



Universidad de Valladolid



**Facultad
de Fisioterapia
de Soria**

FACULTAD DE FISIOTERAPIA DE SORIA

GRADO EN FISIOTERAPIA

TRABAJO FIN DE GRADO

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA Y FISIOTERAPIA PEDIÁTRICA

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA NARRATIVA

Presentado por Paula Tomás Herrera

Tutor: M^a Jesús del Río Mayor

Soria, a 12 de junio de 2019

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. RESUMEN | |
| 2. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 2.1. OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA | 1 |
| 2.1.1. Concepto e historia | 1 |
| 2.1.2. Epidemiología | 2 |
| 2.1.3. Histología | 2 |
| 2.1.4. Etiopatogenia | 3 |
| 2.1.5. Manifestaciones clínicas | 5 |
| 2.1.6. Diagnóstico y evolución | 9 |
| 2.1.6.1. Diagnóstico prenatal | 9 |
| 2.1.6.2. Diagnóstico postnatal | 9 |
| 2.1.6.3. Diagnóstico diferencial | 11 |
| 2.1.6.4. Pruebas complementarias | 12 |
| 2.1.7. Pronóstico | 12 |
| 2.1.8. Tratamiento | 13 |
| 2.1.8.1. Tratamiento farmacológico | 13 |
| 2.1.8.2. Cirugía ortopédica | 14 |
| 2.1.8.3. Tratamiento fisioterapéutico | 14 |
| 2.2. JUSTIFICACIÓN | 16 |
| 3. OBJETIVOS | 16 |
| 4. DESARROLLO DEL TRABAJO | 17 |
| 4.1. MATERIAL Y MÉTODOS | 17 |
| 4.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 19 |
| 5. CONCLUSIONES | 29 |
| 6. BIBLIOGRAFÍA | 30 |

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

| | |
|-------------|---|
| BAMF | Test de evaluación de la función motora. |
| GMFM | Escala de evaluación de la función motriz gruesa. |
| OI | Osteogénesis Imperfecta. |
| ROM | Rango de movimiento articular. |

1. RESUMEN

La Osteogénesis Imperfecta, denominada comúnmente Enfermedad de los Huesos de Cristal, es una enfermedad hereditaria con gran variedad fenotípica, que afecta a 1 de cada 15000-20000 recién nacidos vivos. Presenta alteraciones en la síntesis cualitativa o cuantitativa de colágeno, molécula presente en muchas de las estructuras del organismo.

El tratamiento en la actualidad puede ser: farmacológico, quirúrgico y fisioterápico, y en algunos estudios se contempla como tratamiento futuro: la terapia génica, el trasplante de médula y la inhibición de la expresión del gen mutado.

Su tratamiento es realizado por un equipo multidisciplinar del que forma parte fisioterapia.

Mediante una revisión bibliográfica, en la realización de este trabajo de fin de grado, se pretende identificar y analizar las técnicas fisioterápicas utilizadas en el tratamiento de la Osteogénesis Imperfecta.

Para ello se han utilizado diferentes fuentes de información: MedLine, ScienceDirect, SciELO, Dialnet y Google Académico, utilizando una serie de palabras clave: "osteogénesis imperfecta", "fisioterapia", "tratamiento", "rehabilitación", "pediatría", "terapia física", "hidroterapia", "ejercicio con vibraciones", "educación postural". Se limitó la búsqueda con unos criterios de inclusión y exclusión, empleando finalmente 31 publicaciones.

Tras el análisis de las mismas se ha podido concluir que: la realización de ejercicio es un elemento clave en el tratamiento fisioterápico. Se ha demostrado que los programas de ejercicio físico y fortalecimiento muscular son eficaces, pues consiguen un efecto positivo en la calidad de vida al disminuir el riesgo de fracturas, aumentar la masa muscular y optimizar la independencia y movilidad. La educación postural es otro pilar fundamental para el día a día de estos pacientes y la hidroterapia se menciona como uno de los tratamientos que más beneficios aporta. La fisioterapia pediátrica con vibraciones de cuerpo entero es una de las terapias más novedosas utilizadas, ya que provoca una activación refleja de la musculatura.

El tratamiento debe ser individualizado y se debe llevar a cabo un seguimiento del mismo, en especial durante la etapa de crecimiento y desarrollo del paciente.

No existe un único protocolo de intervención fisioterapéutica en el tratamiento de la Osteogénesis Imperfecta.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

2.1.1. Concepto e historia.

La Osteogénesis Imperfecta (OI) se define como: *“enfermedad hereditaria causada por un defecto genético, tanto en la síntesis cualitativa y cuantitativa del colágeno tipo I, que se caracteriza por la fragilidad de los huesos, que pueden fracturarse con el mínimo trauma ante fuerzas externas e internas o incluso sin causa aparente”*¹.

Esta enfermedad es conocida por, al menos, 40 nombres o epónimos diferentes: el más popular en España es Enfermedad de los Huesos de Cristal, aunque también la podemos conocer como Enfermedad de Lobstein, Enfermedad de Vrolik, Enfermedad de Van der Hoeve, Huesos frágiles, Huesos quebradizos, Osteomalacia Congénita y Osteoporosis Fetal².

El término “Osteogénesis Imperfecta” aparece por primera vez en la literatura médica en el año 1849, cuando W. Vrolik describe el caso de un recién nacido con múltiples fracturas y huesos wormianos³. Eddowes en 1900, la denominó como síndrome de las escleróticas azules, mientras que Looser en 1906 clasificó la enfermedad en congénita y tardía. Van der Hoeve en 1918 describió la enfermedad como síndrome heredado.

En el año 1970 Sillence y su equipo desarrollaron el sistema de “tipos” que está actualmente en uso, y en 1978 Sillence y Rimoin describieron más tipos. En 2004 Glorieux publicó una extensión de la clasificación de Sillence, añadiendo tres tipos más basados en hallazgos clínicos, radiológicos, morfométricos y moleculares³.

La tendencia actual es tratar de clasificar la OI según la ubicación de las alteraciones genéticas que determinan con mayor precisión la evolución y el pronóstico de cada paciente.

La clasificación más aceptada ha sido la de Sillence y Rimoin (1978) que está basada en el modo de transmisión autosómica dominante o recesiva y permite predecir su comportamiento clínico. Recientemente se han descubierto otras variantes de la enfermedad, esta última clasificación es conocida como la de Sillence, Glorieux y Ward³.

2.1.2. Epidemiología.

Indicar con exactitud la prevalencia de la OI es complicado debido a los diferentes métodos de diagnóstico y a que a veces se confunde con otras enfermedades como la osteoporosis idiopática juvenil, el Síndrome de Bruck o casos de maltrato infantil^{2,4,5}.

Varios autores estiman que la OI presenta una prevalencia de 1 caso por cada 10000-20000 recién nacidos vivos^{3,5,6,7,8,13,25,29,30,31}, y otros hablan de una prevalencia de 1 caso por cada 15000-20000 recién nacidos vivos^{1,2,13-20}.

Bonilla et al.³ comentan en su publicación que el Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades músculo esqueléticas y de la Piel (NIAMS), manifiesta que de 20000 a 50000 personas en Estados Unidos padecen la enfermedad.

El número de afectados en España es desconocido, ya que muchos de ellos desconocen padecer la enfermedad al tener una sintomatología muy leve¹⁴. Por este motivo, la cifra de 2700 que se baraja en algunas publicaciones no es fiable. Ninguna de las dos Asociaciones Españolas de OI (AHUCE y AMOI) poseen un registro exacto del total de afectados. Por otro lado, indican que afecta por igual a ambos sexos, razas y grupos étnicos¹⁴.

2.1.3. Histología.

El colágeno tipo I es un componente estructural de la matriz extracelular del tejido conectivo, cuya función es proporcionar soporte y resistencia a la tracción a los tejidos¹⁴.

Esta proteína, la más abundante en el hueso y en la piel, es sintetizada en el retículo endoplasmático en forma de molécula precursora tras el ensamblaje de dos cadenas peptídicas de pro-colágeno α_1 (codificadas por el gen COL1A1) y una cadena de pro-colágeno α_2 (codificada por el gen COL1A2), en una triple hélice. Una vez formada la triple hélice, las moléculas de procolágeno I son exportadas por exocitosis al espacio extracelular vía aparato de Golgi y transformadas en moléculas de colágeno tipo 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. Esta unión forma las fibras de colágeno, componentes muy importantes del hueso^{14,21}.

La figura 1 muestra el proceso de biosíntesis del colágeno tipo I.

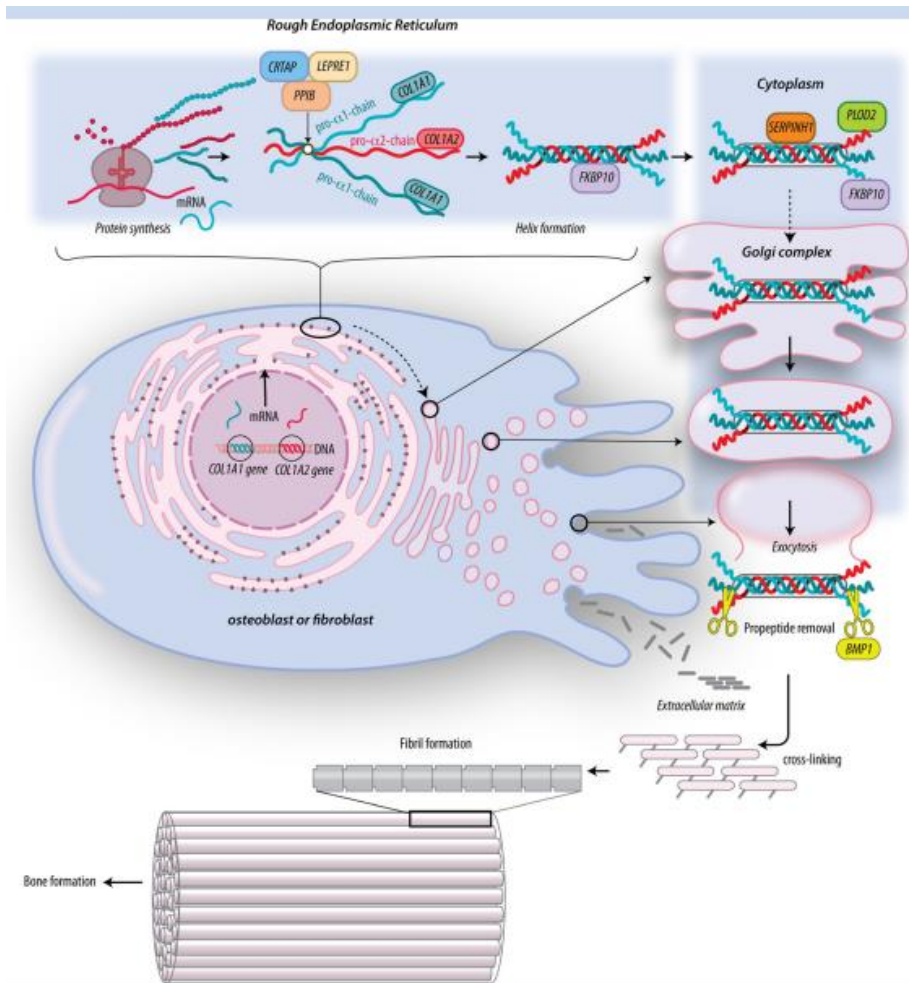


Figura 1. Biosíntesis del colágeno tipo I¹².

