



## GAP 2016

# Manejo de la Osteogénesis Imperfecta

*Fecha de última revisión: Junio de 2016*

### AUTORES:

Dra. Virginia FANO (Jefe de Servicio Crecimiento y Desarrollo - HG)

Dra. Mercedes RODRIGUEZ CELÍN (Servicio Crecimiento y Desarrollo - HG)

Grupo Interdisciplinario de Atención y Estudio de Pacientes con Displasias Esqueléticas

### COAUTORES:

Crecimiento y Desarrollo: Dras. Mariana del PINO, Silvia CAÍNO, Rosario RAMOS MEJÍA,  
Alejandra ARENAS, Paula ADAMO

Cuidados paliativos: Dr. Hernán GARCÍA

Enfermería: Lic. Teresa GORO, Trifonia OLIVA

Genética: Dra. M. Gabriela OBREGÓN

Kinesiología: Klgos. Susana BUCETA, Osmar MADERNA, Marcia LUCARDI, Horacio  
SAGRAY, Fernando FORD, Juan Pablo FORD, Paulina RABASA

Ortopedia: Dres. Claudio PRIMOMO, Horacio MISCIONE

Servicio Patología Espinal: Dres. Ernesto BERSUSKY, Mariano NOEL

Adolescencia: Dr. Roberto MATTO

Ginecología: Dras. Paula CALIFANO, Cecilia ZUNANA

Nefrología: Dra. Marta ADRAGNA

### REVISOR:

Dra. Fernanda LEDESMA (Coordinación de Bioética)



## HOSPITAL DE PEDIATRÍA "JUAN P. GARRAHAN"

**Dirección Médica Ejecutiva:** Dra. Josefa Rodríguez

**Coordinación de Evaluación de Tecnología Sanitaria:** Dra. Graciela Demirdjian

### Guías de Atención Pediátrica (GAP)

#### Coordinación General:

Dra. Graciela Demirdjian

#### Comité Editorial:

##### Comité de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS)

Dr. Hernán Rowensztein (Coordinación de Formación de Recursos Humanos)

Dra. Silvina Ruvinsky (Servicio de Epidemiología y Control de Infección)

Farm. Marcela Rousseau (Área de Farmacia)

Farm. María Gabriela Fernández (Área de Farmacia)

Dra. M. Teresa Mazzucchelli (Área de Neonatología)

Dra. Patricia Bellani (Área de Neonatología)

Dr. Carlos Cambaceres (Área de Terapia Intensiva Pediátrica)

Dr. Martín Rubio (Servicio de Cirugía)

Dr. Sergio Sierre (Área de Imágenes)

Bioq. Estela Carchio (Área de Laboratorio)

Ing. Eduardo Sardá (Depto. de Tecnología Médica)



## PROLOGO

*Ejercer la Pediatría de manera racional y efectiva no es una tarea fácil. Los pacientes graves que sobreviven y se cronifican plantean nuevos desafíos; cada vez hay más información de variable confiabilidad y menos tiempo disponible para actualizarse; muchas intervenciones diagnósticas y terapéuticas son riesgosas o costosas, y los recursos sanitarios son siempre limitados.*

*Las **GUÍAS DE ATENCIÓN PEDIÁTRICA (GAP) del Hospital de Pediatría “Juan P. Garrahan”** fueron pensadas como una herramienta facilitadora para la asistencia de pacientes complejos (**Guías de Manejo**) o el uso apropiado de tecnologías sanitarias diagnósticas o terapéuticas (**Guías de Utilización**), integrando en una serie de recomendaciones prácticas la revisión de la mejor evidencia científica disponible y la amplia experiencia acumulada por los expertos locales en las distintas áreas pediátricas del hospital.*

*Sus principales **objetivos** están dirigidos a reducir la variabilidad en la atención de pacientes pediátricos complejos, facilitar el proceso de referencia y contra-referencia con otros centros, promover la formación continua de los profesionales pediátricos en una atención más eficiente y costo-efectiva, fomentar un uso más racional de los recursos, y optimizar la calidad de vida de nuestros pacientes y sus familias.*

*Para poder cumplir con estos propósitos, nuestros **expertos multidisciplinarios**, con la asistencia técnica del **Comité** y la **Coordinación de Evaluación de Tecnología Sanitaria** del hospital, desarrollan para la elaboración de las guías una metodología estandarizada, que incluye la búsqueda exhaustiva de literatura científica, la selección en base al análisis crítico de la mejor evidencia disponible, y la formulación por consenso interdisciplinario de recomendaciones flexibles y adaptables al contexto local de cada usuario potencial de las guías.*

*Este proceso de cambio incorpora el **Sistema GRADE** para la **clasificación de los niveles de evidencia y grados de recomendación**. La aplicación de estos criterios (ya ampliamente aceptados por la comunidad científica internacional) requiere de la valoración crítica de aspectos metodológicos de la información proveniente de la investigación, así como la consideración de la seguridad y costo-efectividad de las tecnologías recomendadas, pero simplifica la tarea para el usuario de las guías, ya que se traduce en **recomendaciones fuertes** (hágalo) o **débiles** (puede o no hacerlo, según otros criterios como preferencias, accesibilidad, riesgos o costos).*

*Cada guía se inicia con un **Resumen de las recomendaciones** y la última **fecha de actualización** (las guías son actualizadas periódicamente por los autores en la web). Se explicitan los **alcances de la guía** (tipo de paciente o problema al que se aplica, y espectro de profesionales a quienes está destinada). Se enuncian también las **preguntas clínicas** que responde la guía (aspectos epidemiológicos, intervenciones diagnósticas o terapéuticas que considera, resultados de salud esperados).*

*Hemos incorporado a las guías algunos elementos de apoyo. El **Glosario** contiene las definiciones operativas de los principales términos utilizados en las respectivas guías, y los **términos MeSH (“Medical Subject Headings”)** que utiliza **MEDLINE** para indexar información, útiles a la hora de realizar una búsqueda bibliográfica para seleccionar las palabras claves apropiadas y asegurar su correcta escritura en idioma inglés (el término contiene un enlace directo al sitio de **PUBMED**). En algunos temas se incluyen **algoritmos de decisión** para la consulta rápida, **tablas de manejo** para ordenar y sistematizar planes de estudio y seguimiento, **tablas de evidencia** donde se resaltan los estudios de mayor impacto sobre las recomendaciones, y **enlaces (“links”)** a algunos artículos referenciados disponibles o sitios web de interés.*

*Esperamos que estas nuevas estrategias sean de utilidad para los usuarios de estas guías dentro y fuera del ámbito hospitalario. Sabemos que no son perfectas sino perfectibles... pero el camino sólo se hace al andar.*

**Dra. Graciela Demirdjian**

**Coordinación de Evaluación de Tecnología Sanitaria**

**Hospital de Pediatría “Juan P. Garrahan”**



## SISTEMA GRADE

Los sistemas iniciales de clasificación de **niveles de evidencia y grados de recomendación** eran tan heterogéneos y complicados que comprenderlos como lector o aplicarlos como usuario era difícil. El **GRADE WORKING GROUP** (formado por líderes de la **Medicina Basada en la Evidencia**), tomando en consideración estas dificultades, ha promovido el consenso internacional sobre la unificación de criterios en el **Sistema GRADE** para la valoración de grados de evidencia y recomendación en las guías de práctica.

### ¿QUÉ ES EL SISTEMA GRADE?

El **GRADE** es un sistema de valoración de la **calidad de la evidencia científica** que permite simplificar la **clasificación de las recomendaciones en fuertes o débiles** (ver TABLA).

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	RECOMENDACIONES E IMPLICANCIAS
<b>ALTA</b> Ensayos clínicos aleatorizados sin fallas de diseño o evidencia muy fuerte de estudios observacionales.	<b>FUERTES</b> Beneficios superan riesgos y costos (o viceversa). Aplicables a la mayoría de los pacientes sin reservas.
<b>MEDIA</b> Ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes o evidencia consistente de estudios observacionales.	<b>DEBILES</b> Beneficios en estrecho equilibrio con riesgos y costos, o bien inciertos.
<b>BAJA</b> Estudios observacionales (cohorte, caso-control, serie temporal, antes-después, o serie de casos).	Cualquier alternativa puede ser igualmente razonable. Decisión en cada caso individual según otros criterios (acceso, disponibilidad, preferencias, riesgos o costos).

### ¿CUÁLES SON LAS VENTAJAS DEL SISTEMA GRADE?

Valorar adecuadamente la evidencia científica requiere considerar múltiples aspectos metodológicos que exceden la simple clasificación en base al **diseño del estudio**. Si bien los **ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA)** o las **revisiones sistemáticas (RS)** basadas en ellos se consideran el máximo nivel de evidencia científica, estos estudios pueden tener limitaciones para su aplicabilidad o fallas metodológicas que generen sesgos o desviaciones al estimar los resultados. Otros diseños alternativos como los **estudios observacionales (cohorte o caso-control)** pueden a su vez generar evidencia muy sólida o consistente cuando abarcan un gran número de pacientes similares a los de la práctica en la vida real. La consideración de estos y otros factores que sustentan las recomendaciones es una tarea que requiere equipos interdisciplinarios que sumen al entrenamiento metodológico y estadístico la experiencia clínica necesaria para el análisis crítico de la literatura específica. Todo este trabajo previo facilita luego la tarea para el lector de una guía, ya que se traduce en **2 grandes categorías de recomendaciones**:

- **Recomendaciones fuertes:** Surgen de **evidencia de alta calidad metodológica** (generalmente ensayos aleatorizados o revisiones sistemáticas) que garantizan que los beneficios superan a los riesgos y costos en la mayoría de los pacientes. Indican que existe suficiente evidencia para aconsejar (o desaconsejar) el uso de la intervención diagnóstica o terapéutica en cuestión.
- **Recomendaciones débiles:** Proviene de **evidencia de regular o baja calidad metodológica** (generalmente estudios observacionales o series de casos) que no proveen suficiente prueba de eficacia, sugiriendo utilizar otros criterios para tomar la decisión (como considerar la disponibilidad, los costos, los riesgos o preferencias de los pacientes).

#### EN RESUMEN:

Una **RECOMENDACION FUERTE** equivale a un "hágalo siempre" o bien "no lo haga nunca"  
Una **RECOMENDACIÓN DÉBIL** implica un "puede hacerlo, pero considere otros factores"

Confiamos en que nuestra tarea redunde en una aplicación más racional y flexible de las recomendaciones enunciadas en estas guías, para el beneficio de nuestros pacientes y un mejor uso de los recursos de nuestro sistema de salud.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D et al: Grading Strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines. Chest 2006; 129: 174-181.
- 2 Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P: Clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones. GRADE Working Group. Atención Primaria 2006; 37(1): 1-11.





ÍNDICE	PÁGINA
RESUMEN: SÍNTESIS DE LAS RECOMENDACIONES	6
TABLA 1: <i>CHECK-LIST</i> DE LOS CUIDADOS RECOMENDADOS EN NIÑOS CON OI	14
GLOSARIO Y TÉRMINOS MESH	15
ALCANCES Y METODOLOGÍA	16
INTRODUCCIÓN	17
DIAGNÓSTICO	18
EVALUACIÓN CLÍNICA, RADIOLÓGICA Y DENSITOMETRÍA	18
CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	20
ASESORAMIENTO GENÉTICO	23
TRATAMIENTO	24
MANEJO GENERAL	24
CRECIMIENTO EN NIÑOS CON OI	25
MANEJO DEL DOLOR	26
TERAPIA FÍSICA Y REHABILITACIÓN	32
CUIDADOS ORTOPÉDICOS	35
USO DE BIFOSFONATOS	37
CUIDADOS DENTALES	39
HIPOACUSIA	40
CUIDADOS RESPIRATORIOS	41
CUIDADOS CARDIOVASCULARES	41
CUIDADOS NEUROLÓGICOS	41
CUIDADOS GINECOLÓGICOS	43
OTROS CUIDADOS	45
CUIDADOS PERIOPERATORIOS	45
ESCUELA Y OI	46
ADOLESCENCIA Y OI	46
CALIDAD DE VIDA Y OI	49
ANEXOS	50
ANEXO 1: RECOMENDACIONES DE MANIPULACIÓN DE PACIENTES CON OI POR EQUIPO DE SALUD	50
ANEXO 2: TRATAMIENTO DE LA OI CON PAMIDRONATO (PAM)	51
BIBLIOGRAFÍA	52



## RESUMEN

### SÍNTESIS DE LAS RECOMENDACIONES (ver CHECK-LIST TABLA 1)

(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, GRADO DE RECOMENDACIÓN DÉBIL según SISTEMA GRADE en todos los casos, a menos que se especifique lo contrario)

#### A. DIAGNÓSTICO

- Realizar el **diagnóstico y categorización de severidad** sobre bases **clínica y radiológica**, considerando los **antecedentes y características clínico-radiológicas** más relevantes para OI.
- Descartar causas metabólicas de fragilidad ósea mediante **estudios de laboratorio**. El diagnóstico de OI es **clínico** y no se excluye por **resultados negativos de pruebas moleculares o bioquímicas**.
- Efectuar **densitometría** para ayudar al diagnóstico para **seguimiento y control de tratamiento**.
- Establecer **diagnóstico diferencial** según **síntomas y edad de presentación** con otras entidades y con la **injuria no accidental (INA) o maltrato**.
- Ante la sospecha clínica referir al **genetista** para **asesoramiento genético**.

#### B. TERAPÉUTICA Y CUIDADOS MULTIDISCIPLINARIOS

##### 1. RECOMENDACIONES GENERALES

- Proveer **tratamiento médico personalizado** y por un **equipo multidisciplinario**, adaptando el **enfoque terapéutico** y el **seguimiento** al contexto de cada niño y su familia, con el objetivo de mejorar la funcionalidad, independencia y sociabilización.
- Explicar la enfermedad al paciente y su familia. Entrenar a los padres en **cuidados diarios y pautas de independencia** (uso de ortesis y silla de ruedas, adaptaciones en el hogar y la escuela).
- Considerar como **ejes del tratamiento: programa de actividad física, prevención e inmovilización oportuna de las fracturas, tratamiento del dolor y corrección de deformaciones óseas**.
- Proveer **cuidados generales** para prevenir **infecciones respiratorias**, evitar la exposición al humo del tabaco, y controlar los cuadros respiratorios. Para minimizar los riesgos por **accidentes** garantizar uso adecuado de cinturón de seguridad y silla para el traslado en auto.
- **Ante la sospecha en la etapa prenatal:** considerar la **vía de parto** y los **cuidados iniciales**.
- **En RN con OI:** Tratar el **dolor** y evitar **posiciones anómalas** de miembros y cabeza. Entrenar padres y enfermeros para el **cuidado diario**. Buscar al **examen físico** fracturas, alteración de ejes de miembros, signos extra-esqueléticos de dolor no controlado (taquipnea, sudoración profusa y taquicardia). Evaluar necesidad de **medicación analgésica**. En pacientes con **debilidad muscular**, evaluar la **succión**. Proveer **soporte emocional** y **asesoramiento genético**.
- **En niños mayores:** Proveer **cuidados respiratorios**. Fraccionar la **alimentación** en pequeños volúmenes si fuera necesario. Prevenir **fracturas** e iniciar programa de **actividad física precoz**.



## 2. CONTROL DEL CRECIMIENTO

- Controlar el **crecimiento en niños con OI** mediante evaluación antropométrica periódica. Graficar peso, estatura, índice de masa corporal (IMC) y perímetro cefálico (PC).
- Considerar el **déficit de estatura** como marcador de severidad. Al evaluar un niño con poca expresión clínica y sin antecedentes familiares tener en cuenta la **baja estatura para padres**.
- Al relacionar el **peso con estatura** buscar **peso bajo para edad** en niños pequeños y **sobrepeso** en niños mayores.
- Tener en cuenta el **perímetro cefálico** aumentado por encima de la media de referencia (**macrocefalia relativa a la estatura**, más frecuente en **formas moderadas-severas**).
- Observar **proporciones corporales** para detectar **desproporciones (miembros cortos, tronco corto)**.

## 3. MANEJO DEL DOLOR

- **En un niño con dolor:** evaluar **causas, mecanismos e intensidad** para decidir **esquema terapéutico**.
- Identificar las **causas de dolor** posibles o probables: deformidades óseas, pérdida del eje del miembro, osteopenia, escoliosis severa, fracturas o microfracturas.
- Reconocer el **mecanismo de dolor** involucrado (**nociceptivo somático o neuropático**).
- Evaluar la **intensidad del dolor** con **herramientas** apropiadas a edad, condición clínica y contexto cultural: **mediciones fisiológicas** (frecuencia cardíaca y respiratoria, tensión arterial, saturación de oxígeno); **autoinforme o autorreporte** (escalas numéricas, visual análoga o de caras); o **mediciones conductuales** (Escala Adaptada del INSTITUTO GUSTAVE ROUSSY).
- **Para alivio del dolor:** combinar **estrategias farmacológicas** (analgésicos 1arios.: antiinflamatorios no esteroideos o AINE, opioides; 2arios.: antidepresivos, anticonvulsivantes, bifosfonatos) y **no farmacológicas** (físicos: inmovilización; apoyo: información, juego; cognitivas: distracción, visualización; conductuales: relajación).
- Realizar un **abordaje transdisciplinario, individual y personalizado** del dolor.
- Dosificar la **medicación analgésica** según la necesidad de cada niño para aliviar el dolor, con **administración regular por reloj y no según dolor**.
- Preferir en lo posible la **vía oral (VO)** a **endovenosa (EV)** o **subcutánea (SC)**; **no intramuscular (IM)**.
- Elegir el **esquema analgésico** según la **intensidad del dolor**. Para el **tratamiento farmacológico del dolor persistente** en niños preferir la **escalera de 2 peldaños** a la de **3 escalones (OMS)**.
- Indicar **AINE para el alivio del dolor leve** o **AINE + opioides para el dolor moderado o severo**. **No asociar AINE ni opioides entre sí** ya que aumenta el riesgo de **efectos adversos (EA)**.
- Anticipar **EA de opioides**. Indicar **dieta rica en fibras** y eventualmente **laxantes para la constipación**.





#### 4. TERAPIA FÍSICA Y REHABILITACIÓN (VER TABLA 6)

- Programar **rehabilitación motora-funcional** a corto, mediano y largo plazo, y **plan kinésico individualizado, precoz, y con supervisión profesional.**
- Realizar **evaluación integral del estado motor-funcional, y examen psicomotor en niños <2 años.**
- **Ajustar el tratamiento kinésico según las evaluaciones ulteriores, periódicas y regulares.**
- Dar **pautas y entrenamiento** a los cuidadores para el cuidado y manejo del niño con OI.
- Considerar la necesidad de **dispositivos** para la movilidad y las **actividades de la vida diaria (AVD).**
- Continuar ejercitación de regiones corporales no afectadas durante **inmovilización terapéutica.**
- Reanudar tempranamente el **tratamiento kinésico** y la **actividad física** luego de **fracturas óseas y/o intervenciones quirúrgicas de alineación de ejes.**
- Considerar complementar la **terapia física** tradicional con **hidroterapia** si es posible.

#### 5. CUIDADOS ORTOPÉDICOS

- Entrenar a los **padres** para reconocer las **fracturas** y reaccionar apropiadamente frente ellas, e instruirlos para la **analgesia** e **inmovilización casera** previas al traslado al centro asistencial.
- Para la **inmovilización de fracturas sin desplazamiento** preferir en lo posible **inmovilizaciones livianas** y **tiempos de inmovilización cortos.**
- Considerar el uso de un **cabestrillo** para **fracturas de húmero no desplazadas, o vendas elásticas** alrededor del miembro y el tronco para la inmovilización en RN y <6 meses.
- Inmovilizar con **yeso** las **fracturas de codo y antebrazo sin desplazamiento** y las de **fémur y tibia.**
- Si hay **alteraciones de ejes en huesos largos** y **fracturas agudas con desplazamiento, indicar tratamiento quirúrgico (enclavijado de huesos largos)** preferentemente a partir de los **2-3 años.**
- Si la **fractura** ocurre en un **miembro enclavijado** previamente, tratar con **valva posterior de yeso.**
- Cuando la **deformación** afecta la **funcionalidad, el tratamiento electivo es la osteotomía, corrección de la deformación y enclavijado intramedular, con inmovilización temporaria con valva/yeso.**
- Considerar de acuerdo a gravedad el **tratamiento quirúrgico** de la **coxa vara.**
- Si hay **protrusión acetabular** asegurar **tratamiento médico de complicaciones (dolor, constipación).**
- Corregir o limitar tempranamente **deformidades de la columna vertebral (escoliosis, cifosis).** Iniciar **control radiológico anual de columna** cuando comienza la **posición sentado.** Derivar al **especialista de columna** si hay **cifo-escoliosis.** Usar **sillas con apoyo rígido e inclinación graduable.** Indicar **cirugía (artrodesis posterior con instrumentación de columna con tornillos pediculares y barras, siempre por especialista pediátrico)** para **curvaturas  $\geq 45^\circ$  en formas leves y  $>30-35^\circ$  en formas severas,** a partir de los **7-8 años de edad.** Considerar la necesidad de **tracción cefálica preoperatoria** y **estabilización posterior.**





## 6. USO DE BIFOSFONATOS (VER ANEXO: TRATAMIENTO DE LA OI CON PAMIDRONATO).

- Reservar las **drogas anti-reabsortivas (bifosfonatos)** para **formas graves-severas de OI con alta tasa de fracturas ( $\geq 3$ /año), aplastamiento vertebral, deformaciones óseas, o con compromiso de columna.** Puede esperarse algún beneficio en **formas moderadas o severas.** **No** indicar en **formas leves** (excepto gran compromiso de columna), ni ante dolor o densitometría alterada. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE)
- Iniciar tratamiento tempranamente durante el **1º año de vida** cuando la condición clínica lo permita.
- Administrar las **infusiones de bifosfonatos** a pacientes bajo **seguimiento estricto**, según **protocolos de tratamiento** (preferir **pamidronato, PAM EV cíclico**), con cuidados de **enfermería especializada.**
- Indicar la **1/2 de dosis el 1º día del 1º ciclo de tratamiento** para disminuir los **síntomas adversos iniciales** (fiebre y cuadro **seudogripal** con **mialgias, cefalea, dolor óseo y vómitos**). En caso de **fiebre durante la infusión** administrar tratamiento estándar con **paracetamol.**
- En **lactantes con antecedentes de cuadros respiratorios**, dar **1/4 de dosis el 1º día de infusión** y **1/2 dosis los siguientes 2 días del 1º ciclo.** Tratar de evitar administrar **PAM** a pacientes cursando un **cuadro respiratorio agudo** o con **dificultad respiratoria**; si se decide realizar el tratamiento, aplicar la **disminución de la dosis** para pacientes con antecedentes respiratorios. Si ocurre **broncoespasmo** como **EA** (generalmente **2º día del 1º ciclo**) omitir la **dosis del 3º día**, y continuar con el esquema previsto a **1/2 de la dosis** en la siguiente infusión.
- Considerar como **contraindicaciones** de la infusión de **pamidronato**: presencia de **cuadros con dificultad respiratoria grave, fiebre o sospecha de infección**; **antecedente de cirugías de osteotomías** dentro de los **4-6 meses** (riesgo de retraso de la consolidación; solicitar **radiografía** previa para asegurar la correcta consolidación); pacientes con **falla renal**; **mujeres embarazadas.**
- Continuar el tratamiento a **dosis de mantenimiento** hasta **final del crecimiento** (epífisis fusionadas).
- Se sugiere **disminución de la dosis anual al 50%** cuando la **densitometría** mejore por encima de **-2 desvíos standard (DS).**

## 7. CUIDADOS DENTALES

- Identificar la presencia de **anomalías dentales: dentinogénesis imperfecta o mala oclusión dentaria.**
- Realizar **controles odontológicos** desde edades tempranas al menos **2 veces/año**, para asegurar la **salud de la dentición** transitoria y permanente, la **función** y una buena **oclusión.** Cuidar la **salud gingival.** Puede ser necesario el **uso de coronas** para prevenir rupturas dentales.
- Ante la necesidad de **cirugía odontológica** en niños que reciben **bifosfonatos**, diferir su administración por **4-6 meses post-cirugía** y realizar **control radiológico de consolidación.**
- De requerir **extracción**, ser lo menos agresivo posible en **cirugías de cavidad oral** para reducir el riesgo de fracturas, y administrar siempre **profilaxis antibiótica** previa a la cirugía.



