

Bases genéticas, clínicas y terapéuticas de la osteogénesis imperfecta

Genetic, clinical and therapeutic bases of osteogenesis imperfecta

Est. Carmen Isabel Rodríguez García^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-5025-5293>

Esp. Leonor Ricardo Garrido¹ <https://orcid.org/0000-0003-2023-988X>

¹Facultad de Ciencias Médicas de Holguín “Mariana Grajales Coello”. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba.

***Autor para la Correspondencia: Correo electrónico:** isabellacirg@gmail.com

Recibido: 05/01/2021.

Aprobado: 20/03/2021.

RESUMEN

Introducción: la osteogénesis imperfecta es un trastorno genético considerado una enfermedad rara de difícil diagnóstico y sin tratamiento efectivo.

Objetivo: describir el origen genético de la osteogénesis imperfecta, sus manifestaciones clínicas y manejo terapéutico.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica consultando 29 artículos, disponibles en las bases de datos de *Scielo*, *Medline*, *Cochrane*, *SCOPUS*, *ScienceDirecty Pubmed*; así como en revistas nacionales e internacionales; se consideraron preferentemente los publicados en revistas revisadas por pares; se hizo una valoración exhaustiva de cada uno de los estudios usando como estrategia de ayuda los criterios de evaluación de la calidad científica.

Desarrollo: A pesar de que el 90% de los casos están provocados por fallos en los genes *COL1A1* y *COL1A2* se han visto implicados genes como *CRTAP* y *LEPRE* y se han presentado casos donde el origen de la mutación no es la herencia por un patrón autosómico dominante sino mutaciones de novo. Se han descrito en función de criterios clínico y radiológicos cuatro tipos, pero en base a diferencias histológicas y moleculares se han determinado once variedades.

Conclusiones: La osteogénesis imperfecta es un trastorno genético raro que afecta el tejido conectivo, caracterizado por una predisposición a fracturas recurrentes y deformidades óseas. El cuadro clínico clásico se caracteriza por fragilidad ósea, baja estatura, escleróticas azules y dificultades de locomoción, sin embargo, no se descartan las presentaciones atípicas. El tratamiento ideal hasta la actualidad es el uso de bifosfonatos, no obstante, se buscan nuevas alternativas para contrarrestar los efectos indeseables de su uso prolongado.

Palabras clave: Colágeno; Enfermedad rara de los huesos; Osteogénesis imperfecta

ABSTRACT

Introduction: osteogenesis imperfecta is a genetic disorder considered a rare disease of difficult diagnosis and without effective treatment.

Objective: to describe the genetic origin of osteogenesis imperfecta, its clinical manifestations and therapeutic management.

Methods: a bibliographic review was carried out consulting 29 articles, available in the databases of Scielo, Medline, Cochrane, SCOPUS, Science Direct and Pubmed; as well as in national and international magazines; Those published in peer-reviewed journals were considered preferentially; An exhaustive evaluation of each one of the studies was made using the scientific quality evaluation criteria as an aid strategy.

Development: although 90% of the cases are caused by failures in the COL1A1 and COL1A2 genes, genes such as CRTAP and LEPRE have been implicated and cases have been presented where the origin of the mutation is not inherited by an autosomal pattern dominant but de novo mutations. Four types have been described based on clinical and radiological criteria, but eleven varieties have been determined based on histological and molecular differences.

Conclusions: osteogenesis imperfecta is a rare genetic disorder that affects connective tissue, characterized by a predisposition to recurrent fractures and bone deformities. The classic clinical picture is characterized by bone fragility, short stature, blue sclerae and difficulties with locomotion, however, atypical presentations are not ruled out. The ideal treatment to date is the use of bisphosphonates, however, new alternatives are being sought to counteract the undesirable effects of their prolonged use.

Keywords: Collagen; Rare bone disease; Osteogenesis imperfecta

Introducción

Una enfermedad rara es aquella que afecta a una población reducida. No obstante, este concepto puede variar entre los países; si bien para un país tener pocos casos de determinada entidad clínica representa una enfermedad rara, para otro su presencia puede ser muy común; sobre esto influye además el origen desconocido de las mismas, su difícil diagnóstico y seguimiento ⁽¹⁾.

