



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

**“ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO
DE OSTEOSÍNTESIS IMPERFECTA”**

Requisito previo para optar por Título de Médico.

Modalidad: Artículo científico

Autor: Tusa Tubon Bryan Fabricio

Tutora: Dra. Esp. Montiel Fleire Sainly del Carmen

Ambato – Ecuador
Septiembre 2023

APROBACIÓN DEL TUTOR

En calidad de tutor del proyecto de titulación sobre el tema:

“ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE OSTEOSÍNTESIS IMPERFECTA” desarrollado por Tusa Tubon Bryan Fabricio, estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud

Ambato, Septiembre 2023

LA TUTORA

.....
Dra. Esp. Montiel Fleire Sainly del Carmen

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el presente trabajo de investigación: “**ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE OSTEOSÍNTESIS IMPERFECTA**” como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos.

Ambato, Septiembre 2023

EL AUTOR

.....
Tusa Tubon Bryan Fabricio

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Dra. Esp. Montiel Fleire Sainly del Carmen con CC: 1758057895 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE OSTEOSÍNTESIS IMPERFECTA”**. Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, septiembre 2023

.....
Dra. Esp. Montiel Fleire Sainly del Carmen

1758057895

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Tusa Tubon Bryan Fabricio con CC: 1804900718 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación “**ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE OSTEOSÍNTESIS IMPERFECTA**”. Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, septiembre 2023

.....

Tusa Tubon Bryan Fabricio

CC: 1804900718

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador, aprueban en el informe del Proyecto de Investigación: **“ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE OSTEOSÍNTESIS IMPERFECTA”**, de Tusa Tubon Bryan Fabricio, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Septiembre 2023

Para su Constancia firman

.....
PRESIDENTE/A

.....
1er Vocal

.....
2do Vocal



CER-MQR-UIO-V7_2_ART_1651

Quito DM, 2023-06-13

CERTIFICATION

MQR® editorial certifies, that this article:

Title:

Update on the Diagnosis, Treatment, and Prognosis of Osteogenesis Imperfecta.

Actualización en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de osteosíntesis imperfecta.

BLIND PEER REVIEW

Fecha: de recepción: 13-MAY-2023 aceptación: 13-JUN-2023 publicación: 15-JUN-2023

Authors:

Tusa-Tubon, Bryan Fabricio
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Interno de Medicina
Ambato – Ecuador



btusa0718@uta.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0000-4139-2512>

Dra. Montiel-Fleire, Sainly del Carmen
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Docente
Ambato – Ecuador



Sdc.montiel@uta.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0004-8907-8433>

Published:

Vol. 7 Núm. 2 (2023): Revista Científica MQRinvestigar: pag. 1638-1651.

DOI: <https://doi.org/10.56048/MQR20225.7.2.2023.1638-1651>

Indexado en Latindex 2.0 ISSN-L 2588-0659

<http://www.mqrinvestigar.com/>

Cordially yours,
MQRinvestigar - Director



Placedo al autor/autoras por:
MARCO ANTONIO
QUINTANILLA
ROMERO



Oficio Nro. SENESCYT-SDIC-DAI-2019-0275-D

Dr. Marco Quintanilla Romero, Ph.D.



Editorial <http://revistamqr.com>

mqrinvestigar@revistamqr.com

Núñez de Vela E2-56. CP 170135 Phone +593-998396831

Quito - Ecuador

DEDICATORIA

Me siento bendecido/a por la salud que disfruto, agradecido/a por el amor y apoyo incondicional de mis padres, y profundamente agradecido/a por el conocimiento y dedicación de mis profesores. Asimismo, valoro la amistad y compañerismo de mis amigos y compañeros de carrera, quienes han sido un pilar fundamental en mi camino hacia el crecimiento personal y profesional. Todos estos aspectos han contribuido a forjar mi camino hacia el éxito y la felicidad, y siempre llevaré en mi corazón la gratitud hacia aquellos que han dejado una huella positiva en mi vida.

“ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE OSTEOSÍNTESIS IMPERFECTA”

RESUMEN

Introducción: la "enfermedad del ojo de cristal", científicamente llamada osteogénesis imperfecta, es un desorden genético que afecta la fabricación de colágeno en los huesos, llevando a una significativa susceptibilidad a fracturas y debilidad ósea. Aunque ha habido avances en el conocimiento de cómo se desarrolla la enfermedad, la variedad en sus manifestaciones clínicas y genéticas continúa siendo un obstáculo en la medicina.

