

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

Osteogénesis Imperfecta (OI)

Autor

Andrea Patricia Palacios Camacho

Curso & Paralelo

Cuarto Semestre "B"

Asignatura

Fisiopatología

Fecha

28 - 08 - 2017

Manta- Manabí - Ecuador



INTRODUCCIÓN

La Osteogénesis Imperfecta (OI) es una entidad de origen genético que causa un defecto en la formación de colágeno tipo I, caracterizada por la fragilidad ósea y con un espectro clínico variable desde un escaso número de fracturas hasta deformidades esqueléticas severas con resultados fatales. (Lazala y Solaque 2009)

El colágeno tipo I es una proteína presente en todos los tejidos de sostén, especialmente en el hueso (donde el colágeno tipo I es el principal componente de la matriz orgánica), 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 mala mineralización (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. Las múltiples mutaciones descritas explican la gran heterogeneidad clínica de esta patología, existiendo desde formas mínimas a cuadros graves y letales.

Otras consecuencias de la mutación de colágeno tipo I a distintos niveles son: hiperlaxitud de ligamentos y tendones, fragilidad vascular, disminución de la fuerza muscular, escleras azules y alteración de la dentinogénesis.

Dependiendo de las características clínicas de las personas que presentan la enfermedad se han clasificado en varios grupos (Sillence, 1979).

- OI – Tipo I
- OI – Tipo II
- OI – Tipo III
- OI – Tipo IV

Por lo general el tratamiento se centra en tres aspectos específicos: fisioterapia, tratamiento médico y tratamiento quirúrgico.

ABSTRACT

Osteogenesis Imperfecta (OI) is an entity of genetic origin that causes a defect in the formation of type I collagen, characterized by bone fragility and a variable clinical spectrum from a small number of fractures to severe skeletal deformities with fatal results. (Lazala and Solaque 2009)

Type I collagen is a protein present in all supporting tissues, especially in bone (where type I collagen is the main component of the organic matrix), skin and tendons, but also in ligaments, fascia, cornea, sclera, Dentin and blood vessels. The consequences of the alteration of this collagen at the level of the bone are the decrease of the bone matrix, with alteration of the bone structure and bad mineralization (osteopenia), so that the bone resorption predominates on the formation of new bone. This implies the presence of bone fragility, frequent fractures, bone deformities and short stature. The multiple mutations described explain the great clinical heterogeneity of this pathology, existing from minimal forms to severe and lethal.

Other consequences of the mutation of type I collagen at different levels are: hypermobility of ligaments and tendons, vascular fragility, decreased muscle strength, blue sclera and altered dentinogenesis.

Depending on the clinical characteristics of those with the disease, they have been classified into several groups (Sillence, 1979).

- OI - Type I
- OI - Type II
- OI - Type III
- OI - Type IV

Usually the treatment focuses on three specific aspects: physiotherapy, medical treatment and surgical treatment.

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA (OI) (HUESOS DE CRISTAL)

Desde el comienzo de la humanidad los individuos han ido adaptándose a los distintos cambios que existen en el medio que los rodea, de tal manera que su sobrevivencia ha dependido de cierto modo de sus capacidades para desenvolverse ante diversas situaciones. Los seres humanos cuentan con habilidades y destrezas que les permite reaccionar ante circunstancias que coloquen su vida en peligro.

Se conocen que son varias las enfermedades que afectan la funcionalidad de las estructuras internas de las personas las cuales alteran su forma de vida.

El sistema osteoarticular (complejo de palancas) el cual está formado por los huesos, articulaciones y ligamentos y el sistema muscular (complejo motor) compuesto por los distintos músculos y tendones conforman el aparato locomotor, el cual permite realizar actividades esenciales para la interacción de los seres humanos con su entorno mediante los movimientos. Cuando una parte importante de este aparato falla (sistema osteoarticular) se crean afectaciones que alteran la vida normal de las personas, por lo tanto su desenvolvimiento no es oportuno en ciertas ocasiones y el acto de conseguir alimentos, dirigirse de un lugar a otro y protegerse puede ser difícil.