## 8. HIPOACUSIA

- *Evaluar regularmente la **audición** de los pacientes con **OI**, por medio de **anamnesis** y **clínica**.*
- *Realizar una **evaluación audiológica** en niños antes del **ingreso escolar**, y luego cada **3 años**; o **exámenes anuales** en niños con **audición en el límite inferior de lo normal**.*
- *Consultar a un **especialista en audición** para interpretar los **estudios auditivos** y evaluar las **conductas terapéuticas**.*
- *Proveer **asesoramiento** a los niños y las familias sobre técnicas de **protección de la audición**.*
- *En casos de **otitis media serosa**, tratar las **causas subyacentes** (infecciones, alergias, disfunción de trompa de Eustaquio); y eventualmente si no resuelve el cuadro, colocar **tubos de ventilación**.*
- *Si existe **hipoacusia conductiva** por **problemas de huesecillos** puede intentarse la **corrección quirúrgica (estapedectomía)**, con resultados quirúrgicos esperables peores que sin **OI**.*
- *En **hipoacusias neurosensoriales**, tratamiento similar a pacientes sin **OI**: **equipamientos (audífonos)**.*
- *Colocar **implante coclear** cuando el **deterioro auditivo** excede la utilidad de los audífonos.*

## 9. CUIDADOS RESPIRATORIOS

- *Asegurar **prevención de infecciones respiratorias: cuidados medioambientales** generales (evitar exposición al humo del tabaco, limitar contacto con personas con cuadros respiratorios), **vacunación antigripal** y **antineumocócica**.*
- *Si existe **compromiso respiratorio** realizar **control neumonológico periódico: evaluación funcional con espirometría, evaluación de la saturometría y estudios de sueño con oximetría**. Realizar **ejercicios respiratorios** que aumenten capacidad pulmonar.*

## 10. CUIDADO CARDIOVASCULAR

- *Realizar **evaluación cardiológica prequirúrgica** en pacientes con **OI**.*
- *Evaluar la necesidad de ampliar evaluación con **ecocardiograma** en la **2ª década de la vida**.*

## 11. CUIDADO NEUROLÓGICO

- *Se recomienda incluir el **examen neurológico** en la evaluación de los niños con **formas severas de OI**, en busca de **síntomas (cefaleas, náuseas, hipotonía, ataxia, hiperreflexia, nistagmus)**.*
- *Descartar la asociación de **OI** con **impresión o invaginación basilar**, generalmente asintomática.*
- *Ante un **examen anormal** realizar **radiografía de cráneo perfil** y consultar con un **neurocirujano**.*



## 12. CUIDADO NUTRICIONAL

- Promover el **desarrollo óseo** y el cuidado de la salud con una **dieta balanceada**, y evitar el **aumento excesivo de peso**. Balancear la ingesta calórica y el gasto producido por la **actividad física**. No hay alimentos o suplementos que puedan curar esta condición.
- En **pacientes niños pequeños con retraso de crecimiento en peso** en los primeros meses de vida: evaluar **problemas en la alimentación**: dolor, dificultad respiratoria, reflujo gastroesofágico o trastornos deglutorios, dificultades en la masticación. Considerar la necesidad de **estudios de la deglución**. Si se alimenta con **leche materna** evaluar lactadas breves y frecuentes por **succión débil**.
- Para evitar o tratar la **constipación** (frecuente en **formas severas**, con **hipotonía**, **dieta selectiva**, **opioides** y **protrusión acetabular de la cabeza femoral**): indicar **dieta rica en fibras**, ingesta abundante de **líquidos**, **actividad física** y eventualmente **tratamiento con laxantes**.
- Para evitar la **obesidad**: adecuar **ingesta** a necesidades, preferir **alimentos con bajas calorías**, limitar la **ingesta de sal** y realizar **actividad física** regular.
- Se recomienda una **ingesta adecuada de calcio y vitamina D**, según **requerimientos diarios por edad de calcio** : 500 mg de 1-3 años, 800 mg de 4-8 años, y 1200-1500 mg/día en **adolescentes**. Para la **vitamina D**: los **requerimientos de 800 UI/día** son difíciles de alcanzar sólo con dieta; considerar dar **400 UI/día** durante los meses de otoño-invierno sobre todo en **pacientes bajo tratamiento con pamidronato**; puede requerirse **dosaje periódico de Vit.D**.
- Averiguar **antecedentes personales o familiares de hipercalciuria y nefrocalcinosis**.
- Realizar **anamnesis alimentaria** que analice aporte de calcio diario y excreción urinaria de calcio para decidir la necesidad de **suplementación extra de calcio**. En **pacientes bajo tratamiento con pamidronato**, mantener aportes adecuados de calcio previo y durante el tratamiento, siempre que sea posible sólo con **dieta**, y de no ser posible indicar **suplementación**.

## 13. CUIDADOS GINECOLÓGICOS

- En **pacientes adolescentes con OI** realizar **controles ginecológicos habituales cada 6 meses**.
- Proveer **asesoramiento anticonceptivo** y sobre **prevención de infecciones de transmisión sexual** a todas las **pacientes adolescentes con OI** como a cualquier adolescente sana.
- Ofrecer **consejo genético sobre recurrencia en la descendencia** por parte de un **genetista** a todas las **pacientes adolescentes con OI**.
- En casos en donde se plantee **embarazo de alto riesgo de vida** para la paciente ofrecer **métodos anticonceptivos preferentemente de larga duración (LARCs)** o **ligadura tubaria**.
- Se **desaconseja el embarazo** en **pacientes con cifoscoliosis severa**, **disfunción respiratoria** o con **OI severa** por elevado riesgo de vida materna. En **embarazo de alto riesgo de vida materna** puede decidirse la **interrupción terapéutica del embarazo**.
- Si se continúa el **embarazo**, asegurar **seguimiento estricto en centro de alta complejidad** y por **equipo interdisciplinario**, con **seguimiento de la gestación mediante ecografías prenatales**.





#### 14. CUIDADOS PERIOPERATORIOS

- **En el pre-quirúrgico:** Realizar **espirometría preoperatoria** en pacientes con **severo compromiso cardiorrespiratorio** y evaluar **requerimiento de ventilación postquirúrgica**. En pacientes con **dilatación de raíz aórtica** y **prolapso de válvula mitral**, realizar **evaluación cardiológica adecuada** previa a la cirugía. En pacientes con **síntomas neurológicos** descartar **impresión basilar** para evitar lesión neurológica.
- **Durante la cirugía:** Considerar la **OI moderada-severa** como **grupo de riesgo para anestesia**. Asegurar cuidados extremos en el **manejo de la posición** y de la **vía aérea** y en la **movilización de cabeza y cuello** durante la **intubación** para evitar **fracturas dentales, de mandíbula y cuello**. Identificar signos de posible **intubación dificultosa** (**macrocefalia, rostro triangular, boca pequeña y cuello corto**). Cuidar la **manipulación corporal** por el **riesgo de fracturas frente a mínimos traumatismos** y evitar uso de **torniquetes**. **No** está **contraindicada** la **reanimación cardiovascular**.

#### 15. OTROS CUIDADOS

- Respetar las **recomendaciones** para todo el equipo de salud sobre **manipulación de pacientes con OI**. (ver **ANEXO 1: RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON OI POR EL EQUIPO DE SALUD**)
- Para intentar evitar los **accidentes** proveer un ambiente amplio libre de objetos para marcha y desplazamiento. Evitar **alfombras**. Usar **cinturón de seguridad** y **sillas para auto**.
- Evaluar presencia de **hipercalciuria** (**límites máximos normales de calciuria diaria: mujer 250 mg; hombre 300 mg; niño 2-3 años y adultos 4 mg/kg/día**). Puede estimarse la **calciuria** en una **orina aislada por relación calcio/creatinina (ca/Cr) en mg/mg o mmol/mmol** (**límites normales según edad: <0.8 de 0-6 meses; <0.6 de 7-12 meses; <0.5 de 12-24 meses; ≤0.2 en >2 años de edad**). Evitar **suplementación con altas dosis de calcio**.
- En pacientes con **hipercalciuria** consultar con **nefrólogo infantil**. Para tratar la **hipercalciuria** se indica beber abundantes **líquidos**, **dieta hiposódica** y **controlada en proteínas**, y eventualmente **citrato potásico** o **hidroclorotiazida** según evaluación por **especialista**

#### 16. CUIDADOS EN LA ESCUELA

- Proveer **apoyo y asesoramiento** a la familia y al niño en la etapa de **inicio de la escolarización**.
- Enviar **niños con OI a escuela común**; informar a **docentes y directivos** que la **OI no** tiene **alteración intelectual** y no suele requerir **adaptaciones curriculares**. Evaluar necesidad de: **adaptaciones edilicias en ambiente escolar, silla de ruedas o andadores, asistencia para traslados y transferencias, o acompañante de aula**.
- Adaptar el **programa de educación física** de pacientes con **OI** para permitir **deportes y actividades físicas** adecuadas a la edad, que **no** impliquen **riesgo de choque o rebote** o **deportes de contacto**.
- Evitar el **ausentismo prolongado**. Durante **hospitalización programada** incluir programa escolar. En **ausentismos programados > 1 mes** con el paciente en su domicilio tramitar **maestra domiciliaria**.





## 17. ADOLESCENCIA

- Proveer un **abordaje interdisciplinario** asegurando que los **médicos tratantes** participen en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, promoviendo una mejor calidad de vida y la prevención de otros problemas propios de la edad.
- Prestar especial atención al desarrollo de la **vida cotidiana**, especialmente **socialización e imagen física**. Evitar la **sobreprotección**, y estimular la **autonomía**, la **autopercepción de su enfermedad** y la **responsabilidad** de sus acciones. Durante el seguimiento reafirmar aspectos positivos de su **personalidad**, favorecer el **empoderamiento**, la **independencia** y el **auto-cuidado**.
- Proveer **información sobre sexualidad, anticoncepción, planificación familiar y forma de transmisión de la enfermedad**, y **beneficios de la vida saludable** (tabaquismo, alcohol, peso).
- Poner en acción mecanismos que favorezcan la **participación social, recreativa y deportiva**.
- Apoyar **expectativas realistas** para desarrollar su máximo potencial, considerar **orientación vocacional** y **estímulo del desarrollo académico e intelectual**.
- Garantizar un **proceso de transición** previo al momento de la **transferencia a la medicina del adulto** para asegurar la **continuidad de la atención médica**.

## 18. CALIDAD DE VIDA

- Evaluar regularmente **indicadores** integrales de la salud, como las **escalas de estado funcional y bienestar** y **calidad de vida relacionada a la salud (CVRS)**.
- Indagar e interpretar el **dolor** con un abordaje personalizado para aumentar el **número de días libres de dolor** mejorando así la **calidad de vida**.
- Intentar extremar medidas que puedan mejorar la **funcionalidad** en cada paciente.
- Favorecer la **participación social**, y evitar las **restricciones innecesarias** y la **sobreprotección**.



**TABLA 1: CHECK-LIST DE LOS CUIDADOS RECOMENDADOS EN NIÑOS CON OI**

<b>Crecimiento</b>	En el lactante el progreso de peso puede ser pobre. Constatar presencia de dolor o dificultad respiratoria.  El PC puede aumentar excesivamente los primeros meses y el cráneo deformarse por la escasa mineralización de la calota.  En el niño mayor existe alta prevalencia de sobrepeso y obesidad.	Graficar peso, estatura, proporciones corporales, IMC y PC
<b>Dolor</b>	Evaluar la presencia de dolor en cada consulta	Inmovilización de las fracturas Uso oportuno de analgésicos
<b>Fracturas</b>	Realizar una inmovilización en el hogar para un traslado confortable	Inmovilizaciones cortas, yesos livianos
<b>Audición</b>	Puede asociarse con hipoacusia a partir de la segunda década de la vida.	Evaluar audición previo al ingreso escolar y cada 3 a 5 años
<b>Ortopedia</b>	Control de la alineación de miembros inferiores y marcha.  Control de la columna en cada visita desde que logra la posición sentado.	Evaluar alineación de miembros inferiores para la marcha. Control con TyO si hay deseoje.  RX de columna anual a partir de la sedestación. Control con especialista de columna si hay cifosis/escoliosis.
<b>Respiratorio</b>	> frecuencia de complicaciones respiratorias por < tamaño de la caja torácica y escoliosis en pacientes con formas severas	En control neumonológico: evaluar requerimiento de saturometría, estudio polisomnográfico durante el sueño con oximetría y espirometría prequirúrgica.  Dar pautas de prevención IRAB. Vacuna antigripal anual.
<b>Neurológico</b>	Invaginación basilar puede estar presente en formas severas y pocas veces produce síntomas relevantes  En algunos niños crecimiento excesivo del PC	Control neurológico y neuroquirúrgico si existen síntomas neurológicos
<b>Desarrollo</b>	El desarrollo motor suele estar retrasado	Cuidados posturales, evitar posiciones fijas Estimulación de cambios de postura
<b>Escolaridad</b>	El rendimiento escolar es normal. Pueden ser necesarias adaptaciones edilicias y un asistente motor para el aula los primeros años (acompañante de aula)	Conversar las adaptaciones y necesidades del niño
<b>Odontología</b>	Evaluar la presencia de dentinogénesis imperfecta, malaoclusión, retraso en la erupción dentaria y gingivitis.	Estimular el cuidado dental Control odontológico 2 veces por año
<b>Nutrición</b>	Alimentación completa y variada  Cubrir los requerimientos de calcio y vit. D	Dieta saludable, prevención de sobrepeso y obesidad  Prevenir la constipación, con dietas ricas en fibras y abundante ingesta de líquidos  Chequear aporte de lácteos y Vit D
<b>Actividad física</b>	Programa de actividad física desde la infancia	Hidroterapia desde los 3 años

**En cada uno de los controles y a todas las edades:**

Evaluación del crecimiento (antropometría): talla (cm), peso (kg), perímetro cefálico (cm)  
 Evaluación de la presencia de dolor (número de episodios/semana) y tratamiento analgésico requerido  
 Control de las pautas de desarrollo y el grado de movilidad. Evaluar realización de actividades de la vida diaria  
 Evaluar los logros del programa de rehabilitación y AF  
 Evaluar necesidad de pamidronato y continuidad según protocolo (*ver tratamiento de la OI con bifosfonatos*)  
 Número de fracturas y cirugías  
 Evaluación de la alimentación ingesta, aporte de calcio y vitamina D, suplementar si no están cubiertas las necesidades  
 Observar el estado emocional de el niño, los padres y de las relaciones intrafamiliares  
 Evaluar el conocimiento de la condición y el grado de entendimiento. Asesoramiento Genético



## GLOSARIO

1. **Osteogénesis Imperfecta** (MeSH: [Osteogenesis imperfecta](#)): Enfermedad del colágeno caracterizada por huesos frágiles, osteopóroticos y fácilmente fracturables. Puede también presentar escleróticas azules, laxitud articular y dentinogénesis imperfecta. La mayoría de los tipos son autosómicos dominantes y están asociados con mutaciones en el colágeno tipo I.
2. **Dentinogénesis Imperfecta** (MeSH: [Dentinogenesis Imperfecta](#)): Alteración autosómica dominante del desarrollo odontológico con dientes decolorados por dentina pobre y opalescente con bajo contenido mineral, y canal pulpar obliterado.
3. **Bifosfonatos** (MeSH: [Diphosphonates](#)): Compuestos orgánicos que contienen uniones P-C-P (*P: phosphonates o phosphonic acids*). Afectan el metabolismo del calcio inhibiendo la calcificación ectópica y enlenteciendo la reabsorción y recambio óseo.
4. **Tratamiento Multidisciplinario** (MeSH: [Patient Care Team](#)): Cuidado de los pacientes por un equipo multidisciplinario habitualmente organizado bajo el liderazgo de un médico; cada miembro del equipo tiene responsabilidades específicas y todo el equipo contribuye al cuidado del paciente.
5. **Rehabilitación** (MeSH: [Rehabilitation](#)): Restauración de las funciones humanas al máximo nivel posible en personas afectadas por una enfermedad o injuria.
6. **Calidad de Vida** (MeSH: [Quality of Life](#)): Concepto genérico que refleja el interés o preocupación por la modificación y mejoramiento de los atributos de la vida (ambiente físico, político, moral y social) y las condiciones globales de la vida humana.
7. **Participación Social** (MeSH: [Social Participation](#)): Participación o integración en actividades o programas comunitarios.
8. **Actividades de la Vida Diaria (AVD)**, (MeSH: [Activities of Daily Living](#)): La realización o ejecución de las actividades básicas del cuidado personal, como vestirse, caminar o comer.
9. **Discapacidad** (MeSH: [Disabled Persons](#)): Personas con incapacidad física o mental que afecta o limita sus actividades de la vida diaria, y que pueden requerir adaptaciones especiales.



## OBJETIVOS Y ALCANCES DE LA GUIA

### OBJETIVOS Y PROPÓSITOS GENERALES

La siguiente **GUÍA DE ATENCIÓN PEDIÁTRICA** tiene como **propósitos**:

1. Proveer **recomendaciones prácticas** para el diagnóstico y la atención precoz de **pacientes pediátricos** con **Osteogénesis Imperfecta (OI)** a los profesionales en todos los niveles de atención de la salud.
2. Difundir **información a los profesionales de la salud** sobre la enfermedad para favorecer su reconocimiento, y así anticipar las complicaciones y necesidades especiales, mejorando la calidad de atención de los pacientes y su calidad de vida.
3. Proveer **información a los padres** de los niños afectados por esta enfermedad.

### ALCANCES

**Población diana:** pacientes afectados de **OI** desde **recién nacidos (RN)** hasta los **18 años**.

**Población de usuarios destinatarios:** profesionales de la salud que asisten pacientes con **OI** en todos los niveles de atención.

### PREGUNTAS CLÍNICAS

1. *¿Cómo se establece el diagnóstico de OI?*
2. *¿Cuáles son las opciones terapéuticas y las pautas para el cuidado multidisciplinario?*

## METODOLOGIA

### GRUPO DE TRABAJO

Esta **GUÍA DE ATENCIÓN PEDIÁTRICA** fue elaborada por el **GRUPO MULTIDISCIPLINARIO DE ATENCIÓN DE PACIENTES CON DISPLASIA ESQUELÉTICAS DEL HOSPITAL GARRAHAN**, que funciona desde **1992**, y está formado por pediatras, ortopedistas, kinesiólogos, genetistas, y enfermeros, entre otros. Creemos que nuestra experiencia puede ser útil para orientar al equipo de salud en el diagnóstico y seguimiento de estos niños, dado que a nuestro conocimiento somos el único grupo multidisciplinario que existe en el país.

### NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Los **fundamentos** para la elaboración de esta guía se basan en la **GUÍA DE OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA** para pediatras y médicos de familia elaborada por el **NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH (NIH)** en cooperación con la **OSTEOGENESIS IMPERFECTA FOUNDATION (OIF)** <sup>1</sup>, otras **recomendaciones** de la **OIF**, en la **bibliografía** disponible sobre la **OI** y el **consenso de expertos** de nuestro grupo multidisciplinario.

Debido a la **baja prevalencia de la enfermedad**, el **mejor nivel de evidencia disponible** es bajo, por lo que el **grado de recomendación** según el **Sistema GRADE** es en todos los casos **débil**, a menos que se especifique lo contrario.





## INTRODUCCION

La **osteogénesis imperfecta (OI)** comprende un grupo heterogéneo de síndromes del tejido conectivo que producen **fragilidad ósea** en distintos momentos de la vida. <sup>2</sup> Los niños que presentan esta enfermedad tienen **fracturas** por traumatismos leves o sin causa aparente, que en las **formas severas** pueden ser múltiples y presentarse antes del nacimiento. Otros signos frecuentes son **coloración azulada de las escleras, dentinogénesis imperfecta e hipermovilidad articular.** <sup>3</sup>

La **frecuencia** de presentación es **1 en 20.000 RN** <sup>4</sup>, y es causada por una alteración de la información genética. <sup>5</sup> Es necesario referir al **genetista** ante la sospecha.

El **diagnóstico de OI** es **clínico** y se basa en los **antecedentes familiares, personales, signos físicos y radiológicos.** <sup>1</sup> Los **estudios de laboratorio** permiten descartar **causas metabólicas de fragilidad ósea.** La **densitometría** puede ayudar al diagnóstico y seguimiento. Puede ser difícil de diagnosticar en niños pequeños, especialmente con **formas leves.**

La **clasificación de VAN DIJK Y SILLENCE de 2014** según severidad en **formas leves, moderadas, severas y extremadamente severas** es la que permite el mejor abordaje clínico.

En la actualidad **no** existe **tratamiento curativo** pero sí un **conjunto de medidas terapéuticas** cuyo **objetivo** es lograr maximizar la función, disminuir la discapacidad y mejorar la calidad de vida. <sup>1-7</sup>

Los **ejes principales del tratamiento** son: un **programa de actividad física** continuo y adecuado a las posibilidades de cada niño; **prevención e inmovilización oportuna de las fracturas; tratamiento del dolor, y corrección quirúrgica de las deformaciones óseas.** Recientemente se han incorporado **drogas anti-reabsortivas (bifosfonatos como el pamidronato),** reservado para formas severas o con compromiso de columna. <sup>6</sup>

Como consecuencia de la variabilidad y baja prevalencia de esta condición, los niños y sus familias se benefician con el uso de una **guía para el seguimiento** y del **enfoque multidisciplinario** de un **equipo** integrado por: **pediatra, ortopedista, genetista, neumonólogo, kinesiólogo, dentista y especialista en cuidados paliativos.** <sup>1</sup>

Es importante el **tratamiento médico personalizado** que garantice que el enfoque terapéutico se adapte al contexto de cada niño y su familia. La movilidad puede requerir del **uso de ortesis y sillas de ruedas** así como **adaptaciones en el hogar y la escuela.**

La mayoría de los niños con **OI** tienen una vida saludable con buena **calidad de vida.** <sup>7</sup> El **desarrollo intelectual** es **normal,** <sup>8</sup> aunque pueden tener un **retraso del desarrollo motor,** beneficiándose con **terapias físicas** desde el primer año de vida. La **escolaridad** es normal, aunque pueden requerir de **adaptaciones** y de un **asistente motor para el aula.**



## A. DIAGNÓSTICO DE OI

### EVALUACIÓN CLÍNICA, RADIOLOGÍA Y DENSITOMETRÍA

La OI ha sido incluida en la última *“NOSOLOGY AND CLASSIFICATION OF GENETIC SKELETAL DISORDERS” 2015* dentro del **Grupo 25: Osteogénesis Imperfecta y grupo de las enfermedades con disminución de la densidad ósea**.<sup>9</sup> Estos desórdenes se caracterizan por **fracturas** frente a mínimos traumatismos o en ausencia de los mismos, **dentinogénesis imperfecta** variable y **pérdida auditiva** tardía, entre otras características clínicas. Se ha relacionado con mutaciones de los genes de **COL1A1/COL1A2** en su mayoría.<sup>5</sup> Si bien el **diagnóstico molecular de la OI** se encuentra en continua expansión, la caracterización clínica se relaciona mejor con el pronóstico.<sup>2-10.</sup>

La **clasificación de OI** se encuentra aún en revisión; los autores de la *NOSOLOGY AND CLASSIFICATION*<sup>9</sup> han sugerido continuar con la **clasificación fenotípica clásica de SILLENCE en 4 tipos**<sup>11</sup>, pero con el agregado de un nuevo tipo, la **OI tipo 5**, mientras que *VAN DIJK* y *SILLENCE* sugirieron en **2014** una nueva clasificación basada en la gravedad.<sup>2</sup> En la presente guía recomendamos realizar el **diagnóstico y categorización de la severidad sobre bases clínica y radiológica** por relacionarse con el **pronóstico** y por no contar en la actualidad con la posibilidad de diagnóstico molecular a nivel local. Es necesario referir al **genetista** ante la sospecha, recordando que el **diagnóstico de OI** puede ser difícil en los niños pequeños especialmente en las formas leves.<sup>12</sup>

Los **antecedentes y características clínicas y radiológicas** más relevantes que se tienen en cuenta para el **diagnóstico de OI** son las siguientes:

#### 1. Antecedentes personales y familiares:

- **Historia clínica detallada:** datos del embarazo y parto, antecedentes familiares de fracturas, osteoporosis precoz, baja estatura para la población general y alteraciones auditivas.
- **Ecografía prenatal:** puede detectar formas severas de OI (retraso del crecimiento e incurvación de miembros).

#### 2. Características clínicas:

- **Fracturas:** frente a mínimos traumatismos y en ausencia de otros **desórdenes óseos** o **injurias no accidental (INA)**.
- **Baja estatura:** para la población, o **baja talla para padres** cuando los padres no se encuentran afectados. El déficit es muy variable. (*ver CONSIDERACIONES SOBRE CRECIMIENTO EN NIÑOS CON OI*).
- **Coloración de escleras:** pueden ser **oscuras con tinte azulado o grisáceo**; **50%** de los pacientes con OI tiene **escleras azules**.<sup>1</sup> En niños **<18 meses** las **escleras azuladas** pueden ser **normales**.
- **Facies triangular:** puede presentarse en niños con **formas más severas**.
- **Dentinogénesis imperfecta (DI):** se caracteriza por **dientes transparentes, descoloridos y frágiles**; **50%** de los pacientes con OI puede tener DI; suele estar presente desde la **1ª dentición**.<sup>1</sup>
- **Hiperlaxitud ligamentaria** (frecuente en todas las formas de OI, puede causar **esguinces** y **luxaciones articulares recurrentes**); **pie plano**; **menor masa muscular** y **debilidad muscular**.
- **Deformaciones esqueléticas:** pueden desarrollarse en el transcurso de la **niñez-adolescencia** como consecuencia de las **fracturas** y la **osteopenia**; pueden incluir: **pectus carinatum o excavatum**, **escoliosis**, **cifosis**, **formas anormales de cráneo** e **incurvación de miembros**.



- **Bajo peso para la edad** en niños pequeños y en niños mayores más frecuentemente **sobrepeso**.
- **Piel suave y fina** con tendencia a la aparición de **escaras** y de **hematomas** con facilidad por aumento de la fragilidad capilar.
- **Estado hipermetabólico**: Son frecuentes los **síntomas** como **sudoración excesiva**, **intolerancia al calor**, **episodios de taquicardia** y **aumento de la temperatura** por aumento del metabolismo basal y > consumo de O<sub>2</sub> de causa aún no clara.
- Se describe **hipoacusia progresiva**, más frecuente en el **adulto joven**.
- El **desarrollo intelectual** es **normal**. La **OI** no afecta la capacidad de pensar y aprender. Sin embargo, por la **discapacidad motora**, los niños afectados pueden presentar **retraso en el desarrollo motor** y de las **pautas de autocuidado e independencia**.

**3. Características radiológicas:** pueden cambiar con la edad; las principales son:

- **Osteopenia:** puede ser sospechada por **radiología** y se confirma por **densitometría**. En las **formas de OI leves** los **huesos** pueden ser **delgados con corticales finas** y en las **formas severas** los **huesos tubulares** pueden ser **cortos y anchos con múltiples fracturas e incurvaciones**.
- **Fracturas:** La alteración en la estructura ósea es causa de **fracturas a repetición ante traumatismos de baja intensidad**. Se observan en **diferentes momentos evolutivos** y con **diferentes grados de consolidación**. Generalmente se producen en los **huesos largos**, pero también pueden verse en las **costillas** o en el **cráneo**. En las **formas leves** las **fracturas** raramente se presentan desde el **nacimiento**, lo hacen en general después del **1º año de vida** cuando el niño aumenta su movilidad, y disminuyen después de la **pubertad**. La mayoría de las **fracturas** son **diafisarias** y menos frecuentemente **metafisarias y costales**. Las **fracturas por compresión vertebral** se pueden presentar a todas las edades pero son más frecuentes en la **pubertad**. En las **formas severas** los niños presentan **fracturas** desde el **periodo prenatal** y pueden generar **incurvación de miembros**. Las **fracturas perinatales** se manifiestan en el **RN** con llanto, irritabilidad, disminución de la movilidad espontánea y dificultades en la alimentación.
- **Formación de callos exuberantes:** Puede encontrarse en la **OI tipo 5**.
- **Deformaciones óseas:** Debido a la menor **densidad ósea** y la presencia de múltiples **fracturas** pueden generarse **deformaciones torácicas**, **alteración de la forma del cráneo** y de miembros.
- **Compromiso de columna:** Los pacientes con **OI** pueden presentar **fracturas aisladas por compresión vertebral** o en otros casos **platispondilia**, **vértebras bicóncavas** y **escoliosis**.
- **Huesos wormianos:** islotes óseos  $\geq 4 \times 6 \text{ mm}$  en área de suturas, en **número >10**, con tendencia a patrón en mosaico. Son **sugerentes pero no patognomónicos de OI**; pueden verse en otras patologías (**hipofosfatasa**, **displasia cleidocraneal**), y **lactantes sanos** pero en **número <10**.
- **Protusión acetabular:** **deformidad pélvica** con desplazamiento interno de la pared medial y superior del acetábulo hacia la cavidad pelviana, acompañada de la cabeza femoral.

**Densitometría:** Proporciona información sobre la **cantidad ósea** y no sobre la calidad. En niños con **OI** puede ayudar al **diagnóstico** y ser útil para el **seguimiento** y **control del tratamiento**. Los pacientes con **OI** pueden tener **osteopenia** u **osteoporosis**; a pesar de esto, no está bien establecida la correlación entre la **densidad mineral ósea (DMO)** y el **riesgo de fracturas en niños**.<sup>3</sup> Los **valores de DMO** son más **bajos** en las **formas severas**, y pueden ser **normales** en algunas **formas leves** de **OI**.



## CLASIFICACIÓN

La OI representa un continuo desde **formas letales perinatales** hasta **formas leves muy poco sintomáticas**, siendo la **clasificación según severidad** la que permitirá el mejor abordaje clínico.

No existen “**criterios diagnósticos**” categóricos en la OI. Es necesario recurrir a una **evaluación integral** teniendo en cuenta la **herencia** y las **características clínicas y radiológicas** del paciente.

En las **TABLAS 2 Y 3** se describen los diferentes **tipos de OI**, teniendo en cuenta la **clasificación** sugerida en el **GENEREVIEW 2013**<sup>5</sup> para las OI causadas por **alteraciones del COL1A1/COL1A2**, con el agregado de otras formas no relacionadas a estas proteínas publicadas en el **NOSOLOGY CLASSIFICATION OF GENETIC SKELETAL DISORDERS 2015**.<sup>9</sup> Ampliamos la **descripción fenotípica** de acuerdo a la **severidad** según la sugerida por **VAN DIJK** y **SILLENCE** en **2014**.<sup>2</sup>

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Condiciones o entidades que comparten algunos signos clínicos: <sup>5</sup>¡Error! Marcador no definido.

- **Síndrome de Bruck (MIM259450/609220):** OI con contracturas articulares. Condición de herencia AR caracterizada por fragilidad ósea, contracturas articulares congénitas, pie bot y huesos wormianos.
- **Osteoporosis idiopática juvenil (MIM 259750):** Osteoporosis que se presenta en la preadolescencia con fracturas; principalmente compromete columna y resuelve espontáneamente con la pubertad. Su etiología es desconocida.
- **Osteoporosis-pseudoglioma (MIM 259770):** Se caracteriza por osteoporosis y pérdida de la visión por alteración de la retina que puede confundirse con un tumor o glioma. Está relacionada a las mutaciones del gen LRP5. Herencia AR.
- **Hajdu -Cheney (MIM 102500):** Caracterizada por baja estatura, hipoacusia, pérdida prematura de los dientes, anomalías genitourinarias, alteración de la conformación del cráneo y acroosteólisis.
- **Cole Carpenter (MIM 112240):** Deformidades óseas, proptosis ocular, craneoestenosis y fracturas.
- **Geroderma osteodisplásico (MIM 231070):** Se caracteriza por baja estatura, cutis laxa, osteoporosis, huesos wormianos, fracturas y signos dismórficos faciales.
- **Dentinogénesis imperfecta (DI, MIM 125490):** La dentinogénesis imperfecta puede ocurrir como entidad independiente de la OI.





TABLA 2: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS SEGÚN TIPO DE OI. (Adaptado de <sup>2-5-9</sup>)

Tipo de OI	Clasificación SILLENCE 1979 <sup>11</sup>	Clasificación s/Severidad VAN DIJK 2014 <sup>2</sup>	Herencia	Estatura	Esclera	DI	Pérdida auditiva	DMO lumbar	Movilidad y Marcha	Otros
Clásica no deformante con esclera azul	Tipo I	Leve	AD	Normal o discreta baja estatura para padres	Azulada	Rara	50% aproximadamente	+/-1.5 Z score	Excepto por fracturas, deambulación independiente	En general no se asocia con dolor crónico ni ausentismo escolar
Perinatal letal	Tipo II	Letal perinatal/Extremadamente Severa	AD/AR	Severa baja estatura	Azul oscuro	+	-	-	-	Distress respiratorio perinatal
Progresivamente deformante	Tipo III	Severa	AD/AR	Muy baja estatura	Azulada	+	Frecuente	<-3 Z score	En general uso de silla de ruedas	Generalmente dolor crónico si no recibe tratamiento.  Puede asociarse a ausentismo escolar.
Común variable con esclera normal	Tipo IV	Moderada	AD/AR	Variable compromiso de estatura	Normal o grisácea	+/-	Variable	Amplia variabilidad  -1.5/-2.5 Z score	Variable	Variable dolor y ausentismo escolar.
OI con calcificación de membrana interósea <sup>13</sup>	Tipo V	Moderada-Severa	AD	Variable compromiso de estatura	Normal	-		Amplia variabilidad	Variable	Amplia variabilidad  Causada por defecto en el gen IFTM5  Representa 5% de OI moderada / severa

DI: Dentinogénesis Imperfecta; DMO: Densidad Mineral Ósea; AD: Autosómica Dominante; AR: Autosómica Recesiva

TABLA 3: CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS SEGÚN TIPO DE OI (Adaptado de <sup>2-5-9</sup>)

Tipo de OI	Fracturas	Deformidad ósea	Cráneo	Columna	Extremidades	Otros
Clásica no deformante con esclera azul	Variable (pocas, <100)	Poco frecuente	Huesos wormianos	Vértebra bicóncava (adulto)	Corticales finas	Osteopenia
Perinatal letal	Múltiples	Severa	Mineralización pobre de cráneo	Platispondilia	Severa deformidad, huesos anchos, incurvados, acordeón	Costillas cortas, costillas "en cuentas" con múltiples fracturas patognomónicas
Progresivamente deformante	Múltiples	Moderada-Severa	Huesos wormianos	Platispondilia Vértebra bicóncava, cifoescoliosis	Huesos gráciles con metáfisis ensanchadas tipo popcorn, huesos incurvados, c/ modelaje alterado.	Costillas finas  Severa osteoporosis  Algunos protrusión acetabular
Común variable con esclera corriente	Múltiples	Leve-Moderada	Huesos wormianos +/-	Vértebra bicóncava  Compromiso variable  Escoliosis	Moderadas deformidades	Costillas finas  Algunos protrusión acetabular
OI con calcificación de la membrana interósea	Variable	Variable	No huesos wormianos	Escoliosis variable  Fracturas por compresión frecuentes	Variable compromiso	Osificación de la membrana interósea  Formación callo exuberante  Dislocación/subluxación cabeza radial, limitación de la pronosupinación



## Abordaje del diagnóstico diferencial

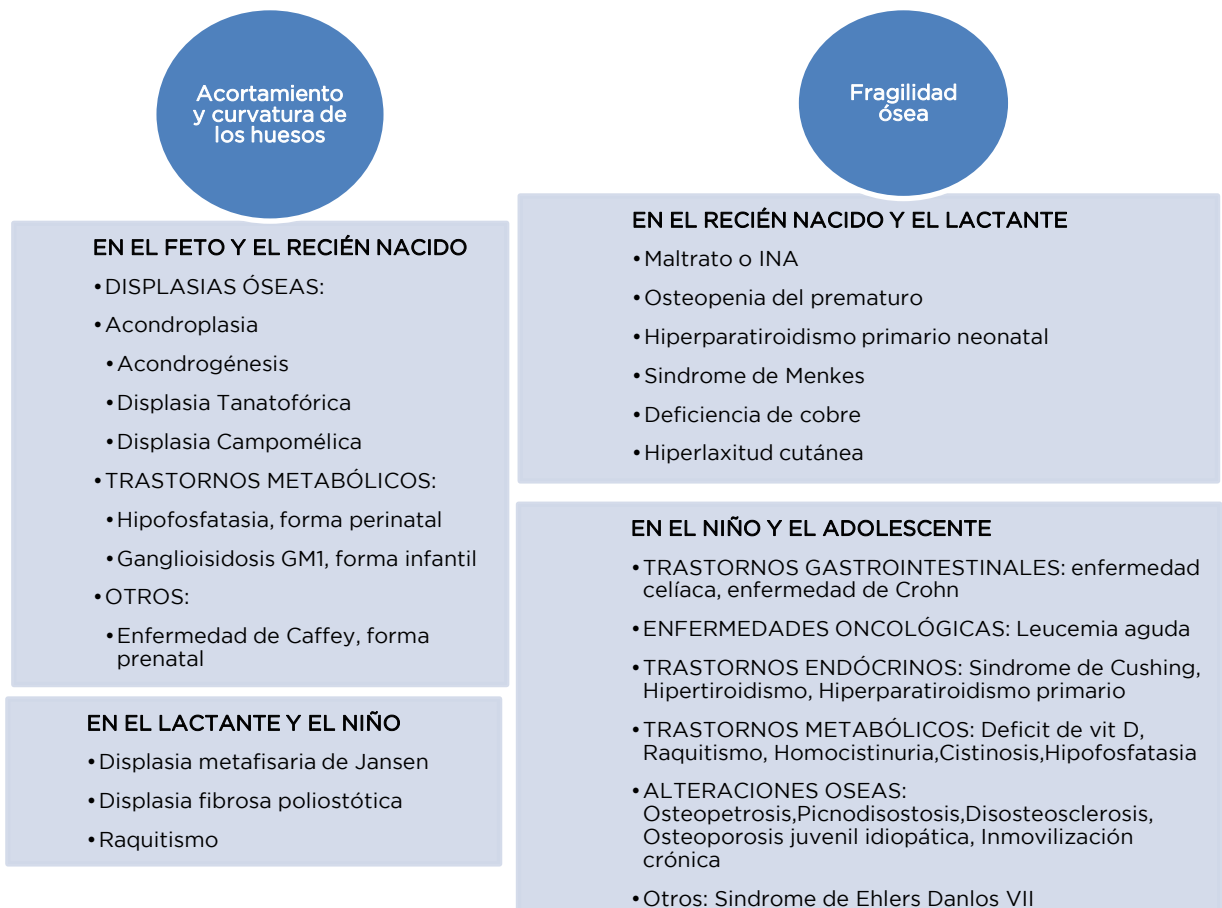
Existen distintas **entidades** con las que se debe establecer el **diagnóstico diferencial** según **síntomas y edad de presentación** (VER FIGURA 1: **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE OI**).

En la **etapa prenatal** el **diagnóstico de OI** se sospecha por **retraso de crecimiento** e **incurvación de los huesos largos** en las **ecografías**. Sin embargo, estos signos pueden ser causados por un grupo heterogéneo de condiciones, diferentes a la **OI**, por lo que se recomienda cautela en el asesoramiento familiar. La presencia de estos signos en la **semana 20 del embarazo** sugiere **severidad**.

El **diagnóstico diferencial posnatal** incluye otras **condiciones que producen fragilidad ósea** como **alteraciones metabólicas (raquitismo, osteopenia del prematuro)** y **malabsorción intestinal**. Los **estudios de laboratorio** permiten descartar las **causas metabólicas de fragilidad ósea**.

En la **OI** es mandatorio hacer **diagnóstico diferencial** con la **injuria no accidental (INA)** o **maltrato**, cuya **prevalencia** es mayor que la de **OI**. Se estima que sólo **7 cada 100 niños** que presentan **fracturas** tiene una condición médica subyacente. Puede ser difícil distinguir clínica y radiológicamente una **forma leve de OI** de una **INA** en los primeros años de vida cuando no hay antecedentes familiares.<sup>12</sup> La presencia de **múltiples huesos wormianos** puede ayudar al **diagnóstico de OI**.<sup>14</sup> El **diagnóstico de OI** es **clínico** y no se excluye por **resultados negativos de pruebas moleculares o bioquímicas**.

FIGURA 1: **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA SEGÚN EDAD Y SÍNTOMA DE PRESENTACIÓN** (adaptado de<sup>1-15</sup>)





## ASESORAMIENTO GENÉTICO

El **asesoramiento genético** es un proceso de comunicación bidireccional entre el que consulta y el asesor con el objetivo de proveer toda la información necesaria sobre el origen, herencia y riesgo de repetición familiar de la enfermedad, para que el consultante pueda tomar la decisión que mejor contemple sus necesidades.

En el **90%** de los casos, la **OI** está provocada por **mutaciones en los genes COL1A1 y COL1A2** que codifican para las cadenas alfa 1 y alfa 2 del colágeno tipo 1, y en estos casos la **transmisión familiar es autosómica dominante (AD)**; pero también se han observado formas más infrecuentes de **transmisión autosómica recesiva (AR)** causadas por **mutaciones en los genes LEPRE1, CRTAP y PPIB**.

En los casos **AD** la **OI** a menudo es heredada de alguno de los padres. Si bien la mutación es idéntica, la expresión de enfermedad puede variar entre individuos de la misma familia en cantidad de fracturas o severidad. El afectado tiene un **riesgo de transmisión** de la enfermedad del **50%** para cada embarazo.

Son comunes las **mutaciones espontáneas "de novo"** y explican los casos de **OI** que son **AD** en niños nacidos de padres sanos. En estos casos se sugiere evaluación clínica completa y eventualmente radiológica de los padres para estar seguros de que es un **caso esporádico**.

Existe **mosaicismos gonadal** en **3-5%** de los casos; esto significa que la mutación podría estar presente en las células reproductivas (gametas) de alguno de los progenitores, siendo ellos asintomáticos, y explicaría la recurrencia en otro hijo afectado. En estos casos se estima un **riesgo de repetición de 5%** para próximos hijos de la pareja.

Para los pocos casos con **transmisión AR** el **riesgo de repetición para la descendencia** es de **25% para cada embarazo**.

Es importante que los niños afectados de esta enfermedad reciban **asesoramiento genético**, y cuando lleguen a su etapa reproductiva conozcan los **riesgos en su futura descendencia** y los estudios necesarios a realizar en un embarazo. Se sugieren **ecografías prenatales** para el **seguimiento de las gestaciones**.<sup>5-16</sup>



## B. TERAPÉUTICA Y CUIDADOS MULTIDISCIPLINARIOS

### CONSIDERACIONES GENERALES

(ver **ANEXO 1: MANEJO/MANIPULACIÓN DEL PACIENTE CON OI POR PROFESIONALES DE LA SALUD**).

Actualmente no existe **tratamiento curativo** para la **OI** pero sí un conjunto de **medidas terapéuticas** cuyo objetivo es maximizar la función, disminuir la discapacidad y mejorar la calidad de vida.<sup>1-6</sup> Los **ejes del tratamiento** son: **programa de actividad física, prevención e inmovilización oportuna de fracturas, tratamiento del dolor y corrección de deformaciones óseas**. Recientemente se incorporaron **drogas anti-reabsortivas (pamidronato)** para formas severas o con compromiso de columna.

El **enfoque terapéutico** y los aspectos específicos del **seguimiento** necesitan adaptarse al contexto de cada niño y su familia a fin de mejorar la funcionalidad, independencia y sociabilización. El **tratamiento médico** requiere ser **personalizado** y beneficiarse con el **enfoque multidisciplinario de un equipo** integrado por pediatra, ortopedista, genetista, neumólogo, kinesiólogo, dentista y especialista en cuidados paliativos.<sup>1</sup> Es fundamental explicar la patología al paciente y su familia con claridad y precisión, y entrenar a los padres en cuidados diarios y pautas de independencia. La movilidad puede requerir uso de ortesis y sillas de ruedas o adaptaciones en el hogar y la escuela. Los niños pueden tener un **retraso del desarrollo motor** beneficiándose con **terapias físicas** desde el **1º año de vida**. La **hidroterapia** permite mejorar la postura y la movilidad de las articulaciones. La **escolaridad** es normal y puede requerir de adaptaciones y de un asistente motor para el aula.

Existe poca información sobre **causa de muerte** en **niños y adultos** con **OI**; las más frecuentes son **falla respiratoria** y **accidentes**. Los **cuidados generales** son importantes para prevenir infecciones respiratorias, evitar exponer a los niños al humo del tabaco, y controlar los cuadros respiratorios. Para minimizar el riesgo de accidentes se recomienda usar cinturón de seguridad y silla para el traslado en auto. La **esperanza de vida** no se afecta en **formas leves**, pero sí en **formas moderadas** por patología respiratoria. Las **formas extremadamente severas** pueden ser fatales en los primeros meses de vida.

### MANEJO TERAPÉUTICO GENERAL

- a. **Periodo Perinatal:** Ante la **sospecha en etapa prenatal** hay que considerar **vía de parto** y **cuidados iniciales**. En el RN con **OI** es imprescindible el **tratamiento del dolor**, y evitar **posiciones anómalas** de miembros y cabeza. Es prioritario el **entrenamiento** del personal de enfermería y los padres para el cuidado diario, el cambiado de ropa y el baño. El **examen físico** cuidadoso busca detectar fracturas recientes, alteración de ejes de miembros, signos extra-esqueléticos de dolor no controlado (taquipnea, sudoración profusa, taquicardia) y evaluar la necesidad de analgésicos. En **lactantes** más afectados con **debilidad muscular**, la **succión** puede causar cansancio y aumentar los requerimientos respiratorios. Aún en los casos más severos con riesgo de vida no existe razón para no permitir al RN estar en brazos de los padres. Es importante proveer **soporte emocional**, compartir decisiones terapéuticas y medidas de soporte, y reforzar el asesoramiento genético.
- b. **Niños Mayores:** En las **formas extremadamente severas** que sobreviven al periodo neonatal, los aspectos terapéuticos son complejos y requieren programarse adecuándose a edad y condición clínica. Los **problemas respiratorios** frecuentes en los primeros años son causa recurrente de internación. La **alimentación** necesita fraccionarse en pequeños volúmenes, incrementando el valor calórico según requerimientos. Es necesario prevenir las **fracturas** y evitar el mecanismo de repetición desarrollando la fuerza muscular, con un programa de **actividad física precoz** y adecuada para cada niño.





## CRECIMIENTO EN NIÑOS CON OI

- a. **Estatura:** El **compromiso de la estatura** en la OI es muy variable y está en estrecha relación con la gravedad de la enfermedad. Los pacientes más gravemente afectados tienen tallas más bajas, mientras que pacientes con formas leves pueden tener estatura normal, aunque en general en los percentilos más bajos de la población de referencia.<sup>14</sup> De hecho, el **déficit de estatura** es considerado un **marcador de severidad** de la enfermedad.<sup>2-17</sup> La presencia de **baja estatura para padres** puede resultar útil al evaluar un niño con poca expresión clínica y sin antecedentes familiares. Aún no se conocen las **causas de la baja talla**; probablemente resulte de la combinación de fracturas, incurvación de miembros y afectación de altura y alineación de cuerpos vertebrales.<sup>14</sup>

*En una serie de 65 pacientes con diferentes formas de OI seguidos en nuestro hospital, tenían estatura normal para la población el 69% de los pacientes con OI tipo I y sólo 1 paciente con forma moderada-severa.<sup>18</sup>*

*En otra evaluación en nuestro servicio de niños con OI tipo I (37 pacientes), el promedio de estatura fue menor a la media de referencia con diferencias significativas en todas las edades. La estatura final promedio en pacientes adultos y padres afectados con OI tipo I fue de 147.9 cm (-1.85 score de desvío standard, sDS) en las 10 mujeres y de 165.7 cm (-0.84sDS) en los 10 varones incluidos, significativamente diferente de la población de referencia.<sup>19</sup> Como en otros estudios, la talla de los pacientes era menor que la de sus padres no afectados.<sup>20</sup>*

- b. **Peso:** Se ha descrito **peso bajo para la edad** en niños con OI, pero al relacionar el peso con la estatura en **niños mayores** se observó con frecuencia **sobrepeso**.<sup>1</sup> La **evaluación antropométrica** en las **2 series de pacientes con OI** en nuestro servicio confirmó estos hallazgos.

*En el seguimiento longitudinal de 37 pacientes con OI tipo I, el peso promedio a todas las edades fue inferior a la media de referencia; el 16% de pacientes con bajo peso/talla eran niños pequeños. Sin embargo, el 27% de niños > 8 años presentó sobrepeso-obesidad en algún momento del seguimiento.<sup>19</sup>*

*En un corte transversal de 65 pacientes con diferentes formas OI, la media de puntaje z de índice de masa corporal (IMC) fue superior al promedio. Según los puntos de corte internacionales, el 19% de los pacientes tenía sobrepeso y el 11% obesidad. Se encontró correlación positiva entre la edad y el aumento de peso.<sup>18</sup>*

- c. **Perímetro cefálico (PC):** En pacientes con OI puede estar por encima de la media de referencia. La **macrocefalia relativa a la estatura** es más frecuente en **formas moderadas-severas de OI**.<sup>21</sup>

*En la muestra citada de pacientes con OI Tipo I encontramos aislados casos de macrocefalia real y relativa.<sup>19</sup>*

- d. **Proporciones corporales:** Los pacientes con OI pueden tener **desproporción corporal**, con **miembros cortos** si predomina la deformidad de huesos largos, o **tronco corto** si hay compromiso severo de columna.<sup>1</sup>

*En nuestras series de pacientes el compromiso de tronco acompañó al de estatura.<sup>14-19</sup> En la serie de pacientes con formas leves no hubo diferencia entre el déficit de estatura sentada y la longitud de miembros, pero al evaluar las proporciones corporales en la curva estatura sentada/estatura, todos eran < al percentilo 50.*

- e. **Efectos de los bifosfonatos sobre el crecimiento a largo plazo:** Se ha evaluado en **2 estudios:**

*El 1º estudio (2003) comparó el crecimiento de niños y adolescentes con distintas formas de OI y tratamiento cíclico prolongado con bifosfonatos  $\geq 4$  años, contra controles no tratados de similar edad y afectación. En los tratados la talla media mejoró en todas las formas de OI pero significativamente sólo en las formas moderadas-severas. Se plantea que el beneficio de los bifosfonatos sobre el crecimiento estaría relacionado con la reducción de fracturas de huesos largos y vertebrales y la prevención de deformidades.<sup>22</sup>*

*En el 2º estudio (2015) en 37 niños con distintas formas de OI tratados por  $\geq 6$  años, no hubo diferencias significativas entre déficit de estatura por Z-score antes y después del tratamiento, sí en OI tipo IV vs. controles no tratados. El efecto de los bifosfonatos sobre la estatura no sería por estimulación directa de los cartílagos de crecimiento sino por mejor masa ósea metafisaria; pacientes con compromiso severo (tipo III) no muestran beneficio sobre la estatura por tener cartílagos de crecimiento ya dañados antes del tratamiento.<sup>23</sup>*

*En ambos estudios todos los pacientes tenían bajo peso promedio e incrementaban significativamente el score z de peso durante el tratamiento, por lo que se sugiere monitorear evolutivamente el peso durante el mismo.*



## MANEJO DEL DOLOR EN LA OI

La **ASOCIACIÓN INTERNACIONAL PARA EL ESTUDIO DEL DOLOR (INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN, IASP)** define al **dolor** como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a daño real o potencial de tejidos, o descrita en términos de dicho daño. El **dolor** es único, multidimensional y subjetivo. <sup>24-25-26-27-28-29-30-31</sup> La incapacidad de niños pequeños para comunicarse verbalmente no invalida que experimenten dolor y requieran un tratamiento adecuado para aliviarlo. <sup>28-31</sup>

Ante un **niño con dolor** es necesario:

1. Reconocer las **causas** posibles o probables
2. Interpretar los **mecanismos** involucrados
3. Evaluar la **intensidad**
4. Proponer un **esquema terapéutico** <sup>25-29</sup>

1. **Causas:** Entre las **causas de dolor** de un niño con **OI**, según nuestra experiencia, se identifican:

- Deformidades óseas
- Pérdida del eje del miembro
- Osteopenia
- Escoliosis severa
- Fracturas
- Microfracturas

2. **Mecanismos:** El **dolor** que presentan los pacientes con **OI** corresponde la mayoría de las veces al **mecanismo nociceptivo somático**. Es desencadenado por alteraciones tisulares, presenta un patrón localizado y puede ser **continuo o intermitente**. Este tipo de dolor responde a **analgésicos primarios** como los **antiinflamatorios no esteroides (AINE)** y **opioides**. El **mecanismo del dolor neuropático** tiene **características lancinantes o disestésicas** y su distribución responde a un **patrón dermatomérico**. Responde pobremente a **analgésicos primarios** y requiere **analgésicos adyuvantes** para su alivio. <sup>25-29</sup> Excepcionalmente, las fracturas pueden producir **dolor neuropático** en la **OI**.

3. **Evaluación:** La **evaluación del dolor en población pediátrica** constituye un verdadero desafío y depende de la edad del niño, de su desarrollo cognitivo y del contexto sociocultural. Se han desarrollado varias **herramientas** para evaluar y documentar el dolor en niños según su edad, condición clínica y contexto cultural <sup>31</sup>. Es importante elegir una herramienta y utilizarla de forma rutinaria para mejor interpretación de los resultados. Las **herramientas de medición del dolor** usadas en **Pediatría** son de **3 tipos: mediciones fisiológicas, autoinforme y conductuales**. <sup>25</sup>

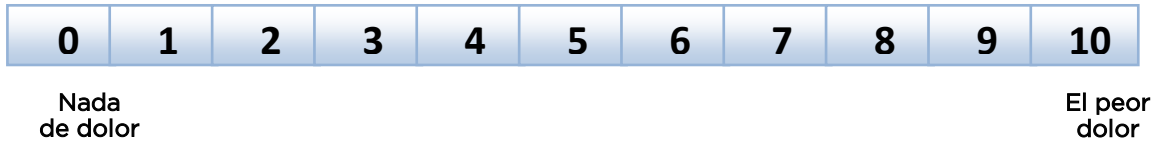
Las **variables fisiológicas** (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial, saturación de oxígeno) pueden resultar útiles en el **dolor agudo** y producido por eventos de corta duración como los procedimientos. No resultan de mucha utilidad en el dolor sostenido en el tiempo. No hay reacciones fisiológicas que reflejen directamente la percepción del dolor por parte del niño. <sup>25</sup>

La modalidad conocida como **autoinforme o autorreporte** es de elección para la **evaluación de la intensidad del dolor**. Los niños pequeños suelen utilizar palabras simples para expresar dolor y pueden señalar la parte del cuerpo que les duele. La capacidad de indicar la presencia de dolor en forma verbal aparece entre los **2 y 4 años de edad**. Poco a poco aprenden a distinguir **3 niveles de dolor**: "poco", "más o menos" y "mucho". A los **5 años**, pueden describir el dolor y definir su intensidad. Los niños de **7 a 10 años** pueden explicar por qué le duele. <sup>31</sup> Existen distintas **escalas** para la **evaluación de la intensidad del dolor** mediante **autoinforme**:



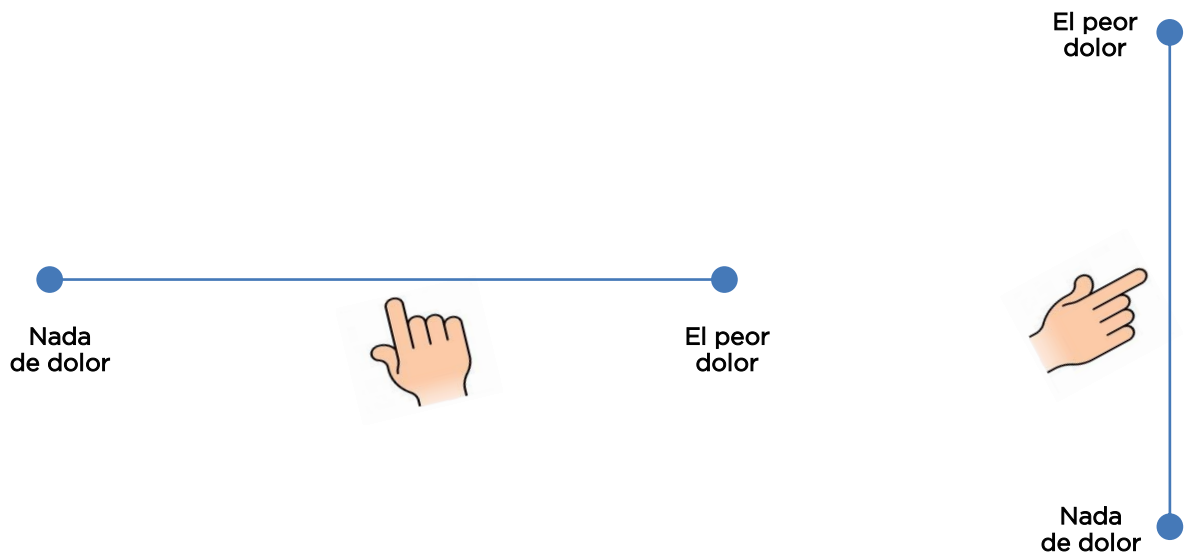
- **Escala Numéricas:** En una *escala del 0 al 10*, donde **cero** es **nada de dolor** y **10** es el **máximo dolor** imaginable, se solicita al paciente que ponga un valor a su dolor. (ver FIGURA 2). Es sencilla y fácil de reproducir. La limitación es la necesidad de que los niños conozcan los números <sup>25</sup>

FIGURA 2: ESCALA NUMÉRICA



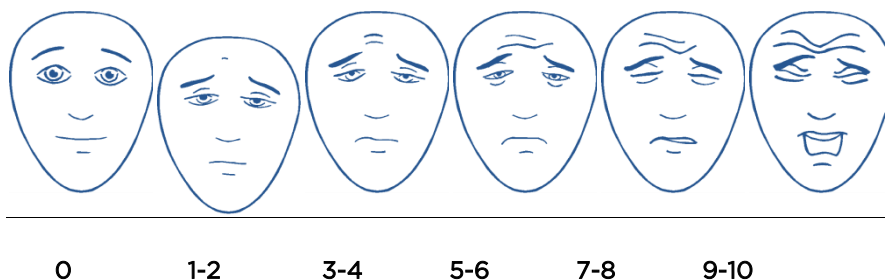
- **Escala Visual Análoga:** Es una variante de la anterior. Sobre un **segmento de 10 cm**, un **extremo** es "*Sin Dolor*" y el opuesto "*Máximo Dolor*". Se le pide al niño que marque dónde se encuentra su dolor. La **intensidad** estará dada por la **altura del segmento** que el paciente indique. Puede ser utilizada en **sentido vertical** para niños **<5 años** quienes comprenden mejor el concepto de alto y bajo; y para **>5 años** en **sentido horizontal**. <sup>26</sup> (Ver FIGURA 3)

FIGURA 3: ESCALA VISUAL ANÁLOGA



- **Escala de caras revisada (FPS-R):** Se trata de una **escala gráfica con 6 caras** que van desde una cara **sin dolor** hasta una con **dolor intenso**. El niño debe señalar la cara que representa su dolor. Utiliza una métrica sencilla y es fácilmente interpretable, del **0 al 10**. <sup>32</sup> (Ver FIGURA 4)

FIGURA 4: ESCALA DE CARAS REVISADA (FPS-R)





**TABLA 4: INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LAS 3 ESCALAS**

<b>0</b>	No hay dolor
<b>1-3</b>	Dolor leve
<b>4-6</b>	Dolor moderado
<b>7-9</b>	Dolor severo
<b>10</b>	Dolor Intolerable

Las **mediciones conductuales** se fundamentan en la observación de modificaciones de la conducta del niño en situación de dolor.<sup>25</sup> En los niños que no pueden hablar, los informes sobre el dolor dependen de sus **padres y/o cuidadores**, quienes generalmente conocen el cambio de conducta del niño como respuesta al dolor, y esto puede ser incluido en la evaluación. La observación del comportamiento en relación al dolor es una evaluación válida en niños **<3 años** y en pacientes con alguna **limitación en el lenguaje o de naturaleza cognitiva**.<sup>31</sup> Para la **medición conductual de la intensidad del dolor** se puede utilizar la **Escala Adaptada del INSTITUTO GUSTAVE ROUSSY**.<sup>27</sup> (ver TABLA 5)

**TABLA 5. ESCALA ADAPTADA DEL INSTITUTO GUSTAVE ROUSSY**

<b>SIGNOS DIRECTOS</b>
Posición antálgica en reposo Protección espontánea de zonas dolorosas Actitud antálgica en el movimiento Reacción a la movilización pasiva Reacción al examen de zonas dolorosas
<b>EXPRESIÓN VOLUNTARIA</b>
Quejas somáticas Localización de zonas dolorosas
<b>ATONÍA PSICOMOTRIZ</b>
Falta de expresividad Desinterés por el mundo exterior Lentitud y escasez de movimientos

**4. Tratamiento:** El **equipo de salud** puede ayudar al **alivio del dolor** no sólo con la indicación de analgésicos sino también brindando información adecuada y enseñando al niño medidas sencillas para que pueda controlarlo.<sup>25</sup> Existen **estrategias farmacológicas y no farmacológicas para el alivio del dolor**.<sup>28</sup> (ver TABLA 5)

**a. Tratamiento No Farmacológico (ver TABLA 5)**

**TABLA 5: ESTRATEGIAS PARA EL ALIVIO DEL DOLOR**

<b>MÉTODOS NO FARMACOLÓGICOS</b>	<b>MÉTODOS FARMACOLÓGICOS</b>
De apoyo: información, juego Cognitivos: distracción, visualización Conductuales: relajación Físicos: inmovilización	Analgésicos primarios Antiinflamatorios no esteroideos Opioides Analgésicos secundarios Antidepresivos Anticonvulsivantes Bifosfonatos





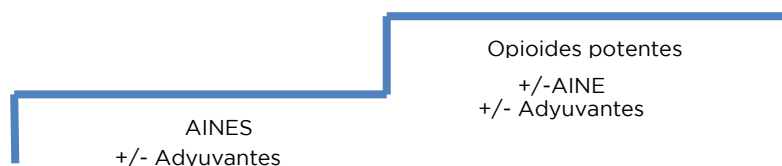
b. **Tratamiento Farmacológico:** En la **medicación analgésica** podemos identificar **2 grupos:**

- i. **Analgésicos primarios:** incluyen el **paracetamol**, los **antinflamatorios no esteroideos (AINE)** y los **opioides**.
- ii. **Analgésicos secundarios o adyuvantes:** grupo integrado por drogas que habitualmente se usan con otros fines terapéuticos pero contribuyen al alivio del dolor. Cobran importancia en el tratamiento del dolor que no responde a analgésicos primarios, en particular el **neuropático**. Los principales son los **antidepresivos tricíclicos**, **anticonvulsivantes** y **bifosfonatos**.<sup>25-27-28-29-31</sup>

**Recomendaciones de la OMS:**<sup>28-31</sup> El correcto **uso de los medicamentos analgésicos para aliviar el dolor de los niños** se basa en los siguientes **4 conceptos clave:**

- **Por reloj:** Los analgésicos requieren ser administrados en **forma regular** y **no "según dolor"**. El **objetivo** es la **prevención de la aparición del dolor**, y no que el niño lo tenga que experimentarlo para recibir la dosis del analgésico; por ello es necesario que el paciente reciba la dosis a intervalos regulares antes que el dolor reaparezca.
- **Por la vía adecuada:** Los medicamentos necesitan ser suministrados por la vía más sencilla, más efectiva y menos dolorosa. Siempre que sea posible la **vía de elección** es la **VO**; también pueden indicarse las **vías EV o SC**. La **vía IM** no se recomienda por ser dolorosa y tener absorción errática.
- **Para cada niño:** Toda medicación requiere ser dosificada según la necesidad de cada niño. La analgesia es **individual y personalizada** para cada paciente y para los diferentes momentos en la trayectoria de enfermedad del mismo paciente.
- **Por escalera:** El **esquema analgésico** se elige de acuerdo a la **intensidad del dolor**. Desde el año **2012** la **OMS** ha propuesto como abordaje del **tratamiento farmacológico para el manejo del dolor persistente en niños** una **escalera de 2 peldaños**, como estrategia más efectiva que la de **3 escalones** propuesta en **1986**. (ver **FIGURA 5**) En la **escalera de 3 peldaños** se recomendaba la utilización de **opioides débiles** como la **codeína** para el tratamiento del **dolor moderado**, mientras que actualmente se considera el uso de **opioides potentes a bajas dosis** para su alivio. Los riesgos de la utilización de opioides potentes para el dolor moderado son aceptables cuando se los compara a la incertidumbre asociada al uso de **codeína y tramadol** en niños.

**FIGURA 5: ESCALERA ANALGÉSICA (OMS 2012)**



i. **ANALGÉSICOS PRIMARIOS:**

- **Antinflamatorios No Esteroides (AINE) y Paracetamol:** Los analgésicos de este grupo se utilizan **solos** para el alivio del **dolor leve** o **combinados con opioides** para el **dolor moderado o severo**. Estas drogas presentan un **"efecto techo"**: no se obtiene mayor analgesia al incrementar la dosis, ni al combinar dos drogas de este mismo grupo. El aumento de dosis o la combinación de estas drogas entre sí aumentan los **EA**, por lo que está contraindicada su asociación.<sup>25-28</sup> No hay evidencia que avale una mayor **seguridad o eficacia** de un **AINE** sobre otro.



El **paracetamol** tiene como ventaja sobre los **AINE** no producir gastritis ni alteraciones plaquetarias. A dosis terapéuticas no produce daño renal ni hepático, pero se recomienda precaución en niños con enfermedad hepática. Su **dosis** es de **10 mg/kg/dosis cada 6 hs.** <sup>25-28</sup>

La **dosis de ibuprofeno** es de **10 mg/kg/dosis cada 6 u 8 hs.**

Los **EA** de este grupo de drogas son **irreversibles**; el daño una vez instalado no remite. Se desaconseja su consumo crónico.

**EA predecibles y dosis-dependientes:** gastrointestinales: pirosis, dispepsia, gastritis, diarrea, lesión de mucosa gastrointestinal, sangrado digestivo; hematológicos: inhibición reversible de la agregación plaquetaria; renales: retención hídrica, fallo renal, nefritis intersticial; hepáticos: elevación de enzimas hepáticas.

**EA impredecibles y dosis-independientes:** hipersensibilidad: reacciones alérgicas, *rash*, broncoespasmo, cefalea, trombocitopenia. <sup>30</sup>

- **Opioides:** Se utiliza para el alivio del **dolor moderado y severo, asociados o no con AINE**. Los **opioides potentes** no tienen **dosis techo**: la dosis correcta es la que alivia el dolor. El **opioides potente** recomendado por la **OMS** es la  **morfina**. Sus alternativas son **metadona** y **fentanilo**. <sup>28-31</sup> Los **opioides débiles** como **codeína** se han dejado de utilizar; se desaconseja su uso. (**FIGURA 5**) <sup>31</sup>

La **morfina** es la **droga patrón** de este grupo. Es **segura** aún para su uso en **neonatos**. <sup>25-28-31</sup> En **insuficiencia renal** es necesario disminuir la dosis para evitar **EA**. La **dosis inicial** por **VO** es de **0.1 mg/kg/dosis cada 4 hs**, y por **vía parenteral** de **0.05 mg/kg/dosis cada 4 hs**.

La **metadona** es un **opioides sintético** de **vida media larga**. La titulación resulta dificultosa debido a su prolongada vida media y la conversión equianalgésica es compleja, por lo se reserva su utilización a profesionales con experiencia en su uso. La **dosis inicial** por **VO** es de **0.1 mg/kg/dosis cada 6 u 8 hs**. La **dosis máxima de inicio** es de **5 mg/kg**.

Los **EA** de los **opioides** se pueden clasificar en **iniciales** (desaparecen durante la primera semana de tratamiento) y **permanentes**: <sup>30</sup>

**EA Iniciales:** náuseas y vómitos (debidos al efecto sobre la zona quimiorreceptora gatillo); somnolencia (transitoria; anticiparla al paciente y a sus familiares para que mantengan la dosis indicada); hipotensión y prurito (producidos por liberación de histamina); retención urinaria (frecuente en niños, por acción anticolinérgica).

**EA Permanentes:** constipación (los opioides disminuyen la motilidad y las secreciones gastrointestinales; como no se desarrolla tolerancia para este EA, el paciente en tratamiento con opioides necesita recibir dieta rica en fibras y laxantes); miosis.

**Mitos sobre los opioides:** <sup>25-28 29</sup> La existencia de **mitos sobre opioides** genera su subutilización, por lo que es importante desmitificar creencias erróneas. Expresiones de los pacientes y sus familias y de los mismos miembros del equipo de salud reflejan la creencia en alguno de estos mitos:

- “Si me dan morfina significa que pronto voy morir”
- “Si ahora me dan morfina no habrá nada que me alivie si el dolor empeora”
- “La morfina sólo está indicada para un paciente agónico”
- “Nuestro hijo se va a volver adicto”
- “Causa depresión respiratoria”
- “Produce dependencia y adicción”



La **indicación** de iniciar tratamiento con **opioides** se basa en la **severidad del dolor** y no en el **pronóstico** de la enfermedad del paciente.

El **riesgo de adicción** en pacientes que consumen **opioides** para alivio del dolor es extremadamente bajo. Frecuentemente, a los pacientes que se encuentran pendientes del reloj para que le administren la medicación este cuadro se conoce como **“pseudoadicción”** y se observa cuando el dolor es subtratado. El cuadro desaparece cuando se ajustan las dosis e intervalos para alcanzar el alivio adecuado.<sup>25-28 29</sup>

El **riesgo de depresión respiratoria** se soslaya con el **uso de dosis iniciales adecuadas** y con una **titulación del opioide** debidamente monitoreada.

#### **Recomendaciones para la administración de los opioides:**

- La **indicación de morfina** se basa en la **severidad del dolor** y no en el **pronóstico** de la enfermedad del paciente.
- La **dosis** correcta es aquella que alivia el dolor.
- Si el **dolor** no cede o reaparece antes de **4 hs** incrementar la **dosis del opioide** en **30-50%**. Administrar al momento en que reaparece el **dolor** y reiniciar entonces **esquema cada 4 hs**.
- Para calcular la **dosis de morfina parenteral** dividir por **2 ó 3** los **mg de dosis de morfina oral**. Para pasar **de morfina parenteral a morfina oral**, multiplicar por **2 ó 3** los **mg de la dosis parenteral**.
- En **lactantes <6 meses** utilizar igual **dosis de inicio (0.1 mg/kg/dosis)** pero con **intervalo de 6 hs**.
- No administrar simultáneamente **2 opioides**.
- **EA iniciales** (somnolencia, prurito, náuseas, vómitos, retención urinaria) desaparecerán durante la **1ª semana** de tratamiento; puede ser necesario aliviarlos con **medicación sintomática**.
- Prevenir la **constipación**, único **EA permanente**, con **laxantes y dieta rica en fibras**.
- Para realizar el **descenso de opioides** en pacientes que los han recibido por **más de 7 días** disminuir el **30% de la dosis cada 48 hs**, sin modificar el **intervalo**.

#### **ii. ANALGÉSICOS SECUNDARIOS:**

Los **bifosfonatos** se utilizan para alivio del **dolor óseo**. Su mecanismo de acción es la inhibición de la resorción ósea. La terapia no sólo resulta ser eficaz sino también segura, incluso con uso prolongado. Es el **tratamiento de elección** en la **OI**.

Otros **analgésicos secundarios** menos usados y con indicaciones muy específicas son los **antidepresivos** como la **amitriptilina**, y **anticonvulsivantes** como el **gabapentin** y la **carbamacepina**.

**Dolor Total:** En el origen del dolor influyen no sólo aspectos orgánicos sino también factores emocionales, sociales, espirituales y hasta económicos. Si no se interviene sobre las diferentes **dimensiones del dolor** se puede transformar en un síntoma “intratable”, a pesar de tener un excelente tratamiento farmacológico.<sup>25-29</sup> Por ello, es importante un **abordaje transdisciplinario del niño con dolor** para contemplar cada una de sus dimensiones y poder brindar el alivio apropiado.



## TERAPIA FÍSICA Y REHABILITACIÓN

En todos los protocolos internacionales el **tratamiento kinésico** es uno de los pilares de la terapéutica. El **objetivo de la terapia física** es aumentar y mantener la **función** y promover la **independencia**,<sup>33</sup> para mejorar la **calidad de vida** en la infancia y la adultez.

La **función del kinesiólogo** en el equipo es programar la **rehabilitación motora-funcional** a desarrollar en **corto, mediano y largo plazo**. El **plan kinésico** tiene que ser **individualizado**, aplicado en forma **precoz** y con **supervisión profesional**. En general, la **terapia física** comienza en edades tempranas para contrarrestar el retraso en las habilidades motoras debido a la debilidad muscular.<sup>34</sup> La tarea del **kinesiólogo** requiere asegurar la calidad y la adecuación de las **intervenciones terapéuticas** que recibe el niño con **OI** en otros ámbitos de su vida, integrándose en un trabajo interdisciplinario con los diferentes profesionales que inciden en cada una de las etapas de la vida infantil.

### Evaluación y Tratamiento Kinésico

Consiste en una **evaluación integral del estado motor-funcional**, y en el caso de **niños de 0 a 2 años**, **examen psicomotor**. Con las **evaluaciones ulteriores, periódicas y regulares** se va ajustando con mayor precisión el **tratamiento kinésico**. Conocer a los **cuidadores** es un factor importante a considerar, ya que permite dar pautas y entrenarlos en el cuidado y manejo del niño.

Existen aspectos del **cuadro clínico** de la enfermedad que el **kinesiólogo** necesita conocer para seleccionar las maniobras y técnicas apropiadas para la evaluación y el **tratamiento kinésico**. Según la variabilidad clínica, el niño con **OI** presenta:

- **Compromiso óseo con osteopenia difusa:** Implica **fragilidad ósea** con alto **riesgo de fractura**.
- **Compromiso de la estructura articular:** Se manifiesta por **hipermovilidad articular**, acompañada de **laxitud ligamentaria**. Puede existir **limitación articular** como consecuencia de una inmovilización terapéutica o debido a deformidades óseas adyacentes a la articulación.
- **Compromiso muscular:** La **debilidad muscular generalizada** es característica, a predominio de los músculos periarticulares de cadera. La inactividad física aumenta la debilidad por desuso.
- **Alteración de la postura:** es frecuente que los RN de **tipo severo y moderado** presenten **tortícolis postural**, **achatamiento occipital** por apoyo, y **miembros inferiores en abducción, rotación externa y flexión máxima de cadera bilateral**. En algunos casos más graves pueden presentar **deformidad de la caja torácica**, generando desbalance muscular que lleva a contracturas y dolor.<sup>35</sup>

Algunos pacientes con **OI** requieren **dispositivos** para la movilidad y las **actividades de la vida diaria (AVD)**.<sup>34</sup> Por otra parte, debe tenerse en cuenta que, durante el período de **inmovilización terapéutica**, se requiere continuar ejercitando todas las regiones corporales que no se encuentren afectadas por la inmovilización. Asimismo, luego de **fracturas óseas y/o intervenciones quirúrgicas de alineación de ejes**, es necesario reanudar tempranamente el **tratamiento kinésico** y la **actividad física** adecuándolos a cada niño según su edad y la severidad de la patología.

Según la **edad** del paciente y la **forma de presentación** formulamos las siguientes **recomendaciones de tratamiento kinésico**, para programar el **plan de actividad física y rehabilitación**. (ver **TABLA 6**)





**TABLA 6: RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO KINÉSICO**

PACIENTES RECIÉN NACIDOS A 2 AÑOS		
	FORMA LEVE	FORMA MODERADA O SEVERA
RN a 6 meses	<p>Enseñar y entrenar a la familia para el cuidado domiciliario del bebé.                      Concientizar sobre los riesgos y también las posibilidades funcionales del niño según la severidad.</p>	
	<p>Estimular el desarrollo psicomotor cumpliendo las pautas de maduración.</p>	<p>Estimular el desarrollo psicomotor adaptado al cuadro clínico del bebé, evitando factores de riesgo.                      Controlar y/o corregir la postura utilizando elementos adecuados tales como almohadillas y rollos, especialmente en las deformidades posturales como tortícolis, achatamiento occipital y alteraciones de la cintura pélvica en caso de estar presentes.                      Dar pautas para el uso de dispositivos de protección y confort como una tabla acolchada para el traslado y manipulaciones del bebé, uso de moisés y cochecito con base rígida y debidamente acolchada.</p>
6 meses a 2 años	<p>Evaluar evolución del estado psicomotor acorde a edad.                      Estimular en forma activa y con la voluntad del niño la bipedestación y la marcha.</p>	<p>Continuar con pautas de estimulación psicomotora.                      Reforzar entrenamiento para el cuidado y manipulación del niño en el ámbito familiar.                      Evaluar las correcciones logradas sobre las deformidades posturales.</p>
PACIENTES DE 3 A 5 AÑOS		
FORMA LEVE	FORMA MODERADA	FORMA SEVERA
<p>Concientizar imagen y control corporal para lograr la mejor representación motriz independiente y sin riesgo de lesiones.                      Evaluar el trofismo muscular global.                      Facilitar cumplimiento de actividades de la vida diaria (AVD) acorde a edad.</p>	<p>Evaluar y controlar el uso de dispositivos para la bipedestación y marcha en caso de estar prescritos.                      Indicar tipo de elementos para desplazamiento independiente del niño en el ámbito domiciliario y vecinal (triciclos, bicicleta, autos a pedal).</p>	<p>Indicar ortesis de protección para traslados.                      Evaluar indicación para el uso y manejo de silla de ruedas manual o motorizada.</p>
<p>Estimular la práctica de hidroterapia en el domicilio.                      Informar a los padres sobre los beneficios de esta terapéutica para favorecer el desarrollo de diferentes estructuras sin riesgos.</p>		
PACIENTES DE 6 A 12 AÑOS		
FORMA LEVE	FORMA MODERADA O SEVERA	
<p>Concientizar sobre riesgos y habilidades funcionales que el niño puede realizar en ámbitos extradomiciliarios: escuela, vecindario y comunidad.                      Supervisar las actividades extradomiciliarias que el niño desee desarrollar.</p>		
<p>Asesorar sobre el programa escolar de educación física que el niño esté autorizado a cumplir en la Escuela.</p>	<p>Planificar con la Escuela las actividades a desarrollar en los distintos espacios (aula, patio de recreo, talleres).                      Entrenar para la movilidad independiente, ya sea con silla de ruedas u otros dispositivos de ayuda-marcha, en el ámbito domiciliario, escolar o vecinal.</p>	
<p>Aconsejar sobre actividades de recreación y/o deportivas si el niño está interesado, prohibiendo aquellas con riesgo de impacto o choque.</p>	<p>Estimular actividades recreativas sin riesgos, según la voluntad del niño y las posibilidades familiares.</p>	
<p>Continuar con el programa de hidroterapia en centros con supervisión profesional.</p>		
PACIENTES MAYORES DE 12 AÑOS		
FORMA LEVE	FORMA MODERADA O SEVERA	
<p>El estado motor y funcional puede ser normal.</p>	<p>A partir de los 12 años, habiendo disminuido significativamente los riesgos de fracturas, evaluamos la capacidad funcional que cada paciente ha logrado en las etapas anteriores.                      En este grupo de pacientes trabajaremos intensamente para que puedan cumplir con autonomía e independencia las AVD acorde a su estado.</p>	
<p>El objetivo de nuestra intervención en cada una de las etapas es prepararlos para su próxima etapa de adultez. Las personas con OI deberían evitar actividades bruscas o que ejerzan fuerzas intensas de rotación sobre huesos largos (giros), como deportes de lucha, que incluyan saltos, o promuevan las caídas, o deportes de contacto.<sup>36</sup></p>		



### Terapéutica Física Complementaria: Hidroterapia

La **hidroterapia** es el ejercicio realizado en inmersión en el agua. Es altamente recomendada para pacientes con OI. <sup>1</sup> Tiene la ventaja para el niño de representar un ambiente lúdico y agradable, ofreciendo la posibilidad de realizar ejercicios variados en diferentes posturas y con gran facilidad. <sup>37</sup>

Sus **objetivos terapéuticos** son:

- Recuperar o conservar movilidad articular
- Fortalecimiento muscular

*Ejemplos de ejercicios:*



- Favorecer el desarrollo de la coordinación corporal global
- Estimular la adquisición de pautas psicomotrices
- Facilitar las experiencias sensoriomotrices <sup>38</sup>

*Ejemplos de ejercicios:*



- Educar o reeducar la postura, el equilibrio estático y dinámico, la bipedestación y la marcha en el agua

*Ejemplos de ejercicios:*





## CUIDADOS ORTOPÉDICOS

El **tratamiento ortopédico** comprende el **tratamiento de las fracturas**, así como la **prevención y corrección de las deformidades**.<sup>1</sup>

### Inmovilización de fracturas

La mayoría de las **fracturas** en los pacientes con **OI** ocurren **sin desplazamiento** y pueden ser tratadas con **inmovilización**. En general, el **tiempo de consolidación** de una fractura es el habitual, pero puede ocurrir en algunos casos **falta de unión o pseudoartrosis**. Al igual que en el tratamiento estándar, las **inmovilizaciones** deberían incluir a las dos articulaciones adyacentes al hueso fracturado.

El **tratamiento de las fracturas de los niños con OI** requiere considerar **2 aspectos fundamentales**:

- **Inmovilizaciones livianas:** debido a que los huesos son frágiles y pueden fracturarse con el peso del yeso por efecto de palanca
- **Tiempo de inmovilización corto:** el menor periodo posible para no incrementar la osteoporosis y la debilidad muscular.<sup>1-14</sup>

Los **padres** necesitan ser **entrenados** en reconocer las fracturas y en cómo reaccionar frente ellas. Se les sugiere mantener la calma y movilizar suavemente al niño mejorando su posición para el traslado al centro asistencial. En este sentido, se requiere instruir a los padres para administrar **analgesia** y realizar **inmovilización casera** previa al traslado para disminuir el *discomfort*.

En las **fracturas de húmero no desplazadas** suele ser suficiente el uso de un **cabestrillo**. En los **RN y <6 meses** pueden utilizarse para la inmovilización **vendas elásticas** alrededor del miembro y el tronco. Las **fracturas de codo y antebrazo sin desplazamiento** se inmovilizan con **yeso**. En los **miembros inferiores** las **fracturas de fémur y tibia** se tratan con **inmovilización con yeso** y pueden requerir **enclavijado endomedular** cuando estén desplazadas. Si la **fractura** ocurre en un **miembro enclavijado** previamente, será suficiente con realizar una **valva posterior de yeso** como tratamiento.

### Tratamiento quirúrgico

#### a. Enclavijado de huesos largos:

La **indicación quirúrgica** es variable y depende de la gravedad de la **OI**, de las deformaciones y de las perspectivas funcionales. El **objetivo** es corregir las deformaciones y reforzar el hueso frágil. Las **indicaciones para el tratamiento quirúrgico** son: **alteraciones de los ejes en los huesos largos y fracturas agudas con desplazamiento**. La **edad** sugerida es cuando el niño logra la **bipedestación** o tiene intención de caminar, en general entre los **2 y 3 años de edad**.

Cuando la **deformación** afecta la **funcionalidad** el **tratamiento electivo** es la **osteotomía, corrección de la deformación y enclavijado intramedular**, ya que puede prevenir nuevas fracturas y facilitar la bipedestación y marcha. Se utilizan distintos **tipos de clavos intramedulares**, evitándose las placas con tornillos (suelen asociarse con fracturas por encima y debajo debido a la mala calidad ósea).<sup>1</sup> Existen diferentes **tipos de clavos quirúrgicos** dependiendo del tamaño del hueso y la perspectiva de crecimiento: **telescopados** (se expanden con el crecimiento, como los **BAILEY Y FASSIER**) o **no telescopados** (como los **KIRSCHNER Y RUSH**). Las **reoperaciones** son frecuentes en cualquier tipo de **enclavijado intramedular**. Después de la cirugía está indicado colocar **inmovilización temporaria enyesada con valva/yeso**. Luego de este periodo pueden requerir **ortesis**.<sup>14</sup> La **rehabilitación** debería comenzar lo antes posible para evitar la atrofia muscular y agravamiento de la osteopenia.



**b. Coxa vara:**

Se define como un **ángulo cérvico-diafisario**  $< 110^\circ$ . Es frecuente en los niños con **OI** porque el cuello femoral no soporta el peso y puede causar alteración de la marcha. La **coxa vara** puede ser **uni o bilateral** y su **prevalencia** varía de acuerdo al **tipo de OI**, estimándose cerca del **10% en las formas leves** y alrededor del **50% en las formas graves**.<sup>39</sup> El **tratamiento quirúrgico** es de elección y se indica de acuerdo a la gravedad de la condición.

**c. Protrusión acetabular:**

Es una **deformidad pélvica** que se define como el desplazamiento interno de la pared medial y superior del acetábulo hacia la cavidad pelviana, acompañada de la cabeza femoral. Es frecuente en la **OI** y puede afectar a **1/3 de los pacientes**; se observa sobre todo en las **formas severas**. La **protrusión acetabular** no suele asociarse con complicaciones clínicas pero puede causar **dolor y constipación**, para los que es apropiado ofrecer **tratamiento médico** inicialmente, ya que la resolución quirúrgica es difícil y puede tener pobres resultados.<sup>14-40</sup>

**d. Escoliosis:**

Las **deformidades de la columna vertebral (escoliosis, cifosis)** son causa importante de **morbilidad y mortalidad** en las **formas severas**. La **incidencia y gravedad de la escoliosis** se correlaciona con la **severidad de la OI**. La **prevalencia de escoliosis** en el tipo I es entre **10 y 30%**, mientras que en las **formas severas** la frecuencia es  $> 50\%$ .<sup>14</sup>

*Estos datos coinciden con los de una muestra de 65 pacientes seguidos en nuestro hospital; la prevalencia de escoliosis fue de 2/3 de los pacientes con formas moderadas-graves y sólo 1/3 con formas leves.*<sup>18</sup>

En las **formas leves** la **progresión** es menor y su **curso** es en general **benigno**, mientras que en las **formas graves de OI** la **evolución** es **progresiva**.<sup>41</sup> La mayoría de las **deformidades** son **torácicas** y se pueden acompañar con **cifosis, pectus carinatum o excavatum**. Corregir o limitar las deformaciones de la columna vertebral puede mejorar la **calidad de vida** y prevenir la aparición de **enfermedades cardiopulmonares** potencialmente mortales.<sup>14</sup> Se recomienda iniciar el **control radiológico anual de la columna** ni bien el paciente se siente (momento en que comienza la deformidad), y **control con especialista de columna** si hay **cifo-escoliosis**.

El **tratamiento de las deformidades** comienza tempranamente, cuando el niño inicia la **posición sentado**. Se recomienda el uso de **sillas con apoyo rígido e inclinación graduable**. El uso de **corset** es controvertido (la caja torácica no puede transmitir las fuerzas a la columna y la presión puede agravar la deformación del tórax), aunque podría indicarse en **OI leves** con **ángulos  $>30^\circ$** .<sup>14</sup>

La **indicación quirúrgica** es para **curvaturas  $\geq 45^\circ$  en las formas leves** y  **$>30-35^\circ$  en formas severas**. La **edad** recomendada para la cirugía es a partir de los **7-8 años**. La **cirugía de elección** es la **artrodesis posterior con instrumentación de la columna con tornillos pediculares y barras**, único procedimiento que puede detener la progresión de la **escoliosis en OI**. Es necesario considerar la necesidad de **tracción cefálica preoperatoria**, su **estabilización posterior**, y la **mala calidad del hueso**. Debido a su **complejidad** es imprescindible que esta cirugía sea realizada por un **especialista pediátrico**.<sup>14</sup>





## USO DE BIFOSFONATOS

Los **bifosfonatos** son análogos del **pirofosfato**; al unirse a la hidroxapatita del hueso, tienen una **función anti-reabsortiva** por acción directa sobre los osteoclastos. Tienen una vida **media muy larga** y su actividad continúa varios años después de la aplicación. Su uso está ampliamente difundido en pacientes con **OI** pero, a pesar de que se han reportado **beneficios**, no existen aún estudios que demuestren un cambio en la historia natural de esta enfermedad. No se ha dilucidado completamente el mecanismo de acción de la droga ni algunos aspectos del tratamiento. Existe suficiente **evidencia** sobre la **eficacia** de los **bifosfonatos** para aumentar la **DMO** y disminuir la **tasa de fracturas**. Los resultados son menos concluyentes respecto al **dolor**, la mejoría en la **calidad de vida**, el efecto sobre el **crecimiento** y la mejoría de **movilidad y funcionalidad**.

*Una reciente **revisión sistemática Cochrane** localizó **14 ensayos aleatorizados o cuasi-experimentales en pacientes con OI (709 niños y 110 adultos)** comparando **bifosfonatos VO-EV** contra **placebo** o **diferentes dosis o tipos de bifosfonatos**. El uso de **bifosfonatos** se asoció con **aumento significativo de DMO espinal y femoral** y **reducción de incidencia de fracturas**; la **evaluación de dolor y calidad de vida** mostró resultados más inconsistentes.*<sup>42</sup>

Su **seguridad** se ha demostrado en estudios **a largo plazo**<sup>43</sup> y en **niños pequeños <3 años**.<sup>44</sup> Los EA más frecuentes son **dolor muscular** y **fiebre** que mejoran con el uso de **AINEs** en la primera infusión, **hipocalcemia transitoria** especialmente en el periodo neonatal y **dificultad respiratoria**; la presencia de dificultad respiratoria grave es una limitante para su administración.<sup>14</sup> Los **efectos del pamidronato** son claramente dependientes del crecimiento y disminuyen después de la pubertad.<sup>45</sup>

Si bien existen estudios con otros derivados de **bifosfonatos**<sup>42</sup>, la **elección** de nuestro equipo multidisciplinario es el **pamidronato (PAM)**, por contar con datos de **seguridad y eficacia**. Utilizamos el **protocolo de administración de PAM EV cíclico**.<sup>44-46</sup> Este tratamiento actúa de forma sinérgica junto con el resto de las medidas terapéuticas, como el tratamiento ortopédico y la rehabilitación.

**¿Quién debe recibir bifosfonatos?:** El uso de **bifosfonatos** se reserva para **formas graves de OI**, con **alta tasa de fracturas** (al menos **3/año**), **aplastamiento vertebral** o **deformaciones óseas**. Es probable que la mayoría de los niños con **formas moderadas o severas** se beneficien con la medicación. No existe evidencia del beneficio del tratamiento en **formas leves** (excepto que tengan compromiso importante de columna). Los **bifosfonatos** pueden aliviar el **dolor óseo**, pero la presencia de dolor por sí mismo no es una indicación, ni lo es el hallazgo de **densitometría alterada** como único problema.<sup>46</sup> La **edad de inicio** es temprano durante el **1º año de vida** cuando la condición clínica lo permita.

**¿Cómo se realiza la infusión?:** Esta terapéutica requiere ser administrada bajo **seguimiento estricto** y según los **protocolos de tratamiento**.<sup>45</sup> (ver **ANEXO 2: TRATAMIENTO DE LA OI CON PAMIDRONATO**) Las **infusiones** se realizan en **hospital de día** con cuidados de **enfermería especializada**.<sup>47</sup> (ver **ANEXO**)

**Duración del tratamiento:** Aún no existe certeza sobre la **duración del tratamiento**, pero podría ser beneficiosa su **suspensión** luego de varios años. Algunas de las razones para esto son:

- Como los **efectos a largo plazo de los bifosfonatos** no se conocen, parece lógico limitar la exposición de **niños pequeños** y tener en cuenta las **indicaciones** previo a iniciar el tratamiento.
- Los **beneficios** se vuelven menos evidentes con el paso del tiempo.<sup>48</sup> El incremento en los **estudios densitométricos** se nivela luego de **3-4 años** de tratamiento<sup>45</sup> y los valores alcanzados de **densitometría lumbar** en niños tratados se mantienen estables luego de la suspensión.<sup>49-50</sup>



*Un estudio que evaluó **DMO en huesos largos** mostró que **niños en tratamiento con bifosfonatos** tienen densidad y masa ósea elevada a nivel metafisario y que este efecto es dependiente del crecimiento. La **discontinuación del tratamiento** en un paciente en **crecimiento** podría generar **riesgo de fracturas** en el nuevo hueso formado con posterioridad, por lo que sería prudente continuar el tratamiento a dosis de mantenimiento hasta que las epífisis estén fusionadas (final del crecimiento).<sup>48</sup>*

- Se sugiere disminuir al **50%** la **dosis anual** cuando la **densitometría** mejore por encima de **-2 DS**.<sup>23</sup>

*En estudio controlado realizado en **niños bajo tratamiento con PAM**, no se encontró aumento de la **tasa de fracturas** en los **2 años** posteriores a su **suspensión**.<sup>49</sup>*

**Efectos adversos:** La mayoría **leves y reversibles**<sup>51</sup>, algunos más frecuentes en la **1ª infusión**:

- **Fiebre y cuadro seudogripal con mialgias, cefalea, dolor óseo y vómitos:** Tiende a desaparecer en infusiones siguientes. Se recomienda administrar **1/2 dosis** el **1º día** para lograr disminuir este EA.
- **Deterioro de función respiratoria:** Se ha descrito en **niños pequeños** con antecedentes de **enfermedad respiratoria** asociación entre la administración de **bifosfonatos** y cuadro de **dificultad respiratoria**, más frecuente en la **1ª infusión**. Por este motivo, si el lactante tuviera historia previa de cuadros respiratorios, se sugiere dar **1/4 de la dosis** el **1º día de infusión** y **1/2 dosis** los siguientes **2 días del 1º ciclo**. De ser posible, es conveniente evitar administrar **PAM** a pacientes que se encuentren cursando un **cuadro respiratorio agudo**; si se decide realizar igualmente el tratamiento, se sugiere **disminuir la dosis** como en los pacientes con **antecedentes respiratorios**.<sup>52</sup>
- **Hipocalcemia transitoria:** Generalmente asintomática, y no requiere intervención. Es más frecuente en la **1ª infusión del 1º ciclo** y tiende a ser menos marcada y frecuente en ciclos posteriores.<sup>44</sup> Existe sólo un **caso grave reportado** en un **neonato** de **hipocalcemia** que necesitó tratamiento.<sup>51</sup>
- **Alteración en la consolidación de osteotomías:** Si bien no existe evidencia de que los **bifosfonatos** afecten la **consolidación de fracturas**<sup>45-51-53</sup> es recomendable no utilizarlos después de **4-6 meses** de **cirugías de osteotomías** por el riesgo de retraso de consolidación. Se sugiere solicitar una **radiografía** previa a la administración de **bifosfonatos** para asegurar la correcta consolidación.<sup>50</sup>
- **Efectos de la administración EV y hospitalización:** Algunos autores han descrito implicancias negativas referidas por pacientes y familias originadas en la forma de administración.<sup>51</sup>
- **Afectación renal:** Se ha descrito **insuficiencia renal aguda** relacionada al uso de **bifosfonatos**, por lo que están contraindicados en pacientes con **falla renal**. En todos los casos la **administración** debe ser **lenta** con una **concentración de infusión máxima de 0.1mg/ml**. Sólo un estudio en niños describió un caso de aumento de los valores de urea sin afectación de la función renal posterior.<sup>51</sup>
- **Osteonecrosis mandibular:** No hay evidencia que los **bifosfonatos** la causen en **niños** con **OI**.<sup>51-54-55</sup>
- **Osteopetrosis:** este EA excepcional ha sido relacionado con uso de **bifosfonatos**, nunca en **OI**.<sup>51</sup>
- **Retraso en la erupción dentaria:** Descripta en algunos estudios.

**Interacciones:** No se conoce ninguna **interacción** entre el **pamidronato** y otros medicamentos.

**Contraindicaciones:** Además de la presencia de **cuadros respiratorios**, la presencia de **fiebre o sospecha de infección** contraindicarían la infusión de **pamidronato**. No hay estudios sobre los posibles efectos teratogénicos de los **bifosfonatos**, por lo que están **contraindicados en mujeres embarazadas**.



## CUIDADOS DENTALES

Las **anomalías dentales en la OI** pueden ser de **2 tipos: dentinogénesis imperfecta** y las relacionadas con **maloclusión dentaria**.<sup>1-14</sup>

La **dentinogénesis imperfecta (DI)** es una anomalía dental en que la dentina (capa del diente situada por debajo del esmalte) es anormal. Puede presentarse como **dientes con coloración gris-parduzca, abrasión y pérdida precoz del esmalte**, una mayor **constricción a nivel de la unión corono-radicular, raíces cortas y delgadas** y una **obliteración de las cámaras pulpares**. Las **anomalías de la dentina** pueden provocar **fracturas masivas espontáneas** de toda una cúspide o de una corona entera. La **DI** es más grave en la dentición primaria que en la permanente y en los dientes que salen primero. Aproximadamente el **50% de los niños con OI** tienen **DI**. La severidad es variable aún en la misma familia. Es frecuente la presencia de **primeros y segundos molares permanentes retenidos** en los pacientes con **OI**.

Por otro lado, la **OI** está relacionada con **anomalías cráneo-maxilofaciales**. El cráneo puede ser relativamente grande, el occipucio saliente y pueden verse protrusiones óseas frontales y parietales. El rostro puede adoptar una forma más o menos triangular desde una edad temprana. Con la edad se puede desarrollar una **hipoplasia maxilar** y un relativo **prognatismo mandibular**; la falta de armonía entre ellos puede dar lugar a una **mala-oclusión**, y esto genera problemas para masticar.

No existe un tratamiento efectivo para prevenir los **problemas dentales asociados a la OI**. El objetivo es mantener la **salud de la dentición** transitoria y permanente, manteniendo la **función** y una buena **oclusión**. Se requiere cuidar la **salud gingival**. Puede ser necesario el **uso de coronas** para prevenir las rupturas dentales. Se recomiendan **controles odontológicos** desde edades tempranas por lo menos **2 veces por año**.

Frente a la necesidad de una **cirugía odontológica** en niños que se encuentren recibiendo **bifosfonatos**, se debe tener en cuenta que, al igual que con otras cirugías que involucran a los huesos, es necesario **diferir la administración de bifosfonatos** hasta **4 a 6 meses** después de la cirugía y realizar un **control radiológico** para controlar **consolidación**.

De requerir **extracción** se recomienda ser lo menos agresivo posible en las **cirugías de cavidad oral**, dado que estos pacientes tienen alto **riesgo de fracturas**, y en todos los casos administrar profilaxis antibiótica previa a la cirugía.<sup>55</sup>

El **uso de bifosfonatos en la OI** podría relacionarse con **retraso en la erupción dentaria**, aunque los estudios realizados no permiten establecer con certeza esta asociación.<sup>56</sup>

No existe evidencia actual de que el uso de **bifosfonatos** en pacientes con **OI** cause **osteonecrosis mandibular en niños**.<sup>51-54-55</sup>





## HIPOACUSIA

Debido a las anomalías estructurales y de los huesos del oído, las personas con **OI** a menudo desarrollan **pérdida de la audición**. Muchos autores describen que la **hipoacusia relacionada con OI** es infrecuente antes de la **2ª o 3ª década de vida** y que la **prevalencia** aumenta con la **edad**; sin embargo, ha sido descrita en algunos **niños con OI tipo I (leve)**. La **prevalencia de hipoacusia** reportada varía de acuerdo a la metodología utilizada y la edad de diagnóstico desde el **10 al 20%**; otros autores reportan prevalencias mayores, cercanas al **50%**.<sup>3-57</sup>

No se encontró **correlación fenotipo-genotipo**, sin embargo los pacientes con **OI tipo I** tienen más frecuentemente hipoacusia que otros tipos de **OI** como la **OI tipo IV**. La **hipoacusia de tipo conductiva** ha sido descrita en los más **jóvenes**, mientras que la **hipoacusia neurosensorial** ha sido descrita más frecuentemente en **personas mayores**. Algunos pacientes tienen **hipoacusia mixta**.<sup>57</sup>

La **hipoacusia neurosensorial** podría ser causada por atrofia de células ciliadas cocleares, *stria vascularis* y anomalía en los huesos cocleares y tejidos adyacentes. La **hipoacusia conductiva** se ha relacionado con fracturas y alteraciones de los huesecillos y fijación del estribo, entre otras. La cóclea y el vestíbulo parecen estar indemnes.

### Recomendaciones para el control de la audición<sup>1-58</sup>

- Evaluar regularmente la **audición** de los pacientes con **OI**, por medio de **anamnesis y clínica**.
- Realizar una **evaluación audiológica** en **niños** antes del **ingreso escolar**, y luego cada **3 años**.
- Los **niños** con **audición en el límite inferior de lo normal** pueden necesitar **exámenes anuales**.
- Proveer **asesoramiento** a los niños y las familias sobre técnicas que pueden proteger su audición.

### Manejo de la hipoacusia en OI<sup>57</sup>

- Consultar a un **especialista en audición** para evaluar los diferentes tratamientos. Los **estudios auditivos** pueden ser difíciles de interpretar ya que las **causas de hipoacusia en la OI** son múltiples.
- **Otitis media serosa**: Fluido en el oído medio que limita la movilidad timpánica y de los huesecillos. El **tratamiento** incluye tratar las **causas subyacentes**: infecciones alergias, disfunción de trompa de Eustaquio. Si esto no resuelve el cuadro, se trata igual que otras otitis serosas con **colocación de tubos de ventilación**.
- **Problemas de los huesecillos**: Conduce a **hipoacusia conductiva**. La **corrección quirúrgica (estapedectomía)** es usualmente posible, pero los resultados quirúrgicos reportados suelen ser peores que en los pacientes sin **OI**.
- **Hipoacusia neurosensorial**: Tratamiento similar a pacientes sin **OI**; los **equipamientos (audífonos)** sirven para todos los tipos de **hipoacusia**, amplifican el sonido; pero en general los pacientes con **hipoacusia neurosensorial** tiene más dificultades con el **tono** y la **discriminación fonológica**.
- **Implante coclear**: Cuando el **deterioro auditivo** es tan importante que los audífonos no son útiles, los **implantes cocleares** pueden ser de utilidad. Son colocados en el oído interno y estimulan eléctricamente al nervio auditivo. En los pacientes con **OI** existen mayores dificultades por hipervascularidad y por osteoporosis.





## CUIDADOS RESPIRATORIOS

Existen **2 razones** principales por la que los pacientes con **OI** pueden tener **problemas pulmonares**: anomalías en la caja torácica y colágeno anormal en las estructuras pulmonares <sup>59</sup>

Las **infecciones respiratorias** son más frecuentes y pueden ser más graves en los pacientes con **OI severa**. <sup>1-59</sup> Si bien existe poca información sobre las **causas de muerte en niños y adultos con OI**, una de las más frecuentes es la **falla respiratoria**. Son importantes los **cuidados medioambientales generales** para prevenir las **infecciones respiratorias**, evitar exponer a los niños al humo del tabaco y limitar el contacto con personas con cuadros respiratorios, así como la prevención de infección respiratoria con **vacunación antigripal y antineumocócica**.

Cuando el **compromiso respiratorio** esté presente se requiere **control neumonológico periódico** que incluya la **evaluación funcional con espirometría**, **evaluación de la saturimetría** y los **estudios de sueño con oximetría** por la asociación de la **OI severa** con **trastornos del sueño**. En estos pacientes, dada la asociación con **insuficiencia respiratoria restrictiva**, la realización de **ejercicios respiratorios** que aumenten la capacidad pulmonar puede resultar útil. <sup>59</sup>

## CUIDADO CARDIOVASCULAR

Como en otros desórdenes del colágeno en la **OI** puede existir **compromiso cardiovascular**. Éste se manifiesta en general entre la **2ª y 4ª década de la vida**. <sup>60</sup> La frecuencia de presentación no está bien establecida aún, ya que este aspecto ha sido poco estudiado en **niños con OI**. <sup>61</sup> No se ha asociado a la **OI** con cardiopatías congénitas, pero sí con mayor riesgo de **prolapso de válvulas aórticas y mitral** <sup>1</sup> y **dilatación de la raíz aórtica**. <sup>61</sup>

Se sugiere realizar **evaluación cardiológica prequirúrgica** en pacientes con **OI** y evaluar la necesidad de ampliar evaluación con **ecocardiograma** en la **2ª década de la vida**.

## CUIDADO NEUROLÓGICO

Los pacientes con **OI** pueden presentar distintas alteraciones en la forma del cráneo, pero esto en general no se relaciona con síntomas de relevancia. La necesidad de estudio está limitada a la presencia de **síntomas (cefaleas, hipotonía, ataxia, hiperreflexia, nistagmus, entre otros síntomas neurológicos)**. <sup>1-60</sup> La anomalía más frecuente es la **platisbasia** (aplanamiento de la base del cráneo), presente desde el nacimiento, asintomática y sin importancia clínica. Otras alteraciones son: la **invaginación basilar o impresión basilar**, y la **hidrocefalia**. La **impresión basilar** es un diagnóstico radiológico caracterizado por invaginación o subluxación vertical de la odontoides y la unión cráneo-vertebral; produce un cuello corto y un posicionamiento anómalo de la cabeza <sup>5</sup>, y es más frecuente en **formas severas de OI**. La presencia de síntomas es extremadamente infrecuente en la niñez y rara vez requiere resolución quirúrgica, pero tener en cuenta que la **invaginación basilar** es un complicación rara pero potencialmente fatal en esta población. La **hidrocefalia** ha sido descrita en algunos pacientes con **formas severas de OI**. Es necesario diferenciar la **macrocefalia** que puede acompañar la condición de una verdadera **hidrocefalia**. <sup>1</sup>

Se recomienda incluir el **examen neurológico** en la evaluación de los niños con **formas severas**, en busca de **síntomas** como **cefalea, náuseas, o nistagmus**, entre otros. Ante un **examen anormal** realizar **radiografía de cráneo perfil** y consultar con un **neurocirujano**. <sup>1</sup>



## CUIDADO NUTRICIONAL

La **OI** es una alteración genética del colágeno y no un déficit de calcio o de algún otro nutriente, por lo que no hay alimentos o suplementos que puedan curar esta condición. Igualmente, es importante **promover el desarrollo óseo** y el cuidado de la salud a través de una **dieta balanceada**, y evitar el **aumento excesivo de peso**. Encontrar el balance entre la ingesta calórica y el gasto producido por la **actividad física** puede ser difícil en los pacientes con **OI**, debido a algunos factores como el **tamaño corporal pequeño**, la **movilidad limitada**, el **pobre apetito** y la **dentinogénesis imperfecta**.

### Problemas Nutricionales

1. **Retraso de crecimiento en peso:** Ocasionalmente algunos niños pequeños pueden tener problemas para aumentar de peso los primeros meses de vida. Se requiere evaluar si estos pacientes tienen dolor, dificultad respiratoria, reflujo gastroesofágico o trastornos deglutorios, o dificultades en la masticación. Puede ser necesario en algunos pacientes realizar estudios de la deglución.<sup>62</sup> La **leche materna** es un buen alimento para los niños con **OI**; los niños con **formas severas** pueden tener **succión débil** y requerir lactadas breves y frecuentes.<sup>1</sup>
2. **Constipación:** Es frecuente y más prevalente en **formas severas**. Se asocia con **hipotonía**, **dieta selectiva**, medicación con **opioides** y **protrusión acetabular de cabeza femoral**. Se recomienda **dieta rica en fibras**, **ingesta abundante de agua y líquidos**, la realización de **actividad física**, y eventualmente tratamiento con **laxantes**.
3. **Obesidad:** El peso extra puede agregar un *stress* adicional para el aparato esquelético, limitar la movilidad y aumentar el riesgo cardiovascular. Para **evitar la obesidad** se recomienda: adecuar la ingesta a las necesidades, ingerir alimentos con bajas calorías, limitar la ingesta de sal y realizar actividad física en forma regular y segura.<sup>62</sup>
4. **Aporte de Calcio y vitamina D:** Se recomienda una **ingesta adecuada de calcio y vitamina D**, de acuerdo a **edad**: los **requerimiento diarios de calcio** son de **500 mg** en niños de **1 a 3 años**, **800 mg** entre **4 y 8 años**, y **entre 1200-1500 mg/día** en la adolescencia.<sup>63</sup> Tener en cuenta que las personas con **OI** pueden requerir un menor aporte por su tamaño más pequeño. También considerar la **historia personal o familiar de hipercalcemia y nefrocalcinosis**. La **anamnesis alimentaria** que tenga en cuenta el aporte de calcio diario y el análisis de la excreción urinaria de calcio permitirá decidir la necesidad real de cada paciente de recibir suplementación extra de calcio.<sup>62</sup> Los **alimentos lácteos** son la principal fuente de calcio, pero también existen otros alimentos como el brócoli, las legumbres y cereales fortificados.<sup>1</sup> En general el **lactante** no requiere **suplementación extra de calcio**. En el caso de la **vitamina D**, puede ser requerirse **dosaje periódico** para conocer la necesidad de suplementación. En los pacientes bajo tratamiento con **pamidronato**, se recomienda mantener los aportes adecuados de calcio previo y durante el tratamiento, siempre que sea posible solo con la dieta, y de no ser posible realizar suplementación extra. Es difícil alcanzar la **ingesta recomendada de vitamina D** para estos niños de **800 UI por día** solo con dieta, por lo que es útil considerar administrar **400 UI/diarias** durante los meses de otoño-invierno.<sup>14</sup> Recordar que un exceso en el aporte de estos nutrientes puede favorecer la hipercalcemia y el depósito de calcio a nivel renal.<sup>1</sup>



## CUIDADOS GINECOLÓGICOS

La bibliografía disponible sobre **salud gineco-obstétrica** de esta población es escasa. Las **adolescentes con OI** requieren una **evaluación ginecológica** y como cualquier adolescente **asesoramiento** sobre autocuidado e higiene, prevención de embarazo no planificado e infecciones de transmisión sexual. Se sugiere **consulta ginecológica** en **adolescentes** con **intervalo de 6 meses** o acorde a necesidades.

- a. **Menarca, ciclos menstruales y fertilidad:** Existe escasa información en la literatura sobre **trastornos del ciclo menstrual** y **edad de la menarca**. Es pertinente recordar que es necesaria una **masa grasa mínima de 22% para la menarca** y de **17% para el mantenimiento de menstruaciones**; las pacientes que no alcancen estos valores podrían presentar **retraso puberal, amenorrea primaria** o solamente **alteración en los ciclos**. Es importante en estos casos ser conservador con su manejo y tranquilizar a la paciente y la familia y remarcar que la **fertilidad** se encuentra conservada.<sup>64</sup>
- b. **Anticoncepción:** No existen a la fecha **contraindicaciones** para el uso de **anticoncepción hormonal** en estas pacientes. Este grupo no se encuentra considerado en los **"Criterios médicos de elegibilidad de métodos anticonceptivos"** de la **OMS**. En pacientes **SIN riesgo agregado de trombosis** (por ejemplo por inmovilidad) o **SIN contraindicaciones a estrógenos**, se pueden utilizar **métodos anticonceptivos combinados con estrógenos y progestágenos**. Existen múltiples **vías de administración (oral, inyectable, transdérmica y trasvaginal)** y diferentes **dosis**. En adolescentes se recomienda el uso de **dosis de estrógenos equivalentes a 0.03 mg de etinilestradiol**. Para aquellas **CON contraindicaciones para recibir estrógenos**, se dispone de **anticonceptivos orales sólo con progestágenos, inyectables trimestrales (acetato de medroxiprogesterona de 150 mg), el implante subdérmico (etonorgestrel) y el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU)**. El **COLEGIO AMERICANO DE OBSTETRAS Y GINECÓLOGOS**<sup>65</sup> recomienda como **uso de primera línea en adolescentes** la **anticoncepción reversible de larga duración ("Long-Acting Reversible Contraception", LARCs):** los **implantes subdérmicos de 3 años de duración, el inyectable trimestral y los dispositivos intrauterinos (DIU) cuya duración varía entre 3 a 5 años**. Como la fisiopatogenia de la **OI** consiste en la alteración de la síntesis del colágeno, y se han descrito fibras colágenas defectuosas en la microscopía uterina de una paciente con rotura uterina, se podría inferir mayor **riesgo ante la colocación de un DIU** y se aconseja realizarla con precaución.<sup>66</sup> En casos de **contraindicación de embarazo**, se sugiere ofrecer la alternativa de un **método irreversible** como la **ligadura tubaria**.
- c. **Asesoramiento:** Existe evidencia contradictoria respecto de la mayor incidencia de **abortos espontáneos y complicaciones materno fetales**. Es fundamental el **asesoramiento del riesgo de recurrencia en la descendencia** por parte del **genetista**.
- d. **Embarazo:** Las sugerencias disponibles se basan en reportes de casos y series de casos con pocos pacientes. El análisis de la escasa literatura muestra un predominio de **OI tipo I**, probablemente debido a su mejor pronóstico.<sup>64</sup> En el **control obstétrico** realizar siempre una **ecografía prenatal** detallada.<sup>67</sup> Es posible realizar **diagnóstico prenatal de OI**; en este caso consultar al **genetista**.<sup>68</sup>
- e. **Embarazo y uso de bifosfonatos:** Existe poca evidencia sobre los posibles efectos de su uso previo o durante el embarazo, por lo que se requiere cautela en mujeres en edad reproductiva. Los niveles sanguíneos de bifosfonatos desaparecen rápidamente, pero **20-80%** se deposita en el hueso, y la exposición embriofetal podría causar efectos en el modelamiento óseo fetal.<sup>69</sup> Algunos reportes de casos describen que el uso de **pamidronato** previa a la gestación no causó más **EA** que **hipocalcemia** cuya asociación directa no fue confirmada. Se recomienda su **discontinuación** previa o durante la búsqueda de embarazo, y realizar un **test de embarazo** antes de su infusión.<sup>70</sup>





- f. **Complicaciones maternas y fetales:** Se recomienda **evaluación temprana rutinaria de la función respiratoria**. Se ha descrito **interrupción temprana de embarazo (16 snas.) por falla respiratoria**.

*Un trabajo que evaluó 150 pacientes de baja estatura extrema (principalmente acondroplasia y sólo 6 ptes. con OI) evidenció > incidencia de parto pretérmino entre 35-36 semanas por distrés respiratorio materno.*

Las pacientes con **cifoescoliosis severa** a menudo sufren **complicaciones cardiorrespiratorias** incluso en ausencia de embarazo, por lo que la sobrecarga hemodinámica que implica la gestación podría complicarlas en forma muy precoz; y requieren **asesoramiento** sobre el **altísimo riesgo de embarazo** incluso riesgo de vida. Otras **complicaciones** descriptas<sup>71</sup> son: síntomas de compresión nerviosa compatible con **radiculopatía, dolor pelviano y dorso-lumbar por fracturas vertebrales, desproporción céfalo-pelviana, fracturas pelvianas, hipertermia maligna y taquicardia sinusal** en respuesta a la anestesia general, y riesgo incrementado de **osteoporosis por lactancia**.

*Un estudio en 117 embarazadas con OI reveló que 1/4 presentó dolor de espalda severo que provocó disrupción de las actividades de la vida diaria con requerimiento de reposo, y dificultad en la deambulaci3n.*

El **embarazo** es un **estado protrombogénico per se**. En pacientes con OI con **inmovilización prologada y/o movilidad restringida** existe un riesgo agregado. Se sugiere **evaluaci3n por Hematología** ya que se describen **disfunci3n plaquetaria y tiempo de sangrado prolongado**.<sup>68</sup>

- g. **Vía de finalizaci3n del parto:** La **meta** en el manejo de la paciente con OI en el **periodo perinatal** es proveer un **parto atraumático** para la madre y para el feto. El **modo de finalizaci3n** continúa siendo controversial y necesita determinarse individualmente. En las pacientes con **severa baja talla o antecedentes de fractura pelviana**, la **vía de finalizaci3n** habitualmente es por **cesárea**, debido a alteraciones en la conformaci3n de la pelvis que conllevan a **desproporción céfalo-pelviana**, y para disminuir las **complicaciones respiratorias**. Se recomienda evitar la **inducci3n al trabajo de parto** por la imposibilidad de predecir la evoluci3n las contracciones uterinas inducidas en contexto de fibras colágenas distorsionadas.<sup>64</sup> Además, se han reportado casos de **rotura uterina intraparto** con el consiguiente riesgo de vida materna y fetal. Recordar que en un **parto vaginal** siempre existe la posibilidad de requerir **utilizaci3n de fórceps** que en estas pacientes implica un mayor **riesgo de fracturas**, por lo que resulta más segura la **finalizaci3n por vía abdominal**. Se recomienda la realizaci3n **monitoreo fetal permanente durante el parto**.<sup>72</sup> A pesar de lo expuesto, se han descrito **partos exitosos** una vez considerada conformaci3n pelviana y la pelvimetría externa. Independientemente de la vía de finalizaci3n, se recomienda en todos los casos una **evaluaci3n anestésica previa** para valorar la factibilidad de **anestesia regional**, dado que la **anestesia raquídea o peridural** puede presentar dificultades por **deformidades espinales**. Por otro lado, tener en cuenta que la **anestesia general** en estas pacientes puede implicar complicaciones (*ver CUIDADOS PERIOPERATORIOS*). Dada la asociaci3n entre OI severa y **valvulopatía**, se recomienda una **valoraci3n cardiológica** previa y durante la gestaci3n. Si existiera **sospecha de OI en el feto**, la **cesárea no** ha probado reducir el **riesgo de fracturas fetales** en las **formas no letales de OI**.<sup>67</sup>

*Un estudio de 167 embarazos en pacientes con OI mostr3 alta incidencia (53%) de malposici3n fetal (principalmente presentaci3n podálica). Esto es causa de cesárea más que el diagnóstico fetal de OI (15%).<sup>73</sup>*

- h. **Riesgo de vida materno:** Considerar que en situaciones de **embarazo con alto riesgo de vida materna** se puede recurrir a la **interrupci3n terapéutica del embarazo**, contemplada en el **C3DIGO PENAL ARGENTINO**. Por último, el **embarazo de la mujer afectada por OI** se considera de **alto riesgo** por lo que requiere un **manejo multidisciplinario por equipo entrenado en centro de referencia** para optimizar los resultados materno-fetales.<sup>74</sup>





## OTROS CUIDADOS EN EL PACIENTE CON OI

- a. **Manipulación de pacientes con OI:** Dada sus características clínicas, principalmente la **fragilidad ósea**, existen **recomendaciones** a tener en cuenta por todo el equipo de salud. (*ver ANEXO 1: RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON OI POR EL EQUIPO DE SALUD*)
- b. **Accidentes:** Para intentar evitarlos es útil proveer un **ambiente amplio libre de objetos** para marcha y desplazamiento. Evitar **alfombras**. Uso adecuado de **cinturón de seguridad** y **sillas para auto**.
- c. **Hiper calciuria:** En pacientes con OI se requiere evaluar la presencia de **hiper calciuria** (excreción urinaria de calcio aumentada). Los **límites máximos de calciuria diaria normal** son **250 mg** para mujeres y **300 mg** para hombres; **4 mg/kg/día** para **niños de 2-3 años** y adultos. La calciuria también puede ser estimada en una **orina aislada** mediante la **relación calcio/creatinina (ca/Cr)** en **mg/mg** o **mmol/mmol**. Los **límites normales**, según **edad**, son: **0-6 meses < 0.8; 7-12 meses < 0.6; 12-24 meses < 0.5; > 2 años: una relación 0.2 mg/mg** sugiere **hiper calciuria**.<sup>75</sup> El **metabolismo calcio-fósforo y de vitamina D** es normal en pacientes con OI; la única alteración que pueden tener es la **hiper calciuria**.<sup>14</sup> Su origen es desconocido, aunque se postulan varias hipótesis causales. Es más común en los pacientes con **formas moderadas o severas de OI**. Sólo el **20%** de los pacientes con **hiper calciuria** padece **litiasis renal**; esto puede estar favorecido por la **suplementación con altas dosis de calcio**.<sup>1-45</sup> Por lo tanto se recomienda que la **suplementación con calcio** sea realizada con cautela y que previamente se evalúe la presencia de **hiper calciuria**.<sup>76</sup>

*En 2 estudios se evaluó la hiper calciuria en OI. El déficit de estatura (> severidad) correlacionó con los niveles de pérdida renal de Ca; función renal normal; sin nefrocalcinosis; tamaño renal acorde al tamaño corporal.*<sup>76-77</sup>

Recomendamos **consulta con nefrólogo infantil** en pacientes con **hiper calciuria**. Como **tratamiento:** beber abundantes líquidos para reducir la saturación urinaria de promotores de la cristalización; indicar **dieta hiposódica y controlada en proteínas** según **RDA** (el sodio y exceso de proteínas favorecen la calciuria. El **especialista** decidirá la indicación de **citrato potásico** o **hidroclorotiazida**.

## CUIDADOS PERIOPERATORIOS

- a. **Evaluación preoperatoria de la función cardiopulmonar:** La **deformación del tórax** y la **escoliosis** se asocian a **insuficiencia respiratoria**. Se recomienda **espirometría preoperatoria** y evaluar **requerimiento de ventilación postquirúrgica** (en pacientes con **severo compromiso cardio-respiratorio**). Un pequeño grupo de pacientes presenta **dilatación de raíz aortica** y **prolapso de válvula mitral**, por lo que se requiere una **evaluación cardiológica** adecuada previa a la cirugía.<sup>1-60</sup>
- b. **Cuidados durante la cirugía:** La **anestesia** en **niños con OI leve** se aborda prácticamente igual que en **niños sin OI**. La **OI moderada-severa** se considera **grupo de riesgo para la anestesia**.<sup>14-45</sup> Se requiere sumo cuidado en el **manejo de posición y vía aérea**, y la **manipulación corporal** (por el riesgo de fracturas frente a mínimos traumatismos), y evitar el uso de **torniquetes**. Aunque la OI no esté directamente relacionada con **intubación dificultosa**, pueden complicar la intubación la **macrocefalia**, un **rostro triangular**, una **boca pequeña** y un **cuello corto**. En la **intubación** se sugiere cuidadosa **movilización de cabeza y cuello** evitando maniobras que puedan causar **fracturas dentales, de mandíbula y cuello**.<sup>45</sup> La **impresión basilar** es poco frecuente en **OI pediátrica**; pero si hay síntomas se requiere estudiar preanestesia para evitar conductas que puedan causar lesión neurológica. La **fragilidad capilar** predispone a **formación de hematomas**; se ha descripto **sangrado intraoperatorio** importante en algunos pacientes, aunque no se detectó alteración de hemostasia.<sup>14</sup>
- c. **Reanimación cardiovascular:** No existe **contraindicación** para la **reanimación cardiovascular**.



## ESCUELA Y OI

a. **Inclusión en la Escuela:** La **escuela** es el lugar donde el **niño con OI** puede hacer muchas cosas y mostrar al resto de lo que es capaz. La escuela da oportunidades de inclusión y participación social.<sup>14</sup> La etapa del **inicio de la escolarización** puede generar miedos e incertidumbre en la familia, por lo que puede que haya familias que requieran especial apoyo y asesoramiento en esta etapa. Conviene dotar al niño de información sobre su condición y de herramientas para responder frente a comentarios y/o miradas curiosas.

Los **niños con OI** deben concurrir a **escuela común**. Como esta condición no se asocia con **alteración intelectual**<sup>7</sup>, el **niño con OI** podrá desarrollarse adecuadamente con un entorno adecuado. Es importante que docentes y directivos escolares cuenten con esta información.

*Estos datos son coincidentes con una revisión realizada en nuestro servicio en donde encontramos un **alto nivel educativo** alcanzado en adolescentes-adultos jóvenes con OI.<sup>78</sup>*

El **medio ambiente escolar** puede requerir **adaptaciones edilicias** para la plena inclusión del niño. La **movilidad** puede ser muy variable: hay niños que son **dependientes** del uso de **silla de ruedas** y requieren asistencia para traslados y transferencias; otros que, a pesar de usar **silla de ruedas o andadores**, son **independientes** para estas funciones. Hay niños que pueden requerir en algún periodo de tiempo **acompañante de aula** para tener una movilidad segura en el establecimiento.

Los pacientes con **OI** en general no requieren **adaptaciones curriculares**, pero sí **adaptación del programa de educación física**.<sup>14</sup> Pueden participar en **deportes y actividades físicas** adaptadas adecuadas para su edad, pero no se recomienda su participación en **deportes de contacto** con **riesgo de choque o rebote**. En este sentido puede ser beneficioso que el equipo tratante sugiera a los docentes cuáles actividades son seguras y beneficiosas para cada paciente.

b. **Ausentismo:** La **rutina de la escuela** necesita ser respetada en la mayor medida posible. Las **ausencias prolongadas** pueden generar falta de motivación, sentimientos de incompetencia y pérdida del sentido de pertenencia. En casos de **hospitalización programada** lo ideal es incluir un programa escolar que el niño pueda seguir durante la hospitalización.<sup>14</sup> Cuando se planea **ausentismo programado > 1 mes** con el paciente en su domicilio, tramitar la **maestra domiciliaria**.

## ADOLESCENCIA Y OI

La **adolescencia** es un proceso que ocurre dinámicamente en la vida del ser humano, de gran transcendencia en el ciclo vital. Coincide con la transición entre niñez y adultez. Es un periodo corto pero muy rico en experiencias y situaciones que tendrán una importante proyección en el futuro. Es una etapa de cambios, y como tal combina **cambios en la situación biológica, psicológica y social**.

El ser portador de una **enfermedad crónica o permanente**, con limitaciones y discapacidades que le son propias, nos coloca en un escenario muy especial y al que deberemos dedicarnos y ocuparnos. Muchos de estos pacientes requieren un **abordaje interdisciplinario** cuyo eje no sea su enfermedad sino la etapa de la vida que atraviesan. La **adolescencia** adquiere un protagonismo en los distintos ámbitos de desarrollo, social, cultural, laboral, político y sobre todo de la salud.

Los **adolescentes con enfermedades crónicas** nos presentan un desafío: los **médicos tratantes** tenemos que, al mismo tiempo, participar en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, promover una mejor calidad de vida y actuar en la prevención de otros problemas propios de la edad.



Es frecuente que en esta etapa aparezcan sentimientos de miedo, impotencia, ira y confusión, así como dificultades en la adherencia al tratamiento y conductas inmovilizadoras. Es importante prestar especial atención al desarrollo de la vida cotidiana como individuo, especialmente a nivel de socialización e imagen física. Esto juega un papel muy importante en la construcción de la personalidad, pues en la medida que la enfermedad interfiera u obstaculice el desarrollo normal del individuo, será percibida con mayor magnitud, implicaciones y alcances, mermando la percepción de control y autoeficacia. Vivir con una enfermedad de por vida plantea nuevos retos a la persona que la padece. Es fundamental generar acciones que tiendan a estimular la autonomía, la autopercepción de su enfermedad y la responsabilidad de sus acciones. Como a todo adulto joven es necesario animarlos con sus sueños y esperanzas. La escuela los ayudará a descubrir el mundo real y a sus pares. La familia y el equipo terapéutico pueden ayudarlo en este proceso.<sup>79</sup> El empoderamiento y el reafirmar aspectos positivos de su personalidad son herramientas indispensables en el seguimiento. De igual manera, no prejuizar, no autocensurarnos ni limitar nuestras acciones por creerlas inoportunas en relación a las discapacidades, serán nuestros desafíos a la hora de acompañarlos. Los adolescentes con enfermedades crónicas y discapacitantes deberán resolver los desafíos propios de la etapa que atraviesan, asumir su enfermedad con sus consecuencias y enfrentar la incertidumbre de un futuro al que con frecuencia no logran vislumbrar con claridad. Afortunadamente muchas veces, la resiliencia, la necesidad de trascender y vivir lo que a simple vista pareciera imposible, se impone, y es así que estos jóvenes transitan situaciones y vivencias que en un principio parecían negárseles.

### Transición a la medicina del adulto en pacientes con OI

Como en todo paciente con una condición crónica de salud, el momento de la **transferencia a la medicina del adulto** necesita estar precedido por un **proceso de transición**, conceptualizado como un proceso dinámico, complejo y planificado, que incluya a la transferencia propiamente dicha.<sup>80</sup> La **transición** de los pacientes pediátricos a un sistema de salud de adultos tiene como **objetivo** asegurar la **continuidad de la atención médica**. El momento del **traspaso definitivo** del paciente debe ser la culminación de un programa planificado. Los **adolescentes** necesitan adquirir habilidades que resulten en individuos responsables y capacitados para el manejo de su salud. Para poder asumir una mayor responsabilidad respecto a uno mismo, la persona debe aprender a tomar decisiones fundamentadas. Para esto deben asumir la responsabilidad de informarse y comprender el tratamiento propuesto. Se trata de una cuestión importante que debe iniciarse desde una edad temprana.<sup>14</sup> El equipo de salud necesita estar preparado para su acompañamiento, favorecer la independencia, el auto-cuidado y la participación en los tratamientos. Teniendo en cuenta lo compleja que puede resultar esta etapa, hacemos referencia a algunas consideraciones sobre aspectos relevantes en la población de **adolescentes con OI** que pueden ayudar al equipo terapéutico en el **proceso de transición**:

- a. **Cuidado de la Salud e información:** Es útil desde edades tempranas compartir la información sobre su condición con los pacientes y hacerlos partícipes de los tratamientos y cuidados necesarios, permitiéndoles tener responsabilidad en el cuidado de su salud en forma progresiva. A su vez, se necesita estimular la comunicación con el equipo médico, incentivándolo a expresar sus necesidades.<sup>14</sup> Ambas cuestiones, **comunicación y toma de decisiones**, son temas relevantes a trabajar en el **proceso de transición**.

*En un grupo de **adolescentes y adultos jóvenes con OI** evaluados en nuestro hospital a través de una **encuesta**, un **94%** nos refirió que se sentían **capacitados** para manejar su condición, pero el **61%** sólo hablaba a veces de sus **necesidades** con sus médicos, y sólo el **43%** tomaba siempre sus **decisiones terapéuticas**.<sup>78</sup>*





Como todos los **adolescentes**, los pacientes con **OI** requieren tener **información sobre sexualidad, anticoncepción, planificación familiar y forma de transmisión de la enfermedad**. También requieren **información acerca de los beneficios de la vida saludable**, como no fumar, no abusar del alcohol, y el mantener un peso saludable, todos hábitos igual de importantes para sus pares no afectados.<sup>14</sup>

- b. **Independencia, funcionalidad y participación social:** La **sobreprotección** disminuye las posibilidades de **autonomía e independencia** de los pacientes.<sup>14</sup> La **prevención de la sobreprotección** requiere trabajarse con las familias y no ser favorecida por los equipos terapéuticos que a veces pueden reforzar esta conducta. Los **niveles de independencia** reflejados en la **movilidad**, el **autocuidado** y las **actividades de la vida diaria** encontrados en una muestra de **adolescentes y adultos jóvenes** de nuestro hospital fueron altos.<sup>7</sup> Las **dificultades** encontradas fueron coincidentes con las encontradas en los pacientes con **OI tipo III** en otras publicaciones<sup>8</sup> y estuvieron principalmente relacionadas con **traslados y transferencias dentro del hogar**. Este aspecto necesita tenerse en cuenta porque la capacidad de desplazarse es uno de los factores que limita la **integración en la vida adulta**.<sup>14</sup> En algunos casos son necesarias sólo pequeñas **modificaciones** en el mobiliario. Se sugiere considerar con atención e intentar poner en acción mecanismos que favorezcan la **participación social, recreativa y deportiva**.

*Con respecto a la participación, en el grupo de adolescentes y adultos jóvenes evaluados en nuestro hospital se observó que en diferente medida, el 78% participaba en actividades sociales y recreativas, y 22% refirió que nunca participaba en actividades sociales. No encontramos correlación entre el déficit de estatura y la frecuencia de dicha participación.<sup>78</sup> Los datos publicados por otros autores son similares a los nuestros, sin diferencias de participación social ni recreativa entre los distintos tipos de OI.<sup>8</sup>*

*En comparación con las actividades sociales y recreativas, la participación deportiva fue menor, coincidente con la mencionada publicación, que encontró menor participación deportiva en las formas severas.<sup>8</sup>*

*Una revisión de adultos con displasias esqueléticas ha descripto distintos grados de aislamiento social.<sup>79</sup>*

- c. **Expectativas:** Es importante orientar y apoyar al paciente a tener **expectativas realistas** que le permitan realizar al máximo su potencial durante toda su trayectoria hacia la edad adulta.<sup>14</sup> Considerar la **orientación vocacional** y el **estímulo del desarrollo académico e intelectual**.

*En nuestra muestra de adolescentes y adultos jóvenes con OI<sup>78</sup> el promedio de años de estudios fue de 12.2 años y el 78% se encontraba estudiando al momento de la evaluación. No hubo relación entre cantidad de años de estudio completados y la gravedad de la condición, concordando con los altos niveles de logros educativos en otras poblaciones con OI reportadas.<sup>8-81</sup> Cuando en nuestra investigación los participantes fueron invitados a compartir algún plan para el futuro, dentro de los planes futuros más frecuentes se encontraron el deseo de iniciar o finalizar una carrera universitaria, trabajar y tener una familia.*

- d. **Preparación para la transferencia:** En **etapas intermedias-avanzadas de la transición** se necesita estimular el contacto con alguna **institución** que atienda **adultos**. Dado que el conocimiento de la condición por parte del equipo que reciba a este paciente es un eslabón importante en este proceso, y que esto condicionará el seguimiento y probablemente el vínculo que se establezca con el paciente, conviene brindar información al equipo entregando un **resumen de historia clínica completo** que incluya sus **antecedentes clínicos y quirúrgicos** y las **recomendaciones de seguimiento y tratamiento** futuros. Conviene ofrecer una **vía de contacto** y mantener la **superposición de la atención** entre los **2 equipos** según se considere en cada caso.





## CALIDAD DE VIDA Y OI

Para evaluar el impacto de la enfermedad y el tratamiento en la vida de los pacientes, los indicadores clásicos de salud (tasa de mortalidad, número de internaciones) resultan insuficientes.<sup>82-83</sup> Existen **indicadores** que permiten una evaluación más integral de la salud, como las **escalas de estado funcional y bienestar** y las que miden **Calidad de Vida Relacionada a la Salud (CVRS)**. La CVRS es una construcción multidimensional que intenta medir el impacto de la enfermedad en la calidad de vida tomando en consideración la perspectiva del paciente. Este concepto se incorporó en la discusión médica como medida de bienestar de los pacientes hace relativamente poco tiempo. Los que atendemos pacientes con enfermedades poco frecuentes referimos los objetivos del seguimiento en términos de mejora del bienestar del paciente; pero éste puede tener diferente significado desde la mirada de los pacientes, sus padres y el equipo tratante<sup>84</sup>, por lo que es necesario considerar los diferentes **aspectos de CVRS**.<sup>81</sup> Existen pocos trabajos de **calidad de vida** en condiciones genéticas.

*En 2015 se publicó una **revisión sistemática (RS)** que incluyó **10 estudios** que evaluaron **calidad de vida en OI** con diferentes métodos. En **niños con OI**, excepto en el **aspecto físico** (donde pacientes y padres refirieron puntajes más bajos), en los **aspectos psicosociales** se encontraron **puntajes equivalentes a población sana**.<sup>85</sup>*

*En la muestra de **65 niños con OI** seguidos en nuestro hospital evaluamos **CVRS** en **2007**. Los resultados en los **dominios emocional, escolar y social** no mostraron alteraciones según la perspectiva de los niños.<sup>7</sup> Es interesante que, igual que en otras investigaciones, los valores de **CVRS** según la visión de los **padres** son menores, y el **compromiso de la esfera social** sólo se expresa en la mirada de **padres y cuidadores**. Esto refuerza la necesidad de tener siempre que sea posible la **mirada del niño** además de la de la familia. La **CVRS** de nuestros pacientes es similar a la de niños con enfermedad crónica de la misma institución (trasplante de médula ósea, enfermedad pulmonar crónica, inmunodeficiencia adquirida, insuficiencia renal crónica y cardiopatías congénitas).<sup>84</sup>*

Otros **factores relevantes** que pueden afectar la **calidad de vida** según la **RS** referida son: el **dolor**, la **administración de pamidronato**, la **funcionalidad**, la **participación social** y la **actividad física**.<sup>85</sup> El dolor requiere ser siempre indagado e interpretado para poder darle el abordaje correspondiente a cada paciente. Varios estudios han mostrado que el **tratamiento con pamidronato** podría mejorar aspectos relacionados con la **calidad de vida** como los **puntajes** que miden **bienestar** y **número de días libres de dolor**. En diferentes estudios se ha evidenciado que la **funcionalidad** de los pacientes puede estar afectada por el compromiso físico, por lo que es conveniente extremar medidas que puedan mejorar la funcionalidad en cada paciente. Varios estudios han mostrado que pacientes con mayor gravedad tienen menor **participación social** que pacientes con formas más leves. Para favorecer la participación se necesita promover actividades que sean posibles de acuerdo al grado de afectación física, edad y deseos del paciente, y evitar la sobreprotección y restricciones que no sean realmente necesarias. Aunque pocos estudios han buscado relación entre **entrenamiento físico** y **calidad de vida**, se cree que intervenciones que promuevan el ejercicio en forma segura, previniendo el aumento de peso, favoreciendo la actividad y un estilo de vida saludable, podrían contribuir a una mejor **calidad de vida**.

## COMENTARIOS FINALES

La **OI** sigue siendo de **diagnóstico clínico y radiológico**. El amplio rango de mutaciones dificulta aún el diagnóstico molecular en nuestro medio. El **tratamiento** necesita ser **personalizado** y comprende el **manejo del dolor**, un **programa de actividad física**, **cuidados ortopédicos** y **educación multidisciplinaria**. El **uso de pamidronato** se reserva para **formas moderadas y severas**. Dado que las **causas médicas de fracturas** son poco frecuentes, debe considerarse el **diagnóstico diferencial con INA**. Esta **guía** pretende orientar al **personal de salud de todos los niveles de atención** para anticiparse e intervenir en las dificultades que presenta el **seguimiento clínico de niños y adolescentes con OI**.

**Agradecimientos:** Agradecemos a la **Dra. Ana Lewis**, a la **Dra. Agustina García Villar** y a la **Dra. Alejandra Olivieri**, por la **lectura crítica de esta guía** y las **sugerencias realizadas**.



## ANEXOS

### ANEXO 1: RECOMENDACIONES DE MANEJO/MANIPULACIÓN DE PACIENTES CON OI POR EL EQUIPO DE SALUD

Dada las características clínicas de los pacientes con **OI**, principalmente la **fragilidad ósea**, hay ciertas recomendaciones que conviene que todo el equipo de salud (enfermeros, antropometristas, radiólogos, kinesiólogos y médicos en general) tengan en cuenta para el manejo de esta población. Las siguientes **recomendaciones** han sido formuladas según la **OIF**, la **guía para OI**<sup>1</sup> y la **experiencia multidisciplinaria** de tratamiento y seguimiento de estos pacientes en el **Hospital Garrahan**.<sup>47</sup>

#### Recomendaciones generales:

- Respetar siempre la opinión de los pacientes y sus familias respecto a la manipulación y movilidad de los pacientes, dado que ellos suelen tener mayor experiencia en esta área.
- Tener especial cuidado en el manejo del bebé con OI: al levantarlo colocar una mano debajo de la cola y las piernas y la otra debajo de los hombros, cuello y cabeza. No levantarlo por las axilas ni tirando de los miembros
- Al cambiar al bebé, no levantarlo por los tobillos, conviene hacerlo pasando una mano por debajo de la cola.
- Si bien una superficie acolchada puede resultar útil para el traslado del bebé, no es necesario que permanezca todo el tiempo allí, sino por el contrario estimularlo a que realice movimientos en forma independiente.
- Cuando se sospeche una fractura, minimizar la movilización del miembro afectado.
- Nunca tirar, empujar, o doblar un miembro en posición incómoda para sacar una radiografía.
- Tomar la tensión arterial solo cuando una causa médica lo justifique y evitar el uso de manguitos automáticos.

#### Recomendaciones en el Gabinete de Antropometría:

- La recepción del paciente en el **gabinete de Antropometría del Servicio de Crecimiento y Desarrollo** cobra relevancia porque es en general el primer contacto del servicio con el niño y su familia, y es donde se puede observar cómo llega el paciente a la consulta. Esta primera impresión da algunas pautas sobre la prioridad y los cuidados a tener en cuenta en su atención. Saber si está fracturado o si siente algún dolor es fundamental para poder continuar con el control antropométrico. Es imprescindible manejarse con mucho cuidado al realizar las técnicas antropométricas para no generar malestar o lesiones en el niño con OI. La manipulación estará siempre a cargo de su familia, que es la que sabe qué movimientos pueden realizar sin que el niño sufra algún daño.
- Tener en cuenta que los niños pequeños con OI dado sus antecedentes de fracturas pueden tener miedo al contacto físico con personas extrañas. Preguntar a la familia y al niño previo a realizar la antropometría: "*¿Cómo está?*", "*¿Cómo se siente?*", "*¿Lo podremos medir?*", etc. Esta información sirve para saber en qué condiciones está el paciente, y también para construir un vínculo entre el niño y la persona que realiza la antropometría y así generar confianza. Es fundamental explicar al niño qué se va a hacer, esto lo tranquilizará, contribuirá a realizar la medición con el menor error posible y, lo más importante, no correr el riesgo de lesionarlo mientras se lo mide.
- El lugar donde se desviste al niño requiere ser amplio y cómodo para evitar posibles golpes al quitarse la ropa.
- Se aprovecha el momento del cambiado para reforzar la pauta de que la vestimenta sea fácil de poner y de sacar y que dicho proceso sea realizado con tranquilidad.

#### Cuidados específicos durante la realización de las técnicas antropométricas en niños con OI:

- **Peso lactantes y niños:** Luego de quitarle toda la ropa y el pañal, los padres serán los encargados de trasladar al lactante a la balanza; si no se lo puede dejar solo allí porque llora mucho, o en el caso de un niño más grande que no se pueda parar, se pesará en brazos de algún familiar y se descontará el peso de éste. En pacientes con silla de ruedas, se puede utilizar la balanza específica para este fin y luego descontar el peso de la silla, o si el paciente puede hacerlo y lo prefiere puede realizarse la transferencia al plato de la balanza para realizar la medición del peso en forma directa.
- **Longitud corporal/Estatura:** Los padres serán los encargados de acostar al niño sobre el pediómetro y colocarlo en la postura necesaria para tomar la longitud corporal; si llora y no extiende las piernas, tomar una medida aproximada que se registrará sin punto decimal para saber en los controles posteriores que el dato no fue exacto. No ejercer ningún tipo de presión para medirlo ni forzar su postura si no extiende por completo sus miembros inferiores. En el caso de los niños **>4 años** que no pueden permanecer parados se los mide acostados, y/o se tiene en cuenta la envergadura.
- **Perímetro cefálico y pliegues cutáneos:** Como todas las técnicas citadas se tomará con cuidado de no ejercer presión alguna al momento de medirlo; los padres deben sostener al niño cómodamente para evitar malos movimientos que puedan causar alguna lesión. Los pliegues cutáneos resultan de mucha utilidad clínica en el caso de los niños con yeso en donde el peso no puede evaluarse.



## ANEXO 2: TRATAMIENTO DE LA OI CON PAMIDRONATO (PAM)

Se presenta el protocolo de administración que se sigue en el **Hospital de Pediatría Garrahan** (sugerido por el **HOSPITAL SHRINERS PARA NIÑOS DE CANADA**<sup>14</sup> con algunas mínimas modificaciones):

### Evaluación previa antes de la primera infusión de Pamidronato:

- **Evaluación clínica:** Evaluar estado general (movilidad, dolor, antropometría, etc.) y descartar presencia de fiebre.
- **Evaluación respiratoria:** descartar IRAB, broncoespasmo.
- **Laboratorio:** Suero: Ca, P, fosfatasa alcalina, creatinina, hemograma. Orina (aislada en ayunas): Ca, creatinina
- **Radiografías:** cráneo FyP, columna vertebral FyP, miembros superiores FyP, miembros inferiores FyP, manos F.
- **Densitometría:** L1-L4, en >5 años.

**Laboratorio luego de la 1ª infusión:** Ca ionizado sérico antes y después de 1ª infusión, antes de dar de alta.

**Posología del pamidronato: dosis máxima 60 mg/día.**

EDAD	POSOLOGÍA	FRECUENCIA
< 2 años	0.5 mg/kg/día por 3 días	Cada 2 meses
2.1-3 años	0.75 mg/kg/día por 3 días	Cada 3 meses
> 3 años	1 mg/kg/día por 3 días	Cada 4 meses

### Dilución:

mg de PAMIDRONATO	ml de SOLUCIÓN SALINA	ml/HORA
0-5	50	15
5.1-10	100	30
10.1-15	150	45
15.1-25	250	75
25.1-50	500	150
50.1-60	600	180

**Forma de administración:** usar **bomba de infusión** y pasar en forma **lenta en 3 a 4 hs**, por **vía periférica**.  
**Concentración máxima: 0.1 mg/ml.** Al final de la perfusión, lavar la tubuladura con solución fisiológica salina para asegurar que se administró la dosis total.

### Seguimiento:

#### En cada ciclo de tratamiento:

- Evaluación clínica y funcional.
- Evaluar aporte de calcio y vitamina D, suplementar si no están cubiertas las necesidades sugeridas.
- Evaluación de: dolor, número de episodios/semana, número de fracturas y cirugías, medicación concomitante.

**En forma anual:** realizar índice calcio/creatinina y ecografía renal y de vías urinarias.

**En forma anual o bianual:** realizar densitometría de acuerdo a disponibilidad.

### Notas:

- El **1º día del 1º ciclo de tratamiento**, administrar la **mitad de la dosis**.
- En caso de presentar **fiebre durante la infusión**, ya que el **EA** más común luego de la **1ª infusión** es la presencia de síntomas gripales<sup>45</sup> se puede administrar tratamiento estándar con **paracetamol**.
- En los bebés de muy corta edad, la fase aguda de los efectos secundarios puede incluir **broncoespasmo**. Rara vez se ha observado esto en el **2º día del 1º ciclo**. Si ocurre, es necesario omitir la **dosis del 3º día**, y continuar con el esquema previsto pero administrando en la siguiente infusión la **mitad de la dosis**.
- Si el lactante tuviera **historia previa de cuadros respiratorios**, se sugiere dar **1/4 de la dosis** el **1º día de infusión** y la **1/2 de la dosis** los siguientes **2 días del 1º ciclo**.<sup>52</sup>
- De ser posible evitar dar **pamidronato** a pacientes cursando un **cuadro respiratorio agudo**. Si se decide realizar igualmente el tratamiento, disminuir la **dosis** como en los pacientes con antecedentes respiratorios previos.<sup>52</sup>
- Además de la presencia de **cuadros respiratorios**, la presencia de fiebre que haga sospechar una **infección**, contraindica la infusión de **pamidronato**.





## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Glorieux F. Editor. *Guide to Osteogenesis Imperfecta*, National Institute of Health. Osteoporosis and Related Bone Disease, National Resource Center in cooperation with Osteogenesis Imperfecta Foundation. USA; 2007.
- 2 Van Dijk FS, Sillence DO. *Osteogenesis Imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment*. *Am. J. Med. Genet.* 2014; 164 A (6): 1470-1481. (Erratum in: *Am. J. Med. Genet. A.* 2015; 167 A (5): 1178.
- 3 Patel RM, Nagamani SC, Cuthbertson D, Campeau PM, Krischer JP, et al. *A cross-sectional multicenter study of osteogenesis imperfecta in North America-results from the linked clinical research centers*. *Clin.Genet.*2015; 87(2):133-140
- 4 Kuurila K, Kaitila I, Johanson R, Grenman L. *Hearing loss in Finnish adults with Osteogenesis Imperfecta: a nationwide survey*. *Ann. Otol. Rhin. and Laryngol.* 2002; (10) 111: 939-946.
- 5 Steiner RD, Adsit J, Basel D. *COL1A1/2-Related Osteogenesis Imperfecta*. *Genereviews®*. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1295/>
- 6 Land C, Rauch F, Montpetit K, Ruck-Gibbis J, Glorieux FH. *Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and levels of ambulation in children with Osteogenesis Imperfecta*. *J. Pediatr* 2006; 148: 456-460.
- 7 Fano V, Del Pino M, Rodriguez Celin M, Buceta S, Obregón MG. *Osteogénesis Imperfecta: estudio de la calidad de vida en los niños*. *Arch. Argent. Pediatr.* 2013; 111 (4): 328-331.
- 8 Montpetit K, Dahan-Oliel N, Ruck-Gibbis J, Fassier F, Rauch F, Glorieux F. *Activities and participation in young adults with Osteogenesis Imperfecta*. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: an Interdisciplinary Approach* 2011; 4: 13-22.
- 9 Bonafe L, Cormier Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, et al. *Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision*. *Am. J. Med. Genet. A* 2015; 167A (12): 2869-2892.
- 10 Marini JC, Blissett AR. *New genes in bone development: what's new in Osteogenesis Imperfecta*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 (8): 3095-3103.
- 11 Sillence DO, Senn A, Danks DM. *Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta*. *J. Med. Genet.* 1979; 16 (2) : 101-116.
- 12 Byers PH, Krakow D, Nunes ME, Pepin M. *Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta (OI)*. *American College Medical Genetics Practice Guideline*. *Genet. Med.* 2006; 8 (6): 383-388.
- 13 *Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®)*. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. [www.omim.org](http://www.omim.org)
- 14 Paterson CR, Mc Allion SJ. *Classical osteogenesis imperfecta and allegations of non accidental injury*. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2006; 452: 260-264.
- 15 Munns C, Zeitlin L, Chiasson RM. *Enfoque interdisciplinario para el tratamiento de la Osteogénesis Imperfecta en niños*. *Shriners Hospitals for Children*. Canada. 2004.
- 16 *Gene Tests website*. [www.genetests.org](http://www.genetests.org)
- 17 Ben Amor M, Glorieux F, Rauch F. *Genotype-Phenotype correlations in Autosomal Dominant Osteogenesis Imperfecta*. *J. Osteop.* 2011; 540178.
- 18 Fano V, Rodriguez Celin M, del Pino M, Buceta S, Obregon MG, Primomo C, García H, Miscione H, Lejarraga H. *Osteogénesis Imperfecta. Evaluación clínica, funcional y multidisciplinaria de 65 pacientes*. *An. Pediatr. (Barc)* 2010; 72 (5): 324-330.
- 19 Rodriguez Celin M, del Pino M, Fano V. *Evaluación Antropométrica de Niños con Osteogénesis Imperfecta Tipo I*. *Medicina Infantil* 2013; XX (2): 85-90.
- 20 Lund AM, Muller J, Skovby F. *Anthropometry of patients with osteogenesis imperfecta*. *Arch.Dis.Child.*1999; 80:524-528.
- 21 Aglan MS, Zaki ME, Hosny L, El-Houssini R, Oteify G, Temtamy SA. *Anthropometric Measurement in Egyptian Patient with Osteogenesis Imperfecta*. *Am. J. Med. Genet. A*: 158A: 2714-2718.
- 22 Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. *Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III, and IV*. *Pediatrics* 2003; 111 (5 Pt 1): 1030-1036.
- 23 Palomo T, Fassier F, Ouellet J, Sato A, Montpetit K, Glorieux FH, Rauch F. *Intravenous Bisphosphonate Therapy of Young Children With Osteogenesis Imperfecta: Skeletal Findings During Follow Up Throughout the Growing Years*. *J. Bone Miner. Res.* 2015; 30 (12): 2150-2157.
- 24 *Management of pain*. Chapter 9.2. En: Doyle D, Hanks G, Mac Donald N, editors. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 2nd. edition. Oxford: Oxford University Press; New York, 2003.
- 25 Germ R, Verna R, García H, et al. *Cuidados Paliativos*. En: Voyer, Ruvinsky, Cambiano. *Pediatría*. Segunda Edición. Ediciones Journal. Buenos Aires. 2003.
- 26 Goldman A, Hain R, Liben S. *Oxford Textbook of Palliative Care for Children*. Capítulos 19, 20, 21, 22. Oxford University Press. New York. 2006.
- 27 Organización Mundial de la Salud. *Alivio del dolor en el cáncer*. Ginebra; 1996. Disponible en <http://whqlibdoc.who.int/publications/9243544829.pdf>
- 28 Organización Mundial de la Salud. *Alivio del dolor y tratamiento paliativo en el cáncer infantil*. Ginebra; 1999. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/9243545124.pdf>





- 29 Unidad de cuidados paliativos, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Un niño va a morir: ¿es necesario un especialista? Buenos Aires. Editado por Fundación Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires. 1999.
- 30 Woodruff R. Cancer Pain. Victoria (Australia), Asperula Pty Ltd., 1996.
- 31 World Health Organization. Guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. Ginebra, 2012. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241548120\\_Guidelines.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241548120_Guidelines.pdf)
- 32 Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). Assessment and management of acute pain in pediatric outpatients aged between 1 month and 15 years. Guidelines department; March 2000. Disponible en: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/acute\\_pain\\_paediatric\\_outpatients.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/acute_pain_paediatric_outpatients.pdf)
- 33 Osteogenesis Imperfecta Foundation. Therapeutic Strategies for osteogenesis imperfecta. A guide for physical therapists and occupational therapists. Disponible en: [http://www.oif.org/site/DocServer/OT\\_PT\\_Booklet.pdf?docID=741](http://www.oif.org/site/DocServer/OT_PT_Booklet.pdf?docID=741)
- 34 Osteogenesis Imperfecta Foundation. Introduction to osteogenesis imperfecta. A guide for medical professionals, individuals and families affected by OI. 2013. Disponible en: [http://www.oif.org/site/DocServer/Medical\\_Guide\\_revised\\_2013.pdf?docID=15641](http://www.oif.org/site/DocServer/Medical_Guide_revised_2013.pdf?docID=15641)
- 35 Salom M, Vidal S, Miranda L. Aplicaciones de los bifosfonatos en la ortopedia infantil. Rev. Esp. Cir. Ortop. Traumatol. 2011; 55 (4): 302-310.
- 36 National Institutes of Health. Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center. Exercise and activity. Key elements in the management of OI. 2015. Disponible en: [http://www.niams.nih.gov/Health\\_Info/Bone/Osteogenesis\\_Imperfecta/exercise\\_activity.pdf](http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Bone/Osteogenesis_Imperfecta/exercise_activity.pdf)
- 37 El Agua como Recurso Terapéutico. En: Ficosecco NH. Hidroterapia y termalismo como ciencias aplicadas a la salud. Capítulo IV. Editorial Corpus. Agosto 2006.
- 38 Sagray H y col. Psicomotricidad en y con el agua para niños y adolescentes. Crónicas Clínicas en Relajación Terapéutica y Psicomotricidad 1996; N°4. Buenos Aires. Universidad Nacional de Quilmes.
- 39 Aarabi M, Rauch F, Hamdy RC, Fassier F. High prevalence of coxa vara in patients with severe Osteogenesis Imperfecta. J. Pediatr. Orthop. 2006; 26 (1): 24-28.
- 40 Violas P, Fassier F, Hamdy R, Duhaime M, Glorieux F. Acetabular protrusion in Osteogenesis Imperfecta. J. Pediatr. Orthop. 2002; 22 (5): 622-625.
- 41 Anissipour AK, Hammerberg KW, Caudill A, Kostyuk T, Tarima S, Shi Zhao H, Krzak JJ, Smith PA. Behavior of scoliosis during growth in children with osteogenesis imperfecta. J. Bone Joint Surg. Am. 2014; 96 (3): 237-243.
- 42 Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonates therapy for osteogenesis imperfecta. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 7, Art. No.: CD005088.
- 43 Aström E, Söderhäll S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. Arch. Dis. Child. 2002; 86 (5): 356-364.
- 44 Plotkin H, Rauch F, Bishop N, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Travers R, Glorieux F. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85 (5): 1846-1850.
- 45 Glorieux FH, Pettifor JM, Jüppner H. Pediatric Bone. Biology and Diseases. Second Edition. Academic Press, 2012.
- 46 Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe Osteogenesis Imperfecta. N. Eng. J. Med. 1998; 339 (14): 986-987.
- 47 Goro T, Adamo P, Gamboa MS, Oliva T, Rodriguez Celin M. Osteogénesis Imperfecta (OI): Cuidados al paciente brindados dentro del Hospital Garrahan. Medicina Infantil 2013; XX (2): 179-180.
- 48 Rauch F, Cornibert S, Cheung M, Glorieux F. Long bone changes after pamidronate discontinuation in children and adolescents with Osteogenesis Imperfecta. Bone 2007; 40 (4): 821-827.
- 49 Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux FH. Pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of treatment discontinuation. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91 (4): 1268-1274.
- 50 Glorieux F. Osteogenesis Imperfecta. Best Pract. Res. Clin. Rheum. 2008; 22 (1): 85-100.
- 51 Castillo H, Samsong-Fang L. Academy for Cerebral Palsy and Developmental. Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPDM systematic review. Develop. Med. Child Neurology 2008, 51: 17-29.
- 52 Munns C, Rauch F, Mier R, Glorieux F. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta. Bone 2004; 35 (1): 231-234.
- 53 Munns C, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux F. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric Osteogénesis Imperfecta patients receiving pamidronate. J. Bone Miner. Res. 2004; 19 (11): 1779-1786.
- 54 Hennedige A, Jayasinghe J, Khajeh J, Macfarlane T. Systematic Review on the incidence of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw in children diagnosed with osteogenesis imperfecta. J. Oral Maxillofac. Res. 2013; 4 (4): e1.
- 55 Schwartz S, Joseph C, Lera D, Vu Duy D. Biphosphonate, osteonecrosis, osteogenesis imperfecta and dental extractions. A case series. J. Can. Dent. Assoc. 2008; 74 (6): 537-542.
- 56 Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Le Merrer M. Effects of biphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. Eur. J. Oral Sci. 2008; 116 (3): 195-198.
- 57 Pillion JP, Vernick D, Shapiro J. Hearing Loss in Osteogenesis Imperfecta: characteristics and treatment considerations. Gen. Res. Int. 2011; 2011: 983942.



- 58 Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico y tratamiento del paciente con osteogénesis imperfecta. Guía de Práctica Clínica. Quito: MSP; 2014. Disponible en: [http://instituciones.msp.gob.ec/documentos/Guias/Editogran%20osteogenesis\\_imperfecta\\_251114.pdf](http://instituciones.msp.gob.ec/documentos/Guias/Editogran%20osteogenesis_imperfecta_251114.pdf)
- 59 Osteogenesis Imperfecta Foundation. Respiratory Issues in OI. 2008. Disponible en: [http://www.oif.org/site/DocServer/Respiratory\\_Issues.pdf?docID=7621](http://www.oif.org/site/DocServer/Respiratory_Issues.pdf?docID=7621)
- 60 Stynowick GA, Tobias JD. Perioperative care of the patient with osteogenesis imperfecta. *Orthopedics* 2007; 30 (12): 1201-1212.
- 61 Karamifar H, Ilkhanipoor H, Ajami G, Karamizadeh Z, Amirhakimi G, Shakida A. Cardiovascular involvement in children with Osteogenesis Imperfecta. *Iran J. Pediatr.* 2013; 23 (5): 513-518.
- 62 Osteogenesis Imperfecta Foundation. Nutrition and OI. Disponible en: <http://www.oif.org/site/DocServer/Nutrition.pdf?docID=7216>
- 63 Sociedad Argentina de Pediatría. Requerimientos de Calcio en la Infancia y la Adolescencia. Publicaciones SAP. [www.sap.org.ar/index.php/comunidad/detalle/id/129/Requerimientos-de-Calcio-en-la-Infancia-y-la-Adolescencia-](http://www.sap.org.ar/index.php/comunidad/detalle/id/129/Requerimientos-de-Calcio-en-la-Infancia-y-la-Adolescencia-)
- 64 Cozzolino M, Perelli F, Maggio L, Coccia ME, Quaranta M, Gizzo S, Mecacci F. Management of osteogenesis imperfecta type I in pregnancy; a review of literature applied to clinical practice. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 293 (6): 1153-1159.
- 65 Committee on Adolescent Health Care Long Acting Reversible Contraception Working Group, American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion N°539: adolescents and long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. *Obstet. Gynecol.* 2012; 120 (4): 983-988.
- 66 Young BK, Gorstein F. Maternal osteogenesis imperfecta. *Obstet. Gynecol.* 1968; 31 (4): 461-470.
- 67 Allanson JE, Hall JG. Obstetric and gynecologic problems in women with chondrodystrophies. *Obstet. Gynecol.* 1986; 67 (1): 74-78.
- 68 Parasuraman R, Taylor MJ, Liversedge H, Gilg J. Pregnancy management in type III maternal osteogenesis imperfecta. *J. Obstet. Gynaecol.* 2007; 27 (6): 619-621.
- 69 Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2008 ; 30 (12): 1146-1148.
- 70 Munns CFJ, Rauch F, Ward L, Glorieux FH. Maternal and fetal outcome after long-term pamidronate treatment before conception: a report of two cases. *J. Bone Miner. Res.* 2004; 19 (10): 1742-1745.
- 71 McAllion SJ, Paterson CR. Musculo-skeletal problems associated with pregnancy in women with osteogenesis imperfecta. *J. Obstet. Gynaecol.* 2002; 22 (2): 169-172.
- 72 Sharma A, George L, Erskin K. Osteogenesis imperfecta in pregnancy: two case reports and review of literature. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2001; 56 (9): 563-566.
- 73 Cubert R, Cheng EY, Mack S et al. Osteogenesis imperfecta: mode of delivery and neonatal outcome. *Obstet. Gynecol.* 2001; 97 (1): 66-69.
- 74 Vance CE, Desmond M, Robinson A, Johns J, Zacharin M, Savarirayan R et al. Pregnancy in a woman with proportionate (primordial) dwarfism: a case report and literature review. *Obstet. Med.* 2012; 5 (3): 124-129.
- 75 Gonzalez Lamuña D. Hipercalciuria. *Pediatr. Integral* 2013; XVII (6): 422-432.
- 76 Chines A, Boniface A, Mc Alister W, Whyte M. Hypercalciuria in osteogenesis imperfecta: a follow- up study to assess renal effects. *Bone* 1995; 16 (3): 333-339.
- 77 Chines A, Petersen DJ, Schranck F, Whyte MP. Hypercalciuria in children severely affected with osteogenesis imperfecta. *J. Pediatr.* 1991; 119 (1 Pt.1): 51-57.
- 78 Rodríguez Celín M, Fano V. Nivel de participación social, recreativa, deportiva e independencia de adolescentes y adultos jóvenes con osteogénesis imperfecta. *Arch. Arg. Pediatr.* 2016; 114 (3): 248-251.
- 79 Thompson S, Shakespeare T, Wright MJ. Medical and social aspects of the life course for adults with a skeletal dysplasia: a review of current knowledge. *Disability and Rehabilitation* 2008; 30 (1): 1-12.
- 80 Jiménez-Domínguez R, Leal-Cavalcante MT. Proceso de transición de hospital pediátrico a hospital de adultos en pacientes crónicos complejos del Hospital Sant Joan de Déu. *Documentos de trabajo social: Revista de trabajo y acción social* 2013; 52: 166-213.
- 81 Widmann RF, Laplaza FJ, Bitan FD, Brooks CE, Root L. Quality of life in osteogenesis imperfecta. *Int. Orthop.* 2002; 26 (1): 3-6.
- 82 Eiser C, Morse R. A review of measures of quality of life for children with chronic illness. *Arch. Dis. Child.* 2001; 84 (3): 205-211.
- 83 Roizen M, Rodríguez S, Bauer G, Medin G, et al. Initial validation of the Argentinean Spanish version of the PedsQL 4.0 Generic Core Scales in children and adolescents with chronic diseases: acceptability and comprehensibility in low-income settings. *Health Qual. Life Outcomes* 2008; 6: 59-74.
- 84 Roizen M, Figueroa C, Salvia L. Calidad de vida relacionada con la salud en niños con enfermedades crónicas: comparación de la visión de los niños, sus padres y sus médicos. *Arch. Arg. Pediatr.* 2007; 105 (4): 305-313.
- 85 Dahan-Oliel N, Oliel S, Tsimicalis A, Montpetit K, Rauch F, Dogba MJ. Quality of life in osteogenesis imperfecta: A mixed-methods systematic review. *Am. J. Med. Genet. A.* 2016; 170A (1): 62-76.