

# Diagnóstico y tratamiento del paciente con osteogénesis imperfecta

Guía de Práctica Clínica

2014



CDU: 616+614+575(866)

Ministerio de Salud Pública del Ecuador  
Diagnóstico y tratamiento del paciente con osteogénesis imperfecta. Guía de Práctica Clínica.  
Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización - MSP; 2014.  
---- 64p: tabs: gra: 18x25 cm.

ISBN- 978-9942-07-708-0

- |                            |                                     |
|----------------------------|-------------------------------------|
| 1. Salud pública           | 4. Ecuador                          |
| 2. Osteogénesis imperfecta | 5. Guía de práctica clínica         |
| 3. Genética                | 6. Protocolo médico. Procedimientos |

**Ministerio de Salud Pública**  
**Subsecretaría Nacional de Gobernanza de la Salud**  
**Dirección Nacional de Normatización**  
**Av. República de El Salvador N36-64 y Suecia**  
**Quito - Ecuador**  
**Teléfono: (5932) 381 4400**  
**[www.salud.gob.ec](http://www.salud.gob.ec)**

Edición general: Dirección Nacional de Normatización, MSP

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) ha sido adaptada por profesionales de las instituciones del Sistema Nacional de Salud y especialistas en la materia, bajo la coordinación de la Dirección Nacional de Normatización del MSP.

En ella se reúnen recomendaciones y evidencias científicas para apoyar a médicos y pacientes en la toma de decisiones acerca de diagnóstico y tratamiento de la osteogénesis imperfecta (OI).

Estas son de carácter general y no definen un modo único de conducta procedimental o terapéutica, sino una orientación basada en evidencia científica para la misma. La aplicación de las recomendaciones en la práctica médica deberá basarse además en el buen juicio clínico de quien la emplea como referencia, en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente, en los recursos disponibles al momento de la atención, así como en las normas existentes.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses y han procurado ofrecer información completa y actualizada. Sin embargo, en vista de la posibilidad de cambios en las ciencias médicas, se recomienda revisar el prospecto de cada medicamento que se planea administrar para cerciorarse de que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia en el caso de fármacos nuevos o de uso infrecuente.

Publicado en 2014  
ISBN- 978-9942-07-708-0



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Ecuador, y puede reproducirse libremente citando la fuente sin necesidad de autorización escrita, con fines de enseñanza y capacitación no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Cómo citar esta obra:

Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico y tratamiento del paciente con osteogénesis imperfecta. Guía de Práctica Clínica. Quito: MSP; 2014. Disponible en: [www.salud.gob.ec](http://www.salud.gob.ec)

Impreso por El Telégrafo

Corrección de estilo: La Caracola Editores

Hecho en Ecuador - Printed in Ecuador



LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

CONSIDERANDO:

- Que;** la Constitución de la República del Ecuador, en el artículo 3, numeral 1, atribuye como deber primordial del Estado garantizar sin discriminación alguna el efectivo goce de los derechos establecidos en ella y en los instrumentos internacionales, en particular la salud;
- Que;** la citada Constitución de la República del Ecuador, en el artículo 32, dispone que: “La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir. El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional.”;
- Que;** la Norma Suprema, en el artículo 361, ordena al Estado ejercer la rectoría del sistema a través de la Autoridad Sanitaria Nacional, le atribuye la responsabilidad de formular la política nacional de salud, y de normar, regular y controlar todas las actividades relacionadas con la salud, así como el funcionamiento de las entidades del sector;
- Que;** la Ley Orgánica de Salud en el artículo 4, prescribe que la Autoridad Sanitaria Nacional es el Ministerio de Salud Pública, entidad a la que corresponde el ejercicio de las funciones de rectoría en salud; así como la responsabilidad de la aplicación, control y vigilancia del cumplimiento de dicha Ley; siendo las normas que dicte para su plena vigencia obligatorias;
- Que;** la Ley Ibidem, en el artículo 6, señala que es responsabilidad del Ministerio de Salud Pública (...)“34. Cumplir y hacer cumplir esta Ley, los reglamentos y otras disposiciones legales y técnicas relacionadas con la salud”;
- Que;** con Decreto Ejecutivo No. 1272 de 22 de agosto de 2012, el señor Presidente Constitucional de la República del Ecuador, designó a la magíster Carina Vance Mafla, como Ministra de Salud Pública, ratificando su nombramiento a través del Decreto Ejecutivo No. 2 de 24 de mayo del 2013;
- Que;** con Acuerdo Ministerial No. 00004520 de 13 de noviembre de 2013, se emite el Estatuto Orgánico Sustitutivo de Gestión Organizacional por Proceso del Ministerio de Salud Pública mismo que establece que la “Dirección Nacional de Normatización tiene como misión: “Desarrollar y definir todas las normas, manuales, protocolos, guías y otras normativas relacionadas a la gestión de la salud, a fin de que el Ministerio ejerza la rectoría sobre el Sistema Nacional de Salud, garantizando la calidad y excelencia en los servicios; y, asegurando la actualización, inclusión y socialización de la normativa entre los actores involucrados”;
- Que;** es necesario proveer información práctica sobre la intervención temprana así como del manejo integral e interdisciplinario sistematizado de la Osteogénesis Imperfecta, que permita su diagnóstico precoz, tratamiento oportuno y seguimiento adecuado, mejorando la calidad de vida de los pacientes y,

*[Handwritten signatures and initials]*






**Que;** mediante memorando Nro. MSP-DNN-2014-0548-M de 02 de mayo de 2014, la Directora Nacional de Normatización, solicitó la elaboración del presente Acuerdo Ministerial.

**EN EJERCICIO DE LAS ATRIBUCIONES LEGALES CONCEDIDAS POR LOS ARTICULOS 151 Y 154, NUMERAL 1 DE LA CONSTITUCIÓN DE LA REPÚBLICA DEL ECUADOR Y POR EL ARTÍCULO 17 DEL ESTATUTO DEL RÉGIMEN JURÍDICO Y ADMINISTRATIVO DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA**

**ACUERDA:**

- Art.1.-** Aprobar y autorizar la publicación de la Guía de Práctica Clínica **“DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA”**, adaptada por la Dirección Nacional de Normatización del Ministerio de Salud Pública.
- Art.2.-** Disponer que la Guía de Práctica Clínica, **“DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA”** sea aplicada a nivel nacional, como una normativa de carácter obligatorio para el Sistema Nacional de Salud (Red Pública Integral de Salud y Red Complementaria).
- Art.3.-** Publicar la citada Guía de Práctica Clínica en la página web del Ministerio de Salud Pública.
- Art.4.-** De la ejecución del presente Acuerdo Ministerial, que entrará en vigencia a partir de la fecha de su publicación en el Registro Oficial, encárguese a la Subsecretaria Nacional de Provisión de Servicios de Salud a través de la Dirección Nacional de Primer Nivel de Atención en Salud, Dirección Nacional de Hospitales y la Dirección Nacional de Centros Especializados.

**DADO EN EL DISTRITO METROPOLITANO DE QUITO, a 29 MAYO 2014.**

  
 Carina Vance Mafla  
**MINISTRA DE SALUD PÚBLICA**



|                       | Nombre                 | Area  | Cargo                  | Sumilla |
|-----------------------|------------------------|---|------------------------|---------|
| Aprobado              | Dr. David Acurio       | Viceministerio de Gobernanza y Vigilancia de la Salud     | Viceministro           |         |
|                       | Dra. Verónica Espinosa | Subsecretaria Nacional de Gobernanza de la Salud Pública  | Subsecretaria          |         |
|                       | Dra. Patricia Granja   | Subsecretaria Nacional de Provisión de Servicios de Salud | Subsecretaria          |         |
| Solicitado y aprobado | Dra. Gabriela Aguinaga | Dirección Nacional de Normatización                       | Directora Nacional     |         |
| Adaptada              | Dra. Martha Gordón     | Dirección Nacional de Normatización                       | Analista               |         |
|                       | Dra. Ximena Raza       |   | Analista               |         |
| Revisado              | Dra. Elisa Jaramillo   | Coordinación General de Asesoría Jurídica                 | Coordinadora General   |         |
|                       | Dra. Doris Maldonado   | Dirección Nacional de Consultoría Legal                   | Directora Nacional (S) |         |
|                       | Abg. Alexandra Arteaga |   | Servidora              |         |
|                       | Dra. Sonia Brazales    | Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos | Directora Nacional     |         |



## **Autoridades MSP**

|                        |   |
|------------------------|---|
| Mgs. Carina Vance      | Ministra de Salud Pública                           |
| Dr. David Acurio       | Viceministro de Gobernanza y Vigilancia de la Salud |
| Dra. Verónica Espinosa | Subsecretaria Nacional de Gobernanza de la Salud    |
| Dra. Gabriela Aguinaga | Directora Nacional de Normatización, MSP            |

## **Edición general**

Dirección Nacional de Normatización

## **Equipo de redacción y autores**

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| Dr. Hernán Abad               | Médico traumatólogo, Hospital Pediátrico Baca Ortiz, Quito                                  |
| Dr. Fabricio González-Andrade | Médico internista y genetista, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Centra del Ecuador |
| Dra. Martha Gordón            | Analista técnica, DNN, MSP  |
| Dr. Ramiro López              | Médico genetista, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Centra del Ecuador              |
| Dra. Gabriela Aguinaga        | Máster en Salud Pública, DNN, MSP   |

## **Equipo de revisión y validación**

|                            |   |
|----------------------------|---|
| Dr. Carol Merino           | Médica pediatra, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito           |
| Dr. José Iturralde         | Médico traumatólogo, Hospital Pediátrico Baca Ortiz             |
| Dra. Martha Hernández      | Médica traumatóloga, Hospital Baca Ortiz, Quito                 |
| Dr. Pablo Sánchez          | Médico traumatólogo, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito       |
| Dr. Mario Murgueitio       | Médico traumatólogo, Hospital Francisco Icaza, Guayaquil        |
| Dr. Gonzalo Arteaga        | Médico traumatólogo, Hospital Metropolitano, Quito              |
| Dr. Gustavo Díaz           | Médico pediatra, Hospital Enrique Garcés, Quito                 |
| Dra. Linda Arturo          | Médica pediatra, Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora, Quito |
| Dra. Gloria Maritza Chiang | Médica pediatra, Hospital Francisco Icaza, Guayaquil            |
| Dr. Víctor Espín           | Médico genetista, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito          |
| Dra. Germania Moreta       | Médica genetista, Hospital Militar HG1, Quito                   |
| Dra. Ximena Raza           | Analista técnica, Dirección Nacional de Normatización, MSP      |
| Dra. Alicia Rodríguez      | Analista técnica, PRONAGE, MSP                                  |
| Dra. Jenny de Mori         | Directora asistencial, Hospital Francisco Icaza, Guayaquil      |
| Sra. Lucía Travez          | Presidenta Fundación de Osteogénesis Imperfecta, Quito          |
| Dra. Indira Proaño         | Analista técnica, Dirección Nacional de Articulación, MSP       |
| Dra. Silvia Álvarez        | Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos, MSP  |





## Contenido

|   |    |
|---|----|
| 1. Descripción general de esta Guía de Práctica Clínica           | 11 |
| Clasificación CIE-10  | 12 |
| 2. Justificación  | 12 |
| 3. Propósito de esta GPC  | 13 |
| 4. Aspectos metodológicos   | 13 |
| 5. Evidencias y grados de recomendación                           | 14 |
| 6. Preguntas que responde esta GPC                                | 14 |
| 7. Aspectos generales de la OI                                    | 15 |
| 8. Diagnóstico, características clínicas, diagnóstico diferencial | 21 |
| 9. Clasificación  | 25 |
| 10. Tratamiento   | 31 |
| 11. Control médico  | 41 |
| 12. Aspectos generales del cuidado de la salud del niño           | 45 |
| 13. Apoyo psicológico, emocional y social                         | 49 |
| 14. Abreviaturas  | 50 |
| 15. Referencias   | 51 |
| Anexos  | 54 |



## 1. Descripción general de esta Guía de Práctica Clínica

| Título de esta Guía                         | Diagnóstico y tratamiento del paciente con osteogénesis imperfecta   |
|---|--|
| Profesionales que participan en la atención | Esta GPC está dirigida al grupo de profesionales involucrados en la atención de OI tales como médicos traumatólogos, pediatras, genetistas, médicos generales, médicos familiares, médicos internistas, endocrinólogos y otros relacionados con la atención de esta patología.   |
| Clasificación de la enfermedad CIE-10       | Q78.0 Osteogénesis imperfecta  |
| Categoría de la GPC                         | Primero y segundo nivel: diagnóstico; tercer nivel de atención: diagnóstico y tratamiento; primero, segundo y tercer nivel: seguimiento  |
| Usuarios potenciales de la Guía             | Médicos traumatólogos, pediatras, genetistas, médicos generales, médicos familiares, médicos internistas, endocrinólogos y otros relacionados con la atención de esta patología. Gerentes y directores médicos de establecimientos de salud, educadores en salud, profesionales de la salud en formación, estudiantes en formación.  |
| Organización desarrolladora                 | Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP), Dirección Nacional de Normatización (DNN), Programa Nacional de Genética (PRONAGE).   |
| Población blanco                            | Pacientes con OI   |
| Fuente de financiamiento                    | Ministerio de Salud Pública del Ecuador  |
| Intervenciones y acciones consideradas      | Diagnóstico y tratamiento del paciente con OI  |
| Metodología                                 | <p>Esta guía fue adaptada mediante la metodología ADAPTE, a partir de la siguiente guía de atención:</p> <p>National Institutes of Health. Osteoporosis and Related Bone Diseases, National Resource Center in cooperation with the Osteogenesis Imperfecta Foundation. USA; 2007.</p> <p>Los contenidos fueron actualizados a partir de la evidencia publicada en el período 2008-2014, con énfasis en el uso de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados. El proceso de adaptación incluyó la revisión por pares de la guía para su adaptación al contexto nacional y reuniones de consenso y validación del manejo farmacológico.</p> |
| Validación                                  | El método de validación de la GPC fue a través de la revisión por pares ( <i>peer-review</i> ), a través de un grupo inter y multidisciplinario de expertos, coordinado por la DNN del MSP.  |
| Conflicto de interés                        | Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflicto de interés en relación a la información, objetivos y propósito de la presente GPC.  |
| Actualización                               | A partir de la fecha de edición, cada dos años, o según el avance científico en el tema o el Estado del Arte en este tema  |

## Clasificación CIE-10

Q780 Osteogénesis imperfecta

## Código internacional OMIM<sup>1</sup>

El proyecto Mendelian Inheritance in Man (Herencia Mendeliana en el Hombre) es una base de datos que cataloga todas las enfermedades conocidas con un componente genético, y cuando es posible, la asociación a los genes en el genoma humano, con especial énfasis en la relación molecular entre la variación genética y la expresión fenotípica.<sup>1</sup>

| Código | Tipo | Localización cromosómica   |
|--------|------|--|
| 166200 | I    | 17q21.33   |
| 166210 | II   | 7q21.3, 17q21.33   |
| 259420 | III  | 7q21.3, 17q21.33   |
| 166220 | IV   | 7q21.3, 17q21.33 cartílago-proteína asociada; CRTAP. Localización citogenética: 3p22.3, coordenadas genómicas (GRCh37): 3:33,155,449 - 33,189,264              |
| 605497 | VII  | 3p22.3 leucina- y prolina-proteoglicanos enriquecidos 1; LEPRE1. Localización citogenética: 1p34.2 , coordenadas genómicas (GRCh37): 1:43,212,005 - 43,232,754 |
| 610682 | VIII | 1p34.2   |
| 610339 | IX   | 15q22.31   |
| 610915 | XV   | 12q13.12   |
| 259440 | VI   | 17p13.3  |
| 615220 | V    | 11p15.5  |
| 613982 | XIII | 8p21.3   |
| 610915 | XIV  | 9q31.2   |
| 259440 | XI   | 17q21.2  |
| 615220 | XII  | 12q13.13   |
| 613982 | X    | 11q13.5  |

## 2. Justificación

La intervención temprana, así como el manejo integral e interdisciplinario sistematizado de esta patología, permitirá su diagnóstico precoz, tratamiento oportuno y seguimiento adecuado, mejorando la calidad de vida de los pacientes. Esta GPC conforma un conjunto de recomendaciones desarrolladas de manera sistemática y con sustento en el mayor nivel de evidencia científica disponible, cuyo propósito es optimizar y estandarizar el manejo, mejorar el uso de recursos, y los mecanismos de referencia y contrarreferencia de los pacientes con OI.

### 3. Propósito de esta GPC

Esta GPC forma parte de las guías que desarrolla la DNN del MSP y la Subsecretaría Nacional de Gobernanza de la Salud Pública.

La finalidad de esta GPC es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del primer, segundo y tercer nivel de atención recomendaciones con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

1. El diagnóstico y tratamiento del paciente con OI.
2. La estandarización del seguimiento y detección temprana de la OI en los pacientes afectados.
3. Disminución de la discapacidad de los pacientes con OI.