De las diversas enfermedades que afectan a este componente importante de la movilidad se hablará a continuación de una en particular.

La osteogénesis imperfecta (OI) es una entidad con un grupo de diferentes variables genéticas que se caracteriza por un defecto en la formación del colágeno tipo I. Puede estar asociada con una o múltiples mutaciones¹ en los genes que codifican la síntesis de dicho colágeno (COL1A1 y COL1A2) ubicados en el cromosoma 17 y 7 respectivamente. (Huerre, y otros 1982)

De acuerdo a lo mencionado por los autores la OI es un trastorno congénito que se presenta en la mayoría de casos en el nacimiento y se caracteriza por mostrar alteraciones en el colágeno² tipo I, el cual es una proteína que se encuentra presente

¹ Según UCM, mutación es el cambio en la secuencia de nucleótidos del ADN.

² Según CCM Salud, el colágeno es una proteína esencial en la formación del tejido conectivo (tejido de soporte) . Se presenta en forma de fibras que permiten una cierta resistencia a la elasticidad de los tejidos cuando se estiran.

en todos los tejidos conectivos de sostén siendo especial en los huesos donde es el componente principal de su matriz ósea.

Este padecimiento afecta a las estructuras óseas causándole fragilidad y ocasionando fracturas ante traumas mínimos o en ciertos casos sin motivo alguno.

¿Qué sucede cuando las estructuras óseas presentan alguna alteración?

Los huesos representan una parte fundamental en la estructura anatómica debido a su papel importante de soporte, cuando estos se ven alterados por ejemplo en los casos donde presentan debilidad es casi imposible poder contar con ellos para realizar cualquier tipo de actividad que amerite ejercer algún grado de esfuerzo.

Las diversas alteraciones que afectan su composición como la falta de mineralización generan deformidades que en ocasiones son irreversibles, de tal manera que las personas con estos padecimientos se ven obligados a realizar cambios mediante los cuales puedan suplantar las afectaciones. Cabe recalcar que las articulaciones desempeñan un papel amortiguador de la fricción que se genera en cada movimiento.

Según afirman (Esteban y Planells 2017) *“La OI se trata de una enfermedad rara cuya incidencia varía entre 1 de cada 10.000 o 15.000 personas. Se produce en todas las razas por igual y es independiente del género”*.

Conforme indican los autores esta enfermedad tiene una incidencia baja en comparación con otro tipo de trastornos que perturban a los seres humanos, aunque en sí representa un problema grave. Su afectación puede presentarse en cualquier comunidad sin importar las condiciones económicas, etnias, ni áreas geográficas.

Existen datos epidemiológicos que demuestran una mayor frecuencia de casos en dos de las mayores tribus en Zimbabwe quizá debido a alteraciones en las unidades de material hereditario (genes)³ en sus habitantes. Solamente un 0.008% de la población mundial está afectada por la OI.

Esto indica que hasta el momento hay unos 0.5 millones de personas con OI en todo el mundo, sin contar con los casos que se presentan de forma liviana los cuales en

³ Según Enciclopedia Salud, los genes son unidades funcionales del ADN celular, encargados de codificar ARN, la cadena intermedia que la célula usa para fabricar proteínas.

muchas ocasiones no son diagnosticados ya sea por falta de cuidado de las personas afectadas o por carencia en la atención primaria de salud.

Esta enfermedad se presenta generalmente en el nacimiento de forma hereditaria y el problema consiste en alteraciones con el colágeno que surgen de un defecto genético dominante que puede ser adquirido por diversos mecanismos, como:

- Defectos heredados de un patrón autosómico dominante de un progenitor afectado.
- Defectos adquiridos por una mutación espontánea que se presenta en el óvulo o el espermatozoide durante la fecundación.
- Defectos adquiridos a través de un patrón de herencia denominado mosaicismo⁴.

