

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACION
LUIS GUILLERMO IBARRA IBARRA

ESPECIALIDAD EN:
ORTOPEDIA

“CALIDAD DE VIDA EN NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE OSTEÓGENESIS
IMPERFECTA POSTERIOR A TRATAMIENTO MEDICO CON
BIFOSFONATOS: SEGUIMIENTO A 18 MESES”

T E S I S:
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MEDICO ESPECIALISTA EN
ORTOPEDIA

PRESENTA:
DR. LUIS JESUS ALEJO FUENTES

PROFESOR TITULAR
DR. RAMIRO CUEVAS OLIVO

ASESOR METODOLÓGICO
DR. SAÚL RENÁN LEÓN HERNÁNDEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.
FEBRERO 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA MATILDE L. ENRIQUEZ SANDOVAL
DIRECTORA DE EDUCACION EN SALUD

DRA. XOCHIQETZAL HERNANDEZ LOPEZ
SUBDIRECTORA DE EDUCACION MEDICA

DR. ALBERTO UGALDE REYES RETANA
JEFE DE SERVICIO DE EDUCACION MEDICA

DR JOSE ANTONIO MADINAVEITIA VILLANUEVA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ORTOPEDIA

DR. RAMIRO CUEVAS OLIVO
ASESOR CLINICO

DR. SAUL RENAN LEON HERNANDEZ
ASESOR METODOLOGICO

Agradecimientos.

Quiero agradecer en primer lugar al Dr. Ramiro Cuevas Olivo por haber depositado su confianza en mí, ha sido un honor el poder trabajar a su lado, siempre mostrando la mejor disposición y compartiendo su conocimiento y dedicación conmigo, sin su apoyo no hubiera sido posible realizar este logro.

También quiero agradecer de manera muy especial al Dr. Saúl Renán León Hernández, quien siempre mostró disposición e interés a pesar de sus numerosas actividades.

A la dirección del Instituto Nacional de Rehabilitación, encabezada por el Dr. José Clemente Ibarra Ponce de León, por su incansable labor para hacer de nuestra institución una institución líder.

A mis padres, ya que esta tesis representa la culminación de uno de los principales proyectos de mi vida, pero que definitivamente no habría sido posible sin su apoyo, sin su aliento y sobre todo sin su cariño.

A mis hermanos, que han sido mis compañeros, amigos y un apoyo indispensable durante toda mi vida. Sin duda ustedes han moldeado de una manera muy especial mi persona.

A mis amigos, quienes me han ayudado dentro y fuera de mi carrera médica a vencer los obstáculos y a recordarme que tiene sentido todo el esfuerzo realizado.

INDICE

Portada	1
Agradecimiento	4
Índice	5
Introducción	7
Antecedentes	10
Planteamiento	12
Justificación	12
Pregunta.	12
Hipótesis.	13
Objetivos	13
General.	13
Específicos	13
Secundarios.	14
Metodología	14
Diseño.	14
Universo.	14
Criterios de inclusión	15
Criterios de exclusión	15
Criterios de eliminación	15
Muestra	15
Muestreo	16
Instrumento de Recolección	16
Variables independientes	17
Variable dependiente	17
Operacionalización de variables	17

Análisis Estadístico	18
Resultados.	18
Conclusiones	23
Discusión	25
Recomendaciones.	26
Ética	27
Recursos	27
Económicos	27
Humanos	28
Materiales	28
Limitaciones	28
Bibliografía.	29
Anexos	30
Anexo 1.	30
Anexo 2.	32

INTRODUCCION.

La osteogénesis imperfecta (OI) es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias, en las que existe un trastorno en la formación del colágeno tipo I, un componente estructural de la matriz extracelular del tejido conectivo, cuya función es proporcionar soporte y resistencia a la tracción a los tejidos, especialmente en el hueso, piel y tendones, pero también en ligamentos, fascias, córnea, esclera, dentina y vasos sanguíneos. Las consecuencias de la alteración de este colágeno a nivel del hueso son la disminución de la matriz ósea, con alteración de la estructura ósea y osteopenia, de forma que la resorción ósea predomina sobre la formación de hueso nuevo. Esto supone la presencia de la fragilidad ósea, fracturas frecuentes, deformidades óseas y talla baja.

El procolágeno tipo I es sintetizado en el retículo endoplásmico en forma de molécula precursora tras el ensamblaje de dos cadenas peptídicas de pro-colágeno $\alpha 1$ (codificada por COL1A1, brazo largo del cromosoma 17) y otra de pro-colágeno $\alpha 2$ (codificada por COL1A2, brazo largo del cromosoma 7), en una triple hélice, en este proceso intervienen chaperonas moleculares y enzimas del retículo endoplásmico, las cuáles proporcionan las modificaciones postraduccionales necesarias para el correcto plegamiento de los trímeros de colágeno y su posterior "crosslinking" en la matriz extracelular. Una vez formada la triple hélice, las moléculas de procolágeno I son exportadas al espacio extracelular vía aparato de Golgi y transformadas en moléculas de colágeno I funcionalmente competentes

En la OI existen anomalías en la estructura o cantidad de colágeno, así como modificaciones postranscripcionales bien del plegamiento, del transporte intracelular o de su incorporación en la matriz ósea.