### 4. Aspectos metodológicos

El Modelo de Atención Integral en Salud (MAIS) propone un fortalecimiento del primer nivel de atención como puerta de entrada al sistema, basado en atención integral, con continuidad y con un enfoque familiar, comunitario e individual. La especificidad del primer nivel de atención será explícita en el set de instrumentos asistenciales en salud, las acciones que deban realizarse en los niveles superiores se mencionarán según su especificidad teniendo en cuenta la realidad y los principios de accesibilidad, calidad y eficiencia consagrados en la Constitución y el Sistema Nacional de Salud (SNS). El Ministerio de Salud Pública, como rector del SNS, la ha diseñado como parte de una propuesta metodológica compuesta por un set de instrumentos que incluyen:

- Guía de Práctica Clínica
- Guía de bolsillo
- Guía para el ciudadano
- Manual de procedimientos

La presente guía fue adaptada siguiendo la metodología ADAPTE con el objetivo de incorporar las mejores directrices y orientaciones para promover el desarrollo y el uso de las GPC aplicando metodologías existentes.

Se formularon preguntas clínicas concretas y estructuradas según el esquema paciente-intervención-comparación-resultado (PICO) sobre diagnóstico tratamiento y seguimiento en pacientes pediátricos con OI.

La búsqueda de guías de práctica clínica se realizó a través de metabuscadores, en los portales web de centros compiladores, elaboradores y en bases de datos como PubMed,

Tripdatabase y LILACS. No se encontraron Guías de Práctica Clínica, sin embargo, se trabajó en base a una Guía de Atención a pacientes con OI.

En los acápite pertinentes, los contenidos fueron actualizados a partir de la evidencia disponible desde la fecha de publicación de las guías revisadas, con énfasis en el uso de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados disponibles en la Biblioteca Cochrane, PubMed, Tripdatabase y LILACS.

El proceso de adaptación incluyó la revisión por pares de la guía para su aplicación al contexto nacional con expertos nacionales en OI que trabajan en instituciones de la Red Pública Integral de Salud y de la Red Complementaria.

## 5. Evidencias y grados de recomendación

En este documento, el lector encontrará, al margen derecho de las páginas, la calidad de la evidencia y/o el grado de fuerza de las diferentes recomendaciones presentadas.

El símbolo ✓ representa un consejo de buena práctica clínica sobre el cual el grupo de expertos acuerda. Por lo general son aspectos prácticos sobre los que se quiere hacer énfasis y para los cuales probablemente no existe suficiente evidencia científica que los sustente. Estos aspectos de buena práctica clínica no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

La calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones, se encuentran sustentadas por evidencia calificada con diversos sistemas de gradación. Para obtener mayor información revise el Anexo 1 al final de esta guía.

### Símbolos empleados en esta GPC

|                         |          |
|-------------------------|----------|
| Evidencia               | <b>E</b> |
| Recomendación           | <b>R</b> |
| Punto de buena práctica | ✓/R      |

## 6. Preguntas que responde esta GPC

### Diagnóstico

1. ¿Cómo se establece el diagnóstico clínico y de laboratorio del paciente con sospecha de OI?
2. ¿Cuáles son los datos clínicos que el médico debe investigar de forma temprana en el paciente con OI?
3. ¿Cuál es el papel del médico en la evaluación del paciente con sospecha y diagnóstico confirmado de OI?

## Tratamiento

4. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico que ha demostrado mayor eficacia y seguridad para mejorar la calidad de vida del paciente con OI?
5. ¿Cuál es la eficacia, efectividad y seguridad del tratamiento con bifosfonatos en el paciente con OI?
6. ¿Cuál es el tratamiento ortopédico de los pacientes con OI?

## Seguimiento

7. ¿Cuáles son los cuidados y el manejo de los niños y niñas con OI?
8. ¿Cuál es y cómo se debe realizar el seguimiento del paciente con OI?

## 7. Aspectos generales de la OI

La OI es una enfermedad genética rara conocida como «*enfermedad de los huesos de cristal*». Esta guía es, por lo tanto, una introducción a la OI y una referencia para ayudar a los profesionales de la medicina a que tomen las mejores decisiones clínicas.<sup>2</sup>

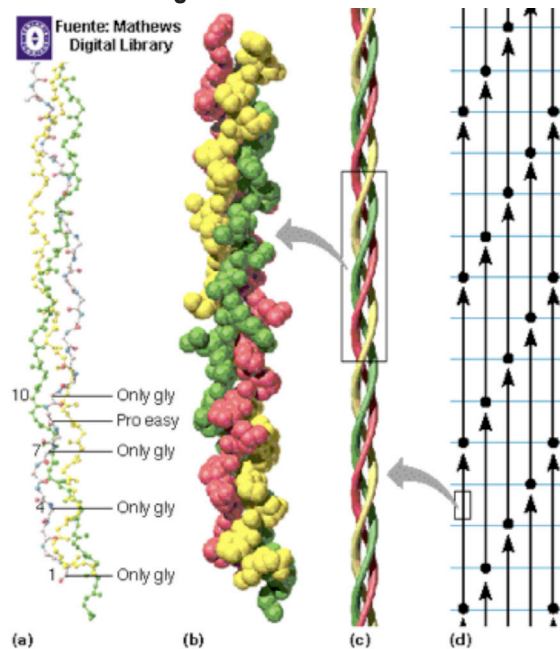
### Definición<sup>2-8</sup>

| Evidencia/Recomendación  | Nivel/Grado  |
|--|--------------|
| <p>La OI es una condición hereditaria del tejido conectivo (véase gráfico 1). El colágeno es una molécula proteica que forma una fibra llamada tropocolágeno, que a su vez está formado por tres cadenas polipeptídicas denominadas cadenas alfas. Las tres cadenas se enrollan y se fijan formando una hélice triple.</p> <p>1). El colágeno tipo I se caracteriza porque la molécula de tropocolágeno está constituida por dos cadenas alfa 1 idénticas y una segunda cadena que se denomina alfa 2, que tiene una secuencia de aminoácidos distinta. Predomina en los huesos, cartílagos y en la dermis. Son las fibras más gruesas de todas. Tienen el bandeo transversal, la periodicidad transversal bien desarrollada, bien característica, y constituyen el colágeno más importante desde el punto de vista estructural.</p> <p>En la mayoría de los casos, la OI es causada por una mutación dominante en los genes COL1A1 o COL1A2 que codifican para el colágeno tipo I (véase tabla 1). Las personas con OI tienen menos colágeno de lo normal o un colágeno de menor calidad.</p> | <b>1a- A</b> |



| Evidencia/Recomendación  | Nivel/Grado |
|--|-------------|
| Poco menos del 10% de los casos de OI se cree que es causado por mutaciones recesivas en otros genes en la vía del colágeno. Se han identificado mutaciones en los genes para la prolil 3-hidroxilasa (LEPRE1) y para la proteína asociada al cartilago (CRTAP). | 1a- A       |
| En las personas con OI tipos V y VI no se evidencia mutaciones en los genes del colágeno tipo I.   |             |
| La característica más distintiva de la OI son los huesos frágiles, que se fracturan con facilidad.   |             |
| La OI afecta tanto a la calidad del hueso como a la masa ósea.   |             |
| En algunas personas pueden también estar afectados la talla, el oído, la piel, los vasos sanguíneos, los músculos, los tendones y los dientes.   |             |
| La OI es muy variable, desde una forma leve sin deformidad con estatura normal, y pocas fracturas hasta una forma que es mortal durante el período perinatal.  | 1b- A       |
| Las personas con OI tienen problemas médicos para toda la vida, pero con un tratamiento adecuado, a menudo llevan vidas saludables y productivas.  |             |

Gráfico 1. Conformación del colágeno<sup>9</sup>



Fuente y elaboración: Matthew D, Shoulders and Ronald T, Raines. Collagen structure and stability. Department of Chemistry and Department of Biochemistry, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin 53706; email: raines@biochem.wisc.edu. 2009<sup>10</sup>

Formación de colágeno. Los aminoácidos principales en la formación del colágeno son la glicina, la prolina, arginina e hidroxiprolina. Las moléculas de tropocolágeno se empaquetan juntas según se muestra en el gráfico 1. Esta disposición proporciona una notable resistencia que se ve favorecida por la aparición de enlaces cruzados entre residuos de lisina de moléculas de tropocolágeno adyacentes. La formación de estos enlaces cruzados es un proceso que dura toda la vida y favorece la pérdida de elasticidad del colágeno en las personas mayores.

Características de la molécula de colágeno. La secuencia de las cadenas  $\alpha$  de la molécula de colágeno se caracteriza por la repetición del triplete Gly-X-Y. Tres hélices levóginas de cadenas  $\alpha$  forman la triple hélice de colágeno de 300 nm de longitud, estructura continua y rígida, salvo en los extremos (telopéptidos). En la sección transversal de la triple hélice, se muestra la localización interior de los residuos de glicocola de dos tripletes consecutivos. En la molécula precursora, el procolágeno, se distinguen los dos dominios no colagenosos de los extremos amino y carboxilo terminal.

**Tabla 1. Clasificación del colágeno<sup>9</sup>**

| Tipo | Composición de la cadena                     | Símbolo(s) del gen     | Detalles estructurales   | Localización            | Patología   |
|------|--|------------------------|--|-------------------------|---|
| I    | $[\alpha 1(I)]_2[\alpha 2(I)]$               | COL1A1, COL1A2         | 300 nm, 67 nm fibrillas en banda   | Piel, tendón, hueso     | Osteogénesis imperfecta, síndrome de Ehlers–Danlos, hiperostosis cortical infantil (enfermedad de Caffey) |
| II   | $[\alpha 1(II)]_3$                           | COL2A1                 | 300 nm, pequeñas 67 nm fibrillas   | Cartílago, humor vítreo | Colagenopatía tipo II y XI  |
| III  | $[\alpha 1(III)]_3$                          | COL3A1                 | 300 nm, pequeñas 67 nm fibrillas   | Piel, músculo           | Síndrome de Ehlers–Danlos, contractura de Dupuytren   |
| IV   | $[\alpha 1(IV)]_2[\alpha 2(IV)]$             | COL4A1 por COL4A6      | 390 nm dominio globular C-terminal, no fibrilar                                  | Lámina basal            | Síndrome de Alport, síndrome de Goodpasture   |
| V    | $[\alpha 1(V)][\alpha 2(V)][\alpha 3(V)]$    | COL5A1, COL5A2, COL5A3 | 390 nm dominio globular N-terminal, fibras pequeñas                              | Tejido intersticial     | Síndrome de Ehlers–Danlos, forma clásica  |
| VI   | $[\alpha 1(VI)][\alpha 2(VI)][\alpha 3(VI)]$ | COL6A1, COL6A2, COL6A3 | 150 nm, N+C term. Dominios globulares, microfibrillas, 100 nm fibrillas en banda | Tejido intersticial     | Miopatía de Ulrich, miopatía de Bethlem, dermatitis atópica   |
| VII  | $[\alpha 1(VII)]_3$                          | COL7A1                 | 450 nm, dímero   | Epitelio                | Epidermolisis bullosa distrófica  |

| Tipo | Composición de la cadena  | Símbolo(s) del gen     | Detalles estructurales   | Localización                                       | Patología  |
|------|---|------------------------|--|--|--|
| VIII | $[\alpha 1(\text{VIII})]_3$                                       | COL8A1, COL8A2         | Destaca por la abundancia de hidroxiprolina.<br>Está formado por tres cadenas proteicas <i>EC1, EC2, EC3</i> y por secuencias no colagénicas | Es un componente de la <i>matriz subendotelial</i> | Distrofia corneal polimórfica posterior 2              |
| IX   | $[\alpha 1(\text{IX})][\alpha 2(\text{IX})][\alpha 3(\text{IX})]$ | COL9A1, COL9A2, COL9A3 | 200 nm, dominio globular N-term. unido a proteoglicano   | Cartílago  | Enfermedad de Fairbanks, displasia epifisaria múltiple |
| X    | $[\alpha 1(\text{X})]_3$  | COL10A1                | 150 nm, dominio globular C-term.   | Cartílago hipertrófico y mineralizante             | Displasia metafisaria de Schmid                        |
| XI   | $[\alpha 1(\text{XI})][\alpha 2(\text{XI})][\alpha 3(\text{XI})]$ | COL11A1, COL11A2       | 300 nm, fibras pequeñas. Colágeno de Facito undulina que es un colágeno que también es un proteoglicano                                      | Cartílago  | Se desconoce aún                                       |

Se han descrito otros tipos de colágeno como son:

**Colágeno tipo XII:** presente en tejidos sometidos a altas tensiones, como los tendones y ligamentos. Interactúa con los tipos I y III.

**Colágeno tipo XIII:** es ampliamente encontrado como una proteína asociada a la membrana celular. Interactúa con los tipos I y III.

**Colágeno tipo XIV:** aislado de placenta; también detectado en la médula ósea.

**Colágeno tipo XV:** presente en tejidos derivados del mesénquima.

**Colágeno tipo XVI:** íntima asociación con fibroblastos y células musculares lisas arteriales; no se asocia fibrillas colágenas tipo I.

**Colágeno tipo XVII:** colágeno de transmembrana no se halla habitualmente en la membrana plasmática de las células.

**Colágeno tipo XVIII:** presentes en las membranas basales, epiteliales y vasculares.

**Colágeno tipo XIX:** se localiza en fibroblastos y en el hígado.

**Colágeno tipo XX:** presente en la córnea, en el cartílago esternal y en los tendones.

**Colágeno tipo XXI:** hallado en encías, músculo cardíaco y esquelético y otros tejidos humanos con fibrillas de colágeno tipo I.

## Aparición y prevalencia<sup>2, 3, 6, 11</sup>

|   |      |
|---|------|
| Se estima que la OI se produce en 1 de cada 12.000 a 15.000 nacimientos. Esto significa que, en el Ecuador, en donde existen alrededor de 350.000 nacimientos por año, nacerán cada año aproximadamente 30 niños con OI. Se estima entonces que podría haber 1166 casos a nivel nacional. | 1b-B |
| La OI ocurre con igual frecuencia en hombres y mujeres, y en igual frecuencia entre grupos étnicos.   | 1a-A |

## Rol del médico de atención primaria en salud<sup>2</sup>

|   |   |
|---|---|
| El médico de atención primaria debe explicar la patología al paciente y a su familia, con claridad, precisión y calidez.  | A |
| El médico de atención primaria debe coordinar la referencia y contrarreferencia de los pacientes con OI.  | A |
| Debe asegurarse de que todos los aspectos médicos, psicológicos, sociales, de desarrollo y educativos sean cubiertos por los niveles competentes con el fin de lograr una adecuada inclusión social del paciente. | A |

## Esperanza de vida<sup>2, 4, 6, 10</sup>

|   |      |
|---|------|
| La esperanza de vida varía con el tipo de OI.   | 1a-A |
| Las formas leves y moderadas de OI no afectan la esperanza de vida.   |      |
| La forma deformante de OI tipo III puede reducir progresivamente la esperanza de vida debido a la susceptibilidad a la infección respiratoria y compromiso cardiovascular, aunque cada vez es más común que la gente viva hasta una edad adulta mayor.  |      |
| La forma más severa de OI, que es la OI tipo II, es también la más rara y con frecuencia es mortal en el período neonatal. Las formas graves de herencia recesiva de OI son también fatales. Se siguen estudiando opciones de tratamiento. Estas incluyen la asistencia respiratoria para que los niños puedan prescindir del respirador, y el uso de bifosfonatos. |      |

## Genética<sup>2, 12, 13, 14</sup>

|   |      |
|---|------|
| La mayoría de las personas con OI tienen una mutación en uno de los dos genes COL1A1 o COL1A2, que codifican para el colágeno tipo I. Véase tabla 1, clasificación del colágeno.  | 1a-A |
| Se han descrito más de 800 mutaciones en los genes COL1A1 y COL1A2, que están localizados respectivamente en los cromosomas 7 y 17.   | 1a-A |
| Las formas menos comunes de OI moderada a grave son los tipos V y VI y no parecen implicar mutaciones en los genes que codifican para el colágeno tipo I. Las mutaciones específicas que causan estos tipos no se han identificado todavía. Los genes candidatos incluyen aquellos que ayudan al control del desarrollo óseo y su organización. | 1a-A |

|   |             |
|---|-------------|
| Menos del 10% de los casos de OI se cree que son causadas por mutaciones recesivas en los genes en la vía de colágeno. Se han identificado las mutaciones en los genes para la prolil 3-hidroxilasa (LEPRE1) y para la proteína asociada al cartilago proteína (CRTAP). | <b>2b-B</b> |
| Existen algunas formas raras de OI cuya causa genética es todavía desconocida.  | <b>2b-C</b> |