2.1.4. Etiopatogenia.

La OI es una enfermedad hereditaria autosómica dominante o recesiva, dependiendo del tipo, por lo que es una patología con heterogeneidad genética.

Defectos cuantitativos o cualitativos en el colágeno tipo I inducidos por mutaciones genéticas conducen a esta enfermedad. Este defecto genético del colágeno puede transmitirse a lo largo de generaciones en una misma familia siguiendo un patrón autosómico dominante, puede ser objeto de herencia autosómica recesiva o puede aparecer como mutación espontánea⁷.

Campbell et al.⁶, refiriéndose a la clasificación de OI tardía y congénita que describió Looser en 1906³, indican que la OI congénita es la forma más grave y con peor pronóstico, caracterizada por numerosas fracturas en el nacimiento, enanismo, deformidades en los huesos largos, escleróticas azules en el 80% de los casos, y dentinogénesis imperfecta también en el 80%. Por otro lado, la OI tardía la describen como

la forma más leve, donde las fracturas ocurren después del nacimiento. Aparece dentinogénesis imperfecta, corta estatura, y deformidad sólo en las extremidades inferiores. Muchos de los pacientes con OI tardía pueden andar aunque suelen necesitar soporte externo.

Por otro lado, Campbell et al.⁶ indican que las formas autosómicas recesivas de la OI forman menos del 10% de los casos. La mayoría de casos de los primeros cuatro tipos según la clasificación de Sillence son considerados de herencia autosómica dominante. Estos cuatro tipos son causados por un defecto en la síntesis de colágeno tipo I, una mutación en los genes COL1A1 y COL1A2 localizados en los cromosomas 7 y 17 respectivamente. El resto de casos, desde el tipo V hasta el VIII, no tienen defecto en la síntesis de colágeno tipo I pero aparece una fragilidad ósea importante y clínicamente presentan similitudes a los tipos I-IV.

En la siguiente tabla se muestra la clasificación según Sillence⁶ con los cuatro tipos de OI inicialmente descritos y cuatro más añadidos posteriormente. Al tipo I lo denomina leve, al tipo II letal perinatal, al tipo III muy deformante, y al tipo IV moderadamente deformante⁴.

Tabla 1. Clasificación de la OI según Sillence¹³.

| Classification | Inheritance | Genetic/Histologic Information | Clinical Features | |
|---|--|--|--|---|
| | | | Fractures | Radiographic Features |
| Osteogenesis imperfecta type I (A, B) | Autosomal dominant | Lower than normal type I collagen, but structure of collagen is normal because of frameshift in <i>COL1A1</i> | Mild to severe bone fragility | Multiple fractures of long bones, compression fractures of vertebrae |
| Osteogenesis imperfecta type II (A, B, C) | New autosomal dominant mutation | Mutation in <i>COL1A1</i> and <i>COL1A2</i> , which encode for type I collagen | Extreme bone fragility | Absent or limited calvarial mineralization, flat vertebral bodies, crumpled long bones, beaded ribs |
| Osteogenesis imperfecta type III | Autosomal dominant (usual) Autosomal recessive (rare) | Mutation in <i>COL1A1</i> and <i>COL1A2</i> , which encode for type I collagen, reduced amounts of bone matrix | Variable bone fragility (often severe) | Progressive skeletal deformity (bowing), abnormal growth plates give long bones popcorn-like appearance |
| Osteogenesis imperfecta type IV | Autosomal dominant | Mutation in <i>COL1A1</i> and <i>COL1A2</i> , which encode for type I collagen, reduced amounts of bone matrix | Bone fragility | Variable deformity |
| Osteogenesis imperfecta type V | Autosomal dominant | No type I collagen defect, lamellae of bone have meshlike appearance, decreased cortical and cancellous bone | Moderate to severe bone fragility | Hypertrophic callus formation, calcification of the interosseous membrane between radius and ulna |
| Osteogenesis imperfecta type VI | Presumed autosomal recessive | No type I collagen defect, fishlike scales, appearance on the bone lamellae | Bone fragility, moderate severity | Variable deformity, vertebral compression fractures |
| Osteogenesis imperfecta type VII | Autosomal recessive | Mutation in gene for cartilage-associated protein (CRTAP) on chromosome 3p22-24.1 | Bone fragility | Variable deformity, short humeri and femora, coxa vara common |
| Osteogenesis imperfecta type VIII | Autosomal recessive | Absence or severe deficiency of prolyl3-hydroxylase activity due to <i>LEPRE1</i> gene | Variable bone fragility (often severe) | Progressive skeletal deformity (bowing), may have popcorn calcifications on long bones |

Aileen et al. mencionados en Gutiérrez-Díez et al.¹¹ describen el tipo IX u OI de gravedad moderada.

Debido a que hay formas de la enfermedad en las que no hay defecto en los genes COL1A1 y COL1A2, la tabla 2 muestra los genes conocidos actualmente implicados en la OI.

Tabla 2. Genes implicados en la OI¹².

| OI syndrome names | Type | Gene | MIM | Locus | Protein product | Inheritance |
|---|----------------|-------------|---------|----------|--|-------------|
| (A) | | | | | | |
| Non-deforming OI with blue sclerae | 1 | 1. COL1A1 | #166200 | 17q21.33 | Collagen alpha-1(I) chain | AD |
| | | 2. COL1A2 | #166200 | 7q22.3 | Collagen alpha-2(I) chain | AD |
| Common variable OI with normal sclerae | 4 | 1. COL1A1 | #166220 | 17q21.33 | Collagen alpha-1(I) chain | AD |
| | | 2. COL1A2 | #166220 | 7q22.3 | Collagen alpha-2(I) chain | AD |
| | | 3. WNT1* | #615220 | 12q13.12 | Wingless-type MMTV integration site family, member 1 | AD |
| | | 1. CRTAP | #610682 | 3p22.3 | Cartilage-associated protein (CRTAP) | AR |
| | | 2. PPIB | #259440 | 15q22.31 | Cyclophilin B (CyPB) | AR |
| | | 3. SP7 | #613849 | 12q13.13 | Osterix | AR |
| | | 1. PLS3 | | Xq23 | Plastin 3 | XL |
| OI with calcification in interosseous membranes | 5 | 1. IFITM5 | #610967 | 11p15.5 | Interferon-induced transmembrane protein 5 | AD |
| (B) | | | | | | |
| Progressively deforming | 3 | 1. COL1A1 | #259420 | 17q21.33 | Collagen alpha-1(I) chain | AD |
| | | 2. COL1A2 | #259420 | 7q22.3 | Collagen alpha-2(I) chain | AD |
| | | 1. BMP1 | #614856 | 8p21.3 | Bonemorphogenetic protein 1 | AR |
| | | 2. CRTAP | #610682 | 3p22.3 | Cartilage-associated protein (CRTAP) | AR |
| | | 3. FKBP10 | #610968 | 17q21.2 | Peptidyl-prolyl cis-transisomerase FKBP10 | AR |
| | | 4. LEPRE1 | #610915 | 1p34.2 | Prolyl 3-hydroxylase 1 (P3H1) | AR |
| | | 5. PLOD2 | #609220 | 3q24 | Procollagen-lysine, 2-oxoglutarate | AR |
| | | 6. PPIB | #259440 | 15q22.31 | 5-dioxygenase 2 | AR |
| | | 7. SERPINF1 | #613982 | 17p13.3 | Cyclophilin B (CyPB) | AR |
| | | 8. SERPINH1 | #613848 | 11q13.5 | Pigment-epithelium-derived factor (PEDF) | AR |
| | | 9. TMFM2RR | #615066 | 9q31.1 | Heat shock protein 47 (HSP47) | AR |
| | | 10. WNT1 | #615220 | 12q13.12 | Trimeric intracellular cation channel B (TRIC-B) | AR |
| | | 11. CREB3L1 | | 11q11 | Wingless-type MMTV integration site family, member 1 | AR |
| | | | | | Old Astrocyte | AR |
| | | | | | Specifically induced substance (OASIS) | AR |
| Perinatally lethal OI | 2 ^b | 1. COL1A1 | #166220 | 17q21.33 | Collagen alpha-1(I) chain | AD |
| | | 2. COL1A2 | #166220 | 7q22.3 | Collagen alpha-2(I) chain | AD |
| | | 1. CRTAP | #610682 | 3p22.3 | Cartilage-associated protein (CRTAP) | AR |
| | | 2. LEPRE1 | #610915 | 1p34.2 | Prolyl 3-hydroxylase 1 (P3H1) | AR |
| | | 3. PPIB | #259440 | 15q22.31 | Cyclophilin B (CyPB) | AR |

^aSo far, 12 families with AR OI due to WNT1 mutations have been described. Developmental delay was reported in affected individuals from three families. It is uncertain whether this is part of the clinical phenotype resulting from WNT1 mutations [Fahiminiya et al., 2013; Keupp et al., 2013; Pjott et al., 2013]. A dominant WNT1 mutation appeared to cause early onset osteoporosis [Keupp et al., 2013; Laine et al., 2013].

^bIn clinical practice subdivisions OI type II-A and OI type II-B are still in use. OI type II-A appears to be exclusively caused by heterozygous mutations in the COL1A1/2 genes [van Dijk et al., 2010].

^cIt has been reported that mutations in PLOD2 may also result in progressively deforming OI [Pulj-Hervás et al., 2012].

2.1.5. Manifestaciones clínicas.

La sintomatología de un afectado por OI se agrupa, básicamente, en tres aspectos: dolor, deformidades y movilidad reducida². Estos tres factores están directamente relacionados de manera que, cuando uno de ellos mejora, necesariamente mejoran los demás.

Frómata et al.¹ indican que la OI puede variar de leve a grave y los síntomas son diferentes en cada persona. En su publicación dividen el cuadro clínico en signos mayores y menores, como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Signos mayores y menores de la OI. Fuente: Elaboración propia adaptada de Frómata et al.¹.

| CRITERIOS MAYORES | CRITERIOS MENORES |
|---|--|
| Escleras azules | Sordera |
| Dentinogénesis imperfecta | Laxitud ligamentaria |
| Osteoporosis (signo cardinal) | Escoliosis |
| Angulaciones y fracturas múltiples de los huesos largos | Entre otras (equimosis, sudoración excesiva y estreñimiento) |

En cuanto a los critérios mayores de la enfermedad, las escleróticas azules es uno de los síntomas que caracteriza a los pacientes con OI^{3,11,14}, aunque solo se ve en el 50% de los casos^{3,13,14}. La palidez azulada de la esclerótica puede ocurrir en niños afectados de hasta 18 meses de edad y se puede desvanecer considerablemente a medida que el niño crece¹⁴. La figura 2 muestra la esclerótica azulada de un paciente.