La OI tiene una incidencia de 1:15,000 a 1:40,000, afecta por igual ambos sexos, razas y grupos étnicos, el 90% de los casos se deben a mutaciones autosómicas dominantes, mientras que el restante 10% se deben a mutaciones autosómicas recesivas o de causa desconocida.

La clasificación de la OI más utilizada es la de Silience, se describió en 1979, la cual divide el padecimiento en 4 tipos:

Tipo I: La forma más leve, buena expectativa de vida, escleras azules, herencia autosómica dominante.

IA: Sin dentinogénesis imperfecta.

IB: Con dentinogénesis imperfecta.

Tipo II: Letal.

Tipo III: Forma severa, escleras normales, herencia autosómica dominante o recesiva.

Tipo IV: Intermedia, herencia autosómica dominante.

IVA: Sin dentinogénesis imperfecta.

IVB: Con dentinogénesis imperfecta.

Ésta clasificación fue modificada por Glorieux, describiendo el tipo V y tipo VI en el año 2000 y 2002 respectivamente, posteriormente Ward describió el tipo VII en el año 2002:

Tipo V: Presencia de callo hipertrófico posterior a una fractura, calcificación de la membrana interósea del antebrazo, bandas metafisarias hiperdensas, herencia autosómica dominante y no presentan dentinogénesis imperfecta ni escleras azules.

Tipo VI: Fracturas frecuentes, deformidad de huesos largos, compresión vertebral, escleras normales y ausencia de dentinogénesis imperfecta.

Tipo VII: Presencia de coxa vara, acortamiento rizomérico de las extremidades, herencia autosómica recesiva.

Los principios del tratamiento de la OI se han enfocado en dos objetivos: el tratamiento médico y el tratamiento quirúrgico. El tratamiento quirúrgico está enfocado principalmente a estabilizar las fracturas recurrentes, prevenir mayores deformidades y en casos de ya existir, realizar osteotomías de huesos largos y colocación de clavos centromedulares para lograr una mayor independencia y menor discapacidad durante el crecimiento. En cuanto al tratamiento médico, desde la década de los 90's se ha estudiado el uso de bifosfonatos en el tratamiento sintomático de ésta enfermedad, demostrando decremento en la frecuencia de fracturas así como mejoría en la densidad ósea vertebral. Los bifosfonatos son derivados de pirofosfatos que actúan como drogas antirresortivas que se unen al osteoclasto y promueven su apoptosis, disminuyendo la resorción y remodelación ósea. Ambos tratamiento van encaminados a mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

ANTECEDENTES.

Desde la década de 1990 se han usado los bifosfonatos como tratamiento médico de múltiples enfermedades tanto reumatológicas, endócrinas o gastrointestinales, sin embargo durante la infancia la enfermedad en donde más se tiene información sobre el uso de este tipo de medicamentos es la OI.

El uso de bifosfonatos se extendió posterior a un estudio observacional publicado en 1998 por Glorieux, en donde se aplica pamidronato a 30 pacientes pediátricos con diagnóstico de OI severa, un seguimiento de 1.3 a 5 años, obteniendo como resultado una mejoría en la densidad mineral ósea, aumento en el tamaño de los cuerpos vertebrales, disminución en niveles de fosfatasa alcalina sérica y disminución en el número de fracturas.

Posterior a dicho estudio existen múltiples estudios que demuestran a mejoría en cuanto a la densidad mineral ósea, disminución del dolor y disminución del número de fracturas posteriores al tratamiento.

No obstante, los resultados alentadores en relación a la disminución del número de fracturas y la mejoría en la densidad mineral ósea, ya mencionados, son escasos los estudios en relación a la mejoría en la calidad de vida de esta población de pacientes posterior al uso de bifosfonatos.

En 2005 se realizó un estudio en Dallas, Texas, prospectivo, doble ciego, en donde se comparan alendronato vs placebo en un total de 17 niños, con un seguimiento a 2 años, al primer grupo durante el primer año se administró alendronato y durante el segundo placebo y viceversa con el segundo grupo. Como resultado se obtuvo un aumento significativo en la densidad mineral ósea, autocuidado y bienestar, mientras que no existió diferencia significativa en referencia al dolor.

El PedsQL es un sistema modular de medición de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) para una amplia franja de edad, desde niños de 2 años hasta adolescentes de 18. Consta de un módulo general, distribuido en cuatro escalas: a) Funcionamiento físico; b) Funcionamiento emocional; c) Funcionamiento social, y d) Funcionamiento escolar. Éste sistema ha sido validado para realizarse en la población de habla hispana en su versión en español 4.0.

En 2013 se reportó un estudio de calidad de vida en niños con OI en Argentina en donde se compara la calidad de vida de pacientes con OI tipo I vs un grupo conformado por pacientes con OI tipo III-IV, en un total de 65 padres y 42 niños, evaluados con el cuestionario PedsQL, encontrándose una diferencia significativa en la percepción del dominio físico de los niños del primer grupo sobre el segundo y una mejor percepción de los padres de niños del primer grupo en cuanto al área social, en las áreas restantes (escolar y emocional) no se encontró diferencia significativa.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La literatura con la que se cuenta tanto nacional como internacional es escasa en relación a la modificación de la calidad de vida de los pacientes con OI tratados con bifosfonatos. Por tal motivo es necesario el valorar los cambios que se pudieran encontrar en una población de pacientes pediátricos con OI previa y posterior a la aplicación de bifosfonatos.