Esta constituye una problemática a nivel mundial, y por supuesto, Cuba no escapa de esa realidad. Sin embargo, no existe en el país un registro de la prevalencia o incidencia de estas enfermedades ⁽²⁾; a diferencia de países que, como España, crearon la Red Epidemiológica de Investigación en Enfermedades Raras.

La mayoría aparece en edad pediátrica, son generalmente multisistémicas, crónicas, a menudo degenerativas y con alto riesgo de discapacidad y muerte ⁽³⁾. Entre estas afecciones, podemos encontrar la osteogénesis u osteopenia imperfecta (OI) también conocida como enfermedad de los huesos de cristal, un trastorno congénito, cuyo nombre, literalmente, significa “un hueso que está mal formado desde que se inicia la vida” ⁽⁴⁾.

A finales del siglo XVIII es que, por vez primera, esta enfermedad fue estudiada: lo hizo el cirujano sueco Olaus Jakob Ekman en su tesis doctoral (1788). Durante el siglo XIX, muchos autores de diferentes países la describieron también de forma independiente, aunque fue el patólogo Willem Vrolik quien introdujo el término de Osteogénesis Imperfecta, aunque también se la refiere en su honor como “Síndrome de Vrolik” ⁽⁵⁾.

La OI también puede causar desviación de la columna, músculos débiles, dientes quebradizos y pérdida del sentido del oído. El trastorno persiste a lo largo de la vida de la persona, aunque en muchos casos hay un descenso importante del número de fracturas una vez pasada la adolescencia. Debido a las frecuentes fracturas que padecen, en muchas ocasiones se puede confundir la enfermedad con maltrato infantil ⁽⁴⁾.

La enfermedad de los huesos de cristal es un trastorno autosómico dominante que afecta a todas las razas y grupos étnicos, aunque la forma recesiva se produce con más frecuencia en grupos étnicos con matrimonios consanguíneos. Su incidencia en la infancia es de aproximadamente 1 de cada 20 000 nacidos ⁽⁶⁾.

La población cubana no está exenta de la incidencia de esta enfermedad rara, pues a pesar de que no existe una estadística exacta; se han reportado alrededor de 50-60 pacientes en el

Hospital Pediátrico William Soler de La Habana ⁽⁷⁾. E incluso en la provincia Holguín han sido atendidos 5 casos en los últimos 15 años ⁽⁸⁾.

Por lo anteriormente descrito, así como por la necesidad de formar profesionales integrales que dispongan de todo el conocimiento posible en aras de brindar una atención personalizada; se realizó la presente revisión bibliográfica con el *objetivo* de describir las bases genéticas, clínicas y terapéuticas de la osteogénesis imperfecta.

Método

Se realizó una revisión bibliográfica consultando 29 artículos, disponibles en las bases de datos de *Scielo, Medline, Cochrane, SCOPUS, ScienceDirecty Pubmed*; así como en revistas nacionales e internacionales; se consideraron preferentemente los publicados en revistas revisadas por pares; se hizo una valoración exhaustiva de cada uno de los estudios usando como estrategia de ayuda los criterios de evaluación de la calidad científica. De la bibliografía consultada, 6 artículos pertenecen al idioma inglés.

Desarrollo

El hueso, o tejido óseo, es un tejido conjuntivo cuya matriz está endurecida por el depósito de fosfato de calcio y otros minerales. Como cualquier otro tejido conjuntivo, el hueso consta de células, fibras y sustancia fundamental ⁽⁹⁾.

Entre las células fundamentales de este tejido se encuentran: osteoblastos que son las células que forman hueso; osteocitos que son antiguos osteoblastos atrapados en la matriz que depositaron, que residen en pequeñas cavidades llamadas lagunas, interconectadas por conductos delgados denominados canalículos; y por último osteoclastos que no son más que células que disuelven el hueso ⁽⁹⁾.

Además de su crecimiento, los huesos se remodelan durante toda la vida mediante la absorción de hueso antiguo y depósito de nuevo. Este proceso reemplaza casi 10% de los tejidos óseos por año.

Así, repara microfracturas, libera minerales en la sangre y da nueva forma a los huesos como respuesta a su uso y desuso. El remodelado ordenado del hueso depende de un equilibrio preciso entre depósito y resorción, entre osteoblastos y osteoclastos ⁽⁹⁾.