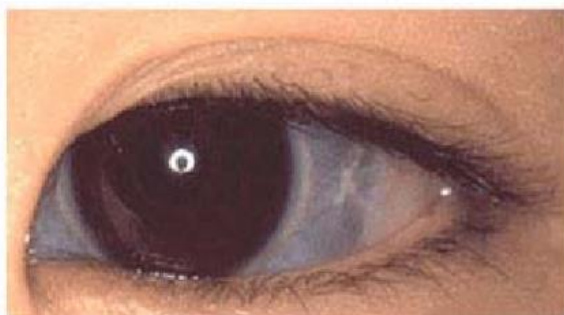


Figura 2. Esclerótica azul. Fuente: Frómata et al.¹.

Otra manifestación clínica de la OI es la dentinogénesis imperfecta, que se caracteriza por la presencia de dientes transparentes, descoloridos y frágiles que se fracturan con facilidad. Se evidencia en aproximadamente el 50% de las personas con OI, sobre todo en las formas graves¹⁴. Las pruebas radiológicas demuestran que los dientes tienen raíces cortas con uniones corono-radiculares estrechas¹². La figura 3 muestra un caso de dentinogénesis imperfecta.



Figura 3. Dentinogénesis imperfecta. Fuente: Frómeta et al.¹.

Las fracturas constituyen la característica principal. Suelen ser fracturas cerradas ya que la mayoría son causadas por traumas de baja energía³. Está demostrado por pruebas diagnósticas que estos pacientes tienen una reducción significativa de la densidad mineral ósea en al menos un área del cuerpo, lo que conduce a un mayor riesgo de fracturas, en especial de los huesos largos¹². Las mutaciones que inducen una disminución en la cantidad del colágeno sintetizado dan lugar a formas de enfermedad más leves que las que afectan a la estructura proteica¹⁵.

Las anomalías en los huesos incluyen: forma anormal de las costillas, pectus excavatum, deformidad de los huesos largos, compresiones vertebrales, curvaturas espinales, escoliosis, cifosis y una forma anormal del cráneo¹⁴.

En cuanto a los criterios menores, la pérdida de audición puede comenzar al principio de la edad adulta. Es raro que ocurra tempranamente^{3,14}, y no ocurre en todos los tipos de OI.

Las deformidades de la columna, incluyendo escoliosis y cifosis, ocurren en un 50% de los pacientes como resultado de la osteoporosis y las fracturas por compresión vertebral. Suelen ocurrir en los tipos III y IV de la enfermedad. La cifoescoliosis suele estar presente en un 20-40% de los pacientes¹²⁻¹⁴,

Respecto al sistema cardiovascular, tejidos y hemostasis, los tejidos vasculares son ricos en colágeno, por lo que la afectación de este sistema es mayor que en la población normal. Existe un aumento de la fragilidad capilar lo que ocasiona una marcada tendencia a tener hematomas con facilidad³.

La mayoría de los niños con OI tienen menor masa muscular y debilidad muscular asociada. Además, el desarrollo motor grueso puede estar retrasado debido a las fracturas y/o a la hipotonía^{3,14}.

En la tabla 4 queda reflejado el cuadro clínico de cada tipo de OI.

Tabla 4. Cuadro clínico típico de cada tipo de OI. Fuente: Elaboración propia adaptada de Frómeta et al.¹, Campbell et al.¹³, Gutiérrez-Díez et al.¹¹, y Forlino et al.¹⁰.

| TIPO | SEVERIDAD CLÍNICA | SISTEMA ESQUELÉTICO | ESTATURA | DENTINOGÉNESIS IMPERFECTA | ESCLERÓTICAS | AUDICIÓN | MARCHA | OTROS |
|-------------|--------------------------|--|---------------------------|---|----------------------------------|------------------|--|---|
| I | Leve no deformante | Fragilidad ósea generalizada. Fracturas de los huesos largos y de las vértebras por compresión | Normal o ligeramente baja | IA: normal IB: dentinogénesis imperfecta | Azules | Pérdida auditiva | Posible sin ayuda | Son el 50% de los casos de OI. Cara triangular |
| II | Perinatal letal | Fracturas intraútero. Fragilidad ósea extrema | Muy baja | | IIA y IIB: normal IIC: azules | | Imposible | Muerte perinatal por fallo respiratorio |
| III | Severamente deformante | Deformidad esquelética progresiva de huesos largos, cráneo y columna | Muy baja | Variable. Se da en el 45% de los casos | Variable. Azules al nacer | Pérdida auditiva | Ayuda necesaria para mantener la bipedestación | Escoliosis, cara triangular, hiperlaxitud articular |
| IV | Moderadamente deformante | Deformidad variable | Baja | Variable | Normal | Variable | Buen pronóstico, con ayuda | Cara triangular, escoliosis progresiva |
| V | Moderadamente deformante | Calcificación membranas interóseas radio y cúbito | Baja | Normal | Normal | | Buen pronóstico | Cuadro clínico parecido al tipo IV |
| VI | Moderadamente deformante | Deformidad variable. Fracturas por compresión vertebral | Baja | Normal | Normal | Variable | Buen pronóstico, con ayuda | Escoliosis. Cuadro clínico parecido al tipo IV |
| VII | Moderadamente deformante | Coxa vara. Fémur y húmero cortos | Baja | Variable | Azules | Variable | Variable | Casos leves: parecido al tipo IV Casos graves: parecido al tipo II |
| VIII | Severamente deformante | Calcificaciones en huesos largos | Muy baja | | Normal | | | Cuadro clínico parecido al tipo II |

2.1.6. Diagnóstico y evolución.

Debido a que la clasificación de la OI es compleja y aún existen tipos que no han podido clasificarse, el diagnóstico está basado en los criterios clínicos y deben excluirse otras posibles enfermedades. Puede ser difícil hacer un diagnóstico clínico de las formas más leves, por ello es importante consultar con un especialista como genetista, ortopedista o endocrinólogo con experiencia clínica^{3,4,14}.

Es fundamental que el proceso de diagnóstico incluya los siguientes pasos: una historia clínica detallada, incluyendo información del embarazo y el parto; un historial familiar, y un examen físico¹⁴.

El diagnóstico puede ser prenatal y postnatal. Además, existe un diagnóstico diferencial y pruebas complementarias.

2.1.6.1. Diagnóstico prenatal.

En el diagnóstico prenatal se lleva a cabo la ecografía prenatal y la biopsia de corion o de vellosidades coriónicas.

La ecografía prenatal permite identificar la OI tipo II a las 14-16 semanas de gestación, y la tipo III entre las semanas 16 y 18. Las formas más leves de la enfermedad no suelen descubrirse hasta más tarde, incluso no se aprecian hasta el nacimiento o después^{3,4}. Puede ser muy útil para identificar displasias y fracturas¹³.

Campbell et al.¹³ describen la biopsia de corion o de vellosidades coriónicas de la placenta como otro procedimiento de diagnóstico prenatal. Indican que es posible hacerlo a las 10 semanas de gestación y puede revelar si hay algún tipo de trastorno genético.

2.1.6.2. Diagnóstico postnatal.

El diagnóstico postnatal consiste en realizar pruebas de laboratorio, radiografía convencional, DXA o densitometría ósea, biopsia de hueso y estudio genético.

Pruebas de laboratorio.

En cuanto a las pruebas de laboratorio, se estima que más del 90% de las mutaciones pueden causar la forma dominante de OI y se detectan con un análisis de ADN¹⁴. Otros análisis de sangre distintos pueden ser no concluyentes para el diagnóstico de OI, es decir, el diagnóstico es clínico y no se excluye por resultados negativos de pruebas moleculares o bioquímicas^{3,5,14}. Las pruebas de laboratorio que se llevan a cabo son¹⁴:

- Pruebas bioquímicas de colágeno: análisis basado en proteínas de los fibroblastos cultivados de una muestra de piel.
- Prueba molecular de colágeno: análisis de ADN de los genes COL1A1 y COL1A2 de una muestra de sangre o saliva.
- Estudios separados que utilizan biopsia de la piel y la secuenciación de los genes CRTAP y LEPRE1 para las formas recesivas de OI.

Radiografía convencional.

- Los hallazgos radiológicos pueden incluir osteopenia, fracturas, arqueamiento de los huesos largos, compresiones vertebrales, formación de callos exuberantes, presencia de huesos wormianos en las suturas craneales, y protusión acetabular^{4,14}.
- Campbell et al.¹³ mencionan que tres de las vistas radiográficas más útiles son la del cráneo para identificar huesos wormianos, la vista lateral de la columna, y la de la pelvis por un posible principio de protusión acetabular.
- Las micro fracturas no son visibles inmediatamente después de la lesión, se hacen visibles cuando se forma el callo de fractura una o dos semanas después. Además, se sugiere hacer una radiografía lateral de la columna vertebral cada dos años³.

Medición de la absorción de Rx de energía dual (DXA o densitometría ósea).

Esta herramienta diagnóstica proporciona información sobre la cantidad de hueso y no sobre la calidad. Una lectura baja puede ser pronóstico de una predisposición a la fractura, de causas que incluyen, pero no se limitan, a la OI¹⁴. La DMO en las formas graves es baja o muy baja pero por la capacidad que tiene de detectar cambios de forma más específica que la radiografía convencional, esta prueba está indicada en las formas más leves de la enfermedad^{3,4,13}.

Monti et al.⁵ comentan que la DXA de la columna lumbar puede ayudar a establecer el diagnóstico en la OI tipo I.

Biopsia de hueso.

Esta prueba puede identificar todos los tipos de OI y se toma del hueso ilíaco. Una biopsia ósea es invasiva, y requiere anestesia general; también se puede obtener durante una cirugía ortopédica. El paciente debe pesar por lo menos 10 kg para ser candidato para realizar este procedimiento¹⁴.

Estudio genético.

Permite una mejor comprensión de las diversas formas de OI. El enfoque genético es complicado debido a la gran longitud de la molécula de colágeno y que hay más de 800 mutaciones que se han descubierto en los genes COL1A1 y COL1A2³. Además, no todas las formas de OI están registradas en el mapa genético¹³.

2.1.6.3. Diagnóstico diferencial.

La figura 4 muestra el diagnóstico diferencial de la OI atendiendo a los síntomas de presentación y la edad.

