

CASO CLÍNICO

TRATAMIENTO DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA, UNA PATOLOGÍA POCO FRECUENTE.

Ana Carolina Hidalgo Valera, Yajaira Briceño, Maryury Vincés, Ayrton Braca Escalona.

Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2025;23(2): 88-93.

RESUMEN

Objetivo: Presentar el caso de una preescolar con osteogénesis imperfecta (OI) y evaluar las opciones terapéuticas.

Caso Clínico: Preescolar femenina de 2 años de edad, procedente de la etnia Piaroa, Amazonas, quien presenta desde las 3 semanas de vida fracturas espontáneas en huesos largos, tratadas con inmovilización y analgésicos; por persistencia del cuadro es referida al Servicio de Endocrinología. La paciente presenta talla y peso muy bajos para la edad, escleras azules y deformidades múltiples en extremidades. Los exámenes de laboratorio muestran un metabolismo fosfocálcico normal. Se establece diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta (OI) y se inicia tratamiento con ácido zoledrónico, suplemento de calcio y vitamina D. La paciente presenta nuevas fracturas a pesar del tratamiento.

Conclusión: Las opciones terapéuticas en la osteogénesis imperfecta actualmente son limitadas, es un tratamiento crónico y se centra en prevenir nuevas fracturas, mejorar densidad mineral ósea y calidad de vida.

Palabras clave: Fracturas; escleras azules; osteogénesis imperfecta; bisfosfonatos.

TREATMENT OF OSTEOTENESIS IMPERFECTA, A RARE PATHOLOGY SUMMARY.

ABSTRACT

Objective: To present the case of a patient with osteogenesis imperfecta (OI) and evaluate therapeutic options.

Clinical Case: A 2-year-old female preschooler from the Piaroa ethnic group in the Amazon region, presented spontaneous long bone fractures since 3 weeks of age. These fractures were treated with immobilization and analgesics. Due to the persistence of the condition, she was referred to the Endocrinology unit. The patient presented very low height and weight for her age, blue sclera, and multiple limb deformities. Laboratory tests showed normal calcium and phosphorus metabolism. A clinical diagnosis of OI was established, and treatment with zoledronic acid, calcium supplements, and vitamin D was started. The patient developed new fractures despite treatment.

Conclusions: Therapeutic options for osteogenesis imperfecta are currently limited. It is a chronic treatment that focuses on preventing new fractures, improving bone mineral density, and quality of life.

Key words: Fractures; blue sclera; osteogenesis imperfecta; bisphosphonates.

Artículo recibido en: mayo 2025. Aceptado para publicación en: junio 2025.
Dirigir correspondencia a: Ana Carolina Hidalgo. Email: carohidalgo86@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) o enfermedad de huesos de cristal, es una displasia esquelética hereditaria caracterizada por fragilidad ósea, deformidades esqueléticas y baja estatura, con una incidencia de 1 por 15.000 a 20.000 recién nacidos vivos. Además de la afectación esquelética, puede cursar según el fenotipo con dentinogénesis imperfecta, hiperlaxitud articular, invaginación basilar, trastornos auditivos, defectos cardiorrespiratorios como valvulopatías y defectos craneales. La causa mejor estudiada es el defecto en los genes relacionados con la síntesis del colágeno tipo 1, específicamente el COL1A1 o COL1A2 que codifican las cadenas $\alpha 1$ y $\alpha 2$, ocasionando defectos en la estructura, cantidad del colágeno, o ambos, con una variedad fenotípica entre los pacientes, incluso con la misma mutación¹.

Actualmente no existe tratamiento curativo, y se basa en la prevención de las fracturas, control de los síntomas y aumento de la masa ósea, mediante medidas no quirúrgicas como fisioterapia, ortesis y férulas para prevenir deformidades, asociado a terapia farmacológica. La terapia quirúrgica está indicada para tratar las fracturas en huesos largos de extremidades y columna, el arqueamiento óseo, la escoliosis, generando estabilización y cierta fuerza².

Los fármacos usados desde hace décadas son los bifosfonatos, principalmente los intravenosos (IV), demostrando ser efectivos en mejorar la densidad mineral ósea (DMO), sin embargo, no existe un consenso con respecto al momento de inicio, dosis, vía de administración, monitorización, e interrupción, limitado por los escasos estudios controlados con placebo en esta área. En los últimos años se está investigando el uso de fármacos empleados con frecuencia en osteoporosis en adultos, los cuales no están aprobados aún para niños³.