Los autores de esta investigación, consideran que, si un proceso desplaza al otro, o ambos ocurren con mucha rapidez, se presentan varias deformidades óseas, anomalías de desarrollo y otros trastornos, como la OI y la osteoporosis.

La matriz de tejido óseo está formada, en peso seco, por materia orgánica en casi una tercera parte e inorgánica en dos terceras partes. Entre la materia orgánica, sintetizada por los osteoblastos, se incluye el colágeno y varios complejos proteína-carbohidrato, como glucosaminoglucanos, proteoglucanos y glucoproteínas ⁽⁹⁾.

Los tendones y ligamentos, así como la capa profunda de la piel (la dermis), están hechos sobre todo de colágeno. De manera menos visible, el colágeno impregna la matriz de cartílago y hueso. Casi una tercera parte del peso seco del hueso depende de fibras de colágeno y glucosaminoglucanos, que dan ligera flexibilidad al hueso bajo tensión ⁽¹⁰⁾.

Precisamente, la OI comprende un conjunto de enfermedades producidas por un desorden heterogéneo del tejido conectivo, con carácter hereditario, que afecta a la producción del colágeno, principalmente del tipo I. Estos desórdenes incluyen: anomalías en la estructura o cantidad de colágeno, así como modificaciones postranscripcionales bien del plegamiento, del transporte intracelular o de su incorporación en la matriz ósea ⁽¹¹⁾.

Consideraciones genéticas

Aproximadamente el 90% de los casos de OI están provocados por fallos en los genes *COL1A1* y *COL1A2*, relacionados con el colágeno tipo I, que está presente en los huesos y tejidos conectivos, proporcionando estructura y fuerza al cuerpo ⁽¹⁵⁾.

Las redes de colágeno que se forman en estos pacientes, no le dan al esqueleto la fuerza que debe de tener ya que existen defectos tanto en la estructura como en el número de moléculas ⁽⁴⁾. Las mutaciones del colágeno estructural son responsables de que el hueso sea globalmente anormal. La matriz ósea contiene fibrillas de colágeno tipo I anómalas y niveles relativamente elevados de colágeno tipos III y V ⁽⁶⁾.

Existe además una disminución de varias proteínas no colágenas de la matriz ósea. Las células óseas también están alteradas, existiendo una diferenciación de osteoblastos anormal y un aumento del número de osteoclastos que realizan una reabsorción ósea activa. Los cristales

de hidroxapatita depositados en la matriz demuestran una alineación incorrecta con el eje longitudinal de las fibrillas y existe una hipermineralización paradójica del hueso ⁽⁶⁾.

Se han descrito alrededor de 50 mutaciones que afectan a estos dos genes en las personas diagnosticadas con OI. Una de las características de este padecimiento es la gran variabilidad clínica con la que se presenta que puede ir desde leve a severa y mortal ⁽¹⁵⁾.

La mayor parte de los casos, aproximadamente un 95% se heredan con un patrón autosómico dominante, de forma que únicamente es necesario que una de las dos copias del gen esté alterada, para que se manifieste la enfermedad ⁽¹³⁾.

También existen formas de la enfermedad que se heredan con un patrón autosómico recesivo, es decir son necesarias dos copias del gen alterado para que se manifieste la enfermedad ^(12,13).

Sin embargo, los tipos más severos de esta enfermedad se presentan por mutaciones esporádicas, es decir, en la familia no existen antecedentes de este trastorno ^(12,13).

Precisamente, se reportó un caso en la provincia de Artemisa, Cuba de un paciente diagnosticado con la enfermedad, resultado de una mutación de novo debido a que los estudios genéticos moleculares (cariotipo) realizados resultaron ser normales y además de que no existen antecedentes en la familia de la entidad nosológica en estudio ⁽¹⁶⁾.

No obstante, hasta el momento no se ha descrito ningún caso de herencia ligada al cromosoma X ⁽¹⁴⁾.

Los defectos estructurales del colágeno son sobre todo de dos tipos: el 80% son mutaciones puntuales que producen sustituciones de los residuos en la hélice de glicina o de residuos cruciales en el C-propéptido por otros aminoácidos, y el 20% son defectos de ensamblaje de exón único ⁽⁶⁾.

El riesgo de que un individuo afectado transmita el gen a sus descendientes es del 50%. Sin embargo, en una pareja aparentemente no afectada el riesgo es empíricamente de un 5-7%; pues esta es la probabilidad estadística de que un padre tenga un mosaicismo en la línea germinal ⁽⁶⁾.

La mutación de colágeno en los padres no afectados está presente en algunas células germinales y puede estarlo en tejidos somáticos. Si las pruebas genéticas revelan que un padre es portador de un mosaicismo, el riesgo de recidiva puede llegar a un 50% ⁽⁶⁾.

Un niño afectado suele padecer una OI de gravedad muy similar a la de los padres. Sin embargo, existe variabilidad de expresión y el trastorno en el niño puede ser más o menos grave que en sus padres ⁽⁶⁾.

El tipo I se relaciona con mutaciones en el gen *COL1A1*, mientras que los tipos II, III y IV pueden estar provocados por mutaciones en cualquiera de los dos genes. En los tipos V y VI no se conocen las mutaciones asociadas. Sin embargo, los genes responsables de los casos más raros de esta enfermedad son *CRTAP*, responsable de la aparición del tipo VII y *LEPRE1* causante del tipo VIII ^(12, 13).

Presentación clínica

El cuadro clínico de esta entidad, se caracteriza por fragilidad ósea, baja estatura, escleróticas azules y dificultades de locomoción. También se asocia a menudo con problemas dentales graves, como la dentinogénesis imperfecta. Además, los ligamentos laxos, articulaciones flexibles (hipermovilidad) las alteraciones craneofaciales pueden ser evidentes y a menudo viene acompañado también de una pérdida de audición, además de pies planos. Además, los síntomas de las formas más graves pueden incluir: brazos y piernas arqueadas y escoliosis ^(15,17).

Obviando las fracturas recurrentes y las posibles deformidades, además de los síntomas ya mencionados, otros signos son vértebras *codfish* (tipo vertebras de pescado), huesos wormianos (huesos supernumerarios que en ocasiones existen entre los huesos del cráneo normalmente descritos) y osteopenia (disminución en la densidad mineral ósea) o/y osteoporosis ⁽¹⁸⁾.

Al igual, que un estado hipermetabólico: sudoración excesiva, intolerancia al calor, episodios de taquicardia y aumento de la temperatura por aumento del metabolismo basal; retraso en el desarrollo motor y de las pautas de autocuidado e independencia; formación de callos exuberantes, deformaciones torácicas, protrusión acetabular, que no es más que una deformidad pélvica con desplazamiento interno de la pared media y superior del acetábulo hacia la cavidad pelviana, acompañada de la cabeza femoral ⁽¹⁹⁾.

A pesar de existir un cuadro clínico tan bien definido, existen presentaciones atípicas de los distintos tipos de OI; ejemplo de ello es el caso de un lactante de 5 meses que presentó una fractura de tibia y al realizarle estudio esquelético, se diagnosticó entre otros hallazgos, una cifosis cervical severa, inusual tanto en la osteogénesis imperfecta como en este grupo etario.

Las pruebas genéticas posteriores fueron compatibles con un diagnóstico de osteogénesis imperfecta heterocigótica compuesta Tipo XI ⁽²⁰⁾.

La clasificación de Sillence la divide en cuatro tipos en función de criterios clínicos y radiológicos. Más tarde se propusieron los tipos V y VI en base a diferencias histológicas. Posteriormente, los tipos VII-XII se basan en la identificación del defecto molecular, seguido por su descripción clínica⁽⁶⁾.

Un estudio de serie de casos, realizado en pacientes pediátricos con diagnóstico de OI evaluados en la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes (UGM-ULA); arrojó como resultado que la OI tipo I fue la más frecuente, con 31 casos para un 83.78% ⁽²¹⁾.

El cortejo sintomático clásico fue descrito con la tríada de Van der Hoeve que se manifiesta con: fragilidad ósea, escleróticas azules y sordera temprana, características que describen a la OI tipo I. La dentinogénesis imperfecta puede o no estar presente, característica que permite clasificarla a su vez en dos subtipos el A y B ^(6, 16).