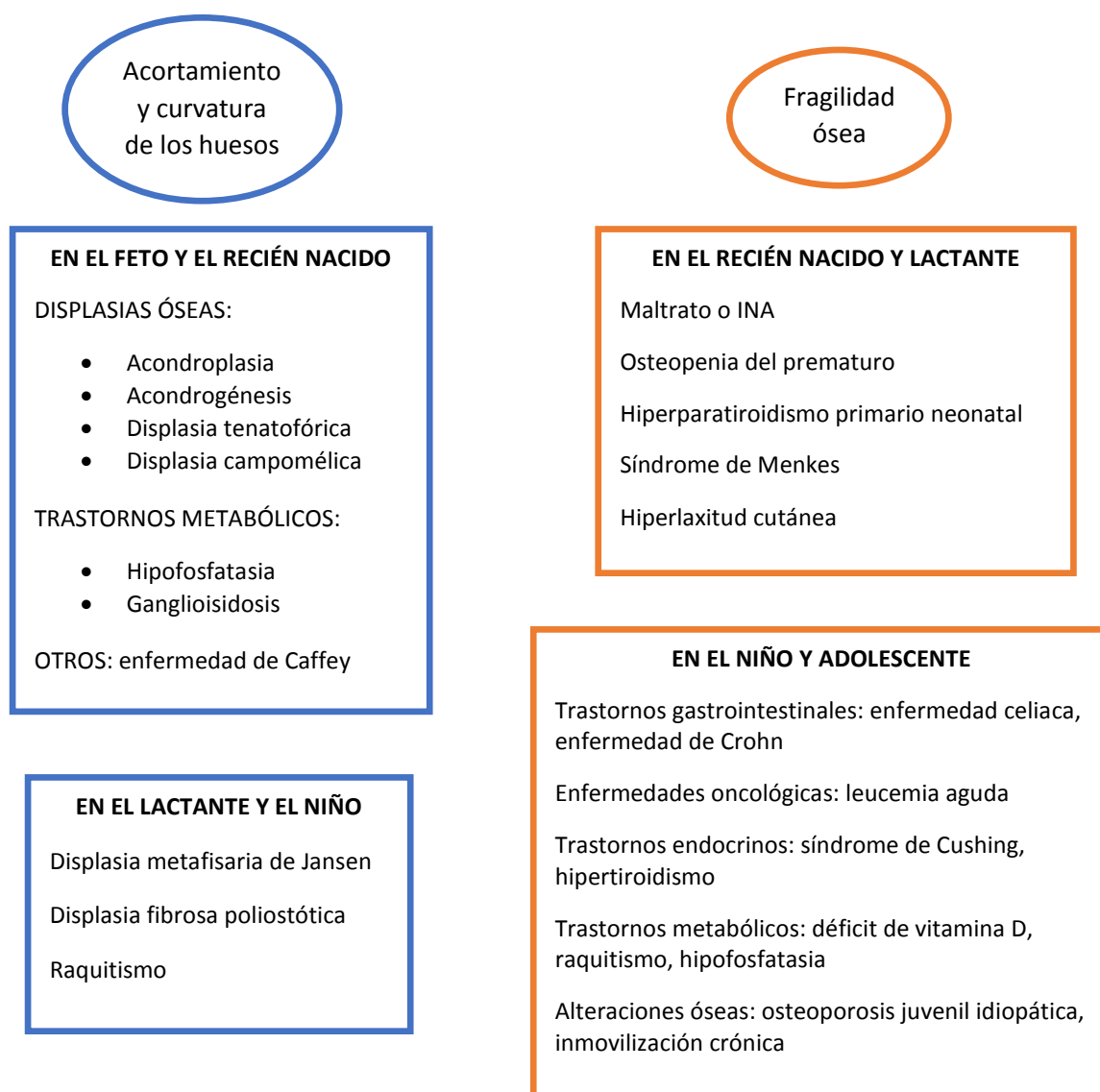


Figura 4. Diagnóstico diferencial de OI según síntomas y edad de presentación.

Fuente: Elaboración propia adaptada de Fano et al.⁴.

2.1.6.4. Pruebas complementarias.

Como pruebas complementarias se realizan una evaluación cardiológica, examen neurológico, control neumológico, ejercicios respiratorios, evaluación audiológica y radiografía lateral de la columna.

Se sugiere realizar una evaluación cardiológica en la 2ª década de la vida⁴.

Se recomienda incluir el examen neurológico en la evaluación de los niños con formas severas, en busca de síntomas como cefalea, náuseas o nistagmus, entre otros. Ante un examen anormal, Fano et al.⁴ indican realizar una radiografía de cráneo de perfil y consultar con un neurocirujano.

Cuando hay compromiso respiratorio, se requiere un control neumológico periódico. Dada la insuficiencia respiratoria restrictiva que padecen estos pacientes, es bueno realizar ejercicios respiratorios para aumentar la capacidad pulmonar⁴.

También se debe realizar una evaluación audiológica antes del ingreso escolar, y después cada tres años. Y si hay pacientes con audición en el límite inferior de lo normal se recomienda hacer exámenes anuales^{4,14}.

Por otra parte, Bonilla et al.³ sugieren hacer radiografía lateral de la columna vertebral cada dos años.

2.1.7. Pronóstico.

El pronóstico varía considerablemente en función del número y la gravedad de los síntomas. Muchos pacientes se convierten en miembros productivos de la sociedad, por lo que la combinación de un adecuado desarrollo físico y mental y adecuada terapia, generan oportunidades para una vida satisfactoria^{1,3}.

El pronóstico depende en gran medida del tipo de OI. En las formas más severas, las múltiples fracturas intraútero y durante el nacimiento están asociadas a una alta mortalidad. Spranger et al. mencionados en Campbell et al.¹³ desarrollaron un sistema para proporcionar un pronóstico más preciso en recién nacidos con OI. Este sistema cuantificó el grado de cambios esqueléticos en 47 pacientes basados en hallazgos clínicos y radiológicos. Concluyeron que los recién nacidos con deformidad en las extremidades inferiores pero pocos signos severos en el cráneo, costillas, vértebras y brazos, y con esclerótica normal, sobrevivieron y tuvieron pocas fracturas durante el crecimiento.

En los tipos moderados y leves de la enfermedad, aunque es variable, suele haber un mejor pronóstico cuando la incidencia de fracturas disminuye después de la pubertad¹³.

2.1.8. Tratamiento.

Los pacientes con OI reciben tratamiento desde el inicio de la detección de la enfermedad. Este tratamiento se basa fundamentalmente en tres pilares: farmacológico, cirugía ortopédica y tratamiento fisioterapéutico^{1,2,6,11,14,16,17}.

2.1.8.1. Tratamiento farmacológico.

El tratamiento farmacológico, junto con el fisioterapéutico, es el primero recomendado para tratar a estos pacientes, sobre todo en casos moderados y severos de la enfermedad^{5,13,14,18}, con alta tasa de fracturas (al menos 3 al año), aplastamiento vertebral o deformaciones óseas. No existe evidencia del beneficio del tratamiento en formas leves (excepto que tengan compromiso importante de columna)⁴.

La administración de bifosfonatos en estos pacientes es el tratamiento más recomendado. Cuando se almacena bifosfonato en el hueso, los osteoclastos lo absorben durante el proceso de eliminación de hueso y así se inhibe su actividad; de esa forma, el equilibrio metabólico se desplaza a favor de los osteoblastos y se produce más hueso del que se elimina⁶. Como resultado, disminuye la tasa de fracturas, aumenta la DMO, disminuye el dolor y aumenta significativamente la altura^{6,13,14,19,20}. El máximo beneficio de este tratamiento aparece tras tres o cuatro años del inicio^{10,14,19}, aunque hay mucha controversia ya que los bifosfonatos se almacenan en los huesos durante años y esto da lugar a un debate acerca de su seguridad a largo plazo cuando se suministra a niños^{5,6,11}.

El mayormente usado es el pamidronato en dosis intravenosa de 0,5 a 1,5/kg administrada en tres días consecutivos cada 3-4 meses, aunque solo se incluyen a niños mayores de tres años¹⁻³. Sin embargo, su eficacia aún se está estudiando ya que puede dar lugar a efectos adversos como reacción febril aguda, hipocalcemia leve, leucopenia, y aumento transitorio del dolor óseo^{5,14,19}.

Otro tipo de bifosfonato es el olpadronato administrado por vía oral en dosis de 10 mg/m² de superficie corporal/día. Por otro lado, también se recomienda la administración de calcio, fósforo, vitaminas C y D, y óxido de magnesio^{1,13}.

Algunos estudios no recomiendan administrar hormona del crecimiento (GH) porque aunque actúa sobre la placa de crecimiento y puede ser beneficiosa en pacientes con un defecto cuantitativo de colágeno, su papel en el control de la OI no se ha definido claramente^{5,11,14}. Sin embargo, otros autores indican que la administración de GH produce beneficios significativos en la composición del hueso, la masa y la fuerza muscular, y también interviene en el aumento de la estatura¹⁰.

La administración de inhibidores del RANKL (molécula que activa a los osteoclastos), como el denosumab, se recomiendan en algunos estudios a pacientes con formas graves de OI. El Denosumab se une al RANKL y esta unión inhibe la formación, función y supervivencia del osteoclasto, lo que lleva a una disminución de la resorción ósea en el hueso cortical y trabecular^{10,11}.

2.1.8.2. Cirugía ortopédica.

Las deformidades deben ser evitadas en lo posible por medio de la rehabilitación ortésica, aunque una vez establecidas su corrección se realiza mediante procedimientos quirúrgicos¹, como enclavado intramedular y artrodesis posterior de la columna vertebral.

El enclavado intramedular telescópico o no telescópico está indicado en pacientes con OI para corregir las deformidades severas (normalmente en miembros inferiores) y para prevenir el riesgo de fractura en los huesos largos, recurriendo después al empleo de ortesis para ayudar a la movilidad, soporte a la bipedestación y marcha precoz^{5,8,10, 11,13,21}. Existe una gran controversia sobre si el uso de ortesis tiene la capacidad de disminuir el número de fracturas de los huesos largos y por lo tanto, prolongar el periodo entre cirugías, además de tener en cuenta que no existen ortesis específicas para la OI²¹.

Con este procedimiento, se realizan varias osteotomías en los huesos que están deformados, los cuales se enderezan al introducir el clavo⁶. Los clavos telescópicos están diseñados para alargarse durante el crecimiento y por lo tanto aplazar la necesidad de reemplazo. Sin embargo, los no telescópicos no se expanden, tienen que ser reemplazados si el hueso del paciente se alarga y comienza a inclinarse^{4,8,14}.

En el caso de la escoliosis, cuando la curva es mayor de 40-45° en las formas leves y de 30-35° en las formas severas está indicado intervenir quirúrgicamente con colocación de tornillos y barras realizando una artrodesis posterior de la columna^{4,10,13}, para así evitar el progresivo colapso pulmonar y prevenir la aparición de enfermedades cardiopulmonares^{5,8,14}.