En vista de la poca frecuencia de esta patología, se trae el caso de preescolar de 2 años con OI para establecer las opciones terapéuticas.

CASO CLÍNICO

Preescolar femenina de 2 años de edad, procedente de Amazonas, de la etnia Piaroa; la madre refiere que presenta fracturas espontáneas desde las 3 semanas de vida posnatal. La primera fractura fue documentada en extremidad superior izquierda, a las 4 semanas en ambos fémures, a los 6 meses en extremidad superior derecha, a los 7 meses en fémur izquierdo, al año en extremidad superior izquierda y rótula ipsilateral y la última en diciembre del 2024 en extremidad superior izquierda. Es referida a este centro de salud al Servicio de Genética Médica quienes envían al Servicio de Endocrinología.

Antecedentes Perinatales: Madre de 26 años, primera gesta, embarazo controlado sin complicaciones, parto extrahospitalario eutócico simple a término. Pesó al nacer 2500 gr, no refiere la talla. Sostén cefálico a los 2 meses y sedestación a los 6 meses, actualmente no gatea, ni camina.

Ambos padres son de etnia indígena, niegan consanguinidad, patologías crónicas y antecedentes de OI en la familia o enfermedades óseas. Potencial Genético: 146,75cm \pm 9 cm (Talla madre: 146 cm, Talla padre: 160 cm).

Examen físico: FC: 128 Lpm, SatO₂: 98%, FR: 30 Rpm, Peso: 7,6 kg, (<pc 3), Talla: 72,5 cm (<pc 3), índice de masa corporal: 14,5 kg/m² (pc 3). Perímetro cefálico: 45 cm, Perímetro Braquial: 13 cm (pc 3). Adecuada coloración de piel y mucosas, sin alteraciones craneales. Ojos, escleras grises azuladas. Cuello sin tiromegalia. Tórax: sin deformidades, cardiopulmonar sin alteraciones. Genitales femeninos Tanner 1, extremidades asimétricas, con múltiples deformidades óseas. Neurológico normal.

Se evidencia en radiografía de pelvis y fémur (figura 1 y 2), deformidad de ambos huesos largos, más acentuado en el fémur derecho, fractura en fémur izquierdo con callosidad. En la tabla 1 se muestran los exámenes de laboratorio, con metabolismo fosfocálcico y parathormona normales.

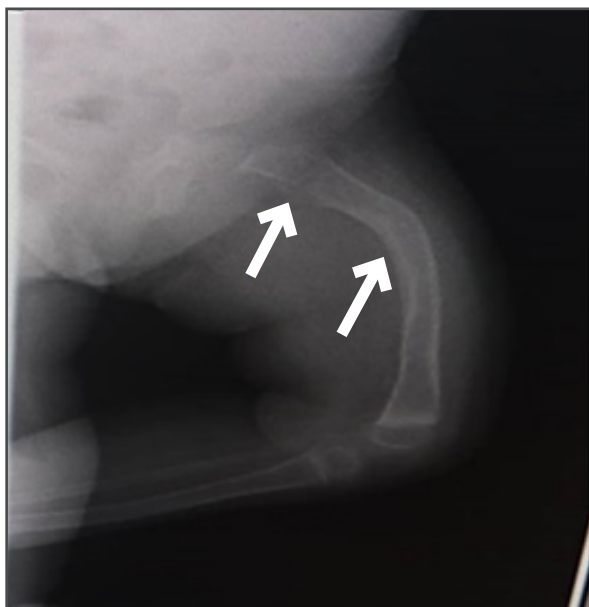


Fig. 1. Radiografía de fémur.

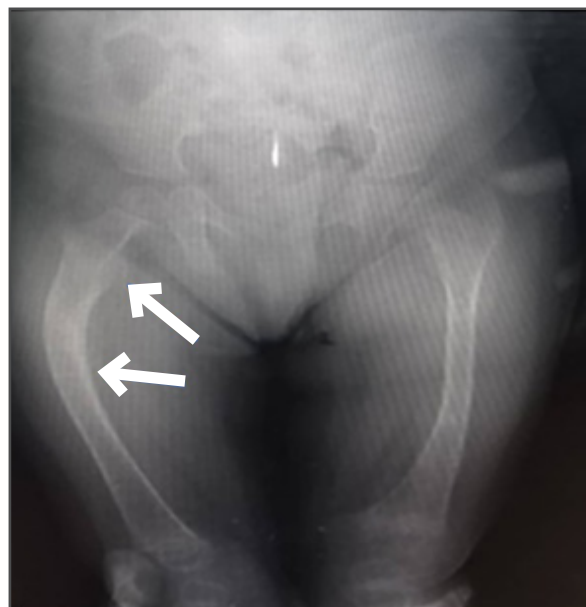


Fig. 2. Radiografía de pelvis.