## Herencia<sup>2, 12, 13</sup>

|   |             |
|---|-------------|
| En la mayoría de las familias, la OI se hereda en un patrón mendeliano autosómico dominante. A menudo, la OI se hereda directamente de un padre afectado. La probabilidad de herencia es del 50%, es decir, no todos los hijos de una persona con OI van a heredar la enfermedad; pueden heredar el gen y ser transmisores de la misma.   | <b>1a-A</b> |
| La mutación generalmente será identificada dentro de las familias, pero su expresividad genética (es decir, el grado de la enfermedad y el número de fracturas, etc.) pueden diferir entre los miembros de la familia. A esto se llama expresión variable.  | <b>1a-A</b> |
| Son frecuentes las mutaciones de novo espontáneas y cuentan para la mayoría de los casos de OI en niños nacidos de padres no afectados. Las mutaciones de novo pueden causar cualquier tipo de OI, no solo OI tipo II o III.  | <b>1a-A</b> |
| La mala nutrición, la exposición a las toxinas en el medio ambiente y el consumo de alcohol durante el embarazo no parecen relacionarse con las mutaciones de novo.   | <b>1b-B</b> |
| Una de las mutaciones en LEPRE1 se ha encontrado especialmente en afroamericanos y en individuos originarios de África Occidental.  | <b>2b-B</b> |
| En algunos casos raros, el mosaicismo de los padres (coexistencia de dos líneas genéticas en el mismo individuo) se observa alta recurrencia en hermanos nacidos de padres asintomáticos.   | <b>1b-B</b> |
| Se recomienda la asesoría genética para los padres asintomáticos de un niño con OI antes de cualquier embarazo futuro. La probabilidad de un segundo embarazo, cuando existe un niño con una mutación dominante aumenta de 2% a 5% con cada embarazo futuro. Cuando la causa fue mosaicismo de los padres para una mutación dominante, la probabilidad de tener un niño con OI aumenta del 10% a 50% en cada embarazo subsiguiente. Cuando está involucrada una mutación recesiva, existe una probabilidad del 25% de OI con cada embarazo futuro. De ser este el caso es necesario informar a los padres y al médico genetista para iniciar el plan de manejo y tratamiento. | <b>1a-A</b> |
| Existen pruebas genéticas internacionalmente disponibles para determinar: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Si un padre tiene OI</li> <li>b. Si el padre es un portador mosaico de una forma dominante de OI</li> <li>c. Si los padres o hermanos son portadores de una forma recesiva de OI</li> </ul> Estas pruebas no están disponibles en el país.  | <b>A</b>    |

## 8. Diagnóstico, características clínicas, diagnóstico diferencial

### Diagnóstico<sup>2, 4, 6, 15, 16</sup>

|   |              |
|---|--------------|
| El diagnóstico se basa principalmente en la anamnesis y el examen físico. La ecografía ayuda a detectar OI intraútero, lo cual permite al médico y a la familia prepararse para recibir al niño con OI.   | <b>1a- A</b> |
| Puede ser difícil hacer un diagnóstico clínico de las formas más leves de OI en la infancia y la niñez; el único indicativo pueden ser las fracturas recurrentes.   | <b>1a- A</b> |
| Se debe referir a un especialista como genetista, ortopedista o endocrinólogo, cuando los pacientes tienen una forma grave de OI.   | <b>1a- A</b> |
| Los exámenes de laboratorio pueden descartar otras condiciones, proporcionar información que sea útil en el tratamiento médico y, en la mayoría de los casos, confirmar el diagnóstico mediante la identificación de mutaciones.  | <b>1a- A</b> |
| El proceso de diagnóstico debe incluir los siguientes pasos: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Una historia clínica detallada, incluyendo información del embarazo y el parto</li> <li>b. Un historial familiar</li> <li>c. Un examen físico</li> </ul>   | <b>1b- A</b> |
| Los hallazgos radiológicos pueden incluir osteopenia (baja densidad ósea), fracturas (nuevas, subclínicas o cicatrices viejas), arqueamiento de los huesos largos, compresiones vertebrales y presencia de huesos wormianos en las suturas craneales. Los huesos wormianos, que son pequeñas islas óseas en el cráneo, donde normalmente hay una hoja intacta de huesos, se ven en aproximadamente el 60% de las personas con OI.   | <b>1a- A</b> |
| Las pruebas de laboratorio que están disponibles para las formas dominantes y recesivas de OI incluyen: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Pruebas bioquímicas de colágeno es un análisis basado en proteínas de los fibroblastos cultivados de una muestra de piel</li> <li>b. Prueba molecular de colágeno: análisis de genes mediante análisis de ADN de los genes COL1A1 y COL1A2 de una muestra de sangre o saliva.</li> <li>c. Estudios separados que utilizan biopsia de la piel y la secuenciación de los genes (CRTAP) y (LEPRE1) para las formas recesivas de OI.</li> </ul> <p>En el Ecuador, se realiza al momento el cultivo de fibroblastos.</p> | <b>1a- A</b> |

|   |              |
|---|--------------|
| <p>En cuanto a las pruebas de laboratorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Se estima que más del 90% de las mutaciones pueden causar la forma dominante de OI y se detectan con un análisis de ADN.</li> <li>b. Otros análisis de sangre distintos pueden ser no concluyentes para el diagnóstico de OI.</li> <li>c. Análisis de sangre y orina pueden descartar otras condiciones diferentes a OI.</li> <li>d. Una prueba bioquímica o de ADN negativa de colágeno no descarta la OI.</li> </ul> | <b>1a- A</b> |
| <p>La medición de la absorción de Rx de energía dual (DXA o densitometría ósea) para densidad ósea y mineral, proporciona información sobre la cantidad de hueso y no sobre la calidad. Una lectura baja puede ser pronóstico de una predisposición a la fractura, de causas que incluyen, pero no se limitan, a OI. La densidad mineral ósea puede ser más baja de lo normal en las personas con cualquier tipo de OI.</p>   | <b>1a- A</b> |
| <p>La biopsia de hueso, cuando sea posible, se toma del hueso ilíaco que puede identificar todos los tipos de OI. Una biopsia ósea es invasiva, y requiere anestesia general. Personal especializado debe procesar la muestra y leer las placas patológicas. Un niño debe pesar por lo menos 22 libras o 10 kilogramos, para ser un candidato para el procedimiento. Esta se puede obtener durante la cirugía ortopédica.</p>   | <b>1a- A</b> |

### Características clínicas<sup>2, 3, 6, 10, 15, 16</sup>

Existen características clínicas de la OI, además de las fracturas. Otras características están presentes solo en ciertos tipos de OI y pueden incluir las siguientes:

|  |             |
|--|-------------|
| <p>Un niño pequeño con una forma leve de OI puede que no tenga una deformidad ósea.</p>  | <b>1a-A</b> |
| <p>La esclerótica puede parecer más oscura de lo normal, con un tinte azul o gris. Aunque las escleróticas teñidas son una característica frecuentemente mencionada de OI, se ven solo en el 50% de los casos. La palidez-azulada de la esclerótica puede ocurrir en niños afectados de hasta 18 meses de edad. La presencia de un intenso color escleral más allá de la edad de dos años podría justificar una nueva evaluación para la OI. En las personas que tienen esclerótica azul, la intensidad del color puede variar. Este tinte se puede desvanecer considerablemente a medida que el niño crece.</p> | <b>1a-A</b> |
| <p>La dentinogénesis imperfecta (DI), que se caracteriza por la presencia de dientes transparentes, descoloridos y frágiles que se fracturan con facilidad, se evidencia en aproximadamente el 50% de las personas con OI, particularmente en aquellas con las formas graves. Estas anomalías dentales suelen ser evidentes con la primera dentición. Un niño con dientes de leche sanos no desarrolla dentinogénesis imperfecta. La enfermedad tiende a darse en familias (modelo heredo-familiar).</p>   | <b>2a-B</b> |
| <p>Las anomalías de los huesos pueden incluir: forma anormal de las costillas, <i>pectus carinatum</i> o <i>pectus excavatum</i>, curvatura de los huesos largos, compresiones vertebrales, curvaturas espinales, escoliosis, cifosis leve y una forma anormal del cráneo.</p>   | <b>1a-A</b> |

|  |             |
|--|-------------|
| La osteopenia puede ser sospechada en la radiografía y confirmada por densitometría ósea.  | <b>1a-A</b> |
| La circunferencia de la cabeza puede ser mayor que el promedio, o la cabeza puede parecer grande en relación al cuerpo pequeño de la persona.  |             |
| Las fontanelas pueden cerrarse más tarde de lo habitual. Los huesos wormianos están presentes en el cráneo en aproximadamente el 60% de las personas con OI.   |             |
| En las formas más graves es característica una forma triangular de la cara.  |             |
| La pérdida de audición puede comenzar en la edad adulta joven. Es raro que ocurra tempranamente.   | <b>1b-B</b> |
| El cuerpo puede ser desproporcionado. La longitud de los brazos y/o piernas o la estatura del niño puede ser más corta de lo esperado en comparación con los niños no afectados. El torso del niño puede ser corto si se compara con sus brazos y piernas debido a la compresión vertebral. El niño puede ser fornido. | <b>1a-A</b> |
| Los niños pueden tener un peso bajo para su edad. Los mayores tienen con frecuencia sobrepeso para su tamaño.  |             |
| La piel puede sentirse suave y pueden presentar moretones con facilidad.   |             |
| Las articulaciones pueden ser laxas e inestables y los pies pueden ser planos.   |             |
| La mayoría de los niños con OI tienen menos masa muscular y tienen debilidad muscular asociada.  |             |
| En algunas personas con OI se presenta sensibilidad al calor y al frío, con aumento de la sudoración.  |             |
| El desarrollo motor grueso puede ser retrasado debido a las fracturas y/o a la hipotonía.  |             |
| Estos retrasos en el desarrollo pueden incluir el déficit de autocuidado, los aplazamientos en la deambulación y dificultad para la manejar las sillas de ruedas.  |             |
| La inteligencia es normal.   |             |
| En alrededor de un 5% de todos los casos de OI, la formación de callo exuberante, que por lo general sigue a una fractura o a un procedimiento quirúrgico, indica OI tipo V.   |             |



## Desarrollo y crecimiento del niño con OI<sup>2</sup>

|  |             |
|--|-------------|
| La OI no afecta la capacidad del niño para pensar y aprender.  | <b>1a-A</b> |
| Un niño con desarrollo muscular normal puede verse afectado por fracturas, debilidad muscular; talla baja, forma y proporción anormal del cuerpo; desalineación de los huesos largos y articulaciones, y dolor.                        | <b>2b-B</b> |
| Los niños con OI requieren de rehabilitación, terapia física y terapia del lenguaje para el control de los músculos de la cavidad oral, de manera permanente. La natación es uno de los ejercicios recomendados para los niños con OI. | <b>2b-B</b> |
| Algunos tipos de OI se caracterizan porque los niños presentan estatura considerablemente corta.   | <b>1a-A</b> |
| El especialista debe evaluar las diferencias en la longitud de las piernas ya que pueden ser causadas por fracturas o problemas con las placas de crecimiento, mermando en el niño la capacidad de caminar.                            |             |
| En todos los tipos de OI es común el dolor de cadera o dolor de espalda debido a una mala alineación.  |             |
| En los niños, especialmente aquellos con OI tipo III, puede llegar a aplanarse la parte posterior del cráneo debido a la fragilidad ósea, por lo que se recomienda la fisioterapia tempranamente.                                      |             |

## Problemas musculoesqueléticos<sup>2</sup>

La escoliosis es un problema grave en algunos tipos de OI. Las consideraciones incluyen lo siguiente:

|   |             |
|---|-------------|
| La prevalencia de deformidades de la columna vertebral entre las personas con OI grave es alta.   | <b>2b-B</b> |
| Las deformidades de la columna vertebral aumentan con la edad. Es común la rápida progresión, y debe realizarse seguimiento de la deformidad de las curvaturas.   |             |
| Las órtesis son de utilidad limitada. Esto no detiene la progresión de la curva, y puede causar daños en los niños más afectados. Se está estudiando el uso de aparatos ortopédicos personalizados para niños con escoliosis leve y tipo de OI. Actualmente en el país se utiliza un corsé terapéutico, sobre todo en pacientes con OI tipo III, que presentan problemas respiratorios por la escasa capacidad torácica debido a la deformidad de la columna. |             |
| Una curva de evolución rápida puede requerir cirugía de fusión (artrodesis vertebral: fusión de dos huesos de la espalda para corregir problemas en la columna vertebral).  |             |
| La cifosis afecta a muchos niños con OI.  |             |
| Las fracturas por compresión de la columna vertebral se producen en todos los tipos de OI. Las familias necesitan instrucción sobre cómo evitar las actividades que pongan en riesgo la columna vertebral y la forma de protegerla de lesiones.   |             |

## 9. Clasificación<sup>2, 3, 6</sup>

Las descripciones de los tipos de OI proporcionan información para el médico y la familia sobre el pronóstico de una persona, pero no pueden predecir el resultado funcional. El esquema de clasificación OI ha seguido evolucionando a medida que se ha descubierto nueva información sobre la OI, siendo la clasificación de base la elaborada por David Sillence.

### Tipo I

|  |             |
|--|-------------|
| La OI tipo I es la forma más leve y más común de la enfermedad. Esto representa el 50% de la población total con OI.   | <b>1a-A</b> |
| Se manifiesta con fragilidad ósea leve, presenta pocas fracturas y mínimas deformidades de las extremidades.   |             |
| Pueden ocurrir luxaciones de codo y de hombro con más frecuencia en niños con OI que en niños sanos.   |             |
| Algunos niños tienen pocos signos evidentes de OI o de fracturas. Otros experimentan múltiples fracturas de los huesos largos, fracturas por compresión de las vértebras, y dolor crónico. |             |
| Los intervalos entre las fracturas pueden variar considerablemente.  |             |
| Después de que termina el crecimiento, la incidencia de fracturas se reduce considerablemente.   |             |
| Las escleróticas azules están presentes en el 50% de los casos.  |             |
| La estatura de un niño puede ser normal o ligeramente más corta, en comparación con los miembros de la familia no afectados, pero están dentro del rango normal para la edad.              |             |
| Hay una alta incidencia de pérdida de audición. Aparece principalmente en la edad adulta, pero puede ocurrir en la primera infancia.   |             |
| No es frecuente la dentinogénesis imperfecta.  |             |
| La OI tipo I es de herencia dominante. Se puede heredar de un padre afectado o, en las familias no afectadas, es el resultado de una mutación espontánea.                                  |             |
| Las pruebas bioquímicas en los fibroblastos cultivados de piel muestran una cantidad de colágeno tipo I inferior a la normal. La estructura del colágeno es normal.                        |             |
| Las personas con OI tipo I experimentan la carga psicológica de parecer normales y saludables a simple vista, a pesar de tener que adaptarse a su fragilidad ósea.                         |             |
| La ausencia de síntomas evidentes en algunos niños puede contribuir a problemas en la escuela o con sus compañeros.  | <b>✓/R</b>  |

|   |             |
|---|-------------|
| Pueden haber graves retrasos en el desarrollo motor, debilidad articular y de los ligamentos, inestabilidad, debilidad muscular, necesidad de evitar los ciclos de fractura y necesidad de protección de la columna vertebral.    | <b>1a-A</b> |
| Los niños con OI y sus padres necesitan apoyo emocional en cada nueva etapa de desarrollo. Los familiares deben llevar la documentación del diagnóstico de OI para evitar acusaciones de abuso de menores en salas de emergencia. | <b>1a-A</b> |
| Se recomienda llevar a cabo programas de intervención temprana, fisioterapia, ejercicio para mejorar la movilidad, aumentar la masa ósea máxima y desarrollar la fuerza muscular.   | <b>2b-B</b> |

## Tipo II

|  |             |
|--|-------------|
| OI tipo II es la forma más severa.   | <b>1a-A</b> |
| Al nacer, los niños con OI tipo II tienen extremidades muy cortas, pechos pequeños y cráneos blandos.  |             |
| Las piernas están a menudo en una posición de pata de rana.  |             |
| Los hallazgos radiológicos son característicos e incluyen ausente o limitada mineralización craneal, cuerpos vertebrales planos, fémures muy cortos, telescópicos y anchos, a menudo las costillas son cortas, anchas y hay evidencias de malformación de los huesos largos.   |             |
| Las fracturas intraútero son evidentes en el cráneo, huesos largos o vértebras.  | <b>1a-A</b> |
| Las escleróticas suelen ser azules oscuras o grises.   |             |
| Los pulmones están subdesarrollados.   |             |
| Los recién nacidos con OI tipo II tienen un peso bajo al nacer.  |             |
| Son comunes los problemas respiratorios y de deglución.  |             |
| Puede haber macrocefalia. La microcefalia es poco común.   |             |
| Algunos recién nacidos pueden sobrevivir por más tiempo; por lo general mueren por complicaciones respiratorias y cardíacas.   |             |
| La OI tipo II resulta de una nueva mutación dominante en el gen del colágeno tipo 1 o mosaicismo de los padres. Similares tipos extremadamente severos de OI, tipos VII y VIII, pueden ser causados por mutaciones recesivas de otros genes.   |             |
| El asesoramiento genético es recomendable para los padres de un niño con OI tipo II antes de cualquier embarazo futuro.  |             |
| Las cuestiones importantes que surgen para la atención de niños con OI tipo II incluyen la obtención de un diagnóstico preciso, tener asesoría genética, la necesidad de la familia para el apoyo emocional y el manejo de enfermedades respiratorias y cardíacas. Los niños con OI tipo II que pueden respirar sin un ventilador y aquellos con graves OI Tipo III, pueden ser candidatos a tratamiento con bifosfonatos. |             |

## Tipo III

|  |             |
|--|-------------|
| <p>La OI tipo III es el tipo más grave entre los niños que sobreviven al período neonatal. El grado de fragilidad del hueso y la tasa de fractura varían ampliamente.</p>  | <b>1a-A</b> |
| <p>Este tipo se caracteriza por defectos estructurales del colágeno tipo I. Esta mala calidad de colágeno de tipo I está presente en cantidades reducidas en la matriz ósea.</p>   |             |
| <p>Al nacer, los niños generalmente tienen las extremidades cortas e inclinadas ligeramente, pechos pequeños y un cráneo suave.</p>  |             |
| <p>Son comunes los problemas respiratorios y para deglutir.</p>  |             |
| <p>En el nacimiento, pueden haber múltiples fracturas de huesos largos, incluyendo muchas fracturas de costillas. La tensión del músculo en hueso blando y la interrupción de los núcleos de crecimiento llevan a inclinarse y a la progresiva malformación. Los niños tienen una estatura notablemente corta y los adultos miden por lo general menos de 102 centímetros.</p>   |             |
| <p>Con frecuencia se producen curvaturas de la columna, fracturas por compresión de las vértebras, escoliosis y deformidades torácicas.</p>  |             |
| <p>La estructura alterada de las placas de crecimiento da un aspecto a las metáfisis y epífisis parecido a las palomitas de maíz.</p>  |             |
| <p>La cabeza suele ser grande en relación al tamaño del cuerpo.</p>  |             |
| <p>Es característica una forma facial de triángulo, debido al crecimiento excesivo de la cabeza y el subdesarrollo de los huesos de la cara.</p>   |             |
| <p>La esclerótica puede ser blanca, azul, violeta o gris.</p>  |             |
| <p>La dentinogénesis imperfecta es común, pero no es general.</p>  |             |
| <p>La mayoría de OI tipo III es el resultado de mutaciones dominantes en el gen del colágeno tipo I. A menudo, estas mutaciones son espontáneas. Similares tipos extremadamente severos de OI, tipos VII y VIII, son causadas por mutaciones recesivas a otros genes.</p>  |             |
| <p>El asesoramiento genético es recomendable para los padres asintomáticos de un niño con OI tipo III antes de cualquier embarazo futuro.</p>  |             |
| <p>Los problemas significativos de atención que surgen con OI tipo III incluyen la necesidad de evitar los ciclos de fractura, el momento oportuno del enclavado profiláctico, la vigilancia de la escoliosis, la vigilancia de la función respiratoria, la necesidad de desarrollar estrategias para hacer frente a la baja estatura y la fatiga, necesidad de la familia para apoyo emocional, especialmente durante la infancia del paciente.</p> |             |
| <p>Para hacer frente a las dificultades de inserción social, también es importante la participación en actividades de ocio y el mantenimiento de la resistencia (energía). La natación o terapia de agua es recomendable tanto para estimulación como para recreación.</p>   | <b>2b-B</b> |
| <p>El plan de tratamiento debe maximizar la movilidad y la función, aumentar la masa ósea máxima y la fuerza muscular, y emplear tanto ejercicio y actividad física como sea posible, a través de la fisioterapia.</p>   | <b>2b-B</b> |

## Tipo IV

|   |             |
|---|-------------|
| Las personas con OI tipo IV se encuentran moderadamente afectadas. Su condición varía desde la de relativamente pocas fracturas, como en OI Tipo I, o formas severas como en OI tipo III.   | <b>1a-A</b> |
| El diagnóstico se puede hacer al nacer, pero a menudo ocurre después, ya que el niño se puede fracturar con facilidad al momento de caminar.  |             |
| Se pueden presentar deformidades óseas al momento del nacimiento.   |             |
| Las deformidades óseas, en algunos casos, impiden que el paciente pueda ponerse de pie.   |             |
| Las personas con OI tipo IV tienen retraso del crecimiento moderado a grave, que es uno de los factores que los distingue clínicamente de personas con el tipo I.   |             |
| El arqueamiento de los huesos largos es común, pero en menor medida que en el Tipo III.   |             |
| Las escleróticas son a menudo de color azul claro en la infancia, pero la intensidad del color varía.   |             |
| La esclerótica puede irse aclarando hasta ser blanca en la infancia o en la adultez temprana.   |             |
| La talla del niño puede ser menor que el promedio para su edad.   |             |
| Pueden estar presentes fracturas de los huesos largos, la compresión vertebral, escoliosis y laxitud ligamentaria.  |             |
| La dentinogénesis imperfecta puede estar presente.  |             |
| La OI tipo IV tiene un patrón de herencia autosómico dominante, aunque varios casos son el resultado de una nueva mutación.   |             |
| Este tipo se caracteriza por estructura defectuosa del colágeno de tipo I. Este tipo de mala calidad del colágeno tipo I está presente en cantidades reducidas en la matriz ósea.   |             |
| Las cuestiones importantes que surgen de atención con OI tipo IV incluyen la necesidad de evitar los ciclos de fractura, el momento adecuado del enclavado profiláctico, la vigilancia de la escoliosis, la necesidad de desarrollar estrategias para hacer frente a la baja estatura y la fatiga, necesidad de la familia para el apoyo emocional, especialmente durante la infancia del paciente. |             |
| Los miembros de la familia deben llevar la documentación del diagnóstico de OI para evitar acusaciones de maltrato de menores en los servicios de emergencia.   |             |
| Con el fin de hacer frente a dificultades de integración social, es importante la participación en actividades de ocio y el mantenimiento de la resistencia. La natación o terapia en agua es recomendable tanto para la rehabilitación como para recreación.   |             |
| En lo posible, se debe emplear un plan de tratamiento para maximizar la movilidad, aumentar la masa ósea y la fuerza muscular, realizar ejercicio y actividad física, a través de la fisioterapia.  |             |

Los tipos V y VI se añaden a la Clasificación Sillence. Con respecto a estos tipos, es importante tener en cuenta lo siguiente:

- No implican déficits del colágeno tipo 1.
- Las cuestiones de tratamiento son similares a OI tipo IV.
- El diagnóstico requiere estudios radiográficos específicos.

## Tipo V

|  |             |
|--|-------------|
| La OI tipo V es moderada en severidad. Es similar a la OI tipo IV en términos de frecuencia de fracturas y el grado de deformidad esquelética.                             | <b>1a-A</b> |
| La característica más notable de este tipo es la presencia de grandes callos hipertróficos en la mayoría de huesos, en sitios de fractura o en procedimientos quirúrgicos. |             |
| También pueden surgir de forma espontánea callos hipertróficos.  |             |
| La calcificación de la membrana interósea entre el radio y el cúbito del antebrazo, restringe la rotación y puede causar luxación de la cabeza radial.                     |             |
| Las mujeres embarazadas con OI Tipo V deben ser tamizadas de antemano para callos hipertróficos en el hueso ilíaco.  |             |
| La OI tipo V es de herencia dominante y representa el 5% de casos de OI moderada a grave.  |             |

## Tipo VI

|   |             |
|---|-------------|
| La OI tipo VI es extremadamente rara. Es moderada en severidad y similar en apariencia y síntomas a la OI tipo IV.      | <b>1a-A</b> |
| Este tipo se caracteriza por un defecto característico en la mineralización ósea que se observa en la biopsia de hueso. |             |
| El modo de herencia es probablemente recesivo, pero aún no ha sido identificado.  |             |

## Tipos de herencia recesiva de OI (tipos VII y VIII)

|   |             |
|---|-------------|
| Dos tipos recesivos de OI, tipos VII y VIII, fueron identificados recientemente. A diferencia de los tipos de herencia dominante, los tipos recesivos de OI no implican mutaciones en los genes del colágeno de tipo 1.   | <b>1a-A</b> |
| Estos tipos recesivos de OI resultado de mutaciones en dos genes que afectan a la modificación postraslacional del colágeno: <ul style="list-style-type: none"> <li>• El gen de la proteína asociada al cartílago (CRTAP)</li> <li>• La prolil 3-hidroxilasa gen 1 (LEPRE1).</li> </ul> |             |
| OI de herencia recesiva ha sido descubierta en las personas con OI letal, severa y moderada. No hay evidencia de una forma recesiva de OI leve. La herencia recesiva explica probablemente menos de 10% de los casos de OI.   |             |
| Los padres de un niño que tiene un tipo recesivo de OI tienen un 25% de posibilidades de tener otro hijo con OI. Los hermanos no afectados de una persona con un tipo recesivo tienen dos de tres posibilidades de ser portadores del gen recesivo.                                     |             |

## Tipo VII

|   |             |
|---|-------------|
| Algunos casos de OI tipo VII se asemejan OI tipo IV en muchos aspectos relacionados con la apariencia y los síntomas.   | <b>1a-A</b> |
| Otros casos se asemejan OI tipo II, con la excepción de que los recién nacidos tienen esclerótica blanca, cabezas pequeñas y caras redondas.  |             |
| Son comunes los húmeros y fémures cortos.   |             |
| Es común la talla baja.   |             |
| Es común la coxa vara (es una deformidad proximal del fémur caracterizadas por la disminución del ángulo cervicodiafisario)   |             |
| La OI tipo VII resulta de herencia recesiva de una mutación en el gen CRTAP. La expresión parcial (10%) de CRTAP, conduce a una displasia ósea moderada. La ausencia total de la proteína asociada al cartilago ha sido identificada en todos los casos letales (mortales). |             |

## Tipo VIII

|  |             |
|--|-------------|
| Los casos de OI tipo VIII son similares a los tipos de OI II o III en apariencia y en síntomas, excepto porque presentan escleróticas blancas. | <b>1a-A</b> |
| Se caracteriza por una deficiencia grave en el crecimiento y desmineralización extrema del esqueleto.  |             |
| Es causada por la ausencia o deficiencia grave de la actividad de la prolil 3-hidroxilasa debido a mutaciones en el gen LEPRE1.                |             |

Se han descrito los tipos IX y X, sin suficientes datos hasta el momento.

## Diagnóstico diferencial<sup>2, 17, 18</sup>

|  |            |
|--|------------|
| Otras condiciones médicas que comparten algunos de los signos clínicos de la OI incluyen la hipofosfatemia, la enfermedad de Paget juvenil, raquitismo, osteoporosis idiopática juvenil, los defectos hereditarios en el metabolismo de la vitamina D, la enfermedad de Cushing y deficiencia y mala absorción del calcio. | <b>3-D</b> |
| Los recién nacidos prematuros están en riesgo de osteopenia durante el primer año de vida.   |            |
| El síndrome de Ehlers-Danlos tipos VIIA y VIIB, que se caracteriza por ligamentos y articulaciones laxas, también puede predisponer a una persona a sufrir fracturas.  |            |

## Maltrato infantil<sup>2, 17, 18</sup>

|  |             |
|--|-------------|
| Se estima que el 7% de los niños con fracturas inexplicables tienen una condición médica subyacente.   | <b>2b-B</b> |
| Un niño que tiene un patrón de fracturas desproporcionada en relación con los traumas reportados implicados y sin otros signos de abandono, debe ser evaluado para OI, de acuerdo con la salud ósea y la presencia subyacente de osteoporosis. | <b>3-D</b>  |

|   |             |
|---|-------------|
| Referir a un genetista, ortopedista o endocrinólogo con experiencia en todo el espectro de la variabilidad de OI.   | <b>1a-A</b> |
| La OI leve sin antecedentes familiares es similar a una lesión no accidental.   | <b>2b-B</b> |
| La OI es un diagnóstico clínico. Los resultados negativos en las pruebas moleculares o bioquímicas no excluyen la condición porque algunas formas de OI resultan de mutaciones en otros genes distintos de los evaluados. Por otra parte, las pruebas no permiten identificar a todas las personas con alteraciones en los genes analizados. Un resultado positivo de la prueba, sin embargo, indican que un niño tiene mayor probabilidad de OI. | <b>1a-A</b> |
| Los miembros de la familia deben llevar la documentación del diagnóstico de OI para evitar acusaciones de maltrato de menores en los servicios de emergencia.   | <b>3-D</b>  |

## 10. Tratamiento<sup>2, 19-25</sup>

### Tratamiento clínico

|   |             |
|---|-------------|
| El tratamiento médico debe ser personalizado para satisfacer las necesidades de cada niño. Es beneficioso coordinar la atención interdisciplinaria.   | <b>1a-A</b> |
| Los especialistas pueden incluir genetistas, endocrinólogos, neurólogos, ortopedistas, expertos en fisioterapia y rehabilitación, otorrinolaringólogos, etc. También puede ser necesario el asesoramiento en nutrición, asesoramiento psicológico, terapia de lenguaje, y acceso a equipos de adaptación.                   | <b>2b-B</b> |
| El niño con OI puede tener enfermedades respiratorias debido a colapso pulmonar, por lo tanto, no se recomienda la exposición con otros niños portadores de síndrome gripal.  | <b>3-D</b>  |
| Debido a que no existe una cura para la OI, el tratamiento se centra en minimizar las fracturas, en la corrección quirúrgica de la deformidad, la reducción de la fragilidad ósea con el aumento de la densidad ósea, reducción al mínimo del dolor y maximizar la motricidad y la función independiente.                   | <b>E- 4</b> |
| En la actualidad, los tratamientos son los siguientes:<br>Modificaciones conductuales y de estilo de vida para evitar situaciones que pueden causar fracturas<br><br>1. Tratamiento del dolor<br>2. Tratamiento ortopédico<br>3. Tratamiento farmacológico<br>4. Rehabilitación, incluyendo hidroterapia y actividad física | <b>E- 4</b> |



### 10.1. Modificaciones del comportamiento y estilo de vida<sup>2</sup>

|   |      |
|---|------|
| Se recomienda enseñar al niño técnicas apropiadas para pararse, sentarse y levantarse, lo cual va a proteger la columna vertebral.  |      |
| En el país, se usan «sillas especiales» diseñadas por terapeutas físicos, para lo cual se toma una muestra de la espalda del niño con yeso y eso se encaja en una silla que tenga las patas abiertas para garantizar la estabilidad y evitar caídas, especialmente para los niños desde los dos años hasta el inicio de la escuela, se logra que los niños puedan permanecer sentados sin deformar su columna por mala postura. | 1a-A |
| Se recomienda evitar actividades que fuercen la columna vertebral, como juegos que impriman fuerza y torsión de tronco y cuello.  | 1a-A |
| Se recomienda modificar el ambiente del hogar y de la escuela para dar cabida a la independencia del niño, por su baja estatura o baja resistencia y para promover la función independiente.  | 2a-B |
| Se recomienda mantener un ambiente seguro. Para los niños pequeños, esto incluye mantener el suelo libre de obstáculos que podrían causar un accidente.   | 2a-B |
| Se recomienda desarrollar una dieta, estilo de vida saludable y hábitos de ejercicio permanente para maximizar la masa ósea pico, desarrollar fuerza muscular y evitar la obesidad, todo esto guiado por profesionales en el tema.  | 2a-B |

### 10.2. Tratamiento del dolor<sup>33, 34, 35</sup>

|  |     |
|--|-----|
| Se recomienda consultar a un médico especialista en dolor para el manejo del mismo.  | R-D |
| <b>Enfoque.</b> Para las personas con OI, el dolor asociado con las fracturas múltiples puede conducir a un sufrimiento innecesario y, cuando no se trata, puede resultar en una enfermedad crónica. Dado que el dolor puede afectar la capacidad de una persona para llevar una vida productiva, el dolor crónico es un importante problema de salud y un grave problema socioeconómico para los pacientes. Se requiere un enfoque multidisciplinario que incluye especialistas en medicina, psicología y rehabilitación para el tratamiento adecuado. El objetivo del tratamiento es una terapia eficaz que no solo reducirá o eliminará el dolor, sino que también permitirá alcanzar el bienestar mental y una mejora notable en la función fisiológica.             | E-4 |
| <b>Mecanismo.</b> El dolor es la manera en que el cuerpo responde a los tejidos dañados. Cuando se fractura un hueso, los nervios envían mensajes de dolor a través de la médula espinal hasta el cerebro, donde se interpretan. La manera como una persona responde al dolor está determinada por muchos factores, incluyendo su perspectiva emocional. Por ejemplo, la depresión parece aumentar la percepción del dolor de una persona y disminuye su capacidad para hacer frente a ella. A menudo, el tratamiento de la depresión trata el dolor también. Si el dolor no se trata adecuadamente, la transmisión de los impulsos de dolor al cerebro se produce más fácilmente. Por lo tanto, es más eficaz prevenir el dolor que tratarlo después de que se produce. | E-4 |

|  |            |
|--|------------|
| <p>El dolor agudo se caracteriza por ser de corta duración, de curso predecible y, por presentar una buena respuesta al tratamiento. El dolor crónico es un dolor que dura más de lo previsto para la curación e interfiere con la vida normal. Los tejidos dañados se han curado, pero el dolor continúa. El mensaje de dolor puede ser desencadenado por tensión muscular, rigidez, debilidad o espasmos. Las respuestas no verbales para el dolor incluyen el aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, así como la inmovilización de la parte lesionada con el fin de evitar el dolor con el movimiento. Cualquiera que sea la causa del dolor crónico, los sentimientos de frustración, enojo y miedo hacen que el dolor sea más intenso. El dolor crónico con frecuencia puede disminuir la calidad de vida de una persona desde el punto de vista psicológico, social y físico. El dolor es la causa más frecuente de sufrimiento y discapacidad en estos pacientes.</p>  | <p>E-4</p> |
| <p>La OI se asocia tanto con el dolor agudo como con el crónico, que resultan de múltiples fracturas, aplastamientos vertebrales, deformidad de las articulaciones, osteoartritis, contracturas, deformidades/mala alineación de las extremidades, y dolor abdominal recurrente. El manejo del dolor para la OI, tanto en adultos como en niños, requiere la evaluación y la aplicación de un régimen que debe abordar la presentación de múltiples facetas del dolor agudo y crónico. Con el aumento de la longevidad de los individuos con OI, la incidencia de los síndromes de dolor en relación con cambios degenerativos se vuelve más probable. Un enfoque interdisciplinario para el manejo del dolor es siempre el mejor.</p>   | <p>E-4</p> |
| <p><b>Calor y frío.</b> El calor en forma de duchas calientes o bolsas de agua caliente puede aliviar el dolor crónico o la rigidez muscular. Las compresas frías o bolsas de hielo proporcionan alivio del dolor porque adormecen los nervios sensibles al dolor en el área afectada. El frío también puede prevenir la hinchazón y la inflamación. El calor o hielo se debe aplicar durante 15 a 20 minutos a la vez en la zona dolorida, y se debe colocar una toalla húmeda entre la piel y el origen del frío o el calor para proteger la piel. Las toallas calientes o bolsas de agua caliente en el microondas proporcionan una fuente rápida de calor. Una toalla húmeda que ha sido bien escurrida y se congela puede proporcionar alivio del dolor. La congelación de una bolsa de plástico con cierre llena de agua hace una buena bolsa de hielo. Se recomienda consultar un fisioterapeuta para determinar la temperatura idónea que debe utilizarse.</p>   | <p>✓/R</p> |
| <p><b>Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS).</b> Una máquina TENS es un pequeño dispositivo que envía impulsos eléctricos a ciertas partes del cuerpo para bloquear las señales de dolor. Se colocan dos electrodos en el cuerpo donde la persona experimenta el dolor. La corriente eléctrica que se produce es muy suave, pero puede evitar que los mensajes de dolor se transmitan al cerebro. El alivio del dolor puede durar varias horas. Algunas personas pueden utilizar una unidad pequeña TENS portátil que se engancha en el cinturón para el alivio más continuo. Las máquinas TENS se deben utilizar bajo la supervisión de un médico o fisioterapeuta. Otras formas de terapia eléctrica que puede ser beneficiosas incluyen alta tensión, baja tensión, microestimulación bipolar, interferenciales, y la estimulación de Rusia. Cada uno de estos tratamientos tiene diferentes propiedades para controlar no solo el dolor, sino para disminuir la inflamación y fortalecer los músculos debilitados. La mayoría de ellos, sin embargo, deben ser utilizados en la sala de terapia física o rehabilitación.</p> | <p>✓/R</p> |

|   |            |
|---|------------|
| <p><b>El ejercicio o la terapia física.</b> El ejercicio o la terapia física, bajo la supervisión de un profesional de la salud que comprende la naturaleza de OI, pueden ser eficaces para fortalecer los músculos, mejorar la resistencia y ayudar a que un individuo tenga una visión más positiva de la vida. Puesto que el ejercicio aumenta el nivel del cuerpo de endorfinas (analgésicos naturales producidos por el cerebro), el dolor puede disminuir. Es beneficioso para los niños con OI comenzar la terapia física tan pronto como sea posible. Los fisioterapeutas pueden enseñarles la colocación adecuada, la postura y ejercicios para fortalecer los músculos sin lesionar los huesos. El ejercicio puede ser tan simple como mover una articulación a través de su rango de movimiento. La hidroterapia en una piscina es una de las mejores técnicas de ejercicio para mejorar la suavidad de la fuerza muscular y reducir el dolor.</p> | <p>✓/R</p> |
| <p><b>La acupuntura y la acupresión.</b> La acupuntura implica el uso de agujas especiales que se insertan en el cuerpo en puntos específicos. Se considera que estas agujas estimulan las terminaciones nerviosas y provocan que el cerebro libere endorfinas. Puede tomar varias sesiones de acupuntura antes de que se alivie el dolor. La acupresión es la presión directa sobre las áreas de activación de dolor. Esta técnica puede ser autoadministrada después del entrenamiento con un instructor certificado.</p>   | <p>✓/R</p> |
| <p><b>El masaje.</b> La terapia de masaje consiste en movimientos ligeros, lentos, circulares con las yemas de los dedos. El masaje alivia el dolor, relaja los músculos rígidos, y suaviza los nudos musculares, aumentando el suministro de sangre a la zona afectada y calentándolo. El masaje también puede incluir una suave presión sobre las áreas afectadas o presión fuerte sobre los puntos gatillo en los nudos musculares. Hay que tener cuidado especial cuando se trabaja en las personas con OI para evitar poner demasiada presión sobre los huesos que podrían posiblemente fracturarse.</p>   | <p>✓/R</p> |
| <p><b>El entrenamiento de relajación.</b> Implica la concentración y la respiración lenta y profunda para liberar la tensión de los músculos y aliviar el dolor. Aprender a relajarse necesita una gran cantidad de práctica, pero el entrenamiento de relajación puede enfocar la atención del dolor y liberar la tensión de los músculos. Cintas de audio de relajación están disponibles para ayudar a lograr los efectos deseados.</p>  | <p>✓/R</p> |
| <p><b>Hipnosis.</b> Puede ser utilizada para reducir la percepción del dolor de una persona. Algunas personas pueden ser hipnotizadas por un terapeuta y se les da una sugerencia poshipnótica que reduce el dolor que sienten, mientras que a otros se les enseña la autohipnosis y pueden hipnotizar a sí mismos cuando el dolor interrumpe su capacidad para funcionar. La autohipnosis es una forma de entrenamiento de relajación. Un psicólogo o psiquiatra puede ayudar a las personas a lidiar con los sentimientos de depresión, frustración y rabia que a menudo acompañan el dolor crónico.</p>  | <p>✓/R</p> |
| <p><b>Los medicamentos para el dolor.</b> Para ser más eficaz en el alivio del dolor, los medicamentos deben administrarse antes de que aparezca el dolor y ciertamente antes de que empeore. Deben administrarse antes de procedimientos dolorosos o antes de la realización de una actividad que puede ser dolorosa, como ejercicios de respiración profunda después de una fusión espinal. Es más fácil prevenir el dolor en lugar de tratar de aliviarlo. Idealmente deben ser administrados por vía oral, sublingual o intravenosa. Las inyecciones intramusculares son dolorosas y son el último recurso.</p>   | <p>R-D</p> |

|   |     |
|---|-----|
| <p><b>Analgésicos de libre venta.</b> La aspirina, el ibuprofeno, el acetaminofén pueden aliviar eficazmente el dolor. Aunque estos medicamentos son relativamente seguros, pueden causar efectos secundarios indeseables, y pueden dar lugar a complicaciones por dosificación excesiva o administración prolongada. Se recomienda que siempre sean prescritos por un médico, antes de aumentar la frecuencia de uso o la dosis.</p>   | R-D |
| <p><b>Antiinflamatorios no esteroidales (AINE).</b> Pueden prescribirse para tratar el dolor moderado a severo. Estas preparaciones bloquean el dolor y la inflamación. Hay muchos tipos en el mercado, y una persona puede tener que probar varias marcas diferentes para encontrar el que funciona mejor. Se recomienda individualizar la terapia.</p>  | R-D |
| <p><b>Analgésicos tópicos.</b> Una variedad de cremas de uso tópico también puede aliviar el dolor cuando se frota directamente en el área del dolor. Su efecto es variable y no siempre reducen el dolor.</p>  | R-D |
| <p><b>Medicamentos narcóticos para el dolor.</b> Son poderosos analgésicos derivados del opio o de opio sintético. Alteran la percepción del dolor de una persona y también pueden inducir euforia, cambios de humor, obnubilación mental, y sueño profundo. También pueden causar náuseas, letargo y estreñimiento. Las personas con OI deben tener especial cuidado al tomar estos medicamentos, ya que pueden afectar el equilibrio de la persona y aumentar la probabilidad de caídas. Después del uso repetido y prolongado, algunas personas pueden volverse dependientes. Hay nuevos medicamentos que parecen aliviar el dolor sin los efectos secundarios graves de los narcóticos, como los parches para la piel que liberan pequeñas cantidades del medicamento en el cuerpo a través de la piel.</p> | R-D |
| <p><b>Los medicamentos antidepresivos.</b> Las personas que sufren de dolor crónico con frecuencia sufren de depresión crónica también. Varios estudios que utilizan medicamentos antidepresivos han señalado que estos medicamentos pueden no solo mejorar la depresión, sino también pueden aliviar o reducir la cantidad de dolor que siente una persona. Se necesitan investigaciones adicionales para determinar si los antidepresivos pueden tratar el dolor crónico de OI y que los antidepresivos producen los mejores resultados.</p>  | R-D |
| <p><b>Bloqueo nervioso.</b> En algunos casos, el médico puede realizar un bloqueo nervioso que implica la inyección de medicamentos para aliviar el dolor en los tejidos alrededor de un nervio afectado. El bloqueo entumece los nervios y los tejidos circundantes y elimina la sensación de dolor. El alivio del dolor puede durar horas o meses, dependiendo de los medicamentos utilizados y la respuesta de la persona a ellos. Todos estos métodos de control del dolor, solos y en combinación, se utilizan en los hospitales. Las personas que sufren de dolor crónico no aliviado pueden consultar a un médico para que lo remitan a un centro especializado en el tratamiento del dolor.</p>   | R-D |

### 10.3. Tratamiento ortopédico<sup>2, 21, 22</sup>

|  |                    |
|--|--------------------|
| <p>El tratamiento quirúrgico es flexible dependiendo de cada paciente y de las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La gravedad de la OI</li> <li>• Las deformidades presentes</li> <li>• La limitación funcional del miembro afectado</li> <li>• La frecuencia de las fracturas</li> <li>• El retraso en la edad de la deambulación por encima de los dos años por deformidad</li> <li>• Fracturas a repetición en el mismo hueso</li> <li>• La deformidad severa (en miembro superior mayor de 20°/25°)</li> <li>• La debilidad del hueso de carga que impide la deambulación independiente</li> </ul> | <p><b>1a-A</b></p> |
| <p>Las metas del manejo ortopédico incluyen el cuidado de fracturas y la prevención o corrección de las deformidades óseas.</p>  |                    |
| <p>Los dispositivos ortopédicos ayudan en el tratamiento de refuerzo o entablillado.</p>   |                    |
| <p>Se recomienda utilizar el enclavado intramedular con osteotomía para corregir el arqueamiento severo de los huesos largos.</p>  |                    |
| <p>Se recomienda el enclavado intramedular a niños que repetidamente se fracturan huesos largos.</p>   |                    |
| <p>Diferentes tipos de clavos quirúrgicos están disponibles para abordar las cuestiones relacionadas con la cirugía, el tamaño del hueso y la perspectiva para el crecimiento. Las dos principales categorías de clavos son telescópicos y no telescópicos.</p>  |                    |
| <p>Los clavos telescópicos están diseñados para alargarse durante el crecimiento y por lo tanto aplazar la necesidad de reemplazo. Algunos ejemplos son los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clavo de Dubow-Bailey</li> <li>• Fassier-Duval</li> </ul>   |                    |
| <p>Los clavos no telescópicos no se expanden, tienen que ser reemplazados si el hueso del niño se alarga y comienza a inclinarse. Los clavos no telescópicos pueden ser la única opción para los niños con huesos muy cortos y delgados (véase el anexo 2). Estos son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agujas de Kirschner (clavos-K)</li> <li>• Clavos Rush</li> <li>• Clavos Williams</li> <li>• Clavos elásticos de titanio</li> </ul>   |                    |

|   |                    |
|---|--------------------|
| <p><b>NO</b> se recomienda el uso de placas y tornillos para la reparación quirúrgica de las fracturas en niños con OI, ya que es probable que el hueso se rompa por encima o por debajo de la placa, los tornillos no anclan bien en el hueso OI, y el uso a largo plazo puede conducir a un adelgazamiento del hueso debajo de la placa.</p>  | <p><b>1a-A</b></p> |
| <p>Se recomienda el uso de materiales más ligeros, inmovilización durante menor tiempo y limitación del yeso en espica, debido a que la inmovilización reduce la densidad ósea y las inmovilizaciones pesadas pueden provocar nuevas fracturas.</p>   |                    |
| <p>Los huesos afectados por OI se curan a la misma velocidad que el hueso sano.</p>   |                    |
| <p>Puede ocurrir retraso en la curación de fracturas, como la pseudoartrosis.</p>   |                    |
| <p>Las lesiones de columna vertebral tienen que ser controladas cada tres meses para evitar su progresión.</p>  |                    |
| <p>Cuando la escoliosis llegue a 40° debe ser intervenida quirúrgicamente con colocación de tornillos y barras para evitar el progresivo colapso pulmonar.</p>  |                    |
| <p>Se deben incluir estrategias de movilización después de la cirugía o fracturas, ya que la inmovilización debido a la cirugía puede aumentar la osteopenia, la pérdida de masa muscular y la fuerza funcional. Otras consideraciones quirúrgicas incluyen lo siguiente:</p> <p>Riesgos con la anestesia relacionados con la DI, enfermedad cardíaca valvular y la hipertermia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificultades de intubación</li> <li>• El riesgo de fractura por la manipulación durante la cirugía</li> <li>• Ruptura de la piel</li> <li>• La pérdida de fuerza debido a la inmovilización.</li> </ul> |                    |

La presente guía autoriza a los establecimientos de salud del tercer nivel de atención la adquisición de los clavos descritos en la misma.

#### 10.4. Tratamiento farmacológico<sup>2, 19, 20, 23-27</sup>

|  |                   |
|--|-------------------|
| <p>Los bifosfonatos son análogos sintéticos de pirofosfato que inhiben la resorción ósea mediada por osteoclastos, en la superficie endóstica del hueso mediante la unión a la hidroxiapatita. Como resultado, la nueva formación ósea osteoblástica en la superficie perióstica produce un aumento en el grosor cortical. La evidencia sugiere que la terapia con bifosfonatos puede mejorar significativamente la historia natural de la enfermedad de tipo III y tipo IV, en particular, disminuir la tasa de fracturas, aumentar la densidad mineral ósea, disminuir el dolor de hueso, y aumentar significativamente la altura.</p> | <p><b>E-4</b></p> |
| <p>En esta guía se recomienda el ácido zoledrónico que consta en el CNMB, de acuerdo al protocolo adjunto en el anexo 3.</p>   | <p><b>R-D</b></p> |

|   |                   |
|---|-------------------|
| <p><b>NO</b> se recomiendan otros bifosfonatos, como el risedronato, alendronato y pamidronato, que también se han utilizado, pero que aún se están investigando y no se ha establecido claramente su utilidad en la OI. Los efectos adversos de pamidronato incluyen reacción febril aguda, hipocalcemia leve, leucopenia, aumento transitorio del dolor óseo y escleritis con o sin uveítis anterior. El alendronato tiene efectos perjudiciales sobre los osteoblastos y la formación de hueso en ratones con OI. El risedronato presenta efectos similares.</p> | <p><b>R-D</b></p> |
| <p><b>NO</b> se recomienda el uso de la hormona del crecimiento. Esta actúa sobre la placa de crecimiento y también estimula la función de los osteoblastos, posiblemente a través de factor intermedio de crecimiento tipo 1 (IGF-1) y la proteína de unión IGF-3 (IGFBP-3). La hormona del crecimiento puede ser beneficiosa en pacientes con un defecto cuantitativo de colágeno, pero su papel en el control de la OI no se ha definido claramente.</p>   | <p><b>R-D</b></p> |
| <p><b>NO</b> se recomienda el uso de la teriparatida, que es una forma humana recombinante de la hormona paratiroidea que aumenta el número y la actividad de los osteoblastos. Aunque ha sido aprobada por la FDA para su uso en la osteoporosis, tiene el riesgo potencial de inducir la aparición de osteosarcomas, como se ve en los estudios preclínicos en ratas, por lo que no ha sido aprobado para uso en niños y adolescentes. El uso potencial de la teriparatida para el tratamiento de la OI está aún por definir.</p>                                 | <p><b>R-D</b></p> |
| <p><b>NO</b> se recomienda el uso de RANKL. Un estudio preclínico demostró que la inhibición del activador del receptor del ligando factor nuclear kappa B (RANKL) mejora la densidad y algunas propiedades geométricas y biomecánicas del hueso del ratón, pero no disminuye la incidencia de fracturas en comparación con el placebo.</p>   | <p><b>R-D</b></p> |
| <p><b>NO</b> administrar bifosfonatos a los niños que han sido sometidos a cirugías recientes. Se debe esperar al menos cuatro meses antes de retomar el tratamiento, con el fin de evitar el retraso en la formación del callo óseo.</p>   | <p><b>R-D</b></p> |
| <p>La combinación de los bifosfonatos y la terapia física aumenta la movilidad en los niños con OI.</p>   |                   |
| <p>Se recomienda que el niño reciba al menos cuatro sesiones de bifosfonatos antes de someterse a una cirugía.</p>  | <p><b>R-D</b></p> |
| <p>El tratamiento con bifosfonatos beneficia a los niños afectados más gravemente.</p>  | <p><b>3-D</b></p> |
| <p>El máximo beneficio del tratamiento con bifosfonatos aparece en los primeros tres a cuatro años de tratamiento.</p>  |                   |
| <p>El efecto del fármaco es el crecimiento dependiente, por lo que la respuesta en el paciente joven es favorable.</p>  |                   |
| <p>El tratamiento con bifosfonatos para la OI incluye a los niños que tienen un diagnóstico de OI tipo III o IV, o que han tenido cuatro grandes fracturas en dos años.</p>   |                   |
| <p>Los bifosfonatos a corto plazo pueden incluir efectos secundarios como reacción de fase aguda con síntomas de gripe, trastornos gastrointestinales y aumento de peso (véase la tabla 2).</p>   |                   |
| <p><b>No</b> se recomienda el uso de bifosfonatos en mujeres embarazadas o que desean quedar embarazadas debido a los riesgos potenciales de daño para el feto.</p>   |                   |

|   |                   |
|---|-------------------|
| <p><b>No</b> todas las personas tratadas experimentan una disminución posterior inmediata en la tasa de fracturas, a pesar de que el aumento de la densidad mineral ósea es una respuesta frecuente al tratamiento con bifosfonatos.</p>  | <p><b>3-D</b></p> |
| <p><b>No</b> se ha determinado el régimen de dosificación óptimo y la duración del tratamiento con bifosfonatos. Sin embargo, se recomienda el protocolo de uso canadiense (véase anexo 3).</p>   |                   |
| <p>Los efectos a largo plazo de los bifosfonatos sobre los huesos de los niños en crecimiento incluyen engrosamiento del hueso cortical, riesgos a largo plazo en relación con la interrupción del ciclo de recambio óseo, y la posible acumulación de microdaño del hueso.</p>   |                   |
| <p>Se requiere mayor investigación científica para establecer los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La posibilidad de que la acumulación de los bifosfonatos en el hueso pueda resultar en huesos hiperdensos, pero frágiles.</li> <li>• Las causas del retraso en la consolidación de la osteotomía en algunos niños durante el tratamiento con bifosfonatos.</li> <li>• El aumento del riesgo de fractura en el hueso sin tratar cuando se interrumpe el tratamiento, mientras el niño sigue creciendo.</li> </ul> |                   |

#### 10.4.1. Bifosfonatos y osteonecrosis de la mandíbula (ONM)<sup>2, 19, 20, 23-27</sup>

|   |                    |
|---|--------------------|
| <p>La ONM se ha reportado en adultos tratados con bifosfonatos. Hasta la fecha, no hay casos de ONM reportados entre niños y adolescentes tratados con bifosfonatos. Sin embargo, hasta que se disponga de más información, se sugieren varias precauciones que deben ser tomadas en el tercer nivel de atención, que se detallan a continuación.</p> | <p><b>2b-B</b></p> |
| <p>Se debe programar la cirugía dental antes del inicio del tratamiento con los bifosfonatos.</p>   |                    |
| <p>Considerar un tratamiento de antibióticos antes de la cirugía dental.</p>  |                    |
| <p><b>NO</b> se recomienda reanudar el tratamiento con bifosfonatos hasta después de que la zona de la cirugía haya sanado.</p>   |                    |
| <p>Se recomienda aplazar las extracciones de terceros molares hasta que haya más información disponible.</p>  |                    |



**Tabla 2. Efectos secundarios de los bifosfonatos**

|                | Cambios bioquímicos  | Sangre                                      | Generales y lugares de administración                     | Sistema nervioso                         | Músculo esquelético                                  | Gastrointestinal                                      |
|----------------|--|---|---|--|--|---|
| Muy frecuente  | Hipocalcemia<br>Hipofosfatemia                                       | -   | Fiebre y síntomas similares a gripe                       | -  | -  | -   |
| Frecuente      | Hipocalcemia<br>Hipomagnesemia<br>Aumento de CrS                     | Anemia<br>Trombocitopenia<br>Linfocitopenia | Local: dolor, flebitis, enrojecimiento, edema, induración | -  | Dolor óseo transitorio, mialgias, dolor generalizado | Náuseas, vómitos, diarreas, anorexia, dolor abdominal |
| Poco frecuente | Pruebas funcionales hepáticas anormales<br>Aumento de úrea en sangre | -   | -   | Agitación, convulsiones, mareo, letargia | -  | Dispepsia   |

Fuente y elaboración: Adaptado Protocolo Montreal. Canadá. 2008

### 10.5. Rehabilitación, terapia física, terapia ocupacional y la actividad física<sup>2</sup>

|  |             |
|--|-------------|
| Se recomienda realizar programas de actividad física para los niños con OI.  | <b>3-D</b>  |
| Los planes de tratamiento deben promover y mantener la función óptima. Deben incluir intervención temprana, fortalecimiento muscular, acondicionamiento aeróbico y, de ser posible la deambulaci3n con protecciones para el ni1o. El tipo de terapia f3sica que se debe utilizar con los ni1os peque1os es a trav3s del juego, sin forzar los movimientos y teniendo en cuenta el grado de fragilidad y deformaci3n 3sea. La bipedestaci3n e inicio de la deambulaci3n deber3n ser tomadas en cuenta cuando el hueso ha tenido un aumento 3seo y cuando las deformaciones no sean severas. | <b>2b-B</b> |
| La infancia ofrece muchas oportunidades para desarrollar la fuerza y evitar algunas de las deformidades, como tortic3lisis, que se ven a menudo en ni1os con OI.   | <b>3-D</b>  |
| <b>NO</b> se recomienda dejar a un ni1o con OI en una posici3n fija, reclinada o sentada durante largos per3odos de tiempo, para evitar contracturas y malformaci3n.   | <b>1a-A</b> |
| La inmovilizaci3n reduce la masa muscular, la aptitud cardiovascular y la densidad 3sea tiende a declinar r3pidamente.   | <b>2b-B</b> |
| La terapia posfractura es necesaria para reducir los efectos de la inmovilizaci3n sobre la densidad 3sea y la fuerza. Debe realizarse terapia f3sica permanente.   | <b>2b-B</b> |

|  |             |
|--|-------------|
| El objetivo de la terapia física debe ser la mejora de la función, el aumento de la masa muscular y lograr el movimiento independiente.  | <b>2a-B</b> |
| El ejercicio debe ser prescrito y supervisado por un profesional, y debe basarse en los puntos fuertes y las necesidades específicas de cada niño. Se debe hacer énfasis en la postura y la resistencia. La natación se recomienda para todos los tipos de OI. | <b>2a-B</b> |
| La actividad recreativa puede ser una fuente de diversión, socialización y beneficio físico a los niños con OI.  | <b>3-D</b>  |
| La natación y la hidroterapia son muy recomendables.   | <b>2a-B</b> |

## 11. Control médico<sup>2</sup>

### Cardiovascular<sup>2</sup>

|   |             |
|---|-------------|
| La incidencia de anomalías congénitas en niños con OI es similar a la de la población no afectada.  | <b>1a-A</b> |
| Las manifestaciones cardiovasculares más frecuentes en personas con OI son la enfermedad de válvula aórtica y el prolapso válvula mitral. |             |
| El reemplazo valvular se realiza con éxito en personas con OI.  |             |
| Las mutaciones específicas en los genes del colágeno pueden predisponer a las personas a un aneurisma aórtico.                            |             |

### Tejido conectivo<sup>2</sup>

|   |             |
|---|-------------|
| El aumento de la fragilidad capilar provoca una tendencia a tener equimosis con facilidad.  | <b>1a-A</b> |
| En personas con OI, se ha observado la disminución de la retención de plaquetas y reducción del factor VIII de coagulación.   |             |
| La piel de las personas con OI es más rígida y menos elástica de lo normal. Las personas con OI pueden ser propensas a cicatrices más pronunciadas luego de una sutura (queloides). |             |
| Las personas con OI tienen reducida fuerza muscular. El problema puede ser importante en las personas con las formas moderadas y severas de OI.                                     |             |
| La laxitud es común en OI. Puede conducir a esguinces frecuentes y dislocaciones de la cadera, hombros y cabezas radiales.  |             |
| Los pies planos son comunes en la OI.   |             |
| Las hernias en general, pueden estar presentes al nacer. Se producen con mayor frecuencia en personas con OI que en los niños no afectados.   |             |

## Endócrino<sup>2</sup>

|   |             |
|---|-------------|
| La deficiencia de la hormona del crecimiento es poco frecuente entre los niños con OI.  | <b>1a-A</b> |
| Un estado hipermetabólico es común en OI. Los síntomas incluyen los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sudoración excesiva</li> <li>• Mayor consumo de oxígeno</li> <li>• Niveles de tiroxina elevadas</li> </ul> |             |
| Las mujeres jóvenes con OI tienen una menarquia tardía en comparación con las mujeres no afectadas.   |             |

## Ojos y visión<sup>2</sup>

|  |             |
|--|-------------|
| El espesor escleral es normal en la OI tipo I.   | <b>1a-A</b> |
| La esclerótica puede ser delgada en los otros tipos de OI.   |             |
| El color escleral está relacionado en parte a radiolucidez o transparencia escleral, pero también está relacionada con la forma en la matriz anormal de la esclerótica que dispersa ciertas longitudes de onda de luz. |             |
| El espesor corneal se reduce en todos los tipos de OI.   |             |
| El halo corneal puede ser visto en niños con OI tipo I, pero no parece estar asociado con hipercolesterolemia.   |             |
| La incidencia de la miopía es mayor en personas con OI que en la población no afectada.  |             |

## Gastrointestinal<sup>2</sup>

|   |             |
|---|-------------|
| El estreñimiento es común, por lo que es necesario asesorar nutricionalmente o derivar a un especialista.                                       | <b>1a-A</b> |
| La protrusión acetabular (malformación pélvica) y otras deformidades pélvicas pueden contribuir al estreñimiento en niños gravemente afectados. |             |

## Audición<sup>2</sup>

|  |             |
|--|-------------|
| Debido a las anomalías estructurales y de los huesos del oído, las personas con OI a menudo desarrollan pérdida de la audición en la tercera década de la vida.  | <b>1a-A</b> |
| Otras alteraciones que pueden afectar la audición incluyen la forma irregular del pabellón de la oreja, con muescas.   |             |
| También está presente el color rosa de la pared interna del oído medio y problemas vestibulares.   |             |
| El médico debe revisar regularmente la audición de un niño con OI.   |             |
| Una evaluación audiológica formal por un especialista con experiencia en la evaluación de niños debe realizarse a los tres o cuatro años, o antes de comenzar la escuela. El niño, a partir de entonces, debe ser evaluado cada tres años. |             |
| Los niños con audición en el límite pueden necesitar exámenes anuales.   |             |

|  |             |
|--|-------------|
| Los antecedentes familiares de pérdida auditiva y frecuentes infecciones de los senos paranasales y oído pueden predisponer a un niño con OI a la pérdida temprana de la audición. | <b>1a-A</b> |
| Los niños y las familias se beneficiarán de asesoría sobre las técnicas que pueden proteger su audición.   |             |

## Medicación<sup>2</sup>

|  |             |
|--|-------------|
| Se debe valorar la dosis del medicamento con el peso de un niño, no con la edad, incluso en los niños mayores y adolescentes.                                | <b>1a-A</b> |
| Algunos medicamentos antiinflamatorios no esteroides se han relacionado con la consolidación ósea retardada después de una fractura.                         |             |
| Minimizar el uso de medicamentos que contienen esteroides debido a su efecto negativo sobre el metabolismo del hueso. Pueden causar osteoporosis secundaria. |             |

## Neurológico<sup>2</sup>

|   |             |
|---|-------------|
| La invaginación basilar del cráneo puede presentarse en los niños con las formas más severas de OI siendo una complicación potencialmente mortal. Su incidencia es desconocida. | <b>1a-A</b> |
| La hidrocefalia se ha reportado en algunos niños con formas graves de OI. Una cabeza grande no puede ser un signo cierto de hidrocefalia y puede no requerir la derivación.     |             |

## Nutrición<sup>2</sup>

|  |             |
|--|-------------|
| Los niños con OI necesitan una dieta balanceada que contenga suficiente agua, fibra, calcio y vitamina D calibrada a su edad y tamaño. Para ello es necesaria la intervención de un especialista en nutrición. | <b>1a-A</b> |
| Para ayudar a evitar la obesidad en los niños con movilidad limitada, es necesaria la asesoría nutricional.  |             |

## Dolor<sup>2</sup>

|   |             |
|---|-------------|
| Es un mito que los niños con OI sienten menos dolor que los otros pacientes. Al contrario, los cuadros de dolor son muy severos.  | <b>1a-A</b> |
| El dolor óseo puede ser significativo y de tipo crónico.  |             |
| El cuidado de la fractura aguda debe incluir el alivio adecuado del dolor.  |             |
| Se presentan frecuentemente contracturas musculares que pueden ser tan dolorosas como una fractura, lo cual mejora con la terapia física y calor local alternado con frío para descontracturar el músculo afectado. | <b>R-D</b>  |
| Los recién nacidos y los niños con dolor crónico y agudo, especialmente por las fracturas de fémur, a menudo requieren analgésicos más potentes que el acetaminofén o ibuprofeno durante cortos períodos de tiempo. | <b>1a-A</b> |

|   |             |
|---|-------------|
| Los lactantes y niños que sufren de dolor crónico pueden estar molestos e irritables, este dolor no debe confundirse con cólico, y pueden resistirse a mover la parte del cuerpo adolorida o pueden estar letárgicos. | <b>1a-A</b> |
| Los lactantes no puede localizar el dolor, por lo tanto, la irritabilidad puede ser un signo de fractura o de fisura, lo cual no es visible en los Rx.  |             |
| Inmovilizar o vendar una posible fractura ofrece un alivio importante.  |             |

## Afectación renal<sup>2</sup>

|   |             |
|---|-------------|
| La hipercalciuria es común en pacientes con OI moderada y grave. Los cálculos renales afectan solo a un estimado de 20% de las personas con OI que tienen la condición. | <b>1a-A</b> |
| Alta dosis de suplementos de calcio puede contribuir a cálculos renales.  |             |

## Función respiratoria<sup>2</sup>

|  |             |
|--|-------------|
| La disminución del volumen del tórax y las deformidades óseas pueden provocar un trastorno restrictivo pulmonar en los casos de OI grave.  | <b>1a-A</b> |
| Las complicaciones pulmonares pueden ocurrir debido a fracturas costales, cifoescoliosis, debilidad muscular la pared torácica, trastornos de las válvulas del corazón y la bronquitis crónica o asma. |             |
| Las alteraciones del colágeno del pulmón tienen un impacto negativo sobre la función pulmonar.   |             |
| Las complicaciones respiratorias, como la neumonía, son una causa importante de muerte entre los pacientes con OI, especialmente entre las personas con OI tipo III.                                   |             |
| Puede usarse oxígeno suplementario o broncodilatadores para el asma.   |             |
| Aun cuando no es causado por OI, los problemas pulmonares pueden ser más graves en las personas que tienen OI de cualquier tipo.   |             |
| Las personas con OI de cualquier tipo tienen mayores tasas de asma y neumonía que las personas que no tienen OI.   |             |

## Dientes<sup>2</sup>

|  |             |
|--|-------------|
| Aproximadamente el 50% de los niños con OI tienen DI.  | <b>1a-A</b> |
| La gravedad de la DI no está relacionada con la gravedad de los problemas esqueléticos del niño.   |             |
| La gravedad puede variar entre los miembros afectados de una misma familia.  |             |
| Los dientes primarios son siempre más afectados que los dientes permanentes.   |             |
| Puede ser necesaria la colocación de bolsas protectoras para evitar que los dientes de leche se rompan.                                    |             |
| La maloclusión es común.   |             |
| Es posible realizar tratamiento de ortodoncia.   |             |
| La cirugía ortognática puede ser necesaria debido a la hipoplasia del maxilar superior y los cambios en la posición de los huesos basales. |             |

## 12. Aspectos generales del cuidado de la salud del niño

|   |      |
|---|------|
| Las necesidades generales de salud de las personas con OI son las mismas que en la población general. | 1b-A |
| Se pueden presentar las enfermedades típicas de la infancia como en todos los niños de esa edad.      |      |
| Se deben tomar precauciones para evitar causar una fractura al realizar exámenes físicos              |      |

### Toma de la presión arterial

|  |      |
|--|------|
| El mango del tensiómetro durante la toma de presión arterial puede causar fracturas en las personas con OI | 1b-A |
| <b>No</b> utilizar un mango de presión arterial automático.  |      |
| <b>No</b> tomar la medición en un brazo que repetidamente se ha fracturado o está encorvado.               |      |

### Vacunas

|   |      |
|---|------|
| No existen contraindicaciones en relación a la vacunación. Los niños con OI pueden recibir las mismas vacunas que los niños no afectados, de acuerdo al esquema oficial del MSP.    | 1a-A |
| Algunos niños con OI, debido al compromiso respiratorio y el riesgo de tos inducida por fracturas de costillas, pueden beneficiarse de la vacuna contra la neumonía y la influenza. |      |

### Infecciones respiratorias

|   |      |
|---|------|
| Los niños con cualquier tipo de OI tienen una predisposición general a las infecciones respiratorias. | 1a-A |
| Las infecciones respiratorias pueden ser más graves en los niños con OI tipo III.                     |      |

### Reanimación cardiopulmonar

|   |      |
|---|------|
| <b>No</b> existen contraindicaciones para la reanimación cardiopulmonar.                            | 1a-A |
| Ajustar la fuerza de las compresiones para lograr la profundidad deseada.                           |      |
| Es probable que los niños con OI necesiten compresiones menos profundas que los niños no afectados. |      |

## Tamizaje

|   |             |
|---|-------------|
| Se deben realizar exámenes de rutina para evaluar la visión y la audición.  | <b>2b-B</b> |
| En el momento en que un niño con OI cumple los tres años de edad, son necesarias las pruebas de audición por un médico especialista con experiencia en evaluación de niños. Se recomiendan las pruebas audiológicas antes de la entrada en escuela. |             |
| Los exámenes de escoliosis se deben comenzar a una edad temprana.   |             |
| Las pruebas de densidad ósea son necesarias si el niño recibe tratamiento con bifosfonatos.   |             |

## Peso

|  |             |
|--|-------------|
| El peso debe ser estrechamente monitoreado porque la obesidad aumenta la carga para el esqueleto.  | <b>2b-B</b> |
| La asesoría nutricional puede ser beneficiosa, especialmente para los niños con talla baja y deambulación disminuida, por parte de un especialista en nutrición. |             |

## Ropa de cama

|   |             |
|---|-------------|
| Un colchón de cuna estándar es el más adecuado.   | <b>1a-A</b> |
| <b>No</b> deben utilizarse las camas de agua.   |             |
| Una almohadilla de gel puede ser necesaria para proteger la parte posterior del cráneo. |             |

## Pañales

|   |             |
|---|-------------|
| <b>No</b> se debe levantar al niño por los tobillos al cambiar el pañal. Se podría causar una fractura.                             | <b>1b-A</b> |
| El cuidador debe colocar una de las manos debajo de las nalgas del niño para levantarlo y con la otra retirar y sustituir el pañal. |             |

## Ejercicio y la actividad física

|   |             |
|---|-------------|
| Durante la infancia, es necesario realizar un programa de actividad física regulado.  | <b>2b-B</b> |
| La hora del baño permite a los niños con OI experimentar el movimiento en un ambiente confortable.  | <b>2b-B</b> |
| <b>NO</b> se recomienda llevar a un niño con OI en una almohada.  | <b>1b-A</b> |
| Los niños deben ser cambiados de posición con frecuencia durante el día. Se debe buscar posiciones beneficiosas para el bebé con OI como llevarlo en el hombro del cuidador o en posición decúbito lateral. | <b>2b-B</b> |

## Alimentación

|  |             |
|--|-------------|
| La leche materna es una excelente fuente de calorías para los niños, incluyendo aquellos con OI. Los niños sin OI grave deben ser capaces de amamantarse.  | <b>1b-A</b> |
| Algunos niños con OI muestran un reflejo de succión débil y pueden requerir lactadas pequeñas y frecuentes.  |             |
| Los niños con formas severas de OI pueden tener dificultad para respirar y/o deglutir, lo que puede poner en peligro su capacidad de comer. El equipo multidisciplinario deberá buscar estrategias de alimentación que fomenten la ingesta de leche materna. |             |
| La combinación de baja estatura, problemas de alimentación y crecimiento lento puede confundirse con retraso en el desarrollo.   |             |
| Se recomienda sacar los gases a un niño con OI con mucho cuidado, con toques suaves, y posiblemente con acolchado sobre la mano, o frotando suavemente la espalda del bebé.  |             |
| Los niños pequeños pueden necesitar un programa de alimentación diseñado por un nutricionista clínico o un terapeuta de motricidad bucal para ayudar a hacer la transición a los alimentos blandos (ablactación).  |             |

## Sugerencias para la manipulación del niño con OI

|   |             |
|---|-------------|
| Al manejar a un niño con OI, todos los movimientos deben ser lentos, metódicos y suaves.  | <b>1b-A</b> |
| <b>NO</b> se recomienda empujar, jalar, torcer, doblar, aplicar presión o tratar de enderezar los brazos ni piernas de un bebé con OI.  |             |
| Los niños con OI <b>NO</b> deben ser recogidos de debajo de la axila o alrededor de la caja torácica. Tales acciones pueden causar fracturas de costillas. En su lugar, se debe sostener la cabeza y el tronco del niño con una mano, mientras la otra mano soporta las nalgas. |             |
| Cuando se sostenga a un niño con OI, se recomienda mantener los dedos separados para proporcionar una base más amplia de soporte y una distribución uniforme de la presión de apoyo.  |             |
| Al levantar al niño para alimentarse, vestirse o cambiar pañales, aplique amplio apoyo en toda el área de las nalgas, la espalda y la cabeza.   |             |
| Los niños con fracturas pueden ser inmovilizados con un yeso o una férula para reducir el movimiento y proporcionar estabilización.   |             |
| Estos niños no deben colocarse boca abajo sobre su estómago debido a que puede ocurrir asfixia.   |             |
| Se debe tener cuidado al cambiar de ropa al niño, su ropa de cama o sus vendajes para proteger sus brazos, muñecas, dedos, piernas y tobillos.  |             |
| <b>NO</b> se debe jalar las extremidades a través de las mangas o las piernas del pantalón al vestir al niño ya que se puede causar fracturas.  |             |
| Es importante que los lactantes con OI reciban afecto y que sean acariciados permanentemente por sus padres y otros cuidadores.   |             |



|  |             |
|--|-------------|
| <p>Los niños pueden llevarse en el hombro de la persona que les cuida. Esta debe agacharse para recoger al bebé de una superficie plana evitando levantar al bebé cuando la persona tiene el tronco recto, porque puede golpearlo.</p> | <b>1b-A</b> |
| <p>Regularmente se debe alternar el hombro que se utiliza para apoyar al niño, para ayudarlo a desarrollar diferentes músculos del cuello.</p>   |             |
| <p>Una vez que el niño ha logrado controlar la cabeza y el cuello, puede llevarlo hacia delante, contra el pecho del cuidador. Coloque una mano sobre el pecho del niño y otro debajo de las nalgas.</p>                               |             |

### Prevención del aplanamiento de la cabeza

|  |             |
|--|-------------|
| <p>Todos los niños con OI tienen cráneos blandos.</p>  | <b>1b-A</b> |
| <p>Para prevenir anomalías de cráneo, deben hacerse todos los esfuerzos para reducir la presión en la parte posterior de la cabeza. Las siguientes estrategias son beneficiosas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colocar almohadillas de gel debajo de la cabeza del niño cuando él o ella estén de espaldas.</li> <li>• Colocar al niño apoyado en decúbito lateral.</li> <li>• Realizar cambios frecuentes de posición del niño durante todo el día.</li> <li>• Llevar al niño sobre su hombro o en un soporte apropiado.</li> <li>• Evitar dejar al niño en un asiento de seguridad durante mucho tiempo.</li> </ul> |             |

### Asientos para autos

|  |            |
|--|------------|
| <p>Utilizar un asiento de seguridad apropiado, orientado al peso del niño y su capacidad de sentarse hasta que sea conveniente.</p>  | <b>3-D</b> |
| <p><b>NO</b> se recomienda añadir relleno adicional que no fue provisto por el fabricante, ya que no es seguro. Una cubierta acolchada lavable para el asiento es una buena idea para el transporte.</p> |            |
| <p>Se recomienda manejar al niño con sumo cuidado al colocar o levantar al niño del asiento.</p>   |            |
| <p>Otras características importantes del asiento de coche incluyen un arnés bien acolchado y una almohada apoya cabezas.</p>   |            |

## 13. Apoyo psicológico, emocional y social

|  |             |
|--|-------------|
| <p>Hacer frente y adaptarse a tener un hijo con OI es estresante para las familias. El estrés de tener un niño con una afección de salud grave puede agotar los recursos de la familia y llevar a depresión posparto en la madre.</p>  | <b>1a-A</b> |
| <p>Se recomienda ponerse en contacto con otros padres de niños con OI para proporcionar apoyo emocional.</p>   |             |
| <p>Las familias necesitan el apoyo de una variedad de especialistas médicos y profesionales de la salud.</p>   |             |
| <p>En diferentes momentos, las familias necesitan apoyo de los servicios sociales y las organizaciones en la comunidad, como la Fundación Ecuatoriana de Osteogénesis Imperfecta, donde las familias pueden obtener información y apoyo emocional.</p>   |             |
| <p>Abordar las cuestiones relativas a la autoestima, la sexualidad y la integración de los compañeros es importante para la salud general del niño mayor o un adolescente con OI.</p>  |             |
| <p>Los problemas de salud mental de los niños con OI son similares a las de otros niños con condiciones crónicas de salud. Estos incluyen los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depresión</li> <li>• Miedo a una muerte temprana</li> <li>• Miedo a los extraños</li> <li>• Ansiedad en las multitudes</li> </ul> |             |

### En la escuela<sup>2</sup>

|  |             |
|--|-------------|
| <p>Las familias pueden necesitar ayuda del personal de salud para que proporcionen información sobre OI en la escuela. Tal información debe incluir lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La OI no provoca un déficit intelectual.</li> <li>• El entorno físico de la escuela debe ser adaptado para el niño con OI, al igual que el programa de educación física.</li> </ul> | <b>1a-A</b> |
| <p>Es importante que los maestros y personal docente sepan que aunque el niño tiene una condición médica crónica, él o ella tienen la misma necesidad de desarrollo intelectual e interacción social que los demás estudiantes.</p>  |             |
| <p>Para que se consiga una adecuada inclusión social del paciente es indispensable contar con instituciones educativas del Estado, adaptadas para recibir a personas con discapacidad, es decir romper todas las barreras arquitectónicas. Y sobre todo capacitar al personal de la institución y a los alumnos sobre la OI.</p>   |             |
| <p>Es sumamente necesario implementar un sistema anti-<i>bullying</i>, inclusivo y solidario en toda institución pública y privada.</p>  |             |
| <p>Se puede pedir al médico si sugiere la presencia de un ayudante para el niño en la escuela y si ciertas actividades escolares, tales como los relacionados con el programa de educación física, son seguros para los niños con OI.</p>  |             |
| <p>Los niños con OI necesitan un programa de educación individualizado o un plan que puede ser adaptado con los cambios que se requieren.</p>  |             |

## Transición: cuidado de niño a adulto<sup>2</sup>

|  |             |
|--|-------------|
| Al igual que otros niños mayores y adolescentes, los niños con OI necesitan información sobre sexualidad apropiada para su edad.   | <b>2b-B</b> |
| Se debe dar información acerca de los beneficios de tomar decisiones sobre estilos de vida saludables, tales como no fumar, no abusar del alcohol y mantener un peso saludable. Esta información es tan importante para los jóvenes con OI como para sus pares no afectados.   |             |
| Los médicos pueden ayudar a los jóvenes a la transición de la atención pediátrica a la adulta con los siguientes pasos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alentar a los niños a ser sus propios defensores. Pueden hablar en los servicios de salud directamente y proveer su propio historial médico.</li> <li>• Proporcionar a la familia una lista de referencias de los médicos que están familiarizados con OI.</li> </ul> |             |

## 14. Abreviaturas

**CRTAP:** proteína asociada al colágeno

**DI:** dentinogénesis imperfecta

**FDA:** Agencia de Drogas y Alimentos

**GPC:** Guía de Práctica Clínica

**IGF1:** factor intermedio de crecimiento tipo 1

**LEPRE:** prolil-hidoxilasa

**MSP:** Ministerio de Salud Pública

**OI:** osteogénesis imperfecta

**ONM:** osteonecrosis de la mandíbula

**RANKL:** ligando de receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$  B

**SNS:** Sistema Nacional de Salud

**TENS:** estimulación nerviosa eléctrica transcutánea

## 15. Referencias

1. OMIM. Herencia Mendeliana en el Hombre, catálogo de los genes humanos y trastornos genéticos [homepage on the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University c 1966-2014. Available from <http://omim.org/>
2. National Institutes of Health, Osteoporosis and Related Bone Diseases, National Resource Center. Guide to Osteogenesis Imperfecta for Pediatricians and Family Practice Physicians. Bethesda: National Institutes of Health; Nov. 2007.
3. Barnes AM, Chang W, Morello R, Cabral WA, Weis M, Eyre DR, et al. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*. 2006 Dec 28; 355 (26): 2757-64.
4. Byers PH, Krakow D, Nunes ME, Pepin M; American college of medical genetics. Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta (OI). *Genet Med*. 2006 Jun; 8 (6): 383-8.
5. Cabral WA, Makareeva E, Colige A, Letocha AD, Ty JM, Yeowell HN, et al. Mutations near amino end of alpha1(I) collagen cause combined osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome by interference with N-propeptide processing. *J Biol Chem*. 2005 May 13; 280 (19): 19259-69.
6. Cabral WA, Chang W, Barnes AM, Weis M, Scott MA, Leikin S, et al. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet*. 2007 Mar; 39 (3): 359-65.
7. Dawson PA, Marini JC. Chapter 5: Osteogenesis Imperfecta. In Econs MJ (ed). *The Genetics of Osteoporosis and Metabolic Bone Disease*. New York: Humana Press; 2000: 75-94.
8. Marini JC. Chapter 704: Osteogenesis Imperfecta. In Behrman RE (ed). *Nelson's Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1999: 2128-2130.
9. Alberto Juan Solari. *Genética Humana. Fundamentos y aplicaciones en Medicina*. 3th ed. Buenos Aires, Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
10. Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem*. 2009; 78: 929-58.
11. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004 Apr 24; 363 (9418): 1377-85.
12. Kuurila K, Grénman R, Johansson R, Kaitila I. Hearing loss in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr*. 2000 Jul; 159 (7): 515-9.
13. Marini JC. Chapter 44: Heritable Collagen Disorders. Klippel JH, Dieppe PA eds, *Rheumatology*. 2nd ed. London: Mosby; 1998.
14. Morello R, Bertin TK, Chen Y, Hicks J, Tonachini L, Monticone M, et al. CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. *Cell*. 2006 Oct 20; 127 (2): 291-304.

15. Plotkin H, Primorac D, Rowe D. Chapter 18: Osteogenesis Imperfecta. In Glorieux FH, Pettifor JM, Juppner H (eds.). *Pediatric bone: biology and diseases*. San Diego: Academic Press; 2003: 443-71.
16. Wardinsky TD, Vizcarrondo FE, Cruz BK. The mistaken diagnosis of child abuse: a three-year USAF Medical Center analysis and literature review. *Mil Med*. 1995 Jan; 160 (1): 15-20.
17. Marlowe A, Pepin MG, Byers PH. Testing for osteogenesis imperfecta in cases of suspected non-accidental injury. *J Med Genet*. 2002 Jun; 39 (6): 382-6.
18. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III, and IV. *Pediatrics*. 2003 May; 111 (5 Pt 1): 1030-6.
19. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*. 1998 Oct 1; 339 (14): 947-52.
20. Fano V, Rodríguez Celin M, Del Pino M, Buceta S, Obregón MG, Primomo C, et al. [Osteogenesis imperfecta. Clinical, functional and multidisciplinary evaluation of 65 patients]. *An Pediatr (Barc)*. 2010 May; 72 (5): 324-30.
21. Glorieux FH. Bisphosphonate therapy for severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000 Sep; 13 Suppl 2: 989-92.
22. Tau C. [Treatment of osteogenesis imperfecta with bisphosphonates]. *Medicina (B Aires)*. 2007; 67 (4): 389-95.
23. Marini JC, Hopkins E, Glorieux FH, Chrousos GP, Reynolds JC, Gundberg CM, et al. Positive linear growth and bone responses to growth hormone treatment in children with types III and IV osteogenesis imperfecta: high predictive value of the carboxyterminal propeptide of type I procollagen. *J Bone Miner Res*. 2003 Feb; 18 (2): 237-43.
24. Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2004 Jul; 35 (1): 231-4.
25. Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res*. 2005 Jul; 20 (7): 1235-43.
26. Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med*. 2003 Jul 31; 349 (5): 457-63.
27. Herreros MB, Franco R, Ascurra M. Las osteogénesis imperfectas. Revisión del tema. *Pediatr (Asunción)*. 2008; 35 (1): 33-37.
28. Pavón de Paz I, Iglesias Bolaños P, Durán Martínez M, Olivar Roldán J, Guijarro De Armas G, Parra García JI. [Effects of zoledronic acid in adults with osteogenesis imperfecta]. *Endocrinol Nutr*. 2010 Jun-Jul; 57 (6): 245-50.

29. CADIME. Bifosfonatos: actualización sobre su seguridad. Boletín Terapéutico Andaluz. 2010 Mar-Apr; 26 (179).
30. Tau C, Alvarez V, Mautalen C. Increment of bone mass and diminution of bone fractures with oral pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. J Bone Miner Res. 2000; 15, Suppl 1: S108.
31. Salom M, Vidal S, Miranda L. Bisphosphonate applications in children's orthopaedics. Rev Osteoporos Metab Miner. 2013 Jan-Mar; 5 (1).
32. Vidal MA, Benitez D, Torres LM. [Clinical implications of zoledronic acid for the treatment of pain]. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2006 No; (13) 8: 553-559.
33. Sunita K Sandhu, Geeta Hampson. The pathogenesis, diagnosis, investigation and management of osteoporosis National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center. Washington, DC. 2014. Disponible en: <http://www.osseo.org>
34. Osteoporosis Screening Unit, Guy's Hospital, London, UK. Department of Chemical Pathology, St Thomas' Hospital, London, UK. 2001.
35. Biggin A, C. F. Munns. Osteogenesis Imperfecta: Diagnosis and Treatment. Institute of Endocrinology and Diabetes, Childrens Hospital Westmead, Locked Bag 4001, Westmead, NSW 2145, Australia. 2014.

## Anexos

### Anexo 1

#### Nivel de evidencia y grados de recomendación

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. La MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales.

Existen diferentes formas de gradar la evidencia en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria. Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

La Escala Modificada de Shekelle y colaboradores clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números de 1 a 4 y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

| Categoría | Evidencia   |
|-----------|---|
| 1 a       | Evidencia para metaanálisis de los estudios clínicos aleatorios   |
| 1 b       | Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio   |
| 2 a       | Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoridad   |
| 2 b       | Al menos otro tipo de estudio cuasi experimental o estudios de cohorte  |
| 3         | Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas |
| 4         | Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas  |
| Categoría | Fuerza de la recomendación  |
| A         | Directamente basada en evidencia categoría 1  |
| B         | Directamente basada en evidencia categoría 2 o recomendaciones extrapoladas de evidencia 1  |
| C         | Directamente basada en evidencia categoría 3 o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías 1 o 2   |
| D         | Directamente basadas en evidencia categoría 5 o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías 2 y 3  |

Modificado de:

Shekelle PG, Wolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999 Feb 27; 318 (7183): 593-6.

## Anexo 2

### Cuadro de principales clavos-varillas ortopédicas en relación al hueso por intervenir

| Hueso por intervenir | Características del paciente                   | Clavo-varilla  |
|----------------------|--|--|
| Fémur                | Niño en crecimiento                            | Clavo-varilla intramedular telescópica:<br>Fassier-Duval<br>Duvow Bailey |
|                      | Potencial de crecimiento limitado              | Rush   |
|                      | Adolescente con diámetro óseo de 8-9 mm        | Clavo intramedular cerrojado   |
| Tibia                | Hueso pequeño                                  | Kirschner<br>Rush  |
|                      | Hueso de mayor diámetro                        | Clavo elástico de titanio<br>Fassier-Duval                               |
| Húmero               | Niño en crecimiento con huesos pequeños        | Kirschner  |
|                      | Niño en crecimiento con huesos de tamaño mayor | Fassier-Duval<br>Clavo elástico de titanio                               |
|                      | Adolescente                                    | Clavo intramedular cerrojado   |
| Cúbito y radio       | Niño con huesos pequeños                       | Kirschner  |
|                      | Niño con huesos de mayor tamaño                | Clavo elástico de titanio  |

Fuente y elaboración: Abad, H. Protocolo para el tratamiento ortopédico y quirúrgico en la osteogénesis imperfecta. Hospital de Niños Baca Ortiz. Quito. 2013



## Anexo 3

### Protocolo de administración de bifosfonatos en pacientes con OI

Protocolo de Francis H. Glorieux y Frank Rauch. Universidad de McGill, Montreal Canadá, 2008. Se reproduce con autorización.

#### Ácido zoledrónico (disponible en CNMB)

El zoledronato debe reconstituirse en 5 mL de agua estéril y diluirse en 50 mL de solución salina.  
Permanece estable durante 24 horas.

- Dosis: 0,05 mg/kg por ciclo en infusión lenta en 1 hora.
- Máximo 3 mg/día
- Repetir cada seis o 12 meses según resultado de la densitometría ósea y la presencia de fracturas
- Debe administrarse en un establecimiento de salud bajo la supervisión del médico

#### Seguimiento en cada ciclo de tratamiento:

- Evaluación clínica. Evaluar antropometría: altura, peso
- El calcio y la vitamina D ingesta (prescribir suplementos si las necesidades básicas no están cubiertas)
- Evaluación de laboratorio. Evaluar: calcio ionizado sérico antes de la infusión (no dar zoledronato si hay hipocalcemia), prueba de embarazo antes de la infusión en todas las pacientes en edad fértil. Si es positivo, suspender el tratamiento.
- Se aplica también el mismo protocolo de pruebas diagnósticas y de control de la evolución.
- En caso de dolor y fiebre, administrar paracetamol 10 a 15 mg/kg/dosis cada seis horas.

| Dosis del ácido zoledrónico | Cantidad de solución salina que añadir en mL: | Velocidad de administración (mL/h) |
|-----------------------------|---|------------------------------------|
| 0 a 0,05 mg                 | 10  | 12,5                               |
| 0,051 a 0,125 mg            | 10  | 15                                 |
| 0,126 a 0,25 mg             | 15  | 25                                 |
| 0,251 a 0,375 mg            | 20  | 30                                 |
| 0,376 a 0,5 mg              | 30  | 40                                 |
| Sobre 0,5 mg                | 50  | 65                                 |
| Sobre 1,0 mg                | 100   | 130                                |

## Anexo 4

### Medicamentos avalados por esta GPC

#### Ácido zoledrónico/zoledronato

| Código ATC                       | M05BA08   |
|----------------------------------|---|
| Indicación avalada en esta guía  | Para uso en pacientes con OI, a discreción del especialista con evaluación del riesgo beneficio del paciente.   |
| Forma farmacéutica/concentración | Solución concentrada para infusión: 0,8 mg/mL (ampolla x 5 mL)<br>Polvo para inyección: 4 mg  |
| Dosis                            | Dosis: 0,05 mg/kg y ciclo en infusión lenta de una hora, máximo 3 mg día, cada cuatro a seis meses.   |
| Precauciones                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizar control de la función renal antes y después del tratamiento con este medicamento. En caso de presentar algún tipo de insuficiencia, se recomienda ajustar la dosis.</li> <li>Administrar en infusión IV lenta &gt;15 minutos. La administración rápida se asocia a nefrotoxicidad.</li> <li>Asma o alergia inducida por ASA.</li> <li>Múltiples tratamientos previos con fosfonatos.</li> <li>Evitar procedimiento quirúrgicos dentales.</li> <li>Uso de glucocorticoides o quimioterapia reciente.</li> <li>Otras comunes a los bifosfonatos.</li> <li>La administración de este medicamento se ha asociado a osteonecrosis mandibular, puede causar defectos congénitos y muerte fetal</li> <li>Riesgo aumentado de fracturas subtrocantérica y diafisaria del fémur. Se deberá reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento, especialmente en tratamientos de más de cinco años.</li> </ul> |
| Contraindicaciones               | Hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes.<br>Insuficiencia renal grave (CrCl: <35 mL/min).<br>Hipocalcemia. Deficiencia de vitamina D. Embarazo y lactancia.  |

| Código ATC               | M05BA08   |
|--------------------------|---|
| Efectos adversos         | <p><u>Frecuentes:</u> náusea, fiebre, fatiga, vómito, constipación, disnea, diarrea, anorexia. Neutropenia, leucopenia, anemia, linfopenia. Dolor de huesos, artralgia, cefalea, mareo, insomnio. Infección del tracto urinario. Ansiedad. Reacciones de fase aguda, después de tres días de iniciar la administración: fiebre, fatiga, dolor de los huesos o artralgias, mialgias, escalofríos y síntomas similares a la influenza, los cuales pueden persistir por más de 30 días.</p> <p><u>Poco frecuente.</u> Hipofosfatemia, hipokalemia, hipomagnesemia. Eritema. Inflamación ocular con uveitis, escleritis, conjuntivitis, iritis, inflamación orbitaria. Hipertensión, bradicardia, hipotensión asociada con síncope o colapso circulatorio, especialmente en pacientes con factores de riesgo. Hematuria, proteinuria. Aumento de peso.</p> <p><u>Raros.</u> Desórdenes visuales, distorsión del gusto, hiperestesia, tembor, mucosa oral seca, calambres, bradicardia, hipotensión, reacciones de hipersensibilidad, hematuria, proteinuria. Diaforesis intensa. Calambres. Osteonecrosis de maxilar inferior. Fractura atípica subtrocantérica y diafisaria de fémur. Broncoespasmo especialmente asociado con ASA, enfermedad pulmonar intersticial, angioedema. Hiperkalemia, hipernatremia.</p> |
| Interacciones            | <p><u>Disminuye la eficacia con:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA, calcio en diferentes sales, hidróxido de aluminio, bicarbonato de sodio, citrato disminuye la absorción oral de ácido zolendrónico.</li> </ul> <p><u>Aumenta efectos adversos de:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminoglucósidos, ácido etacrínico, furosemida, bumetanida, foscarnet: incrementa el riesgo de hipocalcemia por efecto sinérgico.</li> <li>• Amfotericina B, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, ciclosporina, penicilamina, mitomicina, vancomicina, talidomida: pueden potenciar los efectos nefrotóxicos.</li> </ul>  |
| Seguridad en el embarazo | Contraindicado. Categoría C   |
| Seguridad en lactancia   | Contraindicado. No se ha investigado efectos en mujeres que están amamantando.  |

## Paracetamol

| Código ATC                        | N02BE01   |
|-----------------------------------|---|
| Indicación avalada en esta guía   | Tratamiento del dolor leve a moderado y fiebre  |
| Forma farmacéutica/ concentración | Tableta 500 mg<br>Jarabe 120 mg/5mL – 160 mg/5 mL<br>Solución oral 100 mg/mL (gotas)<br>Supositorio 100 mg y 300 mg<br>Solución concentrada para infusión: 10 mg/mL   |
| Dosis                             | <p><u>Vía oral:</u> 10-15 mg/kg/dosis, cada 6-8 horas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis máxima: 60 mg/kg/día. No exceder de 2,6 g/día (5 dosis/24 h).</li> </ul> <p><u>Vía parenteral:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niños &lt;50 kg, administrar lentamente en al menos 15 minutos.</li> <li>Dosis usual: 12,5 mg/kg IV c/4 horas</li> <li>Alternativa: 15 mg/kg IV c/6horas</li> <li>Dosis máxima: 75 mg/kg/día</li> </ul> <p><u>≥50 kg:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis usual: 650 mg IV c/4 horas</li> <li>Alternativa: 1000 mg IV c/6 horas</li> <li>Dosis máxima: 4 g/día</li> </ul> |
| Precauciones                      | <p>Alcoholismo crónico.</p> <p>Alteraciones hepáticas o renales.</p> <p>Deficiencia de G6PD.</p> <p>Desnutrición crónica</p> <p>Deshidratación severa</p> <p>Riesgo de hepatotoxicidad a dosis altas y en administración crónica.</p> <p>No se recomienda utilizar más de un producto que contenga paracetamol.</p>   |
| Contraindicaciones                | Hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes, hepatitis o disfunción hepática, insuficiencia renal, alcoholismo, administración repetitiva en pacientes con anemia, enfermedad cardíaca, pulmonar o renal.  |

| Código ATC               | N02BE01  |
|--------------------------|--|
| Efectos adversos         | <p><u>Frecuentes:</u> exantemas, urticaria, prurito, náusea.</p> <p><u>Poco frecuente:</u> fiebre medicamentosa, lesiones de mucosas.</p> <p><u>Raros:</u> hepatotoxicidad, ictericia colestática, necrosis hepática. Alteraciones hematológicas: neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia hemolítica. Necrosis tubular renal aguda. Anafilaxia, angioedema, malestar general, reacciones de la piel incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda, hipotensión, enrojecimiento, taquicardia, neumonitis.</p>  |
| Interacciones            | <p><u>Disminución de la eficacia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbamazepina, fenitoína: inducción de metabolismo hepático y formación de metabolitos tóxicos.</li> <li>• Gabapentina: disminuye los niveles de paracetamol al aumentar el metabolismo.</li> <li>• Ácido valproico: disminuye los niveles de paracetamol al aumentar el metabolismo.</li> </ul> <p><u>Aumento de los efectos adversos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcohol, isoniazida, rifampicina: toxicidad aditiva, inducción de metabolismo hepático y formación de metabolitos tóxicos.</li> <li>• El ASA, naproxeno y demás AINE, especialmente en uso prolongado, pueden producir necrosis papilar renal de mecanismo no conocido, así como enfermedad renal terminal y cáncer del riñón o vejiga producidos por analgésicos, aumentando el riesgo de nefrototoxicidad.</li> <li>• Nitroprusiato: efecto aditivo, aumenta el riesgo de metahemoglobinemia.</li> <li>• Warfarina: inhibición de su metabolismo hepático, incrementando el riesgo de sangrado.</li> <li>• Heparina: aumenta los efectos de la heparina, incrementa el riesgo de sangrado.</li> <li>• Metoclopramida: efecto tóxico, aumento de los niveles de paracetamol ya que mejora su absorción gastrointestinal.</li> <li>• Las unidades de salud habilitadas para la administración de paracetamol IV, deben contar con N acetil cisteína y un donador de grupos sulfhidrilos que sirven como sustrato para el metabolito tóxico del paracetamol sustituyendo al glutatión.</li> </ul> |
| Seguridad en el embarazo | Categoría B. Cruza barrera placentaria, pero los estudios no han demostrado problemas en el neonato.   |
| Seguridad en lactancia   | Se considera seguro durante la lactancia.  |

## Anexo 5

| LISTA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS ESENCIALES Y DE DIAGNÓSTICO IN VITRO PARA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA |  |   |
|---|--|---|
| Código  | Nombre genérico  | Especificaciones técnicas   |
| 12-042-1  | BOLSA DE AGUA CALIENTE                                 | Hule de alta resistencia, con tapa para evitar derramamiento, capacidad 2000-2500 mL.   |
| 12-082-1  | BOLSA DE HIELO   | De caucho o tela impermeabilizada, boca ancha, empaque de caucho, diámetro 23 cm, capacidad 1500 mL.  |
| 25-799-1  | COMPRESAS/<br>EMPAQUETADURAS FRÍAS<br>RELLENAS CON GEL | Relleno de gel de sílice no tóxico, no contiene látex.  |
| 16-896-1  | ALMOHADILLA DE GEL                                     | Gel de poliuretano, transparente a los rayos X, antialérgico, libre de látex y no tóxico, varias formas: dona, herradura, cojín, triangular, cilíndrico, alfombrilla.   |
| 25-164-1  | VENDA DE ALGODÓN 4"                                    | Acolchado sintética, fibras de celulosa o rayón, permeable al aire, descartable.  |
| 25-164-2  | VENDA DE ALGODÓN 6"                                    |   |
| 25-164-3  | VENDA DE ALGODÓN 8"                                    |   |
| 25-172-1  | VENDA SINTÉTICA 3"                                     | Fibra de vidrio y resinas polimerizables.   |
| 25-172-2  | VENDA SINTÉTICA 4"                                     |   |
| 25-172-3  | VENDA SINTÉTICA 5"                                     |   |
| 25-172-4  | VENDA SINTÉTICA 2"                                     |   |
| 12-712-3  | MICRONEBULIZADOR<br>PEDIÁTRICO                         | PVC flexible grado médico, libre de látex, orificios laterales, arnés de aluminio, tubuladura de PVC transparente longitud 200 cm, recipiente con tapa de rosca, conector universal, tira elástica para sujeción, estéril, descartable. |
| 16-162-2  | FÉRULA PEDIÁTRICA                                      | De algodón y recubierta de espuma con sujetador de velcro, descartable.   |
| 12-700-2  | CÁNULA NASAL DE OXÍGENO,<br>PEDIÁTRICA                 | Bigotera con diámetro externo 3,00 mm, silicona 100%, libre de látex y PVC, tubuladura de PVC transparente, longitud mínima 100-200 cm estéril, descartable.  |
| 12-729-1  | AGUJA KIRSCHNER  | Acero inoxidable, puntas en forma de trócar, roscada o doble punta, varias medidas.   |
| 16-078-1  | CLAVOS RUSH  | Acero inoxidable, biselado en el extremo distal y en forma de gancho en el proximal, diversos diámetros y longitudes.   |
| 16-078-2  | CLAVO WILLIAMS   | Acero inoxidable, varias medidas.   |
| 16-078-3  | CLAVO ESTÁTICO DE TITANIO                              | Titanio, marca de láser, varios diámetros.  |

| <b>LISTA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS ESENCIALES Y DE DIAGNÓSTICO IN VITRO PARA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA</b> |   |   |
|--|---|---|
| <b>Código</b>  | <b>Nombre genérico</b>                                      | <b>Especificaciones técnicas</b>  |
| 16-078-4   | CLAVOS QUIRÚRGICOS TELESCÓPICOS FASSIER-DUVAL /BAILEY-DUBOW | Acero inoxidable, componente tubular hembra y componente sólido macho.  |
| 19-220-1   | MEDIO DE CULTIVO CELULAR                                    | Contiene: aminoácidos esenciales y no esenciales, componentes orgánicos e inorgánicos, vitaminas, hormonas, factores de crecimiento y otros componentes como glucosa, rojo de fenol, etc. Almacenar a temperatura ambiente, libre de humedad. |









ISBN 978-9942-07-708-0



9 789942 077080



Ministerio  
de **Salud Pública**