

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO**

**Colegio de Ciencias de la Salud**

**OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA**

**ADMINISTRACIÓN O NO DE BIFOSFONATOS EN DICHS  
PACIENTES INMEDIATAMENTE POST OSTEOTOMÍA.**

**Gabriela Paulina Barnuevo Cruz.**

Tesis de grado presentada como requisito para la obtención del título de Médico.

Quito – Ecuador.

Diciembre 2008.

Universidad San Francisco de Quito

Colegio de Ciencias de la Salud

HOJA DE APROBACION DE TESIS

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

ADMINISTRACIÓN O NO DE BIFOSFONATOS EN DICHS PACIENTES  
INMEDIATAMENTE POST OSTEOTOMÍA.

Gabriela Paulina Barnuevo Cruz.

Rafael Febres Cordero Jijón, M.D.

---

Director de Tesis

(firma)

Rafael Febres Cordero Jijón, M.D.

---

Miembro Comité de Tesis

(firma)

Marco Fornasini, M.D., PhD

---

Miembro Comité de Tesis

(firma)

Luis Ernesto Mantilla González, M.D.

---

Miembro Comité de Tesis

(firma)

Enrique Noboa Izurieta, M.D.

---

Decano del Colegio de Ciencias de la Salud

(firma)

Quito, Diciembre 2008.

© Derechos de autor

Gabriela Paulina Barnuevo Cruz.

Diciembre, 2008.

## **DEDICATORIA**

Esta investigación la dedico con todo mi corazón a mi querido Padre, quién ha sido un ejemplo de vida y superación para mí. A mi adorada Madre, ahora mi ángel de la guarda, quien me demostró que en esta vida hay que luchar hasta el final por la meta a la que se quiere llegar. A mi Hermana quien siempre me ha acompañado y dado su apoyo y a mis Abuelitos quienes con su cariño, apoyo y oraciones han permanecido a mi lado. A todos estos hermosos seres que conforman mi familia, quienes han permanecido junto a mí y me han ayudado a superar todas las vicisitudes que se me han presentado durante mi vida, y me han dado las fuerzas necesarias para seguir adelante, una muestra de aquello es culminar este estudio.

## **AGRADECIMIENTO**

Mis agradecimientos profundos a mi Padre y Madre celestiales, los mismos que con sus bendiciones y amor me acompañan siempre y ayudan a conquistar nuevos sueños. A mi querida familia, quienes con su apoyo y cariño permanente han permitido que cristalice mis metas.

A mis estimados miembros del comité de tesis, Dr. Rafael Febres Cordero Jijón, Dr. Marco Fornasini, Dr. Luis Ernesto Mantilla González, los mismos que hicieron posible que desarrolle como investigación a mi compañera de toda mi vida, la “Enfermedad de Huesos de Cristal”. Y quienes con su constante colaboración y demostración de cariño permitieron que este estudio llegue a su culminación.

A mis médicos de Canadá: Dr. François Fassier y Dr. Francis Glorieux, quienes con su desinteresado esfuerzo me han permitido progresar con mi salud y ahora a realizar este estudio que era un sueño para mí, investigar a fondo a cerca de la Osteogénesis Imperfecta, para en un futuro cercano poder colaborar con mis semejantes.

A mis estimados profesores, gracias por sus eternas enseñanzas y consejos que me servirán a lo largo de mis días, por su cariño, por brindarme su apoyo y de esta manera permitir que cumpla con una de mis metas.

A los médicos del Servicio de Traumatología y Ortopedia del Hospital Metropolitano y médicos residentes del Hospital Eugenio Espejo, quienes colaboraron para poder concluir con los objetivos de mi estudio.

A mis queridos médicos tratantes y residentes del Hospital Metropolitano del servicio de Medicina Interna y Traumatología quienes además de contribuir con su conocimiento y formarme para mi vida futura, me extendieron su mano de amigos, han permanecido a mi lado y me han ayudado a superar las difíciles pruebas por las que he tenido que transcurrir.

A mis queridos amigos y compañeros, con quienes hemos compartido gran parte de nuestras vidas, llantos y sonrisas, éxitos y fracasos, y me en ellos he encontrado su apoyo cuando mas lo he necesitado.

A todos estas lindas personas antes mencionadas, les quiero decir un Dios les pague por todo desde lo más profundo de mi corazón!.

## RESUMEN

**Introducción:** En este estudio se investigó de manera actualizada acerca de la Osteogénesis Imperfecta y el empleo de bifosfonatos en éstos pacientes, post corrección quirúrgica de las deformidades. La Osteogénesis Imperfecta es una enfermedad que puede ser transmitida por herencia o mutación cromosómica, afectándose los genes que codifican el colágeno, COL 1A1 y COL 1A2.

Actualmente existe una clasificación con siete tipos de Osteogénesis Imperfecta de acuerdo a su severidad y características histológicas. Los pacientes presentan varias características clínicas entre: fragilidad ósea, escleras azules, escoliosis, dentinogénesis imperfecta.

Existen tratamientos farmacológicos como el hémelo de bifosfonatos, tratamientos quirúrgicos con clavos intramedulares y fisioterapia.

**Objetivos:** Brindar información actualizada y generalizada acerca de la Osteogénesis Imperfecta, su etiología, patología, características clínicas, clasificación, tratamientos. Investigara acerca del empleo de bifosfonatos post osteotomía. Evaluar mediante un cuestionario el nivel de conocimiento de esta patología y su tratamiento a los médicos especialistas de Traumatología a los que se tuvo acceso en dos hospitales de Quito.

**Materiales y Métodos:** Mediante la realización de un estudio de corte transversal, se recopiló información y estudios actualizados acerca de la Osteogénesis Imperfecta.

Se formuló un cuestionario a los médicos especialistas para evaluar su conocimiento, posterior a lo cual fueron tabulados los datos obtenidos en Microsoft Office Excel 1997 y se realizó las estadísticas en SPSS versión 16.

**Resultados:** A través de los resultados del cuestionario se evidencia que los diez y nueve especialistas entre residentes y tratantes de Traumatología que respondieron el cuestionario conocen acerca de la Osteogénesis Imperfecta, pero su instrucción acerca del bifosfonato de elección, la forma de administración y el período de administración post osteotomía varía ampliamente. Un factor que puede determinar es el costo de éstos fármacos lo cual influye en su elección.

**Discusión:** Mediante este estudio se evidencia que no existe un vasto conocimiento acerca de esta patología en nuestro país, lo cual se debe superar para poder dar un adecuado tratamiento

y seguimiento a los pacientes, con la colaboración y apoyo de entidades públicas y privadas, tales como hospitales y su cuerpo de médicos. Mediante la búsqueda de auspicios se debería conseguir los fármacos ideales para administrar a los pacientes que en su mayoría son de escasos recursos económicos.

**Palabras claves:** Osteogénesis Imperfecta, mutación cromosómica, fragilidad ósea, colágeno, bifosfonatos, resorción ósea, clavos intramedulares.



## ABSTRACT

**Summary:** In this investigation, I searched actual information about Osteogenesis Imperfecta and use of bisphosphonates in these patients post surgery performed to correct deformities. Osteogenesis Imperfecta is a disease characterized because it can be heritable or produced through a chromosomal mutation, affecting collagen genes such as COL 1A1 and COL 1A2. Actually a new classification of Osteogenesis Imperfecta exists, where we can find seven classes according to the severity and histological characteristics. These patients have some clinical finding such: brittle bones, blue sclera, scoliosis, dentinogenesis imperfecta. Many treatments exist for example: pharmaceutical with bisphosphonates, surgical rodding and physiotherapy.

**Objectives:** Give actual and generalized information about Osteogenesis Imperfecta, etiology, pathology, clinical features, classification, treatments. Research about the use of bisphosphonates after an osteotomy. Evaluate through questions made to doctors specialized in Traumatology in two hospitals of Quito, their knowledge about this disease and its treatments.

**Materials and Methods:** Through the realization of a transversal study, I find and keep all the actual information and studies about Osteogenesis Imperfecta.

I made questions to the Traumatologist doctors to evidence their knowledge, the answers were codified and kept in a file in Microsoft Office Excel 1997, after that I made statistics with SPSS 16 version.

**Results:** Through the results of the questions we can see that all the specialized doctors to whom was directed the questionnaire (nineteen) know about Osteogenesis Imperfecta, but their knowledge about the use of the best bisphosphonates, administration form, and the time of administration post osteotomy have a wide range of answers. A factor that determines this, can be the cost of the medicines.

**Discussion:** Through this study we can evaluate that does not exist a wide knowledge about this disease in our country, it must be improved, to give an adequate treatment and follow up to these patients, with the collaboration of public and private institutions such hospitals and their doctors. We must search grants in the pharmaceuticals companies to find and

administrate the ideal bisphosphonates to these patients, many of them of low economic resources.

**Key words:** Osteogenesis Imperfecta, chromosomal mutation, brittle bones, collagen, bisphosphonates, bone resorption, intramedullar nails.

**TABLA DE CONTENIDO**

	<b>página</b>
I. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.....	1
II. JUSTIFICACIÓN.....	1
III. PROPÓSITO.....	2
IV. OBJETIVOS.....	2
V. HIPÓTESIS.....	3
VI. MARCO TEÓRICO.....	4
VII. METODOLOGÍA.....	18
VIII. RESULTADOS.....	22
IX. DISCUSIÓN.....	25
X. CONCLUSIONES.....	29
XI. RECOMENDACIONES.....	30
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
XIII. ANEXOS.....	32

## **Lista de figuras**

### **Tablas:**

- Tabla # 1. Conocimiento acerca de la Osteogénesis Imperfecta y su tratamiento con bifosfonatos, por parte de médicos Traumatólogos del Hospital Metropolitano y Hospital Eugenio Espejo de Quito.
- Tabla # 2. Análisis de respuestas ideales a las preguntas del cuestionario acerca de la Osteogénesis Imperfecta y el tratamiento con bifosfonatos entre médicos Traumatólogos residentes y tratantes.