Tabla I. Exámenes de laboratorio.

Examen realizado	Resultado
Hemoglobina gr/dl	11,3
Hematocrito %	35
Leucocitos xmm ³	9800
Segmentados %	18
Linfocitos %	79
Plaquetas x10	376
Glicemia mg/dl	83
Creatinina mg/dl	0.68
Urea mg/dl	13,6
PTH pg/ml (10-55)	42,19
Calcio mg/dl	9,9
TSH Uu/ml (0,40-4,00)	1,66
T4L ng/dl (0,89-1,76)	1,2
Relaciones en orina parcial:	Calcio/creatinina: 0,02 Ácido úrico-creatinina: 1,7 Fosforo/creatinina: 0,10

Por la clínica presentada de fracturas espontáneas desde temprana edad, escleras azules, deformidades óseas en arco, metabolismo fosfocálcico normal, se planteó diagnóstico de OI y se inició tratamiento con aporte de calcio, vitamina D y bifosfonatos IV, ácido zoledrónico a 0,05 mg/kg/dosis cada 6 meses, sin embargo, luego de 2 dosis

recibidas, la paciente presentó 3 nuevas fracturas, la última reportada en diciembre del 2024, por lo que, en conjunto con oncología pediátrica, la administración del ácido zoledrónico se indicó cada 3 meses. Lleva manejo interdisciplinario con genética, pediatría, fisioterapia, oncología y endocrinología. Está pendiente realizar pruebas

genéticas y DMO, que por limitaciones económicas no se han podido realizar.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de OI es fundamentalmente clínico, y se establece principalmente por la historia clínica y antecedentes familiares. Los datos clínicos que apoyan el diagnóstico son la presencia de fragilidad ósea, escleras azules, baja estatura, hiperlaxitud de ligamentos, baja masa ósea, sin embargo, la presentación de los síntomas está relacionada con el tipo de OI y el defecto del colágeno que presenta^{4,5}. Los huesos largos se afectan con frecuencia secundario a fracturas o debilidad ósea, con un patrón de incurvación típico del fémur en dirección anterolateral y a nivel anterior en tibia, llamada también tibia en sable⁶. En el caso presentado el diagnóstico se estableció por la clínica posterior al descarte de otras entidades clínicas como raquitismo, osteomalacia, además, cursaba con las alteraciones radiológicas características.

La clasificación ampliamente usada es la de Sillence (1979), y clasifica la OI en función de las manifestaciones clínicas, gravedad y tipo de herencia. Originalmente incluía 4 tipos, y posteriormente fue ampliada en relación con otras características, e incluyó otros defectos de genes distintos al procolágeno I^{4,6}. La OI tipo I, es la forma más leve, no deformante, sin escleras azules, transmitida de forma autosómica dominante (AD); la tipo II, es severa, deformante y mortal en el periodo perinatal, se transmite de forma autosómica recesiva (AR); la tipo III es AD, y es una forma grave de OI, cursa con esclerótica azul en la infancia, fragilidad ósea de moderada a grave, coxa vara, fracturas múltiples y deformidades marcadas en huesos largos, escoliosis de inicio temprano, facies triangular, prominencia frontal, invaginación basilar y estatura extremadamente baja⁵; la OI tipo IV es heterogénea, provoca deformidades óseas de leves a moderadas, baja estatura y esclerótica normal y se transmite de forma AD. Otros tipos descritos son del V-VII con presentación variable, incluye formas severa y afecta a otros

genes como el gen que codifica la proteína transmembrana inducida por interferón-5 (IFITM5) y la mutación del gen que codifica la proteína Pigment Epithelium-Derived Factor (SERPINF1)^{4,6}. En nuestra paciente, aunque no tenemos pruebas genéticas, por la forma grave presentada desde temprana edad, no mortal, baja estatura y escleras azules, se considera que se ajusta más a la OI de tipo III.

El tratamiento farmacológico en la OI se basa en los bisfosfonatos, a pesar de no estar aprobado su uso para la población pediátrica⁶. Actúan uniéndose a las superficies óseas con resorción activa, impidiendo la adherencia de los osteoclastos a las superficies de resorción. También reducen su actividad al disminuir el desarrollo y reclutamiento de las células progenitoras óseas y promover apoptosis de osteoclastos⁷.

Los expertos recomiendan iniciar esta terapia ante fracturas de huesos largos frecuentes, deformidad vertebral indicativo de fractura por aplastamiento, dolor óseo intratable y en niños con fracturas desde la lactancia, menores de 6 meses de vida o en vida intrauterina³. Nuestra paciente cumplía criterios para iniciar tratamiento dado por fracturas recurrentes desde el nacimiento.

El pamidronato y el ácido zoledrónico son los fármacos mayormente empleados por vía endovenosa. También pueden ser usados por vía oral el alendronato y risedronato. Las dosis dependen de la edad y peso; para el pamidronato se sugiere en <2 años: 0,37-0,75 mg/kg durante 2-3 días cada 2 meses, niños de 2-3 años: 0,56-1,125 mg/kg durante 2-3 días cada 3 meses, y en >3 años: 0,75-1,5 mg/kg durante 2-3 días cada 4 meses. Para el ácido zoledrónico: en < 2 años: 0,025 mg/kg cada 3 meses, y para > 2 años: 0,05 mg/kg cada 6 meses. Por vía oral, alendronato: en < 40 kg: 5 mg/día o 35 mg/semana; risedronato: dosis de 2,5-5 mg/día o 15-35 mg/semana⁶. La paciente presentada es > 2 años e inició con ácido zoledrónico a dosis de 0,05 mg/kg cada 6 meses, sin embargo, es manejada con una

mayor frecuencia, debido a recurrencia de las fracturas.

Existen diversas formas de iniciar el tratamiento, algunos médicos recomiendan en < 2 años pamidronato como fármaco inicial, y luego cambiar a ácido zoledrónico, conociendo que la administración de éste último es en 1 hora y en un solo día, mientras que el pamidronato amerita recibirlo por 3 días seguidos⁸. Los fármacos orales no han demostrado ser superiores a los IV, y los ensayos clínicos en donde se obtuvo buena respuesta, los pacientes tenían formas más leves de la enfermedad^{3,8}.

Previo al comienzo del tratamiento, los niveles de calcio, vitamina D y función renal deben estar normales, estos medicamentos ameritan ajuste renal, posteriormente iniciar con una dosis menor en la primera aplicación para prevenir los efectos adversos relacionados como el cuadro pseudogripal⁶. En consonancia, con lo que sugiere la literatura, en nuestra paciente fue evaluado el metabolismo fosfocálcico, encontrándose normal, actualmente recibe aporte de calcio y vitamina D, para evitar efectos deletéreos como hipocalcemia.

La OI es una patología crónica de inicio temprano en las formas más graves, y lleva a un uso prolongado de los bifosfonatos generando efectos adversos, por tal motivo es necesario establecer el tiempo de administración, y la mayoría de los tratantes sugieren mantener el tratamiento hasta alcanzar la talla final, a menos que existan efectos graves³. Se han observado fracturas metafisarias posterior a la interrupción en niños con OI en crecimiento⁸. Para evitar la sobredosificación y un hueso adinámico se pueden iniciar los bifosfonatos con dosis más altas, manteniéndolas por 2 años o hasta la estabilidad clínica, posteriormente reducir a la mitad y mantener hasta lograr la talla final, e interrumpir el fármaco. Evaluar posteriormente la necesidad de reintroducción de tratamiento. Este régimen permite preservar la DMO ganada⁸. La paciente en discusión continúa con fracturas a pesar de cumplir tratamiento ininterrumpido por más de un año, y no ha sido posible evaluar la DMO.

La respuesta al tratamiento se evalúa con parámetros clínicos, radiológicos y marcadores de recambio óseo. A nivel clínico con la presencia de nuevas fracturas y dolor; radiológico con el incremento de la DMO por densitometría. Los marcadores de remodelado óseo como el telopéptido C y N-terminales del colágeno tipo I (CTX, NTX), representan marcadores de resorción ósea, en cambio los Propéptidos N y C terminales de colágeno tipo I (PINP), así como la fosfatasa alcalina específica del hueso son de formación ósea. Aunque en adultos con osteoporosis brindan información importante en la efectividad de la respuesta terapéutica, en la población pediátrica se desconoce por su interpretación variable⁶. En nuestra paciente la efectividad del tratamiento es baja porque continúa presentando fracturas de fragilidad a pesar de tratamiento continuo, y el uso de nuevas terapias podría ser necesaria para disminuir la incidencia de fracturas.