Fisiopatología

Entre las distintas investigaciones que se han realizado durante muchos años se ha logrado identificar la estructura de la proteína alterada en la OI. El colágeno tipo I está formado por dos cadenas $\alpha 1$ (codificadas por el gen COL1A1 en el cromosoma 17) y una cadena $\alpha 2$ (gen COL1A2, en el cromosoma 7), formando una estructura de triple hélice. Cada cadena tiene 338 repeticiones ininterrumpidas de un triplete GXY, donde G es glicina⁵, X prolina e Y, hidroxiprolina. La presencia de glicina cada tercer residuo es esencial para mantener la estructura de triple hélice y formar una estructura proteica estable. (Marini 2000)

Una vez formada la triple hélice, las moléculas de pro-colágeno I son exportadas al espacio extracelular vía Golgi y transformadas en moléculas de colágeno I funcionalmente competentes y aptas para su ensamblaje en fibrillas y fibras mediante el corte proteolítico de los pro-péptidos de los extremos amino y carboxilo.

Una persona con osteogénesis imperfecta tiene un 50% de posibilidades de transmitir el gen y la enfermedad a sus hijos en este caso.

⁴ Según MedlinePlus, el mosaicismo es un trastorno por el cual un individuo tiene dos o más poblaciones de células que difieren en su composición genética. Esta afección puede afectar a cualquier tipo de célula.

⁵ Según Enciclopedia Británica Online, la glicina es uno de los aminoácidos que forman las proteínas de los seres vivos. En el código genético está representada por los codones GGU, GGC, GGA o GGG.

En el 90% de los casos, la OI está provocada por mutaciones en los genes COL1A1 y COL1A2 (17q21.33 y 7q21.3), que codifican para las cadenas alpha 1 y alpha 2 del pro-colágeno tipo 1, la transmisión es autosómica dominante (AD). También se han observado formas recesivas de OI las cuales representan un 10%, causadas por mutaciones en los genes LEPRE1, CRTAP y PPIB (1p34.1, 3p22 y 15q21-q22), las formas autosómicas recesivas (AR) son siempre graves, y manifiestan la enfermedad si el individuo lleva las dos copias del gen alteradas, por lo que sólo se transmite la enfermedad si ambos padres pasan una copia mutada del gen, cosa que puede suceder aunque ellos no padezcan la enfermedad. (Canty y Kadler 2005)

La mayoría de los casos de OI se heredan de los padres, aunque algunos casos son el resultado de nuevas mutaciones genéticas. El trastorno puede aparecer de novo por mutaciones esporádicas. De tal manera que la determinación de los distintos tipos de OI dependen de cierto modo de las mutaciones que afectan la estructura del colágeno tipo I.

Presentación clínica

La presentación clínica puede ir desde una persona totalmente asintomática hasta un RN con múltiples fracturas intrauterinas. Entre las distintas manifestaciones generales que presentan las personas afectadas con OI se encuentran las siguientes:

- ✓ Fragilidad ósea
- ✓ Cara en forma triangular
- ✓ Escleróticas azules o grises
- ✓ Posible sordera progresiva, habitualmente en la edad adulta.
- ✓ Dentinogénesis imperfecta (decoloración y fragilidad en los dientes)
- ✓ Estatura baja
- ✓ Aparición frecuente de hematomas
- ✓ Músculos débiles
- ✓ Articulaciones laxas
- ✓ Escoliosis⁶
- ✓ Deformidades óseas (extremidades superiores, inferiores, pecho y cráneo)

⁶ Según NIH, la escoliosis es un problema de salud que causa una curvatura de lado a lado en la columna vertebral.

La triada clínica de la enfermedad comprende: escleróticas azules, sordera y fragilidad ósea; lo cual identifica a las personas con OI y descarta de cierto modo otro tipo de alteración como por ejemplo maltrato infantil en el caso de las múltiples fracturas que presentan los niños a temprana edad u osteoporosis juvenil.

¿Es posible detectar alguna de estas alteraciones en el feto dentro del útero?

Con el paso del tiempo y el avance de las ciencias desde el momento en que se descubrió la enfermedad se han implementado métodos que permiten identificar cuando existen fracturas en las estructuras óseas de los fetos alrededor de la semana 16 de gestación mediante ecografías perinatales y exámenes genéticos.