### **Gráficos:**

- Gráfico 1: Género de médicos Traumatólogos tratantes y residentes
- Gráfico 2: Rango de especialidad de los médicos traumatólogos que colaboraron con el cuestionario.
- Gráfico 3: Hospitales de Quito en los que fueron realizados los cuestionarios.
- Gráfico 4: Frecuencia de administración de bifosfonatos post osteotomía en pacientes con Osteogénesis Imperfecta.
- Gráfico 5: Forma de administración de bifosfonatos en pacientes con Osteogénesis Imperfecta determinada por los especialistas que contestaron el cuestionario.
- Gráfico 6: Bifosfonato de elección en el tratamiento de pacientes con Osteogénesis Imperfecta determinado por los médicos que respondieron el cuestionario.
- Gráfico 7: Fuentes para el fundamento del uso de bifosfonatos por los especialistas que contestan el cuestionario en pacientes con Osteogénesis Imperfecta.
- Gráfico 8: Otros tratamientos empleados en pacientes con Osteogénesis Imperfecta propuesto por los médicos especialistas en el cuestionario

## **I. PLANTEAMIENTO PROBLEMA**

La Osteogénesis Imperfecta es una enfermedad que puede tener carácter hereditario o mutación cromosómica, que se caracteriza por alteraciones en la síntesis de colágeno tipo 1 (genes COL 1A1 y COL 1A2), lo que predispone a fragilidad ósea, además de otras características clínicas, por lo que a esta patología también se la conoce como la “Enfermedad de Huesos de Cristal”. Con una prevalencia de 1/10 000 a 1/15 000 nacidos vivos (1). En nuestro País esta dolencia es un problema ya que son pocos los profesionales de la salud que saben diagnosticar y tratarla adecuadamente, además existe un registro en la Fundación Ecuatoriana de Osteogénesis Imperfecta de tan solo 52 pacientes, de los cuales la mayoría son de escasos recursos económicos y habitan en las zonas rurales de la Costa ecuatoriana, lo cual dificulta su seguimiento (2). Siendo que puede tener diagnóstico prenatal y tratamiento oportuno para disminuir el riesgo de fracturas, disminuir complicaciones y mejorar el estilo de vida de los pacientes y sus familias. Es por esto que deseo contribuir con este estudio con el fin de dar a conocer un poco más acerca de esta dolencia, con datos actualizados.

## **II. JUSTIFICACIÓN**

Varias circunstancias me han motivado a realizar mi tesis en este tema, empezando porque soy una paciente con Osteogénesis Imperfecta, he vivido en carne propia la falta de conocimiento acerca de esta patología en nuestro país, pero a la vez he tenido la oportunidad de recibir tratamiento adecuado y actualizado con médicos nacionales e internacionales. Es por eso que quiero contribuir con una pequeña parte, dando información sobre esta dolencia, tomando en cuenta que en el Ecuador, el gran porcentaje de estos pacientes viven en zonas rurales y son de escasos recursos económicos. Además de un tema que todavía genera debate, usar o no bifosfonatos post osteotomía.

### **III. PRÓPOSITO**

- a. Determinar el nivel de conocimiento acerca de una patología que cada vez es más frecuente en nuestro medio como es la Osteogénesis Imperfecta, en médicos especialistas tratantes y residentes de Traumatología a nivel de hospital privado y público. Además contribuir con una revisión actualizada de dicha enfermedad.

### **IV. OBJETIVOS**

#### **a. Objetivo General**

- i. Proporcionar información generalizada acerca de Osteogénesis Imperfecta y sus tratamientos.

#### **b. Objetivos Específicos**

- i. Brindar información actualizada acerca de la Osteogénesis Imperfecta, sus causas, patología, clasificación, tratamiento farmacológico y quirúrgico.
- ii. Comparar mediante estudios previos la utilización o no de bifosfonatos post osteotomía.
- iii. Debatar el uso de bifosfonatos a través de la experiencia de médicos especializados nacionales e internacionales.
- iv. Evaluar mediante un cuestionario el nivel de conocimiento de esta patología y el uso de bifosfonatos de médicos especialistas tratantes y residentes de nuestra ciudad.

## **V. HIPÓTESIS**

### **a. Hipótesis alternativas**

- i. La Osteogénesis Imperfecta es una patología de la cual todavía existe escaso conocimiento sobre su etiología, patogénesis, presentación clínica y tratamiento adecuado en nuestro País.
- ii. El empleo de bifosfonato oral o intravenoso inmediato post osteotomía retarda el crecimiento óseo y la formación del callo.

### **b. Hipótesis nulas**

- i. La Osteogénesis Imperfecta es una patología de la cual existe vasto conocimiento sobre su etiología, patogénesis, presentación clínica y tratamiento adecuado en nuestro País.
- ii. El empleo de bifosfonato oral o intravenoso inmediato post osteotomía, no retarda el crecimiento óseo y la formación del callo.

## **VI. MARCO TEÓRICO**

### **OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA**

La Osteogénesis Imperfecta es un desorden genético, caracterizado por aumento de la fragilidad ósea y pérdida de la masa ósea (3). Que puede ser de carácter por herencia dominante o mutación cromosómica espontánea (1). La mayoría de pacientes que presentan características clínicas de la Osteogénesis Imperfecta, aproximadamente el 90%, presenta una mutación en los genes que codifican el colágeno tipo I COL 1A1, COL 1A2 (1), localizados en los cromosomas 7 y 17 (4). A esta patología también se la conoce como la “Enfermedad de los Huesos de Cristal” (1).

#### **ETIOLOGIA**

La mayoría de casos de Osteogénesis Imperfecta, es causada por una mutación dominante en el colágeno tipo 1, que es el componente más abundante de la matriz extracelular ósea. (5).

Otros tipos de esta enfermedad se causa por mutaciones en el gen que codifica la proteína asociada a cartílago (CRTAP por sus siglas en inglés: cartilage associated protein) o el gen LEPRE1, mutaciones que ocurren de manera recesiva. (5).

La proporción de Osteogénesis Imperfecta entre hombres y mujeres es de 1:1, de los cuales, aproximadamente el 35% de pacientes no tienen antecedentes familiares de esta patología, razón por la que en estos casos, ocurre una mutación espontánea. (5).



## PATÓGENESIS

Una molécula de Colágeno tipo I, se compone de tres cadenas de polipéptidos, dos cadenas  $\alpha$  1 y una cadena  $\alpha$  2. que forman una estructura de triple hélice (6). Para que estas tres cadenas interactúen de manera correcta se necesita que posean un residuo de glicina cada tercera posición (6).

La anormalidad más común, asociada a la Osteogénesis Imperfecta son mutaciones que afectan el residuo de glicina en COL 1A1 o COL 1A2. Dichas células portadoras de esta mutación producen una mezcla del colágeno anormal con el normal, lo que lleva a inestabilidad funcional del mismo (1).

El fenotipo resultante puede variar desde una Osteogénesis Imperfecta leve hasta letal, dependiendo de cual de las dos cadenas  $\alpha$  se encuentra afectada, la posición en la triple hélice donde se realiza la substitución del aminoácido y cuál es éste que le substituye a la glicina (1). Actualmente, la relación fenotipo- genotipo todavía es inespecífica como para predecir la afección fenotípica de la mutación de glicina (6). De esta manera, aquellos padres que se han visto gravemente afectados pueden tener hijos con Osteogénesis Imperfecta muy leve y viceversa (3).

Aquellas mutaciones que crean un codón prematuro de parada dentro de COL 1A1, tienen un resultado mas predecible que otras mutaciones, en la mayoría de los casos, Osteogénesis Imperfecta tipo I (6). Debido a estas mutaciones, estos genes son destruidos y solo se crean cadenas normales de Colágeno tipo I, por lo que existe un defecto cuantitativo en la producción de Colágeno (1).

Es escaso el conocimiento acerca de los efectos de las mutaciones en los osteoblastos que son las células formadoras de huesos, y su propiedad para incorporar moléculas de colágeno anormal en la matriz extracelular. En la mayoría de las mutaciones se desconoce

como los osteoblastos procesan productos de genes mutados, cuanta proteína mutada se secreta y si esta se incorpora en la matriz ósea (6). Los osteoblastos que expresan un Colágeno tipo I mutado, tendrán un patrón de expresión anormal de proteínas como proteoglicanos, hialuronato, decorina, fibronectina, tromospodina (1).

Las mutaciones que afectan dos componentes de un complejo intracelular de colágeno modificado (CRTAP y prolil 3-hidroxilasa), se han asociado con las formas autonómicas recesivas de la Osteogénesis Imperfecta tipo II (1).

Estas anormalidades en los compuestos orgánicos también afectan la fase mineral, comparado con pacientes controles de la misma edad, los pacientes con Osteogénesis Imperfecta tienen un promedio de densidad de mineralización más alto (6). Las alteraciones en los compuestos óseos minerales y orgánicos, son asociadas con un comportamiento biomecánico alterado. Los huesos de una Osteogénesis Imperfecta son mineralizados, tienen una composición de material más alto, pero se rompen más fácilmente cuando son deformados o soportan fatiga o carga excesiva (6).

En la Osteogénesis Imperfecta, el grosor de la cortical y la cantidad de trabéculas óseas están disminuidas (1).

## **CLASIFICACIÓN**

Los pacientes con Osteogénesis Imperfecta se clasifican de acuerdo a la severidad clínica que presentan, lo cual será útil para determinar su pronóstico e intervención terapéutica (6).

La clasificación de Osteogénesis Imperfecta más utilizada hasta el momento es la de Silience y colaboradores, que le categoriza desde el tipo I al IV. Posteriormente Glorieux y

colaboradores han descubierto los tipos V, VI, VII de acuerdo a características histológicas y clínicas (1).

La característica más importante de esta clasificación es la fragilidad ósea, la cual se gradúa de la siguiente manera: la más leve es la tipo I, seguida de IV, V, VI, VII, más severa es la III y la letal, la II (6).