Se ha usado el denosumab, un anticuerpo monoclonal humano que se une al ligando del activador del receptor del factor nuclear Kappa Beta (RANKL), y este fármaco evita el acoplamiento del RANK a su receptor y de esta manera no se activa el osteoclasto, por este motivo tiene actividad antirresortiva⁹. En niños con OI severa tipo VI e ineficacia con bifosfonato, una dosis de 1 mg/kg subcutáneo cada 3 meses, mostró mejoría de la DMO en columna lumbar³. En pacientes pediátricos el fenómeno de rebote por la interrupción del denosumab esta amplificado y asociado a hipercalcemia grave, limitando su uso⁸.

La terapia osteoformadora usada en osteoporosis de adultos, como el Teriparatide no está aprobada en niños por riesgo de osteosarcoma evidenciado en roedores³. Actualmente se encuentran estudios en fase 2 y 3 los anticuerpos antiesclerostina como el setrusumab en niños; este medicamento bloquea la esclerostina, una glicoproteína secretada por los osteocitos que actúa como regulador negativo de la diferenciación osteoblástica, la formación ósea y la mineralización, por lo que favorece la actividad osteoformadora y es un fármaco prometedor porque ha demostrado en

modelos de murinos una mejoría en la rigidez y resistencia ósea sin aumentar la fragilidad del hueso^{1,3,9}.

También en modelos murinos de OI, la excesiva actividad del factor transformante β se asoció a una baja masa ósea e incremento de su fragilidad, y actualmente se investiga la utilidad de los anticuerpos anti-factor transformante β y se reporta un solo estudio en humanos adultos donde se evidencian efectos beneficiosos sobre la DMO pero en OI tipo IV⁹. Otras terapias son el uso de células madre mesenquimales fundamentado en que las células sanas donantes se diferencian en osteoblastos que producirán colágeno normal. Finalmente, la terapia con hormona de crecimiento es controversial, puede tener resultados beneficiosos en algunos pacientes de mayor severidad donde mejora el crecimiento lineal en algunos de ellos^{3,10}.

CONCLUSIÓN

La terapia con bifosfonatos es la piedra angular para el manejo farmacológico de los pacientes con OI y debe ser iniciado de acuerdo con las características del paciente y mantenido hasta lograr la altura final. En el caso presentado, por ser una preescolar con posibilidad de terapia por largo tiempo es importante evaluar los efectos deletéreos de su uso crónico, evitando la sobredosificación ante el riesgo de fractura por hueso adinámico.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jovanovic M, Guterman-Ram G, Marini JC. Osteogenesis imperfecta: mechanisms and signaling pathways connecting classical and rare OI types. *Endocr Rev* 2022;43:61-90. DOI: 10.1210/endrev/bnab017.
- Botor M, Fus-Kujawa A, Uroczynska M, Stepien KL, Galicka A, Gawron K, Sieron AL. Osteogenesis imperfecta: current and prospective therapies. *Biomolecules* 2021;11:1493. DOI: 10.3390/biom11101493.
- Arundel P, Bishop N. Medical management for fracture prevention in children with osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2024;115:812-827. DOI: 10.1007/s00223-024-01202-7.
- Ibáñez A, Hodgson F. Osteogénesis imperfecta. *Rev Médica Clín Las Condes* 2021;32:311-318. DOI: 10.1016/j.rmcl.2020.09.004.
- Subramanian S, Anastasopoulou C, Viswanathan VK. Osteogénesis Imperfecta. [Actualizado el 6 de febrero de 2023]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero de 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536957/>
- Bou Torrent R. Osteogénesis imperfecta. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2020;2:349-359.
- UpToDate [Internet]. Uptodate.com. Osteogénesis imperfecta. [Citado el 27 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-bisphosphonates/contributors>
- Ward LM. A practical guide to the diagnosis and management of osteoporosis in childhood and adolescence. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1266986. DOI: 10.3389/fendo.2023.1266986.
- Dinulescu A, Păsărică A-S, Carp M, Dușcă A, Dijmărescu I, Pavelescu ML, Păcurar D, Ulici A. New perspectives of therapies in osteogenesis imperfecta-a literature review. *J Clin Med* 2024;13:1065. DOI: 10.3390/jcm13041065.
- Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. *Eur J Endocrinol*. 2020;183:R95-R106. DOI: 10.1530/EJE-20-0299.