JUSTIFICACIÓN.

La OI es una enfermedad rara en la población general, la información con la que se cuenta es escasa en relación a los diferentes tratamientos descritos hasta ahora. La historia natural de la enfermedad es hacia múltiples fracturas, deformidad de huesos largos, dolor intermitente y frecuentemente incapacitante, lo que lleva a una pobre calidad de vida. Por tal motivo se debe determinar si la calidad de vida en las áreas social, física, emocional y escolar en realidad presenta mejoría respecto a su situación previa al uso de bifosfonatos.

PREGUNTA DE INVESTIGACION.

¿Los pacientes con diagnóstico de OI presentan una mejor calidad de vida tras el tratamiento con bifosfonato?

HIPOTESIS DE TRABAJO.

La calidad de vida de pacientes con diagnóstico de OI mejora tras el tratamiento médico con bifosfonatos

OBJETIVOS.

Objetivo general.

Determinar las modificaciones que pueden presentarse en relación a la calidad de vida de los pacientes con OI posterior a 18 meses de inicio de tratamiento médicos con bifosfonatos y sin tratamiento quirúrgico previo.

Objetivos específicos.

1. Describir las condiciones de la calidad de vida de los pacientes con OI previa a la aplicación de bifosfonatos mediante la aplicación del PedsQL
2. Comparar los datos obtenidos entre pacientes y padres a través del PedsQL
3. Comparar los resultados obtenidos 18 meses posteriores al inicio del tratamiento con bifosfonatos
4. Cuantificar el número de fracturas previas y posterior a la aplicación de bifosfonatos
5. Correlacionar la disminución del número de fracturas con la percepción de la mejoría en la calidad de vida de los pacientes con OI posterior a aplicación de bifosfonatos

Objetivos secundarios.

Evaluar si existen modificaciones en relación a la capacidad para realizar actividades físicas.

Analizar si existen modificaciones en relación a la asistencia o inasistencia a actividades escolares.

Examinar cambios referentes a su estado emocional.

Comparar el desempeño social logrado posterior al tratamiento médico

METODOLOGIA.

Diseño del Estudio.

Se trata de un estudio Longitudinal, prospectivo, de intervención deliberada, ensayo clínico autocontrolado.

Universo

Son candidatos a este protocolo los pacientes con diagnóstico de OI, sin tratamiento médico previo con bifosfonatos, ni quirúrgico, que acudan a la Fundación Angelitos de Cristal y que cumplan con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión.

- Pacientes de cualquier sexo.
- Pacientes con diagnóstico de OI.
- Pacientes de 0 a 18 años de edad.
- Pacientes sin tratamiento médico previo con bifosfonatos.
- Pacientes que acepten ingresar al estudio bajo consentimiento informado.
- Pacientes que firmen consentimiento informado.

Criterios de exclusión.

- Pacientes que presenten otra enfermedad que condicione fragilidad ósea.
- Pacientes con trastornos del metabolismo óseo.

Criterios de eliminación.

- Pacientes que no asistan a citas programadas.
- Pacientes que presenten reacciones adversas al medicamento.
- Renuncia voluntaria al protocolo.

Muestra.

Por conveniencia.

Muestreo.

El muestreo se realizó en la consulta externa de la Fundación Angelitos de Cristal con el apoyo del personal médico y de trabajo social.

Instrumento de Recolección.

Se elaboró una hoja de recolección de datos por paciente que contenía las variables a vigilar. Dicha hoja se llenó con los datos obtenidos durante el internamiento para aplicación del medicamento, así como en las consultas de seguimiento (anexo 1).

Se utilizó la encuesta de calidad de vida PedsQL 4.0 en su versión en español (anexo 2)

VARIABLES.

VARIABLES INDEPENDIENTES.

- Bifosfonato:
 - Ácido Zolendrónico
 - 0.05 mg/kg de peso en infusión
 - Periodicidad: 6 meses

VARIABLES INTERVINIENTES.

- Edad
- Sexo
- Número de fracturas previas al tratamiento

Variables dependientes.

- PedsQL:
 - Versión 4.0 Español

Operacionalización de las variables.

VARIABLE	TIPO	MEDICIÓN	OPERACIONALIZACIÓN
Encuesta		1,2,3,4	2A4-1, 5A7-2, 8A12-3, 13A18-4
Sexo	Cualitativa Nominal	Masculino - Femenino	1 – Masculino, 2 – Femenino
Edad	Cuantitativa Discreta	Años Cumplidos	2,3,4,5,9,12,13
Tiempo de diagnóstico		Años de diagnóstico	2,3,4,9,12,13
Sitios de fractura		1,2,3,4,5	1-Húmero, 2-Antebrazo, 3-Fémur, 4-Pierna, 5-Otros (cráneo, costillas)
Número de dosis		Número de dosis aplicadas	2,4
Aplicación suspendida		0,1	0-No, 1-Si
Efectos adversos		0,1	0-Ninguno, 1-Fiebre
Fracturas previo a bifosfonatos		0,1	0-No, 1-Si
Fracturas posterior a bifosfonatos		0,1	0-No, 1-Si
Número de		0,1	0,1

fracturas			
Resultado encuestas		0-100	Medición de bienestar en %

ANALISIS ESTADISTICO.

Las formas de distribución de las variables numéricas se contrastaron con el estadístico de Kolmogorv-Smirnov.

La comparación de medias de los resultados de la encuesta antes vs después de los bifosfonatos se efectuó con t de Student para muestras relacionadas y la correlaciones bivariadas con el estadístico r de Pearson.

El error alfa se fijó a 0.05. El análisis se realizó con el paquete SPSS ver 17.0 para Windows con licencia de uso para el INR

RESULTADOS.

De los nueve pacientes se registraron 5 masculinos y 4 femeninos; con una edad promedio de 6.78 con una desviación estándar de 4.05 (rango 2-13) años.

Los tiempos de diagnóstico tuvieron una media de 6.3 +/- 4.4 (rango 2-13) años.

El promedio de fracturas previas era de 8.4 +/- 5.8 (rango 2-20). Sólo un caso hubo fractura de fémur aislada, en cuatro casos se presentaron fracturas en dos sitios diferentes (uno húmero/fémur; 2 fémur/pierna y uno pierna/costillas), en dos casos en 3 sitios (uno húmero/antebrazo/fémur; uno húmero/fémur/pierna) y en dos casos más hasta en 5 sitios diferentes. En los 9 casos la fractura de fémur estuvo presente sola o combinada con otros sitios.

Las dosis aplicadas de bifosfonatos fueron 3 mínima y 4 máximo. Por otra parte, cuatro casos presentaron efectos adversos a los bifosfonatos, los cuales duraron de 1 a 3 días. Sólo uno de los 9 casos presentó una fractura (en fémur) posterior de la aplicación de bifosfonatos.

En relación a la encuesta de calidad de vida efectuada a los padres, se observaron cambios significativos en las dimensiones del estado físico de 42.3 a 56.9 puntos ($p = 0.026$), se observaron cambios significativos en las dimensiones de actividades sociales de 34.4 a 51.6 puntos ($p = 0.008$), se observaron cambios significativos en las dimensiones del centro en donde se desarrollan (escolar) de 42.7 a 60.7 puntos ($p = 0.015$), el estado emocional que inició con una media de 69.4 puntos y finalizó con 82.2 puntos ($p=0.012$).

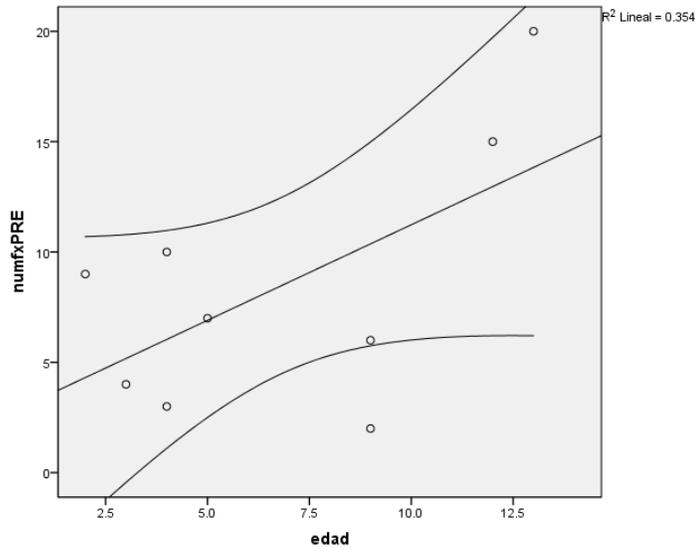
En la encuesta realizada en los niños ($n = 5$) se observó un incremento en la dimensión de salud física de 42.4 puntos a 57.4 puntos ($p=0.049$) y en la dimensión del estado emocional de 58 puntos a 77 puntos ($p=0.027$). En el resto de la encuesta no hubo cambios significativos (tabla 1).

Tabla 1. Resultados Antes vs. Después de la aplicación de bifosfonatos.

Estadísticos de muestras relacionadas					
		Media	N	Desviación típ.	P
Par 1	PADSALFISPRE	42.3606	9	20.2594	0.026
	PADSALFISPOST	56.9444	9	18.5390	
Par 2	PADEDOEMOPRE	69.4444	9	9.50146	0.012
	PADEDOEMOPOST	82.2222	9	15.02313	
Par 3	PADACTSOCPRE	34.4444	9	22.36068	0.008
	PADACTSOCPOST	51.6667	9	17.63834	
Par 4	PADCENDESPRE	42.7756	9	16.1591	0.015
	PADCENDESPOST	60.7389	9	20.0891	
Par 5	NINSALFISPRE	42.4990	5	26.75637	0.049
	NINSALFISPOST	57.4840	5	23.47631	
Par 6	NINEDOEMOPRE	58.0000	5	19.87461	0.027
	NINEDOEMOPOST	77.0000	5	24.64752	
Par 7	NINACTSOCPRE	58.0000	5	18.23458	0.13
	NINACTSOCPOST	71.0000	5	22.19234	
Par 8	NINCENDESPRE	69.0000	5	23.02173	0.23
	NINCENDESPOST	75.0000	5	25.98076	

La edad se encontró correlacionada con el tiempo de diagnóstico y el número de fracturas previas con un coeficiente de correlación de 0.595 ($p=0.09$), en el sentido de que a mayor edad mayor era el número de fracturas previas, (véase gráfico 1).

Gráfico 1. Correlación de la edad con el número de fracturas previas.



Por otra parte la edad correlacionó con el porcentaje de cambio de la salud física en la parte correspondiente a la encuesta contestada por los niños ($r = 0.689$, $p = 0.04$), además de correlacionarse con el porcentaje de cambio del estado emocional de los niños ($r = 0.757$, $p = 0.018$) y con el porcentaje de cambio del estado emocional según la encuesta de los padres ($r = 0.524$, $p = 0.148$), véase gráficos 2,3 y 4. Nótese que en todos los casos a mayor edad del niño mayor fue el porcentaje de cambio en las puntuaciones de la encuesta en las dimensiones de salud física y estado emocional tanto por la encuesta a los niños como la de los padres.

Gráfico 2. Correlación de la edad con el porcentaje de cambio de la dimensión salud física (encuesta a niños).

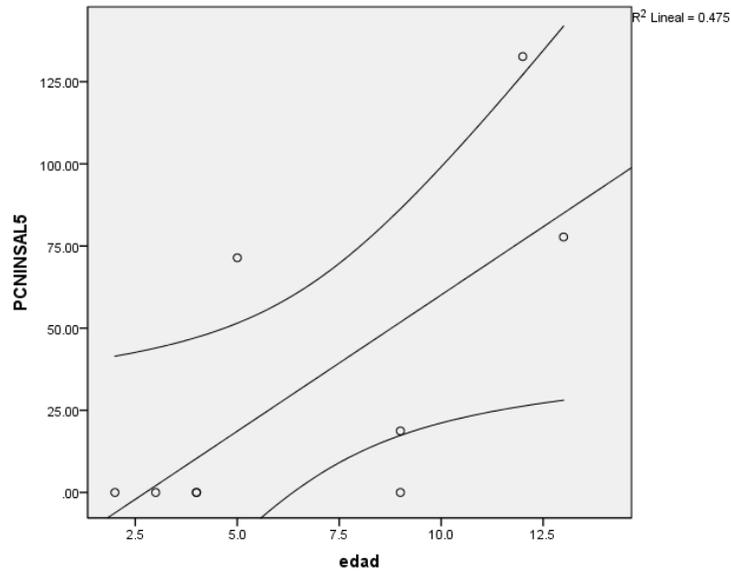
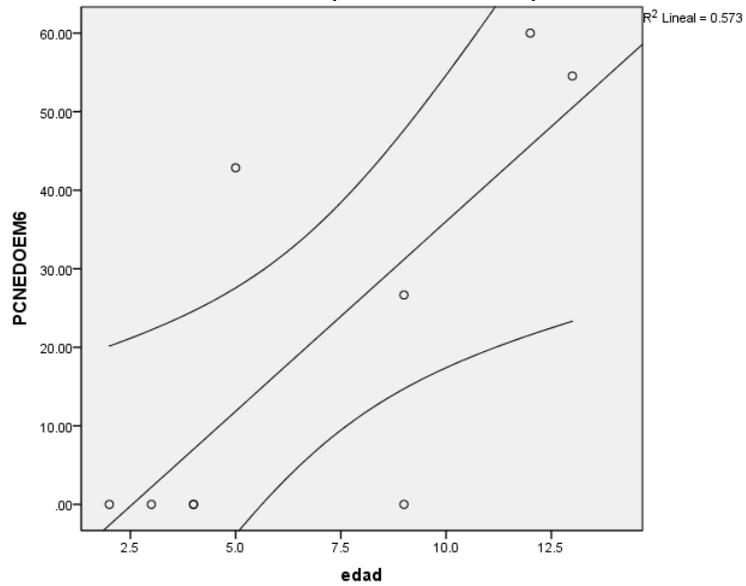
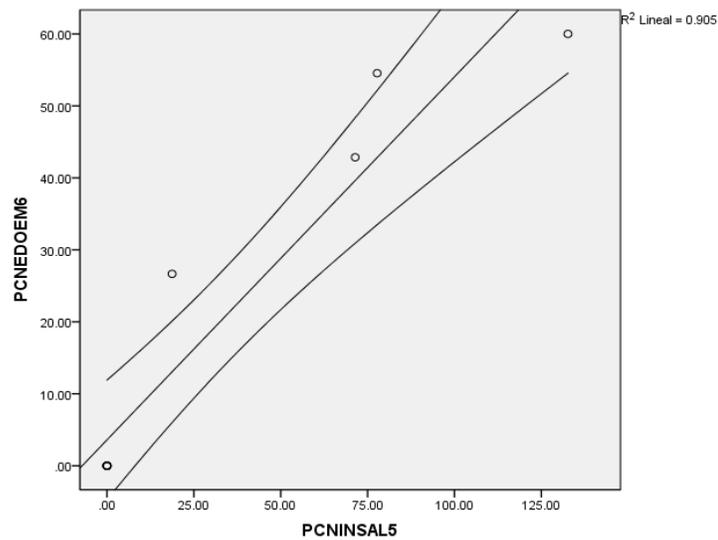


Gráfico 3. Correlación de la edad con el porcentaje de cambio de la dimensión del estado emocional (encuesta niños).



Es importante subrayar que el porcentaje de cambio de la salud física del niño correlacionó intensamente con el porcentaje de cambio del estado emocional del niño con $r = 0.951$ ($p = 0.0001$) tal como se observa en el gráfico 5.

Gráfico 5. Correlación del porcentaje de cambio en salud física del niño con el porcentaje de cambio del estado emocional del niño.



CONCLUSIONES.

La OI es una enfermedad de muy baja frecuencia tanto en nuestro medio como a nivel mundial, sin embargo es importante conocer las tendencias en cuanto a la aplicación de bifosfonatos y el impacto que tiene en la calidad de vida de los pacientes y las personas que conviven con ellos.

La edad promedio de los pacientes en el estudio fue de 6.78 años, todos ellos encontrándose en una edad óptima para el estudio. El promedio de fracturas previas era de 8.4 +/- 5.8, con un rango de 2-20, sin embargo posterior al tratamiento con bifosfonatos únicamente se presentó una fractura en un niño de 2 años en el fémur, el cual fue el segmento óseo que más estuvo presente en los pacientes previo al tratamiento. Ésta disminución tan marcada en el número de fracturas posterior al tratamiento llama la atención y nos arroja información valiosa en cuanto a la efectividad del medicamento directamente sobre el metabolismo y la resistencia ósea en los pacientes con diagnóstico de OI.

La aplicación del medicamento (ácido zolendrónico) resultó ser seguro en todos los pacientes. No se reportaron complicaciones mayores en ningún paciente, durante la aplicación del medicamento el único efecto adverso fue la presencia de fiebre, la cual cedió con el uso de paracetamol y medios físicos en un máximo de 3 días, por lo que durante el estudio se consideró un medicamento seguro para los niños. El número de dosis varió entre 3 y 4 con una periodicidad de 6 meses entre las aplicaciones de las mismas.

El análisis estadístico enfocado a las respuestas que dieron los padres previo, comparado con las mismas posterior al medicamento nos indica de forma significativa que notaron una mejoría importante en los 4 rubros evaluados por la encuesta.

Previo al inicio del tratamiento médico los padres notaron una pobre calidad de vida, con un promedio entre los 4 rubros estudiados de 47.2 en una escala del 0 al 100, siendo la más alta de ellas el estado emocional con una calificación de 69.4 y la más baja las actividades sociales con una calificación de 34.4 y mejorando hasta un promedio final de 62.25

En cuanto a los niños se encontró una mejor percepción respecto a los padres, con un promedio de calidad de vida previo de 56.85 y posterior al tratamiento de 70, el rubro más bajo en la valoración previa al tratamiento fue de 42 y el más alto de ellos 69.

Existe una correlación entre la disminución del número de fracturas con la percepción que tienen tanto los padres como los niños en la calidad de vida posterior al tratamiento con bifosfonatos.

DISCUSION.

El tratamiento médico con bifosfonatos para niños con OI es tratamiento seguro para ellos, la única complicación registrada durante el estudio fue fiebre, la cual fue transitoria, con un máximo de duración de 3 días y la cual se presentó únicamente en 4 de los pacientes sometidos.

La mejoría en la calidad de vida en los pacientes con diagnóstico de OI fue estadísticamente significativa en los 4 rubros aplicados a los padres como en 2 de los 4 rubros aplicados a los niños,

En cuanto al número de fracturas previo y posterior al uso del medicamento fue notoriamente hacia la mejoría, mientras que encontrábamos un número muy alto previo con un promedio de 8.4 fracturas por niño, posteriormente únicamente se encontró un niño con una fractura.

Éstos resultados nos llevan a la conclusión que la mejoría en el número de fracturas está directamente relacionado con la mejoría en la calidad de vida encontrada en el estudio.

Al ser el uso de bifosfonatos un tratamiento seguro para la aplicación en niños con OI y debido a la mejoría encontrada en la calidad de vida posterior al tratamiento con ellos, es totalmente recomendable el uso de bifosfonatos en niños con OI.

RECOMENDACIONES.

En estudios similares se deben de tomar en cuenta el tiempo de seguimiento y llevar a cabo encuestas subsecuentes, de ser posible hasta la vida adulta con fines de descartar posibles efectos adversos a largo plazo y corroborar la mejoría posterior a más años de seguimiento.

Deben de captarse la mayor cantidad de niños que no hayan recibido ningún tratamiento desde el momento de hacerse el diagnóstico, preferentemente en centros en donde se concentren pacientes con el diagnóstico, ya que por la prevalencia de la OI es difícil tener una muestra abundante.

ETICA.

A todos los padres de los pacientes se les otorgó información sobre el tipo de medicamento que se aplicaría, así como los posibles efectos adversos que se podían presentar. Se les informó acerca de los beneficios que se esperaban lograr, asimismo se les proporcionó y firmó un consentimiento informado tanto al ingresar a la Fundación Angelitos de Cristal como previo a la aplicación del medicamento.

El medicamento se aplicó en todas las ocasiones en centros hospitalarios que cuentan con personal médico y paramédico capacitado para resolver efectos adversos que se pudiesen presentar durante y posterior a la aplicación del medicamento.

RECURSOS.

Económicos.

Los recursos económicos necesarios para la aplicación del medicamento fueron otorgados por la Fundación Angelitos de Cristal. El material de fotocopiado

necesario para realizar las encuestas fue otorgado por el Instituto Nacional de Rehabilitación. No se recibió apoyo económico de ninguna casa comercial ni laboratorio farmacéutico.

Humanos.

Se contó con el apoyo de los médicos adscritos del Servicio de Ortopedia Pediátrica del INR. Asimismo el apoyo brindado por el personal directivo, administrativo y del departamento de psicología de la Fundación Angelitos de Cristal. Personal médico y paramédico de las diversas instituciones en donde se llevó a cabo la aplicación del medicamento.

Materiales.

Los recursos para realizar el internamiento, aplicación del medicamento, seguimiento clínico, fueron otorgados por la Fundación Angelitos de Cristal.

LIMITACIONES.

Una de las principales limitaciones de este estudio es el número de pacientes, ya que al ser una patología con una incidencia muy baja es difícil captar un gran número de pacientes que no tengan un tratamiento ya establecido para su patología de base.

Bibliografía.

1. Glorieux FH, Bishop N, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers RT, 1998, Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfect, *N Engl J Med*, 339:947–95.
2. Michelle S. Cairda and Kenneth M. Kozloff^{a,b}, Bisphosphonate therapy in children, 2012, Volume 23, Number 5, 435-441.
3. Laura K. Bachrach and Leanne M. Ward, 2009, Clinical Review: Bisphosphonate Use in Childhood Osteoporosis, *J Clin Endocrinol Metab*, 94(2):400–409.
4. Dra. Virginia Fanoa, Dra. Mariana del Pinoa, Dra. Mercedes Rodríguez Celina, Lic. Susana Bucetab y Dra. M. Gabriela Obregón, Osteogénesis imperfecta: estudio de la calidad de vida en los niños, 2013, 111(4):328-331.
5. Mouin G. Seikaly, MD,^{*†‡} Sashi Kopanati, MD,^{*} Nina Salhab, MS, RD,[†] Pamela Waber, BSc,^{*} Diane Patterson, RN,[‡] Richard Browne, PhD,[‡] and John A. Herring, MD^{*†‡}, 2005, Impact of Alendronate on Quality of Life in Children With Osteogenesis Imperfecta, *J Pediatr Orthop* _ Volume 25, Number 6, 786-791.
6. Zhuo Wang, MD, Zheng Yang, PhD, Zunfu Ke, PhD, Shicong Yang, MD, Huijuan Shi, MD, and Liantang Wang, MD, PhD, 2009, Mutations in COL1A1 of Type I Collagen Genes in Chinese Patients With Osteogenesis Imperfecta, *Journal of Investigative Medicine & Volume 57, Number 5, 662-667.*
7. Gheorghe Burnei, MD, PhD, Costel Vlad, MD, Ileana Georgescu, MD, Traian Stefan Gavrilu, MD, Daniela Dan, MD. 2008, Osteogenesis Imperfecta: Diagnosis and Treatment, *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 16:356- 366.
8. MP Gutiérrez-Díez, MA Molina Gutiérrez , L Prieto Tato , JI Parra García , AM Bueno Sánchez, 2013, Osteogénesis Imperfecta: Nuevas Perspectivas, *Rev Esp Endocrinol Pediatr*, 4, 160, 75-85.

ANEXOS

Anexo 1.

ENCUESTA SOBRE CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON EL DIAGNOSTICO DE OSTEÓGENESIS IMPERFECTA

NOMBRE: _____

EDAD: _____

FECHA DE NACIMIENTO: _____

REGISTRO: _____

PERSONA RESPONSABLE: _____

FECHA DE DIAGNÓSTICO: _____

1. EL PACIENTE HA PRESENTADO FRACTURAS DESDE SU NACIMIENTO

SI () NO ()

NUMERO DE FRACTURAS: _____

SITIO(S) Y NUMERO DE FRACTURAS EN CADA

SITIO: _____

2. EL PACIENTE HA RECIBIDO ALGÚNO DE LOS SIGUIENTES TRATAMIENTOS DESDE SU DIAGNÓSTICO:

() TRATAMIENTO MÉDICO CON BIFOSFONATOS.

FECHA DE PRIMERA DOSIS: _____

FECHA DE ÚLTIMA DOSIS: _____

NUMERO DE DOSIS RECIBIDAS: _____

PERIODICIDAD: _____

DOSIS RECIBIDA (EN MILIGRAMOS): _____

EN CASO DE HABER SUSPENDIDO ALGUNA DOSIS ¿CUÁL FUE EL

MOTIVO?: _____

EFFECTOS ADVERSOS QUE USTED ATRIBUYA AL USO DEL
MEDICAMENTO: _____
DURACION DEL EFECTO ADVERSO: _____
TRATAMIENTO PARA EFECTO ADVERSO
PRESENTADO: _____

() TRATAMIENTO QUIRÚRGICO
ESPECIFIQUE TRATAMIENTO: _____
FECHA: _____

3. POSTERIOR AL TRATAMIENTO MEDICO (BIFOSFONATOS) EL PACIENTE HA PRESENTADO
FRACTURAS
SI () NO ()
NUMERO DE FRACTURAS: _____
SITIO(S) Y NUMERO DE FRACTURAS EN CADA
SITIO: _____

4. POSTERIOR AL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EL PACIENTE HA PRESENTADO FRACTURAS
SI () NO ()
NUMERO DE FRACTURAS: _____
SITIO(S) Y NUMERO DE FRACTURAS EN CADA
SITIO: _____

Anexo 2.

Número de identificación: _____

Fecha: _____

PedsQL™

Cuestionario sobre calidad de vida pediátrica

Versión 4.0 – Español para Argentina

INFORME para PADRES de ADOLESCENTES (edades 13-18)

INSTRUCCIONES

En la página siguiente hay una lista de cosas que podrían ser un problema para su hijo/a adolescente. Por favor díganos en qué medida cada una de estas cosas ha sido un problema para su hijo/a adolescente durante el **ÚLTIMO MES (un mes)**. Por favor encierre en un círculo la respuesta:

- 0 si nunca es un problema
- 1 si casi nunca es un problema
- 2 si algunas veces es un problema
- 3 si con frecuencia es un problema
- 4 si casi siempre es un problema

No hay respuestas correctas o incorrectas.
Si no entiende una pregunta, por favor pida ayuda.

En qué medida esto ha sido un problema para su hijo/a durante el ÚLTIMO MES (un mes)...

SALUD Y ACTIVIDADES FÍSICAS (problemas)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Caminar más de una cuadra	0	1	2	3	4
2. Correr	0	1	2	3	4
3. Participar en actividades deportivas o hacer ejercicio	0	1	2	3	4
4. Levantar algo pesado	0	1	2	3	4
5. Bañarse o ducharse solo/a	0	1	2	3	4
6. Tener dificultad para hacer quehaceres en la casa	0	1	2	3	4
7. Tener dolores	0	1	2	3	4
8. Sentirse cansado/a	0	1	2	3	4

SALUD EMOCIONAL (problemas)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Sentirse asustado/a o con miedo	0	1	2	3	4
2. Sentirse triste	0	1	2	3	4
3. Sentirse enojado/a	0	1	2	3	4
4. Tener dificultad para dormir	0	1	2	3	4
5. Sentirse preocupado/a por lo que le pueda pasar	0	1	2	3	4

RELACIÓN CON OTRAS PERSONAS (problemas)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Llevarse bien con otros adolescentes	0	1	2	3	4
2. Otros adolescentes no quieren ser sus amigos/as	0	1	2	3	4
3. Otros adolescentes se burlan de él o ella	0	1	2	3	4
4. No poder hacer cosas que otros adolescentes de su edad pueden hacer	0	1	2	3	4
5. Poder mantener el mismo ritmo que otros adolescentes	0	1	2	3	4

ACTIVIDADES ESCOLARES (problemas)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Prestar atención en clase	0	1	2	3	4
2. Olvidarse de cosas	0	1	2	3	4
3. Estar al día con las tareas y las actividades en clase	0	1	2	3	4
4. Faltar a la escuela porque no se siente bien	0	1	2	3	4
5. Faltar a la escuela para ir al doctor o al hospital	0	1	2	3	4

N° Identificación: _____

Fecha: _____

PedsQL™

Cuestionario sobre Calidad de Vida Pediátrica

Versión 4.0 – Español para Argentina

INFORME para PREADOLESCENTES (8-12 años)

INSTRUCCIONES

En la página siguiente hay una lista de cosas que podrían ser un problema para vos. Por favor, decinos hasta qué punto cada una de estas cosas ha sido un **problema** para vos durante el **ÚLTIMO MES**, marcando con un círculo la respuesta:

- 0 si nunca es un problema
- 1 si casi nunca es un problema
- 2 si a veces es un problema
- 3 si a menudo es un problema
- 4 si casi siempre es un problema

No hay respuestas correctas o incorrectas.
Si no entendés alguna pregunta, por favor pedí ayuda.

Durante el ÚLTIMO MES, ¿hasta qué punto las siguientes cosas han sido un problema para vos?

Mi SALUD Y ACTIVIDADES (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Me cuesta caminar más de una cuadra	0	1	2	3	4
2. Me cuesta correr	0	1	2	3	4
3. Me cuesta hacer deportes o ejercicios	0	1	2	3	4
4. Me cuesta levantar objetos pesados	0	1	2	3	4
5. Me cuesta ducharme o bañarme solo/a	0	1	2	3	4
6. Me cuesta ayudar en casa	0	1	2	3	4
7. Tengo dolores	0	1	2	3	4
8. Me siento cansado/a	0	1	2	3	4

Mis SENTIMIENTOS (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Me siento asustado/a o con miedo	0	1	2	3	4
2. Me siento triste o decaído/a	0	1	2	3	4
3. Me siento enojado/a	0	1	2	3	4
4. Me cuesta dormir	0	1	2	3	4
5. Me preocupo por lo que me pueda pasar	0	1	2	3	4

CÓMO ME LLEVO CON LOS DEMÁS (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Me cuesta llevarme bien con otros chicos	0	1	2	3	4
2. Los otros chicos no quieren ser mis amigos	0	1	2	3	4
3. Los otros chicos se burlan de mí	0	1	2	3	4
4. No puedo hacer las mismas cosas que los otros chicos de mi edad	0	1	2	3	4
5. Me cuesta seguir el ritmo cuando juego con otros chicos	0	1	2	3	4

LA ESCUELA (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Me cuesta prestar atención en clase	0	1	2	3	4
2. Me olvido de las cosas	0	1	2	3	4
3. Me cuesta estar al día con los deberes y las actividades en clase	0	1	2	3	4
4. Falto a la escuela porque no me siento bien	0	1	2	3	4
5. Falto a la escuela para ir al doctor o al hospital	0	1	2	3	4