Región de Murcia
Consejería de Salud

Dirección General de Planificación,
Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano

SIER
SISTEMA DE INFORMACIÓN
SOBRE ENFERMEDADES RARAS
DE LA REGIÓN DE MURCIA

IER - 2001
Informe breve sobre enfermedades raras

Osteogénesis imperfecta

Octubre 2020

Mas información relacionada en www.murciasalud.es/sier.
Puede suscribirse a otros documentos de la serie en sier@listas.carm.es.

serplan@listas.carm.es

Osteogénesis Imperfecta. Informe sobre Enfermedades Raras, IER 2001.

FUENTES DE INFORMACIÓN:

Registro Regional del CMBD. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud. Murcia.
Sección de Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca. Murcia. Bases de datos de discapacidad y dependencia. Instituto Murciano de Acción Social (IMAS).
Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca. Murcia
Registro de derivación de pacientes a otras Comunidades Autónomas. Servicio Murciano de Salud.
Unidad de Neuropediatria. HCU Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca. Murcia
Hospital Rafaal Méndez. Lorca

INFORMACIÓN GENETICA:

María J Ballesta Martínez*
Vanesa López González*
M. José Sánchez Soler*
Lidya Rodríguez Peña*
Ana T. Serrano Antón*
Encarna Guillén Navarro*

ELABORACION DEL DOCUMENTO:

María Pilar Mira Escolano+
Fernando Cano Candela+
Juana María Cayuela Fuentes+
Luis A. Maceda Roldán+
Antonia Sánchez Escámez+
Antonio Serrano Pinto+
Pilar Ciller Montoya+
Joaquín A. Palomar Rodríguez+

* Unidad de Genetica Médica y Dismosfologia. HCU Virgen Arrixaca
+ Sistema de Información sobre Enferemedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm). Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Consejería de Salud

EDITA:

SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud. Región de Murcia. sier@listas.carm.es

CITA RECOMENDADA:

Osteogénesis imperfecta. Informe sobre Enfermedades Raras, IER 2001. Sistema de Información sobre Enferemedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm). Murcia: Consejería de Salud; 2020.

AGRADECIMIENTOS:

A los profesionales que han aportado, directamente o a través de las diferentes fuentes de información, los datos necesarios para la elaboración de este documento técnico. A Encarna Guillén, María Ballesta de la Sección de Genética Médica del Hospital V. Arrixaca por su ayuda y los comentarios aportados durante la revisión de este documento

© Se permite la reproducción parcial o total, siempre que se indique la fuente.

Resumen

Introducción: La Osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad rara genética del tejido conectivo, con una incidencia en torno a 1 caso por cada 20.000 recién nacidos. En el 90% de los casos se produce por mutaciones en los genes *COL1A1* o *COL1A2*. Existen diferentes tipos de OI, siendo el I la forma más frecuente y benigna de la enfermedad. Entre las manifestaciones clínicas más comunes, cuya frecuencia varía según el tipo de OI, se encuentran la fragilidad ósea con fracturas asociadas, alteración en la coloración de escleróticas, dentinogénesis imperfecta, así como pérdida de audición o baja estatura. El objetivo de este informe es estimar la prevalencia de personas con OI en la Región de Murcia (RM) y conocer sus principales características demográficas, clínicas, genéticas y grado de discapacidad y dependencia.

Métodos: Se realiza un estudio descriptivo a partir de los datos del Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm). La población de estudio comprende las personas registradas en el SIERrm con un diagnóstico confirmado de OI (código 756.51 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica o código Q78.0 de la CIE10-ES) a 31 de diciembre del año 2018. Se excluyen del estudio aquellos que a esta fecha hubiesen fallecido o no residieran en la RM. Se revisa la historia clínica electrónica de los pacientes para la confirmación del diagnóstico y completar la información de las variables de interés.

Resultados: El número de personas registradas en el SIERrm con un diagnóstico confirmado de OI es de 40 (tasa de prevalencia de 2,7 casos por 100.000 habitantes), de los cuales el 55,5% son hombres. La edad media de los pacientes es de 30,6 años y en el momento de la detección de la enfermedad de 18,9 años. De los casos en los que se disponía de la información sobre el gen alterado, el 95,6% correspondió con el *COL1A1* o *COL1A2*. Se identificó el tipo de OI en 17 casos, siendo el tipo I el más frecuente (64,7% entre los que se disponía de este dato). Las manifestaciones clínicas más comunes fueron las fracturas óseas (constan en el 90,0% de los casos), seguidas de otras menos frecuentes como las deformidades óseas o escleróticas azules. Por último, del total de casos analizados, el 70,0% tienen reconocimiento oficial de discapacidad y el 15,0% de dependencia.

