TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA HUMANA

"CARACTERÍSTICAS CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICAS Y TERAPÉUTICAS EN PACIENTES CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO BREÑA, LIMA, ENTRE EL PERIODO 2010-2021"

Tesis para optar el título profesional de:
MÉDICO CIRUJANO

Presentado por:

Andrés Alberto Alayza Barba (0000-0003-0220-3242)
Paloma Valeria Matos Meza (0000-0001-7079-0042)

Asesor:
Hugo Hernan Abarca Barriga (0000-0002-0276-2557)

Lima - Perú
2024

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

ACTA DE SUSTENTACIÓN

Lima, 01 de julio del 2024.
Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: Med Esp. Magaly Flores Fernandez
Miembro: Med Esp. Jose Wagner Lopez Revilla
Miembro: Med Juan Huaccho Rojas

Se reúnen para evaluar la tesis titulada: **"CARACTERÍSTICAS CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICAS Y TERAPÉUTICAS EN PACIENTES CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO BREÑA, LIMA, ENTRE EL PERIODO 2010-2021"**

Presentada por los estudiantes **ALAYZA BARBA ANDRÉS ALBERTO Y MATOS MEZA PALOMA VALERIA**
Para optar por el Titulo profesional de **MEDICO CIRUJANO**
Asesorados por el: **MAGISTER HUGO HERNÁN ABARCA BARRIGA**

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado su desempeño en la sustentación, concluyen de manera unánime calificar a:

Tesista: **ALAYZA BARBA ANDRÉS ALBERTO**			Nota (trece): 13
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ( )	Aprobado - Sobresaliente ( )	Desaprobado (.)

Tesista: **MATOS MEZA PALOMA VALERIA**			Nota (trece): 13
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ( )	Aprobado - Sobresaliente ( )	Desaprobado (.)

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



Med Esp. Magaly Flores Fernandez
Presidente del Jurado



Magister Hugo Hernan Abarca Barriga
Asesor



Med. Esp. José Wagner López Revilla
Miembro



Med. Juan Huaccho Rojas
Miembro

ANEXO: FORMATO DE DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD DE CONTENIDO DE INFORME FINAL DE TESIS O TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD DE CONTENIDO DE INFORME FINAL DE TESIS / TRABAJO DE INVESTIGACIÓN[1]

Lima, 11 de julio del 2024

Señor,
Carlos Zavalaga Reyes
Director General de Investigación, Desarrollo e Innovación
Universidad Científica del Sur
Presente. –

De nuestra consideración,

Yo: Andrés Alberto Alayza Barba (1) y Paloma Valeria Matos Meza (2), egresados de la carrera de Medicina Humana de la Universidad Científica del Sur, en conjunto con el asesor de tesis Hugo Hernán Abarca Barriga, declaramos que este informe final de tesis/trabajo de investigación titulado: "CARACTERÍSTICAS CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICAS Y TERAPÉUTICAS EN PACIENTES CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO BREÑA, LIMA, ENTRE EL PERIODO 2010-2021", sustentado para obtener el título de medico cirujano es original.

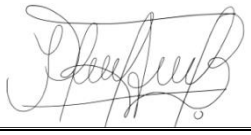
Es decir, no contiene plagio parcial ni total, cuando se utilizó información de fuentes externas se reconoció la autoría mediante la adecuada citación y los resultados obtenidos son producto entero de mi (nuestra) investigación y no han sido falseados ni fabricados. Todo esto en cumplimiento del Código de ética en la investigación, Reglamento del Comité de Integridad Científica, Reglamento de Propiedad Intelectual, Normas y procedimientos de los trabajos de investigación para la obtención de títulos profesionales y grados académicos [2], que afirmamos conocer en su totalidad.

Por ello, en caso de identificarse alguna situación de plagio, falsificación o fabricación de resultados, nos allanamos al proceso de investigación que establezca la Universidad y las posibles sanciones que pudieran surgir.

Firmamos en conformidad con lo declarado,



Firma tesista (1)
DNI: 74238642



Firma del asesor de tesis
DNI: 23983195



Firma tesista (2)
DNI: 77692705

[1] En conformidad con la Resolución del Consejo Directivo N° 084-2022-SUNEDU/CD
[2] Los documentos están en: https://investigacion.cientifica.edu.pe/reglamentos/

INFORME DE REVISIÓN DE ORIGINALIDAD

Título del documento evaluado. Características clínico, epidemiológicas y terapéuticas en pacientes con osteogénesis imperfecta en el Instituto Nacional de Salud del Niño Breña, Lima, entre el periodo 2010-2021

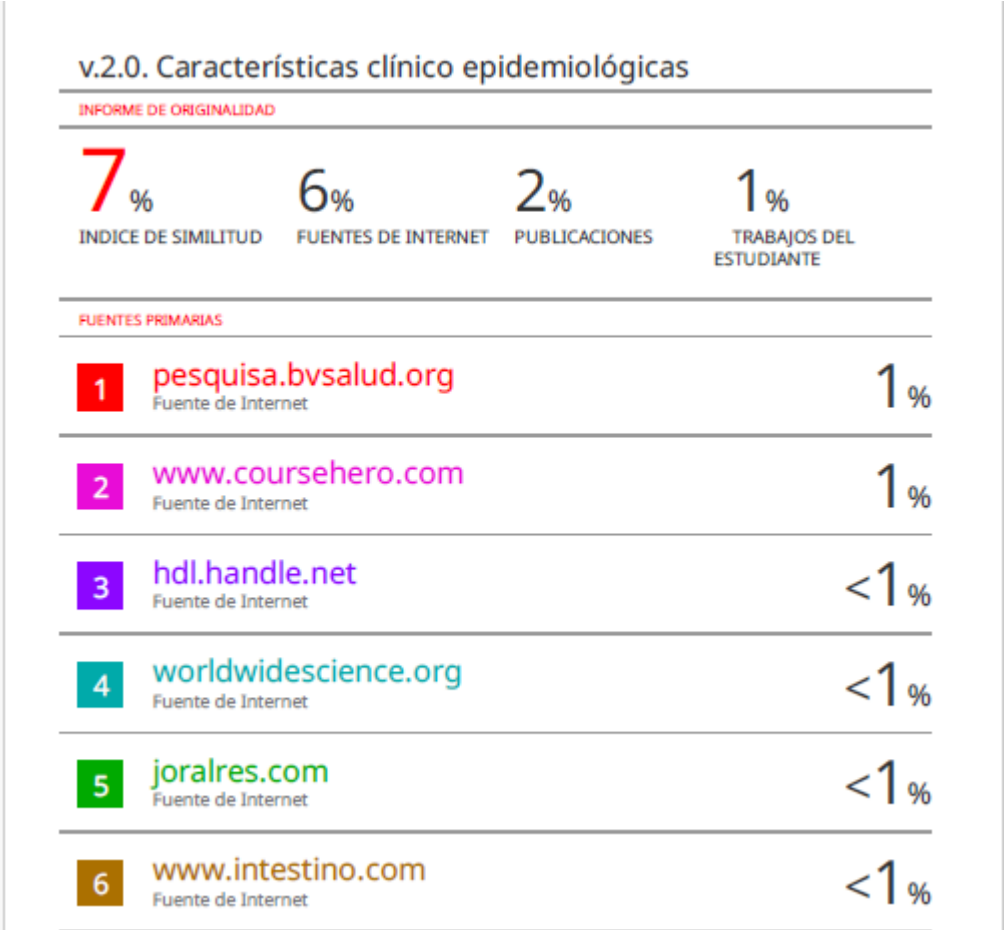
Autores. Andres Alberto Alayza Barba; Paloma Valeria Matos Meza

Mecanismo de revisión de originalidad. Evaluación con Turnitin (ID 2416201662).

Resultado de la evaluación. 7%

Revisado por. Magaly Kelly Guerrero Huaracallo.

Comentarios sobre la revisión. Filtros usados: excluir fuentes de menos de 12 palabras.



v.2.0. Características clínico epidemiológicas

INFORME DE ORIGINALIDAD

7%	6%	2%	1%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	1%
2	www.coursehero.com Fuente de Internet	1%
3	hdl.handle.net Fuente de Internet	<1%
4	worldwidescience.org Fuente de Internet	<1%
5	joralres.com Fuente de Internet	<1%
6	www.intestino.com Fuente de Internet	<1%

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

AGRADECIMIENTOS

Nos gustaría expresar nuestro sincero agradecimiento a todas las personas que contribuyeron de manera significativa a la realización de esta investigación. En primer lugar, queremos agradecer a nuestro asesor de tesis, el Dr. Hugo Abarca, por su orientación experta, paciencia y apoyo constante a lo largo de este arduo proceso. Sus consejos sabios y su dedicación incansable fueron fundamentales para alcanzar este logro.

Además, deseamos expresar nuestra profunda gratitud a nuestros docentes y doctores que brindaron su ayuda y aliento en cada etapa de este viaje académico. Sus comentarios constructivos, discusiones estimulantes y palabras de aliento fueron un faro de luz en los momentos de duda. También queremos reconocer el apoyo incondicional de nuestras familias, cuyo amor y comprensión nos han sostenido en los momentos difíciles. Sin su constante respaldo, este logro no habría sido posible.