La OI tipo II se caracteriza por presentar las escleróticas grises azulado oscuro, el cráneo en pelota de goma, micromelia, fracturas óseas graves al nacer, aspecto arrosariado del tórax, deformidades óseas congénitas en las extremidades y aspecto radiológico de huesos arrugados. Los pacientes con esta forma clínica generalmente fallecen al nacer o a las pocas horas debido a complicaciones respiratorias, neurológicas o cardiovasculares ^(5, 16).

El tipo III se considera la forma progresiva deformante no mortal de la enfermedad los huesos generalmente son menos frágiles que en el tipo II a pesar de lo cual se pueden observar las fracturas desde el nacimiento, pero con menos frecuencia y severidad. Presentan facie triangular característica y graves deformidades del tórax (*pectusexcavatum* y costillas arrosariadas). Las escleras, aunque suelen ser azules al nacer generalmente se tornan blancas posteriormente. Se acompaña siempre de dentinogénesis imperfecta e hipoacusia en la juventud ^(5, 6, 16).

Los pacientes con OI tipo IV nacen con fracturas e incurvaciones de los huesos largos de los miembros inferiores, muestran dentinogénesis imperfecta, escleróticas blancas y no hay sordera. Suele presentar cifoscoliosis y laxitud ligamentosa ^(5, 22).

En cambio, un estudio de cohorte realizado con pacientes con OI tipo V, arrojó que, si se observa cifosis cervical en una persona con OI, se debe considerar la OI tipo V, puesto que este estudio tuvo como resultado que la cifosis cervical parece ser una característica común

de esta variedad de OI. La cifosis puede ser una asociación de presentación y aparentemente de por vida y no parece ser causada por fracturas de cuerpos vertebrales ⁽²³⁾.

Por su parte en un estudio de caso reportado por Armado García y colaboradores, exponen que fenotípicamente la OI tipo IV su severidad se manifiesta clínicamente de forma media o moderada, a diferencia de los tipos VII, VIII, IX ⁽²⁴⁾.

Un estudio epidemiológico observacional transversal realizado en la Comunidad Valenciana, determinó que la localización de las fracturas es muy diversa. La mayoría de fracturas, de esta muestra de 160 personas, se produjeron en los miembros inferiores (fémur, tibia, peroné, calcáneo, metatarsos, rótula y falanges del pie) y superiores, (húmero, el cúbito, el radio, la muñeca, el codo, los metacarpos y las falanges de la mano) presentes en un 36,5% y 33,6% de los casos respectivamente ⁽¹⁸⁾.

El 28,9% restante ocurrieron en cadera o pelvis, escápula o huesos menores, vértebras y clavícula, costillas/esternón, cráneo y localización desconocida. El 1,0% de los pacientes con OI no había padecido fracturas ⁽¹⁸⁾.

Diagnóstico

No existe un test diagnóstico único para identificar la OI. El doctor puede usar la historia clínica y familiar, un examen físico y test de imágenes para diagnosticarla. También podría hacer un examen de colágeno o genético ⁽²⁾. El diagnóstico está basado en la historia familiar, características físicas y hallazgos radiológicos ⁽⁴⁾.

La secuenciación del ADN es la primera prueba de laboratorio de diagnóstico. La identificación de la mutación es útil para determinar con certeza el tipo y para facilitar la detección y el diagnóstico prenatal de la familia. Una prueba que da positivo, confirma el diagnóstico de OI de herencia dominante, pero un resultado negativo no quita la posibilidad de que la persona sí esté afectada y será necesario que el especialista le haga otras pruebas para estudiar la posibilidad de que la mutación genética sea de herencia recesiva (Tipos VII y VIII) ⁽⁴⁾.

Diagnóstico prenatal: Cuando se conoce la mutación y hay antecedentes familiares de Osteogénesis Imperfecta, se puede tomar una muestra de vellosidades coriónicas durante las primeras etapas del embarazo. Este tipo de diagnóstico no es fácil de realizar, y puede tener ciertos riesgos que deben ser evaluados por los especialistas médicos. Las formas severas de esta enfermedad se pueden observar con una ecografía cuando el feto tiene apenas 16 semanas ⁽⁴⁾.

Los autores resaltan la importancia que tiene que el médico, al hacer el diagnóstico, descarte otros padecimientos que forman parte de un mismo espectro de problemas con la producción del colágeno pero que tienen diferentes características.

