



Nº 70 -2022-DG-INSN

RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 17 de Marzo de 2022



Visto, el expediente con Registro DG-011459-2021, que contiene el Memorando N° 109-DEIDAT-INSN/2022 con el cual se hace llegar la Guía Técnica: "GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE OSTEOGENESIS IMPERFECTA", Elaborada por el Servicio de Genética del Instituto Nacional de Salud del Niño;

CONSIDERANDO:

Que, los numerales II y VI del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, establecen que la protección de la salud es de interés público y por tanto es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, los literales c) y d) del Artículo 12° del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado por Resolución Ministerial N° 083-2010/MINSA, contemplan dentro de sus funciones el implementar las normas, estrategias, metodologías e instrumentos de la calidad para la implementación del Sistema de Gestión de la Calidad, y asesorar en la formulación de normas, guías de atención y procedimientos de atención al paciente;

Que, con NOTA INFORMATIVA N° 39-DIDBT-INSN-2022, el Jefe del Departamento de Investigación, Docencia y Atención en Biotecnología remite a la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia en Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, la "GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE OSTEOGENESIS IMPERFECTA", enviado para su aprobación;

Que, con Memorando N° 109-DEIDAT-INSN/2022, la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia en Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, revisa y aprueba la "GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE OSTEOGENESIS IMPERFECTA", elaborada por el Servicio de Genética del Instituto Nacional de Salud del Niño, y la remite a la Oficina de Gestión de la Calidad;

Que, con Memorando N° 218-2022-DG/INSN, de fecha 28 de febrero de 2022, la Dirección General aprueba la "GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE OSTEOGENESIS IMPERFECTA", elaborada por el Servicio de Genética del Instituto Nacional de Salud del Niño, y autoriza la elaboración de la Resolución Directoral correspondiente;

Con la opinión favorable de la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia en Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, y la Oficina de Gestión de la Calidad del Instituto Nacional de Salud del Niño, y;

De conformidad con lo dispuesto en la Ley N° 26842, Ley General de Salud, y el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado con Resolución Ministerial N° 083-2010/MINSA;



SE RESUELVE:

Artículo Primero. - Aprobar la "GUIA TECNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE OSTEÓGENESIS IMPERFECTA", que consta de (23) folios, elaborada por el Servicio de Genética del Instituto Nacional de Salud del Niño.

Artículo Segundo. - Encargar a la Oficina de Estadística e Informática, la publicación de la "GUIA TECNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE OSTEÓGENESIS IMPERFECTA", elaborada por el Servicio de Genética del Instituto Nacional de Salud del Niño en la página web Institucional.

Regístrese, Comuníquese y Publíquese.

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

M.C. JAIME AMADEO TASAYCO MUÑOZ
DIRECTOR GENERAL (R)
C.M.P. 18872 - R.N.E. 034554

JATM/REK

DISTRIBUCIÓN:

- () DG
- () DA
- () DEIDAEMNA
- () OEI
- () OAJ
- () OGC



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

**GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y
TRATAMIENTO DE OSTEOGÉNESIS
IMPERFECTA**

SERVICIO DE GENÉTICA Y EIM
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO BREÑA

2021

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

.....
DRA. MILANA TRUBNYKOVA
Jefa(e) de .. Jefe de Investigación, Docencia y Atención en Biotecnologías
C.M.S. 12447 RNE. 834313

IMPERFECTA EN EL SERVICIO DE GENÉTICA Y EIM DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

ÍNDICE

I.	FINALIDAD	1
II.	OBJETIVOS	1
III.	AMBITO DE APLICACIÓN	1
IV.	NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR	1
V.	CONSIDERACIONES GENERALES	1
	5.1. DEFINICIONES OPERATIVAS	1
	5.2. ETIOLOGÍA	2
	5.3. FISIOPATOLOGÍA	2
	5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	3
	5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS	3
	5.5.1. Medio Ambiente	3
	5.5.2. Estilos de vida	3
	5.5.3. Factores hereditarios	3
VI.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	3
	6.1. CUADRO CLÍNICO	3
	6.1.1. Signos y síntomas	3
	6.1.2. Interacción cronológica	5
	6.2. DIAGNÓSTICO	5
	6.2.1. Criterios de diagnóstico	5
	6.2.2. Diagnóstico diferencial	6
	6.3. EXÁMENES AUXILARES	6
	6.3.1. De Patología clínica	6
	6.3.2. De Imágenes	6
	6.3.3. De Exámenes especializados complementarios	6
	6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA	6
	6.4.1. Medidas generales y preventivas	6
	6.4.2. Terapéutica	7
	6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento	14
	6.4.4. Signos de alarma	15
	6.4.5. Criterios de alta	15
	6.4.6. Pronóstico	15
	6.5. COMPLICACIONES	16
	6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	17
	6.7. PROCEDIMIENTO DE SOLICITUD Y TOMA DE MUESTRA	17
VII.	RECOMENDACIONES	17
	TERMINOS Y DEFINICIONES	17
	CONFLICTO DE INTERÉSES	17
VIII.	ANEXOS	18
IX.	BIBLIOGRAFÍA	25

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

.....
DRA. MILANA TRUBNYKOVA
Jefe del Depto. de Investigación, Docencia y Atención en Biotecnologías
CMP. 002447 RNE. 034313

INTRODUCCIÓN

La *osteogénesis* imperfecta (OI) o conocido también como el síndrome de huesos frágiles es un desorden caracterizado por fragilidad y masa ósea disminuida, evidenciado por la densitometría ósea. Las manifestaciones extraesqueléticas según el tipo de OI son escleras azules, dentinogénesis imperfecta, hiperlaxitud de ligamentos y piel, hipoacusia y la presencia de huesos wormianos. La mayoría de pacientes (~90%) tienen una variante en cualquiera de los dos genes que codifican la cadena alfa del colágeno 1. Las escleras azules y oscuras se pueden observar en niños sanos, por lo tanto, utilizarlo como criterio diagnóstico en éste grupo etáreo no es suficiente. La dentinogénesis imperfecta es frecuentemente observada en la dentición primaria y la hipoacusia se observa en la tercera década de la vida, aunque una disminución de la agudeza auditiva puede observarse en algunos niños y adolescentes. El diagnóstico puede ser sencillo si existen antecedentes familiares, sin embargo, en aquellos casos sin antecedentes familiares y ausencia de manifestaciones extraesqueléticas el diagnóstico podría ser dificultoso. En la mayoría de los casos, el uso de bifosfonatos para disminuir el riesgo de fracturas, así como disminución del dolor está indicado en este grupo de pacientes.

I. FINALIDAD

Disminuir la variabilidad profesional y determinar los parámetros o indicaciones en el manejo guiado de los profesionales en la osteogénesis imperfecta con la finalidad de brindar el diagnóstico preciso y oportuno, y de esta forma poder realizar un asesoramiento genético, el cual incluye reconocer el riesgo de recurrencia familiar e individual, pronóstico y terapéutica.

II. OBJETIVOS

- 2.1. Realizar una atención integral del paciente con osteogénesis imperfecta (OI) de acuerdo a las características y complicaciones que presenten, así como ofrecer un correcto asesoramiento genético.
- 2.2. Monitorear y vigilar, para un manejo multidisciplinario adecuado, garantizando así una atención de calidad.
- 2.3. Diagnosticar, tratar y rehabilitar en forma precoz a los pacientes con osteogénesis imperfecta.

III. AMBITO DE APLICACIÓN

La presente Guía Técnica será de aplicación por el personal médico del Servicio de Genética y EIM del Instituto Nacional de Salud del Niño.

IV. NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR

Atención de pacientes con osteogénesis imperfecta.

Q78.0

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIONES OPERATIVAS

- 5.1.1. **Osteogénesis imperfecta o enfermedad Lobstein.** Grupo de enfermedades de heterogeneidad clínica y genética, que se caracterizan por presentar fragilidad ósea y deformidades esqueléticas.^{1,2}
- 5.1.2. **Determinación de deleciones/duplicaciones.** Para determinar las deleciones o las duplicaciones se puede utilizar las técnicas de

análisis cromosómico por micromatrices.^{3,4}

5.1.3. **Secuenciación.** La secuenciación de los didesoxinucleótidos de última generación automatizada del ADN es una interacción eficaz elegante entre la química, la ingeniería, programas informáticos y la biología molecular; el cual está basado en el descubrimiento de la secuenciación Sanger, con la finalidad de poder encontrar variantes patogénicas de un único nucleótido en zonas que ésta última técnica no detecta⁵.

5.1.4. **SNV.** Las variantes de un único nucleótido (o *single nucleotide variation*) son los cambios en un nucleótido que ocurre en una determinada posición genómica.⁶

5.1.5. **Densidad mineral ósea.** Medida del contenido mineral orgánico en los huesos, los cuales son variables según sexo, edad, estilos de vida, *background* genético, peso, entre otros.^{7,8}

5.2. ETIOLOGÍA

De heterogeneidad genética, está provocado por variantes en al menos 15 genes. Las podemos clasificar en:⁹

Dominantes autosómicas: las cuales están presentes en aproximadamente en el 85-90%, teniendo como genes causantes a *COL1A1* y *COL1A2*.¹⁰

Recesivas autosómicas y ligadas al cromosoma X: corresponden el 10-15% de los casos con OI. Los genes involucrados son *CRTAP*, *LEPRE1*, *PPIB*, *FKBP10*, *SERPINH1*, *PLOD1*, *BMP1*, *OSX1*, *SERPINF1*, *MBTPS2*.⁹

5.3. FISIOPATOLOGÍA

Los pacientes con OI son muy heterogéneos fenotípicamente. El colágeno tipo I que es el componente más abundante de la matriz extracelular del hueso, es secretado por los osteoblastos.¹ Los genes *COL1A1* y *COL1A2*, transcriben polipéptidos que forman el procolágeno y que posteriormente se observa: modificaciones postraslacionales, plegamiento, transporte, secreción y pasa por una verificación de control de calidad. Dentro de las modificaciones post-traduccionales se produce la hidroxilación por las enzimas P4H1, P3H1, P3H2, LH1, LH2, *CRTAP*, *FKBP65* y *PPIase B* o la glicosilación de hidroxilisinas.¹ Además, se observa una unión de la triple hélice a través de la puentes de disulfuro, el cual se continúa con una estabilización de la triple hélice a través de *SERPINH1* y *FKBP65*.¹ Otra molécula que realiza una cobertura de la triple hélice es la molécula TANGO.¹ Todos estos pasos son necesarios, en un medio donde en el retículo endoplasmático (RE) contenga los niveles adecuados de calcio y del potencial REDOX, por lo que un mal plegamiento activa las vías para la degradación asociada a RE o al lisosoma. Una vez secretado el colágeno, son escindidos por una desintegrina (*ADAMTS2*) y *BMP1*. Las fibrillas de colágeno son estabilizadas a través de enlaces cruzados, y las lisinas e hidroxilisinas de las regiones telopéptidas son oxidados por la lisil oxidasas y convertidas a alisina e hidroxialisina, los cuales posteriormente

posteriormente en enlaces trivalentes maduros entre piridinolina y pirrol.¹

En los pacientes con OI que son heterocigotos a las variantes del COL1A1 y COL1A2 existe una disminución en la producción o cambios en la estructura del colágeno.^{1,11} Esta producción de colágeno está relacionada al tipo de variante, por lo que las que son sin sentido (o *nonsense*) producen la proteína en poca cantidad. En cambio, la sustitución de glicina resulta en la producción de un colágeno estructuralmente no funcional y por lo tanto un fenotipo más severo.¹¹ Otras variantes provocan un retraso en la conformación de la triple hélice y fenotípicamente la presentación es más tardía.¹¹ Las variantes estructurales, pueden llevar a una retención prolongada de las cadenas no plegadas, provocando una excesiva modificación post-traducciona, el cual es parcialmente retenida en el RE activando la autofagia, apoptosis y la mala diferenciación de osteoblastos.¹ La mayoría de las variantes que provocan un defecto estructural del colágeno son SNV, sustituyendo la glicina dentro de los tripletes Gly-Xaa-Yaa con un residuo más cargado.¹

Del 20-25% de los pacientes con defectos estructurales del colágeno en los sitios de empalme son responsables del exón *skipping*, y si el patrón de Gly-Xaa-Yaa no se altera; pero, el alineamiento se altera, provocan cambios en el empaquetamiento y la secreción.¹ La minoría de las variantes ocurren en el dominio C-terminal evitando la asociación de la cadena o retrasando el empaquetamiento.¹ Algunas variantes son producidas por deleciones o duplicaciones de uno o dos del triplete Gly-Xaa-Yaa, provocando que la hélice sea heterotrimérica y observando OI severa o letal.¹ Además, se conoce que la ubicación de la variante sea en el dominio N o C terminal provocaría fenotipos menos o más severos respectivamente.¹ Por otro lado, la cadena α -1(I) posee una región de unión a la matriz extracelular (MLBR), por lo que variantes en esta zona provocan fenotipo letales.¹ Variantes en el propéptido C, que dificulta el reconocimiento de la cadena α , son responsables de la degradación de la proteína en el RE.

Los defectos en el procesamiento del colágeno son producidos por alteraciones en la escisión de los propéptidos de colágeno, ensamblaje y formación de fibrillas/fibras en la matriz extracelular.¹ Por lo que, diferentes variantes sea en el colágeno o las enzimas que escinden (ej. BMP1 y ADAMTS2) provocan fenotipos variados.¹

Algunas formas recesivas, son de presentación severa, y las variantes afectan las modificaciones pos-traducciona del colágeno¹², como por ejemplo los genes *CRTAP*, *P3H1* y *PPPIasaB*.¹ Es así, que las variantes homocigotas de *CRTAP* provoca una osteocondrodisplasia con rizomelia, observándose ese mismo fenotipo por variantes en el gen *P3H1*. A diferencia de las variantes en el gen *PPPIasaB*, el fenotipo es muy variable y se sobrepone a las variantes de los genes descritos anteriormente, pero que clínicamente no se observa rizomelia.¹

Otro punto donde se observan cambios bioquímicos, son los defectos de las chaperonas y las uniones cruzadas. Específicamente posterior al plegamiento de la proteína mayor, las chaperonas actúan con el procolágeno para prevenir la formación prematura de fibrillas dentro del RE rugoso (ej. *SERPINH1*, *FKBP65*).¹

La osteogénesis imperfecta tipo v, es provocada por variantes en la región 5' no traducida cadena arriba, provocando un nuevo codón de inicio de tal forma que se adiciona cinco aminoácidos al extremo terminal N de la proteína, el cual tiene una relación directa con los osteoblastos provocando clínicamente una hiperplasia del cuerpo calloso.¹³

Algunos pacientes con OI, no presentan variantes en el colágeno, sino en los genes envueltos en la mineralización ósea y la diferenciación de osteoblastos.¹

Hay evidencia que los pacientes con variantes que provocan pérdida de función en el gen *SERPINF1* tienen un incremento en la actividad y la diferenciación de los osteoclastos, y por lo tanto un aumento en la resorción ósea provocado por una disminución en la producción de *PEDF*.¹⁴

Variantes hipomórficas en *SP7*, el cual es esencial para la diferenciación y proliferación de osteoblastos, también se ha relacionado a OI moderada. También, las variantes en *TRIC-B*, que está relacionado al flujo de calcio y la diferenciación celular se ha asociado a OI. Otros genes, dentro de la fisiopatología son aquellos involucrados en la proteólisis intramembranosa de los osteoblastos (ej. *S1P*, *S2P*, *CREB3L1*).¹

Además, existe evidencia sobre la interrelación entre las fuerzas biomecánicas, factores endocrinos y paracrinos (ostequinas y mioquinas circulantes). Es así, que existe una interacción entre el hueso y el músculo a través de señales mecanotransductoras y unidades de secretoma el cual provoca una disminución de fuerza muscular.¹⁵

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La incidencia de la aparición de osteogénesis imperfecta del tipo severo es variable y se encuentra entre 0,29-1/ 10 000 recién nacidos vivos.^{1,16} Sin embargo, la incidencia de las formas recesivas es variable según el grado de endogamia de cada población y el efecto fundador de estas variantes recesivas, es así que los africanos-americanos tienen una frecuencia de portadores del gen *P3H1* de 1 / 240 individuos.¹⁷ En Canadá, se encontró que las variantes heterocigotas se observa en el 77% en los genes *COL1A1* y *COL1A2*; nueve por ciento en el gen *IFITM5* y el 12% presenta variantes homocigotas o variantes bialélicas.¹

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

1.1.1. Medio Ambiente

No identificados.
Exposición a trauma.

1.1.2. Estilos de vida

No identificados.

1.1.3. Factores hereditarios

- De herencia dominante y recesiva autosómica o ligada al cromosoma X.
- Antecedentes de OI en padres en aquellos casos de herencia dominante autosómico.
- Consanguinidad parental.
- Padres con orígenes de poblaciones pequeñas.

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Signos y síntomas¹⁸

Fracturas. Provocadas con traumas mínimos o en ausencia de ellos.

Talla baja. Talla por debajo de 2 desviaciones estándar según sexo y edad o que la talla diana sea menor a lo establecido por los padres y acompañado de deformidades óseas.

Escleras azules.

Dentinogénesis imperfecta.

Hipoacusia progresiva postpuberal.

Hiperlaxitud articular.

Según el tipo de OI, las características clínicas, así como el tipo de herencia es variable (Anexo N°01).

6.1.2. Interacción cronológica

Las manifestaciones clínicas, así como la aparición de complicaciones extraóseas, son muy variables. Sin embargo, la calidad de vida (QOL) es disminuida por la presencia de fracturas, dolor, escoliosis y la limitada actividad física.¹⁹

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de diagnóstico

- Fracturas con un trauma mínimo o incluso ausente.
- Medición de la densidad ósea mineral mediante absorciometría con rayos X, el cual deberá estar por debajo de parámetros normales según edad y sexo. Se realizará del cuerpo total y de columna vertebral.

Dentro de los *criterios de severidad* de la fragilidad ósea se observa que el tipo I es menor que los tipos IV, V, VI, VII, y estos menor que tipo III, y a su vez menor que tipo II (según la clasificación de Silente et al.).¹⁰

6.2.2. Diagnóstico diferencial²⁰

Osteoporosis pseudoglioma (MIM 259770), síndrome Cole-Carpenter (MIM 112240), síndrome Bruck (MIM 259450, 609220), osteoporosis juvenil idiopática (MIM 259750), hiperfosfasia, prematuridad, hipofosfatasa, artrogriposis múltiple congénita, geroderma osteodisplásico, deficiencia de minerales y vitaminas, mucopolidosis, síndrome Ehlers-Danlos hipermóvil.²¹

6.3. EXÁMENES AUXILARES

6.3.1. De Patología clínica: Cada 12 meses.²²

- Calcio, fósforo, magnesio sérico, creatinina.
- Vitamina D 25-OH, PTH.
- Calcio, fósforo (orina: 24 horas o al azar dependiente de la edad).
- N-telopéptido en orina.
- C-telopéptido sérico.
- Fosfatasa alcalina, osteocalcina.

6.3.2. De Imágenes

- Ecografía renal.
- Radiografías: cráneo, columna, miembros superiores e inferiores.
- Radiografía del foramen magno cada 12 meses.²³

6.3.3. De Exámenes especializados complementarios

- Densitometría ósea: total y lumbar.
- Secuenciación de exoma total y determinación de delecciones/duplicaciones.¹

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas generales y preventivas

Las medidas están destinadas para controlar las complicaciones existentes en la osteogénesis imperfecta, como la evaluación por medicina física y rehabilitación, salud mental, neumología, ortopedia y traumatología.

6.4.2. Terapéutica

6.4.2.1. *Bifosfonatos*

Llamados difosfonatos, fueron sintetizados a mediados del siglo XIX, sin embargo, se reconoce el efecto biológico en 1960s.²⁵ Los primeros estudios clínicos fueron de 1970s.²⁶

Tiene un efecto similar al pirofosfato (inhibidor endógeno de la mineralización).²⁵ La forma de utilización puede ser endovenosa y oral.²⁷ El mecanismo de acción es mediante la inhibición de la resorción osteoclástica del hueso o provocando la apoptosis del osteoclasto.²⁷ Existen más de una docena de moléculas de bifosfonatos que se ha usado en humanos.²⁷

Los cambios estructurales óseos provocados por los bifosfonatos son: i. aumento del grosor de los huesos tubulares; ii. Disminución de la porosidad cortical; iii. Limitación de la resorción ósea endosteal, provocando un aumento en el grosor de la cortical; iv. Reducción de la resorción del material trabecular de las metáfisis y ensanchamiento de los extremos de los huesos largos.²⁷ Por lo que, el efecto de los bifosfonatos de manera cíclica produce una disminución en el número de fracturas, disminución del dolor y una mejora en las habilidades funcionales.²⁸

Los bifosfonatos han sido ampliamente usados por más de 18 años en los niños con osteogénesis imperfecta de fenotipo moderado a severo, los cuales son considerados como el **tratamiento estándar**.^{29,30}

Una revisión de 14 estudios (819 participantes) ha demostrado que el uso de bifosfonatos orales o endovenosos incrementan la densidad mineral ósea y disminuyen el número de fracturas en niños y adultos con osteogénesis imperfecta.³¹

En relación con el uso en neonatos, se tiene un estudio que evaluó seis pacientes con OI severa (presentaban incluso fracturas intraútero), con un promedio de edad de 2,8 meses, que mostraron buena tolerabilidad (excepto por hipocalcemia transitoria en la primera infusión) con disminución de la irritabilidad y mejora en la alimentación en los primeros 2-3

meses. El índice de fracturas fue de 0,07/año. A los 0,4 años en promedio, cinco pacientes no interrumpieron el tratamiento y presentaban función deambulatorio normal, pero con talla baja.³²

Bifosfonatos orales

Los bifosfonatos orales son absorbidos a lo largo del tracto gastrointestinal, pero su absorción es principalmente en intestino delgado y el estómago. Este proceso es paracelular y muy pobre, con valores cercanos al 0,7 % en la mayoría de los compuestos, y ligeramente superior en aquellos compuestos que no contienen nitrógeno, llegando a un 2-4%.³³ La coadministración de cualquier compuesto, que no sea agua, llevará a una disminución de su absorción.³³ Posterior a este evento, la droga es distribuida primariamente en el hueso, sin embargo, se puede distribuir en tejidos como el hígado, riñón y bazo.³³ A nivel óseo la concentración es más alta en los huesos axiales que en los apendiculares; y si sólo se observa la distribución en el hueso, los bifosfonatos se distribuyen en áreas de hueso trabecular; además en áreas donde existe un recambio (*turnover*) aumentado.³³

En un estudio doble ciego de placebo-control en 139 niños y adolescentes durante un periodo de dos años se demostró una disminución del *turnover* óseo, incremento de la densidad ósea de columna vertebral. Las precauciones en el uso de bifosfonatos orales es que deberá ser administrado con abundante agua, y que deberá estar sentado al menos durante 30 minutos, posterior a la ingestión del medicamento.³⁴

Sridharan et al. (2018) en un metaanálisis demostró que el uso de **alendronato** en pacientes con OI aumentaba la densidad ósea.³⁵

El alendronato además, del mejoramiento de la densidad ósea, disminución del número de fracturas, muestra cambios significativos en la calidad de vida.^{36,37}

Existen investigaciones donde observan que el alendronato oral tiene un efecto positivo similar a los bifosfonatos endovenosos.^{38,39}

Bifosfonatos endovenosos

Pamidronato

Es el más usado⁴⁰ y produce una resorción ósea inmediatamente posterior a la primera infusión, junto a una disminución de marcadores óseos.⁴⁰ Además, se ha visto que incrementa el "bienestar" y disminuye el dolor óseo en las primeras dos semanas de haber iniciado la terapia; incremento del grosor cortical en el segundo metatarsiano y en el iliaco.⁴⁰ Existe una disminución de las fracturas en comparación con los controles históricos.⁴⁰⁻⁴² También se ha

demostrado que el uso precoz del pamidronato tiene un efecto positivo en los hitos del desarrollo motor.⁴²

Por otro lado, se ha demostrado que el pamidronato mejora la talla.⁴³ Pacientes tratados durante dos años se observó una mejora en la fuerza muscular.

Zolendronato.

Es un potente bifosfonato, que mejora la densidad y la remodelación ósea.⁴⁴ Con relación al uso de pamidronato no existe diferencias en su efecto sobre la densidad ósea, de tal forma que también disminuye el número de fracturas.^{45,46} Y con relación a su seguridad del uso en niños, es similar al pamidronato.^{22,45,46} Por otro lado, se observado que el ácido zolendrónico produce una restructuración de los cuerpos vertebrales que se observan en compresión.⁴⁷ Durante el uso de bifosfonatos se recomienda seguir el Anexo 2

Otras terapias coadyuvantes

Junto al inicio de la terapia con bifosfonatos, es necesario complementar el inicio de calcio y vitamina D vía oral diariamente, si existe una deficiencia en el aporte, o en el caso que la vitamina D 25-OH se encuentra menor a 30 ng/ml.^{34,48}

6.4.2.2. Hormona de crecimiento.

Se ha demostrado que el uso combinado de bifosfonatos con hormona de crecimiento mejora en mayor proporción la densidad mineral ósea, y la talla, en comparación si se usara el bifosfonato sólo.^{49,50}

6.4.2.3. Inhibidores de RANK.

El denosumab, es un anticuerpo IgG que se une al ligando RANK, y es un potente agente antirresortivo, el cual disminuye los pre-osteoclastos, de tal forma que aumenta la masa ósea.⁵¹ Esta aprobado en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis⁵², observando una mayor poder en la reducción del *turnover* óseo y en el incremento de la densidad ósea rápidamente, en comparación al alendronato.⁵³ Se ha demostrado su seguridad y eficacia del denosumab en pacientes con osteogénesis imperfecta.^{54,55}

6.4.2.4. Criterios de Inclusión

6.4.2.4.1. Bifosfonatos

- a. Pacientes con densidad ósea cuantificada por una prueba de absorciometría menor a 2 desviaciones estándar según edad y sexo del paciente en la región lumbar.
- b. Pacientes con OI moderada o severa.⁵⁶

6.4.2.4.2. Denosumab

- a. Se planteará la posibilidad de inicio con esta medicación en el caso de que los pacientes presenten reacciones adversas a los bifosfonatos.

- c. Pobre respuesta a los bifosfonatos orales o endovenosos en el lapso de un año, con valores de la densidad ósea que no superaron el 10% al control previo.

6.4.2.5. Dosis, vía de administración, frecuencia de administración

Alendronato: 2 formas de aplicación, vía oral:

- Dosis más segura a 1-2 mg/kg/semana.^{30,57,58}
- Peso menor a 40 kg dosis de 5 mg/día; y si el peso es mayor a 40 kg la dosis será 10 mg/día.³⁴

Zolendronato:

- 0,05 mg/kg durante 1-2 horas cada 6 meses.⁴⁴

Pamidronato:

- 0,5 mg/Kg primera dosis; seguido por,
- 1 mg/kg/ciclo (tres días), durante 3-4 horas cada 3-4 meses.^{41,43}

Calcio: 700-1300 mg/ día, vía oral.⁵⁹

Vitamina D: Según las recomendaciones en Anexo N° 04.

Denosumab: 1mg/kg de peso subcutáneo cada 12 semanas.⁵⁴

6.4.2.6. Variables de eficacia

- Aumento de la densidad ósea de columna vertebral total.
- Disminución del número de fracturas.
- Mejora en la talla.
- Disminución de dolores óseos.⁶⁰
- Mejora en la calidad de vida.⁶⁰

6.4.2.7. Criterios de discontinuación

- Pacientes sin respuesta terapéutica por un mínimo de 6-12 meses, evidenciado a través de la densidad mineral ósea en la columna vertebral.
- Pacientes con eventos adversos severos a los bifosfonatos.

6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento

El perfil en general de **seguridad de los bifosfonatos** en niños es bueno (Anexo N° 03). Se ha demostrado que los bifosfonatos²⁷:

- No son **teratógenos**.
- Provocan **irritación gastrointestinal** en mujeres postmenopáusicas.
- Osteonecrosis** mandibular y **fracturas atípicas** subtrocantéricas se observa en mayor frecuencia en pacientes **con cáncer**, siendo extremadamente raro en pacientes que no tienen alguna neoplasia maligna.

Con relación al uso **denosumab** en niños es bien tolerado, observando eventos adversos como dolor en la zona de punción, artralgia, mialgia, cansancio, hipercalcemia, hipercalciuria y urolitiasis.^{55,54}

6.4.4. Signos de alarma

signos/síntomas de reacciones adversas severas y de hipersensibilidad.

6.4.5. Criterios de alta

Al ser una patología compleja y de un manejo interdisciplinario, las evaluaciones deberían establecerse en un centro de referencia nacional, por lo que el alta se planificaría al cumplir los 18 años.

6.4.6. Pronóstico

Dependiendo del tipo de osteogénesis imperfecta, en algunos tipos se puede observar engrosamiento corneal, glaucoma agudo, dentinogénesis imperfecta, otitis media, hipoacusia (2-94% de los pacientes con OI).^{2,64} Por lo que el cribado para detectar la hipoacusia, deberá ser a partir de los 5 años.²

Además, se ha observado que los pacientes con OI, presentan trastorno del sueño (ej. apnea del sueño) y fatiga.⁶⁵ Por otro lado, se conoce que los adultos tienen mayor riesgo de escoliosis y disfunción pulmonar.⁶⁶

6.5. COMPLICACIONES

Folkestad (2018) encuentra que los pacientes con OI tienen una mortalidad con una razón de tasas o *hazard ratio* de 2,9 en comparación con la población en general; teniendo como causas de muerte por enfermedades respiratorias, gastrointestinales y por traumas.⁶⁷ Además, la razón de tasas de la aparición de fracturas es de 10,7; 17,2 y 4,1 en los pacientes con edades de 0-19, 20-54 y mayores de 54 años respectivamente.⁶⁷ El tiempo de sobrevida promedio es de 72,4 comparado a los 84,5 años de la población en general.⁶⁷

Otras complicaciones son la hidrocefalia, invaginación basilar.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Al ser pacientes con patología compleja, desde su etiología, pronóstico y terapéutica será recomendable que la mayoría de ellos sean atendidos en esta Institución, salvo que no contemos con la especialidad que amerita la entidad.

VII. RECOMENDACIONES

Se deberá realizar un seguimiento según el anexo 2, por lo que deberemos tener los siguientes indicadores.

1. Número de pacientes diagnosticados con OI/ Número de pacientes en seguimiento por año.
2. Número de pacientes con OI/Número de pacientes en tratamiento con bifosfonatos.
3. Número de pacientes con tratamiento con bifosfonatos/ Número de pacientes con bifosfonatos en seguimiento.
4. Número de pacientes con otras terapias/Número de pacientes con OI

Por otro lado, es importante tener presente que mientras precoz sea el diagnóstico, el tratamiento oportuno cambiará el pronóstico de la enfermedad.

TÉRMINOS Y DEFINICIONES

OI= Osteogénesis imperfecta.
P3H1= Prolyl 3-hydroxylase 1.
CRTAP= Cartilage-associated protein
SPARC= Secreted protein, acid, cysteine-rich
TENT5A= Terminal nucleotidyltransferase 5A.
COL1A2= Collagen, type I, alpha-2.
COL1A1= Collagen, type I, alpha 1.
BMP1= Bone morphogenetic protein 1.
TMEM38B= Transmembrane protein 38B
IFITM5= Interferon-induced transmembrane protein 5
CREB3L= cAMP response element-binding protein 3-like 1
SERPINH1= Serpin peptidase inhibitor, clade H, member 1
WNT1= Wingless-type MMTV integration site family, member 1.
SP7= Transcription factor Sp7.
PPIB= Peptidyl-prolyl isomerase B
MESD= Mesoderm development LRP chaperone
SERPINF1= Serpin peptidase inhibitor, clade F, member 1.
FKBP10= FK506-binding protein
MBTPS2= Membrane-bound transcription factor protease

EQUIPO COLABORADOR:

Hugo Hernán Abarca Barriga, médico-genetista, CMP39827 y RNE 20063.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la elaboración del presente protocolo.

VIII. ANEXOS.

8.1. Anexo 1

Anexo N°01. Tipos de osteogénesis imperfecta según criterios de severidad, características típicas, genes comprometidos

Tipos	Severidad Clínica de las deformidades óseas	Características típicas	Variantes asociadas frecuentemente	Tipo Hereditario
I	Sin deformaciones (A, B, C, D)	Talla normal o estatura corta moderada, escleras azules, no dentinogénesis imperfecta		
II	Perinatal letal	Múltiples fracturas en costillas y huesos largos al nacimiento, deformidades pronunciadas, huesos largos anchos, densidad disminuida de los huesos del cráneo, escleras oscuras	Codón prematuro de parada en COL1A	DA
II	Perinatal letal	Múltiples fracturas en costillas y huesos largos al nacimiento, deformidades pronunciadas, huesos largos anchos, densidad disminuida de los huesos del cráneo, escleras oscuras	Sustitución de la glicina en COL1A1 o COL1A2	DA
III	Severa	Múltiples fracturas en costillas y huesos largos al nacimiento, deformidades pronunciadas, huesos largos anchos, densidad disminuida de los huesos del cráneo, escleras oscuras	CRTAP	RA
IV	Severa	Estatura muy corta, cara triangular, escoliosis severa, escleras grises, dentinogénesis imperfecta	Sustitución de la glicina en COL1A1 o COL1A2	DA
V	Moderada	Estatura corta moderada, escoliosis mínima a moderada, escleras grises o blancas, dentinogénesis imperfecta	Sustitución de la glicina en COL1A1 o COL1A2	DA
V	Moderada	Mínima o moderada estatura corta, dislocación de la cabeza radial, mineralización de la membrana interósea, callo hiperplásico, esclera blanca, no dentinogénesis imperfecta	IFITM5	DA
VI	Moderada a severa	Talla corta moderada, escoliosis, acumulación de osteoides en tejido óseo, patrón en forma de pescado en la lamelación del hueso, esclera blanca, no dentinogénesis imperfecta	SERPINF1	RA
VII	Moderada	Talla corta mínima, hueso y fémur corto, coxa vara, esclera blanca, no dentinogénesis imperfecta	Expresión hipomórfica del CRTAP	RA
VIII	Severa Letal	Talla corta desproporcionada severa, miembros cortos, cara redonda, suturas amplias, escleras claras, no dentinogénesis imperfecta, retraso del desarrollo psicomotor, escoliosis, deformidad progresiva	P3H1	RA
IX	Moderada a severa	Múltiples fracturas al nacimiento, deformidades pronunciadas, huesos largos anchos, densidad disminuida de los huesos del cráneo, escleras oscuras, estatura muy corta, cara triangular, escoliosis severa	PIIB	RA
X	Moderada a severa	Estatura corta, peso <2.5 DE, macrocefalia relativa, fontanela anterior amplia, frente amplia y prominente, facies triangular, dentinogénesis imperfecta, enfermedad pulmonar crónica, estenosis pilórica, hernia inguinal bilateral, nefrolitiasis, osteopenia, hipotonía, voz aguda, miembros cortos, genu valgum, hiperaxilud.	SERPINH1	RA
XI	Moderada a severa	Talla corta en la niñez, braquicefalia, facies triangular, dentinogénesis imperfecta, huesos wormianos, coxa vara, hiperosteocondrosis, protrusión del acétabulo, inicio de fracturas a los 4-18 meses de edad (Síndrome Bruck, Síndrome Kuskokwim)	FKBP10	RA
XII	Moderada a severa	Estatura corta, frente prominente, asimetría facial, hipoplasia medifacial, escleras normales, puente nasal deprimido, microstomía, micrognatia, no dentinogénesis imperfecta, pectus carinatum, retraso psicomotor, hiperaxilud de articulaciones.	SP7	RA
XIII	Moderada a severa	Frente amplia, facies triangular, fracturas palpebrales amplias, pestañas largas, no dentinogénesis imperfecta, pectus carinatum, movimiento limitado de rodillas, tibia y fíbula serpentiginosa, aracnodactilia, hipotonía, debilidad muscular.	BMP1	RA
XIV	Moderada a severa	Inicio de fracturas desde la etapa prenatal hasta los 6 años de edad. Escleras blancas, dientes anormales, hipocacusia.	TMEK8B	RA
XV	Moderada a severa	Estatura corta, escleras azules, costillas delgadas, retraso psicomotor, malformación cerebral con hipoplasia cerebral unilateral, ausencia del vermis, hipoplasias pontinas, quiasma óptico, hipotalamio, esquizocefalia.	WNT1	RA
XVI	Moderada a severa	RCU, formación de callos, escleras azules, costillas en forma de rosario, fontanales amplias, hipocacusia	Síndrome de delección 11p11.2 (CREB3L1, DGKZ)	RA
XVII	Moderada a severa	Estatura corta variable, normoscúlia, escleras azules, dientes normales, piel suave, hipotonía, debilidad muscular, masa muscular, disminuido, retraso del lenguaje y motor.	SPARC	RA
XVIII	Moderada a severa	Arqueamiento congénito de los huesos largos, huesos wormianos, escleras azules, colapso vertebral, múltiples fracturas el primer año de vida	TENT5A	RA

XIX	Moderada a severa	Fracturas prenatales; osteopenia generalizada; talla baja severa; escoliosis y deformidad de tórax; Arqueamiento marcado de la tibia	MBTFS2	RLX
XX	Leve a moderada	Deformidad progresiva ósea; osteopenia; retraso en el desarrollo psicomotor; escaleras azules; Fala respiratoria.	MESD	RA

MLM= Mendelian Inheritance in Man; RA= recesivo autosómico; DA=dominante autosómico; RLX= Recessivo ligado al cromosoma X; RCUJ= Retraso del crecimiento intrauterino.