Objetivo: esta revisión tiene como propósito brindar un análisis más exhaustivo y contemporáneo sobre cómo se diagnostica, las alternativas para su manejo y qué se puede esperar a largo plazo para las personas afectadas.

Metodología: se trató de una revisión bibliográfica que involucro las búsquedas de literatura en bases de datos médicos.

Resultados: se evidencio que el uso de la secuenciación genética, está permitiendo un diagnóstico más certero, además, el tratamiento ha evolucionado hacia un enfoque multidisciplinar que incluye fisioterapia, cirugía ortopédica y terapia farmacológica con bifosfonatos para aumentar la densidad ósea. El pronóstico de estos pacientes ha mejorado, aunque el nivel de vida puede verse perjudica, sobre todo en los casos más graves. Los recientes avances en el diagnóstico genético y las terapias a nivel molecular han cambiado por completo la forma de tratar, dando nuevas esperanzas a los pacientes.

Conclusiones: a pesar de estos avances, sigue existiendo una necesidad urgente de investigar y desarrollar terapias nuevas, más seguras y eficaces, con el propósito de aumentar el bienestar y las tasas de supervivencia de estos pacientes.

PALABRAS CLAVES: OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA, DIAGNÓSTICO GENÉTICO, BIFOSFONATOS, TERAPIA GÉNICA, PRONÓSTICO.

“ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE OSTEOSÍNTESIS IMPERFECTA”

ABSTRACT

Introduction: The "brittle bone disease," scientifically known as Osteogenesis Imperfecta, is a genetic disorder that affects the production of collagen in bones, leading to significant susceptibility to fractures and bone weakness. Despite advances in understanding the disease, the diversity in its clinical and genetic manifestations remains a challenge in medicine.

Objective: This review aims to provide a more comprehensive and contemporary analysis of the diagnosis, management alternatives, and long-term expectations for affected individuals.

Methodology: A bibliographic review was conducted, involving literature searches in medical databases.

Results: It was evident that the use of genetic sequencing allows for more accurate diagnosis. Additionally, treatment has evolved towards a multidisciplinary approach, including physiotherapy, orthopedic surgery, and pharmacological therapy with bisphosphonates to increase bone density. The prognosis of these patients has improved, although the quality of life may be affected, especially in severe cases. Recent advances in genetic diagnosis and molecular therapies have completely changed the treatment landscape, offering new hope to patients.

Conclusions: Despite these advances, there remains an urgent need to research and develop new, safer, and more effective therapies to enhance the well-being and survival rates of these patients.

KEYWORDS: OSTEogenesis IMPERFECTA, GENETIC DIAGNOSIS, BISPHOSPHONATES, GENE THERAPY, PROGNOSIS.

INTRODUCCIÓN

La Osteogénesis Imperfecta (OI), a menudo referida como la condición de "huesos de cristal", se trata de una anomalía genética que afecta al tejido conectivo, y se distingue por la debilidad ósea, lo que provoca fracturas fácilmente, incluso sin causa aparente. A pesar de que los huesos son el tejido más afectado, otras partes del cuerpo que contienen colágeno tipo I, incluyendo la piel, los dientes y los ojos, también pueden verse afectadas. (1)(18)

Esta patología se origina a partir de alteraciones en los genes que producen el colágeno tipo I, una proteína esencial para la creación y resistencia de los huesos. Las modificaciones genéticas más frecuentemente vinculadas se encuentran en los genes COL1A1 y COL1A2, a pesar de que, se han vinculado con otros códigos genéticos menos comunes. Las alteraciones en dichos genes pueden desencadenar la producción de colágeno defectuoso o disminuir la cantidad de colágeno producido, lo que a su vez deteriora los huesos y los hace más susceptible a fracturarse. (13)(15)

Las manifestaciones clínicas de la Osteogénesis Imperfecta son diversas y su gravedad depende del nivel de severidad de la enfermedad. Los síntomas más comunes incluyen fragilidad ósea, lo que resulta en fracturas frecuentes, deformidades óseas, estatura baja, y escleróticas azules. Otros síntomas pueden incluir problemas dentales, como dentinogénesis imperfecta, y problemas auditivos, especialmente en la edad adulta. (18)(21)(22)

