



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

DIAGNÓSTICO TEMPRANO Y MANEJO ODONTOLÓGICO  
OPORTUNO DE PACIENTES CON OSTEOGÉNESIS  
IMPERFECTA TIPO I.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

SHARON MARLEN NÚÑEZ HERNÁNDEZ

TUTOR: Dr. LUIS FERNANDO JACINTO ALEMÁN

ASESOR: M.C. C.D. AFRANIO SERAFÍN SALAZAR ROSALES



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

*A Dios por darme la oportunidad de llegar a este momento tan importante  
para mí.*

*A mi mamá Lulú, primero que nada por darme la vida, por todo tu amor, por estar conmigo y apoyarme durante este camino, por impulsarme a seguir adelante a pesar de todas las adversidades y por darme ese ejemplo de lucha y esfuerzo constante, por enseñarme el valor de cada una de las cosas. Te agradezco infinitamente el sacrificio tan grande que has hecho para que yo pudiera llegar hasta aquí. Te amo.*

*A mis hermanas Itzel y Fabiola, por enseñarme a ser mejor cada día, gracias por su amor, por todo su apoyo y confianza.*

*A mis abuelitas Cande y Juanita, por enseñarme grandes valores, por apoyarme en sus posibilidades y por ser como unas segundas madres para mí.*

*A ti Julio, por ser mi compañero, por creer en mí y luchar conmigo, gracias por compartir días buenos y días malos, por estar en cada momento que lo necesité, por darme tu amor, comprensión y apoyo incondicional siempre.*

*A mi tutor, el Dr. Luis Fernando, por su apoyo, tiempo, conocimiento y paciencia que me brindó para guiarme en este último paso de la carrera.*

*A mi asesor, el C.D. Afranio, por su colaboración en la elaboración de esta tesina.*

*A la Esp. Luz del Carmen, por su apoyo y atención para la realización y finalización de la tesina.*

*A todos mis pacientes que contribuyeron a mi formación.*

*A todas y cada una de las personas que pusieron su granito de arena para que lograra esta meta.*

*A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Odontología por abrirme las puertas y crear de mí una profesionista.*

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVO.....	7
CAPÍTULO 1 GENERALIDADES DEL HUESO.....	8
1.1 Anatomía del hueso.....	8
1.2 Histogénesis del hueso.....	12
1.3 Fisiología del hueso.....	13
1.4 Patologías genéticas óseas comunes... ..	19
CAPÍTULO 2 OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA.....	22
2.1 Definición.....	22
2.2 Etiología y patogenia.....	23
2.3 Clasificación.....	26
2.4 Manifestaciones clínicas.....	27
CAPÍTULO 3 DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TIPO 1.....	31
3.1 Diagnóstico prenatal.....	31
3.1.1 Ecografía.....	31
3.1.2 Amniocentesis.....	33
3.1.3 Muestreo de vellosidades coriónicas.....	34
3.2.4 Mutaciones detectadas en pacientes con OI tipo 1.....	35

3.2 Diagnóstico postnatal.....	36
3.2.1 Evaluación clínica.....	36
3.2.2 Estudios técnicos para detectar alteraciones genéticas.....	37
CAPÍTULO 4 TRATAMIENTO ACTUAL PARA LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA .....	38
4.1 Nuevos enfoques terapéuticos.....	43
4.2 Efectos secundarios de los Bifosfonatos.....	45
CAPÍTULO 5 MANEJO ODONTOLÓGICO OPORTUNO DE PACIENTES CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TIPO 1.....	46
CONCLUSIONES.....	54
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56

## INTRODUCCIÓN

La Osteogénesis imperfecta (OI) también conocida como enfermedad de los huesos de cristal, es un trastorno congénito hereditario óseo que se presenta con un amplio espectro fenotípico clínico: desde letalidad perinatal y deformidades severas hasta formas muy leves sin fracturas. Las personas que padecen esta enfermedad suelen sufrir fracturas óseas frecuentes, a veces incluso sin causa aparente. La prevalencia de OI se estima en aproximadamente 1 en 10.000, siendo no predominante en ningún grupo étnico.

La mayoría de los casos de OI se deben a mutaciones autosómicas dominantes en los genes COL1A1 o COL1A2 que codifican las cadenas de colágeno tipo I, lo cual provoca afectación en el crecimiento y desarrollo de los niños que la padecen, dependiendo su grado de afección les impide total o parcialmente realizar algunas actividades propias de su edad.

Durante los últimos años, se han identificado múltiples genes adicionales implicados en la modificación postraducciona del colágeno tipo 1, la señalización de células óseas o la regulación de la homeostasis de la matriz ósea, ampliando el espectro genético de OI.

Como manifestaciones clínicas podemos encontrar la fragilidad del tejido óseo, las escleróticas azules, la hiperlaxidad de las articulaciones, la deficiencia de crecimiento, las deformidades de los miembros, la pérdida auditiva, anomalías craneofaciales y la anomalías dentales como la dentinogénesis imperfecta, esta última teniendo una prevalencia de 8% y el 40% en los pacientes con OI tipo 1. Es importante destacar que no todas las características pueden ser evidentes en un mismo paciente.

En el diagnóstico preciso y rápido es importante para el aporte multidisciplinario especializado, a menudo junto con una terapia médica específica, puede mejorar drásticamente los resultados tanto a corto como a largo plazo. La importancia de la infancia en términos de adquisición de masa ósea y crecimiento pone de manifiesto la necesidad de un diagnóstico oportuno. El cirujano dentista juega un papel importante en la identificación y manejo de la osteogénesis imperfecta ya que si no se toman los parámetros correctos se puede confundir con otras alteraciones con consecuencias no deseadas.

La presente revisión destaca los recientes desarrollos en el diagnóstico y tratamiento de la OI que son relevantes para poder lograr un diagnóstico y manejo odontológico temprano a niños que tengan esta enfermedad.

## **OBJETIVO**

Describir la patogénesis de la osteogénesis imperfecta, generando un material monográfico que brinde información adicional del tema al Cirujano Dentista sobre la detección y tratamiento convencional, así como información sobre nuevos enfoques terapéuticos de pacientes pediátricos con Osteogénesis Imperfecta tipo 1.

# **CAPÍTULO 1 GENERALIDADES DE HUESO**

Los huesos son piezas duras y resistentes, que sirven de sostén a los músculos que los rodean, contienen elementos hematopoyéticos, protegen las vísceras, determinan el tamaño y forma del cuerpo.

El sistema esquelético está formado por 206 huesos de diferente forma y tamaño.

## **1.1 Anatomía del hueso**

Los huesos se presentan en tres formas principales:

**Huesos largos:** Predomina la longitud sobre el espesor y el ancho. Constan de un cuerpo o diáfisis y de dos extremos o epífisis, la unión de éstas se llama metáfisis.

**Huesos cortos:** De volumen restringido, forma variable por lo general cuboidea, se los encuentra en el carpo, el tarso, etc.

**Huesos planos:** De espesor reducido, con predominio en longitud y el ancho. Constituyen las paredes de las cavidades craneana, nasales, orbitarias y pelviana.

Pueden distinguirse, además:

**Huesos irregulares:** Poseen una forma irregular.

**Huesos neumáticos:** Presentan cavidades rellenas de aire, como algunos huesos de la cara y del cráneo.<sup>1</sup>

Huesos sesamoideos: De reducidas dimensiones, pueden ser inconstantes. Se desarrollan dentro de tendones, dan una ventaja mecánica para el músculo a través de una articulación.<sup>1</sup> Figura 1



Figura 1 Tipos de hueso en cuanto a su forma.<sup>2</sup>

Respecto a su configuración interna, el hueso compacto o cortical que representa el 80% del hueso de todo el cuerpo, forma una capa periférica y continua, da al tejido esponjoso un estuche de contención. El hueso esponjoso o trabecular constituye el 20% del hueso, está formado por una serie de laminillas o trabéculas que delimitan espacios comunicantes entre sí, ocupados por la médula ósea. La médula ósea se encuentra en la cavidad medular de los huesos largos y en las cavidades del hueso esponjoso, participa en la formación y renovación de las células de la sangre; hay tres tipos, médula ósea roja, que corresponde al tejido hematopoyético; médula ósea amarilla, que corresponde al tejido graso

y médula ósea gris o blanca que es tejido patológico en el hueso del adulto.<sup>1</sup>

El periostio es una membrana fibroelástica que rodea la superficie exterior de los huesos, contiene vasos sanguíneos y nervios que nutren y dan sensibilidad; participa en forma activa en el crecimiento del hueso y en su vascularización. La cavidad central del hueso la recubre el endostio.<sup>1</sup> Figura 2

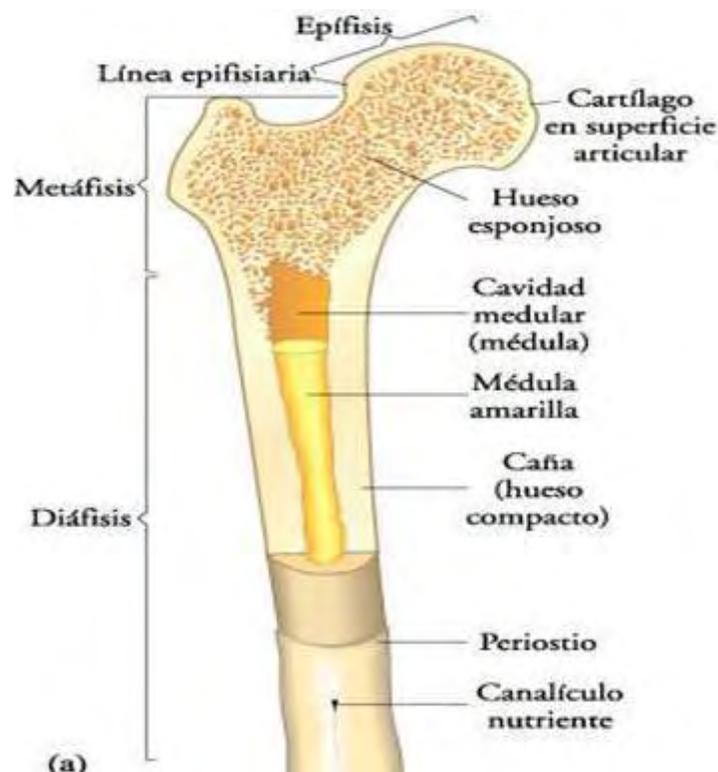


Figura 2 Estructura del hueso.<sup>3</sup>

Su vascularización se estructura por medio de forámenes (conductos de Havers) por donde atraviesan vasos, es decir las arterias y venas. Estos vasos serán de diferente calibre y distribución en relación al sitio anatómico del hueso que van a vascularizar.<sup>1</sup> Figura 3

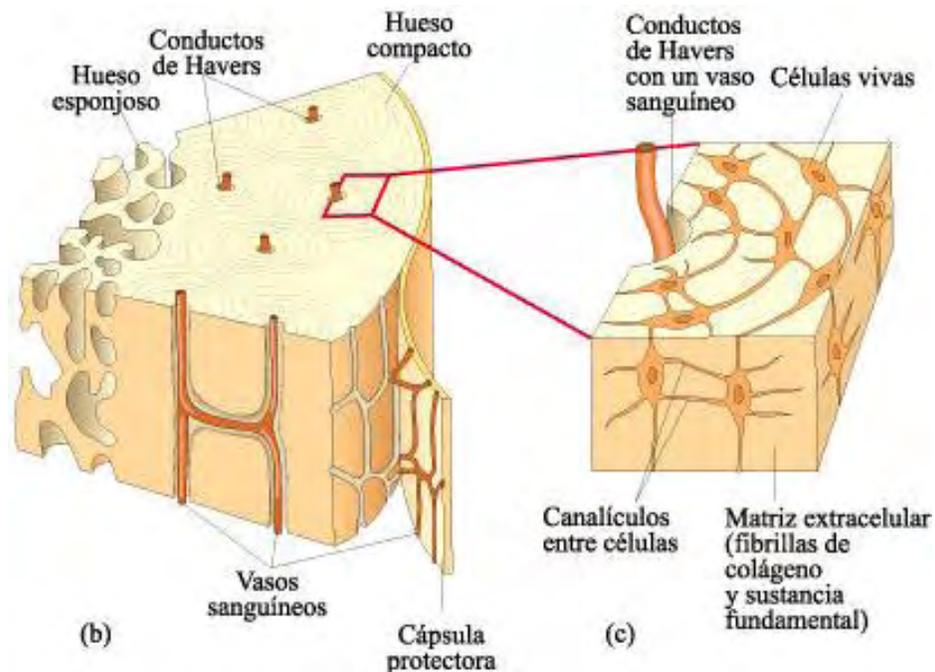


Figura 3 Vascularización del hueso.<sup>4</sup>

La matriz ósea es el componente extracelular del hueso formada por componentes:

**Inorgánicos (65%):** Hidroxiapatita cálcica, es el mineral que da resistencia y dureza al hueso, y el almacén del 99% del calcio, 85 % de fósforo en todo el organismo.

**Orgánicos (35%):** Principalmente colágena tipo 1 en un 80 a 90%, con menores cantidades de glucosaminoglucanos y otras proteínas que participan en la adhesión celular como la osteopontina que actúa en la formación, mineralización del hueso y en la homeostasia del calcio; de unión al calcio como la osteonectina y la sialoproteína ósea; proteínas implicadas en la mineralización como la osteocalcina. Varias citocinas (IL-1, IL-6, RNKKL) y factores de crecimiento (IGF-1, TGF-B, PDGF) que regulan la proliferación, maduración y el metabolismo de las células óseas.<sup>5</sup>

## Inervación

Los nervios perivasculares que llegan al hueso penetran en su interior acompañando a las arterias, fundamentalmente a la arteria nutricia principal. Son fibras sensitivas responsables del dolor óseo. Las fibras nerviosas del hueso y del periostio proceden de los nervios musculares. Forman en el periostio un plexo denso que se ramifica para finalizar en glomérulos terminales, desde este plexo se originan fibras que llegan al hueso cortical, de forma independiente, sin vasos sanguíneos. En la médula ósea, las fibras nerviosas autónomas se disponen alrededor de los vasos, formando plexos perivasculares vasomotores que terminan en las capas musculares lisas de los vasos.<sup>1,6</sup>

### **1.2 Histogénesis del hueso**

Todos los huesos derivan del mesénquima. La formación del hueso puede ser de dos tipos: intramembranoso y endocondral. La mayor parte de los huesos planos se desarrolla mediante la formación intramembranosa (el tejido óseo reemplaza al cartílago), aquí las células mesenquimatosas se diferencian en osteoblastos que secretan matriz ósea y forman una red de espículas y trabéculas. Esta región de osteogénesis inicial se conoce como centro primario de osificación. Las trabéculas crecen y proliferan para formar redes alrededor de los elementos vasculares, que se convierten en médula ósea.<sup>7</sup>

La mayor parte de los huesos largos y cortos del cuerpo se desarrolla por formación endocondral (el tejido óseo sustituye al tejido fibroso o membranoso por periostio) en un proceso dividido en varias etapas, primero se forma un molde de cartílago hialino que actúa como esqueleto para la formación del hueso, a medida que el hueso en formación va adquiriendo estabilidad para sostener al organismo, el molde cartilaginoso se reabsorbe y sustituye por tejido óseo. La primera zona

que se sustituye corresponde a la diáfisis, el centro primario de osificación y posteriormente se forma hueso en la epífisis, donde empiezan a formarse los centros secundarios de osificación, aquí las células osteoprogenitoras invaden el cartílago, se diferencian en osteoblastos y comienzan a secretar matriz en el esqueleto de cartílago. El proceso de formación endocondral de hueso consta de una secuencia dinámica de acontecimientos que se ponen en marcha durante el desarrollo fetal y continúa hasta la vida adulta.<sup>7</sup> Figura 4

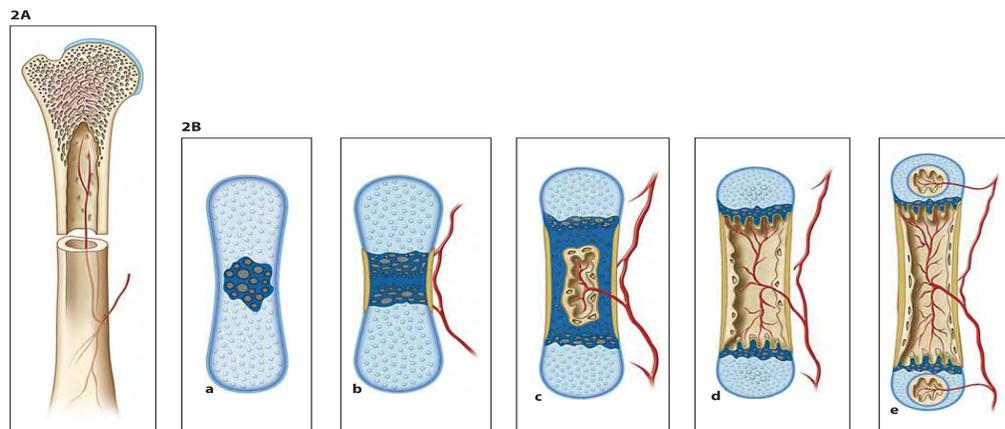


Figura 4 Osificación endocondral.<sup>7</sup>

### 1.3 Fisiología del hueso

#### Formación y resorción óseas

Durante toda la vida, el hueso está en un proceso constante de resorción y formación de hueso nuevo. La remodelación ósea es sobre todo, un proceso local que se lleva a cabo en áreas pequeñas por poblaciones de células denominadas unidades remodeladoras de hueso. Este ciclo tarda cerca de 100 días. Las células responsables de estos procesos son:

**Osteoblastos:** Se encuentran en las superficies externas de los huesos y cavidades óseas. Son células encargadas de la formación de hueso,

capaces de depositar colágeno tipo 1 y formar hueso nuevo. Se encargan de iniciar el proceso de mineralización.<sup>6,8</sup>

**Osteocitos:** Están interconectados por una red compleja de prolongaciones citoplasmáticas dendríticas mediante túneles (canalículos). Ayudan a regular concentraciones de calcio y fósforo en el microambiente, detectan fuerzas mecánicas y las convierten en actividad biológica.

**Osteoclastos:** Son células encargadas de resorber el hueso ya formado. Están conectados a la matriz ósea mediante las integrinas de la superficie celular y crean una fosa extracelular sellada (cavidad de resorción). La secreción de proteasas ácidas y neutras en el interior de la cavidad provoca la disolución de los componentes orgánico e inorgánico del hueso.<sup>5</sup> Figura 5

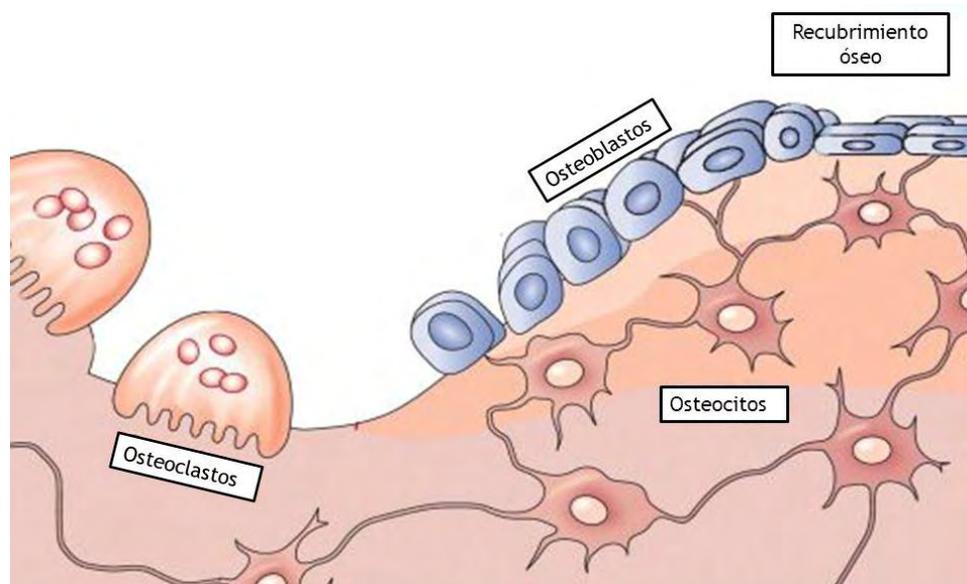


Figura 5 Células del hueso.<sup>9</sup>

## Mediadores y proceso de resorción ósea

Los osteoblastos indican a los precursores de osteoclastos que formen osteoclastos maduros. Dos proteínas de osteoblastos responsables de esta señalización son el activador de receptor para el ligando B y del factor nuclear  $\kappa$  (RANKL) y el factor estimulador de colonias de macrófagos.

Los osteoclastos maduros desarrollan un borde fruncido y liberan enzimas y ácidos que promueven la resorción ósea.

Los osteoblastos producen osteoprotegerina (OPG) citocina que inhibe la resorción ósea, actúa como un receptor que se une al RANKL y le impide que interactúe con su receptor, para inhibir la diferenciación de osteoclastos maduros que provocan la resorción ósea.

El equilibrio entre OPG y RANKL desempeña un papel importante en la determinación de la actividad osteoclástica y la resorción ósea.<sup>8</sup> Figura 6

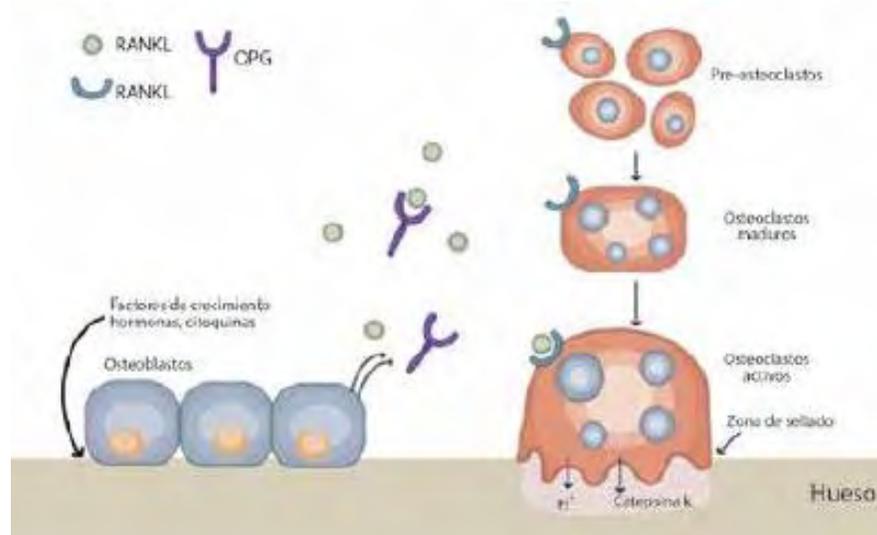


Figura 6 Proceso de remodelación del hueso.<sup>10</sup>

## **Vitamina D**

Ejerce un potente efecto facilitador de la absorción de calcio en el tubo digestivo, también tiene efectos sobre la resorción de hueso. Facilita la absorción de fosfato en el intestino, incrementa la reabsorción de calcio y fosfato. Debe convertirse primero mediante reacciones sucesivas en el hígado y riñón, y el producto final activo es 1,25-dihidroxicolecalciferol.

El 1,25- dihidroxicolecalciferol actúa como una hormona que promueve la absorción intestinal de calcio. Favorece esta absorción sobre todo aumentando durante unos 2 días la formación de calbindina (proteína fijadora de calcio) en las células epiteliales intestinales. La velocidad de absorción de calcio es directamente proporcional a la cantidad de esta proteína fijadora de calcio.

La administración de cantidades extremas de vitamina D causa resorción de hueso. En ausencia de vitamina D, el efecto de la hormona paratiroidea (PTH) de provocar resorción ósea disminuye mucho incluso desaparece. La vitamina D en cantidades más pequeñas promueve la calcificación ósea.<sup>8</sup>

## **Hormona Paratiroidea**

Actúa de manera directa en los huesos con el objeto de incrementar su resorción y movilizar calcio.<sup>6</sup>

Constituye un potente mecanismo para el control de las concentraciones extracelulares de calcio y fosfato porque regula la absorción intestinal, la excreción renal y el intercambio de estos iones entre el líquido extracelular y el hueso.

Tiene dos efectos para movilizar el calcio y el fosfato en el hueso:

- Fase rápida (Osteólisis).

La PTH provoca la liberación de sales del hueso de dos zonas, de la matriz ósea de la vecindad de los osteocitos del interior del hueso y de la vecindad de los osteoclastos a lo largo de la superficie del hueso.

Existe un sistema de membranas osteocíticas el cual separa al hueso del líquido extracelular, entre la membrana y el hueso existe una pequeña cantidad de líquido extracelular denominado líquido óseo. La membrana bombea iones calcio desde el líquido óseo al líquido extracelular, creando una concentración de calcio en el líquido óseo.

Cuando la bomba osteolítica se activa en exceso, la concentración de calcio del líquido óseo desciende todavía más y entonces se liberan sales de fosfato cálcico del hueso (Osteólisis). Cuando la bomba se inactiva, la concentración de calcio del líquido óseo aumenta y las sales de fosfato cálcico se depositan de nuevo en la matriz.

La PTH estimula esta bomba a través del aumento de la permeabilidad al calcio del lado del líquido óseo de la membrana osteocítica, lo que permite que los iones calcio difundan al interior de las células de esta membrana desde el líquido óseo. Después, la bomba de calcio del otro lado de la membrana celular transfiere los iones calcio a lo largo del resto del camino hasta el líquido extracelular.<sup>8</sup>

- Fase lenta (Activación de los osteoclastos)

Se produce en dos etapas:

- 1) La activación inmediata de los osteoclastos ya formados.
- 2) Formación de nuevos osteoclastos. Cuando el exceso de PTH se mantiene durante varios días, el sistema de osteoclastos se desarrolla y

puede continuar creciendo durante meses, produciendo resorción osteoclástica de los huesos haciéndolos débiles, y teniendo una estimulación secundaria de los osteoblastos.

### **Calcitonina**

Hormona peptídica secretada por la glándula tiroides que tiende a reducir las concentraciones plasmáticas de calcio. La síntesis y la secreción de calcitonina tienen lugar en células parafoliculares o células C, situadas en el líquido intersticial entre los folículos de la glándula tiroides. El estímulo principal para la secreción de calcitonina es el incremento de la concentración plasmática de calcio iónico.

La calcitonina reduce con rapidez la concentración de calcio iónico por dos mecanismos:

1. Reduce la actividad de los osteoclastos y quizás, el efecto osteolítico de la membrana osteocítica en todo el hueso, desplazando el equilibrio a favor del depósito de calcio en las sales de calcio óseas intercambiables.
2. Reduce la formación de nuevos osteoclastos.<sup>8</sup>

## 1.4 Patologías genéticas óseas comunes

Existen más de 200 displasias óseas, algunas de ellas muy poco prevalentes. La patogénesis de estos trastornos puede atribuirse a un déficit de componente tisular normal, a la acumulación de metabolitos intermediarios o a irregularidades en los mecanismos que regulan el desarrollo del tejido osteocartilaginoso. La etiopatogenia de estas enfermedades suele estar relacionada con mutaciones en los genes que codifican proteínas colágenas.<sup>11</sup> Figura 7

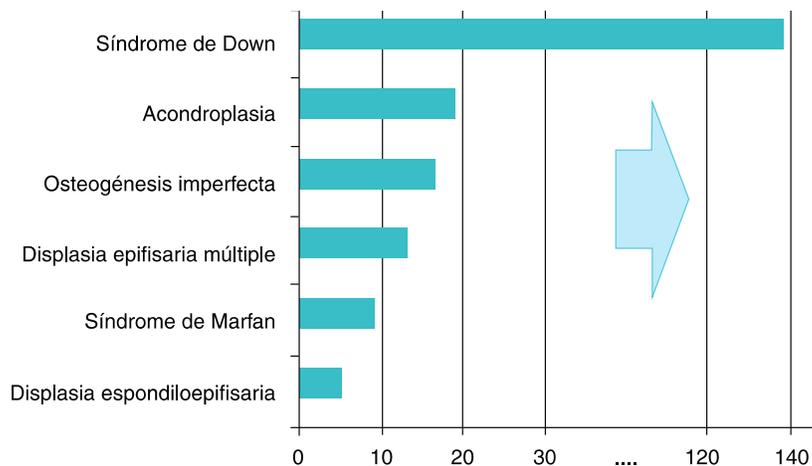


Figura 7 Incidencia comparada de las displasias óseas más frecuentes con otras enfermedades hereditarias.<sup>11</sup>

Patologías óseas más prevalentes y sus características:

- Acondroplasia.

Es la displasia ósea más frecuente, con una incidencia estimada en 1/30.000 recién nacidos vivos, y la forma de enanismo mejor conocida.

Posee un carácter autosómico dominante.<sup>11</sup>

- Enanismo tanatofórico.

Es la forma de enanismo mortal más frecuente y afecta alrededor de 1 de cada 20,000 nacidos. Causado por una mutación de FGFR3. Presenta acortamiento micromélico de las extremidades, frente prominente con macrocefalia relativa, una pequeña cavidad torácica y el abdomen en forma de campana.

- Displasia epifisaria múltiple.

Es otra de las displasias óseas más frecuentes, producida por una disrupción en la osificación endocondral de las epífisis, sobre todo a nivel de la epífisis femoral proximal. Presenta una prevalencia de unos 10-12 casos por millón de habitantes.

Es un desorden autosómico dominante, se presenta dolor articular en las extremidades inferiores, disminución en el rango de movilidad, alteraciones de la marcha o deformidades angulares de las rodillas, las manos son pequeñas y con alteraciones de la movilidad.

- Displasia espondiloepifisaria.

Incluye un conjunto de trastornos causados por mutaciones en el gen COL2A1 cuya característica principal es el retraso en la osificación de las epífisis de huesos largos así como del esqueleto axial. Patrón de herencia autosómico dominante. La prevalencia está estimada en 7-11 casos por millón de habitantes.

- Displasia espondiloepifisaria congénita.

Con una prevalencia de 3-4 casos por cada millón de habitantes, es un trastorno autosómico dominante. Es una patología evidente al nacimiento por el fenotipo característico: enanismo rizomérico, aplanamiento de la

cara con hipoplasia maxilar y paladar hendido y pie zambo.<sup>11</sup>

- Displasia espondiloepifisaria tardía.

Es un trastorno ligado al cromosoma X, por tanto más grave en varones, aunque se ha descrito una forma recesiva. Causada por una mutación en el colágeno tipo II. Las características clínicas aparecen hasta la infancia, siendo evidente una talla corta acompañada de dolor en las caderas, rodillas y espalda. Los rasgos típicos son el tronco acortado, el pectus carinatum y la osteoartritis prematura, particularmente en caderas y hombros.

- Osteogénesis Imperfecta.

Es la causa más frecuente de osteoporosis de origen genético. Posee una enorme variabilidad, cuyo origen son defectos en el colágeno tipo I, y cuyo resultado es la síntesis de un hueso con trabéculas finas y fibrosas y con un contenido anormal de proteoglucanos o de la sustancia fundamental muy sensible a la rotura y a las deformidades. La mayoría de los casos siguen un patrón de herencia autosómica dominante.<sup>11</sup>

## CAPÍTULO 2 OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

### 2.1 Definición

La Osteogénesis Imperfecta (OI) es un trastorno clínico y genéticamente heterogéneo caracterizado por un fenotipo esquelético prominente con huesos quebradizos, baja masa ósea, deficiencia de crecimiento, deformidades óseas y fracturas con gravedad variable.<sup>12</sup> Figura 8



Figura 8 Osteogénesis Imperfecta. A, D) Deformidades óseas<sup>13,14</sup>, B) Baja estatura<sup>15</sup>, C) Fractura.<sup>16</sup>

## 2.2 Etiología y patogenia

La mayoría de los casos de OI se deben a defectos hereditarios en la síntesis o metabolismo del colágeno tipo I.

La gran mayoría de los individuos con OI (90%) tienen una mutación del gen COL1A1 mapeado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21.33-q22) o COL1A2 con locus en el brazo largo del cromosoma 7 (7q22.1), con herencia autosómica dominante, algunos casos, particularmente las formas letales y graves de OI, son hereditarios recesivos.<sup>17</sup>

El colágeno se sintetiza en como una molécula de procolágeno tipo I que está constituido por dos cadenas  $\alpha 1$  y una cadena  $\alpha 2$ , codificadas por los genes COL1A1 y COL1A2, respectivamente. Cada cadena se compone en gran parte de una secuencia repetitiva de aminoácidos en el orden glicina-X-Y, donde X e Y son típicamente prolina o hidroxiprolina. Las cadenas se alinean y combinan en una triple hélice. El procesamiento al colágeno tipo I incluye la escisión de los propéptidos N- y C- terminales. Después de la secreción, las moléculas de procolágeno experimentan un proceso de maduración extracelular, en el que los N-propéptidos y los C-propéptidos se eliminan mediante proteasas específicas. Después del procesamiento, las hélices de colágeno son capaces de ensamblarse espontáneamente en fibrillas, para estabilizarse adicionalmente mediante reticulaciones.<sup>18, 19</sup> Figura 9

Las mutaciones dominantes en los genes de colágeno de tipo I que resultan en OI se pueden dividir en cualitativas o cuantitativas, mutaciones que resultan en una reducción en la cantidad de colágeno o que dan lugar a anomalías estructurales de colágeno triple hélice.<sup>18</sup>

Los defectos estructurales más comunes en el colágeno tipo I que causa la OI son las sustituciones de glicina en el dominio helicoidal que retrasan el plegado helicoidal, prolongando el tiempo de acceso para la modificación enzimática. Cada cadena  $\alpha$  tiene una relación distinta genotipo-fenotipo. En la cadena  $\alpha 1$  (I), las sustituciones alteran la

estabilidad de la hélice y son predominantemente letales. En la cadena  $\alpha 2$  (I), las sustituciones son no letales.

El colágeno con un defecto estructural primario tiene consecuencias más graves para el metabolismo intracelular y la estructura de la matriz en una cantidad reducida de colágeno normal. El estrés del retículo endoplasmático combinado y la matriz mutante conduce a una maduración deteriorada de los osteoblastos que forman hueso.<sup>19</sup>

Los casos restantes de OI (10%) son autosómico- recesivos (A-R) y se caracterizan por una elevada heterogeneidad genética. Entre los genes descritos hasta la fecha se encuentran las tres enzimas que forman el complejo de hidroxilación de la prolina de la cadena de procolágeno  $\alpha 1$  (CR- TAP, LEPRE1 y PPIB); las chaperonas FKBP65 (codificada por FKBP10) y HSP47 (codificada por SERPINH1), que intervienen en el plegamiento y secreción del procolágeno I; SERPINF1, un factor secretable que interacciona con la matriz extracelular y con función antiangiogénica; y TMEM38B, un canal específico de cationes monovalentes involucrado en liberar  $\text{Ca}(2+)$  de los reservorios intracelulares.<sup>20</sup>

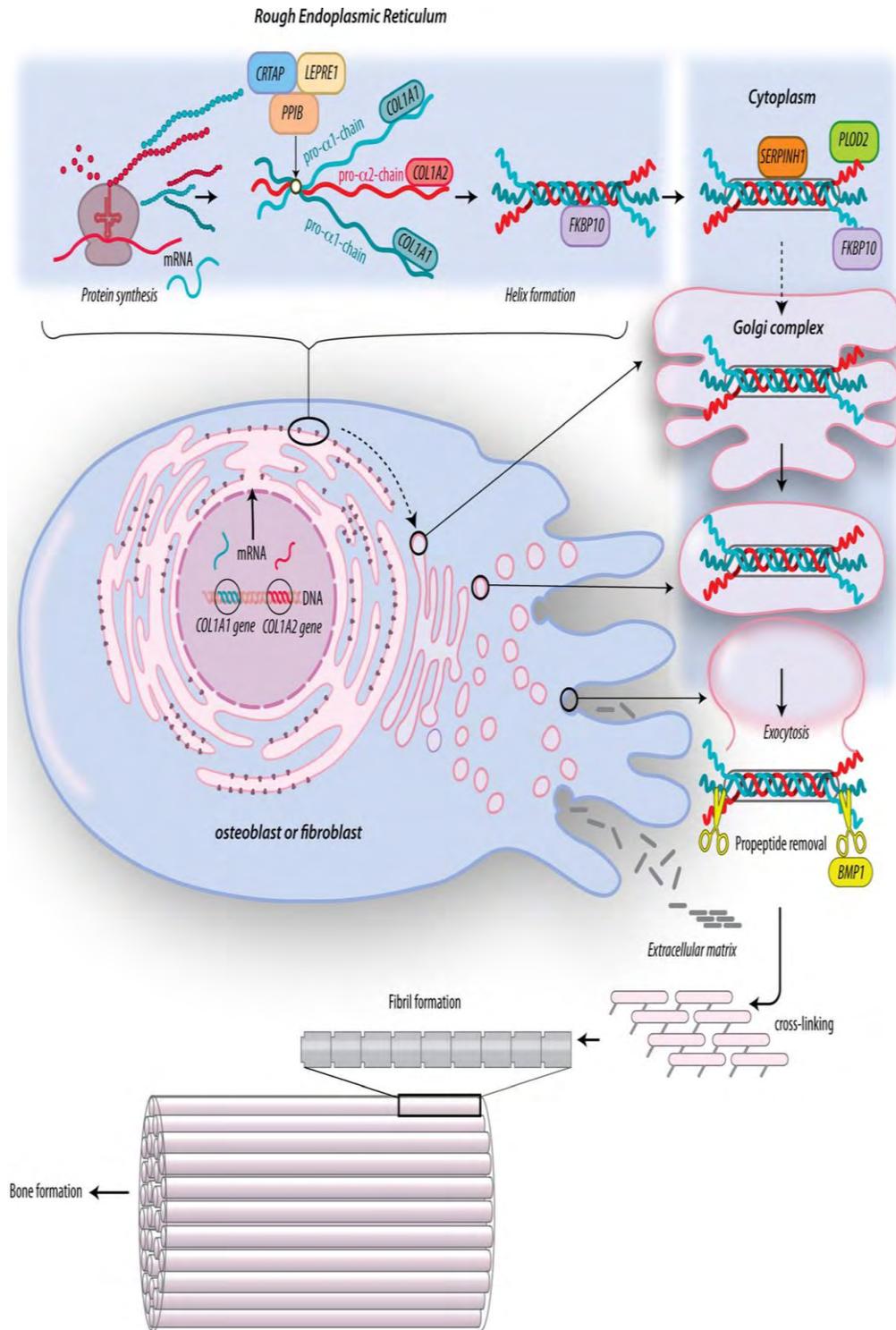


Figura 9 Descripción general de la biosíntesis del colágeno tipo I.<sup>21</sup>

## 2.3 Clasificación

En 1979, Sillence et al. definieron cuatro categorías de OI (numeradas en el orden en que se describieron por primera vez) basadas en la gravedad de la fractura y la deformidad resultante, el color escleral, el patrón de herencia y la ausencia o presencia de anomalías auditivas.

Desde que se desarrolló el sistema inicial de Sillence, se han añadido categorías adicionales a los biotipos de OI.<sup>22</sup> Cuadro 1

**Cuadro 1:** Clasificación fenotípica modificada actual de Sillence de osteogénesis imperfecta del Grupo de Nosología de la Sociedad Internacional de Displasia Esquelética.<sup>23</sup>

Tipo OI	Herencia	Características
1	AD	<b>Forma no deformante.</b> Fragilidad ósea leve a moderada. Talla normal o casi normal. Esclera azul. Pérdida auditiva preexistente.
2	AD, AR	<b>Forma letal perinatal.</b> Fragilidad ósea extremadamente grave. Talla baja, arqueamiento de los huesos largos, escleróticas azules.
3	AD,AR	<b>Forma progresivamente deformante.</b> Moderada a severa fragilidad ósea. Escleróticas azules al nacer. Pérdida auditiva. Dentición anómala frecuente.

4	AD,AR	<b>Forma moderada.</b> Generalmente escleróticas normales. Dentición variable. <10 en pérdida auditiva.
5	AD,AR	Calcificación de la membrana interósea y / o callo hipertrófico en antebrazos y piernas.

## 2.4 Manifestaciones clínicas

### Extraesqueléticas

Una característica es la coloración de las escleróticas, que puede variar de blanco normal, gris a un azul claro / oscuro. Los bebés pueden tener escleróticas más oscuras que se aclaran con la edad. Las escleróticas azules parecen estar relacionados con el delgado espesor central corneal. El espesor de la córnea fina también puede predisponer a glaucoma. Además, los individuos con OI pueden desarrollar cataratas, ectopia lentis y presbicia.

Dentinogénesis imperfecta (DI) está presente en varios tipos de OI. Produce una decoloración y formación anormal de los dientes, tales como coronas bulbosas y raíces cortas. Tiende a ser peor en los dientes primarios que en la dentición secundaria. Además, otras alteraciones dentales pueden ocurrir como maloclusión y erupción dental anormal.<sup>22</sup>

La pérdida auditiva puede ocurrir en hasta el 50% de los individuos con OI durante el segundo decenio de vida. La pérdida auditiva puede ser conductiva, neurosensorial o mixta. El oído medio suele mostrar un desarrollo anómalo, osificación deficiente, persistencia del cartílago en zonas que normalmente deberían estar osificadas y depósitos irregulares de calcio.<sup>24</sup> Figura 10

Debido a que el colágeno tipo 1 es un componente clave del tejido cardiovascular, los individuos con OI están en riesgo de desarrollar anomalías cardíacas como trastornos valvulares mitral y aórtico y dilatación de la raíz aórtica. La mala función pulmonar también puede ser una morbilidad significativa.

Las secuelas neurológicas también son comunes, otras desarrollan síntomas como apnea del sueño, cefalea, nistagmo, parálisis de los nervios craneales, ataxia e incluso cuadriparesis.

Más de un tercio de las personas con OI tienen hipercalciuria, que se asocia con un aumento del riesgo de cálculos renales.<sup>22</sup>

De un 25 a 60 % de pacientes con OI tipo 1 tienen peso y talla al nacer normales y rara vez muestran fracturas en el periodo perinatal.<sup>23</sup>

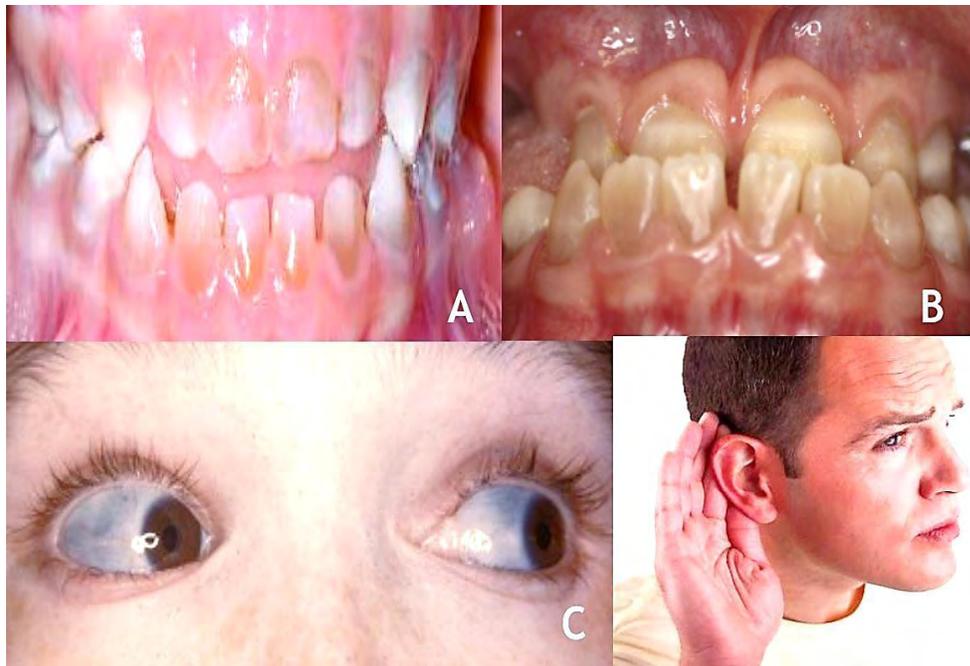


Figura 10 A) Dentinogenesis Imperfecta<sup>24</sup>, B) Tono típico de gris en la dentición de un paciente con OI. Obsérvese una maloclusión Clase III<sup>25</sup>, C) Escleróticas azules <sup>26</sup>, D) Sordera.<sup>27</sup>

### Esqueléticas

El arqueo femoral intrauterino y las fracturas al nacimiento son la presentación inicial de OI tipo 1. Las primeras fracturas ocurren comúnmente cuando los niños comienzan a caminar.<sup>23</sup>

Las principales características radiográficas son osteopenia, fracturas óseas y deformidades óseas. Resultan de la fragilidad constitutiva del hueso (adelgazamiento óseo cortical, rarefacción del hueso trabecular), pero también de la fragilidad ósea adquirida debida al desgaste muscular y a la inmovilización.<sup>28</sup>

En OI tipo 1 la fragilidad de los huesos puede ser tan intensa que limite la actividad física o tan leve que las personas no limiten su actividad.<sup>29</sup>

La facies es proporcionalmente pequeña y triangular, en tanto que el cráneo es delgado y blando, con fontanelas amplias y huesos wormianos. Las regiones temporal y frontal son protuberantes con platibasis en la base del cráneo; las articulaciones y los ligamentos son hiperextensibles. Lo que lleva algunas veces a cifoescoliosis, pies planos y en casos extremos a luxación articular.<sup>30</sup>

La laxitud articular, escoliosis y la otosclerosis son comunes.

Los niños con OI pueden tener macrocefalia e hidrocefalia. Aproximadamente 8-25% desarrollan la invaginación basilar secundaria, muchas personas son asintomáticas.<sup>22</sup> Figura 11



Figura 11 A, B) Las radiografías revelan múltiples huesos de Wormian, C) Rx anteroposterior del tórax muestra un marcado adelgazamiento de las costillas posteriores, asociado con fracturas que desarrollan callos, D, E) Radiografías laterales de la columna vertebral muestran rarefacción homogénea (izquierda) y rarefacción trabecular predominante (derecha) del hueso cortical y trabecular, con un patrón de vértebras "a modo de marco" (derecha). Obsérvese el colapso parcial de los cuerpos vertebrales L2 y L5, F) Rx anteroposterior del antebrazo muestra deformidad ósea e incurvación del radio y del cúbito, G) RX anteroposterior de la pelvis muestran osteopenia severa y difusa, H) Rx lateral de la pierna muestra inclinación anterior de la tibia.<sup>28</sup>

## **CAPÍTULO 3 DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TIPO 1**

El diagnóstico de OI se basa en criterios clínicos y radiológicos, y cada vez más a través de pruebas genéticas moleculares. Aunque los fenotipos OI severos pueden ser fáciles de identificar, el diagnóstico de fenotipos más leves es más difícil, basándose en el análisis de mutación confirmatoria. Sin embargo, el diagnóstico oportuno de fenotipos más leves puede ser de particular importancia clínica, ya que las fracturas inexplicables en los lactantes pueden ser características de OI o lesión no accidental.<sup>31</sup>

### **3.1 Diagnóstico prenatal**

#### **3.1.1 Ecografía**

Técnica relativamente no invasiva que usa ondas sonoras de alta frecuencia que reflejan los tejidos para crear imágenes. Se muestran características como la edad y el crecimiento del feto; la presencia o ausencia de anomalías congénitas; el estado del ambiente uterino, incluida la cantidad de líquido amniótico; la posición de la placenta; flujo sanguíneo umbilical y la posible presencia de embarazos múltiples.<sup>32</sup>

OI tipo I es la forma más leve que rara vez se puede detectar por ultrasonido después de 20 semanas de gestación con hallazgos ecográficos de arco largo o fracturas en raras ocasiones.<sup>33</sup> Figura 12

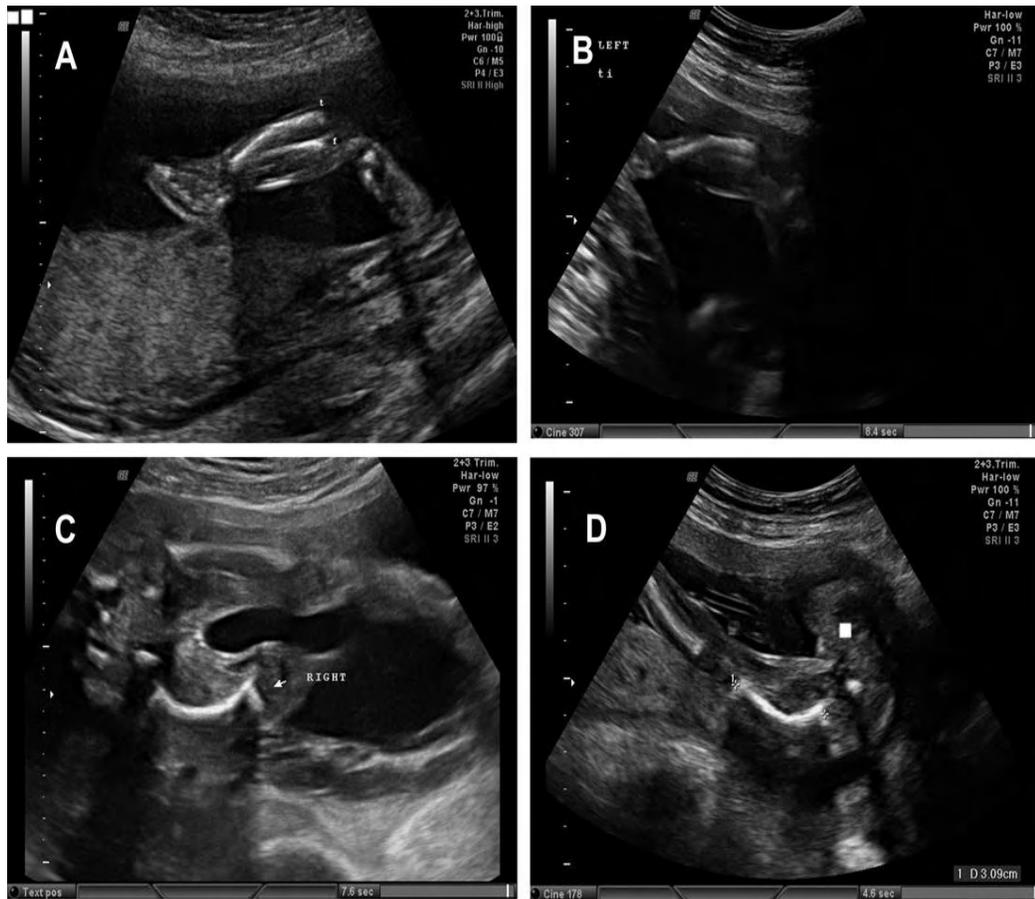


Figura 12 La ecografía prenatal a las 22 semanas de gestación muestra: A) Tibia izquierda curvada y el peroné izquierdo recto, B) Tibia izquierda curvada, C) Fémur derecho izquierdo y fémur derecho curvado, D) Fémur derecho curvado, 1/4 de peroné, 1/4 tibia.<sup>33</sup>

Se sugiere que el diagnóstico prenatal de ultrasonido de las formas leves de OI debe incluir el análisis molecular de los genes de colágeno tipo I tanto en el feto y los padres.<sup>33</sup>

### 3.1.2 Amniocentesis

Es una técnica frecuente para el diagnóstico de enfermedades genéticas.

Las indicaciones habituales son edad materna avanzada (38 años o más), parto previo de alguna anomalía, anomalía cromosómica de uno de los padres, mujeres portadoras de trastornos recesivos ligados al cromosoma X, antecedentes familiares de defectos del tubo neural, portadores de errores congénitos del metabolismo.<sup>34</sup>

El estudio se puede realizar después de las 16 semanas y hasta término. Se recomienda este procedimiento entre las 16 y 24 semanas y después de las 32 semanas.<sup>35</sup>

A través del abdomen, se inserta una aguja dentro de la cavidad amniótica y se extraen aproximadamente 20 o 30 ml de líquido.

El líquido se analiza para detectar productos bioquímicos como la AFP ( $\alpha$ -fetoproteína) y la acetilcolinesterasa. Los resultados están disponibles de 1 a 2 semanas.<sup>32</sup> Figura 13

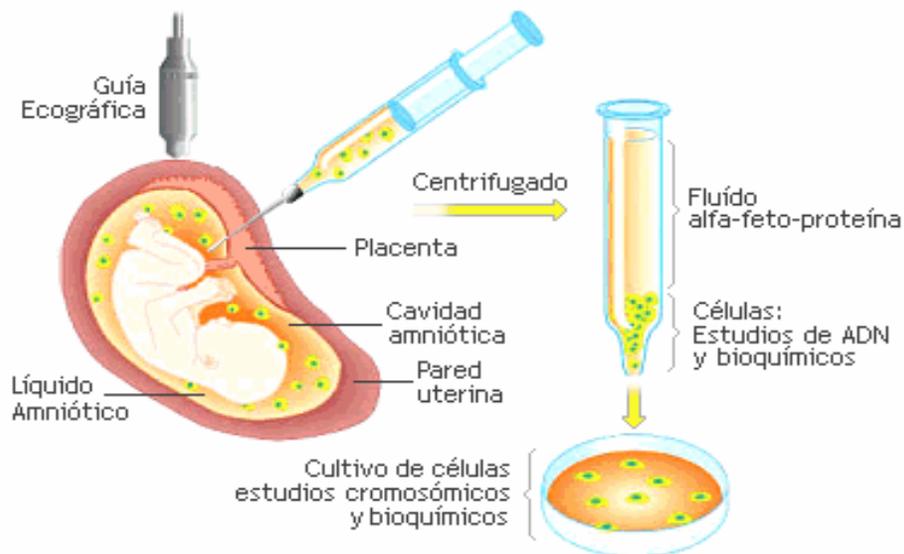


Figura 13 Procedimiento para la amniocentesis.<sup>36</sup>

### 3.1.3 Muestreo de vellosidades coriónicas

Sirve para reconocer anomalías cromosómicas, errores congénitos del metabolismo y trastornos ligados al cromosoma X. Esta técnica puede aplicarse entre las semanas décima y duodécima de gestación.<sup>34</sup>

Se inserta una aguja dentro de la placenta, a través del abdomen o con un catéter a través de la vagina, se aspira entre 5 y 30 mg de tejido veloso. Mediante tripsinización del trofoblasto externo se aíslan y cultivan células de núcleo mesenquimatoso. Solo son necesarios 2 o 3 días de cultivo para el análisis genético.<sup>32</sup> Figura 14

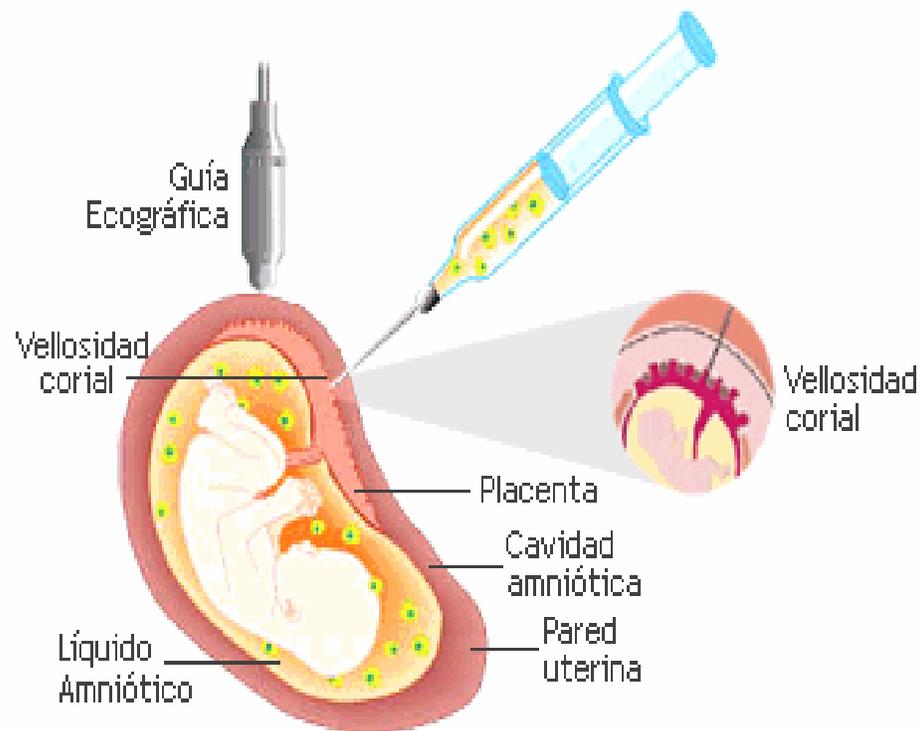


Figura 14 Procedimiento para el muestreo de vellosidades coriónicas.<sup>37</sup>

### 3.1.4 Mutaciones detectadas en pacientes con OI tipo 1

Cuadro 2. Mutaciones en OI tipo 1.<sup>38,39,40</sup>

<b>Gen</b>	<b>Mutación</b>	<b>Localización</b>	<b>Patrón de herencia</b>
COL1A1	Delección	Exón 17	AD
COL1A1	Delección	Exón 33_34	AD
COL1A1	Delección	Exón 11	AD
COL1A2	Delección	Exón 58	AD
COL1A1	Delección	Exón 10	AD
COL1A1	Duplicación	Exón 5	AD
COL1A1	Sustitución	Exón 7	AD
COL1A1	Sustitución	Exón 9	AD
COL1A1	Delección	Exón 9	AD
COL1A1	Duplicación	Exón 12	AD
COL1A1	Sustitución	Exón 19	AD
COL1A1	Sustitución	Exón 21	AD
COL1A1	Sustitución	Exón 22	AD
COL1A1	Delección	Exón 31	AD
COL1A1	Delección	Exón 35	AD

## **3.2 Diagnóstico postnatal**

### **3.2.1 Evaluación clínica**

#### Historia Clínica

- Antecedentes familiares.
- Buscar e identificar el número de fracturas y dislocaciones, cuando ocurrieron y el sitio y el mecanismo para cada uno. Un historial de fracturas recurrentes de miembros inferiores que comiencen temprano en la vida debe elevar la sospecha de fragilidad ósea.<sup>18</sup>
- Evaluar características esqueléticas.
- Las radiografías exhiben reducción de la densidad ósea que se comprueba con absorciometría de rayos X.<sup>29</sup>
- Evaluar características extraesqueléticas.
- Evaluaciones de la postura, la marcha y la movilidad son elementos clave en el examen de la mayoría de los niños con OI.<sup>18</sup>

### 3.2.2 Estudios técnicos para detectar alteraciones genéticas<sup>40, 41, 42, 43</sup>

- **PCR**

Reacción en cadena de polimerasa.

- **MILPA**

Multiplex Ligación dependiente de la sonda de amplificación.

- **HRM**

Curva de fusión de alta resolución.

- **NGS**

- Secuenciación de próxima generación (**WGS** Secuenciación de todo el genoma, **WES** Secuenciación de todo el exoma).

- **DHPLC**

Cromatografía líquida desnaturalizante de alto rendimiento.

## CAPÍTULO 4 TRATAMIENTO ACTUAL PARA LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

El objetivo del tratamiento en OI es reducir la frecuencia de fractura, maximizar la movilidad y mejorar los resultados funcionales.<sup>22</sup>

Durante más de dos décadas, los bifosfonatos (BP) han sido considerados el fármaco de primera línea en niños y adultos para el tratamiento de OI con formas moderadas o graves.<sup>44</sup>

Antes de iniciar un bisfosfonato es esencial maximizar la suplementación de calcio y vitamina D, ya que son necesarias concentraciones suficientes para una respuesta óptima al tratamiento.<sup>23</sup>

Las recomendaciones clínicas para la suplementación con vitamina D en pacientes con OI se basan en el peso, éstas proporcionan rangos que se observan para dar niveles óptimos de 25 (OH) D en suero.<sup>45</sup> Cuadro 3

**Cuadro 3. Ingesta diaria recomendada de vitamina D basada en el peso para los pacientes con osteogénesis imperfecta.<sup>45</sup>**

Edad	RDA	Se recomienda peso
0-50 años	200 I/U por día	50 lbs/20 kg 400-600 I/U por día
51-70 años	400 I/U por día	90 lbs/40 kg 800-1200 I/U por día
70+ años	600 I/U por día	1000-1500 I/U por día 1500-2500 I/U por día

En OI, la respuesta al tratamiento de los BP difiere entre los niños y los adultos. El tratamiento con BP es generalmente eficiente durante la niñez debido a la rotación ósea alta; sin embargo, después de la pubertad hay una disminución de la rotación ósea, lo que limita la efectividad de los BP en la disminución de la tasa de fracturas.

En los niños, los BP pueden aumentar la densidad mineral ósea, mejoran la altura del cuerpo vertebral y modifican las deformidades vertebrales, promueven el crecimiento, reducen el número de fracturas, alivian el dolor musculo esquelético y en algunos estudios mejoran la movilidad.<sup>12, 44</sup>

Los bisfosfonatos inhiben la diferenciación de los precursores de los osteoclastos e inducen la apoptosis de los osteoclastos.<sup>12</sup>

El alendronato y risedronato por vía oral; pamidronato y zoledronato por vía intravenosa (IV) son los más frecuentemente utilizados.<sup>44</sup>

Las ventajas de la administración intravenosa incluyen un menor riesgo de efectos secundarios gastrointestinales, una mejor biodisponibilidad, la opción de ajustar la dosificación basada en el peso corporal y un mayor cumplimiento del paciente en comparación con la administración oral.

El pamidronato y el zoledronato son los BP intravenosos más utilizados en niños con OI, siendo el zoledronato más potente, tiene una alta afinidad por el hueso y una concentración en el hueso cien veces mayor que en el plasma. La infusión es más corta, se administra durante 30 minutos cada 6 meses y el pamidronato se infunde durante 4 horas cada 3-4 meses.<sup>12</sup>

Como regla general, el tratamiento se inicia en niños con OI moderada a grave o en niños con IO menos severa como tipo 1, si sostienen dos o más fracturas de hueso largo en un período de 12 meses o tienen fracturas vertebrales de compresión significativas.<sup>44</sup>

Existen varios regímenes de tratamiento diferentes, con dosis de pamidronato de aproximadamente 9 mg / kg / año y dosis de zoledronato de aproximadamente 0,1 mg / kg / año. Estas dosis generalmente se continúan durante 3-4 años hasta que hay mejoras en el dolor, la movilidad, la forma vertebral y la frecuencia de fractura. Se puede indicar una duración más prolongada en OI grave.<sup>45</sup>

Los datos sobre la eficacia con respecto al alivio del dolor y la mejora de la morfología vertebral son más fuertes para los bifosfonatos intravenosos que los orales. Sin embargo, el tratamiento en OI "leve" con bifosfonatos orales (como el risedronato) parece ser seguro y eficaz para reducir el riesgo de fractura y su menor afinidad mineral ósea puede ofrecer ventajas con respecto al uso a largo plazo.<sup>18</sup>

Los bisfosfonatos tienen una vida media en el hueso de más de una década, y al final del tratamiento todavía tienen un impacto en el modelado óseo y la calidad.<sup>23</sup>

Otros tratamientos para la Osteogénesis Imperfecta son la hormona paratiroidea recombinante humana (Teriparatida) es un análogo de la hormona paratiroidea, que aumenta la masa ósea al aumentar la formación ósea de osteoblastos. disminuye el riesgo de fractura aumentando el número trabecular y el grosor trabecular. Estudios han mostrado un aumento significativo de la densidad mineral ósea y la fuerza vertebral estimada en pacientes con OI leve (tipo I). el tratamiento con teriparatida no es efectivo para el tratamiento de pacientes con formas más graves de IO.<sup>12, 44</sup>

El Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano para RANKL. RANKL es una citoquina que es expresada y secretada por osteoblastos y osteocitos en el hueso. Estimula la formación, activación y supervivencia de los osteoclastos. La inhibición de RANKL disminuye la

actividad de los osteoclastos y la resorción ósea. Los inhibidores de RANKL mejoran la densidad ósea y las propiedades mecánicas óseas, y también disminuyen la incidencia de fracturas.<sup>12</sup>

Los efectos a largo plazo del denosumab durante 8-12 ciclos de tratamiento son un aumento de la densidad mineral ósea, normalización de la forma vertebral y disminución de la tasa de fracturas.

Muchas fracturas solo provocan desplazamientos discretos y se acompañan de edema mínimo o tracción durante una o dos semanas seguido de un yeso ligero.<sup>29</sup>

El manejo ortopédico y / o el tratamiento quirúrgico pueden ser necesarios en casos de severa deformidad ósea, con fracturas recurrentes, no unión de fractura, escoliosis severa e invaginación basilar donde se requiera intervención neuroquirúrgica.<sup>44</sup>

La inserción de varillas intramusculares o clavos (típicamente en los miembros inferiores) es el procedimiento quirúrgico más frecuente en OI. Las indicaciones incluyen la prevención de fracturas recurrentes y la corrección de la deformidad (con osteotomías), mejorando así la función en los niños en crecimiento.<sup>18</sup> Figura 15

La indicación más común para la cirugía espinal es la prevención de la progresión de la escoliosis.<sup>18</sup>

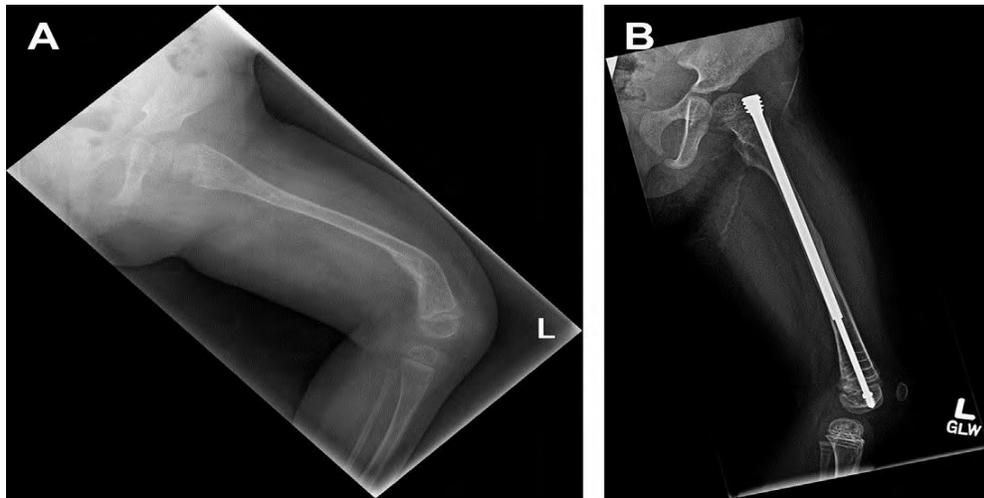


Figura 15 A) Vista lateral del fémur muestra cortes finos, trabeculación gruesa y deformidad de una fractura mal unida en la unión metadiáfisaria distal, B) El mismo fémur después de la osteotomía y colocación de una vara intramedular.<sup>46</sup>

Cuando la hipoacusia es acentuada, se puede obtener un resultado satisfactorio por medio de la estapedectomía o sustitución del estribo por una prótesis.<sup>29</sup>

Para maximizar la función y prevenir fracturas se requiere un programa multidisciplinario de rehabilitación. Nadar, caminar en ambientes seguros y ejercicios para soportar peso ayudan a mantener la masa muscular y retrasar la osteoporosis. Las metas y las estrategias de tratamiento son personalizadas y generalmente se refieren al desarrollo motor, la fuerza, las contracturas articulares y la movilidad.

El cuidado psicológico del niño con OI, y su familia, es un aspecto importante de la gestión que a menudo se pasa por alto. Las reacciones de los padres, proveedores de cuidado y hermanos de un niño con OI varían y esta experiencia a veces abrumadora requiere el apoyo continuo de profesionales experimentados. Para un niño con OI, también es importante considerar los aspectos psicosociales de este diagnóstico en las diferentes etapas del desarrollo de la infancia y la adolescencia.<sup>45</sup>

## 4.1 Nuevos enfoques terapéuticos

La esclerostina es un regulador negativo de la formación ósea liberada de los osteocitos que modula la actividad de los osteoblastos actuando a través de la vía Wnt /  $\beta$ -catenina. Existen datos que sugieren que el tratamiento con anticuerpos neutralizadores de la esclerostina puede ser beneficioso para el tratamiento futuro de los pacientes con OI para aumentar la masa ósea y la fuerza.<sup>12, 44</sup>

La catepsina K es una proteasa lisosómica expresada y secretada principalmente por osteoclastos que participan en la resorción ósea por degradación del colágeno tipo I en la matriz extracelular.

La inhibición de la catepsina K en el hueso reduce el proceso de resorción enzimática de la matriz extracelular por los osteoclastos maduros, al mismo tiempo que permite la liberación de ácido. Aún queda por determinar para OI.

La terapia con hormonas de crecimiento se ha estudiado en pacientes pediátricos con OI como agente anabólico potencial para abordar la deficiencia de crecimiento; una mayor tasa de formación ósea y un efecto positivo sobre el crecimiento lineal son el resultado solo en formas leves de OI.<sup>12</sup>

Inhibición del Factor de crecimiento transformante  $\beta$ . El TGF- $\beta$  es producido por osteoblastos y actúa para coordinar la remodelación ósea mediante el acoplamiento de osteoblastos y osteoclastos en el proceso de remodelación ósea. El TGF- $\beta$  se secreta predominantemente en una forma latente inactiva y se deposita en la matriz ósea.<sup>44</sup>

No existen datos clínicos suficientes para apoyar la seguridad y eficacia de estos tratamientos en individuos con OI, y actualmente no están en uso clínico estándar.<sup>12</sup>

La combinación de terapias anabólicas y anti-reabsorción puede ofrecer un efecto aditivo o sinérgico para mejorar la masa ósea más que cada terapia sola. Estudios preclínicos en el modelo de ratón han mostrado que la combinación de anticuerpos esclerostina y terapias con ácido zoledrónico aumentan la densidad mineral ósea y resistencia ósea. Se necesitan estudios futuros para determinar los beneficios potenciales de la terapia combinatoria sobre la masa ósea y el riesgo de fracturas en OI.

Terapia celular. Se cree que las células mesenquimales derivadas de médula ósea son la fuente osteoprogenitora que pueden diferenciarse a osteoblastos *in vitro*. El trasplante en animales ha mostrado un aumento de la DMO, una tasa de crecimiento acelerado y un menor riesgo de fractura tras el trasplante, lo que sugiere que la introducción de incluso una baja cantidad de colágeno tipo I normal puede ser benéfico para mejorar la cantidad y la calidad ósea deteriorada en OI.

Sin embargo, este abordaje terapéutico se considera actualmente experimental y controvertido con respecto a los riesgos y beneficios en pacientes con OI. Su uso clínico también está limitado por la toxicidad asociada con el trasplante de médula ósea y la falta de donantes adecuados.<sup>12</sup>

## 4.2 Efectos secundarios de los Bifosfonatos

La hipocalcemia, la fiebre y los vómitos son eventos adversos bien conocidos durante la primera exposición a bisfosfonatos intravenosos como pamidronato, ibandronato o zoledronato.<sup>45</sup>

Entre los eventos adversos potenciales a más largo plazo de los bifosfonatos, está la osteonecrosis de la mandíbula, especialmente con los que se administran por vía intravenosa en particular el zoledronato.<sup>47</sup> La erupción tardía de los dientes primarios y las extracciones dentales no curativas, han surgido como un problema importante en pacientes tratados con bisfosfonatos con dosis altas.

No hay evidencia de que la cicatrización de la fractura se retrasa después del tratamiento con bifosfonatos, pero la cicatrización de la osteotomía es más lenta (aunque este efecto se ha reducido considerablemente desde las modificaciones a la práctica médica ortopédica y perioperatoria).<sup>18</sup>

Otros efectos también asociados con la terapia de los BP en los pacientes con OI son el dolor gastrointestinal asociado con BP orales, síntomas como hiperpirexia, mialgia y debilidad después de la primera infusión de BP.<sup>44</sup>

## CAPÍTULO 5 MANEJO ODONTOLÓGICO OPORTUNO EN PACIENTES CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TIPO 1

Cuando el primer diente primario erupciona, el niño con OI debe ser visto por el odontólogo para determinar si existe Dentinogénesis Imperfecta (DI).<sup>48</sup>

La Dentinogénesis Imperfecta (DI) es un trastorno hereditario que da lugar a una formación de dentina defectuosa tanto en dientes primarios como permanentes.<sup>49</sup>

Se clasifica en tres tipos. Cuadro 4

Cuadro 4. Clasificación de Dentinogénesis Imperfecta según Shields y cols.<sup>50,51</sup>

Alteración	Clínica	Radiografía
DI tipo I	Asociada a OI. Dientes de color variable (azul gris hasta amarillo pardo), en el esmalte se fractura y existe atrición excesiva. La dentición temporal se afecta más que la permanente.	Obliteración variable de la pulpa, coronas bulbosas, alteración en la morfología radicular. Posibles quistes dentígeros.
DI tipo II	Aspecto y variabilidad igual que la tipo I. No tiene asociación con ningún síndrome.	Obliteración de la cámara pulpar que puede manifestarse antes de la erupción. Morfología de la corona y raíz normal.
DI tipo III	Defectos en la dentina vistos en la población tri-racial aislada de Brandywine. Fenotipo semejante a los anteriores aunque de expresión más grave.	Obliteración de la pulpa y raíces cortas (ambas denticiones)

Uno de los defectos dentales más llamativos de los pacientes con OI es el color impar de la dentina que se muestra a través del esmalte, puede ser gris (opalescente), marrón o amarillo.<sup>25</sup> Figura 16

La DI puede tener presentaciones variables, con diferentes niveles de desgaste y decoloración.<sup>52</sup>



Figura 16 A, B, C y D) Dientes primarios marrones / grises.<sup>52</sup>

En los pacientes con OI, las coloraciones son más pronunciadas en la dentición primaria. En la dentición permanente estas coloraciones no están uniformemente distribuidas, los incisivos inferiores y los primeros molares están más afectados que los otros dientes.<sup>25</sup> Figura 17

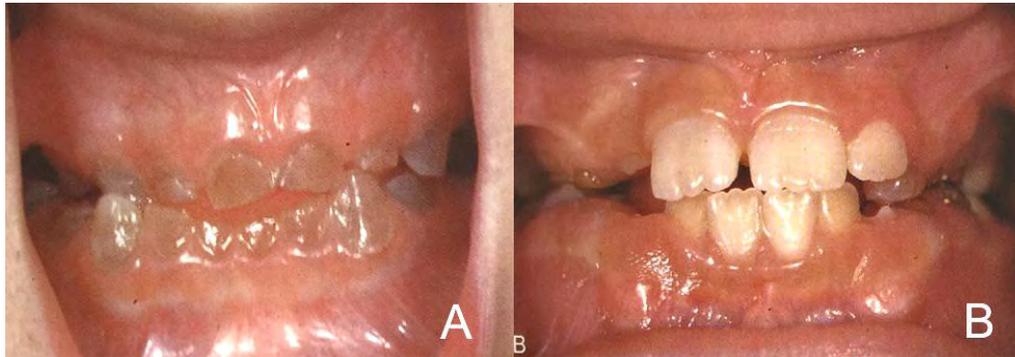


Figura 17 A) Dentinogenesis Imperfecta en dentición primaria, B) Dientes permanentes, a diferencia de los primarios son de color normal.<sup>50</sup>

Las coronas tienen un aspecto bulboso, con constricción acentuada en la unión amelocementaria. Las raíces son más estrechas, la cámara pulpar y los conductos radiculares se pueden obliterar parcial o totalmente con el tiempo. El esmalte de estos dientes tiene características normales; Sin embargo, puede cortarse fácilmente de la dentina cuando se somete a un esfuerzo oclusal debido al apoyo dentinario deficiente o a la deficiencia de la unión amelodentinaria. Con la pérdida temprana del esmalte, la dentina expuesta puede sufrir un rápido desgaste y dar como resultado una pérdida de dimensión vertical.<sup>49</sup> Figura 18



Figura 18 Radiografía que muestra raíces cortas constreñidas, hipertrofia dentinaria, pulpa parcialmente obliterada.<sup>52</sup>

Para realizar un diagnóstico es necesario combinar la información de la historia del paciente, el informe médico y los resultados clínicos y radiográficos del examen dental.<sup>53</sup>

El tratamiento precoz para pacientes con DI tiene varios objetivos: mantener la salud dental y preservar vitalidad, forma y tamaño de la dentición; proteger la dentina expuesta si es el caso y así evitar el dolor; proporcionar al paciente una dentición funcional y una apariencia estética a una edad temprana con el fin de prevenir problemas psicológicos; evitar la pérdida de la dimensión vertical; crear una condición favorable para la erupción de dientes permanentes; permitir el crecimiento normal de los huesos faciales y la articulación temporomandibular.

El tratamiento de la dentición mixta y permanente es desafiante y con frecuencia exige un enfoque multidisciplinario. Incluye la prevención de caries, la observación de desgaste y el monitoreo del desarrollo del esqueleto craneofacial. La colaboración odontopediatra, ortodoncista y hasta un prostodoncista es a menudo imperativo.<sup>52, 54</sup>

La colocación de coronas de acero inoxidable sobre los dientes posteriores deciduos puede ser considerada como un medio para prevenir la abrasión grave de la estructura del diente y restablecer la dimensión vertical.<sup>50</sup> Figura 19



Figura 19 A, B, y C) Restauración de los dientes primarios con coronas estéticas anteriores y coronas posteriores de acero inoxidable.<sup>52</sup>

Las restauraciones de cobertura total pueden ser colocadas en los dientes permanentes si las coronas necesitan protección en la adolescencia tardía o en la adultez temprana.

Los selladores deben colocarse sobre los dientes posteriores para prevenir la caries dental oclusal.

Las restauraciones con carillas sobre los dientes anteriores también han sido utilizadas con éxito para mejorar estética.<sup>50</sup>

Los dientes con pulpa obliterada y los conductos radiculares deben someterse a un tratamiento endodóntico lo más pronto posible después de descubrirse los defectos, ya que un retraso en la intervención puede conducir a un mal pronóstico.<sup>52</sup>

Los dientes con rarefacción periapical y fractura radicular deben ser removidos. La extracción de los dientes afectados es difícil debido a la fragilidad de la dentina.<sup>50</sup>

Un ortodoncista debe ser consultado para evaluar el periodo de crecimiento. Aproximadamente a los 7 años de edad, se tiene que comprobar si hay maloclusión en desarrollo y/o clase III o mordida abierta ya que esta maloclusión suele estar asociada a OI y afecta a más 60% de la población.

En ese momento las intervenciones ortodónticas tempranas en niños pueden ayudar a disminuir la necesidad de cirugía ortognática posterior.

Los primeros o segundos molares impactados, los dientes que faltan y la erupción ectópica y tardía ocurren más frecuentemente.<sup>25, 48, 55</sup>

Los pacientes con OI tipo I suelen presentar un desarrollo craneofacial casi normal, con una tendencia a una ligera disminución en el tamaño del maxilar pero aún dentro de la variación normal. Pueden recibir tratamiento ortodóntico, ya que su respuesta de tratamiento a las fuerzas ortodónticas es bastante similar a la de una población normal.<sup>25</sup> Figura 20

El movimiento de los dientes ortodónticos debería ser notablemente lento debido a la falta de reabsorción ósea causada por los bifosfonatos.<sup>25</sup>

Cuando los pacientes que se encuentran en dentición mixta temprana o tardía y tienen estas características se realiza una expansión maxilar rápida con un expansor con bandas en los primeros molares superiores permanentes, se debe activar el tornillo de expansión dos veces al día hasta que se logre la corrección deseada del problema transversal.

Después de la expansión rápida del maxilar se puede usar una máscara facial Delaire, que se aplica primero utilizando el expansor como anclaje y luego con un arco doble. El tratamiento ortopédico con la mascarilla dura un 1 año. Se administra una placa de Schwarz maxilar como un aparato de retención. El tratamiento puede producir cambios favorables en los niveles oclusal y esquelético con un avance del maxilar que conduce a una mejoría en las relaciones del esqueleto sagital.<sup>55</sup> Figura 20, 21 y 22



Figura 20 A, B y C) Relaciones oclusales de pretratamiento.<sup>55</sup>



Figura 21 A, B y C) Relaciones oclusales después del tratamiento con una mascarilla.<sup>55</sup>

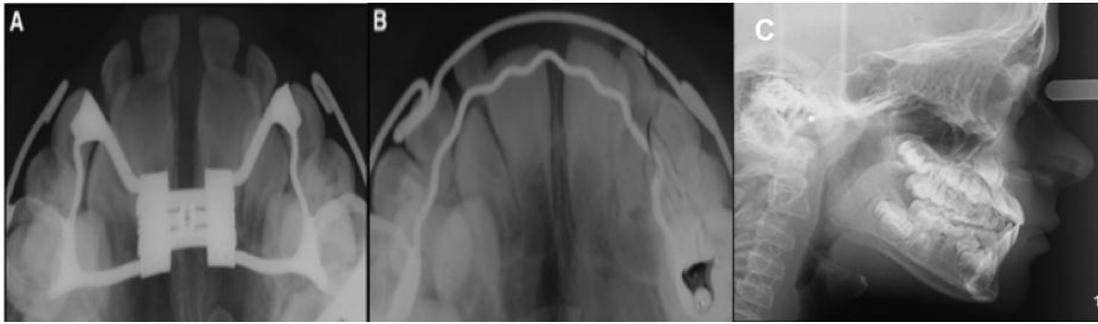


Figura 22 A) Radiografías oclusales con tratamiento activo con RME, B) 1 año después del final de la terapia de expansión activa, C) Cefalograma lateral pos tratamiento en el paciente.<sup>55</sup>

La construcción de sobredentadura debe ser considerada para casos con pérdida excesiva de la estructura dental.<sup>52</sup>

Existe poca investigación sobre la colocación de implantes en pacientes con OI. Hasta la fecha, algunos casos publicados muestran un cierto éxito en la supervivencia del implante. El tipo de densidad ósea que el paciente tiene es una consideración en el desarrollo de un plan de tratamiento para la implantación exitosa de osteointegración.<sup>48</sup>

Los pacientes con OI tienen un mayor riesgo de desarrollar alergia a látex y esto debe determinarse antes del tratamiento.

En niños y adolescentes, el manejo integral debe incluir un seguimiento y observación activos.

El relleno en la unidad dental para apoyar las extremidades y aliviar el dolor de espalda le permitirá al niño estar cómodo. Las radiografías deben ser limitadas, por la frecuente exposición. Es importante limitar cuidadosamente la fuerza, ya que los movimientos espontáneos pueden causar fracturas en la mandíbula. Para el paciente con DI, debe realizarse una monitorización rutinaria de la condición oral del paciente. Los padres o cuidadores deben ser instruidos sobre las complicaciones asociadas con DI y sobre el cuidado de la salud oral apropiado.<sup>48</sup>

Las medidas preventivas incluyen la práctica de higiene bucal (es decir, cepillado y uso del hilo dental dos veces al día) y modificación de la dieta (disminución de la ingesta de carbohidratos refinados y aumento del consumo de alimentos saludables).

Se recomienda profilaxis y tratamiento con fluoruro tópico a intervalos de 6 meses, además de reducir la frecuencia de las meriendas y la ingestión de carbohidratos fermentables.<sup>52</sup>

## CONCLUSIONES

La OI es un trastorno heterogéneo que comprende un grupo de trastornos hereditarios caracterizados por fragilidad ósea y mayor susceptibilidad a fracturas. La OI tipo I es la variedad más común de OI, heredada con un patrón autosómico dominante, causada por mutaciones en el gen COL1A1 en su mayoría o en el gen COL1A2, que codifican las cadenas de colágeno tipo I.

Un correcto diagnóstico clínico en combinación con diagnóstico genético temprano cuidadoso es el punto de partida para el manejo, desarrollo y evaluación oportuna de OI.

Los estudios prenatales son la primera instancia para el diagnóstico y búsqueda de la etiología de la enfermedad, dan una alternativa para poder detectarla e interferir a tiempo, siendo el muestreo de vellosidades coriónicas el más conveniente por el poco tiempo que ocupa en dar los resultados.

Llegar a un diagnóstico molecular puede permitir un mejor asesoramiento, vigilancia y tratamiento de OI. Actualmente el diagnóstico genético se determina habitualmente mediante la secuenciación del gen y del exoma, pero en un futuro podría usarse la secuenciación del genoma completo.

Las manifestaciones orales de OI que ocurren con regularidad son la DI y la maloclusión tipo III. Las estrategias dentales para tratar al paciente con OI deben tener en cuenta el estado dental, las necesidades y las limitaciones del paciente, además de la experiencia y las capacidades del profesional. El cuidado dental temprano y apropiado proporcionará un buen control en la salud bucal, función y estética.

Los pacientes expuestos al tratamiento con bisfosfonatos deben ser monitoreados de cerca por el posible desarrollo de osteonecrosis de mandíbula, así como evitar cualquier extracción dental.

Aunque la OI sigue siendo incurable, en los últimos 10 años han habido avances recientes significativos en la comprensión de la genética y las posibles opciones de tratamiento de la enfermedad.

En la actualidad está disponible la terapia farmacológica y varias terapias emergentes potenciales, que ayudan a mejorar los síntomas. Sin embargo, aún existen preguntas sin resolver sobre los mejores protocolos de administración y los riesgos relacionados con los bifosfonatos en pacientes con OI. Aún se necesitan nuevas investigaciones, para dar una mayor gama de opciones de tratamiento a niños con OI.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Latarjet M. Ruíz A. Anatomía Humana. 4ª. ed. México: Editorial Médica Panamericana, 2004. Pp. 3-10.
2. Imagen de tipos de hueso en cuanto a su forma hallada en : <http://www.monografias.com/trabajos83/anatomia-del-sistema-oseo/image007.jpg>
3. Imagen de estructura del hueso hallada en: <https://anatomiahumisabelprimera.files.wordpress.com/2014/12/estructura-del-hueso.jpg?w=640>
4. Imagen de vascularización del hueso hallada en : <http://3.bp.blogspot.com/cAmK1xZV1n8/TamNBPIvYLI/AAAAAAAAAAIc/IMq30etzTWk/s1600/tejido%2B%25C3%25B3seo.jpg>
5. Cotran, Kumar, Robbins. Patología estructural y funcional. 9a. ed. México, Editorial Elsevier, 2015. Pp. 1180-1186.
6. Ganong, W. F. Fisiología médica. 23 ed. Editorial McGraw-Hill, 2010. Pp. 365-373.
7. Gartner LP. Hiatt JL. Histología Básica. Editorial Elsevier, 2011. Pp. 78-90.
8. Guyton, A. Tratado de Fisiología Médica, 13a. ed. Madrid, Elsevier, 2016. Pp.1101-1014.
9. Imagen de células del hueso hallada en: [http://images.slideplayer.es/2/5594872/slides/slide\\_13.jpg](http://images.slideplayer.es/2/5594872/slides/slide_13.jpg)
10. Imagen de proceso de reomodelación del hueso hallada en: <http://www.scielo.org.co/img/revistas/ceso/v27n2/v27n2a09f1.jpg>
11. Borrego E, Farrington DM, Downey FJ. Novedades en displasias óseas. Rev Esp Cir Ortop Traumatol. 2014; 58(3): 171-181
12. Marom R, Lee YC, Grafe I, Lee B. Pharmacological and Biological Therapeutic Strategies for Osteogenesis Imperfecta. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2016;172(4):367-383.
13. Imagen de escoliosis hallada en: <http://amoimadrid.org/images/stories/Articulos/espaldas.jpeg>
14. Imagen de deformidad ósea hallada en: <http://images2.listindiario.com/image/article/274/680x460/0/C761E780-1C84-419B-A6FD-37CE3C7793CE.jpeg>
15. Imagen de baja estatura hallada en: <https://i.ytimg.com/vi/IAhs-piej1o/hq720.jpg>
16. Imagen de fractura hallada en: <http://mirandatrauma.com/wp-content/uploads/2016/09/canstockphoto38317772-e1475127908394.jpg>
17. Consuegra E, Pérez O, Cervantes EH, Rivera DC. Osteogénesis Imperfecta Tipo I. Presentación de un caso. Rev Cubana Genet Comunit. 2011; 5(2-3): 145-148.

18. Arundel P. Osteogenesis imperfecta. *Pediatrics and Child Health*. 2015; 25(12); 575-579.
19. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2016; 387:1657–71.
20. Gutiérrez MP, Molina MA, Prieto L, Parra JI, Bueno AM, Osteogénesis imperfecta nuevas perspectivas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2013; 4. 107-117.
21. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis Imperfecta: Clinical Diagnosis, Nomenclature and Severity Assessment. *Am J Med Genet Part A*. 2014; 164A:1470–1481.
22. Inas HT, DiMeglio LA. Advances in the Classification and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Curr Osteoporos Rep*. 2016. 14:1–9.
23. Bourgeois AB, Aubry-Rozier B, Bonafé L, Applegate LA, Pioletti DP, Zambelli PY. Osteogenesis imperfecta: from diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives. *Swiss Med Wkly*. 2016;146: 1-10.
24. Imagen de dentinogénesis imperfecta hallada en:  
<http://www.gacetadental.com/wp-content/uploads/OLD/imagenes/cienciabarberia2foto4.jpg>
25. Retrouvey JM, Schwartz S, Hartsfield JK. Oral-Facial Aspects of Osteogenesis Imperfecta. Elsevier. 2014; 313-327.
26. Imagen de escleróticas azules hallada en:  
[http://articulos.sld.cu/saludeseltema/files/2015/05/characteristically\\_blue\\_sclerae\\_of\\_patient\\_with\\_osteogenesis\\_imperfecta-300x140.jpg](http://articulos.sld.cu/saludeseltema/files/2015/05/characteristically_blue_sclerae_of_patient_with_osteogenesis_imperfecta-300x140.jpg)
27. Imagen de sordera hallada en:  
<http://drlumban.com/wp-content/uploads/2015/07/img-perdidaAud02.jpg>
28. Renaud A, Aucourt J, Weill J, Bigot J, Dieux A, Devisme L, Moraux A, Boutry N. Radiographic features of osteogenesis imperfecta. *Insights Imaging*. 2013; 4:417–429
29. Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol. II. 19ª. Edición. México. Editorial Mc Graw Hill, 2015. Pp. 2507-2510.
30. Leyva. Patología General e Inmunología. México. Editorial Trillas; 2008. Pp. 58.
31. Ashinsky B, Fishbein KW, Carter EM, Lin PC, Pleshko N, Raggio CL, Spencer RG. Multiparametric Classification of Skin from Osteogenesis Imperfecta Patients and Controls by Quantitative Magnetic Resonance Microimaging. *PLOS ONE*. 2016; 11: 1-14.
32. Sadler TW, D Ph. Langman Embriología médica. 12.ª edición. Editorial Lippincott Williams & Wilkins. 2012. Pp. 125-129.
33. Chen CP, Su YN, Chang TY, Chern SR, Chen CY, Su JY, Wang W. Osteogenesis imperfecta type I: Second-trimester diagnosis and incidental identification of a dominant COL1A1 deletion mutation in the paucisymptomatic father. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2012; 51: 276-279.

34. Moore KL, Persaud TVN. Embriología clínica. 8.<sup>a</sup> edición. Editorial Elsevier, 2008. Pp. 105,106.
35. Renconret G, Ortega X, Pinto M. Diagnóstico prenatal y manejo perinatal en enfermedades raras. Rev. Med. Clin. Condes. 2015; 26(4) 432-441.
36. Imagen de amniocentesis hallada en: <http://www.martinezmarcelo.com.ar/images/amniocentesis.gif>
37. Imagen de muestreo de vellosidades corionicas hallada en: [http://www.martinezmarcelo.com.ar/images/vellosidades\\_coriales.gif](http://www.martinezmarcelo.com.ar/images/vellosidades_coriales.gif)
38. Wang J, Ren X, Bai X, Zhang T, Wang Y, Li K, Li G. Identification of gene mutation in patients with osteogenesis imperfect using high resolution melting analysis. Scientific Reports. 2015; 5:13468
39. Wang X, Pei Y, Dou J, Lu J, Li J, Zhaohui LV. Identification of a novel COL1A1 frameshift mutation, c.700delG, in a Chinese osteogenesis imperfecta family. Genetics and Molecular Biology. 2015; 38 (1) 1-7.
40. Gentile FV, Zuntini M, Parra A, Battistelli L, Pandolfi M, Pals G, Sangiorgi L. Validation of a Quantitative PCR–High G Resolution Melting Protocol for Simultaneous Screening of COL1A1 and COL1A2 Point Mutations and Large Rearrangements: Application for Diagnosis of Osteogenesis Imperfecta. Human mutation. 2012; Vol. 00, No. 0, 1–11.
41. Falardeau F, Camurri MV, Campeau PM. Genomic approaches to diagnose rare bone disorders. Elsevier. 2016; BON-11089; 10: 4C.
42. Van Dijk F, Byers PH, Dalgleish R, Malfait F, Maugeri A, Rohrbach M, Symoens S, Sistermans EA, Pals G. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. European Journal of Human Genetics. 2012; 20: 11–19.
43. Ergun MA, Bilgili G, Hamurcu U, Ertan A. Whole exome sequencing reveals a mutation in an osteogenesis imperfecta patient. Elsevier. 2016
44. Brizola E, Félix TM, Shapiro JR. Pathophysiology and therapeutic options in osteogenesis imperfecta: an update. Research and Reports in endocrine Disorders. 2016; 6: 17–30.
45. Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents new developments in diagnosis and treatment. International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Int. 2016.
46. Harrington J, Sochett E, Howard A. Update on the Evaluation and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. Pediatr Clin N Am. 2014; 61: 1243–1257.
47. Rang H. P, M. M. Dale, Ritter J. M., Flower R. J., Henderson G. Farmacología. 7<sup>a</sup> edición. España. Editorial Elsevier. 2012. Pp. 438
48. Muhney K, RDH, MSDH, Regener P, RDH, MS. Pediatric dental management of a patient with osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta. Spec Care Dentist. 2007; 27(6): 240-245.
49. Silveira C, Santos MC, Tadeu W, Corrêa YT, Damião M. The role of dentists in diagnosing osteogenesis imperfecta in patients with dentinogenesis imperfecta. JADA 2008;139(7):906-914.
50. McDonald, Avery. Odontología para el niño y el adolescente. Ed. Amolca.

2014. Pp. 103-105.
51. Boj. J. R., Catalá M. García- Ballesta, C., Mendoza A. Odontopediatría. La evolución del niño al adulto joven. Ripano, Barcelona; 2011. Pp. 1090-1091.
  52. Abukabbos H., Al-Sineedi F. Clinical manifestations and dental management of dentinogenesis imperfecta associated with osteogenesis imperfecta: Case report. The Saudi Dental Journal. 2013; 25: 159–165.
  53. Koch Göran, Poulsen Sven. Odontopeadiatria. Abordaje clínico. 2011 Amolca. Pp. 234-239.
  54. Devaraju D, Yashoda BK, Vasudevan V, Manjunath V. Dentinogenesis imperfecta type I: A case report with literature review on nomenclature system. Journal of Oral and Maxillofacial Pathology. 2014 Vol. 18. 131-134.
  55. Ierardo G, Calcagnile F, Luzzi V, Ladniak B, Bossu M, Celli M, Zambrano A, Franchi L, Polimeni A. Osteogenesis imperfecta and rapid maxillary expansion: Report of 3 patients. J Orthod Dentofacial Orthop 2015;148:130-7.