- ❖ **Tipo I:** Es la forma más común y leve de la enfermedad, los pacientes tienen estatura normal, no es deformante. Puede existir escoliosis debido a fracturas vertebrales. Presencia de escleras azules y con poca frecuencia dentinogénesis imperfecta. Las fracturas óseas no ocurren al nacimiento y disminuyen en su número al llegar a la pubertad (1).
- ❖ **Tipo II:** Es la forma de Osteogénesis Imperfecta más severa, resulta en la muerte del paciente durante el período perinatal. Presentan múltiples fracturas costales y de huesos largos intrauterinas, deformidades esqueléticas severas, insuficiencia respiratoria. La histología ósea revela disminución de grosor de la corteza ósea y de la cantidad de hueso trabecular (1).
- ❖ **Tipo III:** Es otra forma de las más severas, compatible con la vida después del período perinatal. Ocurren deformidades óseas progresivas que inician al nacimiento. Las fracturas ocurren in útero y son muy comunes durante el período de crecimiento. Estos pacientes presentan baja estatura debido a las deformidades óseas y fragilidad ósea, se confinan a una silla de ruedas durante toda su vida. La frecuencia de fracturas durante la edad adulta permanece alta. La escoliosis puede llevar a insuficiencia respiratoria, también presentan dentinogénesis imperfecta (1).

- ❖ **Tipo IV:** Es el grupo de presentación clínica más diverso. El fenotipo varía desde una Osteogénesis Imperfecta tipo leve a una severa. Pueden presentar fracturas al nacimiento, sufrir deformidades esqueléticas moderadas y estatura baja (1).
  
- ❖ **Tipo V:** Los pacientes presentan deformidades moderadas, fragilidad ósea de moderada a severa. Dentro de este grupo existen tres características propias: desarrollo de callos óseos post cirugías hipertróficos en el sitio de fractura, calcificación de la membrana interósea entre Cúbito y Radio, lo cual lleva a problemas de pronación y supinación llegando a dislocación de la cabeza radial, presencia de una banda metafisaria radio opaca junto a las placas de crecimiento en una radiografía. No presentan escleras azules ni dentinogénesis imperfecta. El patrón histológico es irregular, como una malla. Los pacientes con este tipo de Osteogénesis Imperfecta son el 4 – 5% de aquellos que acuden a los hospitales (1).
  
- ❖ **Tipo VI:** Presentan deformidades esqueléticas moderadas a severas. No tienen escleras azules ni dentinogénesis imperfecta. El patrón histológico lamelar óseo tiene apariencia de fish scale. Acumulación excesiva de osteoide (1). Estas anormalidades histológicas sugieren desórdenes en la mineralización ósea aunque las concentraciones séricas de calcio y fósforo son normales (6). En esta clase de Osteogénesis Imperfecta la clase de herencia aún no está determinada y las mutaciones del Colágeno tipo I son negativas (1).
  
- ❖ **Tipo VII:** Presentan deformidades y fragilidad ósea moderadas a severas. Solo se ha encontrado este tipo de Osteogénesis Imperfecta en un grupo de americanos nativos, residentes en Québec – Canadá. No presentan escleras azules ni dentinogénesis imperfecta. Su característica principal es un acortamiento rizomélico del húmero y fémur, además de coxa vara durante la infancia. Tiene un patrón de herencia autosómico recesivo (1). Este tipo de Osteogénesis Imperfecta se lo ha

encontrado en el cromosoma 3p22-24.1, el cual se encuentra fuera de los genes del colágeno tipo I (6).

Ver Anexo 1.

## **DIAGNÓSTICO GENÉTICO**

Se puede realizar mediante un test de ADN, para evaluar la expresión de proteínas del procolágeno tipo I. El análisis de proteínas implica tomar una biopsia de piel, y cultivar los fibroblastos, los cuales en Osteogénesis Imperfecta producen cantidades de cadenas de procolágeno tipo I disminuidas o anormales (3).

El test de ADN se puede realizar en saliva o sangre y se realiza una búsqueda de mutaciones en los genes COL 1A1, COL 1A2, CRTAP. Esta prueba puede ser útil para diagnóstico pre implantación o prenatal. Este test diagnostica aproximadamente 90% de las mutaciones del colágeno tipo I. Un test de éstos, negativo no descarta que el paciente presente Osteogénesis Imperfecta tipo V, VI, o VII que no se relacionan con el colágeno tipo I. En estos casos se debería realizar un análisis de biopsia ósea (3).

## **PRESENTACIÓN Y DIAGNÓSTICO**

La severidad de presentación de la Osteogénesis Imperfecta puede variar ampliamente, ya que se puede presentar desde la etapa intraútero hasta la edad adulta. El diagnóstico es más fácil de realizarlo cuando existen antecedentes familiares de la enfermedad o características clínicas específicas como: escleras azules, presencia de huesos wormianos en el cráneo (3).

### **Diagnóstico Prenatal**

Se encuentran anomalías esqueléticas como micromelia, disminución densidad ósea en el esqueleto por ultrasonido a las semanas de gestación trece o catorce. La Osteogénesis Imperfecta tipo III puede ser diagnosticada a la semana de gestación 16 a 20, y la tipo IV a la semana 20, por características clínicas, radiográficas, test de ADN y proteínas (3).

Si existen antecedentes familiares y mutaciones conocidas del CRTAP o colágeno por test de ADN, se puede realizar amniocentesis y buscar dichas alteraciones (3).

### **Diagnóstico Perinatal**

La mayoría de pacientes con Osteogénesis Imperfecta severa tienen presentación de nalgas al nacimiento, que se puede atribuir a su escasa movilidad o a su cabeza grande y huesos largos deformados. Existen todavía debates acerca de la manera de nacer de un paciente con esta patología, si por parto normal o cesárea, y aún no existe evidencia que el nacimiento por cesárea disminuya las fracturas o mortalidad. Por lo que se requiere que el nacimiento de estos niños sea en una casa de salud de tercer nivel (3).

Al nacimiento, los niños con Osteogénesis Imperfecta tipo II o III tienen escleras oscuras, cara triangular y arqueamiento de sus extremidades, con múltiples fracturas de sus huesos largos, costillas y vértebras. Además de presencia de huesos wormianos en las radiografías de cráneo (3).

### **Diagnóstico en la infancia**

El diagnóstico con un paciente que presenta fracturas inexplicables y sin otras características de Osteogénesis Imperfecta es complejo. La densidad ósea al inicio de la vida puede ser normal pero posteriormente no incrementa a lo esperado para la edad. Los niños Asiáticos pueden presentar escleras azules, por lo que no es un signo patognomónico de la enfermedad. Por lo que las pruebas bioquímicas o de ADN son los que determinan en

gran porcentaje el diagnóstico y no quiere decir que un paciente con pruebas negativas no tenga Osteogénesis Imperfecta (3).

### **Diagnóstico en infancia temprana**

Los niños inician a moverse más y ser más activos, por lo que son más susceptibles a las fracturas de huesos largos. Las deformidades óseas de los miembros inferiores representa la producción de fuerzas erróneas en los huesos, lo que predispone a fracturas, por lo que se necesita cirugías correctivas (3).

### **Diagnóstico en la niñez tardía a la pubertad**

El período de crecimiento rápido debe cuidarse y monitorizar fracturas compresiones vertebrales y desarrollo de escoliosis. Las fracturas recurrentes pueden llevar a deformidad y severo límite de movilidad. En los pacientes con tipo más severo de esta patología pueden tener coxa vara, invaginación basilar y profusión de acetábulos (3).

### **Diagnóstico en el adulto**

Los pacientes con Osteogénesis Imperfecta se fracturan menos en la edad adulta ya que el esqueleto ha alcanzado madurez y estabilidad. Estos pacientes pueden padecer dolor crónico, limitación de su movilidad, como resultado de deformaciones de fracturas previas. A partir de la tercera década de vida, se puede presentar hipoacusia. Como complicación también puede evidenciarse problemas pulmonares ocasionados por la alteración del colágeno o por la presencia de escoliosis, lo cual puede ser causa de mortalidad en la Osteogénesis Imperfecta tipo III (3).

## **TRATAMIENTO**

En los pacientes con Osteogénesis Imperfecta es necesario un tratamiento basado en múltiples disciplinas con médicos especializados, se requiere tratamiento farmacológico, ortopédico, rehabilitación, fisioterapia (3).

Los esfuerzos terapéuticos se realizan con el fin de maximizar la movilidad de los pacientes, de esta manera prevenir contracturas musculares y pérdida de masa ósea. El logro de que un paciente se ponga de pie y camine, la mayoría de veces se logra tras una cirugía ortopédica y colocación de clavos intramedulares en fémur y tibia, sin embargo esto no cambia la fragilidad ósea, y es aquí donde entra en funcionamiento el tratamiento farmacológico (1).

Los tratamientos farmacológicos dirigidos hacia la Osteogénesis Imperfecta han sido varios y algunos de ellos no han tenido éxitos. Albright y colaboradores hace aproximadamente veinte años aplicaba tratamientos como: vitamina A, vitamina C, vitamina D, calcitonina, cortisona, tiroxina, andrógenos, aluminio, flúor, calcio, estroncio, fosfato, magnesio, todos ellos no han cumplido las metas propuestas (7).

### **Tratamiento con bifosfonatos**

Fue en 1987, cuando Devogelaer administró a un paciente de doce años con Osteogénesis Imperfecta, tratamiento 1 con uno de los miembros de la familia de los bifosfonatos, el Pamidronato, vieron mejoría notable clínica y radiológica. Lo cual motivo a futuros estudios, ninguno de ellos placebo, para comprobar el beneficio de éstos fármacos (6).

Los bifosfonatos son agentes antiresortivos disponibles para tratar enfermedades caracterizadas por resorción ósea mediada por osteoclastos, tales como enfermedad de Paget, Osteogénesis Imperfecta, osteoporosis, enfermedad ósea asociada a tumores (8).