Extendemos un especial agradecimiento al Instituto Nacional de Salud del Niño - Breña por permitirnos acceder y utilizar sus historias clínicas para nuestra investigación. Su colaboración ha sido invaluable y ha enriquecido enormemente nuestro trabajo.

A todos y cada uno de ustedes, ¡muchas gracias!

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Resumen

Introducción: La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad genética que altera la síntesis de colágeno y que se caracteriza por una elevada debilidad ósea. Su incidencia mundial es de 1/10 000 personas. El diagnóstico es principalmente clínico-radiológico. El tratamiento requiere principalmente el uso de bifosfonatos y en ocasiones cirugías ortopédicas.

Métodos: Este estudio es descriptivo y retrospectivo. Fueron incluidos todos los pacientes con menos de 18 años que tenían el diagnóstico de OI atendidos en el Servicio de Genética del Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña (INSN) entre los años 2010 y 2021, mediante la revisión de historias clínicas. Se clasificó según la clasificación de grado de severidad (Van Dijk) y según la escala de severidad (Aglan). Se determinó las frecuencias absolutas y relativas, medidas de tendencia central y de dispersión, así como un análisis bivariado (kruskall wallis y regresión lineal simple)

Resultados: En total, se estudiaron 91 pacientes con OI, de los cuales más de la mitad fueron del sexo masculino. 93,4% tenían antecedentes de fracturas, 72,5% escleras azules, 39,6% piernas arqueadas y 20,9% dentinogénesis imperfecta. El valor mínimo-máximo de fracturas fue de 0-18. El 75,8% de pacientes inició un tratamiento con bifosfonatos y 41,8% utilizo medicamentos coadyuvantes. Menos del 50% de pacientes requirieron tratamiento quirúrgico.

Conclusiones: La osteogénesis imperfecta es una patología crónica, el uso del grado de severidad de Van Dijk y la escala de severidad de Aglan es de aplicación sencilla, los cuales mejoran en clasificar el grupo de mayor riesgo de fracturas y la respuesta al tratamiento.

Palabras clave: *Osteogénesis imperfecta, fractura de huesos, bifosfonatos, dentinogénesis imperfecta.*

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Abstract

Introduction: Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetic disease that alters collagen synthesis and is characterized by high bone weakness. Its worldwide incidence is 1/10,000 people. The diagnosis is mainly clinical-radiological. Treatment mainly requires the use of bisphosphonates and sometimes orthopedic surgeries.
Methods: This study is descriptive and retrospective. All patients under 18 years of age who had a diagnosis of OI treated at the Genetics Service of the National Institute of Children's Health of Breña (INSN) between 2010 and 2021 were included, through review of medical records. It was classified according to the severity degree classification (Van Dijk) and according to the severity scale (Aglan). The absolute and relative frequencies, measures of central tendency and dispersion, as well as a bivariate analysis (kruskall wallis and simple linear regression) were determined.
Results: In total, 91 patients with OI were studied, of which more than half were male. 93.4% had a history of fractures, 72.5% had blue sclera, 39.6% had bowed legs and 20.9% had dentinogenesis imperfecta. The minimum-maximum value of fractures was 0-18. 75.8% of patients started treatment with bisphosphonates and 41.8% used adjuvant medications. Less than 50% of patients required surgical treatment.
Conclusions: Osteogenesis imperfecta is a chronic pathology, the use of the Van Dijk severity grade and the Aglan severity scale is simple to apply, which improves in classifying the group with the highest risk of fractures and the response to treatment.

Key words: *Osteogenesis imperfecta , bone fractures, bisphosphonates, Dentinogenesis imperfecta.*

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

I. INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI), denominada también síndrome de huesos frágiles, es un trastorno genético del tejido conectivo que se caracteriza por una elevada fragilidad ósea y reducción de la masa ósea (1). Es una enfermedad rara e infradiagnosticada, y se estima que la incidencia mundial de la OI es de 1/10 000 en la población general (1). En el 90% existe una variante genética que involucra la codificación de las cadenas alfa del colágeno tipo I (COL1A1 o COL1A2) (1,2). Actualmente, gracias a los avances tecnológicos, se conoce más sobre los factores biológicos y genéticos de la OI, lo que ha permitido establecer una clasificación con 21 genes diferentes (3). Esta condición predispone a los pacientes a presentar múltiples fracturas ante mínimos traumatismos, deformidades óseas, además de deficiencias en el crecimiento. Las manifestaciones clínicas extra esqueléticas clásicas son la hiperlaxitud articular, dentinogénesis imperfecta, hipoacusia y escleras azules las que pueden variar según el tipo de OI (4,5).

En el Perú, la OI se considera una enfermedad rara debido a su baja prevalencia (6). Existen pocos estudios epidemiológicos, y el conocimiento se basa principalmente en reportes de casos, como el publicado sobre 11 casos en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (6). Otro estudio cuyo objetivo era identificar las enfermedades genéticas en el Perú, evidenció que entre el año 2014 y 2018 en el INSN-Breña se observaron 82 pacientes con OI (7). El tratamiento y diagnóstico de esta enfermedad en el Perú se ve dificultado por la complejidad de

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

la misma y la limitada disponibilidad de centros especializados, lo que puede llevar a una sub detección y manejo inadecuado de los casos (7).

El diagnóstico principalmente requiere una correcta evaluación clínica, examen físico e imagenología, mientras que el diagnóstico molecular es útil para determinar la alteración genética específica y establecer el riesgo de recurrencia (8). El tratamiento se basa en: fármacos antirresortivos (bifosfonatos) que incrementan la densidad ósea y disminuyen el riesgo de fracturas; procedimientos ortopédico - quirúrgicos para corregir deformidades y la fisioterapia. Otros fármacos como el denosumab que inhibe la actividad osteoclástica están siendo estudiados para determinar su beneficio (4,9).

El estudio tiene como principal propósito establecer las características clínicas, radiológicas y terapéuticas, como es la respuesta al tratamiento con bifosfonatos de los pacientes con osteogénesis imperfecta en el INSN entre los años 2010-2021.

II. Metodología

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo. El estudio se llevó a cabo en el INSN de Breña, que es un centro de referencia nacional para enfermedades pediátricas. Cuenta con un Servicio de Genética y Errores Innatos del Metabolismo que dispone de una base de datos de pacientes con osteogénesis imperfecta (OI) desde hace más de 12 años. El presente estudio recolectó información de pacientes con OI desde el año 2010 al 2021.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Incluimos a todos aquellos pacientes con menos de 18 años que presentaban el diagnóstico de OI que cumplían con los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de OI confirmado por examen clínico, imagenológico o molecular, densitometría ósea con osteoporosis, antecedentes familiares de OI, antecedentes de fracturas patológicas y signos clínicos compatibles con OI. Se excluyeron las historias clínicas ilegibles, en mal estado o que carecían de información sobre las variables de interés.

Las variables recolectadas incluyeron datos demográficos, antecedentes, características clínicas, densitometría ósea, valores antropométricos, marcadores serológicos y detalles del tratamiento médico y quirúrgico; se categorizó a los pacientes según la clasificación de grado de severidad de Van Dijk y según la escala de severidad de Aglan (10,11).

Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas de los pacientes, recopilados en una ficha de recolección **(Anexo 1).**

Se identificaron dos posibles sesgos: sesgo de medición debido a errores en la obtención de datos de las historias clínicas, y sesgo de selección al incluir solo pacientes del INSN, aunque este es un centro de referencia nacional pediátrico.
El tamaño de la muestra fue la totalidad de los pacientes con OI en el INSN durante 2010-2021, dada la baja frecuencia de OI.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Para el análisis descriptivo y bivariado utilizamos el programa STATA v.15 para el cual utilizamos un intervalo de confianza del 95% y un valor de p de menos de 0,05. Las variables categóricas se presentaron con frecuencias, y las numéricas con medidas de tendencia central y dispersión según normalidad. Es necesario mencionar que se describen todas las variables clínicas en su totalidad debido a la naturaleza descriptiva del estudio.

Se realizó un análisis exploratorio, utilizando las pruebas de chi-cuadrado con bondad de ajustes para las variables “sexo” y “procedencia” tomando en cuenta que la presentación de OI es igual en varones y mujeres (2), la proporción de habitantes de lima y otros departamentos es de 32,2% y 67,8%, respectivamente según el último censo nacional realizado por el Instituto Nacional de Estadística en el año 2017. Además, se utilizó la prueba de Kruskall Wallis (bivariado) para el análisis de las variables “severidad”, “densitometría ósea”, “marcadores serológicos” y “fracturas”. Ademas se utilizo la prueba de regresión lineal simple para establecer una asociación entre las variables “densitometría ósea” y “numero de fracturas”, además de “densitometría ósea” e “índice de masa corporal”.