Diagnóstico postnatal: La exploración física puede confirmar la presencia de fracturas, deformidades y otros síntomas. Los rayos X pueden mostrar la existencia de otras fracturas que ya se hayan cerrado. El genetista puede ayudar a confirmar este diagnóstico realizando otras pruebas más especializadas como el estudio bioquímico o molecular del colágeno en una biopsia de piel ⁽⁴⁾.

Pronóstico y tratamiento

Las complicaciones se basan ampliamente en el tipo OI presente y, a menudo, están relacionadas directamente con los problemas de huesos débiles y fracturas múltiples.

Estas pueden abarcar problemas músculo-esqueléticos y de las articulaciones; dolor crónico; fallos en la función pulmonar (tipos III, IV); sordera; trastornos visuales; problemas digestivos; formación de litiasis consecuencia de un exceso en la administración de calcio e incluso dificultad para adaptarse a las actividades cotidianas por las características de su imagen corporal ⁽⁴⁾.

La evolución de la enfermedad suele ser invalidante, sobre todo en las formas más severas, con la aparición de fracturas desde la infancia. Los adultos suelen tener osteoporosis por distintos motivos (no alcanzaron una masa ósea adecuada durante la infancia, por períodos de inmovilización tras alguna fractura y/o la vida sedentaria); pero con los niños es distinto, ya que la administración temprana de bifosfonatos puede incurrir en una mayor masa ósea y, por lo tanto, en un menor número de fracturas ⁽¹⁵⁾.

Actualmente no existe un tratamiento específico para corregir las alteraciones biológicas de la enfermedad, la conducta terapéutica está dirigida a: prevenir y controlar los síntomas, maximizar la movilidad y procurar la mayor independencia posible del enfermo, desarrollar una masa ósea óptima y suficiente fuerza muscular ⁽²⁶⁾. Los tratamientos incluyen rehabilitación y terapia física para maximizar la función motora; cirugía ortopédica para la corrección de deformidades óseas; tratamiento farmacológico con bifosfonatos (pamidronato, ácido zoledrónico) ^(25, 26).

Hecha la observación anterior, es importante mencionar que, a partir de 2003 en el Hospital William Soler, de La Habana, Cuba, se comenzó a emplear esta forma de tratamiento. La especialista en Genética Clínica, Alina García García, apuntó que esta terapia ha sido bastante

buena, pues en todos los pacientes disminuyeron el número de fracturas y el dolor óseo crónico; mejoró el crecimiento lineal de los infantes y se incrementó su autonomía ⁽⁷⁾.

Los últimos estudios continúan en la búsqueda de terapias más efectivas ya que los resultados del uso de bifosfonatos no son del todo satisfactorios debido a que, aunque producen un claro aumento de la densidad mineral ósea e influyen en la remodelación vertebral después de fracturas en niños en crecimiento; sin embargo, no mejora ni la calidad ósea ni la tasa de fracturas ⁽²⁷⁾.

Existe poca evidencia sobre la calidad de vida en pacientes diagnosticados de OI tratados con bifosfonatos un ensayo clínico prospectivo, de intervención deliberada y autocontrolado en pacientes diagnosticados con OI y tratados con Zolendronic, concluyó que existe una correlación entre la disminución del número de fracturas y la percepción que tanto padres como hijos tienen sobre la calidad de vida tras el tratamiento con bifosfonatos⁽²⁸⁾.

No obstante, en la literatura universal se han relacionado las denominadas fracturas atípicas con el tratamiento prolongado con bifosfonatos. Etxebarria-Foronda y Carpintero ⁽²⁹⁾ describen el caso de un paciente varón joven con osteogénesis imperfecta con diversas fracturas históricas, que recibió tratamiento con estos fármacos, inicialmente por vía parenteral y posteriormente por vía oral, presentando como complicación del tratamiento una fractura femoral diafisaria atípica.

Otras terapias que muestran resultados prometedores incluyen denosumab, teriparatida, inhibición de la esclerostina, terapia de combinación con fármacos anabólicos y antirresortivos e inhibición de TGF- β ⁽¹⁷⁾.

El futuro del tratamiento en esta enfermedad está basado en la terapia génica, el trasplante de médula (fase experimental) e inhibir la expresión del gen mutado introduciendo ribozimas o nucleótidos antisentido que anulen el producto del gen mutado, dejando intacto el producto del gen normal (se convertirían los tipos graves en formas leves, con menos colágeno pero normal) ^(11,15).