2.1.8.3. Tratamiento fisioterapéutico.

El tratamiento fisioterapéutico se lleva a cabo desde el primer momento en el que se diagnostica la enfermedad y está dirigido a mejorar la funcionalidad y la calidad de vida del paciente, con estrategias que optimicen su independencia y movilidad^{1,3,4,16,22}.

En algunos estudios existe evidencia de una importante disminución de la incidencia de fracturas con el inicio temprano del tratamiento de fisioterapia combinado con la terapia farmacológica^{1,3,14}.

Varios autores proponen involucrar a las familias en el tratamiento, tratando de llevar al paciente por la vía motivacional y de la perseverancia y además, enseñándoles pautas y técnicas sobre el buen manejo del paciente para adoptar buenas posturas y disminuir el riesgo de fracturas en el hogar^{2,5,8,13,16,22,23}, ya que la sobreprotección por parte de los padres y cuidadores y la falta de fuerza muscular debida a la enfermedad, conduce a una producción de pocos estímulos para la formación del hueso y esto puede crear un círculo vicioso que se muestra en la Figura 5 y que es imprescindible romper para que el paciente evolucione favorablemente^{2,13,16,21}.

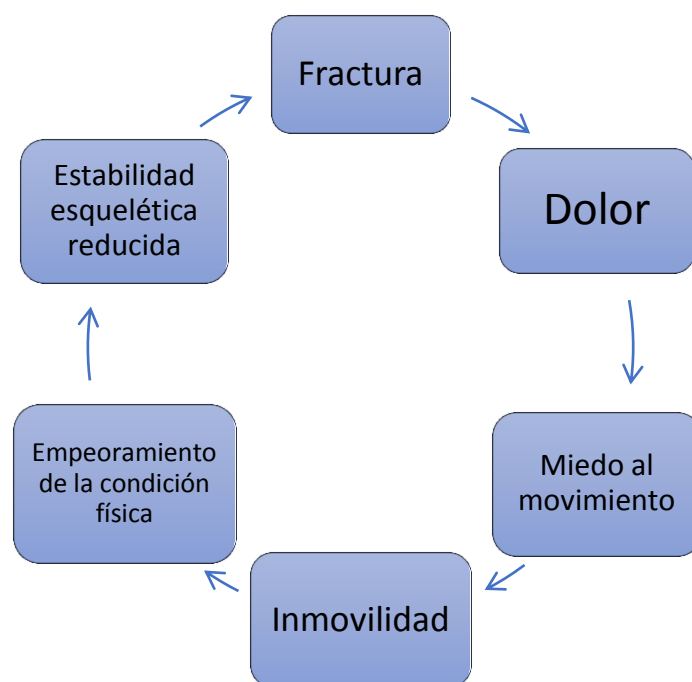


Figura 5. Círculo vicioso que se da frecuentemente en pacientes con OI.

Fuente: Elaboración propia adaptada de Mueller et al.¹⁶.

Antes de comenzar el tratamiento de rehabilitación se debe hacer una evaluación inicial para conocer el estado del paciente, valorando el dolor, el ROM, la fuerza muscular, y la motricidad gruesa^{3,4,10,13,24}.

Para evaluar el impacto psicosocial que tiene la OI en la vida de los pacientes y sus familias, Dogba et al.²⁵ proponen la realización del cuestionario OI/ECE que valora: la experiencia vivida al conocer el diagnóstico, uso de los servicios de salud, uso de los servicios de apoyo social y psicológico, expectativas sobre los centros especializados en la enfermedad, y la información socio-demográfica.

El pilar principal del tratamiento fisioterapéutico en la OI es la terapia física, que incluye programas de ejercicio físico y fortalecimiento muscular^{1,3,6, 10,13,14,16,20}.

Además, en varios estudios mencionan la educación postural como otro pilar fundamental en el día a día de pacientes con OI^{8,13,14,16,23}.

Por otro lado, muchos autores recomiendan natación e hidroterapia por los múltiples beneficios que aportan a estos pacientes^{1,3,4,6,13,14,19,22,23}.

El tratamiento de vibraciones de cuerpo entero es una terapia más novedosa que está en proceso de investigación y en varias publicaciones lo recomiendan en estos casos^{3,10,11,13,16,20,25,26,27}.

Como tratamientos futuros, en algunos estudios se comentan la terapia génica, el trasplante de médula y la inhibición de la expresión del gen mutado^{5,10,11}.

2.2. JUSTIFICACIÓN

La OI es una enfermedad hereditaria que afecta al tejido conectivo con muchas variedades fenotípicas, que presenta alteraciones en la síntesis cuantitativa y cualitativa de colágeno, molécula presente en muchas de las estructuras del organismo, y que supone un gran gasto socio sanitario.

El equipo que se encarga del tratamiento de esta enfermedad es multidisciplinar y fisioterapia forma parte de él. Es por esto que mediante una revisión bibliográfica narrativa, para la realización de este Trabajo de Fin de Grado, se han planteado los siguientes objetivos.

3. OBJETIVOS

GENERAL:

- Conocer lo publicado sobre la OI y su tratamiento.

ESPECÍFICOS:

- Identificar los tratamientos de la OI.
- Analizar las diferentes intervenciones realizadas por fisioterapia en el tratamiento de la OI pediátrica.

4. DESARROLLO DEL TRABAJO

4.1. MATERIAL Y MÉTODOS

Con el fin de desarrollar los objetivos expuestos anteriormente, se ha realizado una revisión sistemática narrativa para analizar la bibliografía actual más relevante respecto al tratamiento fisioterapéutico de la Osteogénesis Imperfecta. La revisión bibliográfica se ha realizado entre enero y junio de 2019.

Las bases de datos empleadas han sido: Dialnet, MedLine, SciELO, ScienceDirect, y el motor de búsqueda Google Académico.

Las palabras clave utilizadas fueron las siguientes: osteogénesis imperfecta, “*imperfect osteogenesis*”, fisioterapia, “*physiotherapy*”, tratamiento, “*treatment*”, “*management*”, rehabilitación, “*rehabilitation*”, pediatría, “*children*”, terapia física, “*physical therapy*”, “*exercise*”, hidroterapia, “*hydrotherapy*”, ejercicio con vibraciones, “*vibration exercise*”, educación postural, “*postural education*”.

Para ajustar la búsqueda, se utilizaron los siguientes operadores booleanos: “AND”, “OR”, “NOT”.

Para la selección de las publicaciones obtenidas, se han empleado unos criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Documentos relacionados con la Osteogénesis Imperfecta infantil.
- Documentos con fecha de publicación entre 2009 y 2019.
- Publicaciones en todos los idiomas.

Criterios de exclusión:

- Pacientes adultos.
- Publicaciones no relacionadas con el tema a tratar.
- Estudios realizados en animales.

Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, y tras la lectura crítica de las publicaciones encontradas se seleccionaron 26 artículos. Además, por su relevancia en el tema se incluyeron un libro, una Guía de Práctica Clínica, y tres publicaciones de la Asociación de Huesos de Cristal de España (AHUCE), obteniendo finalmente 31 publicaciones. Para ordenar la bibliografía se ha utilizado el gestor bibliográfico Mendeley.

En la figura 6 se refleja el diagrama de flujo de la búsqueda realizada.

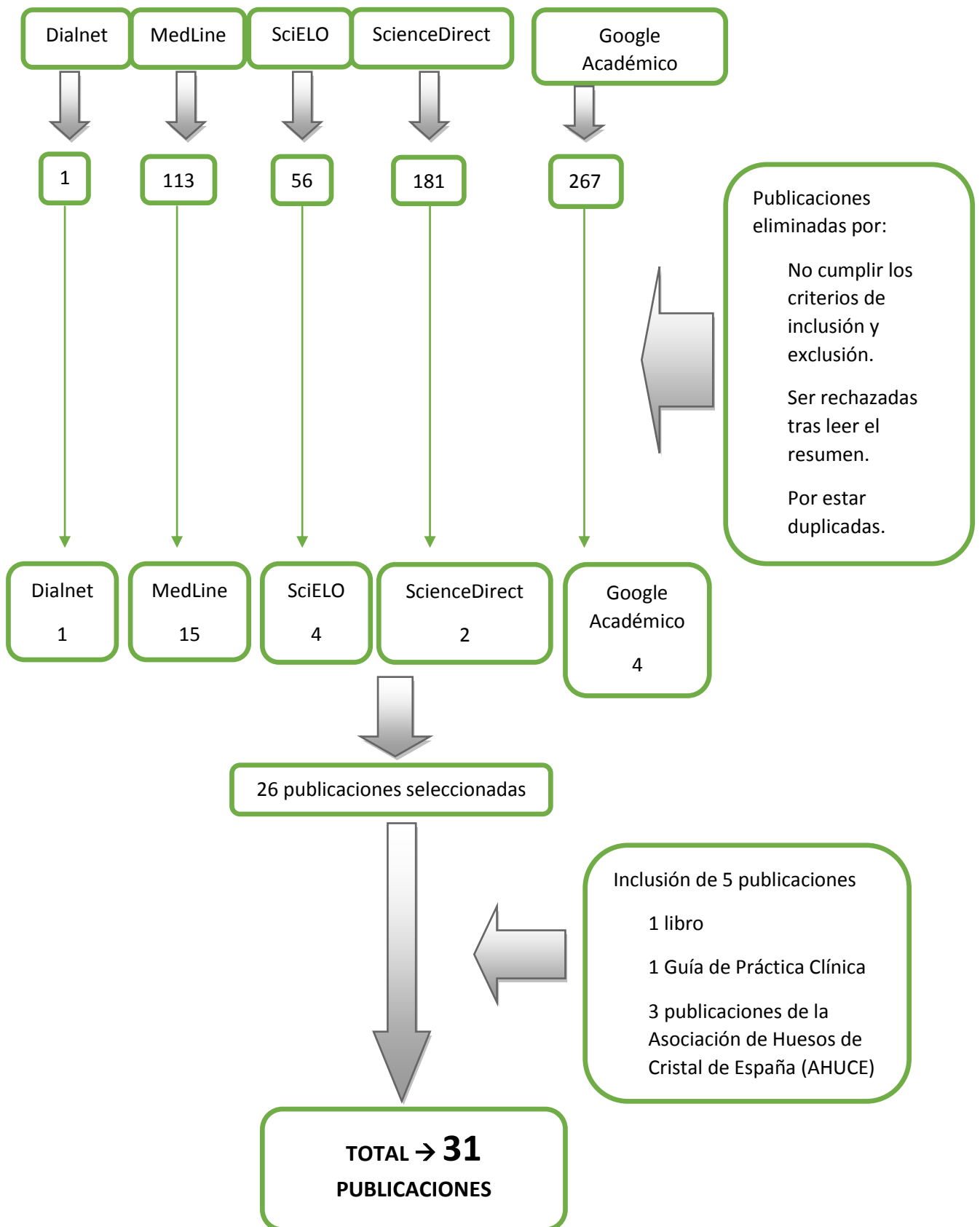


Figura 6. Diagrama de flujo. Fuente: Elaboración propia.

4.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras analizar la bibliografía seleccionada para la realización del apartado resultados y discusión, se ha podido comprobar que existen acuerdos y desacuerdos según los diferentes autores revisados.

La mayoría de los autores coinciden en que los tres pilares fundamentales del tratamiento de la OI son la cirugía ortopédica, el tratamiento farmacológico, y el fisioterapéutico^{2,3,5-7,11,14,16,24,26}. Además, según las necesidades del paciente, se requiere un seguimiento por parte de otros especialistas, entre los que se incluyen el odontólogo, psicólogo, cardiólogo y otorrinolaringólogo^{2,4,5,8,11,13,14}. En lo que al tratamiento fisioterapéutico de la OI se refiere, no existe una gran evidencia científica, pero el fisioterapeuta cada vez está cobrando más importancia dentro del equipo multidisciplinar^{2,4,13,14,22,23}.

La fisioterapia utiliza varias intervenciones en el tratamiento de esta enfermedad, los tratamientos de los que existe más evidencia son: la educación postural, el ejercicio físico, fortalecimiento muscular, hidroterapia, y vibraciones.

La **educación postural** es un aspecto muy importante a tener en cuenta en estos pacientes, y varios autores lo incluyen dentro del tratamiento de la OI^{4,8,13,14,16,23}.

Campbell et al.¹³ en su publicación, dividen el tratamiento en las diferentes etapas de la vida. Educar a los padres y cuidadores sobre el correcto posicionamiento y manejo del bebé es fundamental para reducir el riesgo de provocar fracturas. Es importante hacer una valoración previa del dolor, el rango de movimiento de las articulaciones (ROM), la fuerza muscular, y la motricidad gruesa. Al coger al bebé es importante no hacer fuerza sobre los huesos largos, sino en el tronco y en la cabeza. Sostienen que la posición de decúbito prono es beneficiosa para mejorar el control cefálico, fortalecer los músculos extensores del tronco, y ayudar a moldear la pared torácica. Pasados unos meses, cuando el niño es capaz de estar sentado, necesita un soporte en los brazos y las caderas tienen que estar en posición neutra con las rodillas apoyadas. También recomiendan proporcionar un programa de educación postural para el hogar con visitas por parte del fisioterapeuta al menos una vez a la semana, algo esencial para asegurarse de que el ambiente que rodea al paciente es adecuado para su desarrollo sensoriomotor y cognitivo. En la etapa preescolar y escolar lo más importante es adaptar el mobiliario del colegio a las necesidades del niño, y prestar atención a la carga de peso y a la movilidad para mejorar su independencia.

Campbell et al.¹³ y la Guía de Práctica Clínica de Ecuador¹⁴ coinciden en que no se recomienda dejar a un niño con OI en una posición fija, reclinada o sentada durante largos periodos de tiempo, para evitar contracturas y malformaciones. Sin embargo, la Guía de Práctica Clínica de Ecuador¹⁴ está en desacuerdo con Campbell et al.¹³ en la utilización de la posición de decúbito prono, ya que puede darse un episodio de asfixia si el niño presenta problemas respiratorios. Por otro lado, proponen unas pautas para la prevención del aplanamiento de la cabeza, como colocar almohadillas de gel debajo de la cabeza, la posición de decúbito lateral, realizar cambios frecuentes de posición, y evitar largos periodos de tiempo sin movimiento.

Martins et al.²³ hacen referencia al miedo que sienten los padres y cuidadores a la hora de manejar al niño, y a la importancia de enseñarles la forma correcta de hacer las cosas para no provocar una fractura y que se sientan seguros.

Mueller et al.¹⁶ recomiendan un entrenamiento intensivo con las ayudas técnicas necesarias en cada caso para que el paciente pueda ser más autónomo. Las fracturas y la falta de movilidad pueden limitar el uso de estos dispositivos, pero sobre todo a la hora de moverse en el baño es muy útil aprender a usar bancos, asas y tablas de transferencias.

Por otra parte, Marr et al.⁸ concluyen que en los casos más graves de la enfermedad, cuando el niño se mantiene sentado disminuye el riesgo de fracturas, cifosis y/o escoliosis. Pero afirman que hay que favorecer cambios de posición cada poco tiempo para evitar complicaciones asociadas con una sedestación prolongada, como la braquicefalia o la plagiocefalia.

Son muchos los autores que incluyen la realización de **ejercicio físico** en el tratamiento de la OI^{1,3,10,13,14,16,20}.

Frómeta et al.¹ presentan un caso de una niña de 9 años con OI tipo I. Recomiendan un tratamiento de fisioterapia asociado a la terapia ocupacional para explicar cómo y cuales articulaciones usar para determinadas actividades de su vida diaria. Por otro lado, proponen ejercicios terapéuticos de bajo impacto, que facilitan la movilidad, mantienen los músculos fuertes y ayudan a conservar los huesos.

Bonilla et al.³ coinciden con Frómeta et al.¹ en el beneficio de los ejercicios de bajo impacto. Recomiendan ejercicios con equipos de gimnasio de bajo impacto como elípticas, escaladora y cinta de correr. Añaden que la elíptica genera menor estrés para las rodillas, caderas y espalda, siempre y cuando se use adoptando una buena postura y manteniendo la contracción de los músculos abdominales y glúteos. Zehr, mencionado en Bonilla et al.³ propone usar estas máquinas de bajo impacto durante 30 minutos-una hora tres o cuatro días a la semana.

Campbell et al.¹³ indican que una rutina de ejercicio activo en estos pacientes se puede conseguir mediante el juego. Proponen actividades con patinetes, triciclos y juegos infantiles que les hagan levantar la cabeza para trabajar la extensión cefálica y de tronco, así como deportes de raqueta usando pelotas blandas para trabajar los miembros superiores. También sostienen que, en la etapa escolar, practicar algún tipo de deporte adaptado como natación, ciclismo, danza, o artes marciales sin contacto, mejora su salud física, proporciona una oportunidad para conocer gente y descubren su potencial.

La Guía de Práctica Clínica de Ecuador¹⁴ hace referencia a que puesto que el ejercicio aumenta el nivel del cuerpo de endorfinas (analgésicos naturales producidos por el cerebro), el dolor puede disminuir. Recomienda empezar la terapia física tan pronto como sea posible y coincide con Campbell et al.¹³ en que el tipo de terapia física que se debe utilizar con los niños pequeños es a través del juego, teniendo en cuenta el grado de fragilidad y deformación ósea.

Van Brussel et al. mencionados en Mueller et al.¹⁶ y en Veilleux et al.²⁰ llevaron a cabo un programa individualizado de entrenamiento en niños con OI tipos I y IV. Consistió en sesiones de ejercicio de cuarenta y cinco minutos dos veces a la semana durante doce semanas. Las últimas seis semanas se añadió un programa de ejercicios para hacer en casa una vez a la semana. También se trabajó la fuerza muscular con pesos menores a 1 kg. La capacidad aeróbica y la fuerza muscular mejoraron significativamente y la sensación subjetiva de fatiga disminuyó. Por otro lado, se observó que los efectos positivos conseguidos empeoraban cuando dejaban de hacer los ejercicios y el tratamiento no era continuo.

Forlino et al.¹⁰ indican que pacientes con OI tipos I y IV que participaron en un programa de entrenamiento de baja resistencia mejoraron el consumo máximo de oxígeno, la capacidad máxima de trabajo y la fuerza muscular tres meses después, pero las mejoras disminuían seis meses después del programa, lo que significa que la práctica de ejercicio regular a una correcta intensidad es importante para mejorar su estado físico. Por otro lado, hacen referencia a los pacientes con OI tipo III, que al ser casos más graves la tolerancia al ejercicio y la fuerza muscular son menores, lo que contribuye a provocar fatiga en las actividades de la vida diaria.

El **fortalecimiento muscular** está muy ligado al ejercicio físico comentado anteriormente. Es muy importante que estos pacientes trabajen su capacidad física y fortalezcan los músculos más débiles, sobre todo los extensores y abductores de cadera¹³, para poder mantenerse en bipedestación y realizar una marcha lo más autónoma posible.

Campbell et al.¹³ proponen llevar a cabo programas que consisten en ejercicios de resistencia progresivos aumentando poco a poco los pesos. Además, sostienen que los programas de fortalecimiento y resistencia pueden ser más exitosos cuando el paciente participa en desarrollar un programa que se adapte a sus intereses y necesidades.

Hagelstein et al.⁶ proponen un programa de fortalecimiento muscular con las cintas elásticas Thera-Band. Se trata de unas cintas de látex de diferentes colores y niveles de resistencia, cuyas longitudes y texturas permiten configurar un programa de entrenamiento muy variado, efectivo y personalizado para cada paciente. En la tabla 5 queda reflejado el significado de los colores de las cintas.

Tabla 5. Significado de los colores de las cintas elásticas Thera-Band.

Fuente: Elaboración propia adaptada de Hagelstein et al.⁶.

| Longitud de la cinta extendida (sin extender es de unos 30 cm) | Fuerza de tracción en Kg para los distintos tipos de Thera-Band | | | | | |
|--|---|----------------|--------------------|-----------------|--------------------|---------------------------|
| | Pesos y fuerzas | | | | | |
| | Mínima/ Amarilla | Media/ Roja | Moderada/ Verde | Fuerte/ Azul | Especial/ Negra | Super fuerte/ Plateada |
| 50 | 1,02 | 1,58 | 1,93 | 2,83 | 3,40 | 5,45 |
| 70 | 1,35 | 2,49 | 2,73 | 4,08 | 4,53 | 7,88 |
| 80 | 1,58 | 2,95 | 3,18 | 4,64 | 5,10 | 9,07 |
| 90 | 1,81 | 3,40 | 3,62 | 5,45 | 5,89 | 10,42 |

Recomiendan no someter al cuerpo a excesos de ejercicio, al principio empezar haciendo entre 8 y 12 repeticiones por ejercicio y pasar a hacer entre 12 y 16 cuando el paciente tenga más experiencia. También indican hacer los ejercicios diariamente y de forma regular para obtener más beneficio. Normalmente, estos pacientes conocen a la perfección sus limitaciones físicas y saben calcular sus propias fuerzas, por lo que provocar una fractura con estas cintas elásticas solo ocurriría por acción de un agente externo muy brusco o en caso de accidente, como rotura repentina de una cinta o caídas.

Proponen un programa de ejercicios muy específicos con las cintas Thera-Band para estos pacientes, algunos de ellos con posibilidad de hacerlos en la silla de ruedas, y divididos en las diferentes regiones del cuerpo: en la musculatura de los brazos se fortalecen bíceps y tríceps, en la musculatura del hombro y la espalda se fortalecen deltoides y el manguito de los rotadores, en la musculatura del abdomen se trabajan los rectos del abdomen, y en la musculatura de las piernas se centran en fortalecer el recto

femoral, bíceps femoral, aductor largo, tensor de la fascia lata, glúteo medio y glúteo menor.

Mueller et al.¹⁶ en su publicación, sostienen que un programa de fisioterapia para fortalecer los músculos del tronco ayuda a aumentar la capacidad pulmonar, y esto mejora la postura y la habilidad para caminar de estos pacientes, además de reducir el dolor crónico de espalda. Por el contrario, Engelbert et al. mencionados en Mueller et al.¹⁶ indican que el tratamiento se debe enfocar sobre todo a mejorar la capacidad funcional y a adoptar estrategias compensatorias, en vez de simplemente a aumentar el rango de movimiento (ROM) de las articulaciones y la fuerza muscular.

Por otra parte, Caudill et al. mencionados en Mueller et al.¹⁶ proponen un programa para mejorar la movilidad en niños con OI que pueden caminar. Se trata de un programa de fortalecimiento progresivo que incluye subir escaleras, andar cuesta arriba, ejercicios con las cintas elásticas Thera-Band, elíptica, ejercicios acuáticos, bicicleta estática y ejercicios de equilibrio. Además, Gerber et al. mencionados en Mueller et al.¹⁶ indican la importancia de fortalecer los músculos extensores y abductores de cadera, así como de la musculatura de la espalda; todo ello combinado con hidroterapia para asegurar una actividad continua y autónoma por parte del paciente.

Cabe destacar que cuando el entrenamiento forma parte de un programa de rehabilitación intensivo, con trabajo tanto con el fisioterapeuta como en casa, hay un aumento significativo de la actividad motriz y la distancia conseguida caminando en pacientes con OI desde las formas leves hasta las severas¹⁶.

Bonilla et al.³ indican que la práctica de ejercicios de fortalecimiento deben seguir una progresión, las cargas utilizadas inicialmente deben ser las del peso del paciente; y la movilidad debe ser diaria a una velocidad lenta para dar tiempo a que los músculos se relajen. Hablan de los ejercicios isométricos como los más aptos para el mantenimiento o fortalecimiento muscular. En esta publicación, algunos autores están a favor de realizar elongaciones musculares mediante movilizaciones pasivas suaves, mientras que otros lo consideran una contraindicación absoluta por el riesgo de generar nuevas fracturas. En su artículo, Bonilla et al.³ mencionan varias publicaciones que también hacen referencia al fortalecimiento muscular:

- La Asociación Huesos de Cristal de España sostiene que la progresión de los cambios de decúbito es muy importante porque permiten el control cefálico, fortalecen los distintos grupos musculares y ayudan a prevenir las contracturas y malformaciones que puedan limitar la movilidad y aumentar el dolor.

- Binder et al. sostienen que el entrenamiento con pesas debe ser con cargas livianas y progresivas, evitando generar palancas.
- La Fundación de Osteogénesis Imperfecta comenta que los ejercicios de fortalecimiento de la pelvis promueven la estabilidad de la marcha, ayudando a desarrollar fuerza en los músculos de la cadera, cuádriceps y abductores.
- Zehr et al. recomiendan utilizar bandas de resistencia para fortalecer la musculatura y así mejorar la fuerza, el equilibrio y la flexibilidad, lo que coincide con Hagelstein et al.⁶.

Por otro lado, Bonilla et al.³ hacen referencia a la tendencia a pies planos que tienen los pacientes con OI. Por ello, proponen un programa temprano de fisioterapia para fortalecer los pequeños músculos de los pies. Esto se puede conseguir caminando sobre la arena, cogiendo objetos con los dedos de los pies, o aplicando leves resistencias ante la dorsiflexión plantar.

La **hidroterapia** también es una de las intervenciones realizadas por los fisioterapeutas en el tratamiento de la OI^{1,3,4,6,13,19,22,23}.

La mayoría de autores coinciden en que el medio acuático reduce el peso del cuerpo humano, lo desgravita; por lo tanto, la movilidad se ve facilitada y para los pacientes con OI es muy gratificante ver cómo en el agua pueden hacer ciertos ejercicios que en tierra son muy difíciles o provocan fatiga. Además, el agua reduce el temor a caerse y ese ambiente es motivador y estimulante, lo que ayuda al bienestar psicológico del paciente y contribuye a lograr mejores y más rápidos resultados⁹.

La Asociación Huesos de Cristal de España (AHUCE) realizó un programa de propuesta de ejercicios en el agua para afectados de OI¹⁹. Indican que es una buena forma para la recuperación de fracturas de los miembros inferiores, ya que es una primera toma de contacto con la marcha menos dolorosa y peligrosa. Además, recomiendan empezar con el agua llegando al paciente entre las clavículas y el cuello y así, al no existir prácticamente peso corporal, se puede realizar la presión necesaria para que el callo óseo consolide más rápidamente sin crear fisuras o nuevas fracturas. Proponen ejercicios concretos para cada grupo muscular y recomiendan los estilos de natación crol y espalda, ya que el estilo braza podría aumentar el tórax en quilla que suelen tener estos pacientes. Terminan el tratamiento con una fase de relajación colocando al niño flotando boca arriba durante unos minutos.

La publicación de Hagelstein et al.⁶ recoge un programa que es recomendado por la Asociación Huesos de Cristal de España (AHUCE) en el que se propone una serie de ejercicios en el agua divididos en las diferentes regiones musculares.

Lics et al.²² indican que el objetivo de la hidroterapia es complementar a la terapia física, aprovechando los medios que aporta el agua como agente físico, como queda reflejado en la Figura 7.



Figura 7. Propiedades del agua.

Fuente: Elaboración propia adaptada de Lics et al.²².

Además, nombran los objetivos terapéuticos utilizados en hidroterapia que se esperan conseguir: recuperar o conservar la movilidad articular, fortalecer grupos musculares analítica y globalmente, favorecer el desarrollo de la coordinación en general, promover la adquisición de pautas psicomotrices, facilitar las experiencias sensoriomotrices, y educar o reeducar la postura, el equilibrio estático y dinámico, la bipedestación y la marcha.

Frómata et al.¹ complementan la hidroterapia con baños de burbujas, aplicando técnicas de marcha durante el hidromasaje, lo que facilita las actividades motrices dinámicas y estáticas.

Campbell et al.¹³ en su publicación indican que los ejercicios en piscina deben empezar a los 6 meses de edad para fomentar el ejercicio activo y la carga de peso. Los ejercicios van progresando según la evolución del paciente, primero usando el efecto de flotabilidad del agua para ayudar a realizar los movimientos, y más tarde utilizando el agua para resistir los movimientos activos y fortalecer la musculatura. También afirman que estos ejercicios pueden mejorar la respiración profunda y así facilitar la expansión del tórax mejorando la función respiratoria.

Algo importante a tener en cuenta es la temperatura del agua, que crea un incremento en la temperatura corporal y acelera el metabolismo, el cual en estos pacientes suele estar por encima de lo normal. Campbell et al.¹³ recomiendan que el tiempo de cada sesión, la temperatura y el nivel de actividad debe ser individualizado para cada paciente, y generalmente las sesiones duran entre 20 y 30 minutos.

Campbell et al.¹³ coinciden con Hagelstein et al.⁶ en que la hidroterapia es una buena forma para la recuperación de fracturas de los miembros inferiores introduciendo la marcha en el agua en vez de fuera de ella, y añaden que al principio pueden hacer los ejercicios dentro del agua con férulas de termoplástico.

Fano et al.⁴ en su publicación, a diferencia de Campbell et al.¹³ no indican la práctica de ejercicios en el agua hasta la edad de 3 a 5 años.

Martins et al.²³ hacen referencia al uso que pueden hacer del agua los padres y cuidadores de niños con OI. Recomiendan estar con el niño largos periodos en el agua durante la hora del baño, y también usar esponjas de diferentes texturas. Se observó que el niño se movía mejor en el agua y realizaba movimientos que no era capaz de hacer fuera de ella. Describen el caso de un paciente en el que era muy difícil reeducar la marcha después de una fractura, por lo que se realizó un programa de baños diarios en un cubo de plástico con el agua llegando a la mitad del tronco del niño y, tras unos días, fue capaz de caminar fuera del agua con total seguridad.

Bonilla et al.³ indican que los ejercicios en el agua pueden comenzar durante la lactancia promoviendo el pataleo, a diferencia de Campbell et al.¹³ y Fano et al.⁴. Lencsér et al. mencionados en Bonilla et al.³ recomiendan realizar la terapia a diario, con un tiempo mínimo de 45 minutos a una temperatura de 32°C, teniendo en cuenta que la duración varía de acuerdo a la progresión del paciente.

La **terapia con vibración de cuerpo entero** es otra de las modalidades terapéuticas que se describen para el tratamiento de la OI^{3,11-13,16,20,25-27}.

El sistema de entrenamiento por vibración, el cual desarrolla Hoyer-Kuhn et al.²⁶ también mencionado en Mueller et al.¹⁶, está basado en la producción de contracciones musculares reflejas. Se trata de una plataforma con vibraciones alternantes donde el paciente se coloca de pie sin ningún soporte externo si es capaz de mantenerse. Si por el contrario, no es capaz de estar de pie sin ayuda, se coloca una plataforma especial con una mesa basculante cuyo ángulo de inclinación se puede ajustar de 0° a 90° dependiendo de las necesidades del paciente.

Las ventajas de este tratamiento son la activación refleja de los músculos y las bajas fuerzas aplicadas por parte del sistema al cuerpo del paciente, lo que reduce el riesgo de provocar fracturas.

La frecuencia de vibración utilizada es de 15-20 Hz para conseguir una mejoría en la función muscular y la resistencia. La amplitud depende de la posición de los pies en la plataforma, debe ser entre 0 y $\pm 3,9$ mm²⁶.

Hoyer-Kuhn et al.²⁶, describen un programa intensivo de fisioterapia que incluye varios tratamientos, entre ellos la vibración de cuerpo entero comentada anteriormente. El programa, llamado "*On your feet*", combina entrenamiento de resistencia, entrenamiento en cinta, ejercicios en piscina, el sistema de vibración, y técnicas como estiramientos musculares, masajes y ejercicios para trabajar la coordinación y el equilibrio. Participaron 53 pacientes con OI y el objetivo fue evaluar el efecto en la movilidad 12 meses después. Se realizó una valoración posterior utilizando las escalas Gross Motor Function Measure (GMFM) y Brief Assessment of Motor Function (BAMF), y el test de un minuto marcha. Se concluyó que la inclusión del tratamiento con vibraciones en el programa de fisioterapia mejoró la movilidad y la densidad mineral ósea en los pacientes. Nueve niños fueron capaces de caminar 10 pasos después del periodo de entrenamiento sin ninguna ayuda.