III. Resultados

3.1 Características sociodemográficas y antropométricas.

Potencialmente se contaban 194 historias clínicas de pacientes con OI, sin embargo, al revisarlas solo 91 historias clínicas contaban con los criterios de inclusión. El principal motivo de exclusión fue por tener diagnósticos no definidos.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Del total de pacientes seleccionados (n=91) 60,4% eran de sexo masculino. El 52,6% procedían de Lima y el 14,3% del total de pacientes presentaban como comorbilidad asma/síndrome de obstrucción bronquial. El 24,2% tenía antecedentes familiares de osteogénesis imperfecta **(Tabla 1)**. La edad promedio de diagnóstico fue de 20,5 meses; con una media de la edad del padre y de la madre al nacimiento del paciente 31,9 y 27, respectivamente. La media del peso al nacer fue de 2822±288,3 g, la talla al nacer fue de 45±3,3 cm.

3.2 Severidad y marcadores serológicos

El 57,3% presentaron OI con un grado de severidad moderado de Van Dijk y el 48,7% presentaron una escala de severidad severa de Aglan. El N-telopéptido y la densitometría ósea fue realizado en alrededor del 50% de los pacientes con OI y solo se utilizó la fosfatasa alcalina y el C-telopéptido en la cuarta parte de los pacientes **(Tabla 1)**. Se realizó una comparación de las medianas de la diferencia entre el último y primer valor de los marcadores serológicos y la desviación estándar de la densitometría ósea según el grado de severidad de Van Dijk y la escala de severidad de Aglan. Sin embargo, no se encontró diferencia significativa **(Tabla 3)**.

3.3 Fracturas y hospitalizaciones

La media de las fracturas fue de 4,68, incluso se reportó un paciente con hasta 18 fracturas. El grupo óseo más frecuentemente fracturado fueron los miembros inferiores (61,9%), seguido de los miembros superiores (25,8%). Se observó un total de 147 hospitalizaciones con una media de 1,6. La causa principal de las

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

hospitalizaciones fueron las fracturas (57,9%), un paciente reportó hasta 19 hospitalizaciones.

Se realizó una comparación del número de fracturas según el grado de severidad de Van Dijk y la escala de severidad de Aglan. Se observó que la mediana de las fracturas era más frecuente en el grupo que era de moderada severidad, según el grado de severidad de Van Dijk (p=0,0003). Mientras que la mediana de fracturas fue mayor en el grupo severo, según la escala de severidad de Aglan (p=0,0957). **(Material suplementario 1)**.

3.4 Características extra óseas

Los fenotipos más frecuentes fueron escleras azules (72,5%), piernas arqueadas (39,6%), hiperlaxitud articular (24,2%), facies triangulares (23,1%) y dentinogenesis imperfecta (20,9%). Por otro lado, los menos frecuentes fueron queratocono, pierna vara, pie valgo, fisura labio-palatina, puente nasal hundido, desproporción de maxilares, displasia de cadera y pie plano con 1,1% cada una respectivamente **(Tabla 2)**.

3.5 Tratamiento

Con respecto al tratamiento, el 78% de pacientes inició algún tipo de tratamiento con bifosfonatos, siendo el más utilizado el alendronato (27,5%) seguido del zoledronato. El 42,9% cumplió por lo menos un año de tratamiento y el 12,1% tres o más años. El 34,1% requirió cirugías debido a fracturas. Con respecto al uso de coadyuvantes como calcio y vitamina D, el 41,8% de pacientes lo utilizaron **(Tabla 4).**

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

3.6 Densitometría ósea y análisis antropométrico

Acerca de la densidad ósea se observó una tendencia a la mejoría en el tiempo, sin embargo, algunos pacientes solo tuvieron una única medición **(Figura 1A)**. Con respecto a la prueba de regresión lineal simple observamos que los que presentaron una evolución favorable según la densitometría ósea presentaban un número de fracturas con una media de 3,6 (DE=1,73) versus los que presentaron una respuesta desfavorable la media fue de 11,1 (DE=4,87) (p<0,001). En ese mismo sentido, el número de fracturas aumenta si la densitometría ósea permanece igual o disminuye en el tiempo (R^2=0,138; coef=0,213; IC=-0.422 -- -0,003; cons=2,5; p=0,047) **(Figura 1B)**. Adicionalmente, se observó que mientras aumenta el índice de masa corporal la respuesta al tratamiento calculado, según la densidad ósea, es menor (R^2= -0,043 ; coef=0,0; IC=-0,029 -- -0,059; cons=; p=0,078) **(Figura 1C)**.

Acerca de la variabilidad del peso al nacer y de la escala de severidad de Aglan, se observó diferencia (p=0,0068), con un análisis *post hoc* de diferencia entre el grupo leve y severo (p=0,010). En sentido contrario, no observamos diferencias en el peso al nacer y los grupos del grado de severidad de Van Dijk(p=0,0988); y en el mismo sentido al evaluar ambas escalas la talla (p=0,5523 y 0,7170) y el perímetro cefálico al nacimiento (p= 0,3290 y 0,3614) **(Material suplementario 2)**.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

IV. Discusión

Este es el segundo y más grande estudio del país acerca de la población pediátrica con OI y si bien no es un estudio nacional, este nos permite tener un gran panorama acerca de esta enfermedad en Perú (6). Nuestro propósito es determinar las características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de los pacientes pediátricos con OI en un hospital de referencia del Perú. Dicha enfermedad ocasiona una alteración de la estructura ósea en consecuencia, esto predispone a múltiples fracturas, alteraciones morfológicas y modificaciones en el estilo de vida (12).

En el Perú no se cuenta con información acerca de la incidencia de OI. Sin embargo, Guio et al. determinó que en uno de los principales hospitales de referencia peruanos se diagnosticaron 101 casos de displasia esquelética durante los años 2014-2018, cabe mencionar que dentro de este grupo de enfermedades se encuentra la OI (7). Otro estudio en un hospital de referencia nacional distinto al antes mencionado observó 11 pacientes con OI durante un periodo de 3 años (2007-2009) (13).

Se observó una mayor frecuencia en el sexo masculino (60,4%), el cual es contrario a lo que indica la literatura internacional, donde se indica que no existe un predominio con respecto al sexo en la OI, esto podría deberse a que esta enfermedad es aún infradiagnosticada en nuestro medio (14,15). Sin embargo, en Portugal (n=21) se demostró resultados similares al nuestro con una población significativamente masculina (61,9%) (16).

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

La edad promedio de diagnóstico en el presente estudio fue de 20,5 meses de edad, la cual es temprana en comparación a un estudio nacional de la población vietnamita con OI, donde la edad más frecuente de diagnóstico oscilaba entre los 6-10 años (27,4%) (17). En España (Valencia) se observó (n=40) que la edad promedio de diagnóstico en general fue de 8,4 ± 14,6 años, y de 0,04 ± 0,3 años en las formas severas donde se incluía a los de presentación al nacimiento (en las formas extremadamente severas) (18). En Turquía (n=29), se observó que la media con respecto a la edad de diagnóstico fue de 3,6 años, lo que refleja una edad tardía en comparación a nuestros resultados (19). Sin embargo, en un hospital portugués la edad promedio de diagnóstico fue de 20,6 meses de edad, similar a lo hallado en este estudio (16). Esto puede deberse, ya que más del 60% de pacientes en este hospital debuto con una fractura antes de los primeros tres años de vida (16).

Además, se estableció que más del 50% de los pacientes provenían de la capital de Perú (52,8%). Nosotros planteamos que esto podría deberse a la escasez de especialistas, principalmente genetistas, de los hospitales regionales para diagnosticar y referir pacientes a centros hospitalarios de referencia los cuales en su gran mayoría se encuentran en nuestra capital (7).

La mayoría (75,8%) de pacientes no contaban con ningún antecedente familiar. Lo cual implicaría que la mayoría de las variantes genéticas en estos pacientes son *de novo*. Un estudio realizado en Portugal también evidenció que el 66,6% de sus pacientes no presentaban antecedentes familiares (16). De forma contraria un estudio llevado a cabo en España (Valencia) observó que más del 50% de sus pacientes presentaban antecedentes familiares (20).

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Con respecto a las características clínicas extra óseas, nosotros observamos que las más prevalentes fueron la presencia de escleras azules, piernas arqueadas, hiperlaxitud articular y facies triangular con el 72,5%, 39,6%, 24,2% y 23,1%, respectivamente. Múltiples estudios coinciden con nuestros resultados ya que observan que la característica clínica extra ósea más prevalente de la OI son las escleras azules (79%-86%), y la dentinogénesis imperfecta (22,5%-61%), pero ello puede variar según la población y el tipo de OI (16,18,20).

Para evaluar la severidad de la OI en nuestro estudio utilizamos dos escalas. La primera, desarrollada por Van Dijk et al. la cual nos permite establecer una severidad pre o post natal en base a características clínicas o ecográficas (10). Observamos el grado de severidad moderado fue el más frecuente (57,3%), en comparación a lo descrito por Caudevilla et al. donde se evidencio que el grado leve es el más frecuente (68,3%) (18). Dicha discordancia puede deberse a que el estudio antes mencionado no es en una población totalmente pediátrica.