Son fármacos sintéticos, análogos metabólicamente estables de pirofosfatos inorgánicos, en los cuales, el enlace  $P - O - P$ , ha sido reemplazado por un enlace no hidrolizable  $P - C - P$  (ver anexo 2) (8). Su configuración difosfato de  $P - O - P$  y  $P - C - P$ , contribuye a formar una estructura tridimensional capaz de enlazar iones divalentes como el del Calcio, y es la base de éstos compuestos para ejercer sus funciones óseas (8).

El mecanismo de acción depende en su estructura química, que se puede agrupar en dos grandes grupos farmacológicos: compuestos que contienen nitrógeno y los que no lo contienen. Los bifosfonatos como Etidronato y Clodronato tienen un sustituyente del contenido no nitrogenado simple, y son metabolizados en análogos de adenosina trifosfato (ATP) no hidrolizable (8).

Los bifosfonatos se unen con componentes minerales del hueso, son expuestos por los osteoclastos, durante la resorción ósea. Éstas células destructoras del hueso tienen actividad endocítica, en los ciclos tardíos de la remodelación ósea, éstas reabsorben el hueso y el bifosfonato o el análogo de ATP. Los análogos citotóxicos del ATP, se acumulan en el intracelular e inhiben la función osteoclástica hasta inducir apoptosis (8).

Los bifosfonatos que contienen nitrógeno son más potentes debido a que contienen un extremo R en el cual se puede incluir un aminoácido, dentro de éste grupo se encuentran: Pamidronato, Alendronato, Ácido Zolendrónico, Risedronato. Éstos demuestran su efecto inhibiendo la vía intracelular del mevalonato. La vía del mevalonato es la responsable de la producción del colesterol y es el objetivo de algunas drogas como las estatinas que ayudan a disminuir los niveles séricos de colesterol, tales como Lovastatina y Mevastatina. (8).

Los precursores del colesterol farnesil difosfato (FPP) y geranylgeranyl difosfato (GGPP) son sintetizados en este ciclo del mevalonato. El FPP y GGPP son considerados como lípidos isoprenoides y son responsables de transferir los precursores antes mencionados (FPP y GGPP) al residuo de cisteína de una proteína. Este proceso se denomina prenilación

proteica. La GTPasa que es una importante proteína de señal es formada por este proceso (8). Los bifosfonatos que contienen nitrógeno inhiben la prenilación proteica, y así la formación de GTPasa mediante la inhibición de enzimas involucradas y que todavía se encuentran en proceso de identificación. La no prenilación de la GTPasa lleva a pérdida de la regulación de osteoclastos incluyendo su morfología celular, alteración de proteínas de membrana, daño de las integrinas, disrupción el citoesqueleto e inducción de apoptosis. De esta manera es como los bifosfonatos que contienen nitrógeno actúan inhibiendo la resorción ósea (8).

Uno de los bifosfonatos que tienen más utilidad en los paciente con Osteogénesis Imperfecta es el Pamidronato intravenoso, lo emplean en niños con dosis entre 0.5 a 1.5 mg/kg, se lo administra durante tres días consecutivos cada tres a cuatro meses. Se evidencian ciertos resultados como: densidad mineral ósea incrementada, disminuye la tasa de fracturas, mejora la deambulacion, disminuye el dolor, disminuye los valores Z, disminuye los marcadores bioquímicos urinarios del remodelamiento óseo (8), los cuerpos vertebrales colapsados mejoran en su forma y tamaño (1). Histológicamente encontramos aumento del grosor de la cortical ósea y del número de trabéculas (8).

Actualmente la mayoría de centros médicos especializados en el tratamiento de pacientes con Osteogénesis Imperfecta se basan en el uso del protocolo empleado en el Hospital Shriners de Montreal. Canadá para la aplicación de Pamidronato y seguimiento de dichos niños (1).

Ver Anexo 3.

El empleo de otro miembro de la familia de los bifosfonatos como el Ácido Zolendronico que actualmente lo utilizan en mujeres con menopausia y osteoporosis, todavía se encuentra en estudios para aplicarlo en pacientes con Osteogénesis Imperfecta (1).

### **Efecto de la administración de bifosfonatos post osteotomía**

Según Munns et al., en un estudio realizado entre 1984 y 2003 en el Hospital de Niños Shriners de Montreal - Canadá, con 131 niños con Osteogénesis Imperfecta moderada a severa, algunos de ellos padecieron fracturas (390 fracturas en 112 pacientes) y otros fueron sometidos a osteotomías (117 intervenciones) para colocación de clavos intramedulares en fémures y tibias, quienes fueron tratados con ciclos de Pamidronato intravenoso (9).

Posteriormente a osteotomía o fractura se realizaba radiografías para comparar y evaluar la formación de callo óseo. El período de inmovilización después de la fractura u osteotomía fue minimizado para reducir la osteoporosis. Si en la radiografía de control evidenciaban formación de callo óseo iniciaban fisioterapia 5 a 8 semanas post fractura 3 semanas post osteotomía, con pesas y con ayuda de aparatos ortopédicos para brindar mayor estabilidad a sus extremidades inferiores (9).

El tratamiento con Pamidronato se administraba intravenoso durante tres días consecutivos, una dosis anual de 9mg/kg en todos los niños, pero la dosis variaba con la edad, tal como se muestra a continuación (9).

<b>Edad</b>	<b>Primer día del ciclo</b>	<b>Segundo y tercer día del ciclo</b>	<b>Ciclos consecutivos</b>	<b>Frecuencia de repetición de ciclos</b>
Menores 2 años	0.25 mg/kg	0.5 mg/kg	0.5 mg/kg	Cada 2 meses
2 – 3 años	0.38 mg/kg	0.75 mg/kg	0.75 mg/kg	Cada 3 meses
Mayores de 3 años	0.5 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	Cada 4 meses

Cada dosis administrada se diluía en Solución Salina al 0.9% y era infusión lenta durante 4 horas (9).

Realizaron un seguimiento de 1.7 años en pacientes con fracturas que recibieron Pamidronato y evidenciaron que aplicar inmediatamente después de su fractura no retardaba la formación nueva de hueso al contrario formaban una buena consolidación que les permitía iniciar enseguida con fisioterapia. Mientras que realizaron un seguimiento de 3 años en pacientes que fueron sometidos a osteotomía y recibieron Pamidronato y evidenciaron presencia de fracturas y angulación en el sitio de osteotomía (lo cual observaron en 103 de 200 intervenciones), lo cual se traducía en un retardo de formación de callo óseo, debido a que los bifosfonatos reducen la resorción pero a la vez la formación ósea?

Otra posible razón para este retraso de formación de callo óseo puede ser el uso de instrumentos en la cirugía que necrosan en las osteotomías los extremos del hueso implicado con sierra oscilante.

Además debido a que el Pamidronato se administra de forma cíclica cada cuatro meses es por eso que los estudios recomiendan administrarlo de cuatro a seis meses post osteotomía (10).

### **Tratamiento quirúrgico y fisioterapia**

Se emplean clavos intramedulares dependiendo de la edad del paciente, bajo anestesia general o raquídea dependiendo del sitio afectado, realizando incisiones en piel y músculos para llegar al hueso afectado, el mismo que si se encuentra angulado se lo fractura en algunos segmentos para atravesar a través de ellos el clavo con guía de un intensificador de imágenes y que de esta manera quede alineado el hueso. Se los usa en huesos largos tales como fémur, tibia, húmero (5).

La colocación del clavo intramedular es para permitir mantener alineado el hueso, controlar nuevas fracturas, evitar deformidades óseas, mejorar la movilidad del paciente reduciendo el tiempo de reposo absoluto (5).

Para pacientes adultos se colocan clavos intramedulares no expandibles, de la longitud del hueso afectado, bajo la técnica antes mencionada (5).

Para pacientes con Osteogénesis Imperfecta mayores de 18 meses se puede emplear tratamiento quirúrgico con colocación de clavos intramedulares, uno de los sistemas aprobados para este fin son los clavos intramedulares telescópicos de Fassier – Duval. Se ha reportado que con el empleo de estos clavos, el tiempo quirúrgico es menor, existen menos complicaciones y menor sangrado, la rehabilitación es más rápida. A las tres semanas post cirugía el paciente está en condiciones de iniciar fisioterapia (5).

El tiempo de cirugía depende del caso de cada paciente, por ejemplo en el caso de colocar clavos en dos huesos largos, posterior a la cirugía el paciente permanece con un inmovilizador por alrededor de cuatro semanas. Posterior a lo que la recuperación depende de la extensión de la cirugía, edad del paciente, nivel de actividad. En cuanto sea factible el médico recomienda inicio de fisioterapia con los cuidados necesarios de éstos pacientes para no perder masa muscular y fortalecer la misma, también realizan natación que ayuda a fortalecer todo su sistema muscular sin correr riesgo de fracturas (5).

### **Tratamientos en un futuro**

Se ha investigado que las células estromales de la médula ósea pueden diferenciarse en otra variedad de células, lo cual conduce a la idea que transplantar estas células estromales de una persona sana a un paciente con Osteogénesis Imperfecta puede mejorar el curso de esta patología. Se han realizado pequeños estudios con esta metodología pero aun no existe evidencia suficiente para dar resultados certeros (1).

La cura definitiva para la Osteogénesis Imperfecta sería detectar el gen mutado o los productos de éste y eliminarlo. La mayoría de casos se debe a la presencia de moléculas de colágeno anormal, de tal manera que no es suficiente remplazar aquella proteína afectada sino inactivar el alelo mutante. Para todos estos tratamientos todavía existen obstáculos en la terapia genética que se podrán resolver en un futuro cercano (1).