Clasificación

Esta enfermedad debido al gran número de variaciones morfológicas que presentan las personas afectadas fue clasificada por (Sillence DO 1979) (Tabla 1) teniendo en cuenta variables como: transmisión hereditaria, autosómica dominante o recesiva, rasgos clínicos, genéticos, bioquímicos, entre otros. En primera instancia la clasificación albergaba a cuatro grupos bien establecidos.

Años más tarde se agregaron rasgos distintivos por lo que se crearon otros grupos más a la clasificación de Sillence basándose en aspectos clínicos, radiológicos, fenotípicos, etc., debido a que varias personas no encajaban del todo en la primera clasificación. (Glorieux, Rauch y Plotkin 2000)

Tabla 1.

Clasificación de Sillence para osteogénesis imperfecta				
Tipo	Características principales	Herencia	Pronóstico	RR
I	Fragilidad ósea leve a moderada, escleróticas azules, hipoacusia (50%), Macrocefalia, fracturas disminuyen después de la pubertad	AD (90% penetrancia)	Bueno, en general	50%
I A	Dientes normales			
I B	Dientes opalescentes			
II	Fragilidad ósea muy severa, escleróticas azules, micromelia, cráneo probablemente osificado, Huesos largos, cortos y arrugados, tibia en acordeón, costillas en rosario	AD (muy común) AR (dudosa)	Letal -90% a las 4 semanas	6% en general
II A		Mayoría AD	Letal, en general puede haber sobrevida Letal	

II B	Huesos largos, cortos y arrugados, no costillas en rosario	AD (+) y AR (-)		
III C	Huesos largos, finos y fracturados, costillas largas y finas, en rosario (muy rara)	AD y AR		
III	Fragilidad ósea moderada a grave, deformidad de miembros, escleróticas azules en la infancia	AD (común) AR (infrecuente)	Deformidad ósea progresiva, cifoescoliosis, complicaciones cardiopulmonares serían de novo	25% los casos AD
IV	Fragilidad ósea intermedia entre OI Tipo I y Tipo III	AD	Bueno, en general	50%
IV A	Escleróticas normales			
IV B	Dientes normales			
V	Tendencia moderada a fracturas de huesos largos, escleróticas normales	AD	Bueno, en general	50%
VI	Fracturas en los dos primeros años de vida, escleróticas normales o azul claro, fractura de vértebras	AR	Bueno, en general	

Características clínicas

- **OI - Tipo I:**

Conocida como Enfermedad de Ekman Lobstein, se presenta de forma leve y cabe destacar que por lo general las primeras fracturas se manifiestan en edad preescolar y el rostro se muestra de forma triangular.

Presentan en gran porcentaje la triada clínica y los huesos que más se ven afectados son los huesos largos.

Las personas enfermas presentan estatura baja y escleróticas⁷ azules. (Figura 1)



Figura 1.
OI – Tipo I

Se puede observar escleróticas azules

⁷ Según Arriba Salud.com, la esclerótica es una membrana blanca, gruesa, resistente y fibrosa que constituye la capa exterior del globo del ojo.

- **OI - Tipo II:**

Se denomina como “forma letal perinatal” o Enfermedad de Vrolik debido a la gran fragilidad que presentan los recién nacidos por fracturas múltiples intrauterinas.

Los niños con esta alteración mueren a las pocas semanas de vida por fallas respiratorias o compresión del tallo cerebral. Hay presencia de huesos wormianos⁸. (Figura 2)



Figura 2.
OI – Tipo II A
Fémur en acordeón y huesos traslúcidos

- **OI - Tipo III:**

Presenta deformaciones óseas desde el nacimiento y escleróticas azules que se aclaran con la edad, pérdida de la audición y talla muy corta.

Con mayor frecuencia se requiere de correcciones ortopédicas. (Figura 3)

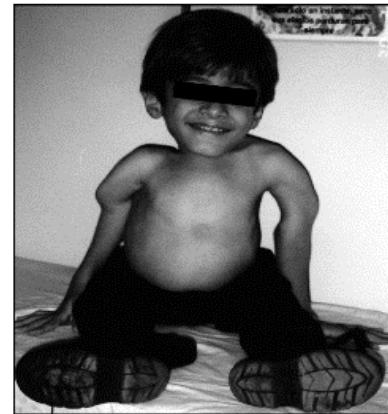


Figura 3.
OI – Tipo III
Niño mayor con deformidad de miembros y tórax en barril

- **OI - Tipo IV:**

Las fracturas y las deformidades son relativamente comunes, con escoliosis, hiperlaxitud ligamentaria y dolor crónico. Tras la ocurrencia de las fracturas, se desarrollan callos hipertróficos⁹.

El grado de sordera que se presenta es raro y la expectativa de vida disminuye según la severidad fenotípica, sin embargo, varias personas sobreviven independientemente hasta la edad adulta. (Figura 4)

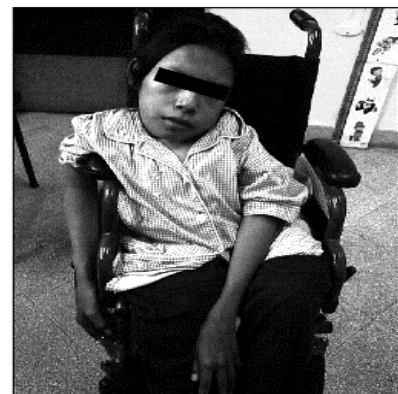


Figura 4.
OI – Tipo IV.
Niña con marcada escoliosis

⁸ Según BioDic.net, los huesos wormianos son pequeños huesos supernumerarios que en ocasiones existen entre los huesos del cráneo normalmente descritos. Además de los centros habituales de osificación, ésta puede darse en otros lugares, dando lugar a huesos aislados e irregulares.

⁹ Según CUN, un callo hipertrófico es el que presenta un exceso de tejido óseo. Es frecuente en huesos fracturados, que también manifiestan un compromiso neurológico.

- **OI - Tipo V:** Los pacientes hacen callos óseos hipertróficos que a veces se confunden con osteosarcomas¹⁰, y por la presencia de una membrana interósea osificada en antebrazo que dificulta la pronación y supinación.
- **OI - Tipo VI:** Se presenta escoliosis y se distingue sólo histológicamente por la acumulación de osteoide¹¹ en el tejido óseo.

¿Cómo se ve afectada la calidad de vida de las personas que padecen OI?

En muchas ocasiones el hecho de poder realizar actividades normales como caminar, preparar algún alimento, bailar o simplemente ejercer cierto movimiento conlleva un gran riesgo para la salud de las personas que padecen esta enfermedad ya que el hecho de poseer huesos muy frágiles ocasiona cierta posibilidad de sufrir fracturas sobre todo en los huesos largos y cuerpos vertebrales. De tal manera que el estado emocional se ve comprometido en algunas personas que manifiestan los tipos graves de la enfermedad. Aunque si bien manteniendo un cuidado óptimo las personas con OI pueden desenvolverse en la sociedad de manera normal.

Diagnóstico

Para definir con claridad la presencia de la enfermedad en las personas afectadas y no errar en el diagnóstico debido a la similitud que se presentan con otras enfermedades óseas se han implementado métodos para identificar con certeza la OI. Entre los que se encuentran:

- Clínica: en la que se puede apreciar deformidades en las estructuras óseas, historias de fracturas, escleróticas azules, hipoacusia¹², dentinogénesis imperfecta y antecedentes familiares.
- Hallazgos radiológicos: donde se observan fracturas en los diversos huesos, osteopenia, callos múltiples, etc.
- Biopsia de piel y cultivo de fibroblastos: en países desarrollados es donde con más frecuencia se utilizan estos métodos los cuales confirman el diagnóstico.

¹⁰ Según MedlinePlus, un osteosarcoma es un tumor maligno del tejido óseo.

¹¹ Según Medicopedia, osteoide corresponde a una trama protídica del esqueleto sobre la cual se fijan las sales de calcio para formar el tejido óseo normal.