Contenido

1. Introducción 1
2. Metodología 2
3. Resultados 3
   3.1. Prevalencia. Análisis por sexo y edad. 3
   3.2. Antecedentes familiares e información genética. 3
   3.3. Manifestaciones clínicas más frecuentes. 4
   3.4. Discapacidad y dependencia. 5
   3.5. Fuentes de información. 7
4. Discusión 8
5. Bibliografía 9
6. Anexo 11

Abreviaturas

CIE9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica
CIE10-ES: Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión, Modificación Clínica. Edición Española. 2ª edición
CREM: Centro Regional de Estadística de Murcia
DE: Desviación Estándar
ER: Enfermedad/es Rara/s
OI: Osteogénesis imperfecta
RM: Región de Murcia
SIERrm: Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia

1. Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI) o "enfermedad de los huesos de cristal", es una enfermedad rara genética del tejido conectivo, causada por mutaciones que alteran la síntesis de colágeno. Su incidencia se estima en torno a 1 caso por cada 20.000 recién nacidos, sin diferencias por sexo o raza, constituyendo una de las causas más comunes de osteoporosis en la infancia[1-6].

Sobre el 90% de los casos de esta enfermedad se producen por mutaciones en los genes *COL1A1* o *COL1A2* (situados en los cromosomas 17 y 7 respectivamente) que codifican para las cadenas $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del colágeno tipo 1. En ambos casos se heredan con patrón autosómico dominante, o bien por mutaciones espontáneas o *de novo*. También se han descrito mutaciones recesivas en genes como *CRTAP*, *LEPRE1*, y *PPIB*[1-5,7]. Todo ello hace que exista una amplia variabilidad de la expresión fenotípica de la enfermedad en las personas afectadas.

En el año 1979 se propuso una clasificación de la enfermedad basada principalmente en hallazgos clínicos, radiográficos y patrón de herencia, distinguiendo entre tipo I (forma más leve y frecuente), tipo II (forma severa que puede resultar letal en el nacimiento), tipo III (grave, progresivamente deformante) y tipo IV (moderada)[8-11]. Tras diversas modificaciones en años posteriores, en una revisión del año 2015 pasa a constituirse una clasificación de 5 tipos según criterios clínicos y genéticos, fundamentalmente (ver anexo)[12,13].

Cabe señalar que la edad al momento del diagnóstico es variable y puede verse afectada en gran medida por la gravedad de la enfermedad[3,5]. Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se encuentra la fragilidad ósea que conlleva múltiples fracturas asociadas a osteoporosis, baja estatura, presencia de escleróticas azules o grisáceas, la alteración dentaria o dentinogénesis imperfecta, la pérdida de audición, o las alteraciones craneofaciales, entre otras[1-3,5,7,8]. Sin embargo, la frecuencia de cada una de estas manifestaciones varía en relación con el tipo de OI que presente el paciente[3,5].

El diagnóstico inicial de la enfermedad se basa en gran medida en hallazgos clínicos y radiológicos, siendo empleado el estudio genético para su confirmación. La densitometría, por su parte, es útil tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de estos pacientes. Respecto al tratamiento, no es curativo en la actualidad, por lo que se basa en el manejo multidisciplinar de distintos profesionales, incluyendo la rehabilitación, fisioterapia, analgesia, cirugía, y tratamiento farmacológico con bifosfonatos, entre otros. Con todo ello se pretende maximizar la función de las personas afectadas, disminuir la discapacidad y mejorar su calidad de vida[1-3,5,7,10,14].

Por último, en cuanto al pronóstico de la enfermedad, ésta es muy variable dependiendo de factores como el grado en que cada paciente esté afectado y el tipo de OI que presenta[5,13].

Este informe tiene como objetivo conocer la prevalencia y principales características demográficas, genéticas y clínicas de aquellas personas diagnosticadas de OI en la Región de Murcia (RM), así como la discapacidad y dependencia reconocida a partir de los datos del Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm).

C/ PINARES, 6 / 3ª PL. / 30001 MURCIA
T. 968 362 246 / F. 968 365 925
serplan@listas.carm.es

2. Metodología

Fecha de estudio / fecha de prevalencia: 31/12/2018

Población de estudio: Personas registradas en el SIERrm con un diagnóstico confirmado de OI (código 756.51 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica o código CIE10-ES Q78.0), y cuya fecha de detección de la enfermedad sea igual o anterior al 31 de diciembre del 2018.

Criterios de exclusión: Personas fallecidas o no residentes en la RM en la fecha de estudio.

Funcionamiento del SIERrm: Constituye un registro de base poblacional sobre enfermedades raras (ER) en la RM. Entre sus objetivos está estimar la magnitud de personas con alguna de estas enfermedades, su distribución espacio-temporal, así como conocer el impacto que tienen en su calidad de vida.

Para la detección de casos sospechosos, el SIERrm cuenta con cerca de 50 fuentes de información y un listado de códigos de la CIE9-MC (hasta el año 2016) y su equivalencia de códigos CIE10-ES (a partir del 1 de enero de 2016). Las fuentes que aportan información específicamente para este análisis se recogen en el apartado de resultados.

Tras la incorporación de los casos sospechosos, éstos se someten a un proceso de validación a partir de la revisión de la historia clínica electrónica del paciente, en el que la ER puede ser descartada o confirmada. Para este informe, la revisión de la historia clínica permitió tanto la confirmación del diagnóstico como completar las variables de análisis.

Variables de análisis: Sexo, edad (en el momento de la detección de la enfermedad y a 31 de diciembre de 2018), país de nacimiento, antecedentes familiares de la enfermedad, genética (gen en el que se detecta la mutación), tipo de OI, manifestaciones clínicas hasta la fecha de prevalencia, y porcentaje y grado de discapacidad y dependencia reconocida a la fecha de estudio.

Discapacidad y dependencia: Consideramos discapacidad reconocida cuando la valoración efectuada alcanza un resultado igual o superior al 33%[15,16], diferenciando entre grado 3 (del 33% al 64%), grado 4 (entre el 65% y el 74%) y grado 5 (≥ al 75%). Para la dependencia, se considera reconocida dicha situación cuando el resultado de la valoración es de grado 1 (dependencia moderada), grado 2 (dependencia severa), o grado 3 (gran dependencia)[17].

Análisis estadístico: Las diferencias de promedios de variables numéricas continuas se evalúan con la prueba t-Student, considerándose significativa una $p<0.05$. Para el cálculo de las tasas de prevalencia por 100.000 habitantes se ha utilizado la población a 1 de enero de 2019 del Padrón Municipal de Habitantes, publicado por el Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM)[18]. Para los análisis se emplea el paquete estadístico SPSS versión 25.0 (IBM Corporation, Armonk, Nueva York, EE.UU.).

C/ PINARES, 6 / 3ª PL. / 30001 MURCIA
T. 968 362 246 / F. 968 365 925
serplan@listas.carm.es

3. Resultados

3.1. Prevalencia. Análisis por sexo y edad.

En el SIERrm se han incorporado un total de 61 personas por diagnóstico de sospecha de la enfermedad a estudio. De ellos, en 9 se ha descartado la existencia de esta afección, en 3 no se dispone de información suficiente para confirmar el diagnóstico, mientras que en otros 2 el diagnóstico exacto se correspondió con el Síndrome de Bruck y el Sindrome de osteoporosis-pseudoglioma, siendo también excluidos de este análisis. En las 47 personas restantes se constató el diagnóstico de OI, de los cuales 7 habían fallecido o no residían en la Región a 31 de diciembre del año 2018.

De esta manera, el número de afectados vivos y residentes en la Región a fecha de prevalencia es de 40, lo que supone una tasa de 2,7 casos por 100.000 habitantes. De ellos, el 55,0% son hombres, y en el 90,0% de todos los afectados el país de nacimiento es España (Tabla 1).

La media de edad de los pacientes es de 30,6 años, 27,9 en hombres y 33,8 años en mujeres, sin diferencias significativas entre ambos (p=0,36). En el momento de la detección de la enfermedad fue de 18,9 años (tabla 1), 16,3 años en hombres y 22,0 en mujeres, sin diferencias significativas (p=0,34).

Tabla 1. Características de las personas con diagnóstico de Osteogénesis imperfecta. Región de Murcia, 2018.

	Mujeres	Hombres	Total
Nº de casos (%)	18 (45,0)	22 (55,0)	40 (100,0)
Tasa por 100.000 hab.	2,4	2,9	2,7
País nacimiento España (%)	16 (88,9)	20 (90,9)	36 (90,0)
Edad (años) a la detección			
Media ± DE	22,0±18,4	16,3±18,6	18,9±18,5
Mediana (25-75)	22,0 (4,7-40,2)	11,0 (0,0-30,2)	13,0 (1,7-31,0)
Edad (años) a 31/12/2018			
Media ± DE	33,8±18,6	27,9±20,6	30,6±19,7
Mediana (25-75)	34,0 (14,8-50,2)	23,5 (11,0-44,5)	30,5 (13,2-46,0)

DE = Desviación estándar; 25-75=Percentil 25-75.
Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

3.2. Antecedentes familiares e información genética.

En el 52,5% de las personas incluidas en el análisis existe información de la historia familiar. En el 17,5% la procedencia de la mutación fue de origen materno, siendo por vía paterna en el 10,0% de los casos. Por último, en el 25,0% de los pacientes se constató la existencia de mutación *de novo* tras la obtención de resultados normales de los progenitores tras estudio genético (Tabla 2).

Existe información sobre el tipo de OI en 17 casos (42,5% de los casos totales), siendo el tipo I el más frecuente (27,5% de todos los casos), seguido por el tipo III (7,5%). En el 57,5% de los afectados este dato no estuvo disponible (Tabla 2).

C/ PINARES, 6 / 3ª PL. / 30001 MURCIA
T. 968 362 246 / F. 968 365 925
serplan@listas.carm.es

Por otro lado, en 23 personas se disponía de información sobre el gen alterado. En 15 pacientes (37,5% del total) se detectó la mutación en el gen *COL1A1*, en 7 (17,5%) en el *COL1A2*, mientras que en un paciente se determinó la afectación en un gen distinto a los anteriores (2,5%). En el 42,5% de los casos restantes no se dispone de dicha información (Tabla 2).

Tabla 2. Historia familiar, tipo de OI y gen en el que se produce la mutación. Región de Murcia, 2018.

	Total (n,%)
Historia familiar	
Madre	7 (17,5)
Padre	4 (10,0)
Mutación "de novo"	10 (25,0)
Desconocido	19 (47,5)
Tipo de OI	
I	11 (27,5)
II	1 (2,5)
III	3 (7,5)
IV	1 (2,5)
V	1 (2,5)
Desconocido	23 (57,5)
Gen en el que se detecta mutación	
COL1A1	15 (37,5)
COL1A2	7 (17,5)
Otros	1 (2,5)
Desconocido	17 (42,5)

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

3.3. Manifestaciones clínicas más frecuentes.

La tabla 3 presenta alguna de las principales manifestaciones clínicas de los pacientes con OI registradas hasta la fecha de prevalencia. Tal como se observa, existe constancia de la presencia de fracturas óseas en el 90,0% de todos los casos, mientras que en el 42,5% se constató deformidades óseas y en el 25,0% talla baja. Por último, la presencia de escleróticas azules o grisáceas se registró en el 40,0% de los afectados, la pérdida de audición en el 17,5%, y la alteración de la dentinogénesis en el 15,0%. Cabe tener en cuenta que algunas de las cifras presentadas pueden estar infraestimadas según la disponibilidad de dicha información en la historia clínica electrónica del paciente.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas en las personas con diagnóstico de Osteogénesis imperfecta. Región de Murcia, 2018.

Manifestaciones clínicas	Total (n,%)
Fracturas óseas	36 (90,0)
Deformidades óseas	17 (42,5)
Estatura baja	10 (25,0)
Dentinogénesis imperfecta	6 (15,0)
Escleróticas azules o grisáceas	16 (40,0)
Sordera	7 (17,5)

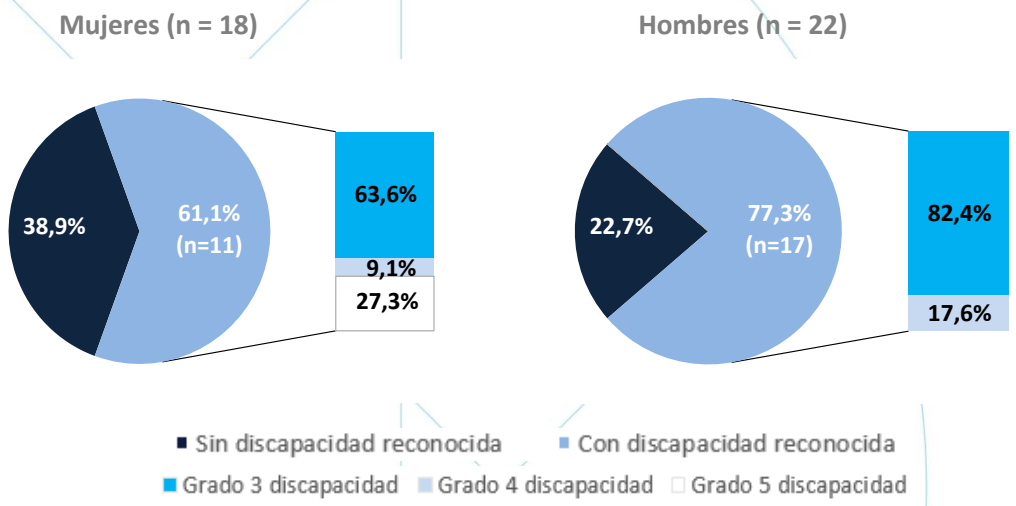
Fuente: Historia clínica electrónica y SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

C/ PINARES, 6 / 3ª PL. / 30001 MURCIA
T. 968 362 246 / F. 968 365 925
serplan@listas.carm.es

3.4. Discapacidad y dependencia.

Del total de casos, el 70,0% tienen reconocimiento oficial de discapacidad. De ellos, el 75,0% presentan un grado 3 (entre el 33-64%), el 14,3% un grado 4 (entre el 65-74%) y el 10,7% el grado 5 o máximo de discapacidad (≥75%). Tal como muestra la figura 1, la proporción de hombres con discapacidad reconocida es algo mayor que en las mujeres. Sin embargo, en aquellas personas con reconocimiento de discapacidad, el porcentaje con grados mayores (4 y 5) es superior en las últimas.

Figura 1. Porcentaje de personas con diagnóstico de Osteogénesis imperfecta con discapacidad reconocida y grado según sexo. Región de Murcia, 2018.

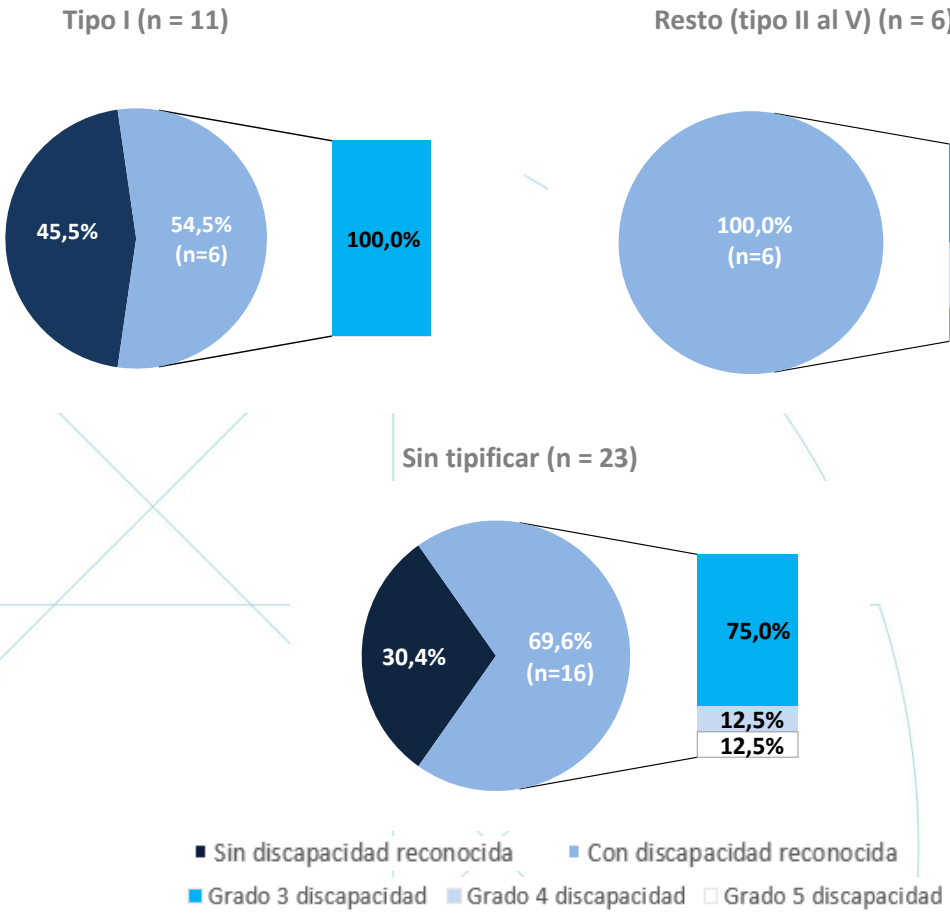


Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria.

Al estudiar esta información en función del tipo de OI, diferenciando entre aquellos pacientes con tipo I (forma más leve de la enfermedad) frente al resto (cuya gravedad oscila entre moderada a muy grave o letal) observamos que el porcentaje de afectados con tipo I y discapacidad reconocida es del 54,5% frente al 100% de los casos en los que el tipo de enfermedad es II, III, IV ó V (figura 2). Cabe señalar, no obstante, que existe un importante porcentaje en el que el tipo de OI era desconocido, entre los cuales el 69,6% tenían reconocido algún grado de discapacidad.

C/ PINARES, 6 / 3ª PL. / 30001 MURCIA
T. 968 362 246 / F. 968 365 925
serplan@listas.carm.es

Figura 2. Porcentaje de personas con diagnóstico de de Osteogénesis imperfecta con discapacidad reconocida y grado según tipo. Región de Murcia, 2018.



Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria.

Respecto a la situación de dependencia, el 15,0% disponen de reconocimiento oficial, el 33,3% de ellos grado 1 o dependencia moderada, el 50,0% grado 2 o dependencia severa y el 16,7% grado 3 o gran dependencia.

De las 6 personas con dependencia reconocida, en dos de ellas constaba el tipo de OI, correspondiéndose una al tipo IV y el otro caso al tipo V. En los 4 casos restantes no se pudo obtener la información sobre la tipificación de la enfermedad.

Es importante destacar como, para la correcta interpretación de los datos expuestos en este apartado, cabe tener en cuenta el hecho de que a la fecha de prevalencia la evolución de la enfermedad es diferente entre los pacientes. Además, dado el reducido tamaño de la población estudiada, conviene tener cautela con la conclusión de los resultados ofrecidos.

C/ PINARES, 6 / 3ª PL. / 30001 MURCIA
T. 968 362 246 / F. 968 365 925
serplan@listas.carm.es

3.5. Fuentes de información.

Las principales fuentes que aportan información sobre OI se muestran en la tabla 4. Hay que tener en cuenta que un mismo caso puede ser notificado por varias fuentes (tabla 5), así como que existen otras que, aunque facilitan información de interés tales como el grado de discapacidad o datos clínicos, o bien ayudan en la validación (historia clínica electrónica), no incorporan casos sospechosos al registro.

Tabla 4. Aportación de casos por fuentes de información. Región de Murcia, 2018.

Fuente de información	Número de casos
Registro del Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios (CMBD)	35
Unidad de Genética Médica (UGM). Hospital Virgen Arrixaca (HCUVA)	23
Registro de derivación de pacientes a otras CCAA	7
Base de datos de Personas con Dependencia Región de Murcia (BDPD)	6
Unidad Neuropediatría. Hospital Virgen de la Arrixaca (HCUVA)	2
Hospital Rafael Méndez	1
Base de datos de Personas con Discapacidad Región de Murcia	No incorpora casos, aporta discapacidad
Historia clínica electrónica	No incorpora casos, aporta información clínica

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

La mayoría de los casos (55,0%) son aportados por más de una fuente de información, mientras que 18 se incorporan por una sola (tabla 5).

Tabla 5. Aportación de casos por combinaciones de fuentes de información. Región de Murcia, 2018.

Nº de fuentes (Nº casos)	Nombre de la fuente de información (FI)	Nº de personas
1 (18 casos)	Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios (CMBD)	15
	Unidad de Genética Médica (UGM) HCUVA	3
2 (13 casos)	CMBD y UGM	9
	CMBD y Unidad Unidad de Neuropediatría HCUVA	1
	CMBD y Base de datos de Personas con Dependencia (BDPD)	1
	UGM y Hospital Rafael Méndez de Lorca	1
	UGM y Registro de derivación de pacientes	1
3 (6 casos)	CMBD, UGM y Registro de derivación de pacientes	3
	CMBD, UGM y BDPD	2
	CMBD, UGM y Unidad de Neuropediatría HCUVA	1
4 (3 casos)	CMBD y UGM, BDPD y Registro de derivación de pacientes	3

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

C/ PINARES, 6 / 3ª PL. / 30001 MURCIA
T. 968 362 246 / F. 968 365 925
serplan@listas.carm.es

4. Discusión

Este informe tiene como finalidad ofrecer información sobre la situación de la OI en la RM, aportando una descripción de las principales características y una aproximación a la calidad de vida de los afectados a partir de un registro de base poblacional como es el SIERrm.

A 31 de diciembre del 2018, la prevalencia de personas con OI en la RM es de 2,7 casos por 100.000 habitantes. Algunos autores informan que esta cifra se sitúa en torno a 1 caso por cada 10.000 habitantes[5,19,20], mientras que a nivel estatal existe algún estudio que ha aportado datos de prevalencia similares a los que se presentan[1]. Cabe mencionar que en este trabajo se ha excluido un caso del síndrome de Bruck así como otro del síndrome Osteoporosis-pseudoglioma, las cuales también cursan con disminución de densidad ósea, aunque no se incluyen dentro de ninguno de los tipos de OI según clasificaciones recientes[12,21]. También Orphanet considera a cada una de ellas como entidades diferenciadas[22].

Respecto a la información genética, el 95,6% de los casos en los que se contaba con la información sobre el gen alterado (23 personas), éste se correspondió con el *COL1A1* o *COL1A2*, próximo a los hallazgos reportados en otros estudios[3,5,10,20]. Además, al igual que indican numerosos trabajos que informan de cifras por encima del 50%, se observó que el tipo I de OI fue el más común, constituyendo el 64,7% de los casos en los que se disponían de esta información[1,20,23].

La frecuencia de manifestaciones clínicas como las fracturas óseas o la hipoacusia coinciden con lo documentado por diferentes publicaciones[11,24,25]. No obstante, la frecuencia con la que se presenta la clínica varía según aspectos como el tipo de OI existente o el tiempo de evolución de la enfermedad. Además, algunos de los valores ofrecidos pueden infraestimar la frecuencia real de las distintas manifestaciones según la disponibilidad de dicha información en la historia clínica electrónica del paciente.

La influencia de la enfermedad en la calidad de vida de los afectados también fue uno de los objetivos de este trabajo. Existen publicaciones que emplean herramientas como el PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory), o el WHOQOL-BREF[26-29], ninguna de ellas específicas para la enfermedad a estudio. Diversos autores han apuntado que la calidad de vida física en niños y adultos con OI parece ser menor que la de la población general. Además, aquellos con tipos de la enfermedad considerados más graves reportan peor calidad de vida[30-32]. En este informe se ha realizado una aproximación a la evaluación de la calidad de vida a través del grado de discapacidad y dependencia reconocido en los pacientes.

Según nuestros resultados, el 70,0% de los pacientes tienen reconocimiento oficial de discapacidad, cifra muy superior al 6,8% para población general a nivel nacional, o del 10,8% para el total de la región en la última fecha para la que se dispone de estos datos[16]. De igual manera, la cifra de dependencia reconocida a fecha de prevalencia (15,0%), es mayor a las publicadas tanto a nivel regional como estatal (alrededor del 2% en ambos casos)[33].

Finalmente, también se observó que aquellos con tipo I de la enfermedad presentan un porcentaje menor de discapacidad respecto a los tipos II, III, IV y V, lo cual es congruente con el hecho de que la gravedad de estas últimas es mayor, entre moderada a muy grave. No obstante, conviene interpretar estos datos con cautela dado el reducido tamaño de la población estudiada. Además, cabe tener en cuenta que en el análisis de este trabajo no se ha discriminado en qué medida el grado de discapacidad y dependencia reconocida es atribuible a la ER a estudio.

C/ PINARES, 6 / 3ª PL. / 30001 MURCIA
T. 968 362 246 / F. 968 365 925
serplan@listas.carm.es

5. Bibliografía

1. Gimeno Martos S, Pérez Riera C, Guardiola Vilarroig S, Cavero Carbonell C. Epidemiología de la Osteogénesis Imperfecta: una enfermedad rara en la Comunitat Valenciana. Rev Esp Salud Pública. 2017;91:28.
2. Díaz López M, Alegre Sancho JJ, Martínez-Ferrer A. Osteogénesis imperfecta. Descripción de 15 casos. Reumatol Clin. 2020;16(2):165-168.
3. Gutiérrez-Díez MP, Molina Gutiérrez MA, Prieto Tato L, Parra García JI, Bueno Sánchez AM. Osteogénesis imperfecta: nuevas perspectivas. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2013; 4(1):107-118.
4. Zieba J, Munivez E, Castellon A, Jiang MM, Dawson B, Ambrose CG, et al. Fracture healing in collagen-related preclinical models of Osteogenesis Imperfecta. J Bone Miner Res. 2020;35(6): 1132-1148.
5. Orphanet: Osteogénesis imperfecta [Internet]. INSERM; [Consultado 01/09/2020]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=666
6. S Bustabad. Osteoporosis infantil. Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:197-201.
7. 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 Metab Miner. 2016;8(1):36-39.
8. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet. 1979;16(2): 101-116.
9. Sillence DO, Barlow KK, Garber AP, Hall JG, Rimoin DL. Osteogenesis imperfecta type II delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity. Am J Med Genet. 1984;17(2):407-423.
10. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. Lancet. 2016;387(10028):1657–71.
11. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(9):540–57.
12. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders:2015 revision. Am J Med Genet Part. 2015;167A(12):2869–2892.
13. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. Am J Med Genet A. 2014;164A(6):1470–1481.
14. Morello R. Osteogenesis Imperfecta and Therapeutics. Matrix Biol. 2018; 71-72: 294–312.
15. Real Decreto 1971/1999, de 23 de diciembre, de procedimiento para el reconocimiento, declaración y calificación del grado de discapacidad (BOE nº 22, de 26/01/2000).
16. IMSERSO. Base Estatal de Datos de Personas con Valoración del Grado de Discapacidad (Informe a 31/12/2017). [Internet]. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Madrid. 12 de noviembre de 2019. [Consultado 01/09/2020]. Disponible en: https://www.imserso.es/InterPresent1/groups/imserso/documents/binario/bdepcd_2017.pdf
17. Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia (BOE núm. 299, de 15/12/2006).
18. Padrón Municipal de Habitantes 2019 [Internet]. Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM). [Consultado 01/09/2020]. Disponible en: https://econet.carm.es/web/crem/inicio/-/crem/sicrem/PU_padron/cifof10/sec1_c1.html

C/ PINARES, 6 / 3ª PL. / 30001 MURCIA
T. 968 362 246 / F. 968 365 925
serplan@listas.carm.es

19. Andersen PE, Hauge M. Osteogenesis imperfecta: a genetic, radiological, and epidemiological study. Clin Genet. 1989; 36(4): 250-5.

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

21. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. Am J Med Genet A. 2019 Dec;179(12):2393-2419.

22. Orphanet: Enfermedades óseas raras [Internet]. INSERM; [Consultado 01/09/2020]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Classif.php?lng=ES&data_id=199&Disease_Disease_Classif_diseaseGroup=93446&Disease_Disease_Classif_diseaseType=ORPHA&PatId=12357&search=Disease_Classif_Simple&new=1

23. Fano V, Rodríguez Celin M, del Pino M, Buceta S, Obregón MG, Primomo C, et al. Osteogénesis imperfecta. Evaluación clínica, funcional y multidisciplinaria de 65 pacientes. An Pediatr (Barc). 2010; 72(5): 324-30.

24. Espíndola Corres JA, Colín Martínez O, Delgado Pérez JA, Isunza Ramírez A. Tratamiento de la osteogénesis imperfecta pediátrica con ácido zoledrónico. Rev Esp Méd Quir. 2015;20:178-183.

25. Herreros MB, Franco R, Ascurra M. Las osteogénesis imperfectas. Revisión del tema. Pediatr. (Asunción). 2008;35 (1):33-37.

26. Fano V, del Pino M, Rodríguez Celin M, Buceta S, Obregón MG. Osteogénesis imperfecta: estudio de la calidad de vida en los niños. Arch Argent Pediatr. 2013;111(4):328-331.

27. Song Y, Zhao D, Li L, Lv F, Wang O, Jiang Y, et al. Health-related quality of life in children with osteogenesis imperfecta: a large-sample study. Osteoporos Int. 2019;30(2):461–468.

28. 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 Pediatrics. 2018;18(1):95.

29. Feehan AG, Zacharin MR, Lim AS, Simm PJ.A comparative study of quality of life, functional and bone outcomes in osteogenesis imperfecta with bisphosphonate therapy initiated in childhood or adulthood. Bone. 2018;113:137-43.

30. Dahan Oliel N, Oliel S, Tsimicalis A, Montpetit K, Rauch F, Dogba MJ. Quality of life in osteogenesis imperfecta: A mixed-methods systematic review. Am J Med Genet A. 2016;170(1):62-76.

31. Hald JD, Folkestad L, Harsløf T, Brixen K, Langdahl B. Health-Related Quality of Life in Adults with Osteogenesis Imperfecta. Calcif Tissue Int. 2017;101(5):473-478.

32. Tsimicalis A, Boitor M, Ferland CE, Rauch F, Le May S, Carrier JI, et al. Pain and quality of life of children and adolescents with osteogenesis imperfecta over a bisphosphonate treatment cycle. Eur J Pediatr. 2018;177(6):891-902.

33. IMSERSO. Análisis explicativo de las estadísticas mensuales del sistema para la autonomía y atención a la dependencia. Situación a 31 de enero de 2019. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Madrid. [Consultado 01/09/2020]. Disponible en: https://www.imserso.es/InterPresent2/groups/imserso/documents/binario/estsisaad_compl20190131.pdf

C/ PINARES, 6 / 3ª PL. / 30001 MURCIA
T. 968 362 246 / F. 968 365 925
serplan@listas.carm.es

6. Anexo

TABLE I. A New OI Nomenclature Combined With Causative Genes (A) Phenotypes With Mild to Moderate Severity, (B) Progressively Deforming and Perinatally Lethal Phenotypes

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*[a]	#615220	12q13.12	Wingless-type MMTV integration site family, member 1	AD
					Cartilage-associated protein (CRTAP)	
		1. *CRTAP*	#610682	3p22.3	Cyclophilin B (CyPB)	AR
		2. *PPIB*	#259440	15q22.31	Osterix	AR
		3. *SP7*	#613849	12q13.13	Plastin 3	AR
		1. *PLS3*		Xq23		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	Bonemorphogeneticprotein 1	AR
		2. *CRTAP*	#610682	3p22.3	Cartilage-associatedprotein (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. *TMEM38B*	#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 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

[a]So 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; Pyott et al., 2013]. A dominant *WNT1* mutation appeared to cause early onset osteoporosis [Keupp et al., 2013; Laine et al., 2013].
[b]In 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].
[c]It has been reported that mutations in *PLOD2* may also result in progressively deforming OI [Puig-Hervás et al., 2012].

Clasificación de Van Dijk y Sillence[13].

C/ PINARES, 6 / 3ª PL. / 30001 MURCIA
T. 968 362 246 / F. 968 365 925
serplan@listas.carm.es