciben fisioterapia	Número de pacientes que reciben fisioterapia	
--	--	--------------------------------------------------	----------------------------------------------	--

Objetivo 4 Mencionar los beneficios del tratamiento con bifosfonatos, en pacientes con diagnóstico de osteogénesis imperfecta.

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	VALOR	TIPO DE VARIABLE
Beneficios del tratamiento	Curación de la enfermedad (el mayor beneficio y el objetivo final), o disminución de los síntomas, además mejora de la funcionalidad. Menor probabilidad de complicaciones	Ingresos hospitalarios	Número de ingresos	Cualitativa, nominal
		Esperanza de vida	Número de años vividos	
		Fracturas	Número de fracturas por año	

ANEXO N°6 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS



UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE ESPECIALIDADES
MÉDICAS



“Cambios óseos en pacientes con diagnóstico de osteogénesis imperfecta, que reciben tratamiento con bifosfonatos, en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom”

Investigador principal María Fernanda Espinoza Lemus

Características generales

- Edad

Año	Mes	Fecha de nacimiento
-----	-----	---------------------

- Sexo

Masculino Femenino

- Tipo de OI

Tipo I Tipo II Tipo III

Tipo IV Tipo V Tipo VI

- Manifestaciones clínicas (marque con una X, puede ser más de una opción)

- Estatura baja _____
- Arqueamiento de los huesos largos _____
- Cifoescoliosis _____
- Protuberancia acetabular _____

- Deformidades de la pared torácica _____
(pectus excavatum y tórax en barril) _____
- Pérdida de audición _____
- Dentinogénesis imperfecta _____
- Escleróticas color azul o gris _____
- Hiperlaxitud _____
- Prolapso de la válvula mitral _____
- Macrocefalia y/o hidrocefalia _____

- Tipo de herencia

--

- Escolaridad adecuada a la edad

Sí No

- Procedencia

Rural	Urbano
-------	--------

Medidas antropométricas

Peso	
Talla	

Variables de tratamiento

- Número de fracturas al nacimiento

--

- Edad de la primera fractura (posterior al nacimiento) _____

- Número de fracturas por año _____
- Número de cirugías correctivas _____
- Procedimiento quirúrgico

Sí No

- Edad de la primera cirugía (contestar solo si la respuesta anterior es sí)

- Edad de inicio del tratamiento _____
- Adherencia al tratamiento

Sí No

- Presencia de deformidades

Sí No

¿Cuáles?

- Presencia de dolor antes de iniciar tratamiento _____

Evaluación kinésica

Aplicando la Escala de Bleck para la evaluación funcional motora

- Independencia (escala de 0-5) _____
- Actividad de la vida diaria (escala de 0-4) _____
- Movilidad (escala de 0-4) _____
- Deambulación (escala de 0-4) _____

Densitometría ósea (según la OMS)

- Densitometría ósea (Sí/No)

Fechas	Resultados
--------	------------

Criterios de clasificación de la DMO

- Normal: DMO > -1 DE t-score.
- Osteopenia: DMO entre -1 DE y $-2,5$ DE t-score.
- Osteoporosis: DMO $\leq -2,5$ DE t-score.
- Osteoporosis grave: DMO $\leq -2,5$ DE t-score + fractura por fragilidad.

Tratamiento de soporte

- Evaluación psicológica
- Seguimiento
- Fisioterapia

Complicaciones

Sí/no, mencionar cuáles complicaciones se han evidenciado

- Efectos adversos extraóseos
 - Gastroesofágicos
 - Oculares
 - Renales
 - Hipocalcemia
 - Fibrilación auricular
 - Miscelánea
- Efectos adversos óseos
 - Dolor musculoesquelético
 - Fracturas atípicas
 - Osteonecrosis de los maxilares