¹² Según la REA, hipoacusia es la disminución de la capacidad auditiva.

- Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo: existe disminución de los marcadores de formación y resorción ósea, pero en las formas graves predomina la resorción.
- Densitometría ósea: se realiza con densitometría radiológica de doble energía (DEXA), valorando el contenido mineral óseo a nivel L1-L4, donde el contenido trabecular del hueso es mayor.
- Estudios de colágeno
- Biopsia ósea: es un método muy eficaz debido a la generación de información que no se puede obtener de otra manera y proporciona un diagnóstico efectivo del tipo de OI que ayuda a clasificar los grupos correctamente.
- Diagnóstico prenatal: este se realiza al feto dentro del útero por medio de ecografías perinatales y además estudios de biología molecular de vellosidades coriales o líquido amniótico en el segundo o tercer trimestre del embarazo.

Diagnóstico diferencial:

Es preciso hacerlo con criterios que permitan diferenciar las distintas patologías semejantes a la enfermedad, como: la Displasia Tanatofórica, la Displasia Campomélica y la Acondrogénesis tipo I; en el neonato con la Hipofosfatasa y en niños mayores con la osteoporosis juvenil. El diagnóstico diferencial más importante de las OI, I y IV, lo constituye el maltrato infantil. (Gorlin Robert, Cohen y Hennekam 2001)

También cabe diferenciar entre el síndrome osteoporosis-pseudoglioma, síndrome de Cole-Carpenter y de Bruck, hiper e hipofosfatasa, lesiones no accidentales (múltiples fracturas sin osteoporosis) y osteoporosis secundaria a tratamiento, deficiencia nutricional, enfermedad metabólica o leucemia. (Orpha.net 2017)

¿Por qué es importante realizar el diagnóstico diferencial en los niños que presentan OI?

Si bien y como es de conocimiento general durante muchos años el maltrato infantil había representado una de las formas más empleadas por las personas adultas para “corregir” los malos actos de los infantes. En algunas situaciones las agresiones eran tan aberrantes que ocasionaban fracturas en los huesos de los pequeños niños las cuales comprometían su salud. En otros casos el poco conocimiento de la enfermedad

lleva a crear juicios de valor acerca de las lesiones que presentaban los niños sin maltrato alguno lo cual en ciertas circunstancias comprometían de manera legal a los padres o cuidadores que no tenían culpa alguna de las fracturas en los huesos de los niños. Las enfermedades con las que se puede errar o confundir el diagnóstico son varias de tal manera que es importante diferenciarlas bien.

Tratamiento

Esta enfermedad no tiene cura ya que no existe forma alguna de hacer que las células produzcan más colágeno o colágeno de calidad, pero se pueden aliviar los síntomas de las personas que la padecen y mejorar su calidad de vida.

El tratamiento se enfoca en varios aspectos terapéuticos importantes:

- **Fisioterapia**
Este método de tratamiento y rehabilitación puede ser muy beneficioso. Junto con la natación representan un excelente ejercicio para mantenerse un buen nivel funcional.
- **Tratamiento de las fracturas**
Estas deben ser manejadas rápidamente para evitar deformidades que puedan afectar la calidad de vida de las personas con OI.
- **Tratamiento médico**
Consiste en el empleo de Bifosfonatos los cuales tienen una influencia directa sobre el metabolismo del hueso al mejorar la densidad ósea y disminuir el número de fracturas. Entre los bifosfonatos más utilizados se encuentran: pamidronato y zolendronato en niños (intravenosos), alendronato y risendronato (vía oral). Estos potentes inhibidores de la resorción ósea han demostrado un aumento en el contenido mineral óseo y densidad ósea con resultados más alentadores comparado con otras terapias. (Glorieux FH 1998)
- **Tratamiento quirúrgico (introducción de agujas telescópicas Bailey)**
Las cuales ayudan a dar fortalecimiento a los huesos y prevenir deformidades en especial a los huesos largos para mantener su alineación.
- **Trasplantes de médula ósea**
- **La buena nutrición y el ejercicio supervisado son puntos claves para ayudar a optimizar la fortaleza ósea y muscular.**

CONCLUSIÓN

Muchas son las enfermedades que afectan a los seres humanos en la actualidad impidiendo de cierto modo que se desenvuelvan en sus actividades de forma normal. Cuando las alteraciones afectan a una parte tan esencial como es la movilidad ocasionan desventajas que pueden llegar a ser leves o muy graves dependiendo del tipo de afectación que la genera.

La Osteogénesis Imperfecta (OI) es una enfermedad que se provoca por la alteración en la producción de colágeno tipo I, el cual es primordial para la matriz ósea y la correcta función de los huesos (soporte del organismo). Esta enfermedad se caracteriza por presentarse de forma congénita y poseer un dominio ya sea dominante o recesivo. Las personas que padecen esta modificación poseen huesos muy frágiles los cuales ante cualquier tipo de maniobra pueden llegar a fracturarse ocasionando defectos en la movilidad y en su forma de vida. Por lo general son los niños los más propensos a lidiar con este mal debido a la etapa en la cual se descubre la enfermedad y en ocasiones no sobreviven mucho tiempo por los diversos daños (OI-Tipo II).

Cuando una estructura tan importante del organismo como son los huesos no funcionan de forma correcta generan vulnerabilidad a los individuos que padecen la enfermedad ya que realizar actos como caminar, correr o alguna actividad de esfuerzo mayor pone en riesgo su vida. De tal manera que son varios los cuidados que deben tener las personas con OI para evitar que se generen deterioros y así puedan llevar una vida totalmente normal y llegar a la longevidad.

Hasta el momento se conoce que la clasificación de la OI en sus diversos tipos proporciona un tratamiento oportuno a la sintomatología presentada por las personas afectadas debido a que la enfermedad no cuenta con cura alguna. Las diversas deformaciones óseas que llegan a manifestarse a lo largo de la vida de las personas afectadas pueden ser corregidas mediante cirugías de tal manera que los huesos posean un grado de alineación y las personas puedan desenvolverse con normalidad.

La falta de conocimiento de la enfermedad puede llegar a crear diagnósticos erróneos o en ocasiones generar juicios de valor ante situaciones como el maltrato infantil ya que en esta los niños pueden presentar fracturas en sus estructuras óseas por la agresión recibida y en la OI estas fracturas son comunes de la enfermedad.

Bibliografía

- Canty, EG, y KE Kadler. «Procollagen trafficking, processing and fibrillogenesis.» *J Cell Sci* , 2005: 118: 1341-1353.
- Esteban, Carlos, y Javier García Planells. *Osteogénesis imperfecta*. 2017.
<http://www.genagen.es/area-pacientes/informacion-genetica-y-enfermedades-hereditarias/enfermedades-geneticas-mas-frecuentes/osteogenesis-imperfecta/>.
- Glorieux FH. «Cyclic administration of pamidronate therapy in children with severe osteogenesis imperfecta.» *N Engl J Med*, 1998: 339: 947-52.
- Glorieux, FH, F Rauch, y H Plotkin. «Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease.» *J Bone Miner Res*, 2000: 15: 1650-8.
- Gorlin Robert, J, M Cohen, y R Hennekam. *Syndromes Of The Head And The Neck*. New York: Oxford University Pres, 2001.
- Huerre, C, y otros. « Human type I procollagen genes are located on different chromosomes. .» *roc Natl Acad Sci USA*, 1982: 79(21): 6627-30.
- Lazala, Dr. Oswaldo, y Dr. Henry Solaque. *Universidad Nacional de Colombia*. 2009.
<http://www.sccot.org.co/pdf/RevistaDigital/23-02-2009/09Terapia.pdf>.
- Marini, JC. *Tratado de Pediatría*. Decimosexta Edición. Graw-Hill-Interamericana, 2000.
- Orpha.net. 2017. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=666.
- Sillence DO. «Genetic heterogeinity in osteogenesis imperfecta.» *J Med Genet*, 1979: 16: 101-6.