La segunda, es una escala que utiliza un sistema de puntuación basándose en cinco parámetros y fue desarrollada por Aglan et al (11), teniendo la forma severa como la más frecuente (48,7%). El mismo autor de esta escala observó (n=43) que al igual que en nuestro estudio la forma severa fue la más frecuente (37,2%) (11). Otaify et al. observa en su estudio (n=33) que la totalidad de sus pacientes presentan un grado de severidad moderado o severo (21).

El 93,4% de los pacientes presentó por lo menos una fractura en su vida e incluso un caso presentó hasta 18 fracturas. Además, observamos que al igual que otros estudios la localización más afectada en nuestros pacientes fueron los miembros inferiores, seguido de los miembros superiores. En España (Valencia) los

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

resultados fueron similares siendo los miembros inferiores levemente más frecuentes que los superiores con 36,5% y 33,6%, respectivamente (20). En Vietnam se observó que 142/146 pacientes presentaron fracturas con un total de 1932 fracturas, además el grupo óseo más afectado en esta población fue el miembro inferior, sobre todo el fémur (17). Del mismo en Turquía se observó que el grupo óseo más frecuentemente afectado era el miembro inferior, sobre todo la tibia y en segundo lugar el fémur (19). En Portugal igualmente se observó que el grupo óseo más afectado fue el miembro inferior (55,6%), seguido del miembro superior (37,8%) (16).

En la OI la base del tratamiento es el uso de bifosfonatos siendo los más utilizados el alendronato, pamidronato y zoledronato (4). Además, muchos especialistas optan por medicamentos coadyuvantes como lo son los suplementos de calcio y vitamina D (9). En nuestro estudio observamos que el 75,8% de pacientes inició algún tratamiento con bifosfonatos. Sin embargo, solo el 41,8% utilizó medicamentos coadyuvantes. Con respecto a los bifosfonatos el más utilizado en nuestro estudio fue el alendronato (27,5%) y en segundo lugar el zoledronato (20,9%). El esquema terapéutico de alendronato seguido por zoledronato fue utilizado en 15 pacientes (16,5%). Es importante recalcar que cerca del 50% de pacientes no completaba el año de tratamiento con bifosfonatos. Nosotros planteamos que esto podría deberse a múltiples factores como lo son la escasez de medicamentos, la falta de controles por consultorio, el difícil acceso a conseguir citas o la lejanía de los pacientes hacia el hospital.

En Turquía se observó que el 75% de los pacientes iniciaron algún tipo de tratamiento con bifosfonatos de los cuales los más utilizados fueron el

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

pamidronato (77%) y alendronato (23%) (21). En Vietnam, un país de bajos recursos, solo 25% de los pacientes iniciaron tratamiento con bifosfonatos en el cual predominó el uso de zoledronato, ya que era el más accesible en el país (17). Está descrito que en dicho país el acceso a estos medicamentos e incluso a médicos especialistas es difícil por lo cual la mayoría de los pacientes no culminan los tratamientos en su totalidad, cabe recalcar que estas características son similares a la realidad nacional de nuestro país (17). Del mismo modo es importante mencionar que en Vietnam los tratamientos quirúrgicos son los más frecuentemente indicados con 163 cirugías en un total de 58 pacientes (17).

En Portugal se observó que el 85% de los pacientes inició algún tipo de tratamiento con bifosfonatos, es específico con pamidronato y que además la edad promedio de inicio de tratamiento era de 50 meses (16). En Valencia se evidencio que 52,1% de los pacientes recibían algún tipo de tratamiento de los cuales fueron bifosfonatos en el 44,8% de los casos. Además, hubo un grupo (24,7%) que recibió tratamiento exclusivamente coadyuvante con vitamina D, calcio u hormona paratiroidea (PTH) (20). Por último, en España se observó que 19 pacientes (47,5%) iniciaron tratamiento con bifosfonatos de los cuales seis lo hicieron en combinación con hormona de crecimiento recombinada (pamidronato + rhGH). Todos los pacientes tratados con bifosfonatos mostraron disminución de la tasa de fracturas y aumento de la actividad (18).

Como se evidencia en los estudios antes mencionados la tasa de pacientes que inician tratamiento con bifosfonatos en nuestro hospital es acorde a la literatura internacional. Sin embargo, podemos observar que la problemática se encuentra asociada a la continuidad de este, ya que cerca del 50% de nuestros pacientes no

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

logra completar el año de tratamiento por las razones antes mencionadas. Además, se debe mejorar el seguimiento de los pacientes diagnosticados, ya que en promedio cerca del 50% de nuestros pacientes no cuentan con pruebas como densitometría ósea o marcadores de resorción ósea. En nuestro hospital en comparación a otros del extranjero utilizamos el alendronato como primera línea de tratamiento.

En los análisis bivariados se observó que no existe diferencia significativa ($p<0,05$) con respecto a la diferencia del primer y último valor de los marcadores serológicos, con respecto al grado y escala de severidad antes mencionados. Por otro lado, hemos logrado establecer en nuestra población que si la densitometría ósea permanece igual o disminuye en el tiempo significa un mayor riesgo a presentar nuevas fracturas. Así mismo, determinamos que pacientes presentan una evolución favorable y desfavorable en base a la densitometría ósea y a la media de fracturas. Igualmente observamos que existe una mayor mediana de fracturas en los pacientes de moderada severidad según el grado de severidad de Van Dijk ($p=0,0003$). Cabe recalcar que estos tipos de análisis no se han observado antes en estudios similares de OI.

Dentro de las limitaciones es importante mencionar que no todos los pacientes presentaron un seguimiento adecuado, incluso algunos presentaban solo una consulta, esto puede ocasionar escasez de datos en las variables y que el análisis a la respuesta al tratamiento no sea preciso. Por otro lado, se cuenta con una muestra pequeña, a pesar de ser el estudio con mayor cantidad de participantes con OI en Perú. Además, la recolección de datos se basó exclusivamente en historias clínicas (pérdida de información), y al ser la institución un centro de

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

referencia nacional la concentración de casos en un solo centro podría introducir un sesgo de selección, ya que los pacientes atendidos en este instituto pueden no ser representativos de la totalidad de pacientes con osteogénesis imperfecta en el Perú. Aunque, al ser uno de los pocos centros de referencia, podría mostrar lo que ocurre en los pacientes con OÍ, sobre todo los que son de severidad.

V. CONCLUSIONES

El presente estudio representa un significativo avance en la comprensión de la OI en la población pediátrica del Perú. Al comparar con estudios internacionales, se observan algunas similitudes en los grados de severidad, características clínicas y terapéuticas, pero también diferencias en la prevalencia, proporción en varones, y antecedentes familiares. Se recomienda el uso de herramientas como el grado de severidad de Van Dijk y la escala de severidad de Aglan, ya que son de aplicación sencilla y ayudarán a mejorar la clasificación de pacientes con mayor riesgo de fracturas y la respuesta al tratamiento. Es necesario asegurar la atención de estos pacientes, el seguimiento y la evaluación del uso de bifosfonatos como primera línea de tratamiento en todos los pacientes, dado que en otros países se han reportado resultados alentadores en la reducción de fracturas y mejorar las condiciones de vida.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

VI. Bibliografía:

1. Caudevilla Lafuente P, Labarta Aizpún JI, Garagorri Otero JM. Osteogénesis imperfecta. Patrones clínicos y genéticos. Revisión de nuestra experiencia. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2013.

2. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe AD, et al. Osteogenesis imperfecta. Nat Rev Dis Primers. el 18 de agosto de 2017;3:17052.

3. Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. Eur J Endocrinol. octubre de 2020;183(4):R95–106.

4. Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Semler O. Osteogenesis imperfecta: pathophysiology and treatment. Wien Med Wochenschr. julio de 2015;165(13–14):278–84.

5. Ramón JCS, Castillo JCR, Sánchez EAW, Serrano GAP, Ramón JGS. Osteogénesis imperfecta (OI) en una mujer adulta y su hija: reporte de caso. Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo. 2016;3(3):37–40.

6. Lizaraso Caparó F, Fujita R. Enfermedades Raras o Huérfanas, en Perú más huérfanas que raras. Horizonte Médico (Lima). abril de 2018;18(2):4–5.

7. Guio H, Poterico JA, Levano KS, Cornejo-Olivas M, Mazzetti P, Manassero-Morales G, et al. Genetics and genomics in Peru: Clinical and research perspective. Mol Genet Genomic Med. noviembre de 2018;6(6):873–86.

8. Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents-new developments in diagnosis and treatment. Osteoporos Int. diciembre de 2016;27(12):3427–37.

9. Etich J, Leßmeier L, Rehberg M, Sill H, Zaucke F, Netzer C, et al. Osteogenesis imperfecta—pathophysiology and therapeutic options. Mol Cell Pediatr. el 14 de agosto de 2020;7:9.

10. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. Am J Med Genet A. junio de 2014;164A(6):1470–81.

11. Aglan MS, Hosny L, El-Houssini R, Abdelhadi S, Salem F, ElBanna RAS, et al. A scoring system for the assessment of clinical severity in osteogenesis imperfecta. J Child Orthop. marzo de 2012;6(1):29–35.

12. Hackley L, Merritt L. Osteogenesis imperfecta in the neonate. Adv Neonatal Care. febrero de 2008;8(1):21–30; quiz 31–2.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

13. Condori Quispe ER. Osteogénesis imperfecta en niños tratados en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión entre los años 2007 y 2009 : Callao, Lima-Perú. 2011.

14. Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta:epidemiology and pathophysiology. Curr Osteoporos Rep. septiembre de 2007;5(3):91–7.

15. Lindahl K, Åström E, Rubin CJ, Grigelioniene G, Malmgren B, Ljunggren Ö, et al. Genetic epidemiology, prevalence, and genotype-phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta. Eur J Hum Genet. agosto de 2015;23(8):1042–50.

16. Escobar C, Malveiro D, Salgado A, Santos MI, Campagnolo JL, Neves MC. Osteogénese Imperfeita – Experiência do Serviço de Ortopedia do Hospital Dona Estefânia. Acta Médica Portuguesa. el 24 de abril de 2013;26(1):5–11.

17. Binh HD, Maasalu K, Dung VC, Ngoc CTB, Hung TT, Nam TV, et al. The clinical features of osteogenesis imperfecta in Vietnam. Int Orthop. enero de 2017;41(1):21–9.

18. Caudevilla Lafuente P, de Arriba Muñoz A, Izquierdo Álvarez S, Ferrer Lozano M, Medrano San Ildefonso M, Labarta Aizpún JI. Osteogenesis imperfecta: Review of 40 patients. Med Clin (Barc). el 26 de junio de 2020;154(12):512–8.

19. Erbaş İM, İlgün Gürel D, Manav Kabayeğit Z, Koç A, Ünüvar T, Abacı A, et al. Clinical, genetic characteristics and treatment outcomes of children and adolescents with osteogenesis imperfecta: a two-center experience. Connect Tissue Res. julio de 2022;63(4):349–58.

20. Gimeno-Martos S, Pérez-Riera C, Guardiola-Vilarroig S, Cavero-Carbonell C, Gimeno-Martos S, Pérez-Riera C, et al. Epidemiología de la Osteogénesis Imperfecta: una enfermedad rara en la Comunitat Valenciana. Revista Española de Salud Pública [Internet]. 2017 [citado el 16 de junio de 2024];91. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1135-57272017000100421&lng=es&nrm=iso&tlng=es

21. Otaify GA, Aglan MS, Ibrahim MM, Elnashar M, El Banna R a. S, Temtamy SA. Zoledronic acid in children with osteogenesis imperfecta and Bruck syndrome: a 2-year prospective observational study. Osteoporos Int. enero de 2016;27(1):81–92.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

VII. Anexos

Anexo 1: Instrumento de recolección de los datos

Nº de paciente: ……
Nº de Historia clínica: ……..
DATOS DEL PACIENTE
Edad del paciente actual: ……..
Edad del paciente al diagnóstico: ……
Edad de los padres al nacimiento del paciente: …….
Sexo: ……..
Comorbilidades: ……
Antecedentes familiares: ……
HOSPITALIZACIONES
Número total de hospitalizaciones: ……
Número total de días:……
Causas de hospitalización: ……
CLÍNICA
Fracturas

Nº 1: HUESO	Tipo de fractura	Año
Nº 2: HUESO	Tipo de fractura	Año
Nº 3: HUESO	Tipo de fractura	Año
Nº 4: HUESO	Tipo de fractura	Año
Nº 5: HUESO	Tipo de fractura	Año
Nº 6: HUESO	Tipo de fractura	Año
Nº 7: HUESO	Tipo de fractura	Año
Nº 8: HUESO	Tipo de fractura	Año
Nº 9: HUESO	Tipo de fractura	Año
Nº 10: HUESO	Tipo de fractura	Año

Nº Total de fracturas: …….
Signos extra oseos

1)	6)
2)	7)
3)	8)
4)	9)
5)	10)

DATOS ESPECÍFICOS DE OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

- Tipo de Osteogénesis imperfecta: ……..
- Densitometría ósea: ……

ANTROPOMETRÍA

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

a) Actual:

PC: Peso(kg): Talla(cm):

b) Al nacer:

PC: Peso(kg): Talla(cm):

MARCADORES SANGUÍNEOS

1) 6)
2) 7)
3) 8)
4) 9)
5) 10)

TRATAMIENTO

a) Tratamiento médico:

1) Fármaco Dosis Año de prescripción
2) Fármaco Dosis Año de prescripción
3) Fármaco Dosis Año de prescripción
4) Fármaco Dosis Año de prescripción
5) Fármaco Dosis Año de prescripción

b) Tratamiento quirúrgico:

1) Procedimiento Complicaciones Año
2) Procedimiento Complicaciones Año
3) Procedimiento Complicaciones Año
4) Procedimiento Complicaciones Año
5) Procedimiento Complicaciones Año

c) Respuesta al tratamiento: ……

Anexo 2: Clasificación de Osteogénesis imperfecta

OI TYPE	Gene	Chromosomal Location	OMIM #	Inheritance	Proposed Pathway or Mechanism
I	*COL1A1, COL1A2*	17q21.33 .	166200	AD	Reduced amount of type I collagen
II	*COL1A1, COL1A2*	17q21.33 .3	166210	AD	Folding, secretion and mineralization of type I collagen
III	*COL1A1, COL1A2*	17q21.33 7q21.3	259420	AD	Folding, secretion and mineralization of type I collagen
IV	*COL1A1, COL1A2*	17q21.33 7q21.3	166220	AD	Folding, secretion and mineralization of type I collagen
V	*IFITM5*	11p15.5	610967	AD	ECM mineralization
VI	*SERPINF1*	17p13.3	613982	AR	ECM mineralization

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

VII	*CRTAP*	3p22.3	610682	AR	PTM and folding of fibrillar collagen
VIII	*P3H1*	1p34.2	610915	AR	PTM and folding of fibrillar collagen
IX	*PPIB*	15q22.31	259440	AR	PTM and folding of fibrillar collagen
X	*SERPINH1*	11q13.5	613848	AR	Folding and intracellular trafficking of collagen
XI	*FKBP10*	17q21.2	610968	AR	Folding and intracellular trafficking of collagen
XII	*SP7*	12q13.13	613849	AR	Abnormal osteoblast differentiation
XIII	*BMP1*	8p21.3	614856	AR	Processing of collagen
XIV	*TMEM38B*	9q31.2	615066	AR	Ca^{2+} homeostasis in the ER
XV	*WNT1*	12q13.12	615220	AR	WNT anabolic signaling
XVI	*CREB3L1*	11p11.2	616229	AR	Protein quality control and ER stress response
XVII	*SPARC*	5q33.1	616507	AR	ECM mineralization
XVIII	*TENT5A*	6q14.1	617952	AR	Unknown
XIX	*MBTPS2*	Xp22.12	301014	XLR	Protein quality control and ER stress response
XX	*MESD*	15q25.1	618644	AR	WNT anabolic signaling

Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. Eur J Endocrinol. octubre de 2020;183(4):R95–106.

Anexo 3: Escala del grado de severidad pre y post natal en osteogénesis imperfecta

Grado pre y post natal de severidad de la osteogénesis imperfecta (Van Dijk et al.)
Leve OI: Hallazgos ecográficos a las 20 semanas de gestación - No fracturas o arqueamientos intra uterinos de huesos largos Postnatal