Fuente: Elaboración propia

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

DRA. MILANA TRUBNYKOVA
Unidad de Investigación, Docencia y Atención en Biotecnología
Calle 2447 RNE. 034313

Anexo 2. Recomendaciones adicionales en el uso de bifosfonatos en pacientes pediátricos.

Pruebas o tratamientos recomendados	Especificaciones
Monitoreo de parámetros de laboratorio	
Preinfusión (7 días antes de la infusión)	Calcio, creatinina, magnesio, fósforo, PTH, 25 (OH)D, NTx
Postinfusión (48-72 horas después de la infusión)	Calcio, fósforo, NTx
Adjuvantes y recomendaciones para mitigar los efectos relacionados a bifosfonatos parenterales.	
Primera infusión	Calcio (elemental), 50 mg/kg/día hasta máximo 1500 mg, dividido en tres dosis Calcitriol, 0,05 µg/kg hasta máximo 1 µg, dividido en dos dosis.
En el caso que de insuficiencia de vitamina D	Colecalciferol, en el caso de 25(OH) D es <30 ng/ml
Signos/síntomas de reacciones adversas	Acetaminofen 10-15 mg/kg cada 4-6 horas. Ibuprofeno, 5-10 mg/kg cada 6-8 horas.
Subsecuentes infusiones	Considerar individualmente, según las recomendaciones sugeridas previamente

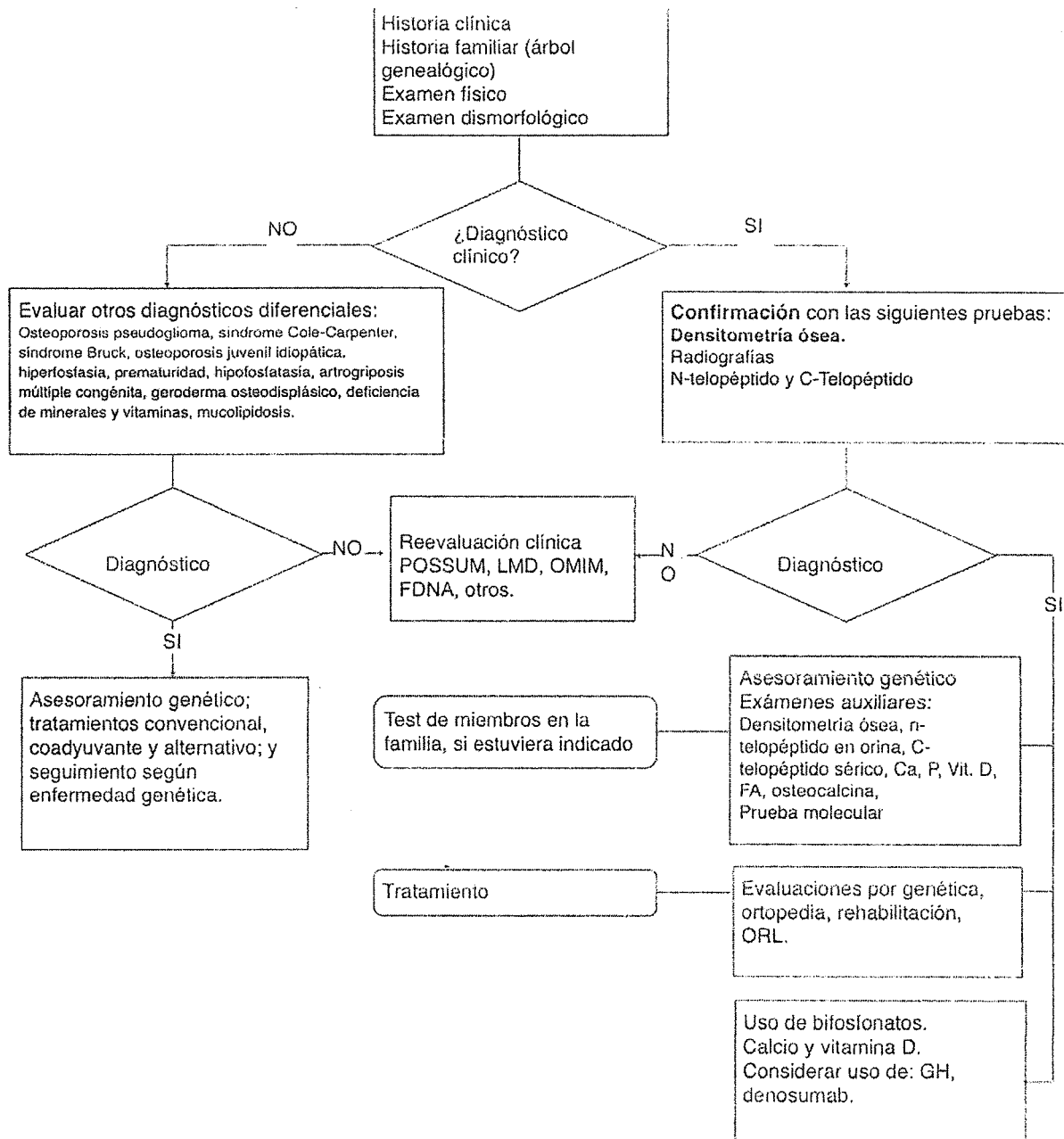
Fuente: Extraído y traducido de George et al. 2015.

8.3. Anexo 3.

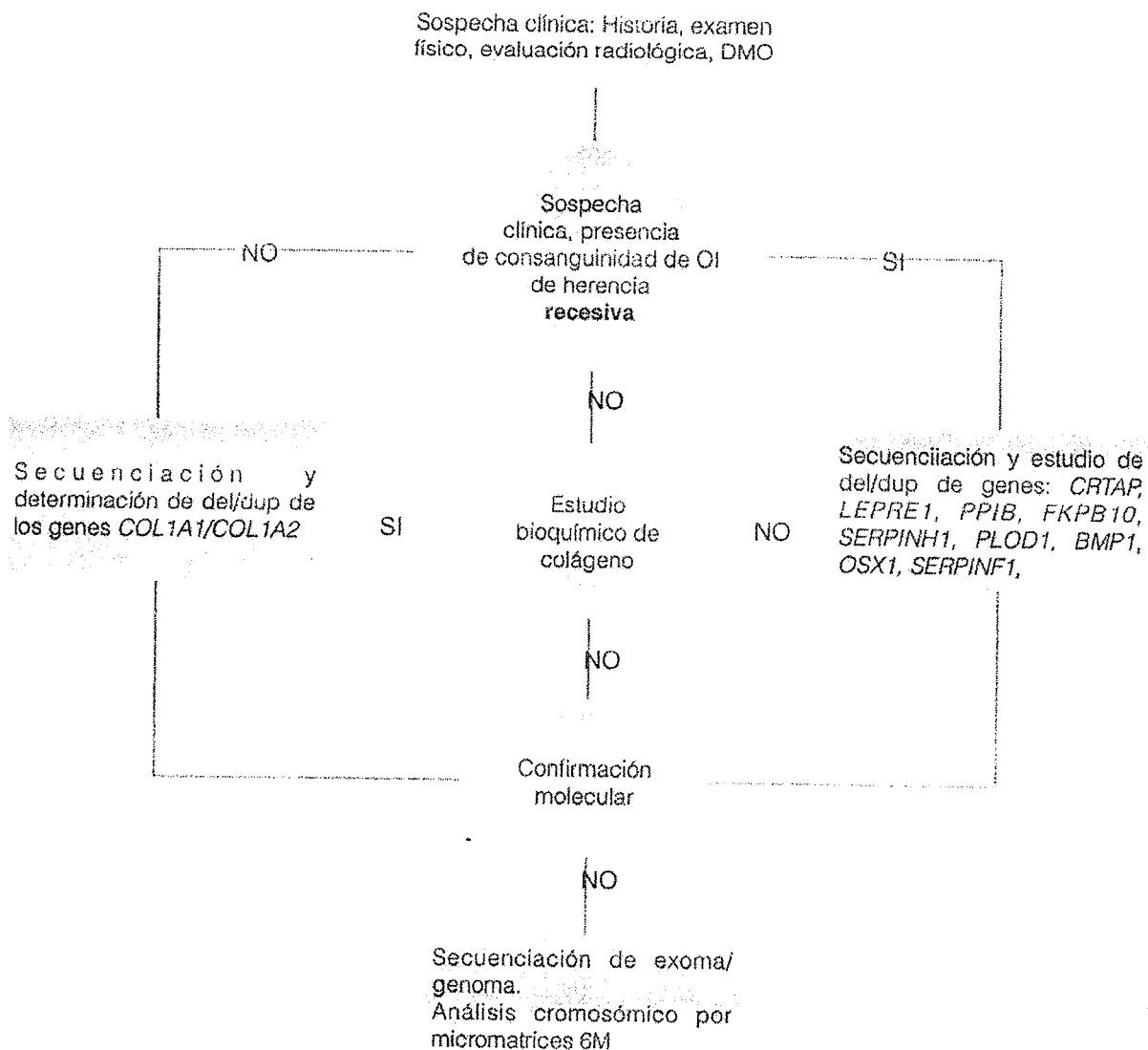
Anexo N°03. Eventos adversos por el uso de bifosfonatos ^{30,62,63}						
	Cambios bioquímicos	Sangre	Generales y lugares de administración	Sistema nervioso	Músculo-esquelético	Gastrointestinal
Muy frecuente	Hipocalcemia Hipofosfatemia	-	Fiebre y síntomas similares a resfriado	-	-	-
Frecuente	Hipocalcemia Hipomagnesemia	Anemia Trombocitopenia Linfocitopenia	Local: dolor, flebitis, enrojecimiento, edema, induración		Dolor óseo transitorio, mialgias, dolor generalizado	Náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, dolor abdominal
Poco frecuente	Pruebas funcionales hepáticas anormales Urea aumentada	-	-	Agitación, convulsiones, mareo, letargia	-	Dispepsia.

Fuente: Extraído de Eghbali-Fatourehchi (2014); George et al. (2015) y Ward et al. (2020).

Anexo N°14 Recomendaciones de la dosis diaria de Vitamina B en pacientes con CI	
Recomendación según peso	
20 kg	400-600 UI por día
40 kg	800-1 200 I/U por día
50 kg	1 000-1 500 I/U por día
>70 kg	1 500-2 500 I/U por día



8.6. Anexo 6. Flujograma del diagnóstico molecular de los pacientes con OI.



I. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe AD, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primer*. 2017 Aug 18;3:17052.
2. Carré F, Achard S, Rouillon I, Parodi M, Loundon N. Hearing impairment and osteogenesis imperfecta: Literature review. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2019 Oct;136(5):379–83.
3. Wang H, Zhao X, Ren X, Xiao J, Zhang X. [Analysis of gross deletions of COL1A1/2 genes in Chinese families affected with osteogenesis imperfecta]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi Zhonghua Yixue Yichuanxue Zazhi Chin J Med Genet*. 2016 Aug;33(4):431–4.
4. Korvala J, Jüppner H, Mäkitie O, Sochett E, Schnabel D, Mora S, et al. Mutations in LRP5 cause primary osteoporosis without features of OI by reducing Wnt signaling activity. *BMC Med Genet*. 2012 Apr 10;13:26.
5. Mardis ER. Next-Generation Sequencing Platforms. *Annu Rev Anal Chem*. 2013 Jun 12;6(1):287–303.
6. Zou H, Wu L-X, Tan L, Shang F-F, Zhou H-H. Significance of Single-Nucleotide Variants in Long Intergenic Non-protein Coding RNAs. *Front Cell Dev Biol [Internet]*. 2020 [cited 2020 Oct 14];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2020.00347/full#B41>
7. Kranioti EF, Bonicelli A, García-Donas JG. <p>Bone-mineral density: clinical significance, methods of quantification and forensic applications</p> [Internet]. Vol. 9, Research and Reports in Forensic Medical Science. Dove Press; 2019 [cited 2020 Oct 15]. p. 9–21. Available from: <https://www.dovepress.com/bone-mineral-density-clinical-significance-methods-of-quantification-a-peer-reviewed-fulltext-article-RRFMS>
8. van Leeuwen J, Koes BW, Paulis WD, van Middelkoop M. Differences in bone mineral density between normal-weight children and children with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2017;18(5):526–46.
9. OMIM Phenotypic Series - PS166200 [Internet]. [cited 2020 Oct 7]. Available from: <https://omim.org/phenotypicSeries/PS166200>
10. Klein, Eva, Gallardo, Bertha, Chávez, Miguel, Abarca-Barriga, Hugo. Atlas de dismorfología pediátrica. 1º Edición. Fondo Editorial del INSN; 2012.
11. Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Semler O. Osteogenesis imperfecta: pathophysiology and treatment. *Wien Med Wochenschr* 1946. 2015 Jul;165(13–14):278–84.
12. Marini JC, Blissett AR. New Genes in Bone Development: What's New in Osteogenesis Imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug;98(8):3095–103.
13. Semler O, Garbes L, Keupp K, Swan D, Zimmermann K, Becker J, et al. A Mutation in the 5'-UTR of IFITM5 Creates an In-Frame Start Codon and Causes Autosomal-Dominant Osteogenesis Imperfecta Type V with Hyperplastic Callus. *Am J Hum Genet*. 2012 Aug 10;91(2):349–57.
14. Rauch F, Husseini A, Roughley P, Glorieux FH, Moffatt P. Lack of circulating pigment epithelium-derived factor is a marker of osteogenesis imperfecta type VI. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;97(8):E1550–1556.
15. Phillips CL, Jeong Y. Osteogenesis Imperfecta: Muscle-Bone Interactions when Bi-directionally Compromised. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16(4):478–89.
16. Gimeno-Martos S, Pérez-Riera C, Guardiola-Villaróig S, Cervero-Carbonell C. [Epidemiology of Imperfect Osteogenesis: a Rare Disease in the Valencia Region.]. *Rev Esp Salud Publica*. 2017 Nov 28;91.
17. Cabral WA, Barnes AM, Adeyemo A, Cushing K, Chitayat D, Porter FD, et al. A founder mutation in LEPRE1 carried by 1.5% of West Africans and 0.4% of African Americans causes lethal recessive osteogenesis imperfecta. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2012 May;14(5):543–51.
18. Steiner RD, Basel D. COL1A1/2 Osteogenesis Imperfecta. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2020 Oct 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1295/>
19. Dahan-Oliel N, Oliel S, Tsimicalis A, Montpéit K, Rauch F, Dogba MJ. Quality of life in osteogenesis imperfecta: A mixed-methods systematic review. *Am J Med Genet A*. 2016 Jan;170A(1):62–76.
20. Darras BT, Urión DK, Ghosh PS. Dystrophinopathies. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2020 Aug 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1119/>
21. Colombi M, Dordoni C, Chiarelli N, Ritelli M. Differential diagnosis and diagnostic flow chart of joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type compared to other heritable connective tissue disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015 Mar;169C(1):6–22.
22. Pavón de Paz I, Rosado Sierra JA, Pérez Blanco C, Modroño Móstoles N, Guijarro de Armas G, Navea Aguilera C. Acute and long-term effects of zoledronate in adult patients with osteogenesis imperfecta. An observational Spanish study with five years of follow-up. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019 Feb;66(2):108–16.
23. Marr C, Seasman A, Bishop N. Managing the patient with osteogenesis imperfecta: a multidisciplinary

- Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):19–29.
25. Ibieta-Zarco B, Mohar-Betancourt A, Lara-Medina F, Rueda-Alanis A, Reynoso-Noverón N. Los bisfosfonatos a través de la historia. *J Cancerol*. 2018;5:49–57.
 26. Fleish H. *Bisphosphonates in Bone Disease* - [Internet]. 4th Edition. Academic Press; 2000 [cited 2020 Oct 14]. 212 p. Available from: <https://www.elsevier.com/books/bisphosphonates-in-bone-disease/fleisch/978-0-12-260371-6>
 27. Bishop NJ, Russell G. Chapter 53 - Bisphosphonates. In: Shapiro JR, Byers PH, Glorieux FH, Sponseller PD, editors. *Osteogenesis Imperfecta* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2014 [cited 2020 Oct 14]. p. 495–500. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123971654000538>
 28. Garganta MD, Jaser SS, Lazow MA, Schoenecker JG, Cobry E, Hays SR, et al. Cyclic bisphosphonate therapy reduces pain and improves physical functioning in children with osteogenesis imperfecta. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Sep 24;19(1):344.
 29. Rossi V, Lee B, Marom R. Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(6):708–15.
 30. Eghbali-Fatourehchi G. Bisphosphonate therapy in pediatric patients. *J Diabetes Metab Disord* [Internet]. 2014 Dec 17 [cited 2020 Oct 14];13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4279811/>
 31. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 19;10:CD005088.
 32. Lin C-H, Chien Y-H, Peng S-F, Tsai W-Y, Tung Y-C, Lee C-T, et al. Cyclic pamidronate infusion for neonatal-onset osteogenesis imperfecta. *Pediatr Neonatol*. 2014 Aug;55(4):306–11.
 33. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone*. 2011 Jul;49(1):42–9.
 34. Ward LM, Rauch F, Whyte MP, D'Astous J, Gates PE, Grogan D, et al. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):355–64.
 35. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Interventions for Improving Bone Mineral Density and Reducing Fracture Risk in Osteogenesis Imperfecta: A Mixed Treatment Comparison Network Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Curr Clin Pharmacol*. 2018;13(3):190–8.
 36. Seikaly MG, Kopanati S, Salhab N, Waber P, Patterson D, Browne R, et al. Impact of alendronate on quality of life in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 2005 Dec;25(6):786–91.
 37. Wei S, Cai Q, Qiu W, Zhao L, Ye J, Wang X, et al. [Clinical study of oral alendronate in the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2012 Jan 31;92(4):246–9.
 38. Lv F, Liu Y, Xu X, Song Y, Li L, Jiang Y, et al. ZOLEDRONIC ACID VERSUS ALENDRONATE IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH OSTEOPENIA: A 2-YEAR CLINICAL STUDY. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2018 Feb;24(2):179–88.
 39. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2006 Jan;21(1):132–40.
 40. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*. 1998 Oct 1;339(14):947–52.
 41. Salehpour S, Tavakkoli S. Cyclic pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2010 Feb;23(1–2):73–80.
 42. Aicausin MB, Briody J, Pacey V, Ault J, McQuade M, Bridge C, et al. Intravenous pamidronate treatment in children with moderate-to-severe osteogenesis imperfecta started under three years of age. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(6):333–40.
 43. Marginean O, Tamasanu RC, Mang N, Mozos I, Brad GF. Therapy with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Aug 28;11:2507–15.
 44. Sánchez-Sánchez LM, Cabrera-Pedroza AU, Palacios-Saucedo G, de la Fuente-Cortez B. [Zoledronic acid (zoledronate) in children with osteogenesis imperfecta]. *Gac Med Mex*. 2015 Apr;151(2):164–8.
 45. Brown JJ, Zacharin MR. Safety and efficacy of intravenous zoledronic acid in paediatric osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2009 Jan;22(1):55–63.
 46. Barros ER, Saraiva GL, de Oliveira TP, Lazaretti-Castro M. Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2012;25(5–6):485–91.
 47. Li L-J, Zheng W-B, Zhao D-C, Yu W, Wang O, Jiang Y, et al. Effects of zoledronic acid on vertebral shape of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2019;127:164–71.
 48. Thomas IH, DiMeglio LA. Advances in the Classification and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Curr Osteoporosis Rep*. 2016 Feb;14(1):1–9.
 49. Antoniazzi F, Monti E, Venturi G, Franceschi R, Doro F, Gatti D, et al. GH in combination with bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta. *Eur J Endocrinol*. 2010 Sep;163(3):479–87.

- de Herder WW, Dungan K, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): Endotext; 2000. [cited 2020 Oct 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279109/>
51. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature*. 1999 Jan 28;397(6717):315–23.
 52. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):821–31.
 53. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2009 Jan;24(1):153–61.
 54. Hoyer-Kuhn H, Rehberg M, Netzer C, Schoenau E, Semler O. Individualized treatment with denosumab in children with osteogenesis imperfecta - follow up of a trial cohort. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 18;14(1):219.
 55. Trejo P, Rauch F, Ward L. Hypercalcemia and hypercalciuria during denosumab treatment in children with osteogenesis imperfecta type VI. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2018 01;18(1):76–80.
 56. Robinson M-E, Trejo P, Palomo T, Glorieux FH, Rauch F. Osteogenesis Imperfecta: Skeletal Outcomes After Bisphosphonate Discontinuation at Final Height. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2019;34(12):2198–204.
 57. Rudge S, Hailwood S, Horne A, Lucas J, Wu F, Cundy T. Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoid treatment. *Rheumatol Oxf Engl*. 2005 Jun;44(6):813–8.
 58. Khubch AD& RP, ani. Bisphosphonates in pediatric rheumatology: A review. *Int J Clin Rheumatol*. 2018 Jun 20;0(0):179.
 59. Sam JE, Dharmalingam M. Osteogenesis Imperfecta. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(6):903–8.
 60. Tsimicalis A, Boitor M, Ferland CE, Rauch F, Le May S, Carrier JI, et al. Pain and quality of life of children and adolescents with osteogenesis imperfecta over a bisphosphonate treatment cycle. *Eur J Pediatr*. 2018 Jun;177(6):891–902.
 61. WHO | Are drugs for rare diseases “essential”? [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 2020 Jun 29]. Available from: <https://www.who.int/bulletin/volumes/84/9/06-034447/en/>
 62. George S, Weber DR, Kaplan P, Hummel K, Monk HM, Levine MA. Short-Term Safety of Zoledronic Acid in Young Patients With Bone Disorders: An Extensive Institutional Experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):4163.
 63. Ward L, Tricco A, Phuong P-N, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2007 [cited 2020 Oct 19];(4). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005324.pub2/full>
 64. Hald JD, Folkestad L, Swan CZ, Wanscher J, Schmidt M, Gjørup H, et al. Osteogenesis imperfecta and the teeth, eyes, and ears-a study of non-skeletal phenotypes in adults. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2018 Dec;29(12):2781–9.
 65. Arponen H, Waltimo-Sirén J, Valtia H, Mäkitie O. Fatigue and disturbances of sleep in patients with osteogenesis imperfecta - a cross-sectional questionnaire study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 08;19(1):3.
 66. Wekre LL, Kjensli A, Aasand K, Falch JA, Eriksen EF. Spinal deformities and lung function in adults with osteogenesis imperfecta. *Clin Respir J*. 2014 Oct;8(4):437–43.
 67. Folkestad L. Mortality and morbidity in patients with osteogenesis imperfecta in Denmark. *Dan Med J*. 2018 Apr;65(4).

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

.....
DRA. MILANA TRUBNYKOVA
Jefe(a) de: No. de Investigación, Decencia y Atención en Biotecnología y Ciencias
CMP. : 2447 RNE. 034: 3