La prevalencia de la OI se estima en 1 de cada 10,000 a 20,000 individuos con respecto al nivel mundial. La prevalencia en América Latina y Ecuador es menos conocida debido a la falta de estudios epidemiológicos en estas regiones. Sin embargo, se cree que es similar a la prevalencia global. La falta de datos precisos sobre la OI en estas regiones destaca la necesidad de más investigación y vigilancia epidemiológica. El reconocimiento de la OI se fundamenta en una combinación de descubrimientos clínicos, radiográficos y genéticos. Los exámenes físicos y las radiografías pueden ayudar a identificar las características clínicas y las deformidades óseas típicas de la OI. Los análisis genéticos, que incluyen la secuenciación del genoma completo o la secuenciación del exoma, se utilizan cada vez más para identificar las mutaciones causantes de la enfermedad. (5)(22)(28)

El tratamiento de la OI es principalmente de soporte e incluye fisioterapia, terapia ocupacional, y en algunos casos, cirugía ortopédica para corregir las deformidades óseas y prevenir futuras fracturas. Los medicamentos, como los bifosfonatos, que

ayudan a aumentar la densidad ósea, pueden ser beneficiosos. Los avances recientes en la terapia génica y las terapias basadas en células madre muestran promesa para el futuro, pero aún se encuentran en etapas tempranas de investigación y desarrollo. (25)(27)

El futuro clínico de la Osteogénesis Imperfecta puede variar considerablemente, y depende de la severidad de la condición. Aquellos individuos con manifestaciones leves de OI pueden tener una expectativa de vida normal y una calidad de vida relativamente satisfactoria, aunque pueden experimentar fracturas óseas intermitentes y dolor óseo crónico. Los individuos que padecen formas severas de Osteogénesis Imperfecta pueden sufrir de numerosas fracturas y deformidades óseas que impactan en su movilidad y calidad de vida. En algunos casos, pueden incluso enfrentar una expectativa de vida disminuida. Esta patología es una anomalía compleja y heterogénea, caracterizada por un amplio abanico de síntomas y grados de severidad. (24)

Aunque se han realizado avances significativos en nuestra comprensión de la etiología y fisiopatología de la OI, así como en las estrategias de diagnóstico y tratamiento, aún queda mucho por aprender. La constante investigación y el progreso en nuevas terapias son fundamentales para aumentar los estándares de vida y pronóstico de aquellos individuos que padecen esta enfermedad. (2)(6)(22)

MÉTODOS

La estrategia utilizada para esta revisión bibliográfica titulada "Actualización en el diagnóstico, terapéutico y pronóstico de la osteogénesis imperfecta" consistió en la recopilación sistemática y el análisis de literatura pertinente a partir de bases de datos médicas y científicas reconocidas. Se llevó a cabo una exhaustiva indagación en las bases de datos de PubMed, EMBASE y Web of Science, con el objetivo de identificar estudios publicados en los últimos 20 años, desde el 2003 hasta el 2023, y con pocas excepciones citas más antiguas. Los términos de búsqueda utilizados incluyeron "osteogénesis imperfecta", "diagnóstico", "tratamiento", "pronóstico", y sus combinaciones, tanto en inglés como en español. Se seleccionaron artículos que proporcionaban información actualizada y relevante sobre la evaluación, terapéutica y pronóstico.

Los tipos de estudios incluidos fueron ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y directrices clínicas. Los estudios fueron seleccionados inicialmente basándose en los títulos y resúmenes. Posteriormente, los textos completos de los estudios preseleccionados fueron revisados para determinar su inclusión final. Se excluyeron aquellos estudios que no eran pertinentes para el tema, que poseían una metodología inadecuada, y los que

estaban escritos en idiomas distintos al inglés o español. Se realizó una evaluación de los datos obtenidos de cada estudio y se condensó la información para ofrecer una actualización integral sobre la evaluación, terapéutica y pronóstico de esta patología. Este proceso riguroso y sistemático de revisión y análisis garantizó la confiabilidad y relevancia de la información presentada en esta revisión bibliográfica.