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

- Fracturas congénitas raras - Velocidad de crecimiento normal o casi normal - Huesos largos rectos (no deformidad intrínseca de huesos largos) - Totalmente ambulante excepto en el momento de fracturas agudas - Fracturas de compresión vertebrales mínimas - Z-score de densitometría ósea de la columna lumbar > -1.5 (-1.5 a +1.5) - Tasa de fracturas anuales menor o igual a 1 - Ausencia de dolor crónico óseo o mínimo controlado con simple analgesia - Asistencia regular escolar (no se ausenta por dolor, fatiga o letargia)
Moderada OI: Hallazgos ecográficos a las 20 semanas de gestación - Raramente fracturas o arqueamiento de huesos largos (puede incrementar en el 3er trimestre) Postnatal (no modificada por tratamiento con bifosfonatos) - Fracturas congénitas ocasionales - Disminución en la velocidad de crecimiento - Arqueamiento anterior de miembros inferiores - Arqueamiento de huesos largos relacionados a inmovilización por fracturas recurrentes - Fracturas vertebrales por compresión - Z-score de densitometría ósea de la columna lumbar > -2.5 a < -1.5 - Tasa anual prepuberal de fracturas mayor de 1 (3 en promedio) - Ausencia escolar por dolor mayor a 5 días por año
Severa OI: Hallazgos ecográficos a las 20 semanas de gestación - Acortamiento de huesos largos - Fracturas y/o arqueamiento de huesos largos con remodelación - Costillas delgadas con ausencia o discontinuidad de fracturas costales - Mineralización disminuida Postnatal (no modificada por tratamiento con bifosfonatos) - Deterioro marcado del crecimiento linear - Dependiente de silla de ruedas - Deformidad progresiva de huesos largos y columna (no relacionado a fracturas) - Múltiples fracturas vertebrales por compresión - Z-score de la densitometría ósea de la columna lumbar < -3.0 - Tasa anual prepuberal de fracturas mayor de 3 - Dolor óseo a menos que se trate con bifosfonatos - Ausencia escolar caracterizada por cuidado de fracturas, fatiga o dolor
Extremadamente severa OI: Hallazgos ecográficos a las 20 semanas de gestación - Acortamiento de huesos largos - Fracturas o arqueamiento de huesos largos con remodelación severa (gran deformidad) - Costillas con cuentas engrosadas y continúas debido a múltiples fracturas. Costillas delgadas - Mineralización disminuida Postnatal - Muslos en abducción y rotación externa con limitación del movimiento articular - Indicadores clínicos de dolor crónico severo (rubor, sudoración, llantos) con movimientos pasivos - Disminución de la osificación craneal, múltiples fracturas de huesos largos y costillas. Tórax pequeño - Fémures cortos y compactos con gran deformidad - Todas las vértebras hipoplásicas/aplastadas - Distrés respiratorio que conlleva a muerte perinatal - Rumbo letal perinatal

Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. Am J Med Genet A. junio de 2014;164A(6):1470–81.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Anexo 4: Sistema de puntuación para la valoración de la severidad clínica en osteogénesis imperfecta

Table 1 Proposed scoring system of osteogenesis imperfecta (OI) patients

Criterion/points	1	2	3	4
Average number of fractures/year	0–1	2–5	6–10	>11
Gross motor development (modified from Daly et al. [23]	Normal	Delayed with catchup	Delayed with no catchup	Abnormal/arrested
Degree of long bones deformities −/+ scoliosis	No deformity	Mild (noticed only by X-rays), no scoliosis	Moderate (noticed by both clinical examination and X-rays affecting isolated long bones) −/+ mild scoliosis	Severe (clearly visible by clinical examination and X-rays affecting all long bones), + severe scoliosis
Height SDS	<−2.0	−2.1 to −3.0	−3.1 to −5.0	>−5.0
BMD (*z*-score)	Normal	Osteopenia *z*-score: −1.5 to −1.9	Severe osteopenia *z*-score: −2.0 to −2.4	Osteoporosis *z*-score: ≤ -2.5
Score and degree ofseverity	5–10: mild	11–15: moderate	16–20: sever	

SDS standard deviation score; *BMD* bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA)

Aglan MS, Hosny L, El-Houssini R, Abdelhadi S, Salem F, ElBanna RAS, et al. A scoring system for the assessment of clinical severity in osteogenesis imperfecta. J Child Orthop. marzo de 2012;6(1):29–35.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Tabla 1. Características generales de pacientes menores de 18 años con osteogénesis imperfecta en el Instituto Nacional de Salud del Niño Breña, Lima. 2010- 2021.

Variables	n	%	IC 95%	Valor p
Sexo				
Masculino	55	60,4%	49,9-70,1	0,046*
Femenino	36	39,6%	29,9-50,1	
Procedencia				
Lima	48	52,8%	42,3-62,9	<0,001*
Otros departamentos	43	47,3%	37,0-57,6	
Uso de exámenes complementarios				
N-telopeptido	47	51,6	41,4-61,9	
C-telopéptido	24	26,4	17,3-35,4	
Calcio	40	44	33,8-54,2	
Fósforo	51	56	45,8-66,2	
Magnesio	14	15,4	8,0-22,8	
Vitamina D (25-OH)	14	15,4	8,0-22,8	
Fosfatasa alcalina	24	26,4	17,3-35,4	
Densitometría ósea	48	52,7	42,5-63,0	
Comorbilidades				
Asma/SOB	13	14,3%	4,5-14,2	
Hipotonía	7	7,7%	0,3-7,7	
Desnutrición	7	7,7%	0,3-7,7	
Anemia	5	5,5%	-0,8-5,5	
Cardiopatía	5	5,5%	-0,8-5,5	
Trastorno del neurodesarrollo	5	5,5%	-0,8-5,5	
Litiasis renal	2	2,2%	-1,9-2,2	
Postración	5	5,5%	-0,8-5,5	
Antecedentes familiares				
No	69	75,8%	65,8-83,6	
Sí	22	24,2%	16,4-34,2	
Grado de Severidad de Van Dijk (n=82)				

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Leve	6	7,3%	3,2-15,6
Moderado	47	57,3%	46,2-67,7
Severo	25	30,5%	21,3-41,5
Extremadamente severo	4	4,8%	1,8-12,5
Escala de severidad de Aglan (n=41)			
Leve	17	41,5%	27,0-57,5
Moderado	4	9,8%	3,6-24,1
Severo	20	48,7%	33,4-64,3
Fracturas			
Número de fracturas totales	426		
Miembros inferiores	264	61.9%	51,9 - 110,1
Miembros superiores	110	25.8%	-18,8 - 32,6
Clavícula	32	7.5%	-1,0 - -0,4
Cabeza	13	3%	-1,6 - -0.9
Tórax	8	1.8%	-2.0 - -1.2
Antropometría al nacer	**Media/Mediana**	**DE/RIC**	
Peso al nacer (g)	2903§	582,6	1500-4300
Talla al nacer (cm)	46,6§	4,3	35-52
PC al nacer (cm)	35	2,5	30-37
Edad de diagnóstico (meses)	20,5	58	0-180
Edad del padre	31,9§	8,1	29,9 -34
Edad de la madre	27,8§	7,7	25,9-28,7

PC=perímetro cefálico. SOB= Síndrome de obstrucción bronquial. * Chi 2 con bondad de ajuste. DE= desviación estándar. RIC= Rango intercuartílico. § Media y DE.

Anexo 6: Tabla 2. Fenotipos asociados en pacientes con osteogénesis imperfecta en menores de 18 años. Instituto Nacional de Salud del Niño Breña, Lima. 2010 – 2021.

Fenotipos asociados	n	%	IC al 95%	
			Inferior	Superior
Escleras azules	66	72,5%	60,15%	72,53%
Piernas arqueadas	36	39,6%	26,01%	39,56%
Hiperlaxitud articular	22	24,2%	12,31%	24,18%
Facies triangular	21	23,1%	11,4%	23,08%

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Dentinogénesis imperfecta	19	20,9%	9,61%	20,88%
Talla baja	12	13,2%	3,81%	13,19%
Escoliosis	9	9,9%	1,62%	9,89%
Brazos arqueados	9	9,9%	1,62%	9,89%
Miembros inferiores asimétricos	9	9,9%	1,62%	9,89%
Acortamiento de miembros inferiores	5	5,5%	-0,82%	5,49%
Pectus carinatum	5	5,5%	-0,82%	5,49%
Microcefalia	4	4,4%	-1,29%	4,4%
Hernia inguinal	4	4,4%	-1,29%	4,4%
Hernia umbilical	3	3,3%	-1,65%	3,3%
Tórax asimétrico	3	3,3%	-1,65%	3,3%
Coxa vara	3	3,3%	-1,65%	3,3%
Clinodactilia	3	3,3%	-1,65%	3,3%
Macrocefalia	3	3,3%	-1,65%	3,3%
Pliegue palmar único	2	2,2%	-1,87%	2,2%
Hipoacusia	2	2,2%	-1,87%	2,2%
Fontanela anterior amplia	2	2,2%	-1,87%	2,2%
Pie bot	2	2,2%	-1,87%	2,2%
Tórax corto	2	2,2%	-1,87%	2,2%
Queratocono	1	1,1%	-1,79%	1,1%
Puente nasal hundido	1	1,1%	-1,79%	1,1%
Desproporción de maxilares	1	1,1%	-1,79%	1,1%
Displasia de cadera	1	1,1%	-1,79%	1,1%
Pie plano	1	1,1%	-1,79%	1,1%
Pierna vara	1	1,1%	-1,79%	1,1%
Pie valgo	1	1,1%	-1,79%	1,1%
Fisura labio-palatina	1	1,1%	-1,79%	1,1%

IC= Intervalo de confianza

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Anexo 7: Tabla 3 . Comparación de mediana de la diferencia del primer valor y último valor de marcadores según grado y escala de severidad

Grado de severidad de Van Dijk

Marcador		n	Mediana	Valor p*
N-telopéptido	Leve	3	128	0,9274
	Moderado	8	104,45	
	Severo	5	-136	
	Extremadamente severo	3	-41	
	Total	19	67,4	
C-telopéptido	Leve	0		0,7324
	Moderado	7	–8,7	
	Severo	3	24	
	Ext. severo	0		
	Total	10	7,65	
Fosfatasa alcalina	Leve	1	-417	0,133
	Moderado	5	-52	
	Severo	3	-109	
	Ext. severo	1	-524	
	Total	10	-108	
Densitometría ósea	Leve	2	2,2	0,8066
	Moderado	13	1,4	
	Severo	6	1,2	
	Ext. severo	3	4,7	
	Total	24	1,35	

Escala de severidad de Aglan

N-telopéptido	Leve	17	134,75	0,8104
	Moderada	20	456,02	
	Severo	4	294,7	
	Total	41	226,8	
C-telopéptido	Leve	3	195,7	0,2752
	Moderada	3	-8,7	
	Severo	0		

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

	Total	6	17,65	
Fosfatasa alcalina	Leve	5	-82	0,7408
	Moderada	2	-219,5	
	Severo	1	-121	
	Total	8	-108	
Densitometría ósea	Leve	5	1,6	0,0971
	Moderada	4	0,8	
	Severo	2	3,85	
	Total	11	1,1	

* Diferencia de medianas según Kruskall Wallis

Anexo 8: Figura 1A, 1B y 1C.