## **VII. METODOLOGÍA**

### **a. Diseño**

Con el fin de realizar una investigación actualizada acerca de la Osteogénesis Imperfecta, su etiología, clasificación, patología y tratamientos. Además, para determinar el nivel de conocimiento de esta patología y la administración o no de bifosfonatos después de una osteotomía, en médicos especialistas residentes y tratantes de Traumatología del Hospital Metropolitano y Hospital Eugenio Espejo de Quito. Se realizó un estudio de corte transversal, en el cual permite medir la magnitud de un problema de salud en una determinada comunidad. Mediante este tipo de estudio se realiza una serie de investigaciones médicas, la finalidad de éste, es de tipo descriptivo y se realiza mediante el uso de registros necesarios y válidos para dicha investigación.

### **b. Universo de trabajo y muestra**

#### **Universo**

Para realizar la sección de conocimiento acerca de la Osteogénesis Imperfecta y la decisión de administración de bifosfonato post osteotomía, se tomó en cuenta a los médicos especialistas en Traumatología, tratantes en general y residentes de todos los años que trabajan en los Hospitales Metropolitano y Eugenio Espejo.

#### **Muestra**

En la ciudad de Quito existen alrededor de doscientos médicos Traumatólogos. La muestra de este estudio son los médicos especialistas en Traumatología que laboran en los hospitales antes mencionados que decidieron colaborar con la contestación del cuestionario y a los cuales se pudo tener acceso. Es decir, de los tratantes de Quito, nuestra muestra es el 3%. Los mismos que manejan altas cantidades de pacientes en instituciones públicas, privadas y sus consultorios y entre sus pacientes han visto algunos de ellos con Osteogénesis Imperfecta.

### **c. Variables**

- i. Dependientes:** conocimiento acerca de: Osteogénesis Imperfecta, período de administración de bifosfonatos post osteotomía, vía de administración de bifosfonatos, fármaco de elección para estos pacientes, fuentes de sus fundamentos para la aplicación, tratamientos alternativos en esta patología.
- ii. Independientes:** género de los médicos, rango de especialidad en Traumatología, es decir residentes de los tres años o tratantes.

### **d. Selección de participantes**

- i. Criterios de inclusión:** Médicos que se encuentren cursando el post grado de Traumatología y tratantes de los Hospitales Metropolitano y Eugenio Espejo, quienes respondan de forma colaboradora el cuestionario planteado.
- ii. Criterios de exclusión:** Médicos traumatólogos que no presentaron accesibilidad para responder el cuestionario formulado.  
Médicos residentes y tratantes de los hospitales antes mencionados, que no pertenezcan a la especialidad de Traumatología.

### **e. Cálculo de la muestra**

Se tomó en cuenta a médicos especialistas y tratantes de Traumatología del Hospital Metropolitano y Eugenio Espejo a los que se tuvo accesibilidad, ventajosamente todos ellos decidieron colaborar con este estudio respondiendo el cuestionario planteado, obteniendo al final un total de 19 cuestionarios respondidos, es decir la participación de diez y nueve médicos entre tratantes y residentes de la especialidad solicitada.

### **f. Recolección de los datos**

Después de la aprobación del protocolo de esta investigación por parte de los miembros del comité de tesis, la investigadora procedió a recolectar toda la información actualizada disponible en línea, debido a que la información disponible en textos es muy limitada, acerca de la Osteogénesis Imperfecta, su etiología, fisiopatología, clasificación, tratamiento

farmacológico, tratamiento quirúrgico y fisioterapia, con la colaboración de médicos: genetista y traumatólogo que laboran en el Hospital de niños Shriners de Montreal – Canadá con estos pacientes, quienes han sido autores de varios artículos y participantes de varios estudios publicados en este año y años anteriores acerca de la Osteogénesis Imperfecta y colaboran con la Fundación Estadounidense de Osteogénesis Imperfecta (OIF por sus siglas en inglés).

Además se obtuvieron datos del número de pacientes ecuatorianos con Osteogénesis Imperfecta, del registro de la Fundación Ecuatoriana de Osteogénesis Imperfecta (FEOI).

Se investigó a través del internet y con la colaboración de médicos extranjeros y obtuvo un solo estudio en el cual participaron 131 niños con Osteogénesis Imperfecta en el cual se investigó el efecto que producía la administración inmediata de un bifosfonato, en este caso fue Pamidronato intravenoso dosis dependiente de la edad, después de que los pacientes fueron sometidos a osteotomías para colocación de clavos intramedulares en fémur y tibia. Concluyendo que el período ideal en el cual se debe administrar bifosfonato post osteotomía es de cuatro a seis meses que es el intervalo de un ciclo para que no se retarde la formación de callo óseo (9, 10).

Tomando en cuenta este protocolo utilizado a nivel de los Hospitales de niños Shriners que son unos de los que más tratan pacientes con Osteogénesis Imperfecta, se realizó un cuestionario (Ver anexo 4) basado en esta patología, en Quito - Ecuador a médicos del postgrado y tratantes de Traumatología del Hospital Metropolitano y Hospital Eugenio Espejo a los cuales se tuvo acceso y tuvieron disponibilidad de responder el cuestionario formulado, quienes cumplan los criterios de inclusión, para comprobar el conocimiento de estos tópicos de la enfermedad antes mencionada.

Posteriormente se tabuló estos datos y se obtuvieron conclusiones que serán demostradas más adelante.



### **g. Instrumentos**

- i.** Se investigó en línea toda la información fidedigna y actualizada acerca de la Osteogénesis Imperfecta, tomando en cuenta la OIF, FEOI, y colaboración de médicos de Montreal – Canadá quienes trabajan con estos pacientes y han sido autores y participantes de varias publicaciones y estudios de esta patología.
- ii.** Se formuló y planteó el cuestionario (ver anexo 4) a médicos especialistas residentes y tratantes de Traumatología del Hospital Metropolitano y Hospital Eugenio Espejo quienes cumplieron con los criterios de inclusión. Posteriormente se realiza estadísticas de los resultados obtenidos.

### **h. Análisis Estadístico**

Los datos obtenidos de los cuestionarios contestados por los médicos especialistas en Traumatología de los hospitales antes mencionados se los codificó y fueron guardados en Microsoft Office Excel 1997.

Posterior a lo cual se pasaron estos datos al programa de estadísticas SPSS versión 16 y se calculó estadísticas descriptivas con porcentaje de todas las respuestas del cuestionario, además se creó otros códigos como género, rango de residencia, hospital al que pertenecen. Se realizó tablas cruzadas entre rango de postgrado o tratante y cada una de las respuestas ideales del cuestionario para analizar el nivel de conocimiento en nuestra ciudad acerca de la Osteogénesis Imperfecta (ver tabla #2 en Resultados).

Para evaluación de las hipótesis se estudio Chi cuadrado, cuando el  $n$  en las celdas es menor o igual a 5 se empleó el valor de Fisher exact, caso contrario se utiliza el valor de Pearson.

## VIII. RESULTADOS

**Tabla # 1. Conocimiento acerca de la Osteogénesis Imperfecta y su tratamiento con bifosfonatos, por parte de médicos Traumatólogos del Hospital Metropolitano y Hospital Eugenio Espejo de Quito.**

VARIABLE		RESIDENTE	TRATANTE	Valor P	TOTAL
<b>GENERO</b>	<b>Masculino</b>	12 (94.7%)	6 (100%)		18/19 (94.73%)
	<b>Femenino</b>	1 (5.3%)	0 (0%)		1/19 (5.26%)
<b>HOSPITAL</b>	<b>Metropolitano</b>	1 (14.28%)	6 (85.7%)		7/19 (36.84%)
	<b>Eugenio Espejo</b>	12 (100%)	0 (0%)		12/19 (63.15%)
<b>CONOCIMIENTO ACERCA DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA</b>	<b>Afirmativo</b>	13 (100%)	6 (100%)		19/19 (100%)
<b>PERIODO DE ADMINISTRACION DE BIFOSFONATOS POST OSTEOTOMIA</b>	<b>Al día siguiente</b>	0 (0%)	2 (33.33%)	0.018*	2/19 (10.52%)
	<b>Dentro de la primera semana</b>	1 (7.69%)	1 (16.66%)	0.018*	2/19 (10.52%)
	<b>Dentro del primer mes</b>	4 (30.76%)	1 (16.66%)	0.018*	5/19 (26.31%)
	<b>Cuatro a seis meses posterior</b>	8 (61.53%)	0 (0%)	0.018*	8/19 (42.10%)
<b>FORMA DE ADMINISTRACION DE BIFOSFONATOS</b>	<b>Intravenoso</b>	6 (46.15%)	2 (33.33%)	0.320*	8/19 (42.10%)
	<b>Oral</b>	3 (23.07%)	1 (16.66%)	0.320*	4/19 (21.05%)

	<b>Intravenoso u oral</b>	4 (30.76%)	1 (16.66%)	0.320*	5/19 (26.31%)
<b>BIFOSFONATO DE ELECCION</b>	<b>Fosamax</b>	2 (15.38%)	0 (0%)	0.262*	2/19 (10.52%)
	<b>Aclasta</b>	0 (0%)	2 (33.33%)	0.262*	2/19 (10.52%)
	<b>Pamidronato</b>	10 (76.92%)	0 (0%)	0.262*	10/19 (52.63%)
	<b>Fosamax o Aclasta</b>	1 (7.69%)	1 (16.66%)	0.262*	2/19 (10.52%)
	<b>Ibandronato</b>	0 (0%)	1 (16.66%)	0.262*	1/19 (5.26%)
<b>FUENTES EMPLEADAS PARA ADMINISTRAR BIFOSFONATOS</b>	<b>Revisiones bibliográficas</b>	10 (76.92%)	2 (33.33%)	0.021*	12/19 (63.15%)
	<b>Estudios realizados</b>	3 (23.07%)	1 (16.66%)	0.021*	4/19 (21.05%)
	<b>Experiencia propia</b>	0 (0%)	1 (16.66%)	0.021*	1/19 (5.26%)
<b>TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS **</b>	<b>Calcio oral</b>	3 (23.07%)	1 (16.66%)		4/19 (21.05%)
	<b>Hormona del crecimiento</b>	6 (46.15%)	0 (0%)		6/19 (31.57%)
	<b>Calcitonina</b>	3 (23.07%)	0 (0%)		3/19 (15.78%)
	<b>Ninguna</b>	1 (7.69%)	3 (50%)		4/19 (21.05%)

\* Debido a que en las celdas existían valores  $\leq 5$  se emplearon valores Fisher exact.