Gutiérrez-Díez et al.¹¹, también mencionados en Forlino et al.¹⁰ proponen esta terapia de vibración de cuerpo entero usando una tabla inclinada en cuatro niños inmovilizados con OI tipos III y IV. Después del tratamiento se observó que dos niños fueron capaces de sentarse y otros dos de caminar con mínimo apoyo, los cuales nunca habían mejorado durante varios años de tratamiento con bifosfonatos.

Semler et al. mencionados en Bonilla et al.³ añaden otro beneficio más al tratamiento de vibraciones. Indican que además de mejorar la movilidad y la fuerza muscular, hay un aumento de la circulación en estos pacientes.

Sá-Caputo et al.²⁵ en su publicación hace una revisión de los estudios que existen sobre este tratamiento, incluyendo los anteriormente mencionados de Semler et al. y Hoyer-Kuhn et al.²⁶, y concluyen que existe evidencia de que mejora la movilidad, la habilidad para caminar y la densidad mineral ósea; pero que es necesario investigar más para determinar un protocolo con parámetros específicos.

Por otro lado, Högler et al.²⁷, también mencionados en Veilleux et al.²⁰, desarrollan un programa de vibraciones para evaluar el efecto que tienen en la densidad mineral ósea, la función muscular, la movilidad y el equilibrio. Participaron 24 niños con movilidad limitada entre 5 y 16 años con OI tipos I y IV. El tratamiento duró cinco meses haciendo el entrenamiento dos veces al día. En este caso, a diferencia de los anteriores, se llegó a la

conclusión de que tras ese tiempo no era medible el cambio en la densidad mineral ósea por la poca mejoría que había, por lo que no se trataba de un tratamiento efectivo para incrementar la formación de hueso y la fuerza muscular. Además, no lo describen como un tratamiento seguro, ya que en dos de los pacientes con los huesos más débiles se produjeron fracturas de bajo impacto durante la terapia.

Campbell et al.¹³ en su publicación también hacen referencia a este tratamiento, concluyendo que los mejores resultados se obtuvieron cuando el paciente estaba a 35° de inclinación. Sin embargo, añaden que los pacientes con historia de subluxaciones y/o que tienen clavos telescópicos tras una cirugía no son buenos candidatos para este tratamiento.

5. CONCLUSIONES

- La Osteogénesis Imperfecta es una enfermedad hereditaria del tejido conectivo con muchas variedades fenotípicas, afecta a 1 de cada 15000-20000 recién nacidos vivos, y se caracteriza por una alteración en la síntesis cuantitativa y cualitativa del colágeno, molécula presente en muchas de las estructuras del organismo.
- La Osteogénesis Imperfecta se manifiesta con alteraciones multiorgánicas, y es el sistema musculoesquelético el que más afectado se ve.
- El tratamiento, en la actualidad, puede ser: farmacológico, quirúrgico y fisioterápico, y en algunos estudios se menciona como tratamiento futuro: la terapia génica, el trasplante de médula y la inhibición de la expresión del gen mutado.
- Algunos autores señalan que la combinación de los tratamientos farmacológico y fisioterápico es la opción más eficaz, pero existe controversia en este tema.
- La realización de ejercicio es un elemento clave en este tratamiento, y al combinarlo con programas de fortalecimiento muscular y educación postural se consigue: disminuir el riesgo de fracturas, aumentar la masa muscular y optimizar la independencia y movilidad.
- La hidroterapia es una de las terapias que más beneficios aporta a estos pacientes.
- La vibración de cuerpo entero es una de las intervenciones más novedosas incorporadas en este tratamiento, y consigue una activación refleja de la musculatura.
- El tratamiento fisioterápico debe ser individualizado para cada paciente, ya que existen diferentes grados de afectación en esta enfermedad.
- En fisioterapia pediátrica, no existe un único protocolo de intervención en el tratamiento de la Osteogénesis Imperfecta.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Heredia Frómata J, Marlene Villanueva Moreno D, Lisset Hormigó Almeida D, María Alicia Lantigua Martell D. Osteogénesis imperfecta. Tratamiento de rehabilitación. Presentación de un caso Rehabilitation treatment in imperfect osteogenesis. A purpose a case. Rev Cuba Med Física y Rehabil [Internet]. 2014;6(2):208–16. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedfisreah/cfr-2014/cfr142I.pdf>
2. Roselló Beneitez UE. Revisión bibliográfica de los tratamientos de la osteogénesis imperfecta. Miguel Hernández; 2016.
3. Bonilla SXC y cols. Estudio De La Osteogénesis Imperfecta: Su Abordaje Del Tratamiento Kinésico Y/O Fisioterapéutico. Rev Mov Científico. 2011;5(1):77–89.
4. Fano V, Rodríguez Celín M. Manejo de la Osteogénesis Imperfecta. 2016;1–54. Available from: <http://www.msal.gov.ar/congenitas/wp-content/uploads/sites/2/2015/02/GAP2016-Manejo-Osteogenesis-Imperfecta.pdf>
5. Monti E, Mottes M, Fraschini P, Brunelli P, Forlino A, Venturi G, et al. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. Ther Clin Risk Manag [Internet]. 2010;6:367–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20856683><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2940745>
6. Hagelstein W, Neumann K. Un programa de movimientos para afectados por Osteogénesis Imperfecta. Glasfit. 2005;2.
7. Vanz AP, van de Sande Lee J, Pinheiro B, Zambrano M, Brizola E, da Rocha NS, et al. Health-related quality of life of children and adolescents with osteogenesis imperfecta: A cross-sectional study using PedsQL™. BMC Pediatr. 2018;18(1):1–6.
8. Marr C, Seasman A, Bishop N. Managing the patient with osteogenesis imperfecta: A multidisciplinary approach. J Multidiscip Healthc. 2017;10:145–55.
9. Li LJ, Lyu F, Song YW, Wang O, Jiang Y, Xia WB, et al. Genotype-phenotype relationship in a large cohort of osteogenesis imperfecta patients with COL1A1 mutations revealed by a new scoring system. Chin Med J (Engl). 2019;132(2):145–53.
10. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2011;7(9):540–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670757><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3111111>

h.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3443407

11. Gutiérrez-Díez MP, Molina Gutiérrez MA, Prieto Tato L, Parra García P, Bueno Sánchez AM. Osteogénesis imperfecta: nuevas perspectivas. Rev Española Endocrinol Pediatr [Internet]. 2013;4:75–85. Available from: <http://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E6/P1-E6-S173-A160.pdf>
12. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. Am J Med Genet Part A. 2014;164(6):1470–81.
13. Campbell S, Palisano R, Orlin M. Osteogenesis Imperfecta. In: Christie H, editor. Physical Therapy for Children. 4a ed. Missouri: Elsevier; 2012. p. 333–52.
14. MSP. Diagnóstico y tratamiento del paciente con osteogénesis imperfecta [Internet]. Quito; 2014. 66 p. Available from: http://instituciones.msp.gob.ec/documentos/Guias/EditoGranosteogenesis_imperfecta_251114.pdf
15. Pavón De Paz I, Gil Fournier B, Navea Aguilera C, Ramiro León MS, Modroño Móstoles N, Guijarro De Armas G. Osteogénesis imperfecta forma clásica no deformante. Comunicación de una nueva mutación en el gen COL1A1 en dos casos de la misma familia. Rev Osteoporos y Metab Miner. 2016;8(1):36–9.
16. Mueller B, Engelbert R, Baratta-Ziska F, Bartels B, Blanc N, Brizola E, et al. Consensus statement on physical rehabilitation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. Orphanet J Rare Dis. 2018;13:1–14.
17. Brownstein CA, Wicks P. The potential research impact of patient reported outcomes on osteogenesis imperfecta. Clin Orthop Relat Res. 2010;468(10):2581–5.
18. Garganta MD, Jaser SS, Lazow MA, Schoenecker JG, Cobry E, Hays SR, et al. Cyclic bisphosphonate therapy reduces pain and improves physical functioning in children with osteogenesis imperfecta. BMC Musculoskelet Disord. 2018;19(1):1–7.
19. Nunes Hernández S, García Álvarez M. Ejercicios en agua Propuesta de ejercicios en agua para afectados de Oi. 2013.
20. Veilleux LN, Trejo P, Rauch F. Muscle abnormalities in osteogenesis imperfecta. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2017;17(2):1–7.
21. Alguacil Diego IM, Molina Rueda F, Gómez Conches M. Tratamiento ortésico en pacientes con osteogénesis imperfecta. An Pediatr. 2011;74(2).
22. Buceta FS, Ford JP, Ford F, Sánchez M, Rabasa P, Maderna O, et al. Importancia de

- la Terapia y Actividad Física en niños con Osteogénesis Imperfecta. *Med Infant.* 2013;6:158-61.
23. Moreira CLM, Gilbert ACB, Lima MA de FD, Cardoso MHC de A, Llerena Jr. JC. Physiotherapy and patients with osteogenesis imperfecta: an experience report. *Fisioter em Mov.* 2015;28(2):307-17.
 24. Moreira CLM, Lima MAF, Cardoso MHC, Gomes Junior SCS, Lopes PB LJJ. Independent walk in osteogenesis imperfecta. *Acta Ortop Bras.* 2011;19(5):312-5.
 25. Dogba MJ, Dahan-Oliel N, Snider L, Glorieux FH, Durigova M, Palomo T, et al. Involving families with osteogenesis imperfecta in health service research: Joint development of the OI/ECE questionnaire. *PLoS One.* 2016;11(1):1-11.
 26. Sá-caputo DC, Dionello CF, Frederico ÉHFF, Paineiras- LL, Sousa-gonçalves CR, Morel DS, et al. WHOLE-BODY VIBRATION EXERCISE IMPROVES FUNCTIONAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH OSTEOGENESIS IMPERFECTA: A SYSTEMATIC REVIEW WITH A SUITABLE APPROACH. *J Tradit Complement Altern Med.* 2017;14:199-208.
 27. Hoyer-Kuhn H, Semler O, Stark C, Struebing N, Goebel O, Schoenau E. A specialized rehabilitation approach improves mobility in children with osteogenesis imperfecta. *J Musculoskelet Neuronal Interact* [Internet]. 2014;14(4):445-53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524970>
 28. Högler W, Scott J, Bishop N, Arundel P, Nightingale P, Mughal MZ, et al. The effect of whole body vibration training on bone and muscle function in children with osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(8):2734-43.
 29. Bastos F, Thureaux Perez L, Ponce de León Narváes C, Costa O, Souto da Silva R, Dias Van-Dunem J, et al. Severe osteogenesis imperfecta: case report. *Einstein.* 2010;8(4):480-482.
 30. Léotard A, Taytard J, Aouate M, Boule M, Forin V, Lallemand-Dudek P. Diagnosis, follow-up and management of sleep-disordered breathing in children with osteogenesis imperfecta. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 61. 2018:135-139.

31. Graff K, Syzewska M. Developmental charts for children with osteogenesis imperfecta, type I (body height, body weight and BMI). *Eur J Pediatr.* 2017;176:311-316.