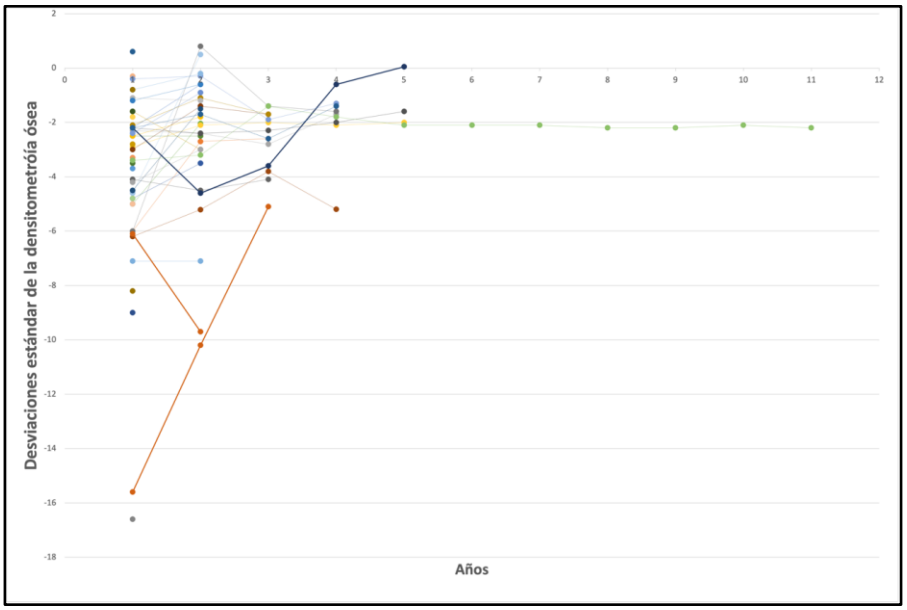


Figura 1A. Evolución de la densitometría ósea lumbar, cada color representa a un paciente.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

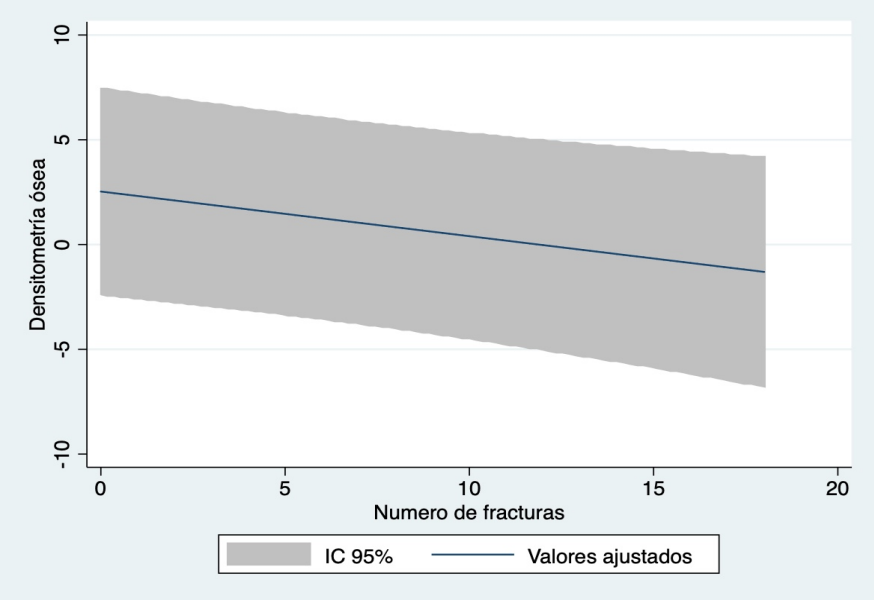


Figura 1B. Relación entre el número de fracturas totales y la respuesta de la densitometría ósea según su desviación estándar en pacientes con osteogénesis imperfecta.

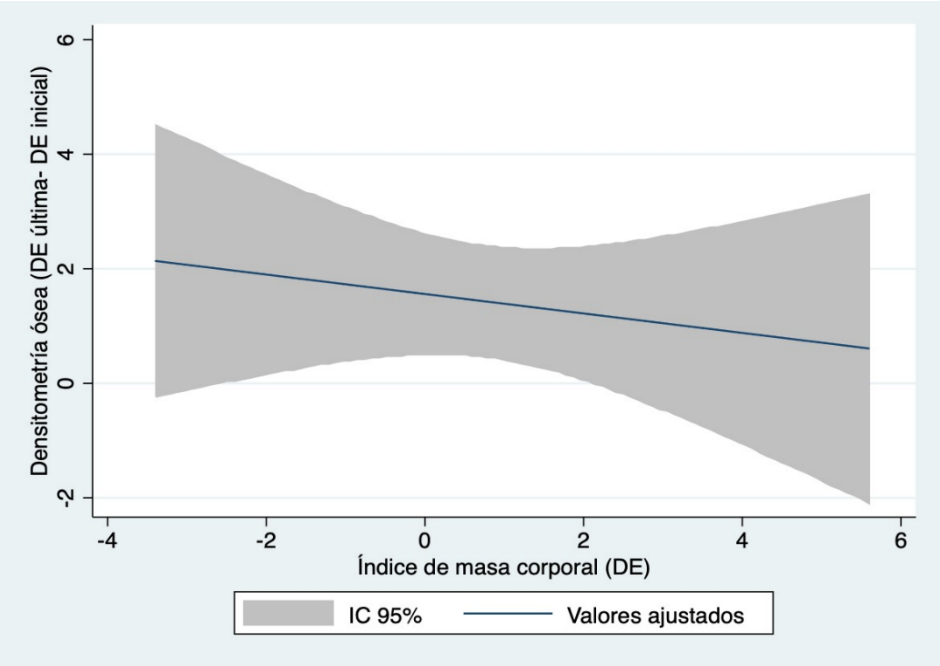


Figura 1C. Relación del índice de masa corporal y la respuesta al tratamiento según la densitometría ósea.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Anexo 9: Tabla 4. Terapéutica en pacientes menores de 18 años con OI en el INSN, Lima. 2010 - 2021.

	n	%	IC 95%
Bifosfonatos			
Sin tratamiento	22	24,2	16,3-34,2
Solo alendronato	25	27,5	19,1-37,7
Solo zoledronato	19	20,9	13,6-30,6
Alendronato+Zoledronato	15	16,5	10,0-25,7
Solo pamidronato	4	4,4	1,6-11,3
Alendronato+Pamidronato+Zoledronato	3	3,3	1,04-9,92
Pamidronato+Zoledronato	2	2,2	0,53-8,57
Alendronato + Pamidronato	1	1,1	0,14-7,6
Años de uso de bifosfonatos (n=65)			
0	22	24,2	16,35-34,2
1	39	42,9	32,9-53,3
2	19	20,9	13,6-30,6
3	8	8,8	4,39-16,8
4	2	2.2	0,53-8,57
7	1	1,1	0,14-7,64
Continuidad de tratamiento por más de tres años			
Sí	11	12,1	0,6-2,0
No	80	87,9	79,2-93,2
Quirúrgico por fracturas			
No	60	65,9	55,4-75,1
Sí	31	34,1	24,9-44,6
Número de cirugías			
0	49	53,9	43,4-63,9
1	24	26,4	18,2-36,6
2	14	15,4	9,2-24,5
3	3	3,3	1,0-9,9
4	1	1,1	0,1-7,7
Coadyuvantes (Vitamina D/ calcio)			
Sí	38	41,8	31,92-52,29

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

No	53	58,2	47,7-68,07

IC= Intervalo de confianza. "+" = "Seguido por"

Anexo 11: Material suplementario 1. Comparación del número de fracturas según grado y escala de severidad

Grado de severidad de Van Dijk	n	Mediana	Valor p
Leve	6	1,5	
Moderado	47	8,5	0,0003
Severo	25	4	
Extremadamente severo	4	6	
Total	82	4	
Escala de severidad de Aglan			
Leve	17	4	
Moderada	4	6,5	0,0957
Severo	20	3,5	
Total	41	4	

Anexo 12: Material suplementario 2. Variabilidad del peso al nacer según el grado de severidad.