- Con dichos valores menores de 0.05, podemos concluir que el análisis de dichas respuestas estadísticamente significativo.

\*\* En esa categoría no se obtiene valor p, debido a que para la Osteogénesis Imperfecta no existen tratamientos alternativos.

**Tabla # 2. Análisis de respuestas ideales a las preguntas del cuestionario acerca de la Osteogénesis Imperfecta y el tratamiento con bifosfonatos entre médicos Traumatólogos residentes y tratantes.**

VARIABLE	Respuesta ideal	Residente	Tratante	Valor P	TOTAL
CONOCIMIENTO ACERCA DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA	Sí	13 (100%)	6 (100%)		19/19 (68.42%)
PERIODO DE ADMINISTRACIÓN DE BIFOSFONATO POST OSTEOTOMÍA	Cuatro a seis meses después	8 (61.53%)	0 (0%)	0.018*	8/19 (42.10%)
FORMA DE ADMINISTRACIÓN DE BIFOSFONATOS	Intravenoso	10 (76.92%)	3 (50%)	0.320*	13/19 (68.42%)
BIFOSFONATO DE ELECCIÓN EN ESTOS PACIENTES	Pamidronato	10 (76.92%)	0 (0%)	0.262*	10/19 (52.63%)
	Ácido Zolendrónico (Aclasta)	0 (0%)	2 (33.33%)	0.262*	2/19 (10.52%)
FUENTES EMPLEADAS PARA ADMINISTRAR BIFOSFONATOS	Revisiones bibliográficas	10 (76.92%)	2 (33.33%)	0.021*	12/19 (63.15%)
	Estudios realizados	3 (23.07%)	1 (16.66%)	0.021*	4/19 (21.05%)

\* Debido a que en las celdas existían valores  $\leq 5$  se emplearon valores Fisher exact.

- Con dichos valores menores de 0.05, podemos concluir que el análisis de dichas respuestas estadísticamente significativo.

## IX. DISCUSIÓN

Mediante la presente investigación se pudo recopilar información actualizada acerca de la Osteogénesis Imperfecta, una enfermedad que involucra a 1/10000 a 1/15000 nacidos vivos y sus familias, de acuerdo a la población ecuatoriana, el número de habitantes es de aproximadamente 14 millones (VI censo INEC 2008), lo que se traduce en que deberían existir un promedio de 900 pacientes con Osteogénesis Imperfecta, y según el registro de la FEOI, de este total, tan solo se encuentra identificado un 5.7%. Esta patología se hereda o produce por mutación cromosómica, afectando moléculas que codifican al colágeno de tipo I, de esta manera resultando en fragilidad ósea entre otras características presentes en estos pacientes. La etiología, patología, clasificación, tratamiento farmacológico, tratamiento quirúrgico y fisioterapia empleada en la misma.

A través de la investigación y contacto con los miembros de la Fundación Ecuatoriana de Osteogénesis Imperfecta, podemos darnos cuenta que en nuestro País apenas existe un registro de cincuenta y dos pacientes, la mayoría de los cuales habitan en las zonas rurales de la costa ecuatoriana y son de escasos recursos económicos por lo que varios de ellos no tienen accesibilidad a cirugías ortopédicas de corrección necesarias para su deambulación o mejora de su cuadro clínico y administración de su tratamiento intravenoso requerido para fortalecer su densidad ósea y prevenir fracturas. Además, como me han mencionado sus familias, es muy difícil y costoso salir a las grandes ciudades, motivo por el cual se pierde el seguimiento de alguno de los y no se puede enterar de la existencia de nuevos casos.

Lastimosamente en el Ecuador recientemente se esta concientizando acerca de las discapacidades existentes en algunos de sus habitantes y las múltiples necesidades que tienen ellos. Es por esto que todavía no existe un registro y seguimiento oficial de los pacientes con Osteogénesis Imperfecta, lo cual ayudaría a realizar un correcto diagnóstico y tratamiento empleando fondos de organizaciones que apoyan a las discapacidades y con la ayuda de los hospitales público, privados, estatales y la valiosa colaboración de sus médicos tratantes.

A través de este estudio me ha sido posible darme cuenta que existen otros países en los que existe el suficiente entrenamiento para el personal de enfermería y médicos traumatólogos, endocrinólogos, genetistas que laboran con estos pacientes, teniendo la oportunidad de actualizarse permanente al evaluar casos a diario, realizar cirugías y brindar tratamientos de punta para la mejor evaluación de los pacientes con Osteogénesis Imperfecta.

Al ir realizando este estudio que implicó la búsqueda exhaustiva de información actualizada acerca de la Osteogénesis Imperfecta y estudios acerca del empleo de bifosfonatos post osteotomía, he podido evidenciar que la cantidad de información en línea acerca de esta enfermedades infinita pero el gran porcentaje de la misma no es fidedigna y las páginas confiables de las que se puede extraer información son escasas, esto puede entenderse como una entidad de la cual todavía no existe gran cantidad de conocimiento a nivel de la población en general.

Mediante el empleo y formulación del cuestionario a médicos que se encuentran cursando el postgrado de Traumatología y tratantes del Hospital Metropolitano y Hospital Eugenio Espejo de Quito a los que se tuvo acceso y cumplieron los criterios de inclusión propuestos, pude constatar que todos ellos respondieron de forma afirmativa a la interrogante si conocen o no acerca de la Osteogénesis Imperfecta, pero el conocimiento acerca del bifosfonato para administrar a estos pacientes, la forma de administración del mismo y el período de colocación de éste post osteotomía varía ampliamente según la instrucción en este tema de cada uno, lo que se puede interpretar como la no existencia de un conocimiento sólido acerca de esta patología.

Se puede notar que de la población interrogada, el 42.1% conoce que el bifosfonato se debe administrar de cuatro a seis semanas post osteotomía. La administración inmediata de bifosfonato post osteotomía retrasa el crecimiento de nuevo callo óseo, incluso según los nuevos estudios realizados e información actualizada, puede haber angulación y nueva fractura en el sitio de osteotomía, debido a que los bifosfonatos retrasan la resorción y formación ósea

y debido a que el Pamidronato se coloca cada cuatro meses, es ideal colocar después de cuatro a seis meses post osteotomía (9, 10).

Se observa que el 52.6% de los residentes y 15.8% de los tratantes quienes respondieron el cuestionario respondieron que la administración de bifosfonatos en estos pacientes e intravenoso. Actualmente se conoce que el bifosfonato de elección para los pacientes con Osteogénesis Imperfecta es el Pamidronato y actualmente se aplica el Ácido Zolendróico, los dos intravenosos pero por costos el médico se puede ver obligado a administrar Alendronato, que ya no es de elección actualmente y es vía oral. Por lo que depende del protocolo a la que cada médico se atenga para aplicar el medicamento (8, 9, 10).

Por medio de la tabulación de los resultados, evidenciamos que el 73.7% de los médicos que contestan el cuestionario entre los residentes 57.9% y 15.8% de los tratantes, tienen conocimiento del bifosfonato de elección para aplicar a los pacientes con Osteogénesis Imperfecta. Actualmente se conoce de dos fármacos, el Pamidronato que se aplica durante tres días cada cuatro meses y es intravenoso, con el cual ya se han creado protocolos de manejo en hospitales extranjeros como el Hospital de Niños Shriners de Montreal – Canadá. Además, el Ácido Zolendróico el mismo que es de administración intravenosa con una sola dosis anual, a pesar que el costo de éste es mayor que el del Pamidronato se debe tomar en cuenta que el gasto para el Ácido Zolendróico es una vez al año y puede compensar las múltiples dosis del Pamidronato anuales. Una ventaja de emplear el Ácido Zolendróico es que no presenta efectos gastrointestinales colaterales. Pero como mencionaba anteriormente si el paciente no dispone de los recursos económicos suficientes, el médico se ve obligado a emplear otros medicamentos que cumplan la misma actividad de antiresortivos óseos, como el Alendronato el cual es de administración oral, una tableta semanal, tiene menor costo que los otros dos medicamentos antes mencionados pero presenta efectos gástricos secundarios como gastritis y esofagitis. Es por esto que podrían diferir las respuestas de los médicos Traumatólogos ya que depende lo que esté al alcance del paciente y puedan administrarlo, pero el bifosfonato ideal en estos pacientes es el Pamidronato y Ácido Zolendróico.

Del total de la población que respondieron el cuestionario el 84.2% afirma que la fuente de la cual consta el fundamento para la administración de bifosfonatos en los pacientes con esta patología, son las revisiones bibliográficas y estudios realizados. Lo cual nos sugiere que la mayoría de éstos especialistas se encuentran actualizando permanentemente lo mismo que es necesario en todo el ámbito de la medicina en particular en esta patología, de la misma que cada vez obtienen más tipos de clasificación y nuevos fármacos para su tratamiento. Además actualmente están investigando el beneficio de trasplante de células estromales de médula ósea las cuales se pueden diferenciarse en cualquier tipo de células, de un paciente sano a uno con Osteogénesis Imperfecta para mejorar el curso de éstas pero todavía no tenemos evidencia ni estudios suficientes (1).

Dentro de la aplicación de tratamientos alternativos para la Osteogénesis Imperfecta en lugar de bifosfonatos, fueron los residentes quienes proponen suplementos como calcio oral, vitamina D, calcitonina, hormona de crecimiento. Pero a través de varios estudios se ha demostrado que ninguno de los tratamientos antes mencionados tiene beneficio palpable y que mejore el curso de la Osteogénesis Imperfecta (7).

Además del tratamiento farmacológico, en el tratamiento quirúrgico un especialista expone el uso de factores de crecimiento e injerto óseo, lo cual es de mucha utilidad al reparar una fracturas o en la realización de osteotomía para mejorar la formación de callo óseo.