DESARROLLO

Etiología

La Osteogénesis Imperfecta, tiene su etiología en la interrupción de la síntesis y la calidad del colágeno, un componente fundamental para la resistencia y la estructura de diversos tejidos, especialmente los huesos. Esta condición ha sido objeto de extensos estudios y es ampliamente reconocida en el ámbito científico. Las alteraciones en la secuenciación genética COL1A1 o COL1A2 son responsables de las anomalías en el colágeno tipo I, tal como han documentado las investigaciones llevadas a cabo por Marini, Forlino, Cabral y Barnes en 2007. Estos genes tienen la función de codificar las cadenas alfa del colágeno tipo I. Las mutaciones en estos genes pueden provocar una producción defectuosa de colágeno, lo que resulta en una calidad deficiente del mismo, o pueden causar una producción insuficiente de colágeno, lo que lleva a una cantidad reducida de colágeno en los huesos y otros tejidos. (18)(20)(25)

Además de las alteraciones en la secuenciación genética COL1A1 y COL1A2, se han detectado otras mutaciones genéticas menos habituales en la Osteogénesis Imperfecta. Estas incluyen alteraciones en el genoma que sintetizan proteínas que interactúan con el colágeno en la matriz extracelular, como CRTAP y LEPRE1. Cabe destacar que, aunque las mutaciones genéticas son la causa subyacente de la OI, existen varios factores modificadores, incluyendo factores ambientales y factores genéticos adicionales, que pueden influir en la gravedad y las características clínicas de la patología en cada individuo afectado. (6)(14)

Epidemiología

La proporción estimada de Osteogénesis Imperfecta se sitúa en torno a 1 entre 10,000 a 20,000 individuos, aunque estos valores pueden oscilar debido a las diferencias metodológicas y demográficas entre las investigaciones. En Europa, la prevalencia se calcula entre 6 y 7 casos por cada 100,000 habitantes. Un estudio desarrollado en Suecia demostró una tasa de 10.5 por cada 100,000 habitantes. No

obstante, la frecuencia puede variar considerablemente entre los países europeos debido a factores como las discrepancias en la periodicidad de las mutaciones genéticas responsables y las variaciones en las tasas de consanguinidad. (5)(9)(10) En América, la ocurrencia es menos clara debido a la falta de estudios poblacionales a gran escala. En los Estados Unidos, se prevé que afecta a cerca de 25,000 a 50,000 personas, lo que correspondería a un índice aproximado de 7.7 a 15.4 por 100,000 habitantes, aunque estas estimaciones no son tan precisas. En América Latina, la información epidemiológica es limitada. No obstante, se acepta que las enfermedades genéticas raras, incluyendo la OI, representan un relevante desafío sanitario en estas regiones. Las investigaciones específicas sobre la regularidad en América Latina son limitadas, pero algunos estudios confirman que sería similar a la frecuencia global. Es importante destacar que las estimaciones de las tasas pueden verse afectadas por diversos factores, incluyendo la heterogeneidad clínica de la enfermedad, la variabilidad en las técnicas de diagnóstico y la ausencia de registros de enfermedades raras en muchas regiones del mundo. (12)(15)

Clasificación Osteosíntesis imperfecta

Según la Clasificación de Sillence se divide en 4 grupos:

- OI Tipo I: Esta es la variante menos severa y prevalente. Los individuos diagnosticados con OI Tipo I exhiben huesos que se fracturan con facilidad, pero por lo general no tienen deformidades óseas significativas.
- OI Tipo II: Esta es la manifestación más grave de la osteogénesis imperfecta y con frecuencia resulta mortal al momento del nacimiento o durante el primer año de vida. debido a fracturas múltiples y complicaciones respiratorias.
- OI Tipo III: Este tipo de OI es grave, pero no letal. Los individuos tienen huesos frágiles y deformidades óseas significativas.
- OI Tipo IV: Este tipo de OI es de gravedad moderada. Los individuos tienen huesos que se fracturan con facilidad, pero las deformidades óseas son menos severas que en el Tipo III. (20)(24)

Manifestaciones clínicas

Es fundamental resaltar que la severidad de los síntomas clínicos puede presentar una amplia variabilidad entre los pacientes, incluso en aquellos que comparten la misma mutación genética. Esta variabilidad puede generar dificultades en la evaluación y terapéutica de esta patología. Sin embargo, las más comunes son: fracturas óseas frecuentes, que a menudo ocurren con un trauma mínimo o sin trauma identificable. Las anomalías óseas, como la escoliosis y las malformaciones

de las extremidades, son frecuentes en los individuos afectados. Además, es común que los pacientes experimenten un crecimiento limitado y presenten una estatura inferior a la media. Otro rasgo característico es la coloración azulada o grisácea de la esclerótica, observada en muchos pacientes con esta enfermedad, lo que puede ser un indicador útil para el diagnóstico. (18)(23)(27)

Además de las manifestaciones óseas, pueden afectar a otros sistemas de órganos. Los problemas auditivos, incluyendo la pérdida de audición, pueden ocurrir, especialmente en la adultez. Los problemas dentales, incluyendo los dientes quebradizos y la decoloración dental (dentinogénesis imperfecta), también son comunes. Además, los pacientes pueden tener problemas cardiovasculares, respiratorios y del sistema nervioso, aunque estos son menos comunes. (2)(15)

Diagnóstico

El diagnóstico puede ser particularmente desafiante en casos leves, sin embargo, es un proceso que puede requerir una combinación de hallazgos clínicos, radiográficos, y genéticos.

- Diagnóstico prenatal: Si existe un riesgo conocido de OI debido a antecedentes familiares, puede realizarse un diagnóstico prenatal. Esto puede implicar pruebas genéticas de una muestra de líquido amniótico (amniocentesis) o de una muestra de la placenta (biopsia de vellosidades coriónicas). (27)
- Los hallazgos clínicos que sugieren OI incluyen fracturas frecuentes, deformidades óseas, talla baja, esclerótica azul o gris, y problemas auditivos o dentales. (9)
- La radiografía puede ser útil para confirmar y caracterizar las deformidades óseas en pacientes con OI. Pueden observarse características distintivas en las radiografías, como huesos largos adelgazados y deformados, costillas delgadas, y una calavera delgada con sobrecrecimiento del cráneo (cráneo en forma de trébol) en formas graves de OI. (7)(18)
- Tomografía Axial Computarizada (TAC) puede ser útil para evaluar las fracturas y deformidades óseas en personas con OI.
- Resonancia Magnética Nuclear (RMN) puede proporcionar información detallada sobre los tejidos blandos, incluyendo la médula ósea, y puede ser útil en la evaluación de complicaciones asociadas a la OI, como la compresión de la médula espinal debido a deformidades vertebrales. (16)
- Densitometría ósea (un estudio que evalúa la densidad mineral ósea) puede ser útil para evaluar la severidad de la enfermedad. (18)

- Las pruebas genéticas son esenciales en el diagnóstico, ya que la gran parte de los casos son provocados por alteraciones genéticas en COL1A1 o COL1A2, que codifican las cadenas de procolágeno tipo I. Estas pruebas permiten confirmar el diagnóstico de OI al detectar dichas mutaciones. (20)
- Además, las pruebas genéticas pueden identificar mutaciones en otros genes que se han asociado con formas raras de OI. Estos genes incluyen IFITM5, SERPINF1, CRTAP, LEPRE1, y PPIB, entre otros. (15)

Tratamiento

Es importante enfatizar que el abordaje terapéutico para la osteogénesis imperfecta (OI) debe ser adaptado específicamente para cada individuo, teniendo en cuenta la intensidad de la enfermedad, las metas y prioridades del paciente, así como las posibles repercusiones secundarias del tratamiento. Por lo general, el abordaje terapéutico es multidisciplinario e implica la combinación de terapias físicas, farmacológicas y quirúrgicas. El objetivo principal del tratamiento es optimizar la función e incrementar el bienestar del paciente. (9)

- La terapia física y la rehabilitación son componentes críticos del tratamiento, ya que puede contribuir a aumentar la fortaleza muscular, la coordinación y el equilibrio, lo cual puede ayudar a prevenir las fracturas y mejorar la función física. Además, los equipos de auxilio, como las sillas de ruedas y los andadores, pueden ser fundamentales para algunos de estos pacientes. (11)(18)
- La farmacoterapia para la OI incluye:
 - Bifosfonatos que son fármacos que inhiben la resorción ósea y pueden aumentar la densidad ósea. Los bifosfonatos son eficaces para reducir fracturas y aumentar la densidad ósea en estos individuos. Sin embargo, los bifosfonatos no curan la OI y no previenen todas las fracturas, y su uso a largo plazo puede estar asociado con efectos secundarios. Algunos estudios han utilizado pamidronato intravenoso a dosis de 0.5-2 mg/kg/día en ciclos de 2-4 días cada 3-4 meses. (21)(22)
 - La teriparatida, también conocida como rPTH (1-34), es una forma recombinante del péptido de secuencia de 34 aminoácidos de la hormona paratiroidea humana. Este fármaco anabólico es un tratamiento potencial para la Osteogénesis imperfecta; varios estudios clínicos han mostrado que la teriparatida puede aumentar la densidad ósea y disminuir la fragilidad ósea

en estos pacientes. Las dosis utilizadas suelen ser las mismas que se utilizan para tratar la osteoporosis en adultos, es decir, 20 microgramos una vez al día por vía subcutánea. (17)

- Denosumab es un medicamento que se une e inhibe una proteína involucrada en la formación y función de los osteoclastos. Algunos estudios han sugerido que el denosumab puede ser útil para el tratamiento, aunque se necesita más investigación para confirmar su efectividad y seguridad a largo plazo. (12)

- La cirugía ortopédica puede ser necesaria para tratar las deformidades óseas y para estabilizar las fracturas. Las técnicas quirúrgicas pueden incluir la osteotomía para corregir las deformidades óseas y la colocación de varillas intramedulares para estabilizar los huesos largos. (18)

- Nuevas terapias incluyen: La terapia génica, que implica la entrega de una copia normal del gen mutado a las células del cuerpo, ha demostrado ser prometedora en modelos animales que padecen esta afección. Además, se están ejecutando estudios clínicos para valorar la eficacia y la seguridad de las terapias basadas en células madre, que podrían ofrecer una nueva esperanza para los estos pacientes. Estas terapias implican la entrega de células madre mesenquimales (que pueden diferenciarse en células óseas) a los estos pacientes para mejorar la calidad y la resistencia de los huesos. (4)(11)(15)

Pronóstico

Puede presentar una amplia diversidad y su alcance se encuentra determinado por el tipo de OI que tenga el individuo, la gravedad de la enfermedad, el tratamiento recibido y otros factores individuales. Tradicionalmente, los pacientes con formas graves tenían una esperanza de vida reducida, principalmente debido a complicaciones respiratorias. Sin embargo, con los avances en el tratamiento y el manejo, la esperanza de vida ha mejorado significativamente en las últimas décadas. A pesar de los avances en el tratamiento, muchos pacientes aún enfrentan desafíos significativos. Estos pueden incluir dolor crónico, deformidades óseas, pérdida de audición, dificultades respiratorias y discapacidades funcionales que pueden afectar la calidad de vida. Estos problemas a menudo requieren un manejo multidisciplinario que incluya fisioterapia, manejo del dolor y apoyo psicosocial. (8)(26)(28)

En investigaciones recientes, se ha comenzado a explorar el impacto en el nivel de vida de estos sujetos. Los resultados indican que estos pacientes, en comparación con la población general, suelen experimentar una disminución en su calidad de vida. Sin embargo, también se ha demostrado que muchos de ellos exhiben una asombrosa capacidad de adaptación y resiliencia. Por tanto, investigaciones futuras podrían centrarse en identificar formas de respaldar y fomentar estos atributos en estos pacientes. A pesar de los desafíos que implica la OI como enfermedad, los avances en la comprensión y tratamiento han mejorado significativamente el pronóstico para un gran número de pacientes. No obstante, se requiere más investigación para continuar mejorando el tratamiento y la gestión de la OI, así como para entender de manera más profunda cómo se puede incrementar el nivel de vida de los afectados. (10)(23)

DISCUSIÓN

La Osteogénesis Imperfecta es una condición genética que ha sido objeto de un considerable debate y estudio en la comunidad médica. La etiología, categorización, evaluación y la terapéutica han sido discutidos y examinados por numerosos autores fueron los primeros en establecer una categorización fundamentada en características clínicas y radiológicas. Sin embargo, la introducción de las tecnologías genéticas ha llevado a algunos a cuestionar la utilidad de esta clasificación, argumentaron que la clasificación de Sillence ya no es adecuada debido al avance de la genética molecular. Propusieron una nueva clasificación basada en las mutaciones genéticas específicas. (20)(18)(26)

El diagnóstico ha sido otro tema de discusión. Tradicionalmente, se diagnosticaba mediante la observación de signos y síntomas clínicos, y se confirmaba mediante pruebas genéticas. Sin embargo, argumentaron que las pruebas genéticas deberían ser el método principal de diagnóstico, debido a su mayor precisión y utilidad para informar el manejo clínico. El tratamiento también ha sido objeto de debate. Aunque los bifosfonatos se han utilizado durante mucho tiempo para tratar, algunos autores han cuestionado su eficacia, argumentó que, aunque los bifosfonatos pueden aumentar la densidad ósea, no está claro si mejoran la función o reducen las fracturas en niños con esta patología. Por otro lado, defendieron el uso de bifosfonatos, argumentando que estos medicamentos al disminuir el dolor y aumentar la capacidad de movimiento, es posible elevar la calidad de vida de los individuos afectados. (12)(26)

CONCLUSIONES

La evidencia científica existente respalda importantes avances en la evaluación, terapéutica y evaluación de la osteogénesis imperfecta. La implementación de técnicas genéticas avanzadas, como el análisis de secuenciación de nueva generación, ha mejorado la capacidad de identificar mutaciones específicas en el genoma responsable de la producción de colágeno tipo I, COL1A1 y COL1A2. Además, técnicas de imagenología como la densitometría ósea y la tomografía computarizada han facilitado la detección precoz de fracturas ocultas y anomalías en el tejido óseo.

En lo que respecta a la terapia, los bisfosfonatos se han establecido como un tratamiento efectivo para reducir la frecuencia de fracturas y aumentar la densidad ósea en personas con Osteogénesis Imperfecta. Asimismo, la teriparatida ha mostrado resultados prometedores en el fomento de la formación ósea. Las intervenciones quirúrgicas, como la osteotomía, la fijación interna y el alargamiento óseo, han experimentado mejoras significativas, permitiendo una corrección más efectiva de deformidades y una mayor estabilidad esquelética.

La investigación también ha proporcionado una mejor comprensión de los factores pronósticos y las complicaciones asociadas. Se han identificado subtipos de OI con manifestaciones clínicas y pronósticos diferentes, lo que ayuda a personalizar la atención médica y establecer expectativas realistas. Los estudios genéticos han permitido la identificación de mutaciones específicas asociadas a un mayor riesgo de fracturas y complicaciones graves, lo que facilita la evaluación del pronóstico individual y la planificación del cuidado a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barnes, A. M., Cabral, W. A., Weis, M., & Makareeva, E. (2010). Absence of FKBP10 in recessive type XI osteogenesis imperfecta leads to diminished collagen cross-linking and reduced collagen deposition in extracellular matrix. *Human Mutation*, 31(12), E1589-E1598.
2. Bishop, N. (2010). Clinical management of children with osteogenesis imperfecta. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 95(2), 405-414.
3. Byers, P. H., & Pyott, S. M. (2012). Recessively inherited forms of osteogenesis imperfecta. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 13, 109-127.

4. Chamberlain, J. R., Schwarze, U., Wang, P. R., Hirata, R. K., Hankenson, K. D., Pace, J. M., ... & Byers, P. H. (2014). Gene targeting in stem cells from individuals with osteogenesis imperfecta. *Science*, 303(5661), 1198-1201.
5. Cordero, A. R. F., & Almeida, L. N. A. (2019). Epidemiology of rare diseases in Ecuador. *International Journal of Health Planning and Management*, 34(2), 604-617.
6. Cordero, D., & Almeida, J. (2019). Rare diseases in Ecuador: Challenges and strategies for improvement. *Public Health Reviews*, 40(1), 1-12.
7. Folkestad, L., Hald, J. D., Canudas-Romo, V., Gram, J., Hermann, A. P., Langdahl, B., ... & Brixen, K. (2012). Mortality and causes of death in patients with osteogenesis imperfecta: a register-based nationwide cohort study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(12), 2479-2485.
8. Folkestad, L., Hald, J. D., Canudas-Romo, V., Gram, J., Hermann, A. P., Langdahl, B., ... & Brixen, K. (2016). Mortality and Causes of Death in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Register-Based Nationwide Cohort Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 31(12), 2159-2166.
9. Forlino, A., & Marini, J. C. (2016). Osteogenesis imperfecta. *The Lancet*, 387(10028), 1657-1671.
10. Hill, C. L., Baird, W. O., & Walters, S. J. (2010). Quality of life in children and adolescents with Osteogenesis Imperfecta: a qualitative interview based study. *Health and Quality of Life Outcomes*, 8, 136.
11. Horwitz, E. M., Prockop, D. J., Fitzpatrick, L. A., Koo, W. W., Gordon, P. L., Neel, M., ... & Brenner, M. K. (2002). Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nature medicine*, 5(3), 309-313.
12. Hoyer-Kuhn, H., Franklin, J., Allo, G., Kron, M., Netzer, C., Eysel, P., Schoenau, E., & Semler, O. (2016). Safety and efficacy of denosumab in children with osteogenesis imperfect—a first prospective trial. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 16(1), 24-32.
13. Marini, J. C., Forlino, A., Cabral, W. A., & Barnes, A. M. (2007). Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Human mutation*, 28(3), 209-221.
14. Morello, R. (2018). Osteogenesis imperfecta and therapeutics. *Matrix Biology*, 71, 294-312.
15. Mortier, G. R., Cohn, D. H., Cormier-Daire, V., Hall, C., Krakow, D., Mundlos, S., ... & Unger, S. (2019). Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 179(12), 2393-2419.

16. Munns, C. F., Rauch, F., Travers, R., & Glorieux, F. H. (2004). Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: Clinical and histomorphometric outcome. *Journal of Bone and Mineral Research*, 19(3), 420-426. doi:10.1359/JBMR.0301247
17. Orwoll, E. S., Shapiro, J., Veith, S., Wang, Y., Lapidus, J., Vanek, C., Reeder, J. L., Keaveny, T. M., Lee, D. C., Mullins, M. A., Nagamani, S. C. S., & Lee, B. (2017). Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *Journal of Clinical Investigation*, 127(2), 491-498. doi:10.1172/JCI83522
18. Rauch, F., & Glorieux, F. H. (2004). Osteogenesis imperfecta. *The Lancet*, 363(9418), 1377-1385. doi:10.1016/s0140-6736(04)16051-0
19. Rauch, F., Travers, R., Plotkin, H., & Glorieux, F. H. (2002). The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Journal of Clinical Investigation*, 110(9), 1293-1299.
20. Sillence, D. O., Senn, A., & Danks, D. M. (1979). Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *Journal of medical genetics*, 16(2), 101–116.
21. Simm, P. J., Johannesen, J., Briody, J., McQuade, M., Hsu, B., Bridge, C., ... & Munns, C. F. (2019). Zoledronic Acid Improves Bone Mineral Density, Reduces Bone Turnover and Improves Skeletal Strength in the Osteogenesis Imperfecta Mouse Model. *Calcified Tissue International*, 105(4), 443-454.
22. Stephens, K., Durst, A., & Swanson, J. (2017). Genetic testing for osteogenesis imperfecta. *Current osteoporosis reports*, 15(4), 1-9.
23. Takken, T., Terlingen, H. C., Helders, P. J., Pruijs, H., Van der Ent, C. K., & Engelbert, R. H. (2013). Cardiopulmonary fitness and muscle strength in patients with osteogenesis imperfecta type I. *Journal of Pediatrics*, 143(6), 833-838.
24. Tournis, S., & Dede, A. D. (2018). Osteogenesis imperfecta - A clinical update. *Metabolism*, 80, 27-37.
25. Trejo, P., & Rauch, F. (2016). Osteogenesis imperfecta in children and adolescents-new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporosis International*, 27(12), 3427-3437.
26. Van Dijk, F. S., & Sillence, D. O. (2014). Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *American journal of medical genetics. Part A*, 164(6), 1470–1481.
27. Ward, L. M., Lalic, L., Roughley, P. J., & Glorieux, F. H. (2001). Thirty-three novel COL1A1 and COL1A2 mutations in patients with osteogenesis imperfecta types I-IV. *Human Mutation*, 17(6), 434. doi:10.1002/humu.1114

28. Widmann, R. F., Bitan, F. D., Laplaza, F. J., Burke, S. W., DiMaio, M. F., & Schneider, R. (1999). Spinal deformity, pulmonary compromise, and quality of life in osteogenesis imperfecta. *Spine*, 24(16), 1673.