Conclusiones

La osteogénesis imperfecta es un trastorno genético raro que afecta el tejido conectivo, caracterizado por una predisposición a fracturas recurrentes y deformidades óseas. El cuadro clínico clásico se caracteriza por fragilidad ósea, baja estatura, escleróticas azules y

dificultades de locomoción, sin embargo, no se descartan las presentaciones atípicas. El tratamiento ideal hasta la actualidad es el uso de bifosfonatos, no obstante, se buscan nuevas alternativas para contrarrestar los efectos indeseables de su uso prolongado.

Referencias Bibliográficas

1. Carbajal Rodríguez, L. Navarrete Martínez, J. Enfermedades raras. Acta Pediátr México. 2015 [citado 03/09/2020]; 36(5): 369-373. Disponible en:
<https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/1057/862>
2. Gómez Vázquez Y, Góngora Gómez O. Registro nacional de enfermedades raras. Rev Finlay. 2020 [citado 20/09/2020]; 10(3).Disponible en:
<http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/809>
3. Wilson Donet M, Scrich Vazquez A, Velazco Varona M, Febles Almeida C. Compendio de artículos actualizado sobre Enfermedades raras. 2do Congreso Virtual de Ciencias Morfológicas.2014. [citado 20/09/2020] Disponible en
<http://www.morfovirtual2014.sld.cu/index.php/Morfovirtual/2014/paper/viewFile/325/218>
4. Ibáñez A, Hodgson F. Osteogénesis Imperfecta. Rev Méd Clínica Las Condes. 2021[citado 02/06/2021];32(3):311-318. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864021000390>
5. Quelca Choque HG, Bustamante Cabrera G. Osteogénesis Imperfecta. Rev Act Clin .2014[citado 23/09/2020];45.Disponible en:
http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-37682014000600008&lng=es
6. Marini Joan C. Osteogénesis imperfecta. En: Nelson. Tratado de Pediatría. 20ª ed. España: Elsevier; 2017. p.3517- 3521

7. Gutiérrez Delgado Y. Huesos quebradizos. Periódico Juventud Rebelde. 03/05/2013. [citado 21/09/2020]. Disponible en:

<http://www.juventudrebelde.cu/cuba/2013-05-03/huesos-quebradizos-fotos-y-videos>

8. Departamento Estadístico del Hospital Pediátrico de Holguín: Octavio de la Concepción y la Pedraja. Incidencia de enfermedades en la edad pediátrica. Holguín; 2019

9. Saladin Kenneth S. Tejido óseo. En: Anatomía y Fisiología. La unidad entre forma y función. 6ª ed. México, DF: McGraw-Hill Interamericana Editores, S. A. 2013. p. 206-32

10. Saladin Kenneth S. Histología. En: Anatomía y Fisiología. La unidad entre forma y función. 6ªed. México, DF: McGraw-Hill Interamericana Editores, S. A. 2013. pág.: 143-79.

11. Gutiérrez Díez, Molina Gutiérrez, Prieto Tato, Parra García, Bueno Sánchez. Osteogénesis Imperfecta: Nuevas Perspectivas. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2013[citado 23/09/2020];4 (Supl 1) 107-118 Disponible en

<https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&idarticulo=160>

12. Etich J, Leßmeier L, Rehberg M, Sill H, Zaucke F, Netzer C, *et al*. Osteogenesis imperfecta-pathophysiology and therapeutic options. Mol Cell Pediatr. 2020[citado 23/09/2020];7(1):9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7427672/>

13. National Center for Advancing Traslational Sciences.Osteogénesis imperfecta. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program.2018 [citado 23/09/2020] Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/13473/osteogenesis-imperfecta>

14. Tolosa A. Nueva forma de osteogénesis imperfecta ligada al cromosoma X. Rev Gen Médica. 2016;25(5)

15. Brenes Coto. Osteogénesis imperfecta. Crónicas Científicas.2018 [citado 23/09/2020]; 10(10): 16-21. Disponible en:

<http://www.cronicascientificas.com/index.php/ediciones/edicion-x-setiembre-diciembre-2018/26-ediciones/228-osteogenesis-imperfecta>

16. Palenzuela Ramos Y, Moreira Díaz LR, Padrón Álvarez JE. Osteogénesis imperfecta, a propósito de un caso. Univ Méd Pinareña. 2020 [citado 23/09/2020];16(2):425. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/425>

17. Tournis S, Dede AD. Osteogenesis imperfecta – A clinical update. Metabolism. 2018[citado 23/09/2020];80:27-37. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049517301580>

18. Gimeno Martos S, Pérez Riera C, Guardiola Vilarroig S, Cervero Carbonell C. Epidemiología de la Osteogénesis Imperfecta: una enfermedad rara en la Comunitat Valenciana. Rev Esp Salud Publica. 2017[citado 23/09/2020]; 91:201711045. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272017000100421&lng=es

19. Fano V, Rodríguez Celín M. Manejo de la Osteogénesis Imperfecta. Argentina: Hospital de Pediatría “Juan P. Garrahan”; 2016[citado 23/09/2020]. Disponible en: https://www.garrahan.gov.ar/PDFS/gap_historico/GAP2016-Manejo-Osteogenesis-Imperfecta.pdf

20. Ferguson JL, Burrows SR. Osteogenesis imperfecta Type XI: A rare cause of severe infantile cervical kyphosis. Radiology Case Reports. 2020[citado 23/09/2020]; 15(11):2157-2163. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1930043320302983>

21. Cammarata Scalisi F, Ramos-Urrea C, Silva GD. Osteogénesis imperfecta: hallazgos clínicos y epidemiológicos en una serie de pacientes pediátricos. Bol Méd Hosp Infant Méx 2019 [citado 15/10/2020];76(6):259-264. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462019000600259

22. Tosi LL, Oetgen ME, Floor MK, Huber MB, Kennelly AM, McCarter RJ, *et al* . Initial report of the osteogénesis imperfecta adult natural history initiative. Orphanet J RareDis. 2015 [citado 15/10/2020]; 10:146. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4650321/>

23. Pargas C, Franzone JM, Rogers KJ, Artinian F, Santana A, Shah SA, *et al*. Cervical kyphosis: A predominant feature of patients with osteogenesisimperfecta type 5. Bone Reports. 2020 [citado 15/10/2020]; 13:100735. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352187220304952>

24. García Odio A, Rives González Y, Álvarez Bolívar D. Embarazada con osteogénesis imperfecta tipo IV, un caso. Rev Ciencias Médicas.2016 [citado 15/10/2020];20(6)760-764. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942016000600013

25. MedlinePlus. Osteogénesis imperfecta. EE.UU: MedlinePlus.2019 [citado 23/09/2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001573.htm>

26. Heredia Frómata J, Villanueva Moreno M, Hormigó Almeida L, Lantigua Martell MA. Osteogénesis imperfecta. Tratamiento de rehabilitación. Presentación de un caso. Centro Nacional de Rehabilitación “Julio Díaz.” La Habana, Cuba. Rev Cubana Med Física Rehabilitación.2014 [citado 15/10/2020];6(2):208-216. Disponible en:

<http://www.revrehabilitacion.sld.cu/index.php/reh/article/view/174>

27. Mejias Quintero ME, Salem-Salem H. Osteogénesis Imperfecta. A propósito de un caso tipo II. Rev Chil Obstet Ginecol. 2018 [citado 15/10/2020];83(1):86-92.Disponible en:

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717

28. Cuevas Olivo R, Alejo Fuentes LJ, Alejo Fuentes LF, Campos Angulo G. Treatment with bisphosphonates improves the quality of life in patients with diagnosis of osteogenesis imperfecta. Acta Ortop Mex. 2019 [citado 15/10/2020];33(2):63-6. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/ortope/or-2019/or192a.pdf>

29. Etxebarria Foronda I, Carpintero P. An atypical fracture in male patient with osteogenesis imperfecta. Clin Cases Miner Bone Metab. 2015 [citado 15/10/2020]; 12(3):278-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4708978/>

Financiación

No se recibió financiación para la realización del presente artículo.

Conflicto de Intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

Contribución de Autoría

CIRG: conceptualización, curación de datos, investigación, metodología, visualización, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición. **LRG:** conceptualización, curación de datos, investigación, administración del proyecto.