Escala del grado severidad de Aglan	Media (g)	Desviación estándar (g)
Leve (n=14)	3348,6	485,0
Moderado (n=4)	2580	509,1
Severo (n=20)	2739,5	616,8

p=0,0068

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Constancia

Luego de la revisión de la solicitud, el presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Científica del Sur (CIEI-CIENTÍFICA) hace constar que el CIE-CIENTÍFICA ha aprobado de forma expedita la **renovación** del proyecto de investigación que se detalla continuación:

Código de registro: **1048-2021-PRE15**

Título: **Características clínico, epidemiológicas y terapéuticas en pacientes con osteogénesis imperfecta del INSN Breña (2010-2021)**

Investigador(es): **Alayza Barba, Andrés Alberto; Matos Meza, Paloma Valeria**

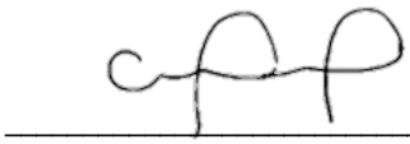
Constancia de aprobación: **CONSTANCIA N° 079-CIEI-CIENTÍFICA-2022**

Por consiguiente, se otorga:
Renovación de vigencia del periodo de aprobación ética. Vista la solicitud, **se renueva** la vigencia de la aprobación ética por un periodo de seis meses; es decir, hasta el **05 de setiembre del 2024**. El proyecto solo podrá ejecutarse entre los periodos detallados en este documento y el **investigador** tendrá que realizar la solicitud de una nueva ampliación 30 días antes de finalizar esta renovación de la aprobación.

Dejando constancia que hay un periodo de ventana **(entre el 09 de febrero del 2024 hasta el 05 de marzo del 2024)** que toda actividad de investigación estuvo suspendida, sin el amparo del comité. El CIEI no se hace responsable de lo desarrollado en la margen de tiempo en donde no se contaba con la aprobación.

Todas las demás características de la investigación descritas en el proyecto original permanecen; por lo que cualquier otra modificación deberá informarse a este Comité, para su evaluación.

Lima, 05 de marzo del 2024



Mg. Cinthya Ruth Chipana Herquinio
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

RESOLUCIÓN DIRECTORAL ACADÉMICA DE CARRERA No. 085 - DACMH-DAFCS-U. CIENTIFICA-2024

Lima, 08 de febrero del 2024

VISTO:

El informe de revisión independiente académica y la aprobación de un Comité de Ética del proyecto de tesis titulado: **"CARACTERÍSTICAS CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICAS Y TERAPÉUTICAS EN PACIENTES CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA DEL INSN BREÑA (2010-2021)".**

CONSIDERANDO:

Que, de acuerdo al Reglamento General de la Universidad Científica del Sur y el reglamento y Procedimientos de trabajos de Investigación para obtener el **Título Profesional de Médico Cirujano.**

Que, de acuerdo a la normativa vigente de la Universidad Científica del Sur, en uso de las atribuciones conferidas al Director Académico de la Carrera.

SE RESUELVE:

ART. 1° Aprobar, en vías de regularización e inscribir el proyecto de tesis titulado: **"CARACTERÍSTICAS CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICAS Y TERAPÉUTICAS EN PACIENTES CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA DEL INSN BREÑA (2010-2021)",** presentado por los alumnos: Andrés Alberto Alayza Barba y Paloma Valeria Matos Meza con N° de registro**: 1048-2021-PRE15.**

ART. 2° **Nombrar** al Docente Hugo Hernán Abarca Barriga, como asesor para el desarrollo de la tesis en cuestión**.**

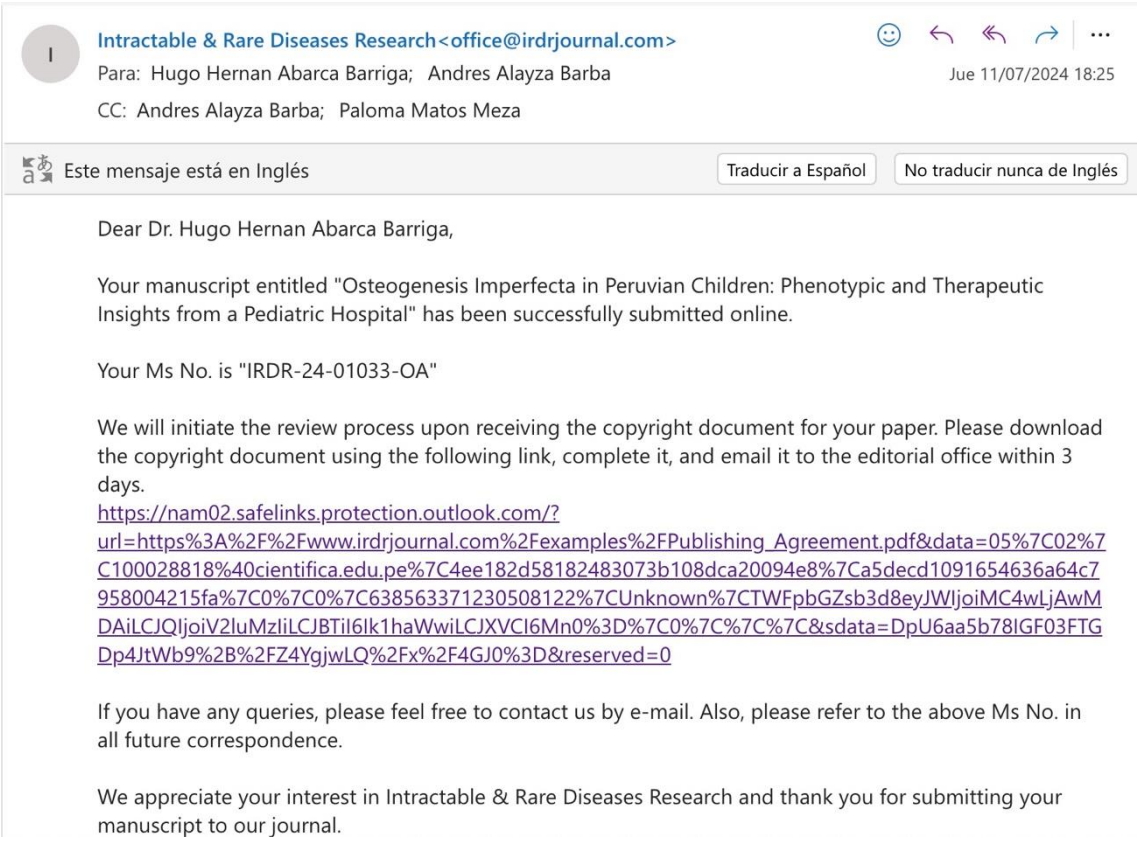
Regístrese, comuníquese y archívese.

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD - Decano de la Carrera de Medicina Humana - UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Mg. JORDI GRAU MONGE
DECANO
CARRERA DE MEDICINA HUMANA

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

EVIDENCIA DE ENVIO A REVISTA



I

Intractable & Rare Diseases Research<office@irdrjournal.com>

Para: Hugo Hernan Abarca Barriga; Andres Alayza Barba

CC: Andres Alayza Barba; Paloma Matos Meza

Jue 11/07/2024 18:25

Este mensaje está en Inglés | Traducir a Español | No traducir nunca de Inglés

Dear Dr. Hugo Hernan Abarca Barriga,

Your manuscript entitled "Osteogenesis Imperfecta in Peruvian Children: Phenotypic and Therapeutic Insights from a Pediatric Hospital" has been successfully submitted online.

Your Ms No. is "IRDR-24-01033-OA"

We will initiate the review process upon receiving the copyright document for your paper. Please download the copyright document using the following link, complete it, and email it to the editorial office within 3 days.
https://nam02.safelinks.protection.outlook.com/?url=https%3A%2F%2Fwww.irdrjournal.com%2Fexamples%2FPublishing_Agreement.pdf&data=05%7C02%7C100028818%40cientifica.edu.pe%7C4ee182d58182483073b108dca20094e8%7Ca5decd1091654636a64c7958004215fa%7C0%7C0%7C638563371230508122%7CUnknown%7CTWFpbGZsb3d8eyJWIjoiMC4wLjAwMDAiLCJQIjoiV2luMzIiLCJBTiI6Ik1haWwiLCJXVCI6Mn0%3D%7C0%7C%7C%7C&sdata=DpU6aa5b78IGF03FTGDp4JtWb9%2B%2FZ4YgjwLQ%2Fx%2F4GJ0%3D&reserved=0

If you have any queries, please feel free to contact us by e-mail. Also, please refer to the above Ms No. in all future correspondence.

We appreciate your interest in Intractable & Rare Diseases Research and thank you for submitting your manuscript to our journal.

Revista a enviar: Intractable & Rare disease research (https://www.irdrjournal.com/)

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis