



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA OSTEOGÉNESIS
IMPERFECTA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: JENNIFER ESTRELLA SALINAS CALLE

DIRECTOR: DR. MIGUEL ANGEL CAPOTE LLANARES

AZOGUES - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

**TRABAJO DE TITULACIÓN A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICA**

AUTOR: JENNIFER ESTRELLA SALINAS CALLE

DIRECTOR: DR. MIGUEL ANGEL CAPOTE LLANARES

AZOGUES - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Jennifer Estrella Salinas Calle portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0350198099. Declaro ser el autor de la obra: "Diagnóstico y manejo de la Osteogénesis Imperfecta.", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azuay, 10 de noviembre de 2023

F: 

Jennifer Estrella Salinas Calle

C.I. 0350198099

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR / DIRECTOR

Dr. Miguel Angel Capote Lizaso
DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mis consideraciones:

Certifico que el presente trabajo denominado: **Diagnóstico y manejo de la Osteogénesis Imperfecta. Revisión bibliográfica**, realizado por **Jessalfer Estrella Salinas Calle** con documento de identidad: **8358198099** previo a la obtención del título de médico/a ha sido asesorada, supervisada y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determinan la investigación científica, por lo que se encuentra apto para su presentación y defensa ante el respectivo tribunal.

Azuay, 10 noviembre de 2023



Universidad
Católica
de Cuenca
Escuela de Medicina
Dr. Miguel Angel Capote Lizaso
CATEDRÁTICO

Dr. Miguel Angel Capote Lizaso
TUTOR/DIRECTOR DE TESIS

ii

DEDICATORIA

A Dios, por su inmenso amor, por llevarme de su mano, guiarme en cada paso y mostrarme el mejor camino, por mantenerme firme y darme fortaleza.

A mis queridos padres, Hernán y Estrella, por ser los principales promotores de mis sueños, gracias a ellos por cada día confiar y creer en mí, gracias a mi madre por estar dispuesta a acompañarme cada larga y agotadora noche de estudio, con la llegada de sus cafés que eran para mí como agua en el desierto; gracias a mi padre por siempre desear y anhelar siempre lo mejor para mi vida, gracias por cada consejo y por cada una de sus palabras que me guiaron.

El futuro pertenece a cualquiera capaz de asumir el riesgo y aceptar la responsabilidad de crearlo, pues se debe hacer de la vida un sueño y de tu sueño una realidad.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por permitirme llegar a este momento tan especial en mi vida, por los triunfos y los momentos difíciles que me han enseñado a valorarlo cada día más.

A mis padres, por ser el pilar más importante de mi vida y formación profesional, por demostrarme siempre su cariño y apoyo incondicional, pues es gracias a su amor y a su apoyo que he podido llegar hasta aquí

A mi abuelita Libelia Tello, a quien siempre amare como a una madre, por compartir momentos significativos conmigo y por siempre estar dispuesta a escucharme y ayudarme en cualquier momento, sé que siempre será el ángel que guiara mis pasos.

A mis hermanas, Alexandra, Nathaly, Belén, Jhoanna, Layla, por su apoyo incondicional, les agradezco por estar siempre en mi vida no sólo aportando buenas cosas, sino también por su gran apoyo en esta fuerte etapa de mi vida, porque les amo infinitamente.

A mi sobrina que ha sido una luz en mi vida, con sus ocurrencias y cariño, a mi cuñado Diego Argudo por su apoyo.

A mi mejor amigo y compañero de mil batallas, Juan Paul Serrano Cajas, que durante estos años de carrera ha sabido acompañarme durante todo este arduo camino y compartir conmigo alegrías y fracasos, por todo su amor, apoyo incondicional.

A mis grandes amigas Lesly, Samantha, Domenica, Jhos, Majos, por el equipo y la gran amistad que formamos, no hubiéramos logrado esta meta.

No fue fácil el camino para llegar hasta donde estoy, pero gracias a su apoyo, a su amor incondicional, a su enorme amabilidad y acompañamiento, lo difícil se hizo más fácil y llevar a feliz término este proyecto se hizo una realidad. Les agradezco, y hago eco de mi enorme aprecio hacia ustedes.

Diagnóstico y manejo de la Osteogénesis Imperfecta

Jennifer Estrella Salinas Calle, Miguel Ángel Capote Llanares

Universidad Católica de Cuenca jesalinascale99@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

Antecedentes: Dentro del campo de las enfermedades genéticas, la osteogénesis imperfecta se encuentra entre aquellas del sistema óseo cuya frecuencia es baja. Se trata de una enfermedad que altera la integridad y calidad de las redes de colágeno que conforman la matriz ósea, haciendo que aquel individuo que la padezca sea propenso a deformaciones óseas y fracturas. La importancia de este trabajo radica en el conocimiento del estudiante de medicina sobre aquellas enfermedades que representan una fuerte implicación físico-psicológica; además de ampliar su conocimiento en cuanto a las herramientas para diagnóstico y tratamiento de enfermedades genéticas asociadas al sistema osteoarticular, de tal forma que podrá poner en práctica en su futura práctica profesional. **Objetivo:** Analizar los métodos diagnósticos y terapéuticos de la Osteogénesis Imperfecta mediante una revisión bibliográfica exhaustiva para difundir en la comunidad médica los lineamientos actuales de esta enfermedad. **Metodología:** Este trabajo se trata de un proyecto de revisión bibliográfica cuyo enfoque metodológico es cualitativo con un alcance descriptivo. Se apoyó de distintas bases de datos digitales médicas para la indagación de publicaciones que se encuentren entre los años 2019-2023. **Resultados:** Se destacó la importancia de la osteogénesis imperfecta como una enfermedad que puede llegar a ser altamente discapacitante para el paciente y su familia. El diagnóstico se realiza mediante una combinación de la evaluación clínica, antecedentes personales y familiares, exámenes de laboratorio y pruebas imagenológicas. El tratamiento debe tener un enfoque multidisciplinario involucrando a un equipo médico especializado que incluya a especialistas de diversas áreas.

PALABRAS CLAVE

Osteogénesis imperfecta, Técnicas y procedimientos diagnósticos, Terapéutica

Osteogenesis Imperfecta Diagnosis and Management

ABSTRACT:

Background: Within genetic diseases, osteogenesis imperfecta, also known as brittle bone disease, is among those of the skeletal system with low frequency. It is a condition that disrupts the integrity and quality of collagen networks forming the bone matrix, making individuals prone to bone deformities and fractures. The significance of this work lies in enhancing medical students' understanding of diseases with strong physical and psychological implications; additionally, it aims to broaden their knowledge of the diagnosis and treatment of genetic diseases associated with the osteoarticular system, preparing them for future professional practice. **Objective:** To analyze diagnostic and therapeutic methods for osteogenesis imperfecta through a comprehensive literature review, to disseminate current guidelines of this disease within the medical community. **Methodology:** This work is a qualitative literature review project with a descriptive scope; various digital medical databases will support it to explore publications from 2019-2023. **Conclusions:** Osteogenesis imperfecta is emphasized as a potentially highly disabling disease for the patients and their families. Diagnosis involves a combination of clinical evaluation, personal and family history, laboratory tests, and imaging studies. Treatment requires a multidisciplinary approach involving a specialized medical team with expertise in diverse areas.

Keywords: Osteogenesis imperfecta, diagnostic techniques and procedures, therapeutics

INDICE

DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTO	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT:	VI
INDICE	VII
INTRODUCCION.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	2
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	2
FUNDAMENTO TEORICO	3
OBJETIVOS.....	7
GENERAL.....	7
ESPECÍFICOS.....	7
METODOLOGIA.....	8
Tipo y área de estudio	8
Criterios de selección.....	8
Criterios de exclusión.....	8
Extracción de datos	8
Estrategias de búsqueda	8
Plan de análisis.....	9
Aspectos bioéticos y sociales	9
RESULTADOS.....	10
DISCUSION.....	12
CONCLUSIONES.....	17
RECOMENDACIONES	18
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	19
ANEXOS.....	22
ANEXO 1: Hallazgos radiográficos típicos en la osteogénesis imperfecta	22
ANEXO 2: Nomenclatura clínica de la osteogenesis imperfecta y prevalencia estimada de los tipos de OI	22
ANEXO 3: FICHA BILIOGRÁFICA	22

INTRODUCCION

La osteogénesis imperfecta o enfermedad de los huesos de cristal es una displasia esquelética rara, pero que afecta profundamente a quienes la padecen, ya que su presentación clínica varía dependiendo de su grado de severidad, que va desde fracturas frecuentes hasta deformidades esqueléticas significativas (1). En esta condición se altera la producción de colágeno tipo I, por lo que los pacientes pueden presentar otros síntomas relacionados con alteraciones en el tejido conectivo como dientes quebradizos, escleróticas azules, pérdida de audición, insuficiencia respiratoria e insuficiencia valvular cardíaca, entre otros (2). El diagnóstico temprano y preciso es fundamental para garantizar que los pacientes reciban la atención médica y el apoyo adecuados.

Con el avance de la materia en genética, se han desarrollado pruebas más certeras para identificar las mutaciones específicas asociadas a la OI. La genotipificación ha brindado una comprensión más profunda de la heterogeneidad genética de la OI y ha permitido una mejor clasificación de los pacientes según su perfil genético, lo que puede ser crucial para orientar las decisiones de tratamiento y el asesoramiento genético (1).

En cuanto al tratamiento, su objetivo principal de basa en reducir la frecuencia de fracturas, aumentar la movilidad e independencia del paciente, disminuir el dolor y detectar y controlar los signos extra esqueléticos oportunamente (2). A lo largo de los años se han utilizado diversos enfoques desde el manejo de fracturas y el uso de dispositivos ortopédicos hasta la administración de medicamentos como los bisfosfonatos para fortalecer el tejido óseo.

En la actualidad, se están investigando terapias prometedoras que incluyen la terapia génica y la terapia celular, estas técnicas nuevas representan un avance esperanzador en la búsqueda de tratamientos más efectivos para la OI, sin embargo, existen aspectos que aún deben resolverse como consideraciones éticas y cuestiones económicas (1). Esta revisión bibliográfica se enfocará en analizar críticamente la literatura científica actual relacionada con los métodos diagnósticos y las opciones terapéuticas para la osteogénesis imperfecta, con la intención de proporcionar una visión integral de la situación actual de esta enfermedad y los caminos que se están explorando para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades con base genética, comprenden un grupo de entidades que a tempranas edades suelen ser de difícil diagnóstico. Hasta la propia aparición de las primeras manifestaciones clínicas, su desarrollo puede pasar desapercibido. El tema de patologías del sistema osteoarticular, ha representado un importante fuerte de estudio, sobre todo en la rama de biología y genética, debido a las importantes implicaciones de los individuos que las padecen, sobre todo por los patrones fenotípicos característicos de cada enfermedad.

La Osteogénesis Imperfecta (OI) es una enfermedad genética, que básicamente se debe a alteraciones en la formación del colágeno, alterando la fragilidad de los huesos y haciendo a una persona más susceptible a presentar fracturas patológicas (1). El interés en este tema de investigación surge debido al impacto significativo, tanto físico como psicológico, que experimentan las personas afectadas a lo largo de su vida, dependiendo de la gravedad de la enfermedad. En casos leves, puede implicar una limitación en actividades de alto impacto, mientras que, en situaciones más graves, puede requerir reposo en cama, cuidados especiales y una dependencia total.

A pesar de ser considerada como parte de las enfermedades raras, es importante para estudiantes y futuros médicos tener conocimientos acerca de los fundamentos genéticos, las manifestaciones clínicas y los métodos de diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades. Estos temas serán abordados en el primer nivel de atención médica, y una evaluación adecuada permitirá referir a los pacientes a unidades de salud más especializadas, en caso necesario.

El propósito de este trabajo es difundir entre la comunidad universitaria y médica los más recientes avances y actualizaciones en el diagnóstico y tratamiento de la Osteogénesis Imperfecta. Para este fin, se han consultado fuentes relevantes provenientes de revistas de prestigio en campos como la biología, genética, traumatología y ortopedia. Se espera que esta información sea de utilidad para los futuros profesionales al enfrentarse a casos como esta enfermedad, proporcionando diversas opciones terapéuticas adaptadas a los recursos disponibles en cada unidad de atención médica.

Los principales beneficiarios de este proyecto serán los pacientes y sus familiares, quienes podrán recibir una orientación adecuada por parte del personal médico para gestionar el cuidado del paciente en su hogar y, si es factible, explorar tratamientos conservadores. Los hallazgos y resultados obtenidos se publicarán en el repositorio institucional de la Universidad Católica de Cuenca, con el objetivo de que estén accesibles para el público en general.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los aspectos generales en cuanto a la fisiopatología y manifestaciones clínicas de la osteogénesis imperfecta?

¿Qué se sabe sobre los últimos avances en cuanto al diagnóstico radiológico y genético de la Osteogénesis Imperfecta?

¿Cómo se realiza el abordaje terapéutico de los pacientes que padecen Osteogénesis Imperfecta de acuerdo a su grado de severidad?

FUNDAMENTO TEORICO

La Osteogénesis Imperfecta (OI) es un trastorno genético hereditario que afecta principalmente la calidad y resistencia de los huesos, así como otros tejidos conectivos en el cuerpo. La enfermedad se caracteriza por una fragilidad ósea excesiva, lo que hace que las personas afectadas sean propensas a sufrir fracturas con relativa facilidad, incluso ante pequeños traumas o actividades cotidianas (1).

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad rara, lo que significa que afecta a un pequeño porcentaje de la población global (2). La prevalencia varía según la población y la región geográfica, pero se estima que afecta a aproximadamente 1 de cada 15,000 a 20,000 nacimientos en todo el mundo. Dado que hay varios tipos y grados de severidad de la OI, la prevalencia específica puede variar según el tipo clínico y la población estudiada (2).

En Ecuador, se estima que existe una prevalencia de 1 por cada 12,000-15,000 nacidos vivos (3). En otro estudio publicado en el año 2019, menciona que se estima que podrían existir 1166 casos de Osteogénesis en Ecuador. Refiere además que en Estados Unidos se estima una prevalencia de 25000 a 50000 casos de OI (3). Dentro de lo que respecta a las cifras de incidencia y prevalencia mundial, muchos países catalogan a esta enfermedad como dentro del grupo de enfermedades huérfanas o raras y, debido a que las formas leves suelen no mostrar manifestaciones clínicas evidentes, no se han podido establecer con exactitud los datos epidemiológicos de cada nación. Sin embargo, muchos estudios han concluido que la incidencia se asemeja a la establecida mundialmente (1,3)

La osteogénesis imperfecta (OI) está estrechamente vinculada a mutaciones en los genes COL1A1 y COL1A2, que codifican las cadenas alfa-1 y alfa-2 del colágeno tipo I, respectivamente. Estas cadenas se combinan para formar la estructura de triple hélice característica del colágeno, que es esencial para la resistencia y la integridad de los tejidos conectivos, como los huesos y la piel (4). Las mutaciones en estos genes pueden interrumpir la síntesis normal del colágeno tipo I, afectando su capacidad para formar una matriz ósea robusta y flexible (2).

Estas mutaciones pueden variar desde pequeñas deleciones o inserciones de nucleótidos hasta sustituciones de aminoácidos en las cadenas de colágeno. La variabilidad en las mutaciones da como resultado la amplia gama de manifestaciones clínicas observadas en los diferentes tipos y subtipos de OI, desde casos leves con fracturas ocasionales hasta formas graves con fracturas frecuentes y deformidades óseas (1).

El colágeno desempeña un papel esencial en la fortaleza y la elasticidad de los huesos, y su relación con la fragilidad ósea es crucial para comprender la osteogénesis imperfecta (OI) y otros trastornos relacionados con la calidad ósea. El colágeno es una proteína estructural principal que forma una parte significativa de la matriz ósea, proporcionando una base para la mineralización y la resistencia a las fuerzas aplicadas (4). En el contexto de la OI, donde las mutaciones en los genes COL1A1 y COL1A2 alteran la síntesis y el ensamblaje del colágeno tipo I, los huesos resultan frágiles y propensos a fracturas debido a una matriz ósea defectuosa (2).

El colágeno tipo I es esencial para la formación de una estructura de triple hélice que confiere fuerza y resistencia a la matriz ósea. La interacción entre las fibrillas de colágeno y los minerales, como el calcio y

el fósforo, crea una combinación de dureza y flexibilidad que es esencial para soportar las cargas mecánicas (4). En la OI, las mutaciones genéticas comprometen la formación de esta estructura, lo que resulta en huesos frágiles que son incapaces de resistir las fuerzas normales que actúan sobre ellos (2). La falta de colágeno de calidad en la matriz ósea también puede afectar la mineralización adecuada, lo que contribuye aún más a la debilidad ósea en los pacientes con OI (1).

El estudio de las mutaciones en los genes relacionados con la OI ha proporcionado información crucial sobre el papel del colágeno tipo I en la salud ósea y los tejidos conectivos. Además de COL1A1 y COL1A2, se han identificado otros genes, como CRTAP y P3H1, que están involucrados en la síntesis y la modificación del colágeno y que, cuando están mutados, también pueden dar lugar a formas raras de OI (5).

Los tipos de OI se clasifican principalmente en función de la severidad de los síntomas y de las características clínicas que presentan los pacientes. Aunque los genes COL1A1 y COL1A2 están comúnmente involucrados en la mayoría de los tipos de OI, otras mutaciones en genes relacionados con la síntesis y la modificación del colágeno también pueden contribuir a formas menos frecuentes de la enfermedad (6).

La OI tipo I es una variante leve de la enfermedad, caracterizada por fracturas menos frecuentes y una calidad de vida generalmente mejor que en otras formas de OI. Los pacientes con OI tipo I a menudo tienen una apariencia física normal y pueden llevar una vida relativamente activa (5). Aunque las fracturas son menos comunes, la fragilidad ósea sigue siendo un rasgo distintivo, y las personas afectadas pueden experimentar fracturas debido a actividades diarias o traumatismos menores (2).

Las mutaciones genéticas en los genes COL1A1 y COL1A2, que codifican las cadenas de colágeno tipo I, están implicadas en esta forma de OI. Sin embargo, en muchos casos de OI tipo I, las mutaciones no resultan en una disminución completa en la producción de colágeno, lo que puede contribuir a una presentación más suave de los síntomas (6). El entendimiento de la genética y los mecanismos moleculares subyacentes a la OI tipo I es crucial para desarrollar enfoques terapéuticos específicos que puedan mejorar la calidad de vida y el bienestar de las personas afectadas (2).

La osteogénesis imperfecta (OI) tipo II es la forma más grave de la enfermedad y se asocia con una alta mortalidad perinatal o en las primeras etapas de la vida. Los individuos con OI tipo II presentan fracturas múltiples y graves antes del nacimiento o poco después, lo que resulta en una deformidad esquelética significativa y una baja expectativa de vida (6). Esta forma de OI es atribuida a mutaciones genéticas en los genes COL1A1 y COL1A2, que codifican las cadenas de colágeno tipo I, esenciales para la integridad ósea (4).

Las mutaciones en estos genes afectan de manera severa la producción y el ensamblaje del colágeno, lo que compromete la formación adecuada de la matriz ósea y otros tejidos conectivos. A pesar de la gravedad de esta forma de OI, la investigación continua en genética y biología molecular busca comprender mejor los mecanismos subyacentes para desarrollar posibles tratamientos y enfoques terapéuticos que puedan mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados (1).

La osteogénesis imperfecta (OI) tipo III se caracteriza por una gravedad intermedia en comparación con otras formas de la enfermedad. Las personas con OI tipo III experimentan fracturas recurrentes en la infancia y la niñez, lo que puede dar lugar a deformidades esqueléticas significativas y restricciones en la movilidad (5). Aunque las fracturas son más frecuentes que en la forma tipo I, la esperanza de vida y la calidad de vida generalmente son mejores que en la OI tipo II. Las mutaciones genéticas en los genes COL1A1 y COL1A2, que codifican las cadenas de colágeno tipo I, son responsables de esta variante (2). Estas mutaciones afectan la producción y la calidad del colágeno, lo que a su vez impacta la formación de la matriz ósea y otros tejidos conectivos (5).

La osteogénesis imperfecta (OI) tipo IV es una forma intermedia de la enfermedad que exhibe una amplia variedad de manifestaciones clínicas. Las personas afectadas por la OI tipo IV experimentan síntomas que se encuentran en un punto intermedio entre las formas más graves y las más leves de OI (6). Estas manifestaciones pueden incluir fracturas de huesos, aunque con una frecuencia y severidad variables, deformidades óseas que afectan la forma y función del esqueleto, retardo en el crecimiento y posiblemente dificultades respiratorias debido a deformidades en la caja torácica (5). Además, pueden experimentar fragilidad cutánea con facilidad para desarrollar hematomas y problemas dentales, como dientes quebradizos y esmalte dental comprometido. La heterogeneidad genética en la OI tipo IV contribuye a la diversidad de síntomas observados en los individuos afectados (6). En el Anexo 2 se muestra una tabla de resumen de esta clasificación.

Las manifestaciones clínicas de la osteogénesis imperfecta (OI) son variadas y pueden afectar múltiples sistemas del cuerpo. La fragilidad ósea característica de la enfermedad conduce a fracturas frecuentes y, en algunos casos, puede ocurrir incluso antes del nacimiento, dando lugar a deformidades esqueléticas evidentes (1). Estas deformidades pueden incluir curvaturas anormales de los huesos largos, como fémures y tibias, y también pueden afectar la columna vertebral y la pelvis. Además, la fragilidad de los huesos puede dar lugar a problemas como la escoliosis y la cifosis, que afectan la alineación y la forma de la columna vertebral (2).

Las manifestaciones cutáneas también son comunes en la OI, ya que la fragilidad de los tejidos conectivos puede llevar a una mayor susceptibilidad a los hematomas y a la formación de cicatrices. Los problemas dentales, como dientes quebradizos y esmalte dental anormal, son otra manifestación frecuente debido a la calidad alterada del colágeno en los dientes (4). Además de los síntomas físicos, las personas con OI pueden experimentar dolor crónico debido a fracturas previas y a la tensión constante en los tejidos musculares y articulares. En algunos casos graves de OI, pueden presentarse complicaciones respiratorias debido a deformidades en la caja torácica que pueden afectar la capacidad pulmonar (5).

El diagnóstico de la osteogénesis imperfecta (OI) se basa en una combinación de evaluación clínica, antecedentes médicos, pruebas de laboratorio y pruebas de imágenes (7) (Anexo 1). Los síntomas característicos, como fracturas frecuentes y deformidades esqueléticas, a menudo alertan a los médicos sobre la posibilidad de OI. La evaluación clínica puede incluir un análisis detenido de los antecedentes familiares, ya que la OI puede tener un patrón de herencia autosómico dominante o recesivo (6). Las pruebas de laboratorio pueden incluir estudios de colágeno, en los que se analiza la producción y la calidad del colágeno en la piel o en otros tejidos. Además, las pruebas genéticas pueden identificar mutaciones en los

genes COL1A1 y COL1A2, que confirman el diagnóstico de OI y pueden ayudar a determinar el tipo específico de la enfermedad (2,6).

Las pruebas de imágenes, como radiografías y tomografías computarizadas, son fundamentales para evaluar la densidad ósea, identificar fracturas pasadas o presentes y determinar la presencia de deformidades esqueléticas. El diagnóstico genético de la osteogénesis imperfecta (OI) desempeña un papel fundamental en la confirmación y la clasificación precisa de la enfermedad. Se basa en la identificación de mutaciones en los genes COL1A1 y COL1A2, responsables de la síntesis de colágeno tipo I (4).

Las pruebas genéticas pueden revelar las mutaciones específicas presentes en estos genes, lo que no solo confirma el diagnóstico de OI, sino que también puede ayudar a determinar el tipo y la gravedad de la enfermedad en un individuo. El análisis molecular puede realizarse a través de técnicas como la secuenciación del ADN, que permite detectar variaciones en la secuencia genética que pueden llevar a la producción anormal de colágeno (1,7).

El enfoque del tratamiento multidisciplinario en la osteogénesis imperfecta (OI) es esencial para abordar las complejas necesidades médicas y funcionales de los pacientes. Dado que la OI afecta diversos sistemas del cuerpo, un equipo interdisciplinario de profesionales de la salud trabaja en conjunto para brindar atención integral (7). Esto puede incluir médicos especializados en genética, ortopedia, endocrinología, fisioterapia, odontología, oftalmología y más.

Cada especialista aporta su experiencia para abordar los aspectos específicos de la enfermedad, desde el diagnóstico y la clasificación precisos hasta el manejo de fracturas, deformidades óseas, problemas dentales y otras complicaciones asociadas. También se considera las necesidades psicosociales y emocionales de los pacientes y sus familias (7).

El tratamiento farmacológico de la osteogénesis imperfecta (OI) se ha centrado en abordar la fragilidad ósea y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Uno de los enfoques farmacológicos más utilizados es el uso de bisfosfonatos, como el pamidronato y el alendronato (8). Estos medicamentos actúan inhibiendo la resorción ósea, lo que puede ayudar a aumentar la densidad ósea y reducir el riesgo de fracturas. Sin embargo, su eficacia puede variar según el tipo de OI y la respuesta individual, y se requiere un seguimiento cuidadoso debido a posibles efectos secundarios y consideraciones de seguridad a largo plazo (9).

Además de los bisfosfonatos, otras terapias farmacológicas están siendo investigadas, como el uso de teriparatida (hormona paratiroidea recombinante) y el denosumab (un anticuerpo monoclonal). Estos enfoques pueden tener el potencial de mejorar la formación ósea y fortalecer la matriz ósea en personas con OI (7). Sin embargo, es importante destacar que el tratamiento farmacológico en la OI es complejo y debe ser individualizado para cada paciente, considerando factores como la gravedad de la enfermedad, el tipo específico de OI y la respuesta a las terapias (8).

El tratamiento quirúrgico juega un papel importante en el manejo de la osteogénesis imperfecta (OI), especialmente en casos de deformidades óseas significativas, fracturas recurrentes o complicaciones ortopédicas. Sin embargo, la decisión de someterse a una intervención quirúrgica debe ser cuidadosamente

evaluada por un equipo médico multidisciplinario, considerando factores como la gravedad de la OI, la edad del paciente, la salud general y las expectativas de resultados (7).

En el contexto de la OI, las cirugías pueden abordar varias áreas, como la corrección de deformidades esqueléticas, la estabilización de fracturas no consolidadas, la corrección de escoliosis u otras anomalías de la columna vertebral, y la mejora de la función de las extremidades (9). Las técnicas quirúrgicas pueden variar desde la inserción de clavos intramedulares o fijadores externos para estabilizar huesos fracturados, hasta osteotomías para corregir curvaturas anormales de huesos largos. El objetivo principal es mejorar la calidad de vida, reducir el riesgo de fracturas futuras y aumentar la función y la movilidad del paciente (9).

La osteogénesis imperfecta (OI) puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de las personas afectadas debido a las diversas manifestaciones clínicas y los desafíos físicos, emocionales y sociales que conlleva la enfermedad (8). La fragilidad ósea y las fracturas frecuentes pueden dar lugar a un dolor crónico, limitaciones en la movilidad y la independencia, y una mayor susceptibilidad a las complicaciones médicas. Las deformidades esqueléticas y las necesidades de atención médica constante pueden influir en la autoimagen y la autoestima, especialmente en la adolescencia y la edad adulta joven (10).

OBJETIVOS

GENERAL

Analizar los métodos diagnósticos y terapéuticos de la Osteogénesis Imperfecta mediante una revisión bibliográfica exhaustiva para difundir en la comunidad médica los lineamientos actuales de esta enfermedad.

ESPECÍFICOS

- Describir las generalidades y el proceso fisiopatológico de la Osteogénesis Imperfecta.
- Conocer el proceso diagnóstico de la OI abarcando las técnicas de imagen y pruebas genéticas
- Definir el proceso terapéutico en la OI, abarcando las medidas farmacológicas, conservadoras, y quirúrgicas.

METODOLOGIA

Tipo y área de estudio

Este trabajo se trata de un proyecto de revisión bibliográfica cuyo enfoque metodológico es cualitativo con un alcance descriptivo, debido a que busca información y características actuales en cuando a los avances en la Osteogénesis Imperfecta.

Criterios de selección

Se han incluido todas las publicaciones e información proveniente de las bases digitales médicas publicadas en la biblioteca de Universidad Católica de Cuenca ProQuest, Web of Science y Taylor & Francis; y otras como PubMed, NCBI (National Center of Biotechnology Information) y Cochrane, cuya vigencia sea de los últimos 5 años que comprende desde el 2019-2023. Se tomarán en cuenta aquellos artículos predominantemente en idioma español e inglés, los estudios que serán analizados serán los de tipo explicativos, experimentales, estudios de caso, ensayo clínicos aleatorizados y correlacionales. La población de estudio va a ser variable debido a que el diagnóstico de la OI se realiza en la mayoría de casos durante la infancia, y el tratamiento suele persistir hasta la edad adulta. El área de estudio de este proyecto se ha situado dentro de la Promoción de la salud y prevención de enfermedades.

Criterios de exclusión

No serán tomados en consideración aquellas fuentes que se encuentren fuera del período de vigencia establecido. Publicaciones que no tengan su respectiva información inicial como autor, año, lugar de publicación, o aquellas que pertenezcan a fuentes no confiables. Información que se encuentre publicada en otros idiomas distintos a los planteados.

Extracción de datos

Para el proceso de búsqueda, se utilizarán las bases de datos antes mencionadas, donde se procederá a buscar según el uso de palabras clave afines a los objetivos de este proyecto, publicaciones relacionadas a la Osteogénesis Imperfecta. La gran mayoría de páginas poseen la opción de limitar el rango de fechas de publicación que se mostrarán en resultados, por lo que se preseleccionará el rango del 2019-2023, con el fin de evitar que proyectos sean mostrados en la lista de resultados. Una vez el trabajo es seleccionado, se lo va a incluir en una ficha bibliográfica que contiene parámetros como: título del proyecto, año, revista, tipo de estudio, enlace web; que facilitará mucho la identificación de cada uno en función de su temática.

Estrategias de búsqueda

las palabras clave obtenidas de la plataforma digital DeCS son: Osteogénesis imperfecta, Técnicas y procedimientos diagnósticos, Terapéutica; dentro de la estrategia de búsqueda, se han utilizado los operadores booleanos como AND, OR, NOT para discriminar entre publicaciones que se pueden incluir o no de acuerdo a los objetivos establecidos para este trabajo; finalmente se han utilizado las distintas bases de datos mencionadas anteriormente, como medios para la obtención de los distintos artículos.

Plan de análisis

Con la información obtenida por cada artículo y trabajo de investigación seleccionado, se procederá a exponer cada uno de sus resultados y conclusiones importantes que sean de alta relevancia para este trabajo de investigación, y que permitan contrastar las diversas formas de diagnóstico y tratamiento de la OI entre dichos estudios.

Aspectos bioéticos y sociales

Este proyecto de investigación no hará un estudio directo sobre seres humanos, más bien tomará como referencia artículos publicados y previamente aprobados por distintos comités de bioética para su publicación. Sin embargo, se contemplan los principios éticos para investigación médica en seres humanos por la Asociación Médica Mundial (AMM) de la Declaración de Helsinki y lo estipulado en el Reglamento de los Comités de Ética de Investigación en Seres Humanos del Ministerio de Salud Pública del Ecuador. La autora declara no poseer conflictos de intereses.

Difusión de resultados

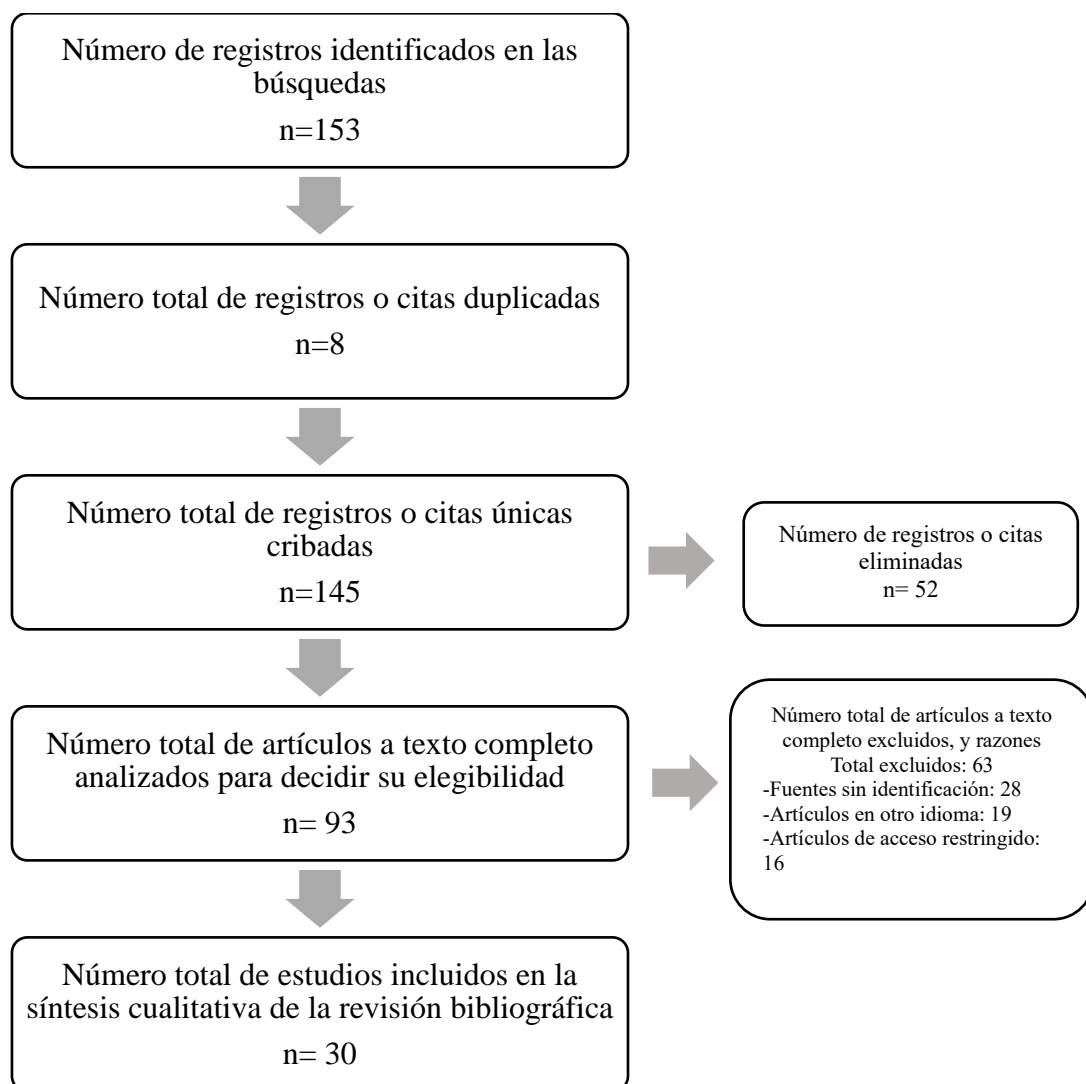
Los resultados alcanzados en este trabajo serán publicados en el repositorio institucional de la Universidad Católica de Cuenca, mismos que estarán disponibles para el público en general.

En caso de existir la posibilidad el presente trabajo se podría considerar difundir este trabajo en alguna revista nacional o de Latinoamérica, para apoyar de alguna manera al conocimiento dentro de la comunidad estudiantil en ciencias de la salud.

RESULTADOS

Del total de publicaciones encontradas con ayuda de los buscadores en bases de datos y utilizando los criterios de inclusión, obtuvieron un total de 153 fuentes. De estas, 52 no abordaban el tema en sí, 28 se vio que fueron publicaciones de sitios web sin datos de identificación como año de publicación o los autores, 8 fueron publicaciones duplicadas, 19 fueron artículos en otro idioma original, y 16 eran artículos de acceso restringido o de paga. Obteniendo así un total de 30 fuentes utilizadas para este proyecto de investigación.

Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA



En términos de porcentajes según las referencias bibliográficas utilizadas, el 33,3% de las citas fueron extraídas de Google Scholar, 40% de la base de datos Pubmed, el 6,7% de Scielo, y el 20% pertenecieron a Scopus. El 3,33% de las citas pertenecieron a fuentes nacionales, en tanto que el 96,7% pertenecieron a revistas internacionales. En cuanto a los años de publicación, aquellas publicadas en el 2019 representan el 13,3% del total, en el año 2020 el 23,3%, en el 2021 el 30%, en el 2022 el 6,7% y en el año 2023 el 26,7%.

En la siguiente ficha bibliográfica se muestra la categorización de cada una de las fuentes en base a sus autores, año de publicación, objetivos y resultados. (Ver anexo 3)

DISCUSION

De acuerdo a un estudio de caso publicado en el año 2022 por la revista *American Journal of Perinatology*, la osteogénesis imperfecta se define como un grupo de trastornos causados por defectos en la formación ósea, se recalca que es una enfermedad rara de baja prevalencia, de carácter autosómico dominante, no obstante, la mayoría de casos se presentan por una mutación de novo por lo que su recurrencia en embarazos futuros es inferior al 1%. En este estudio se describe el caso de osteogénesis imperfecta diagnosticado en una mujer prematura tardía de 35 semanas de gestación, quién tenía antecedentes de abuso de sustancias, atención prenatal deficiente e hipertensión. Se realizó una ecografía que reveló displasia esquelética en el feto y presentación podálica con estado fetal no tranquilizador por lo que decidió practicar una cesárea de emergencia. El paciente al nacer presentó insuficiencia respiratoria además de deformaciones como dimorfismos con braquicefalia, sutura muy separada en la cara posterior del cráneo, cara de forma triangular, frente prominente, esclerótica azul y gris, aplanamiento malar, mentón puntiagudo y extremidades acortadas y arqueadas. Posteriormente se encontraron varias fracturas bilaterales en todo el sistema esquelético, la ecografía craneal mostró hemorragia de la matriz germinal izquierda y un foco separado de hemorragia en la sustancia blanca occipital parietal derecha. Se realizó una secuenciación genética y se diagnosticó de osteogénesis imperfecta tipo III, debido a la letalidad del diagnóstico y el agravamiento de la condición de la paciente, la familia, asesorada por un equipo multidisciplinario de especialistas, decidió limitar el esfuerzo terapéutico, finalmente el paciente falleció por insuficiencia respiratoria (11).

La Osteogénesis imperfecta comprende un grupo heterogéneo de trastornos genéticos responsables de la fragilidad ósea y otras alteraciones adicionales en el tejido conectivo que pueden dar origen a hallazgos clínicos e imagenológicos específicos según la edad del paciente. Según un artículo publicado en el año 2021 en la revista *Acta Medica Académica*, actualmente existen al menos 30 formas genéticas reconocidas de osteogénesis imperfecta, esto sumado a la herencia genética variable y la amplia gama de fenotipos suele dificultar el diagnóstico. Idealmente este trastorno debería ser detectado durante la etapa fetal, sin embargo, en formas leves de la enfermedad el diagnóstico se retrasa a la infancia e incluso hasta la edad adulta. Las diversas técnicas de imagen como la ecografía, radiografía, tomografía y resonancia magnética desempeñan un papel fundamental en el diagnóstico, además ayudan a identificar las diversas manifestaciones multisistémicas de este trastorno (12).

En cuanto al diagnóstico, el rápido desarrollo de técnicas moleculares ha generado una amplia variedad de opciones reproductivas para personas con antecedentes de osteogénesis imperfecta que quieren tener hijos y no deseen transmitir este trastorno a su descendencia. En una revisión sistemática publicada en el año 2020 por Zhytnik L, et al., sobre opciones reproductivas para familias en riesgo de osteogénesis imperfecta, se demostró que la planificación familiar temprana, comenzando con pruebas genéticas antes del embarazo resulta beneficioso ya que maximiza la disponibilidad de diversas opciones de fertilización y pruebas prenatales. Al considerar opciones de fertilización y posterior realización pruebas prenatales invasivas o no invasivas, se debe evaluar minuciosamente las ventajas y desventajas de cada método en función de conseguir el mayor bienestar para el futuro paciente (13).

Entre una de las manifestaciones clínicas tardías más importantes está la talla baja y edad ósea avanzada con o sin osteoartritis. En un estudio publicado en el año 2020 por Xianto Y, et al., se realizó una secuenciación del ADN de una familia de tres generaciones con 13 pacientes afectados por osteogénesis imperfecta tipo I que presentaban baja estatura y edad ósea avanzada con o sin osteoartritis y osteocondritis disecante de aparición temprana. Se reveló mutaciones en dos genes relacionados con la matriz extracelular COL1A1 y ACAN, los pacientes que poseían ambas mutaciones presentaban una estatura más baja, por lo que se destaca la importancia de un método diagnóstico molecular integral, como los paneles de secuenciación (14).

En el 85% de los casos de osteogénesis imperfecta está provocada por mutaciones en los genes COL1A1 y COL1A2, los cuales son esenciales para producir colágeno tipo 1. En un estudio de caso publicado en octubre de 2023 por Peláez M, et al., se describe el caso de una neonatal nacida en el Hospital Materno Infantil San Bartolomé en Perú. La madre tenía antecedentes personales y familiares de fractura de clavícula, se realizó una ecografía obstétrica a las 22 semanas que reportaba sospecha clínica de acondroplasia, por lo que fue referida a la casa de salud antes mencionada donde se repitió la evaluación ecográfica encontrándose feto con movilidad reducida, huesos largos por debajo del percentil cinco, morfología alterada, fracturas en fémur, tibia, peroné, cúbito y costillas entre otras alteraciones, por lo que se realizó un estudio de secuenciación completa del exoma en líquido amniótico donde se identificó una probable variable patogénica en el gen COL1A2 lo que confirmaba el diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta tipo II. Se realizó una cesárea electiva a las 39 semanas, el examen físico posnatal reveló talla por debajo del tercer percentil, esclerótica azul, nariz corta y micromegalia, los muslos se encontraban en abducción y rotación externa, la radiografía confirmó la presencia de fracturas de húmero y fémur, fracturas costales e hipomineralización generalizada, lamentablemente la paciente falleció a los 23 días (15).

De acuerdo a una revisión sistemática publicada en la revista PubMed en el año 2020, la osteogénesis imperfecta presenta diversas mutaciones genéticas que conducen al desarrollo de fracturas frecuentes, problemas de crecimiento y postura con posterior desarrollo de deformidades óseas discapacitantes características y problemas asociados como insuficiencia respiratoria, neurológica, cardíaca, renal y pérdida de la audición. Hasta la fecha se han identificado más de 20 genes responsables del desarrollo de la enfermedad, en la mayoría de casos se produce por defectos en los genes COL1A1 y COL1A2, seguido por mutaciones en los genes IFITM5 y P4HB, los cuales están implicados en la mineralización de la matriz y el plegamiento del colágeno respectivamente. En cuanto al tratamiento, los bifosfonatos son el fármaco de elección tanto en niños y adultos, actualmente se encuentra en estudio el uso de medicamentos biológicos como el denosumab y la terapia anabólica con la teriparatida. Además de la farmacoterapia, es importante destacar la intervención de un equipo multidisciplinario comprendido por cirujanos ortopédicos, odontólogos, fisioterapeutas y fisiatras, para brindar un tratamiento integral (16).

Según un artículo publicado en el 2023 en la revista The American Society for Bone and Mineral Research, el método de elección para el diagnóstico de osteogénesis imperfecta es el análisis de secuencia de ADN, no obstante, existen situaciones en las que estas pruebas no son suficientes para establecer un diagnóstico concluyente, por ejemplo, las variantes producidas en la región de “splicing” o empalme. En estos casos la secuenciación del ARN puede ayudar a identificar variantes patogénicas, sin embargo, la fuente más lógica

de células para este estudio sería el tejido óseo, pero requiere un procedimiento invasivo, por lo que no resulta un método factible. Actualmente las células derivadas de la orina han sido estudiadas como fuentes de células para la detección de trastornos genéticos debido a su diferenciación múltiple y muestreo no invasivo. En este estudio se obtuvo un total de 40 muestras de orina limpia, 18 de las cuales procedían de pacientes con Osteogénesis Imperfecta, se realizó la secuenciación de ARN en cada una de las muestras y se identificó anomalías en el empalme en 7 de 8 muestras previamente identificadas como variantes patógenas mediante secuenciación de ADN. Gracias a esto, se demostró que las células derivadas de la orina pueden ser usadas como material para la secuenciación de ARN, como ayuda para el diagnóstico de la osteogénesis imperfecta, especialmente para identificar variantes patógenas y proporcionar evidencia de posibles defectos de empalme (17).

Otro método diagnóstico es la secuenciación del exoma completo. En un reporte de caso y revisión de la literatura publicado en el año 2020, la revista *Gene* presenta el caso de una pareja que se encontraba esperando a su primer hijo y el padre padecía osteogénesis imperfecta diagnosticado al nacer ya que presentó fractura de clavícula y esclerótica azul, posteriormente sufrió múltiples fracturas que afectaron su crecimiento resultando en una estatura de 1.36 metros, a pesar de ello, nunca se había realizado un examen genético. Cabe recalcar que no tenía antecedentes familiares de la enfermedad. Se procedió a realizar una secuenciación del exoma completo en el padre y se identificó una variante patogénica en el gen COL1A1, después se obtuvo una muestra biológica del feto mediante amniocentesis y se determinó que no era portador de la mutación, por lo que se continuó con la gestación y nació un niño sano; se descubrió así que el padre fue un caso de mutación de novo. En este estudio se destaca la importancia de la secuenciación del exoma completo como técnica nueva y eficaz capaz de detectar variantes patógenas, siendo una alternativa que requiere menos tiempo comparada con la secuenciación clásica de Sanger (18).

De acuerdo a un estudio publicado en el 2020 por Fernandez M, et al., una técnica alternativa a la secuenciación de Sanger para el diagnóstico de osteogénesis imperfecta es la secuenciación masiva paralela, esta técnica permite un análisis sistemático y completo de los genes involucrados en la patogenia de la enfermedad simultáneamente. Se investigaron a 49 pacientes con diagnóstico de osteogénesis imperfecta pertenecientes a la división endócrina del Hospital das Clínicas de la Facultad de Medicina de São Paulo, de los cuales 30 correspondían a casos esporádicos y 8 a casos familiares. Mediante secuenciación paralela masiva se analizaron 15 genes involucrados en la patogenia de la OI. El 71% de los casos presentaban variaciones en los genes COL1A1 y COL1A2, el 26% tenía variantes en otros genes como FKBP10, PLOD2 y SERPINF1, se identificaron nuevas variantes patógenas en el 29% de casos. Cabe recalcar que la secuenciación masiva paralela permite ampliar la comprensión del diagnóstico molecular, especialmente en poblaciones de países subrepresentados como es el caso de Brasil (19).

Un estudio retrospectivo realizado en el año 2020 en Turquía por Ilgün D, et al., analizó las características clínicas, genéticas y seguimiento de 29 pacientes diagnosticados de osteogénesis imperfecta, el 79% de los pacientes presentaba esclerótica azul, en el 24% se observó malformación dentaria, la edad media de la primera fractura fue a 1.5 años. La tasa media de fracturas por año era de 0.7 siendo la tibia y el fémur los huesos más afectados. Los pacientes estuvieron en seguimiento durante un periodo promedio de 3.6 años. Los análisis genéticos detectaron 13 variantes diferentes, 16 pacientes tenían mutaciones en COL1A1,

COL1A2 y P3H1. 22 pacientes fueron tratados con bifosfonatos, 17 con pamidronato y 5 con alendronato. El 50% presentó fracturas después del tratamiento. Se determinó también que las variantes con haploinsuficiencia en COL1A1 causaron un fenotipo esquelético más leve con menos fracturas y mejores resultados del tratamiento que las variantes estructurales (20).

De acuerdo a un artículo de revisión publicado en el año 2021 por Deguchi et al, en la revista Medicina, se habla en uno de sus apartados sobre el diagnóstico de la Osteogénesis Imperfecta, revelando que, si bien es cierto los análisis sanguíneos no son de alta relevancia, las pruebas genéticas son las más recomendadas debido a que implica el análisis de los genes conocidos por estar asociados con esta enfermedad, como el COL1A1 y el COL1A2, responsables de codificar la producción del colágeno tipo I, fundamental para la fortaleza ósea. Estas pruebas genéticas pueden realizarse mediante técnicas de secuenciación de ADN, permitiendo la identificación de posibles mutaciones o variantes genéticas específicas en los genes relacionados con la OI. (1)

Esta revisión también ofrece importantes métodos de imagen al momento de diagnosticar la OI, e implica el uso de varias técnicas para evaluar la estructura ósea y detectar posibles anomalías características de esta enfermedad. Las radiografías simples son fundamentales y pueden revelar múltiples fracturas previas, deformidades óseas, huesos delgados o curvados, así como otras irregularidades en la formación ósea. Además, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) pueden proporcionar información detallada sobre la morfología ósea, identificando fracturas actuales o pasadas, deformidades esqueléticas y evaluando el tejido blando circundante. La densitometría ósea, que mide la densidad mineral ósea, puede ser útil para evaluar la fragilidad ósea en individuos con OI. Además, las ecografías pueden ser empleadas durante el período prenatal para identificar anomalías esqueléticas en el feto si hay sospechas de OI. (1)

El tratamiento óptimo se basa en un enfoque multidisciplinario. En un artículo de revisión publicado en el 2020 por Ralston S y Gastón M, sobre el manejo de la osteogénesis imperfecta, se describe la importancia de un equipo compuesto por especialistas en varias ramas y de esta manera mejorar los resultados del tratamiento. En personas con formas graves de la enfermedad la terapia ocupacional es fundamental ya que asesora sobre dispositivos y ayudas de movilidad para que los pacientes mejoren su funcionalidad. De igual manera, el fisioterapeuta puede aconsejar a los padres de los bebés sobre como manipularlo y posicionarlo, además de ayudar a optimizar la salud musculoesquelética y mejorar la capacidad física. Las ortesis pueden ayudar a controlar la posición de las extremidades y prevenir futuras deformidades (21). El tratamiento farmacológico actualmente se basa en la administración de medicamentos que se utilizan para la osteoporosis, siendo los más utilizados los bifosfonados, ya que aumentan la densidad mineral ósea y disminuyen los marcadores bioquímicos de recambio óseo. Sobre el uso de denosumab aún no existen datos suficientes para respaldar sus beneficios. La teriparatida ha demostrado resultados positivos al aumentar la densidad mineral ósea y los marcadores bioquímicos del recambio óseo (22). También se ha estudiado el trasplante de médula ósea para tratar la OI grave, sin embargo, no se han obtenido resultados concluyentes. En cuanto al tratamiento ortopédico, su objetivo principal es maximizar la función y minimizar el dolor de los pacientes (21).

De acuerdo a un artículo publicado en el 2021 por Botor M, et al., actualmente el tratamiento de la osteogénesis imperfecta se enfoca en prevenir las fracturas, controlar los síntomas especialmente el dolor y aumentar la masa ósea. El enfoque quirúrgico se orienta a tratar patologías locales como fracturas óseas, arqueamiento de huesos y escoliosis (23). Como ya se mencionó anteriormente los medicamentos más utilizados son los bifosfonados, estos inhiben los osteoclastos en el ciclo básico de renovación de unidades multicelulares donde se generan nuevos sitios de remodelación, mientras que los sitios preexistentes se llenan de osteoblastos lo cual mejora la formación ósea (24). Se ha estudiado la hormona del crecimiento como estimulante de la formación ósea, sin embargo, mostró una mejoría limitada, por lo que no se considera una opción terapéutica. También se han estudiado los efectos del romosozumab, donde se evidenció un aumento de la densidad ósea, pero sus efectos adversos a nivel cardiovascular como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca ha limitado considerablemente su uso. Otras opciones se encuentran apenas en etapa experimental como el trasplante de células madre, la ingeniería genética y el uso de acompañantes moleculares (23).

Según una revisión sistemática publicada en la revista Cell Regeneration en el año 2023, donde se realiza un análisis de los estudios clínicos y preclínicos de células madre en el tratamiento de osteogénesis imperfecta. Se concluye que estas células son seguras para su uso clínico, son capaces de migrar a sitios de fractura y sitios de crecimiento óseo, deben ser injertadas en niveles bajos, mejoran el resultado clínico, sin embargo, su resultado es transitorio, su efecto terapéutico probablemente se deba a su mecanismo paracrino y, cuando son asiladas de pacientes con OI su potencial terapéutico se reduce considerablemente (25). Se ha demostrado que las células madre mesenquimales son útiles para la terapia celular y que pueden resultar de gran beneficio en varias patologías incluidos los trastornos esqueléticos. (26)

De acuerdo a una revisión sistemática realizada en el 2023 por Dlesk T y Larimer K, uno de los síntomas principales en la osteogénesis imperfecta es el dolor, ya que los pacientes presentan fracturas recurrentes, deformidades óseas, atrofia muscular, limitaciones en la movilidad y factores psicológicos que pueden alterar la percepción del dolor. Se ha demostrado que la terapia con bifosfonatos tiene un efecto a corto plazo de alivio del dolor, aunque es útil para prevenir la escoliosis lo cual puede ayudar a disminuir el dolor crónico y la deformidad en los niños (27). La intervención quirúrgica y los procedimientos con varillas son necesarios para mejorar la capacidad funcional especialmente en niños que presentan fracturas recurrentes y deformidad ósea progresiva (28). De igual forma, la fisioterapia es esencial para el manejo del dolor a largo plazo, se debe orientar al desarrollo de programas de ejercicio que reduzcan el riesgo de fracturas y pérdida ósea, además de maximizar la movilidad e independencia (29). Los niños que viven con osteogénesis imperfecta suelen presentar un miedo constante a sufrir fracturas lo que puede limitar su participación en diversas actividades, disminuir su interacción social y afectar negativamente en la dinámica familiar, por lo cual, el apoyo psicológico es parte fundamental del tratamiento (30).

CONCLUSIONES

Se destaca la importancia de la osteogénesis imperfecta como una enfermedad que puede llegar a ser altamente discapacitante para el paciente y su familia. Su complejidad se debe a su amplia heterogeneidad genética, las mutaciones se producen comúnmente en los genes COL1A1 y COL1A2 los cuales intervienen en la síntesis y ensamblaje del colágeno tipo I, el mismo que se encarga proveer fuerza y resistencia a la matriz ósea, además de interactuar con minerales como el calcio y fósforo para crear una combinación de dureza y flexibilidad ideal en el tejido óseo. Al verse comprometida esta estructura la fragilidad en los huesos suele ser la principal manifestación de este trastorno, lo que conduce a generar fracturas frecuentes y deformidades esqueléticas especialmente en huesos largos, aunque también suele verse afectadas estructuras como la columna vertebral y la pelvis. De igual forma, el tejido conectivo de todo el cuerpo puede verse afectado por lo que aparecen manifestaciones extra esqueléticas como aparición de hematomas, dientes quebradizos, deformidades en la caja torácica e insuficiencia valvular cardíaca.

El diagnóstico se realiza mediante una combinación de la evaluación clínica, antecedentes personales y familiares, pruebas genéticas e imagenológicas. Los avances en el campo genético permiten tener al alcance técnicas de análisis molecular como la secuenciación del ADN que identifica las mutaciones en los genes COL1A1 y COL1A2 presentes en la mayoría de casos de osteogénesis imperfecta. Para el diagnóstico prenatal, la evaluación por ultrasonido es la principal técnica utilizada, especialmente durante el segundo trimestre de gestación, todo feto con longitud de fémur menor a dos desvíos estándar debe ser evaluado para descartar displasias esqueléticas. La resonancia magnética es la modalidad prenatal de segunda línea para confirmar las anomalías detectadas en la ecografía, además puede ayudar a identificar lesiones asociadas en tejidos blandos. Otras pruebas prenatales no invasivas utilizan el ADN fetal libre de células circulantes presente en la sangre periférica materna. Por otra parte, las pruebas prenatales invasivas como la amniocentesis y la muestra de vellosidades coriónicas son más específicas para el diagnóstico de OI.

El tratamiento debe tener un enfoque multidisciplinario involucrando a un equipo médico especializado que incluya a especialistas de diversas áreas. En cuanto al manejo farmacológico, actualmente el uso de bifosfonatos es el estándar de oro, considerando que estos medicamentos inhiben la resorción ósea aumentando la densidad ósea y disminuyendo el riesgo de fracturas. Otras opciones que actualmente son objeto de estudio son la teriparida y medicamentos biológicos como el denosumab. El tratamiento quirúrgico se reserva para aquellos casos que presentan deformidades óseas significativas, fracturas recurrentes o no consolidadas y complicaciones ortopédicas. Demostrando así que aquellos pacientes sometidos a estas intervenciones mejoraron significativamente su calidad de vida y desenvolvimiento social.

RECOMENDACIONES

- El panorama actual del diagnóstico y tratamiento de la Osteogénesis Imperfecta ha avanzado en gran medida durante los últimos años, con las grandes posibilidades de asesoría genética y modalidades de tratamiento. Es necesario que los profesionales de salud, sobre todo aquellos quienes atienden a estos pacientes en el primer nivel, conozcan las distintas alternativas de abordaje de esta patología y ofrecerlas en función de los recursos disponibles.
- Para los estudiantes de medicina resulta interesante el ampliar los conocimientos en cuanto a la fisiopatología de orden genético de patologías raras, con la finalidad de fortalecer los conocimientos que van más allá de las enfermedades comunes en el entorno.
- Es necesario el estudio de casos actualizada de pacientes diagnosticados con Osteogénesis Imperfecta tanto a nivel local como nacional, para tener una perspectiva más amplia de esta enfermedad y su incidencia en el país.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Deguchi M, Tsuji S, Katsura D, Kasahara K, Kimura F, Murakami T. Current Overview of Osteogenesis Imperfecta. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2021 [cited 2023 Oct 21];57(5):464. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/57/5/464>
2. Burtsev ME, Frolov A V., Logvinov AN, Ilyin DO, Korolev A V. Current approach to diagnosis and treatment of children with osteogenesis imperfecta. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery* [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 21];7(2):87–102. Available from: <https://journals.eco-vector.com/turner/article/view/10780/12450>
3. Castañeda C, Yungan V, Galarza J, Elvirez A. Osteogénesis imperfecta de tipo III en niño ecuatoriano. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 21];91(4):e957. Available from: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/957/463>
4. Claeys L, Storoni S, Eekhoff M, Elting M, Wisse L, Pals G, et al. Collagen transport and related pathways in Osteogenesis Imperfecta. *Hum Genet* [Internet]. 2021 [cited 2023 Oct 21];140(8):1121–41. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00439-021-02302-2#citeas>
5. Yu H, Li C, Wu H, Xia W, Wang Y, Zhao J, et al. Pathogenic mechanisms of osteogenesis imperfecta, evidence for classification. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 21];18(1):234. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13023-023-02849-5>
6. Panzaru MC, Florea A, Caba L, Gorduza EV. Classification of osteogenesis imperfecta: Importance for prophylaxis and genetic counseling. *World J Clin Cases* [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 21];11(12):2604–20. Available from: <https://www.wjgnet.com/2307-8960/full/v11/i12/2604.htm>
7. Hidalgo Perea S, Green DW. Osteogenesis imperfecta: treatment and surgical management. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2021 [cited 2023 Oct 21];33(1):74–8. Available from: https://journals.lww.com/co-pediatrics/abstract/2021/02000/osteogenesis_imperfecta__treatment_and_surgical.11.aspx
8. Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Management of Endocrine Disease: Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2020 Oct [cited 2023 Oct 21];183(4):R95–106. Available from: <https://academic.oup.com/ejendo/article/183/4/R95/6653693>
9. Wehrli S, Rohrbach M, Landolt MA. Quality of life of pediatric and adult individuals with osteogenesis imperfecta: a meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 21];18(1):123. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-023-02728-z>
10. Murali CN, Slater B, Musaad S, Cuthbertson D, Nguyen D, Turner A, et al. Health-related quality of life in adults with osteogenesis imperfecta. *Clin Genet* [Internet]. 2021 [cited 2023 Oct 21];99(6):772–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cge.13939>
11. Chang B, Keating S, Mikhael M, Lim J. Osteogenesis Imperfecta: Multidisciplinary and Goal-Centered Care. *American Journal of Perinatology Reports* [Internet]. 2022 Jul 28;12(03):e144–7. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-1911-3755>
12. Weaver JS, Revels JW, Elifritz JM, Whitlow B, Retrouvey M, Wang SS. Clinical Manifestations and Medical Imaging of Osteogenesis Imperfecta: Fetal Through Adulthood. *Acta Med Acad* [Internet]. 2021 [cited 2023 Oct 21];50(2):277. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Jonathan-Revels/publication/356632903_Clinical_Manifestations_and_Medical_Imaging_of_Osteogenesis_Imp perfecta_Fetal_Through_Adulthood/links/61a5b355ee3e086e3d3c1346/Clinical-Manifestations-and-Medical-Imaging-of-Osteogenesis-Imperfecta-Fetal-Through-Adulthood.pdf

13. Zhytnik L, Simm K, Salumets A, Peters M, Märtson A, Maasalu K. Reproductive options for families at risk of Osteogenesis Imperfecta: a review. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 21];15(1):128. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13023-020-01404-w>
14. Ye X, Fang D, He Y, Yan H, Qiu W, Sun Y. Dual diagnosis of osteogenesis imperfecta (OI) and short stature and advanced bone age with or without early-onset osteoarthritis and/or osteochondritis dissecans (SSOAO) reveals a cumulative effect on stature caused by mutations in COL1A1 and ACAN genes. *Eur J Med Genet* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 21];63(12):104074. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1769721220307849>
15. Peláez Chomba MS, Vásquez Gómez GR, Sullcahuaman Allende YC, Mendoza Fernández JC, Purizaca Rosillo ND, Zevallos A, et al. Case Report: A prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta in a patient with a novel pathogenic variant in COL1A2. *F1000Res* [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 21];12:603. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10565417/pdf/f1000research-12-157046.pdf>
16. Zaripova AR, Khusainova RI. Modern classification and molecular-genetic aspects of osteogenesis imperfecta. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 21];24(2):219–27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7716575/>
17. Ludwig K, Wu Z, Bardai G, Mason P, Ward LM, Moffatt P, et al. RNA Sequencing of Urine-Derived Cells for the Characterization and Diagnosis of Osteogenesis Imperfecta. *Journal of Bone and Mineral Research* [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 21];38(8):1125–34. Available from: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbmr.4865>
18. Gug C, Caba L, Mozos I, Stoian D, Atasiu D, Gug M, et al. Rare splicing mutation in COL1A1 gene identified by whole exomes sequencing in a patient with osteogenesis imperfecta type I followed by prenatal diagnosis: A case report and review of the literature. *Gene* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 21];741:144565. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378111920302341>
19. Fernandes AM, Rocha-Braz MGM, França MM, Lerario AM, Simões VRF, Zanardo EA, et al. The molecular landscape of osteogenesis imperfecta in a Brazilian tertiary service cohort. *Osteoporosis International* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 21];31(7):1341–52. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-020-05366-4>
20. Erbaş İM, İlgün Gürel D, Manav Kabayeğit Z, Koç A, Ünüvar T, Abacı A, et al. Clinical, genetic characteristics and treatment outcomes of children and adolescents with osteogenesis imperfecta: a two-center experience. *Connect Tissue Res* [Internet]. 2022 [cited 2023 Oct 21];63(4):349–58. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03008207.2021.1932853>
21. Ralston SH, Gaston MS. Management of Osteogenesis Imperfecta. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 21];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00924/full>
22. Muñoz-García J, Heymann D, Giurgea I, Legendre M, Amselem S, Castañeda B, et al. Pharmacological options in the treatment of osteogenesis imperfecta: A comprehensive review of clinical and potential alternatives. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 21];213:115584. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006295223001752>
23. Botor M, Fus-Kujawa A, Uroczynska M, Stepień KL, Galicka A, Gawron K, et al. Osteogenesis Imperfecta: Current and Prospective Therapies. *Biomolecules* [Internet]. 2021 [cited 2023 Oct 21];11(10):1493. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/10/1493>
24. Cuevas R ALAFCG. El tratamiento con bifosfonatos mejora la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de osteogénesis imperfecta. *Acta Ortopédica Mexicana* [Internet]. 2019 [cited 2023

- Oct 21];33(2):63–6. Available from: <https://www.scielo.org.mx/pdf/aom/v33n2/2306-4102-aom-33-02-63.pdf>
25. Lang E, Semon JA. Mesenchymal stem cells in the treatment of osteogenesis imperfecta. *Cell Regeneration* [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 21];12(1):7. Available from: <https://cellregeneration.springeropen.com/articles/10.1186/s13619-022-00146-3>
 26. Rossi V, Lee B, Marom R. Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 21];31(6):708–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7017716/>
 27. Dlesk TE, Larimer K. Multimodal Pain Management of Children Diagnosed with Osteogenesis Imperfecta: An Integrative Literature Review. *Pain Management Nursing* [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 21];24(1):102–10. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1524904222001783>
 28. Fassier FR. Osteogenesis Imperfecta—Who Needs Rodding Surgery? *Curr Osteoporos Rep* [Internet]. 2021 [cited 2023 Oct 21];19(3):264–70. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11914-021-00665-z>
 29. Nijhuis W, Verhoef M, van Bergen C, Weinans H, Sakkars R. 27Fractures in Osteogenesis Imperfecta: Pathogenesis, Treatment, Rehabilitation and Prevention. *Children* [Internet]. 2022 [cited 2023 Oct 21];9(2):268. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/9/2/268>
 30. Herdea A, Ulici A, Qirjako D, Toma A, Derihaci RP, Lungu CN, et al. Evaluating the Functional Outcomes and the Quality of Life for Pediatric Patients with Osteogenesis Imperfecta after Fracture Treatment with Intramedullary Rodding. *Children* [Internet]. 2021 [cited 2023 Oct 21];8(11):1066. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/8/11/1066>

ANEXOS

ANEXO 1: Hallazgos radiográficos típicos en la osteogénesis imperfecta



Descripción: Ensanchamiento y deformidad de huesos largos de fémur, tibia y peroné de un paciente de 2 años 11 meses

Fuente: Castañeda C, et al. Revista Cubana de Pediatría

ANEXO 2: Nomenclatura clínica de la osteogénesis imperfecta y prevalencia estimada de los tipos de OI

Tipo de OI	Descripción de severidad	Prevalencia estimada
OI 1	OI leve no deformante con esclerótica azul	~ 46–71%
OI 2	Forma letal perinatal de OI	~ 12%
OI 3	OI grave y deformante progresivamente	~ 12–28%
OI 4	OI variable común con esclerótica normal	~ 12–28%

Fuente: Zhytnik L, et al. Orphanet Journal of Rare Diseases

ANEXO 3: FICHA BILIOGRÁFICA

#	Base de datos	Autor	Año	Título	Diseño metodológico	Objetivo del estudio	Resultados
1	Pubmed	De Guchi M, Shunichiro T, Katsura D, Kasahara K, Kimura F, Murakami T	2021	Current Overview of Osteogenesis Imperfecta	Revisión bibliográfica	Revelar los últimos hallazgos sobre el diagnóstico fetal y el manejo perinatal en la OI, con la esperanza de que ayuden en la medicina del cuidado perinatal.	El trasplante de células madre mesenquimales en el útero ha llamado la atención como una terapia prometedora para la OI grave. En el futuro, el diagnóstico precoz seguido del trasplante de células madre en el útero debería adoptarse como una nueva opción terapéutica para la OI grave.
2	Google Scholar	Burtsev M, Frolov A, Logvinov A, Iliy D, Korolev A	2019	Current approach to diagnosis and treatment of children with osteogenesis imperfecta	Revisión bibliográfica	Describir los distintos enfoques terapéuticos y su efectividad para el tratamiento de pacientes con osteogénesis imperfecta.	Los pacientes con OI deben recibir un tratamiento integral por un equipo multidisciplinario. Cada paciente requiere un enfoque individual para seleccionar la terapia más adecuada para su caso.
3	Scielo	Castañeda C, Yungan V, Galarza J, Elvirez A	2019	Osteogénesis imperfecta de tipo III en niño ecuatoriano	Reporte de caso	Presentar un paciente con las características clínicas e imagenológicas de osteogénesis imperfecta de tipo III	En este estudio se llevó a cabo la descripción detallada, tanto clínica como radiológica, de la osteogénesis imperfecta. Esta condición, que pertenece al fenotipo III de la enfermedad, es relativamente poco conocida. El caso que se presenta en este informe

							corresponde a un niño ecuatoriano de 4 años de edad. Este niño muestra un crecimiento insuficiente y no puede caminar, lo que refleja la gravedad de su condición genética.
4	Pubmed	Claeys L, Storoni S, Eekhoff M, Elting M, Wisse L, Pals G, Bravemboer N, Maugeri A, Michal D	2021	Collagen transport and related pathways in Osteogenesis Imperfecta	Revisión bibliográfica	Motivar la exploración de la fragilidad esquelética en la OI desde la perspectiva de estas vías para identificar puntos regulatorios que puedan indicar objetivos terapéuticos.	Esta revisión proporciona una perspectiva general sobre cómo se regula el colágeno, especialmente a la luz de los descubrimientos genéticos recientes. Se pone un énfasis particular en cómo las alteraciones en el transporte celular están vinculadas al mecanismo de la osteogénesis imperfecta (OI).
5	Pubmed	Yu H, Li C, Wu H, Xia W, Wang Y, Zhao J, Xu C	2023	Pathogenic mechanisms of osteogenesis imperfecta, evidence for classification	Revisión bibliográfica	Revisar la gravedad fenotípica, los mecanismos patogénicos y la tipificación genética de la OI, clasificar en los tipos 1 a 4 según los mecanismos patogénicos para proporcionar evidencia de clasificación	El descubrimiento de genes causantes de la OI y el estudio de los mecanismos causales podrían abrir diferentes perspectivas terapéuticas farmacológicas en formas de OI debido a alteraciones de vías metabólicas muy diferentes

6	Google Scholar	Panzaru M, Florea A, Caba L, Gorduza E	2023	Classification of osteogenesis imperfecta: Importance for prophylaxis and genetic counseling	Revisión bibliográfica	Determinar la importancia del estudio genético en el diagnóstico de la Osteogénesis Imperfecto	Este análisis descriptivo resume el conocimiento actual sobre los genes y los mecanismos moleculares relacionados con la osteogénesis imperfecta (OI), así como las clasificaciones existentes y su utilidad en la profilaxis.
7	Google Scholar	Hidalgo S, Green D	2021	Osteogenesis imperfecta: treatment and surgical management	Revisión bibliográfica	Comparar y discutir las últimas técnicas y procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de osteogénesis imperfecta.	Se recomiendan tratar a los pacientes con OI tempranamente con bifosfonatos antes de la intervención quirúrgica y luego utilizar varillas de Faisser-Duval en un entorno quirúrgico para corregir las deformidades y fracturas de las extremidades inferiores.
8	PubMed	Marom R, Rabenhorst BM, Morello R	2020	Management of Endocrine Disease: Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies	Revisión sistemática	Conocer las distintas implicaciones clínicas y terapéuticas asociadas a las personas que padecen Osteogénesis Imperfecta	Se sugiere adoptar un enfoque de atención multidisciplinario que no solo se centre en el tratamiento de las fracturas, la limitación de la movilidad, el crecimiento y el dolor óseo, sino que también aborde otras manifestaciones que no están relacionadas directamente con el sistema esquelético.

9	Google Scholar	Wehrli S, Rohrbach M, Andreas M	2023	Quality of life of pediatric and adult individuals with osteogenesis imperfecta: a meta-analysis	Metaanálisis	Analizar los hallazgos existentes sobre la calidad de vida en niños y adultos con OI.	Los niños con OI tuvieron una calidad de vida significativamente más baja en el inventario de calidad de vida pediátrica. En adultos todos los tipos de IO mostraron niveles de calidad de vida significativamente más bajos en todas las subescalas del componente físico. La subescala de salud mental fue significativamente menor para la OI tipo I, pero no para los tipos III y IV.
10	Google Scholar	Murali C, Slater B, Musaad S, Cuthbertson D, Nguyen D, Turner A, Azamian M, Tosi L, Rauch F, Sutton R, Lee B	2021	Health-related quality of life in adults with osteogenesis imperfecta	Metaanálisis	Evaluar la validez de SF-12v2 (Short Form Health Survey-12) en adultos con osteogénesis Imperfecta.	SF-12v2 mide de manera confiable la función física en adultos con OI y puede utilizarse en ensayos cruzados para detectar cambios físicos significativos en la calidad de vida relacionada con la salud física y mental con tamaños de muestra pequeños
11	PubMed	Chang B, Keating S, Mikhael M, Lim J	2022	Osteogenesis Imperfecta: Multidisciplinary and Goal-Centered Care	Reporte de caso	Evidenciar la necesidad de un enfoque de equipo interdisciplinario es fundamental para brindar un apoyo	Presentar un caso de osteogénesis imperfecta (OI) en una mujer nacida prematuramente a las 35 semanas de gestación.

						integral tanto a las familias como al personal involucrado en casos de osteogénesis imperfecta (OI).	
12	Google Scholar	Weaver J, Revels J, Elifritz J, Whitlow B, Retrouvey M, Wang S	2021	Clinical Manifestations and Medical Imaging of Osteogenesis Imperfecta: Fetal Through Adulthood	Revisión Narrativa	Describir las diversas manifestaciones clínicas y de imagen de la osteogénesis imperfecta (OI) en el feto, el niño y el adulto.	La osteogénesis imperfecta (OI) engloba una variedad de trastornos genéticos que causan fragilidad ósea y afectan también otros tejidos conectivos, lo que puede manifestarse en hallazgos clínicos y de imagen específicos tanto en el feto como en el niño y el adulto.
13	Google Scholar	Zhytnik L, Simm K, Salumets A, Peters M, Märtson A, Maasalu K	2020	Reproductive options for families at risk of Osteogenesis Imperfecta: a reviewoh	Artículo de Revisión	Aliviar el sufrimiento en relación con la planificación familiar en torno a la OI, permitiendo a los futuros padres tomar decisiones informadas e independientes.	El rápido desarrollo de técnicas moleculares ha llevado a la disponibilidad de una amplia variedad de opciones reproductivas para los futuros padres que enfrentan un riesgo de OI. Sin embargo, estas opciones pueden plantear preocupaciones éticas en términos de metodologías, gestión de opciones y buenas prácticas clínicas en atención reproductiva, que aún no se han abordado plenamente.

14	Scopus	Ye X, Fang D, He Y, Yan H, Qiu W, Sun Y	2020	Dual diagnosis of osteogenesis imperfecta (OI) and short stature and advanced bone age with or without early-onset osteoarthritis and/or osteochondritis dissecans (SSOAO) reveals a cumulative effect on stature caused by mutations in COL1A1 and ACAN genes	Reporte de caso	Exponer la importancia del seguimiento genético en pacientes con alteraciones evidentes compatibles con OI como es la baja estatura en una familia de tres generaciones	La presencia de diagnósticos duales en la familia subraya la importancia de un método de diagnóstico molecular completo, como la secuenciación de panel/exoma, especialmente en pacientes con un fenotipo inusual o rasgos extremos.
15	PubMed	Peláez M, Sullcahuaman Y, Mendoza J, Purizaca N, Zevallos A, Cruzate V	2023	Case Report: A prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta in a patient with a novel pathogenic variant in COL1A2	Reporte de caso	Reportar el diagnóstico prenatal de osteogénesis imperfecta asociada a una nueva variante probablemente patogénica en el gen COL1A2 detectada mediante secuenciación exómica en líquido amniótico.	Se resalta la relevancia del diagnóstico prenatal, el asesoramiento genético y la evaluación multidisciplinaria en patologías como esta, y presentamos un nuevo hallazgo: una variante posiblemente patogénica en el gen COL1A2 detectada mediante secuenciación exómica en líquido amniótico.
16	PubMed	Zaripova A, Khusainova	2020	Modern classification and molecular-genetic aspects of osteogenesis imperfecta	Reporte de caso	Revisar el estado actual de los aspectos clínicos y genéticos de la OI y la generalización de los resultados de la patogénesis molecular de la enfermedad.	Se ha producido un significativo progreso en la identificación de la patogénesis molecular de la osteogénesis imperfecta gracias a la implementación de tecnologías avanzadas de secuenciación de próxima generación (NGS).

17	Google Scholar	Ludwig K, Wu Z, Bardai G, Mason P, Ward L, Moffatt P, Rauch F	2023	RNA Sequencing of Urine-Derived Cells for the Characterization and Diagnosis of Osteogenesis Imperfecta	Artículo de Investigación	Evaluar la idoneidad de este enfoque para identificar y caracterizar defectos de empalme y determinar los efectos transcripcionales de variantes raras e inusuales.	Las células derivadas de la orina se puede utilizar como fuente de material para la secuenciación de ARN para diagnosticar OI y trastornos similares de fragilidad ósea. Los genes que se ven más comúnmente afectados como COL1A1 y COL1A2 , y otros genes, se expresan en niveles suficientemente altos como para detectar anomalías en la transcripción mediante la secuenciación del ARN.
18	Scopus	Gug C, Cabab L, Mozos I, Stoian D, Atasie D, Gug M, Vlad E	2020	Rare splicing mutation in COL1A1 gene identified by whole exomes sequencing in a patient with osteogenesis imperfecta type I followed by prenatal diagnosis: A case report and review of the literature	Artículo de investigación	Identificar la mutación en un hombre diagnosticado de OI según criterios clínicos y radiológicos, considerando que su pareja estaba embarazada y la pareja solicitó asesoramiento genético.	La secuenciación de exomas completos es una técnica nueva y eficaz para detectar variantes patógenas en enfermedades monogénicas y es preferible utilizar dicha técnica en enfermedades con heterogeneidad genética, especialmente cuando el tiempo no permite otra técnica de diagnóstico
19	Pubmed	Fernandes A, Rocha M, Franca M, Lerario A, Simões V, Zanardo E,	2020	The molecular landscape of osteogenesis imperfecta in a Brazilian tertiary service cohort	Artículo de investigación	Obtener el diagnóstico molecular de OI en una única cohorte de	Se obtuvo un diagnóstico molecular en el 97% de los casos. Se identificaron variantes COL1A1 / COL1A2 en

		Kulikowski L, Mendonca B, Ferraz B				un centro terciario brasileño.	el 71%, mientras que el 26% tenía variantes en otros genes, predominantemente FKBP10 , PLOD2 y SERPINF1 .
20	Google Scholar	Mert I, Ilgün D, Manav Z, Koç A, Ünüvar T, Abaci A, Böber E, Anik A	2021	Clinical, genetic characteristics and treatment outcomes of children and adolescents with osteogenesis imperfecta: a two-center experience	Artículo de investigación	Evaluar las características clínicas, genéticas y los resultados del seguimiento a largo plazo de niños y adolescentes con OI.	Se incluyeron en el estudio 29 pacientes con diagnóstico de OI de 26 familias. Se describieron trece variantes diferentes en 16 pacientes en los genes COL1A1, COL1A2 y P3H1. 22 pacientes fueron tratados con bifosfonatos. Once pacientes sufrieron fracturas después del tratamiento. Las variantes de haploinsuficiencia en COL1A1 causaron un fenotipo esquelético más leve con menos fracturas y mejores resultados del tratamiento que las variantes estructurales.
21	Google Scholar	Ralston S, Gastón M	2020	Management of Osteogenesis Imperfecta	Artículo de Revisión	Describir el abordaje farmacológico y no farmacológico en la Osteogénesis Imperfecta	Se subraya la importancia de llevar a cabo ensayos clínicos rigurosamente diseñados que incluyan criterios de evaluación de fracturas en pacientes con osteogénesis imperfecta (OI). Estos ensayos

							deberían abarcar tanto los tratamientos existentes como las terapias más recientes que están empezando a emerger.
22	Scopus	Muñoz J, Heymann D, Giurgea I, Legendre M, Amselem S, Castañeda B, Lézot F, Vargas J	2023	Pharmacological options in the treatment of osteogenesis imperfecta: A comprehensive review of clinical and potential alternatives	Revisión Bibliográfica	Delinear y describir las alternativas farmacológicas actuales para el tratamiento de la OI, basadas en informes clínicos y preclínicos, como agentes antirresortivos, agentes anabólicos, hormona del crecimiento y anticuerpos anti-TGFβ, entre otros agentes menos utilizados.	Las alternativas farmacológicas actuales para el tratamiento de la OI incluyen diferentes opciones que han demostrado cierta eficacia clínica. De estos, los agentes antirresortivos como los NBP y el anticuerpo monoclonal bloqueador de RANKL (denosumab) siguen siendo las opciones clínicamente más exitosas.
23	Pubmed	Botor M, Fus A, Uroczynska M, Stepein K, Galicka A, Gawron K, Sieron A	2021	Osteogenesis Imperfecta: Current and Prospective Therapies	Revisión Bibliográfica	Analizar las opciones de tratamiento actuales y brindar información sobre las próximas terapias para la OI basadas principalmente en ingeniería genética y trasplante de células madre.	Las opciones de tratamiento disponibles actualmente para la OI intentan prevenir fracturas, controlar los síntomas y aumentar la masa ósea. Los medicamentos más comunes utilizados en el tratamiento de la OI son los bifosfonatos, el denosumab, la hormona paratiroidea sintética y la

							terapia con hormona del crecimiento para niños.
24	Scielo	Cuevas R, Alejo J, Alejo F, Campos G	2019	El tratamiento con bifosfonatos mejora la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de osteogénesis imperfecta	Estudio Prospectivo	Medir la calidad de vida de los pacientes con osteogénesis imperfecta previa y posteriormente al tratamiento con bifosfonados.	En la encuesta de calidad de vida efectuada a los padres se observó un incremento en las cuatro dimensiones evaluadas. En la encuesta realizada a los niños se apreció un aumento en dos dimensiones. El número de fracturas disminuyó posterior al tratamiento
25	Pubmed	Lang E, Semon J	2023	Mesenchymal stem cells in the treatment of osteogenesis imperfecta	Artículo de Revisión	Resumir los estudios preclínicos y clínicos de las células madre mesenquimales en el tratamiento de la osteogénesis imperfecta.	Las células mesenquimales son seguras de usar en la clínica, migran a los sitios de fractura y de crecimiento del hueso, se injertan en niveles bajos, mejoran el resultado clínico pero tienen un efecto transitorio, tienen un efecto terapéutico debido a mecanismos paracrinos y, tienen un potencial terapéutico reducido cuando se aíslan de pacientes con OI.
26	PubMed	Rossi V, Lee B, Marom R	2019	Osteogenesis imperfecta - advancements in genetics and treatment	Revisión Bibliográfica	Describir la comprensión actual de los mecanismos moleculares y la historia natural de la osteogénesis	Los estudios genéticos han identificado factores que regulan la masa y la calidad ósea en niños y adultos. Los enfoques terapéuticos actuales se

						imperfecta (OI) y describir el desarrollo de nuevos tratamientos para este trastorno.	diseñaron principalmente para el tratamiento de la osteoporosis, por lo que son comparativamente menos efectivos en la OI. Se justifican estudios para desarrollar estrategias de tratamiento personalizadas basadas en el genotipo que se centren en la fisiopatología molecular específica de la OI.
27	Scopus	Dlesk T, Larimer K	2023	Multimodal Pain Management of Children Diagnosed with Osteogenesis Imperfecta: An Integrative Literature Review	Revisión Sistemática	Evaluar terapias e intervenciones multimodales que ayudan a prevenir la progresión y controlar el dolor en niños con Osteogénesis Imperfecta.	Las terapias que abordan el manejo del dolor son más efectivas cuando utilizan un enfoque multimodal que promueve la fortaleza ósea, el apoyo psicológico, reduce el riesgo de fracturas, aumenta la estabilidad ósea y mantiene la función fisiológica. Se identificaron cuatro tratamientos multimodales para el manejo del dolor: el tratamiento con bisfosfonatos , la intervención quirúrgica, la fisioterapia y el apoyo psicosocial .

28	Scopus	Frassier F	2021	Osteogenesis Imperfecta— Who Needs Rodding Surgery?	Revisión Bibliográfica	Precisar las indicaciones de la colocación de varillas intramedulares en huesos largos en la osteogénesis imperfecta, el tratamiento clásico para fracturas y deformidades en esta condición.	La indicación de la cirugía con varilla en se decide tras un evaluación global exhaustiva del niño. La varilla telescópica permite un número reducido de cirugías. El enfoque interdisciplinario es la clave para el éxito en el tratamiento de la OI.
29	Pubmed	Nijhuis W, Verhoef M, Bergen C, Weinana H, S	2022	Fractures in Osteogenesis Imperfecta: Pathogenesis, Treatment, Rehabilitation and Prevention	Artículo de Revisión	Definir el tratamiento quirurgico en pacientes con Osteogénesis imperfecta y su importancia del seguimiento multidisciplinario	Además de proporcionar tratamiento y prevención de fracturas en pacientes con osteogénesis imperfecta (OI), la atención multidisciplinaria debe enfocarse en el funcionamiento y el bienestar psicosocial del paciente. A pesar de los avances en la investigación, el tratamiento actual de las fracturas en la OI sigue siendo una combinación de cirugía y tratamiento médico. Este enfoque terapéutico requiere una atención personalizada y coordinada por parte de un equipo multidisciplinario de expertos en OI de diversas especialidades.

30	Scopus	Herdea A, Ulici A, Qirjako D, Toma A, Petru R, Lungu C, Charkaoui A	2021	Evaluating the Functional Outcomes and the Quality of Life for Pediatric Patients with Osteogenesis Imperfecta after Fracture Treatment with Intramedullary Rodding	Revisión Bibliográfica	Medir resultados funcionales y determinar los factores que influyen en la calidad de vida de la población pediátrica diagnosticada con Osteogénesis imperfecta y tratada quirúrgicamente mediante abordaje con varilla telescópica luego de sufrir una fractura o deformidad severa	Los resultados de la puntuación de Bleck modificada muestran que el 40% del grupo de estudio se clasifican en las tres primeras categorías más afectadas clasifican en las tres primeras categorías más afectadas: No caminante mayor de dos años. Andador terapéutico con ayuda de muletas o bastones. Andador terapéutico sin ayuda de muletas ni bastones.
----	--------	---	------	---	------------------------	---	---

Jennifer Estrella Salinas Calle portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0350198099. En calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**Diagnóstico y manejo de la Osteogénesis Imperfecta.**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 10 de noviembre de 2023

F: 

Jennifer Estrella Salinas Calle

C.I. 0350198099