



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

SERVICIO DE ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGÍA

**“MANEJO DE PACIENTES CON OSTEOGÉNESIS
IMPERFECTA CON CLAVOS TELESCÓPICOS ROSCADOS EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

TESIS:

**PARA OBTENER EL TÍTULO DEL
CURSO DE POSGRADO DE ALTA ESPECIALIDAD EN MEDICINA DE
ORTOPEDIA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DR. ANGEL EDGARDO HERNÁNDEZ CORIA

TUTOR ACADÉMICO DE TESIS:

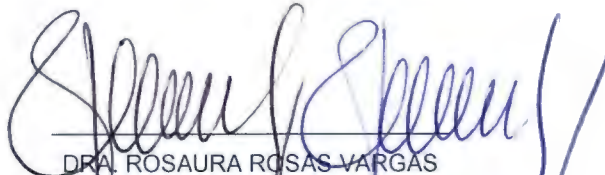
DR. ALFONSO MEZA VERNIS

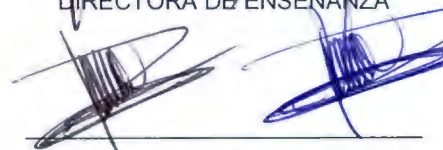


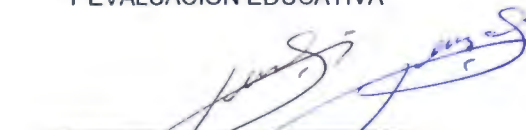
MÉXICO, D.F. FEBRERO 2013

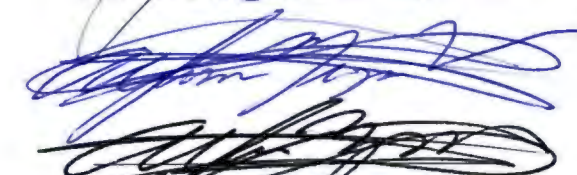
INP
**CENTRO DE INFORMACIÓN
Y DOCUMENTACIÓN**

CID
NO CIRCULA


DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA


DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
SUBDIRECTORA DE PROGRAMACIÓN
Y EVALUACIÓN EDUCATIVA


Dr. AGUSTÍN ISUNZA RAMÍREZ
JEFE DE SERVICIO DE ORTOPEDIA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.


DR. ALFONSO MEZA VERNIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ORTOPEDIA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
TUTOR DEL PROTOCOLO



AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA:

... A todo aquel que hizo posible el llegar al objetivo marcado desde el principio de la carrera de medicina... ser un Ortopedista Pediatra... al fin!

... y en especial a "ti"...

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
3. RESULTADOS.....	11
4. DISCUSIÓN.....	13
5. CONCLUSIONES.....	16
6. BIBLIOGRAFÍA.....	17

INTRODUCCIÓN

La Osteogenesis imperfecta (OI) fue descrita por Eckman (1788) y Vrolik. (1849) Usando múltiples nombres para describirla. (Fragilitas ossium, osteopsatisosis, enfermedad de Lobstein, enfermedad de Vrolik, etc.) La incidencia no esta muy definida, pero se calcula en 2.35-4.7 por 100,000 a nivel mundial, sin encontrar una fuente reciente de la incidencia en nuestro país.^{4, 16}

Se trata de una enfermedad genética hereditaria, caracterizada por defecto cualitativo de la colágena tipo 1, (genes COL1A1, COL1A2, CRTAP Y LEPRE1) que produce osteopenia, debilidad ósea y consecuentes fracturas frecuentes.^{1, 2, 4, 14}

El cuadro clínico es típico, pero muy variado; presentandose en la primera década de la vida y disminuyendo la fragilidad ósea conforme avanza la edad. Este puede incluir desde escleras azules, fascies triangular, dentinogenesis imperfecta, perdida auditiva, fragilidad capilar, cardiopatías, hipermetabolismo, estatura baja, hiperlaxitud e hipotonia. (Fig. 1)^{4, 11, 14, 16}

Existen múltiples clasificaciones que toman en cuenta las características clínicas que presentan al nacimiento ó durante su desarrollo, (Looser, Seedorf, Shapiro) pero en la actualidad la clasificación de Sillence es la mas utilizada, ya que incluye el componente genético juntos con los datos clínicos. De los cuatro tipos que propone Sillence, la tipo 3 es la que presenta mayor número de deformidades óseas si no se les ofrece manejo quirúrgico; agregándose 3 tipos mas en los últimos años.^{2, 4, 14} (tipo 6 y 7 por Glorieux en 2000 y 2002 respectivamente, el tipo 7 por Ward en 2002)

Las alteraciones musculoesqueléticas mas frecuentes son las deformidades angulares secundarias a la consolidación de las múltiples fracturas que presentan a lo largo de la vida; volviéndose un circulo vicioso de deformidades y fracturas secundarias a estas. Se ha observado que incluso sin presentar fracturas se presentan dichas deformidades (Fig. 2 y 3).⁴

El diagnóstico se realiza tanto clínico; por el antecedente de múltiples fracturas que no corresponden a la intensidad del trauma, las deformidades óseas de huesos largos y los estigmas clínicos característicos. Confirmando mediante estudio genético y bioquímico, además de definir el tipo de OI.^{4, 11}

El manejo quirúrgico mas popular de las deformidades óseas en pacientes con OI, es el uso de osteotomías correctoras y el enclavado centromedular. La meta y los principios de la cirugía es corregir y prevenir la formación de deformidades óseas, disminuir la frecuencia de las fracturas, restaurar el eje óseo y mejorar la función del paciente.^{1, 3, 4, 8, 13, 15, 16}



Fig. 1, 2 y 3. Imagen clínica de un paciente con Osteogenesis Imperfecta.(1) Deformidades clásicas de los huesos largos. (2 y 3)

En 1959 Sofield y Millar describieron una técnica de múltiples osteotomías con enclavado centromedular con un clavo convencional, observando que las extremidades continuaban su crecimiento y se deformaban o fracturaban por arriba de los límites del clavo. Por esta razón en 1963 Bailey y Dubow introdujeron un clavo telescópico expandible, incrementando el tiempo de un recambio del clavo. (de 2 a 5 años) En 1986 Sheffield desarrolló un aditamento en T adherido a los clavos, para permitir la fijación a las epífisis y permitir el crecimiento. Por último Fassier y Duval en el 2001 agregaron a este sistema la fijación epifisaria mediante la colocación de extremos roscados de mayor diámetro, logrando respetar la articulación, estabilizar el clavo, permitir el crecimiento longitudinal fisiario, disminuir las deformidades óseas y la destrucción articular relacionada con el retiro de los clavos previamente diseñados. 1, 3, 4, 6, 7, 9, 13, 14, 15, 16

La principal indicación para utilizar este último sistema telescópico es el potencial del crecimiento del hueso afectado, pero hoy en día se recomienda el uso de estos incluso al final del crecimiento, ya que otorga una ferulización interna continua del hueso y sus diámetros menores permiten su uso en huesos extremadamente delgados que no permiten el uso de algún otro sistema de osteosíntesis diseñado. (Fig 4, 5 y 6) Los beneficios reportados por Fassier incluyen el aumento de los arcos de movilidad de las articulaciones de los huesos afectados (promedio de 5 a 31°), rápida recuperación postoperatoria al no abrir las articulaciones (promedio 5 semanas), permitir la bipedestación e iniciar la marcha y disminuir la necesidad de reoperaciones. (del 32 al 14%),^{4, 14} Pero aún no se encuentra ningún trabajo reportado en el cual se valore la corrección angular de los huesos deformados.

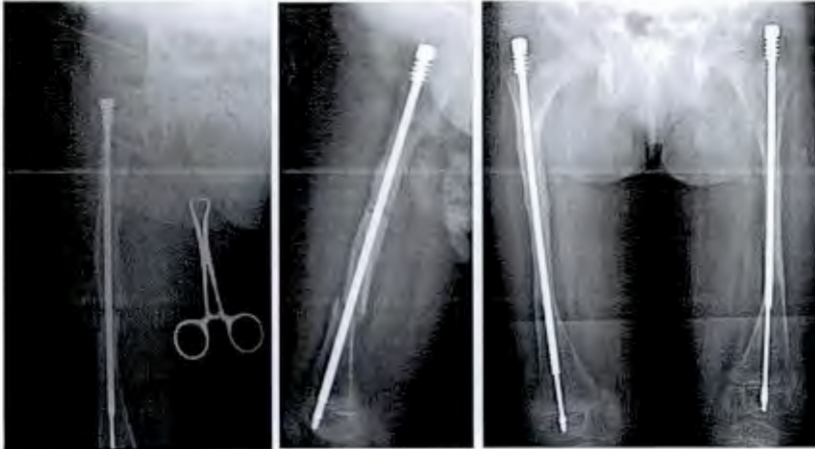


Fig. 4, 5 y 6. Deformidad prequirúrgica, (4) resultado postquirúrgico (5) y evolución de una de las osteotomías realizadas. (6)

En México se utiliza este clavo desde el año 2007, que se introduce la distribución del clavo en el país, pero aún no se cuenta con ningún estudio en el cual se reporte su eficacia en el manejo de esta enfermedad, encontrando únicamente reportes de casos. En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) se tiene registrado el uso de estos clavos en OI desde la llegada del clavo a México, usándose con éxito en múltiples patologías que cursan con deformidades angulares y mala calidad ósea; (displasia fibrosa, raquitismo, pseudoartrosis congénita de tibia etc.) pero aun no se reporta un estudio de esta experiencia. (Fig. 7, 8 y 9)

Se han reportado varias complicaciones en estos procedimientos, dentro de las principales en cuanto a importancia están: infección, alteraciones en la consolidación, protusión articular, epifisiodesis y migración del sistema, daño fisario, deformidad rotacional y la necesidad de cambio del clavo; ya sea por fatiga, migración o que el sistema telescópico no fue suficiente para abarcar el crecimiento del hueso y el hueso sobresale a la longitud del clavo.^{3, 4, 7, 14}

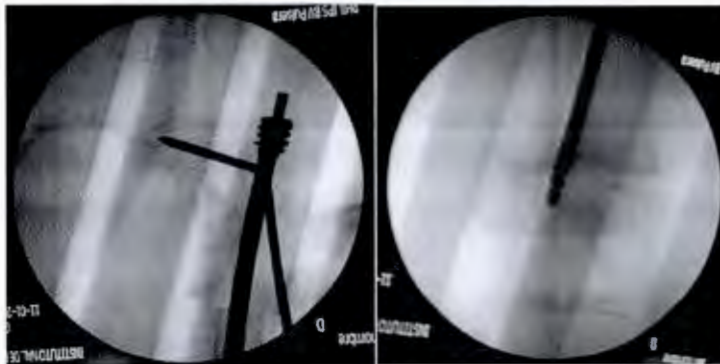
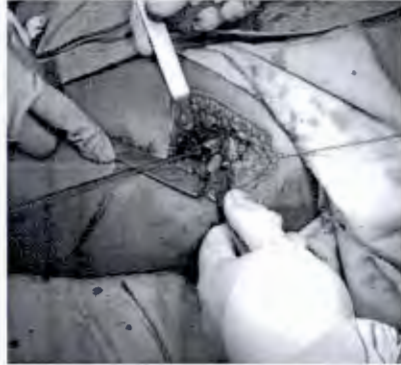


FIGURA 7, 8 y 9. Posterior a la osteotomía de corrección se colocan las guías de los clavos, los cuales sirven para la perforación del canal y subsecuentes osteotomías. (7) Se fijan ambos segmentos roscados a las fisis del hueso. (8 y 9) Fuente propia, archivos del estudio.

El manejo de esta enfermedad se complementa en la administración de medicamentos inhibidores de la resorción ósea; (bifosfonatos) con el uso de estos medicamentos se observa a las 1 a 6 semanas de su aplicación, la disminución del dolor óseo crónico, mejoría de la marcha, disminución de la frecuencia de fracturas, aumento de la altura vertebral, engrosamiento de la cortical ósea, además si se usa desde edades tempranas, se ha demostrado la disminución de las deformidades óseas y un mayor diámetro óseo, lo que beneficia la evolución del paciente en caso de requerir la corrección quirúrgica. Se ha observado el retraso en la curación y formación de callo óseo con el uso de bifosfonatos, razón por la cual se recomienda una ventana del tratamiento antes del manejo quirúrgico de las deformidades óseas. 4, 6, 11, 14, 16

El objetivo de este trabajo es el reportar la experiencia y los resultados parciales en el uso de los Clavos Telescópicos Roscados (CTR) en la corrección de las deformidades angulares de niños diagnosticados con Osteogenesis Imperfecta.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, realizado de Marzo a Octubre del 2012, en el servicio de Ortopedia y Traumatología del INP. Se tomaron los expedientes de pacientes que cuenten con el diagnóstico definitivo de OI, que presenten deformidades angulares mayores en alguno los huesos largos de cuerpo y que sean manejados mediante osteotomías de alineación y la colocación de CTR, que hayan sido internados en el INP de Enero del 2007 a Septiembre del 2012. Además se toman como criterios de inclusión que sean de edad pediátrica, de ambos sexos y que firmen la carta consentimiento.

Se excluyen pacientes con cirugías previas de corrección de deformidad, pacientes con otras enfermedades causantes de debilidad ósea ó de múltiples fracturas. Y se eliminan a pacientes con familiares que no aceptaran el manejo quirúrgico o la carta de consentimiento, pacientes que no cuenten con expediente completo, pacientes que no tengan apego al seguimiento y pacientes programados para el procedimiento propuesto, pero que se coloque otro implante por decisión transquirúrgica.

Se incluyen a todos los sujetos que cuenten con los criterios de inclusión, mediante un muestreo no aleatorio, no probabilístico.

Se realizó el análisis estadístico mediante una T de Student para la correlación de la corrección de grados de deformidad; contrastando los valores prequirúrgicos con los postquirúrgicos expresados en ángulos.

También se realizó el método de Odd Ratio para la predicción de la presencia de fracturas y de deformidades persistentes (variables independientes), comparando los casos manejados previamente con clavos Steinman y los pacientes manejados recientemente con los clavos telescópicos roscados. (variables independientes)

Se realizó en análisis estadístico con el software de SPSS versión 17.0.

Al ser un estudio observacional, sin una intervención directa que afecta la evolución del padecimiento y del tratamiento, solo se pidió al paciente el consentimiento escrito, explicándole claramente las características y objetivos del estudio y que no representaban ningún riesgo para su salud.

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 32 huesos alineados (16 pacientes) de enero del 2008 a octubre del 2012, de los cuales fueron excluidos 6 (18.7%) por ser operados colocando clavo de Steinman por limitaciones técnicas, pero serán contados para determinar como punto de comparación con el manejo propuesto. Quedando un total de 26 alineaciones para el análisis.

De estos pacientes se observa una relación de sexo de 23 hombres (81.2%) y 3 mujeres. (17.8%) La edad tiene una media de 9.18 años, con un rango de 3 a 17 años. En cuanto a la clasificación de Sillence se reporta 7 pacientes con tipo III (43.7%), 2 con tipo IIIB (12.5%), 2 con tipo IV (12.5%), uno dudoso entre III y VIII (6.2%) y 4 sin estudio genético (25%). Los huesos afectados fueron: Fémur con 19 (73%); 9 derechos (47.3%) y 10 izquierdos (52.7%). Tibia con 11 (37%); 6 derechas (54.5%) y 5 izquierdas. (45.5%) Del total del pacientes se reportan 4 (12.5%) con cirugías de corrección previas al manejo definitivo, 1 (25%) con un clavo telescópico roscado y 3 (75%) con clavos tipo Steinman. (Tabla 1.)

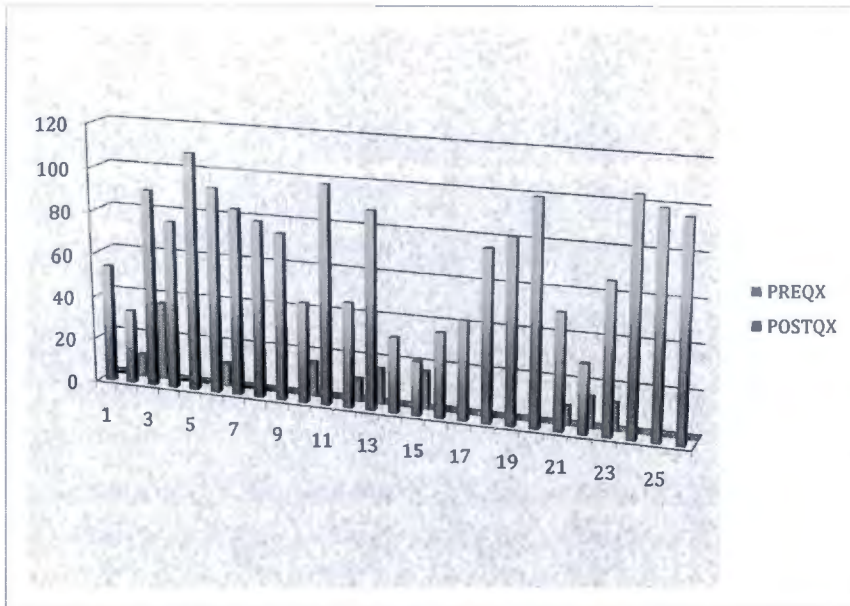


Tabla 1. Se grafica la sumatoria de los ángulos de cada uno de los 26 casos prequirúrgicos (PREQX) y postquirúrgicos, (POSTQX) observando gran diferencia en cuanto a los resultados.

Para determinar la indicación de la cirugía se contaron y sumaron los Centros de Rotación de la Deformidad, (CORA) que mostraron una media de 2.57, con un rango de 1 a 4 CORA, estas deformidades presentan una media de 73.9°, con un rango de 34.2° a 109.4°. Y en la medición postquirúrgica lo que se obtuvo fue; en número de CORA una media de 0.6, con un rango de 0 a 2 deformidades. En cuanto a los grados de deformidad, presenta una media de 11.2° y un rango de 0° a 35.8°.

El análisis estadístico de la corrección angular se llevó a cabo sumando los valores de los CORA prequirúrgicos y postquirúrgicos y comparándolos mediante el método estadístico de T de Student; siendo los resultados los siguientes:

Se obtuvieron N:26 huesos alineados mediante el método establecido, (Tabla 1) con una media prequirúrgica de 73.9° y postquirúrgica de 11.2°, una desviación estándar de 26.9 prequirúrgica y 9 postquirúrgica y en total el

resultado de T de Student de 11.8 con 30 grados de libertad y comparándolo con las tablas se obtiene un valor crítico de 1.6973 y un intervalo de confianza de 95%.



Tabla 2. Grafica de la localización del valor de la T de student calculada (11.82)

Para el análisis de las complicaciones de los pacientes manejados con los clavos telescópicos, se realizó un estudio de Odds Ratio (OR) para la presencia de fracturas posquirúrgicas, siendo solo 1 (OR=0) y para la presencia de deformidades posquirúrgicas de 5. (OR=0.476)

DISCUSIÓN

La OI es una enfermedad genética hereditaria, caracterizada por defecto cualitativo de la colágena tipo 1, que produce osteopenia, debilidad ósea y consecuentes fracturas frecuentes. ^{1, 2, 4, 14} Aunque no se reporta algún predominio del sexo, en nuestro estudio registramos un 81.2% de varones, lo que se podría explicar no por el predominio de la enfermedad, si no por un factor social de mayor cuidado y limitaciones a las niñas a las actividades físicas que provoquen fracturas.

Existen múltiples clasificaciones que toman en cuenta las características clínicas que presentan al nacimiento o durante su desarrollo, pero en la actualidad la clasificación de Silience es la que incluye el componente genético juntos con los datos clínicos. De los cuatro tipos que propone

Sillence, la tipo 3 es la que presenta mayor número de deformidades óseas si no se les ofrece manejo quirúrgico.^{2, 4, 14} En nuestra población se encontró un 56.2% de prevalencia del tipo 3, confirmando que es el tipo mas común y deformante.

Las alteraciones musculoesqueléticas mas frecuentes son las deformidades angulares secundarias a la consolidación de las múltiples fracturas que presentan a lo largo de la vida; volviéndose un círculo vicioso de deformidades y fracturas secundarias a estas. Se ha observado que incluso sin presentar fracturas se presentan dichas deformidades.⁴ Los huesos mas afectados que corregimos fue el fémur con el 73%, predominando las deformidades a nivel de la región subtrocantérica y la diáfisis proximal.^{4, 11}

Aunque se han observado muy buenos resultados de los pacientes con el uso de bifosfonatos, la aplicación de estos se retrasa cercano a la programación de la cirugía. Este factor lo eliminamos imponiendo un periodo mínimo de 4 meses para la corrección de las deformidades antes ó después de la aplicación del medicamento, observando una buena y temprana consolidación de los sitios de osteotomías.^{4, 6, 11, 14, 16}

El manejo quirúrgico mas popular de las deformidades óseas en pacientes con OI, es el uso de osteotomías correctoras y el enclavado centromedular. La meta de la cirugía es disminuir la frecuencia de las fracturas, restaurar el eje óseo y evitar la formación de nuevas deformidades, corregir las deformidades ya establecidas, disminuir la cantidad de fracturas y mejorar la función del paciente.^{1, 3, 4, 8, 13, 15, 16} La restauración del eje óseo en nuestra población, la vimos reflejada en la disminución de la deformidad media de 73.9° a 11.2°.

El estudio de la T de Student lo usamos para explicar si existe correlación entre la corrección de la deformidad ósea (ángulo medido en grados) y el uso del clavo telescópico. La T de student se maneja con Grados de libertad que se obtienen de sumar $(n1+ n2)-2$, en este caso son 30. Este dato sirve para poder usar las tablas de interpretación de la t de student, en las cuales se

busca obtener un valor crítico a partir del cual se va a aceptar o rechazar la hipótesis nula. Este valor se determina también sabiendo cuál es el intervalo de confianza, en el caso de este estudio es IC=95%; y de acuerdo con las tablas el valor crítico es 1.6973. Estos valores se encuentran fuera del área de aceptación de la curva, lo que significa que existe una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de corrección de deformidad, después de la colocación del clavo.

El uso de CTR presentó solo 5 casos de 26 (19%) con algún tipo de angulación fuera del eje del hueso, en contraposición con el uso de clavos convencionales, el cual presentó 4 de 6 casos (66%) con deformidades residuales; estos clavos fueron colocados antes de la llegada de los CTR ó se colocan en los casos en que el canal medular cuenta con un diámetro muy pequeño como para contener otro material quirúrgico.

El único caso de fractura se presentó en un caso en que el paciente sufre caída de las escaleras con fractura expuesta de tibia y fatiga del material, lo que ameritó su cambio, aseo quirúrgico y antibioticoterapia; la intensidad del trauma pudo incluso fracturar a pacientes sanos, razón por la cual no se considera como una incidencia secundaria a la enfermedad de base.

Para valorar estas complicaciones utilizamos la prueba de Odds Ratio, este es un método estadístico que se utiliza en estudios en los que se quiere ver si la exposición a cualquier variable, predice o tiene correlación con un "outcome" o resultado. En el caso del estudio el OR = 0 que se obtuvo de la correlación entre fracturas persistentes con los clavos de Steinman y los que tuvieron el clavo telescópico roscado, el cero denota que la exposición a estos métodos terapéuticos se correlaciona con una BAJA reincidencia de fracturas, así mismo el OR= 0.47 demuestra que los clavos (Steinman y telescópico) se correlaciona con una BAJA probabilidad de que la deformidad sea persistente.

Estos resultados obedecen a las siguientes interpretaciones del OR:

OR=1: no hay relación entre las variables. (exposición y resultado o outcome)

OR <1: la exposición se asocia a una baja probabilidad de que suceda el resultado.

OR >1: la exposición se asocia a una alta probabilidad de que suceda el resultado.

Dentro de las complicaciones no relacionadas con los ángulos de deformidad encontramos: un caso de multifragmentación ósea, el cual ocurrió durante la cirugía secundaria a la gran deformidad del hueso, (fémur) que aunque requirió mucho tiempo de inmovilización postquirúrgica, actualmente se observa adecuada alineación y consolidación de los segmentos óseos.

El segundo caso fue el de un varón de 17 años manejado previamente en múltiples ocasiones, que presentó un sangrado de 4000ml, la necesidad de transfusiones sanguíneas múltiples y observación por terapia intensiva; esto fue secundario a la necesidad de exponer completamente el hueso, ya que contaba con una deformidad muy grave, asociado con una calidad ósea mayor, que junto con el proceso de fibrosis de las cirugías previas, provocó un sangrado profuso durante todo el procedimiento quirúrgico. ^{3, 4, 7, 14}

CONCLUSIONES

La OI es una enfermedad que requiere manejo continuo y multidisciplinario del paciente y de los familiares. En el ámbito ortopédico, la presencia de deformidades óseas en común en centros de salud de tercer nivel como el nuestro; dichas deformidades que incapaciten la función o que provoquen un círculo vicioso de fracturas, son las principales indicaciones para realizar la corrección quirúrgica del hueso afectado.

El desarrollo de nuevas técnicas y materiales quirúrgicos, ha permitido el poder hacer correcciones en huesos extremadamente deformados y con canales medulares muy pequeños; respetando el crecimiento y corrigiendo de forma continua la deformidad, con una frecuencia muy reducida de complicaciones postquirúrgicas.

Un factor importante para la continuidad de este estudio; sería evaluar pre y postquirúrgicamente, la funcionalidad del paciente operado mediante una escala clínica que otorgue un valor cuantitativo y poder realizar un estudio estadístico que nos permita dar una valor real de la función del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abulsaad M., Abdelrahman A. "Modified Sofield-Millar operation: less invasive surgery of lower limbs in osteogenesis imperfecta" *International Orthopaedics (SICOT)* 2009. 39:527-532.
2. Amako M., Fassier F., Hamdy R., et.al. "Functional Analysis of Upper Limb Deformities in Osteogenesis Imperfecta" *J Pediatr Orthop* 2004;24:689-694.
3. Birke O., Davies N., Latimer M., et. al. "Experience with the Fassier-Duval Telescopic Rod: First 24 Consecutive Cases With a Minimum of 1 Year Follow-up" *J Pediatr Orthop Vol* 31, Num 4, June 2011. 458-464.
4. Burneim G., Vlad, C., Georgesco, I., Stefan-Gavrilu, T., Dan, D. "Osteogenesis Imperfecta: Diagnosis and Treatment" *J Am Acad Orthop Surg* 2008; 16:356-366.
5. Cho T., Choi I., Chung Ch., et.al. "Interlocking Telescopic Rod for Patients with Osteogenesis Imperfecta" *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89:1028-1035.
6. Cho T., Kim J., Lee J., et.al. "Fracture in long bones stabilised by telescopic intramedullary rods in patients with osteogenesis imperfecta" *J Bone Joint Surg* 2011;93-B:634-8.
7. Chockalingam S., Bell M. "Technique of Exchange of Sheffield Telescopic Rod System" *J Pediatr Orthop.* 2002;22:117-119.
8. Chotigavanichaya Ch., Jadhav A., Bernstein R., et.al. "Rod Diameter Prediction in Patients with Osteogenesis Imperfecta Undergoing Primary Osteotomy" *J Pediatr Orthp* 2001;21:515-518.
9. Esposito P., Plotkin H. "Surgical treatment of osteogenesis imperfecta: current concepts" *Curr Opin Pediatr.* 2008;20:52-7.

10. Hoffer M., Bullock M. "The functional and social significance of orthopaedic rehabilitation of mentally retarded patients with cerebral palsy" *Orthop Clin North Am* 1981;12:185-91.
11. Kaur S., Kulkarni K., Singh I., et.al. "Management of Lower Limb Deformities in Children with Osteogenesis Imperfecta" *Indian Pediatrics*, Vol 48; August 17, 2011.
12. Kishore M., Benjamin J. "Intramedullary Rodding in Osteogenesis Imperfecta" *J Pediatr Orthop* 2000;20(2) 267-273.
13. Khoshhal K., Ellis R. "Effect of Lower Sofield Procedure on Ambulation in Osteogenesis Imperfecta" *J Pediatr Orthop* 2001;21:233-235.
14. Ruck J., Dahan-Olliel N., Montpetit K., Rauch F., Fassier F. "Fassier-Duval femoral rodding in children with osteogenesis imperfecta receiving biphosphonates: functional outcomes at one year" *J Child Orthop* 2011; 5:217-224.
15. Sabharwal S., Rozbruch R. "What's New in Limb Lengthening and Deformity Correction" *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93:2323-32.
16. To M., Gupta V., Chow W. "Surgical management of long bone pseudoarthrosis with severe limb length discrepancy in osteogenesis imperfecta" *J Pediatr Orthop* 2011, Vol 00 no. 00.
17. Zeitin L., Fassier F., Glorieux FH. "Modern approach to children with osteogenesis imperfecta" *J Pediatr Orthop B.* 2003;12:77-87.

I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN