

INCIDENCIA Y PREVALENCIA EN COLOMBIA DE LAS ENFERMEDADES OSTEOARTICULARES Y DE ORIGEN GENÉTICO

Daniela Milena Arrieta Palis ,

Valentina Bermúdez Cadena,

Adriana Lucia Gómez Gómez,

Melissa Del Carmen Medina Ramírez,

*Programa de medicina, facultad de ciencias de la salud, Universidad simón bolívar
Barraquilla (Atlántico), Colombia*

Resumen.

Las enfermedades osteoarticulares de origen genético en Colombia, se consideran enfermedades huérfanas, ya que en muchos casos carecen de medicamentos, estudios y tratamiento.

La calidad de vida de las personas que presentan alguna patología de este grupo es muy baja, ya que el paciente se ve afectado en su desarrollo como ser humano, presentándose algunas limitaciones en su vida diaria como, desarrollar actividades motoras, limitaciones laborales, aislamiento social, entre otras, llevándolas a un grado de vulnerabilidad.

Los tratamientos paliativos de estas enfermedades generan unos altos costos al sistema de salud del país y sin embargo sus resultados no son significativos en la mejora de la calidad de vida de las personas.

Objetivos: Estimar la incidencia y prevalencia de las enfermedades osteoarticulares de origen genético en la población colombiana.

Metodología: Se llevó a cabo una investigación documental, no experimental, de tipo cualitativa, longitudinal, retrospectiva, donde se consideraron como fuentes de información y estadística los registros del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, la Asociación Colombiana de Reumatología y Ortopedia, como también fuentes bibliográficas que reportaban casos específicos sobre el tema.

Resultados: Las enfermedades osteoarticulares y de origen genético son patologías poco frecuentes en Colombia e Iberoamérica, existiendo poca o nada de información acerca de su prevalencia e incidencia en la población. Por otro lado, los métodos diagnósticos más usados son la ecografía prenatal y el estudio de cariotipo. Estos métodos no

generan un diagnóstico confiable y la certeza del tipo de enfermedad, por tal razón, en este estudio se propone implementar métodos moleculares de diagnóstico genético, antes de las 12 semanas de gestación.

Conclusiones: En Colombia no hay información en las bases de datos del estado, sobre la prevalencia e incidencia de las enfermedades osteoarticulares de origen genérico.

El sistema de salud colombiano no cuenta con métodos de diagnóstico genético temprano, para las enfermedades osteoarticulares de origen genético.

La implementación de métodos moleculares para el diagnóstico temprano gestacional, con el apoyo de una asesoría médica especializada, permitiría tomar decisiones a los padres, con una base científica y ética sobre el desarrollo del embarazo.

Palabras Claves: Enfermedades osteoarticulares, diagnósticos gestacionales, diagnóstico molecular.

Abstract

Osteoarticular diseases of genetic origin in Colombia are considered orphan diseases since in many cases they lack medicines, studies and treatment.

The quality of life of people who present some pathology in this group is very low since the patient is affected in their development as a human being, with some limitations in your daily life, such as the inability to walk, develop motor skills, work limitations, social isolation, among others, that affect the daily development of a person putting them at a vulnerable level.

palliative treatments for these diseases generate high costs for the country's health system, yet their

results are not significant in improving people's quality of life.

Objectives: To estimate the incidence and prevalence of osteoarticular diseases of genetic origin in the Colombian population:.

Methodology: A documentary, non-experimental, qualitative, longitudinal and retrospective research was carried out, in which the records of the Colombian Ministry of Health and Social Protection were considered as sources of information and statistics, the Colombian Association of Rheumatology and Orthopedics, as well as bibliographic sources that reported specific cases on the subject.

Results: osteoarticular diseases and diseases of genetic origin are rare pathologies in Colombia and Latin America, there is little or no information about their prevalence, incidence, treatment and genetic diagnosis, which is evidenced in the bibliographic review carried out. these methods do not generate a reliable diagnosis and certainty of the type of disease, for this reason, in this study it is proposed to implement molecular methods of genetic diagnosis, before 12 weeks of gestation

Conclusions: In Colombia, there is no information in the state databases on the prevalence and incidence of osteoarticular diseases of generic origin.

The Colombian health system does not have early genetic diagnosis methods for osteoarticular diseases of genetic origin.

The implementation of molecular methods for early gestational diagnosis, with the support of specialized medical advice, would allow parents to make decisions, with a scientific and ethical basis on the development of pregnancy.

Key Words: Ostearticular Diseases, Gestational Diagnoses, molecular diagnosis

I. Introducción.

Las enfermedades osteoarticulares de origen genético son una causa de morbilidad oculta en nuestro país, que reciben poco interés por parte de las instituciones de salud en Colombia y de hecho es una problemática que afecta el estilo y la calidad de vida de muchas personas. En Colombia, se catalogan como enfermedades huérfanas, ya que en muchos casos carecen de medicamentos, estudios y tratamiento. (1)

La calidad de vida de las personas que presentan alguna patología de este grupo es muy baja, y algunas personas se ven afectadas en su desarrollo físico, restringiendo actividades tales como: la imposibilidad de caminar, impedimentos a desarrollar habilidades motoras, limitaciones laborales, aislamiento social, entre otras, que afectan el desarrollo diario de una persona poniéndola en un nivel vulnerable. Los tratamientos paliativos de estas enfermedades generan unos altos costos al sistema de salud del país y por ende al sistema de atención de salud.(2)

La alternativa de un diagnóstico molecular de algunas de las enfermedades huérfanas osteoarticulares se considera ya que en otros países. Este diagnóstico se realiza en el primer trimestre de embarazo, permitiendo un diagnóstico temprano y la toma de decisiones de los padres asesorados por el cuerpo médico, con el fin de establecer los pros y contra del desarrollo gestacional (3).

II. Material y métodos.

2.1 Tipo de Investigación

Se realizó una investigación documental, no experimental, cualitativa, longitudinal, retrospectiva. Teniendo en cuenta la información disponible en el MINSALUD, OMS, OPS y ACORTOPEDIA, como también la base de datos recopilada en el National Center for Biotechnology Information (NCBI)

2.2 Criterios de inclusión y Categorización de las Variable de estudio

Los Criterios de inclusión y exclusión que se tuvieron en cuenta para el desarrollo del proyecto fueron:

- Criterios de inclusión:
- Que sea colombiano nacido en Colombia.
- Que ambos padres sean colombianos.
- que padezca de alguna enfermedad osteoarticular y de origen genético.

Criterios de exclusión

- Que no padezca alguna enfermedad osteoarticular.
- Que no sea colombiano.

- Que ambos padres no sean colombianos.

Las variables que se van a tener en cuenta para este proyecto son enfermedades osteoarticulares, enfermedades osteoarticulares de origen genético y se clasificaran de acuerdo con el sexo.

2.3 Tratamientos de las enfermedades osteoarticulares.

Existen escasamente algunos tratamientos genéticos, los tratamientos más implementados son médico-quirúrgicos y la terapia física.

Entre las enfermedades autosómicas recesivas como la fibromatosis hialina infantil no existe tratamiento genético, en esta enfermedad se realiza una resección quirúrgica de los nódulos y de la hipertrofia gingival. Sin embargo, tienen tendencia a la recurrencia, con cortos periodos de mejoría clínica de las lesiones, la movilidad articular aquí suele mejorar con administración de penicilamina, 1,2 antiinflamatorios no esteroides, opiáceos y gabapentina para el tratamiento del dolor, además de fisioterapia. (19)

Entre las enfermedades autosómicas dominantes tenemos el Síndrome de stickler, en esta enfermedad el tratamiento es netamente médico-quirúrgico carente de alguna alternativa genética, en este se trata al paciente con terapia del habla y terapia física, quirúrgicamente como la realización de traqueostomía y cirugía maxilar entre otras. (22)

III. Resultados.

3.1 Búsqueda de la información

Al momento de realizar la investigación en bases de datos del DANE, la OPS, OMS, el ministerio de salud y protección social de Colombia; no se encontraron registros estadísticos para las enfermedades osteoarticulares planteadas en este estudio. Sin embargo, algunos datos fueron encontrados en la revista colombiana de reumatología y en revistas especializadas encontradas en la base de datos del National Center for Biotechnology Information, NCBI.

3.2 Análisis de las variables

De acuerdo con la información publicada en las bases de datos consultadas y las variables estudiadas como se presentan en la tabla 2; podemos decir que enfermedades mencionadas

tienen características genéticas diversas, añadiéndoles un grado de complejidad a su estudio.

En la categorización se logra definir su dimensión y función, así como definir cada patología con el fin de conocer el grado de variabilidad entre estas.

Tabla 1. Categorización.

Variable	Definición	Dimensión	Función
Enfermedades osteoarticulares.	Enfermedades que se desarrollan durante el trayecto de la vida pueden tener origen multifactorial, como artritis reumatoidea	No es cuantificable.	Naturaleza: Discreta. Forma: Nominal. Función: Independiente.
Enfermedades de origen genético: a. Dominante. b. Recesivo	Enfermedades que se desarrollan a partir de una variabilidad genética y que son heredadas por estar presente en uno o los dos padres.	Dominante. Recesivo.	Naturaleza: Discreta. Forma: Nominal. Función: Independiente
Sexo.	Condición orgánica masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Femenino. Masculino	Naturaleza: Discreta. Forma: Nominal. Función: Independiente

3.3 Incidencia de las Enfermedades

De acuerdo a la investigación realizada se pudo establecer, que las enfermedades osteoarticulares y de origen genético son patologías poco frecuentes en Colombia e Iberoamérica, existiendo poco o nada de información acerca de su prevalencia, incidencia, tratamiento y diagnóstico genético, lo cual se evidencia en la revisión bibliográfica realizada (Tabla 3).

Tabla 2. Comparación de incidencia de las enfermedades osteoarticulares de origen genético en Colombia, Iberoamérica y mundial

Enfermedad	Colombia	Iberoamérica	Mundial
Osteopetrosis	No hay información Acerca de la incidencia	Su incidencia es de 5.5/100.000 y 0.2/100.000 en individuos europeos y en personas de origen latino, respectivamente(14)	autosómica recesiva maligna tiene una incidencia de 1/250.000 nacimientos, y la osteopetrosis autosómica dominante tiene una incidencia de 1/20.000 nacimientos(15)
Fibromatosis hialina juvenil	No hay información	1 / 1 000 000 habitantes(16)	Su incidencia es baja, representando menos del 0,1%(16)

	Acerca de la incidencia		
Síndrome de stickler	No hay información Acerca de la incidencia	No hay información Acerca de la incidencia	La incidencia es de 1/7500 nacimientos(17)
Displasias espondiloepifisarias	No hay información acerca de la incidencia	No hay información acerca de la incidencia	Tiene una incidencia muy baja, de 1 cada 200.000 nacimientos.(18)

Al indagar sobre la Prevalencia e incidencia de las enfermedades osteoarticulares de origen genético, se evidencia que poseen bajos porcentajes en relación al número de población de Colombia, Iberoamérica y la población mundial.

Los pacientes de las denominadas enfermedades autosómicas recesivas, no tienen un tratamiento específico, sin embargo, estos pacientes tienen tendencia a cortos periodos de mejoría clínica de las lesiones, bajo cuidados clínicos paliativos de alto costo, los pronósticos reservados debido a las lesiones óseas y el riesgo de malignidad son altos.(2)

Por otra parte, los pacientes de enfermedades autosómicas dominantes se le da el manejo medico dependiendo de las manifestaciones clínicas del paciente signos y síntomas presentes para mejorar la calidad de vida. La ausencia de un estudio etiológico hace que, actualmente, el único tratamiento posible sea el sintomático (30),.

Estas enfermedades no sólo llevan consigo limitaciones en la salud, y la calidad de vida del paciente y familiares, posee también un alto costo de los servicios que brindan los prestadores de salud de estos pacientes, pues no establecer el diagnóstico temprano limita la posibilidad de que los padres (31).

Según la bibliografía consultada no hay diagnóstico genético desarrollado o implementado en Colombia e Iberoamérica que sea utilizado para este fin.

La falta de herramientas diagnósticas durante la gestación y el no conocer la deficiencia progresiva en la calidad de vida y escasos de tratamientos efectivos para este grupo de enfermedades huérfanas, dificultan la toma de decisiones.

3.4 Tratamientos para las enfermedades

3.4.1 Fibromatosis hialina juvenil: No hay tratamiento específico. Se realiza resección quirúrgica de los nódulos y de la hipertrofia gingival. Sin embargo no descarta la recurrencia. Las cirugías ortopédica y radio terapia son una de las alternativa de tratamiento pero tiene un pronóstico reservado

debido a las lesiones óseas y el riesgo de malignidad.(32)(33)

Como alternativas terapéuticas se menciona el uso de D-Penicilamina, interferón α - 2 β y calcipotriol, que mejoran la extensibilidad de las articulaciones contracturadas.(34)

En cuanto al tratamiento genético aún no se registran

3.4.2 Síndrome de stickler:

Genético: No existe cura para el síndrome de Stickler, el tratamiento aborda los signos y síntomas del trastorno.

3.4.2.2 Tratamiento medico

Terapia

- Terapia del habla: El paciente puede necesitar terapia del habla si la pérdida de la audición interfiere con su capacidad de aprender a pronunciar determinados sonidos. (35)
- Fisioterapia: En algunos casos, la fisioterapia puede ayudar con los problemas de movilidad asociados con el dolor articular y la rigidez. Los dispositivos ortopédicos, los bastones y las plantillas pueden ser útiles. (35)
- Audífonos: si el paciente tiene problemas auditivos, es posible que notes que su calidad de vida mejora con el uso de audífonos. (35)
- Educación especial: Los problemas auditivos o visuales pueden causar dificultades del aprendizaje en la escuela, por lo que los servicios de educación especial pueden ser de ayuda. (36)

Cirugía

- Traqueostomía: Los recién nacidos con mandíbulas muy pequeñas y lengua desviada pueden necesitar una traqueostomía para crear un orificio en la garganta que les permita respirar. Una vez que el bebé ha crecido lo suficiente como para que sus vías respiratorias ya no estén bloqueadas, la operación se revierte. (37)
- Cirugía maxilar. Los cirujanos pueden alargar la mandíbula inferior. Para ello, parten el maxilar e implantan un dispositivo

que estirará gradualmente el hueso a medida que sana.(37)

- Reparación de hendidura del paladar. Los bebés que nacen con un orificio en el paladar (hendidura del paladar) comúnmente deben someterse a una cirugía en la que el tejido del paladar se puede estirar para cubrir la hendidura del paladar. (38)
- Tubos en el oído. La colocación quirúrgica de un tubo plástico corto en el tímpano puede ayudar a reducir la frecuencia y la gravedad de las infecciones del oído, que son especialmente frecuentes en niños con síndrome de Stickler. (38)
- Cirugías oculares. Las cirugías para eliminar las cataratas o los procedimientos para volver a unir el recubrimiento de la parte posterior del ojo (retina) pueden ser necesarios para preservar la visión. (36)
- Reemplazo articular. La artritis de aparición temprana, en especial en las caderas y las rodillas, puede requerir cirugías de reemplazo articular en una edad mucho menor que la habitual para la población en general.
- Cirugías de fusión vertebral o colocación de corsé dorsolumbar. Los niños que padecen curvaturas anormales en la columna vertebral, como las que se observan en la escoliosis y la cifosis, pueden necesitar una cirugía correctiva. A menudo, las curvaturas más leves se pueden tratar con un dispositivo de inmovilización.(38)

3.4.3 DISPLASIAS ESPONDILOEPIFISARIAS

No se encontraron reportes de tratamiento genético para la enfermedad

3.4.3.1 Tratamiento medico

Implantes

En la corrección de deformidades y alargamiento de huesos largos, se debe tener cuidado al momento de elegir el implante a utilizar para la fijación ósea. En el arsenal ortopédico, existen distintos tipos de fijación ósea, que incluyen placas, tornillos, clavos intramedulares, fijadores externos circulares, fijadores monolaterales, o combinaciones de éstos.(39)

El implante ideal debiera ser aquel que brinde la fijación más estable, utilizando la técnica menos invasiva, que le brinde mayor comodidad al paciente y con la menor tasa de complicaciones. Desde el punto de vista biomecánico, los clavos intramedulares presentan una ventaja, pues permiten una carga precoz de la extremidad, se insertan a través de pequeñas incisiones, y habitualmente no alteran en forma significativa la irrigación del hueso, lo que se traduce en una consolidación más rápida. Además, brindan una mayor comodidad al paciente Sin embargo, no todos los pacientes pueden ser candidatos a una fijación con este implante. En niños, al haber cartílago de crecimiento activo en los extremos del hueso, existe el riesgo de producir una lesión de éstos, que puede llevar a una detención del crecimiento. En algunas DE con esclerosis ósea, la inserción del clavo puede ser muy difícil, y en estos casos es mejor recurrir a otros implantes. (40)

En los últimos años, una nueva generación de clavos intramedulares ha revolucionado el tratamiento de las deformidades óseas asociadas a acortamiento del segmento. Se trata de clavos expansibles, que requieren de abordajes mínimamente invasivos, que tienen la ventaja de alargarse, permitiendo estirar los (41)

Huesos afectados hasta 8 cm sin necesidad de utilizar un fijador externo. Estos dispositivos, se manejan a través de un control remoto, que se coloca sobre la piel. Entre los más conocidos y probados están el FitBone (Alemania), y el PRECICE (EE.UU.) Este último es el único aprobado por la FDA.(41)

Las placas de osteosíntesis se utilizan de preferencia en adolescentes o adultos, que presentan deformidades simples y en un plano del espacio (ej. Varo o valgo, antecurvatum o recurvatum), y cuyo vértice se encuentra cerca de los extremos proximal o distal del hueso Para el tratamiento de deformidades óseas en niños, el dispositivo de preferencia es el tutor externo. Si bien es incómodo y voluminoso en ocasiones, permite correcciones precisas, a través de un abordaje mínimamente invasivo, sin alterar ni lesionar los cartílagos de crecimiento. Además, ofrece la ventaja de poder alargar los segmentos comprometidos, de manera de abordar el tema de la talla simultáneamente.(41)

El éxito del tratamiento ortopédico depende tanto de la etiología específica como de la planificación cuidadosa, tomando en consideración múltiples

factores. Sin duda, lo que más urge es la corrección de deformidades óseas que interfieren con la función normal del paciente, y que pueden llevar a artrosis precoz. (41)

El manejo de la talla es un tema que se discute constantemente en reuniones de especialistas y que tiene tanto defensores como detractores. Independientemente de esta controversia, el objetivo que debemos perseguir es darle al paciente la mejor funcionalidad con el menor sufrimiento posible. Y es en ese espíritu, que consideramos que el alargamiento óseo debiera llevar al paciente a una talla “funcional” y no necesariamente a una talla “normal”. En un futuro cercano, con el advenimiento de nuevos implantes, será posible alargar las extremidades mediante cirugías simples, con una recuperación rápida y con un dolor mínimo para el paciente, lo que quizá permita cambiar nuestra postura frente a la talla que pueda alcanzarse.(41)

Finalmente, es importante recalcar que las DE son enfermedades raras, que requieren de una alta sospecha clínica. En todo paciente con talla baja se debe ser acuciosos en la evaluación clínica de la desproporción, muchas veces sutil y un estudio radiológico, en manos expertas es clave en el diagnóstico. Si logramos un diagnóstico específico, luego de estudio de genes asociados, podremos ofrecer un manejo temprano, adecuado e integral.(41)

No siempre se logrará una talla final normal, pero si se procurará mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes. Se debe destacar que todo esto necesita de un correcto asesoramiento genético al paciente y su familia.(41)

3.4.5 OSTEOPETROSIS

El tratamiento de los pacientes con osteopetrosis requiere un enfoque integral de los problemas clínicos característicos que incluyen anomalías hematológicas y metabólicas, fracturas, deformidades, dolor de espalda, dolor óseo, osteomielitis y secuelas neurológicas. (42)

Tratamiento médico: las osteopetrosis por ser una enfermedad osteoarticular muy agresiva, hasta el momento no se tiene avances significativos para su tratamiento, el cual hasta este punto solo es a base de corticoesteroides. (43)

Los corticoesteroides, como la prednisona, disminuyen la formación de nuevas células óseas y aumentan la tasa de eliminación de células viejas, fortaleciendo los huesos. Los corticoesteroides

también pueden ayudar a aliviar el dolor óseo y aumentar la fuerza muscular.

Tratamiento quirúrgico: El trasplante de médula ósea parece haber curado a algunos lactantes con inicio temprano de la enfermedad. Sin embargo, no se conoce el pronóstico a largo plazo después del trasplante. (43)

Si existe compresión de los nervios que discurren a través del cráneo, puede ser necesaria su liberación quirúrgica. La cirugía también puede ser necesaria para aliviar el aumento de la presión craneal. Puede necesitarse tratamiento de ortodoncia para corregir las piezas dentales deformadas. La cirugía plástica puede corregir las deformidades graves de la cara y la mandíbula.(42)

Discusión

Las enfermedades indagadas no presentan una alta prevalencia e incidencia en Colombia, ya que afectan una pequeña población, es así como la falta de estudios, diagnósticos y tratamientos generan poca información en la base de datos del ministerio de salud, dane y la sociedad colombiana de ortopedia lo que produce una afectación directa en los planes de intervención para mejorar la calidad de vida los pacientes y las familias que las padecen.

Es así, como el diagnóstico durante la etapa embrionaria, mediante la implementación de diagnósticos gestacionales de tipo genético, ofrecen a las familias de estos pacientes un panorama más real, acerca de las afectaciones y limitaciones en la calidad de vida de los pacientes.

El diagnosticar tempranamente permiten a los padres con el apoyo de una asesoría médica especializada, determinar la decisión de continuar con el embarazo hasta el nacimiento o interrumpirlo según las semanas gestaciones ya estipuladas, reduciendo los costos y la carga al sistema de Salud.

La información recolectada nos da un panorama muy limitado debido a que existe poca información en la base de datos del ministerio de salud, dane y la sociedad colombiana de ortopedia acerca de estas enfermedades en Colombia, es así, como se deben de buscar las actualizaciones de los tratamientos y Diagnósticos y aplicarlos en el país.

La información sobre estas enfermedades huérfanas, y como es su incidencia en la calidad de

vida de los pacientes, así como en el temprano diagnóstico que resultados tendría, de tal manera quizás es necesario apoyarse en otros estudios e investigaciones en diferentes partes con el fin de poder complementar la que existe actualmente.

Conclusiones

Las enfermedades osteoarticulares y de origen genético son patologías poco frecuentes en Colombia e Iberoamérica.

Los pacientes de las denominadas enfermedades autosómicas recesivas, no tienen un tratamiento específico.

Los pacientes de las enfermedades Osteoarticulares tienen tendencia a cortos periodos de mejoría clínica de las lesiones, bajo cuidados clínicos paliativos de alto costo.

Se deduce que estas enfermedades llevan al paciente a poseer limitaciones motoras, que suponen un gasto elevado a el sistema de salud.

El no poseer herramientas diagnósticas, en las etapas embrionarias, y el conocer la deficiencia progresiva en la calidad de vida y escasos de tratamientos efectivos para este grupo de enfermedades huérfanas, dificultan la toma de decisiones.

Con estos diagnósticos gestacionales permiten a los padres con el apoyo de una asesoría médica especializada, determinar la decisión de continuar con el embarazo hasta el nacimiento o interrumpirlo según las semanas gestaciones ya estipuladas, reduciendo los costos y la carga al sistema de Salud.

Bibliografía

- (1). Fuentes MG. Enfermedades de base genética Genetically based diseases. 2008;31.
- (2). Para O, Ayudas EDE, Del T, En A. diciembre de 2015. 2015;
- (3). Velasco HM, Buelvas LP. Caracterización de pacientes con enfermedades genéticas del esqueleto en un centro colombiano de remisión. 2017;
- (4). Poley González A, Ortega Blanco JA, Pedregal González M, Martín Azofra M, Hermosilla Camacho C, Mora Moreno F. Prevalencia de enfermedades osteoarticulares y consumo de recursos. Calidad de vida y dependencia en pacientes con artrosis. *Semergen*. 2011;37(9)
- (5). [Constitucioncolombia.com](https://www.constitucioncolombia.com). 2020. [Constitucioncolombia.Com](https://www.constitucioncolombia.com). [online] Available at:

- <<https://www.constitucioncolombia.com/titulo-2/capitulo-2/articulo-47>> [Accessed 31 May 2020].
- (7). Poley González A, Ortega Blanco JA, Pedregal González M, Martín Azofra M, Hermosilla Camacho C, Mora Moreno F. Prevalencia de enfermedades osteoarticulares y consumo de recursos. Calidad de vida y dependencia en pacientes con artrosis. *Semergen*. 2011.
- (8). Informativo S, Febrero N. Enfermedades osteoarticulares. 2007;14(2).
- (9). *Ío COL, Cart EDEL, El LA*. Enfermedades primarias osteoarticulares. 2014;225–30.
- (10). Wu CC, Econs MJ, DiMeglio LA, Insogna KL, Levine MA, Orchard PJ, et al. Diagnosis and management of osteopetrosis: Consensus guidelines from the osteopetrosis working group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3111–23.
- (11). Minsalud M de S. ABECÉ DE LA DISCAPACIDAD ¿Qué es discapacidad? *Minist Salud*. 2013;
- (12). Velasco HM, Buelvas LP. Caracterización de pacientes con enfermedades genéticas del esqueleto en un centro colombiano de remisión. 2017
- (13). Poley González A, Ortega Blanco JA, Pedregal González M, Martín Azofra M, Hermosilla Camacho C, Mora Moreno F. Prevalencia de enfermedades osteoarticulares y consumo de recursos. Calidad de vida y dependencia en pacientes con artrosis. *Semergen*. 2011;37(9)
- (14). Zambrano, Á., Salamanca, J. and n Ospino, B Osteoporosis en Iberoamérica: 2020. Osteopetrosis Dominante Tipo II (Enfermedad De Albers-Schönberg). [online] [Actamedica colombiana.com](http://www.actamedicacolombiana.com). Available at: <<http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/02-2003-07.pdf>> [Accessed 27 November 2020].
- (15). Osteopetrosis en el mundo: RESERVADOS, I., 2020. Orphanet: Osteopetrosis. [online] Orpha.net. Available at: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=2781> [Accessed 26 November 2020].
- (16) Fibromatosis hialina infantil mundial: RESERVADOS, I., 2020. Orphanet: Fibromatosis Hialina Juvenil. [online] Orpha.net. Available at: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=2028> [Accessed 27 November 2020].
- (17). Oscullo Yepez, V., Sierra Santos, L., Oscullo Yepez, J. and Oscullo Yepez, G., Síndrome de stickler: Síndrome De Stickler: Cuando El Desprendimiento De Retina Se Hereda. [online]

- Revclinmedfam.com. Available at: <http://www.revclinmedfam.com/PDFs/7dcd340d84f762eba80aa538b0c527f7.pdf> [Accessed 27 November 2020].
- (18). Elayne Esther., Displasias mundial: Santana Hernández, (2018). Displasia espondiloepifisaria congénita. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 22(1), 185-191. Recuperado en 26 de noviembre de 2020, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942018000100023&lng=es&tlng=es.
- (19). Cervera Gaviria, M., García Sánchez, J., Juárez Vignon Whaley, J. and Legorreta Ramírez, B., 2019. Síndrome de fibromatosis hialina: reporte de un caso y revisión bibliográfica. *Acta Pediátrica de México*, 40(5), p.274.
- (20). Archivos Argentinos de Pediatría, 2015. Síndrome de fibromatosis hialina: reporte de dos casos de una misma familia. 113(5).
- (21). Jaime Portugal, Jorge Marquez, *Revista Portuguesa de Estomatología, Medicina Dentaria e Cirugía Maxilofacial*, 2017. #146 Enfermedades raras, doentes únicos: A Síndrome de Stickler. 58(supl 1).
- (22). MayoClinic.org. 2020. Síndrome De Stickler - Diagnóstico Y Tratamiento - Mayo Clinic. [online] Available at: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/stickler-syndrome/diagnosis-treatment/drc-20354072> [Accessed 27 November 2020].
- (23). Nancy Unanue M., Karla Moëne B., Alejandro Baar Z., Manejo de Displasias Esqueléticas, *Revista Médica Clínica Las Condes*, Volume 26, Issue 4, 2015, Pages 470-482, ISSN 0716-8640, <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2015.07.005>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864015000954>)
- (24). Manual MSD versión para público general. 2020. Osteopetrosis - Salud Infantil - Manual MSD Versión Para Público General. [online] Available at: <https://www.msmanuals.com/es-co/hogar/salud-infantil/trastornos-%C3%B3seos-en-ni%C3%B1os/osteopetrosis> [Accessed 27 November 2020].
- (25). Molano, J., 2017. Diagnóstico prenatal y diagnóstico preconcepcional. *Perspectivas del análisis genético. Revista del Laboratorio Clínico*, 10(3), pp.115-116.
- (26). Sap.org.ar. 2020. Síndrome De Fibromatosis Hialina: Reporte De Dos Casos De Una Misma Familia. [online] Available at: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2015/v113n5a16.pdf> [Accessed 4 December 2020].
- (27). Riera Matute G, Riera Alonso E. Síndrome de Stickler [Internet]. ELSEVIER. 2020 [cited 4 December 2020]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-sindrome-stickler-13140684>
- (28). Baja talla por displasia espondiloepifisaria [Internet]. Med.unne.edu.ar. 2020 [cited 4 December 2020]. Available from: https://med.unne.edu.ar/home/images/documentos/Revista_Numero/121-2014-vol-xxxiv-n-3-4- Informes-breves-Baja-talla-por-displasia-espondiloepifisaria-DEE.pdf
- (29). Osteopetrosis marmórea: reporte de un caso con esta rara enfermedad [Internet]. Medigraphic.com. 2020 [cited 4 December 2020]. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicocamaguey/amc-2015/amc155i.pdf>.
- (30) Posada M., Martín-Arribas C., Ramírez A., Villaverde A., Abaitua I.. Enfermedades raras: Concepto, epidemiología y situación actual en España. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2008 [citado 2021 Mayo 17]; 31(Supl 2): 9-20. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000400002&lng=es.
- (31) 4. Poley González A, Ortega Blanco JA, Pedregal González M, Martín Azofra M, Hermosilla Camacho C, Mora Moreno F. Prevalencia de enfermedades osteoarticulares y consumo de recursos. *Calidad de vida y dependencia en pacientes con artrosis*. *Semergen*. 2011;37(9):462-7
- (32) Mancini G, Oranje A, Hollander J. "In Fibromatoses, hyalinoses and stiiif skin syndrome". En: Harper J, Orange A, Prose A. *Textbook Of Pediatric Dermatology*. 2a ed. Vol II. Massachusetts, Blackwell, 2006: 935-956
- (33) Ruiz-Maldonado R, Durán-McKinster C, Sáez-de-Ocariz M, CalderónElvir C, Yamazaki-Nakashimada MA, Orozco-Covarrubias L. "Interferon alpha-2B in juvenile hyaline fibromatosis". *Clin Exp Dermatol* 2006; 31(3): 478-479.
- (34) Álvarez Montiel I, valencia herrera A, Toledo Bahena M, Mena Cedillos C, Ramírez Cortes E. Fibromatosis hialina juvenil: revisión de la bibliografía [Internet]. 9.ª ed. México ; 2011 [citado 14 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2011/dcm112i.pdf>
- (35) Síndrome de Stickler [Internet]. middlesex health. 2020 [citado 10 enero 2021]. Disponible en: <https://middlesexhealth.org/learning-center/espanol/enfermedades-y-afecciones/sindrome-de-stickler>

(36) Boyd K. Stickler Syndrome Diagnosis and Treatment [Internet]. American academy of ophthalmology . 2020 [citado 10 enero 2021]. Disponible en: <https://www.aaof.org/eye-health/diseases/stickler-syndrome-diagnosis-treatment>

(37)Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial, 2017. #146 Enfermidades raras, doentes únicos: A Síndrome de Stickler. 58(supl 1).

(38) MayoClinic.org. 2020. Síndrome De Stickler - Diagnóstico Y Tratamiento - Mayo Clinic. [online] Available at: <<https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/stickler-syndrome/diagnosis-treatment/drc-20354072>> [Accessed 27 November 2020].

(39) E. Borrego, D.M. Farrington, F.J. Downey; Novedades en displasias oses [Internet]. 58.ª ed. Sevilla, España: Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología; 2013 [citado 15 octubre 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-cirurgia-ortopedica-traumatologia-129-articulo-novedades-displasias-oseas-S1888441514000022>

(40) Bayhan IA, Abousamra O, Rogers KJ, Bober MB, Miller F, Mackenzie WG. Valgus Hip Osteotomy in Children With Spondyloepiphyseal Dysplasia Congenita: Midterm Results. J Pediatr Orthop. 2019 Jul;39(6):282-288. doi: 10.1097/BPO.0000000000000945. PMID: 31169747.

(41)Nancy Unanue M., Karla Moëne B., Alejandro Baar Z.,Manejo de Displasias Esqueléticas,Revista Médica Clínica Las Condes, Volume 26, Issue 4,2015,Pages 470-482,ISSN 0716-8640,

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2015.07.005>.
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864015000954>)

(42) Kocher MS, Kasser JR. Osteopetrosis. Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2003 May;32(5):222-8. PMID: 12772872.

(43) Porrás Oscar. Osteopetrosis. Rev. méd. Hosp. Nac. Niños (Costa Rica) [Internet]. 1999 Jan [cited 2021 May 28]; 34(Suppl): 69-75. Available from:

http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85461999000100008&lng=en.

(44)Manual MSD versión para público general. 2020. Osteopetrosis - Salud Infantil - Manual MSD Versión Para Público General. [online] Available at:

<<https://www.msmanuals.com/es-co/hogar/salud-infantil/trastornos-%C3%B3seos-en-ni%C3%B1os/osteopetrosis>> [Accessed 27 November 2020].