Tomando en cuenta la variedad de respuestas adjudicadas al cuestionario aplicado se puede mostrar que no existe un vasto conocimiento acerca de la Osteogénesis Imperfecta en nuestro medio, sin embargo, especialistas, presentan falta de instrucción acerca de la administración de bifosfonatos en estos pacientes y quienes la poseen, difiere mucho de acuerdo al costo de cada fármaco, debido a que nuestra población de pacientes es variada y en el País la mayoría de ellos son de escasos recursos económicos y no se puede emplear en ellos los bifosfonatos de elección que tienen un costo elevado, por lo que se ven sometidos a alternativas menos costosas y que no son los ideales.



## **X. CONCLUSIONES**

- a. Mediante esta investigación puedo concluir que los avances en la Osteogénesis Imperfecta, tales como una nueva clasificación y tratamientos ha avanzada a grandes pasos y se dispone de mayor conocimiento por parte de los profesionales en Estados Unidos y Canadá, donde manejan mayor cantidad de pacientes con esta enfermedad y poseen oportunidades para participar en estudios en investigaciones actualizadas.
- b. A través de los resultados obtenidos del cuestionario formulado a médicos Traumatólogos se puede determinar que conocen acerca de la Osteogénesis Imperfecta, pero su conocimiento acerca del tratamiento con bifosfonato, varias veces no es el ideal, empleando fármacos que ya no son la excepción para tratar esta enfermedad.
- c. A pesar que existen bifosfonatos de elección para el tratamiento de la Osteogénesis Imperfecta, lastimosamente para los pacientes de nuestra sociedad son costos elevados, por lo que se debe administrar otros bifosfonatos de menor valor pero que no son los ideales para este tratamiento.
- d. El empleo de Pamidronato, es intravenoso, cíclico, se hace en menores de cinco años que debido a la situación de su enfermedad no poseen movilidad adecuada. Mientras que el Ácido Zolendróico (Aclasta), su administración es intravenosa, anual y no requiere que el paciente realice ejercicios como caminar para su adecuada función a nivel óseo, como es el caso del Alendronato (Fosamax) cuya administración es por vía oral, semanal.
- e. Al investigar acerca de la Osteogénesis Imperfecta en internet, la información es de calidad variable, por lo que se debe seleccionar adecuadamente las páginas que contengan información fidedigna ya que existen varias que no disponen de la misma y puede alterar la versión de esta patología y su tratamiento.

## **XI. RECOMENDACIONES**

- a. Buscar los métodos para difundir un conocimiento más profundo de la Osteogénesis Imperfecta a nivel de médicos, personal de enfermería, estudiantes, ya que al igual que otras patologías, su incidencia puede ir incrementando en nuestro País y debemos estar preparados correctamente para poder brindar atención adecuada a estos pacientes con Huesos de Cristal.
- b. Buscar el apoyo y colaboración de entidades públicas y privadas para realizar un seguimiento adecuado de los pacientes con Osteogénesis Imperfecta de nuestro investigar País, además solicitar la integración de los hospitales y los médicos tratantes quienes deberían realizar un entrenamiento para tratar adecuadamente este tipo de pacientes, ya sea con fármacos, cirugías o rehabilitación.
- c. Buscar el auspicio de empresas farmacéuticas para poder aplicar el tratamiento adecuado a los pacientes con Osteogénesis Imperfecta que no disponen de los recursos económicos necesarios para adquirirlo y que al igual que el resto, tienen la misma oportunidad de recibir el tratamiento ideal.
- d. En un futuro estudio acerca de la Osteogénesis Imperfecta, considerar que disponemos de todos los medios óptimos para el tratamiento de estos pacientes, incluyendo el económico e investigar el tratamiento farmacológico de elección u otros que se encuentran en progreso como el tratamiento con células madre.

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Francis H. Glorieux. Osteogenesis imperfecta. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. Vol. 22, No. 1, pg. 85–100. 2008.
2. Fundación Ecuatoriana de Osteogénesis Imperfecta (2008). Obtenido en línea el 25 de noviembre de 2008. Disponible en: <http://www.feoi.org>
3. Moira S. Cheung & Francis H. Glorieux. Osteogenesis Imperfecta: Update on presentation and management. *Rev Endocr Metab Disord*, Vol. 9, pg. 153–160. 2008.
4. Asociación de Huesos de Cristal de España (2008), Osteogénesis Imperfecta. Obtenido en línea el 27 de noviembre de 2008. Disponible en: <http://salud.discapnet.es/Castellano/Salud/Enfermedades/EnfermedadesDiscapitantes/O/Osteogenesis%20Imperfecta/Paginas/cover%20osteogenesis.aspx>
5. Peter Smith. Rodding Surgery. Obtenido en línea el 04 de Diciembre de 2008. Disponible en: <http://www.oif.org/site/PageServer?pagename=Rodding>
6. Frank Rauch; Francis H Glorieux. Osteogenesis imperfecta. *The Lancet*; 363, 9418; Research Library Core, pg. 1377. 2004.
7. Albright JA. Systemic treatment of Osteogénesis Imperfecta. *Clin Orthop*, 159: pg. 88 – 96. 1981.
8. Carol D. Morris and Thomas A. Einhorn. Bisphosphonates in Orthopaedic Surgery. *J Bone Joint Surg Am*; 87: pg. 1609-1618. 2005.
9. Craig FJ Munns, Frank Rauch, Leonid Zeitlin, Francois Fassier, and Francis H Glorieux. Delayed Osteotomy but Not Fracture Healing in Pediatric Osteogenesis Imperfecta Patients Receiving Pamidronate. *Journal of Bone and Mineral Research*. Volume 19, number 11, pg. 1779 – 1786. 2004.
10. Marini, Joan. Do Bisphosphonates Make Children's Bones Better or Brittle?. *The New England of Journal Medicine*. Vol. 349, number 5, pg. 423 – 426. 2003.

### XIII. ANEXOS

#### Anexo 1.

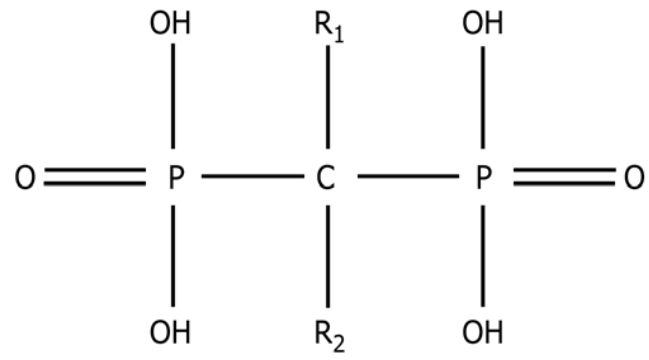
#### Clasificación ampliada de la Osteogénesis Imperfecta (1)

Tipo	Severidad clínica	Características típicas	Mutaciones asociadas	Herencia
I	Leve, no deformante	Estatura normal ligeramente baja, escleras azules, no dentinogénesis imperfecta	Codón de parada prematuro en COL 1A1	Autosómico Dominante
II	Perinatal, letal	Fracturas costales y de huesos largos al nacimiento, deformidades marcadas, densidad ósea disminuida de huesos del cráneo en rayos X, escleras oscuras, amplios huesos largos	Substitución de glicina en COL 1A1 o COL 1A2	Autosómico dominante, raro es autosómico recesivo
III	Deformidad severa	Estatura muy pequeña, cara triangular, escoliosis severa, escleras grises, dentinogénesis imperfecta	Substitución de glicina en COL 1A1 o COL 1A2	Autosómico Dominante
IV	Deformidad moderada	Estatura moderadamente pequeña, escoliosis leve a moderada, escleras grises o blancas, dentinogénesis imperfecta	Substitución de glicina en COL 1A1 o COL 1A2	Autosómico Dominante
V	Deformidad moderada	Estatura baja leve a moderada, dislocación de la cabeza del Radio, membrana interósea mineralizada, callo óseo hiperplásico, escleras blancas, no dentinogénesis imperfecta	No conocida	Autosómico Dominante
VI	Deformidad moderada a severa	Estatura moderadamente baja, escoliosis, acumulación osteoide en tejido óseo, patrón lamelar óseo parecido a fish scale, escleras blancas, no dentinogénesis imperfecta	No conocido	Autosómico Recesivo
VII	Deformidad moderada	Estatura levemente baja, acortamiento húmero y fémur, coxa vara, escleras blancas, no dentinogénesis	Hipomórfica, expresión de CRTAP	Autosómico Recesivo

		imperfecta		
--	--	------------	--	--

## Anexo 2

### Composición de los bifosfonatos (8)



## Anexo 3

## Protocolo de Pamidronato de Montreal (1)

Table 2. Montreal pamidronate protocol.

**Baseline evaluation**

**Serum:** Calcium, Phosphate, alkaline phosphatase, creatinine, CBC

**Urine:** Ca, creatinine (random fasting sample)

**X rays:** skull (AP and lateral), spine (AP standing, lat thoracic and lumbar segments), upper limbs (AP and lateral, excluding hands), lower limbs (AP and lateral, excluding feet), bone age.

**Densitometry (BMD):** dual X-ray absorpsiometry (DXA) (Hologic, low-density software) analysis, L1–L4

**Dosage (maximum dose: 60 mg/day)**

Age	Dosage	Frequency
<2.0 years	0.5 mg/kg/day for 3 days	2 months
2.1–3.0 years	0.75 mg/kg/day for 3 days	3 months
>3.1 years	1.0 mg/kg/day for 3 days	4 months

This corresponds to an annual dose of 9 mg/kg, regardless of the interval between cycles.

High fever (acute phase reaction) is common during the first cycle. To minimize it, only give a half dose on the first day of the first cycle, and standard acetaminophen coverage.

Important: in babies, the acute phase reaction may include a component of bronchospasm that may give problems in a baby with prior respiratory difficulties. This has been (rarely) observed on the second day of the first cycle. In such a case, skip the third day, and administer a second 3-day cycle, 2 months later.

**Dilution**

Drug (mg)	N/Saline	mL/h
0.0–5.0	50	15
5.1–10	100	30
10.1–15.0	150	45
15.1–25.0	250	75
25.1–50.0	500	150
50.1–60.0	600	180

Maximum concentration: 0.1 mg/mL. Flush intravenous tubing with saline at the end to ensure full dose delivery.

**Follow-up**

BMD every other treatment (if possible) or at least twice a year, in any age group.

At every treatment cycle:

Clinical evaluation, assess:

- ✓anthropometry: height (cm), weight (kg), head circumference (cm)
- ✓calcium and vitamin D intake (prescribe supplements if basic needs are not covered)
- ✓activity (1: couch potato, 5: hyperactive)
- ✓pain (episodes per week)
- ✓number of fractures, surgeries
- ✓concomitant medication

Laboratory evaluation, assess:

- ✓serum creatinine before infusion
- ✓serum ionized calcium before first infusion and before discharge
- ✓CBC (before discharge) in patients <2 years of age, during the first year of treatment. If abnormal, should be repeated after 72 h
- ✓pregnancy test before infusion in all female patients with childbearing potential. If positive, withhold treatment until after delivery

physiotherapy (PT) and occupational therapy (OT) evaluation at every treatment cycle.

AP, anteroposterior; BMD, bone mineral density.

Since osteotomy healing may be delayed by bisphosphonates, it is recommended not to give them for 4–6 months after a surgical procedure (assess healing by x ray before resuming treatment) This does not apply to fractures.

Osteonecrosis of the jaw has never been observed in children and adolescents treated with bisphosphonates.

**Anexo 4**

**Cuestionario formulado a médicos del postgrado y tratantes de  
Traumatología del Hospital Metropolitano y Hospital Eugenio Espejo.**

**CUESTIONARIO**

**OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA**  
**USO DE BIFOSFONATOS**

Femenino

Masculino

Hospital \_\_\_\_\_

Tratante

Residente  año \_\_\_\_\_

**1. Conoce acerca de la Osteogénesis Imperfecta?**SI  NO **2. En un paciente con Osteogénesis Imperfecta, post osteotomía, cuanto tiempo después emplea bifosfonatos?**

Al día siguiente   
Dentro de la primera semana   
Dentro del primer mes   
Cuatro a seis meses post cirugía

**3. La administración de bifosfonatos es oral o intravenosa y por qué?**

---

---

**4. Que tipo de bifosfonato emplearía (nombre) y por qué?**

---

---

---

**5. Cual es el fundamento suyo para el empleo de bifosfonatos en el tiempo que Usted determina post osteotomía?**

Revisiones bibliográficas   
Estudios realizados   
Experiencia propia

---

---

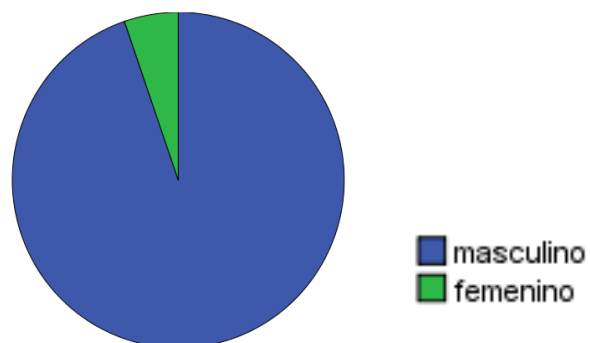
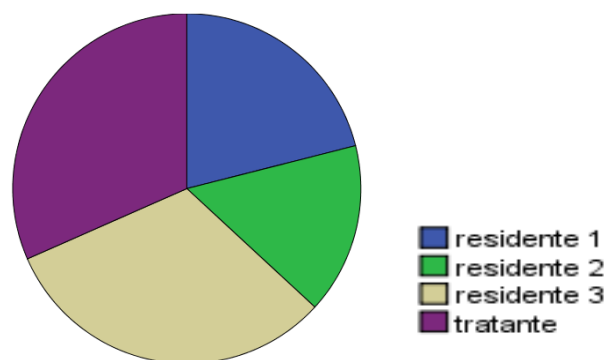
**6. En esta circunstancia, que otra alternativa de tratamiento emplea en lugar de los bifosfonatos?**

---

---

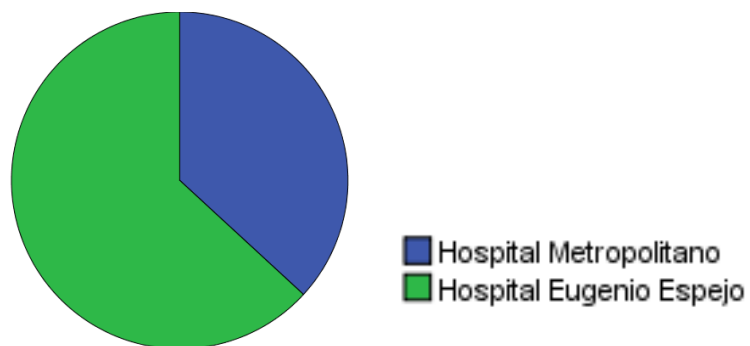
---



**Anexo 5****Gráfico 1: Género de médicos Traumatólogos tratantes y residentes****Anexo 6****Gráfico 2: Rango de especialidad de los médicos traumatólogos que colaboraron con el cuestionario**

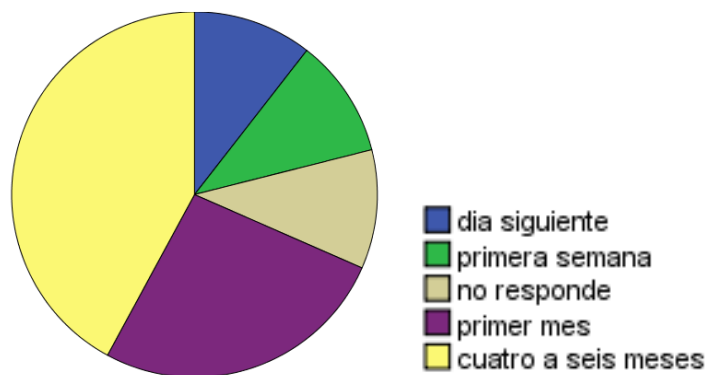
## Anexo 7

Gráfico 3: Hospitales de Quito en los que fueron realizados los cuestionarios



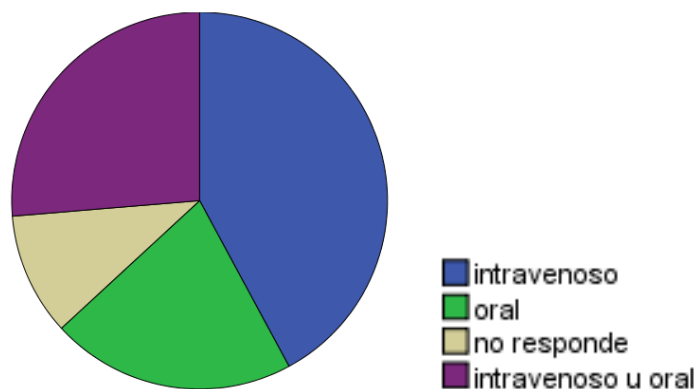
## Anexo 8

Gráfico 4: Frecuencia de administración de bifosfonatos post osteotomía en pacientes con Osteogénesis Imperfecta

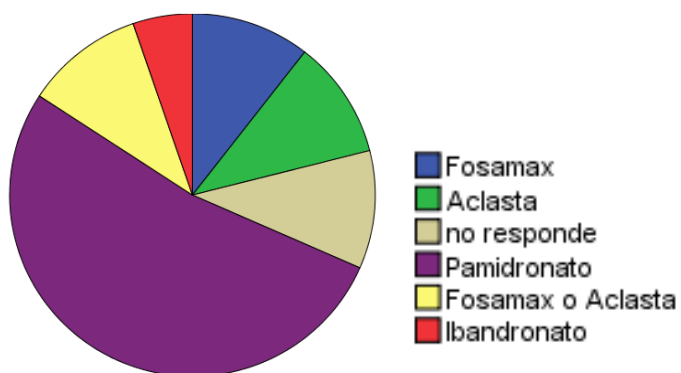


**Anexo 9**

**Gráfico 5: Forma de administración de bifosfonatos en pacientes con Osteogénesis Imperfecta determinada por los especialistas que contestaron el cuestionario**

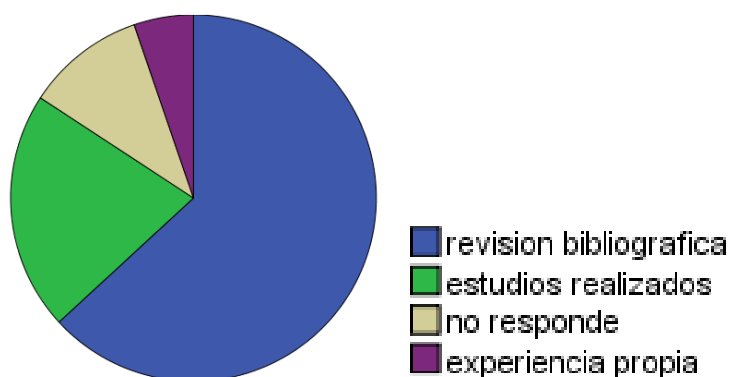
**Anexo 10**

**Gráfico 6: Bifosfonato de elección en el tratamiento de pacientes con Osteogénesis Imperfecta determinado por los médicos que respondieron el cuestionario**



**Anexo 11**

**Gráfico 7: Fuentes para el fundamento del uso de bifosfonatos por los especialistas que contestan el cuestionario en pacientes con Osteogénesis Imperfecta**

**Anexo 12**

**Gráfico 8: Otros tratamientos empleados en pacientes con Osteogénesis Imperfecta propuesto por los médicos especialistas en el cuestionario**

