

Dayana Mercedes Tenorio-Lagla; Esthela Mary Moreira-Vera; Ángel Eduardo Reinoso-Alban
Juan Alberto Viteri-Rodríguez

<http://dx.doi.org/10.35381/s.v.v6i3.2268>

Osteogénesis imperfecta: Aspectos genéticos y la realidad ecuatoriana

Osteogenesis imperfecta: Genetic aspects and the Ecuadorian reality

Dayana Mercedes Tenorio-Lagla

ma.dayanamtl58@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0002-9388-7573>

Esthela Mary Moreira-Vera

ma.esthelammv46@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0002-9538-0143>

Ángel Eduardo Reinoso-Alban

ma.angelera18@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0002-0143-3655>

Juan Alberto Viteri-Rodríguez

ua.juanviteri@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0002-2463-7036>

Recibido: 15 de junio 2022

Revisado: 10 de agosto 2022

Aprobado: 15 de septiembre 2022

Publicado: 01 de octubre 2022

Dayana Mercedes Tenorio-Lagla; Esthela Mary Moreira-Vera; Ángel Eduardo Reinoso-Alban
Juan Alberto Viteri-Rodríguez

RESUMEN

Objetivo: Comprender a la osteogénesis imperfecta través de una revisión detallada de estudios académicos, para establecer directrices en la atención primaria y visibilizar sus aspectos genéticos en el contexto del sistema de salud ecuatoriano. **Método:** La presente revisión está basada en la selección de estudios y revisiones de Osteogénesis Imperfecta y de la guía de práctica clínica del 2014 del MSP del Ecuador para el manejo de la OI. **Resultados y conclusiones:** La relación genotipo-fenotipo indica que las dos secuencias de colágeno desempeñan funciones muy diferentes en la integridad del colágeno. Esta nueva correlación genotipo-fenotipo será útil para predecir el pronóstico de la enfermedad OI y el asesoramiento genético. En Ecuador, la situación de los pacientes con enfermedades raras es precaria, no existe un adecuado seguimiento epidemiológico y datos exactos que nos permitan evaluar el impacto de la enfermedad

Descriptores: Osteogénesis imperfecta; genética; genotipo. (Fuente: DeCS).

ABSTRACT

Objective: To understand osteogenesis imperfecta through a detailed review of academic studies, to establish guidelines in primary care and make its genetic aspects visible in the context of the Ecuadorian health system. **Method:** This review is based on the selection of studies and reviews of Osteogenesis Imperfecta and the 2014 clinical practice guideline of the MSP of Ecuador for the management of OI. **Results and conclusions:** The genotype-phenotype relationship indicates that the two collagen sequences play very different roles in collagen integrity. This new genotype-phenotype correlation will be useful in predicting OI disease prognosis and genetic counseling. In Ecuador, the situation of patients with rare diseases is perishable, there is no adequate epidemiological monitoring and exact data that allow us to evaluate the impact of the disease

Descriptors: Osteogenesis imperfecta; genetics; genotype. (Source: DeCS).

Dayana Mercedes Tenorio-Lagla; Esthela Mary Moreira-Vera; Ángel Eduardo Reinoso-Alban
Juan Alberto Viteri-Rodríguez

INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad genética de carácter hereditario o por mutación cromosómica, considerada como la forma más común de fragilidad ósea (huesos de cristal) esta enfermedad abarca gran variedad de complicaciones graves, que conducen directamente a una incapacidad parcial o total de ciertas funciones desde la infancia. OI como trastorno genético conlleva a una arbitrariedad de la formación normal de la estructura ósea, lo que incrementa la fragilidad y conlleva a fracturas recurrentes, deformidades óseas y desde la infancia una incorrecta postura y deterioro significativo del crecimiento normal ⁷.

Las características comunes de la OI son la fragilidad ósea y la deformidad de esta, para obtener un diagnóstico dependeremos de los antecedentes familiares tanto como de la presentación clínica, que empieza por fracturas en la primera infancia. La osteogénesis imperfecta ocurre tanto en varones como en mujeres, se puede heredar de forma autosómica recesiva como autosómica dominante, la clasificación distingue dos grupos grandes en los cuales dos son caracterizados por herencia autosómica recesiva de fragilidad ósea mientras que los otros dos están caracterizados por la herencia dominante de la fragilidad ósea, está comprobado que además esta, está ligada al cromosoma X y a la alteración de síntesis del COLAGENO tipo I en el 85% de las personas⁵.

El manejo de la OI implica tratamientos quirúrgicos, además del tratamiento de las demás afecciones y complicaciones sistémicas para los cuales actualmente se han investigado innovaciones terapéuticas que se centran en terapia genética y molecular de las vías de señalización⁶. Es importante destacar, que este artículo tiene como objetivo comprender a la osteogénesis imperfecta través de una revisión detallada de estudios académicos, para establecer directrices en la atención primaria y visibilizar sus aspectos genéticos en el contexto del sistema de salud ecuatoriano.

Dayana Mercedes Tenorio-Lagla; Esthela Mary Moreira-Vera; Ángel Eduardo Reinoso-Alban
Juan Alberto Viteri-Rodríguez

MÉTODOS

La presente revisión está basada en la selección de estudios y revisiones de Osteogénesis Imperfecta y de la guía de práctica clínica del 2014 del MSP para el manejo de la OI. Como fuentes de información se utilizaron bases de referencias bibliográficas, guías y documentos de organismos oficiales en el Ecuador. Tomando en cuentas como criterios de inclusión artículos del 2018 hasta el 2021 y bases de datos como Pub Med, Cochrane, Scholar.google.

RESULTADOS

Etiología

Se pensaba que la OI surgía únicamente de cambios en el colágeno tipo 1. Con los avances en biología molecular y análisis genético, se ha verificado la presencia de cambios en otras proteínas que generan síndromes con similitudes a la OI. La actividad de los osteoblastos es normal, pero la producción específica de colágeno tipo I está alterada, ya sea cuantitativa o cualitativamente. En la OI tipo I, el cambio radica en la cantidad de procolágeno sintetizado, que es aproximadamente la mitad de la de las células normales. En otros tipos de OI (II, III y IV), el cambio no es en la cantidad sino en la calidad del procolágeno sintetizado, lo que alterará la estabilidad de las moléculas, impidiendo la formación de fibras normales de colágeno, estas fibras son adelgazado y tienen diferentes longitudes^{9 6}.

Aspectos Genéticos

Las Osteogénesis Imperfectas son el resultado de una sustitución de la glicina por otro aminoácido en el dominio de triple hélice de las cadenas alfa1 o alfa2 del colágeno tipo I. La relación genotipo-fenotipo indica que las dos secuencias de colágeno desempeñan funciones muy diferentes en la integridad del colágeno. Y el fenotipo depende de eventos intracelulares y extracelulares incluyendo intrones o activación de sitios de empalme

Dayana Mercedes Tenorio-Lagla; Esthela Mary Moreira-Vera; Ángel Eduardo Reinoso-Alban
Juan Alberto Viteri-Rodríguez

crípticos⁶. Por lo tanto, se especula que puede estar relacionado con mutaciones cuantitativas de COL1A1, lo que conduce a la reducción a la mitad de la síntesis de procolágeno tipo I y causa una fragilidad ósea leve. Sin embargo, las mutaciones cualitativas en el gen COL1A1 conducen a anomalías estructurales en la molécula de colágeno, lo que puede provocar un daño óseo más grave ¹⁰.

Epidemiología

Es una de las más de 7 000 enfermedades raras que se han detectado en el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), alrededor de 300 millones de casos. A nivel nacional podrían existir 1166 casos ⁴.

Su incidencia es de 1/10.000 a 1/20.000 nacidos vivos en el mundo, lo que significa que existen 0.5 millones de personas a nivel mundial que la padecen, la OI como es de carácter genético hereditario comprueba que cuando alguno de los progenitores la padece cada hijo tendrá una probabilidad del 50% de tenerla también, sin embargo al ser una enfermedad también heterogénea significa que cada individuo afectado la padece por un defecto genético en la transportación del colágeno, puede aparecer también de forma espontánea como en los casos de la tipo II y III, consideradas como las clasificaciones más severas de OI, las cuales pueden aparecer por una mutación de novo, lo que significa que cualquiera de los dos padres no está afectado y esta se produjo por un error de transcripción de RNA ¹².

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de esta patología es muy amplia, dependiendo de su clasificación esta puede ir desde leve hasta una forma letal, se conocen manifestaciones esqueléticas y extraesqueléticas, las más fáciles de reconocer son la fracturas espontáneas y recesivas, desviaciones óseas, estatura baja, deformidades de la caja torácica, las cuales serían esqueléticas, mientras tanto en las manifestaciones

Dayana Mercedes Tenorio-Lagla; Esthela Mary Moreira-Vera; Ángel Eduardo Reinoso-Alban
Juan Alberto Viteri-Rodríguez

extraesqueléticas consideramos la pérdida de la audición, la dentadura imperfecta, hipercalciuria entre otros⁶.

Basados según la clasificación y según el genotipo, se dice que la OI tipo I es la forma más leve de la enfermedad, provocando fractura a nivel de las vértebras las de tipo II se presentan en el periodo neonatal y esta es más letal lo que hace que la muerte este asociada a malformaciones del sistema nervioso central, hemorragias y mal funcionamiento pulmonar, de tipo II considerada de las más graves, las manifestaciones empiezan en la vida intrauterina, se caracteriza por mayor deformidad de los huesos largos y pueden presentar problemas respiratorios a medida que van creciendo, de tipo IV su deformidad es progresiva, los pacientes manifiestan estatura baja, escoliosis y sus huesos largos presentan arqueamiento^{5 6}.

Diagnóstico

El diagnostico de esta enfermedad mayormente es clínico pero se necesita de exámenes complementarios para poder determinar con exactitud la patología, se necesita hacer un abordaje cauteloso, cuando existen familiares con fragilidad ósea es más sencillo diagnosticar, sin embargo exámenes complementarios como una prueba de ADN prenatal es precisa para detectar trastornos genéticos, las radiografías son otro tipo de exámenes que se utilizan para descartar los diagnósticos diferenciales, como raquitismo, síndrome del niño maltratado, osteoporosis idiopática juvenil entre otros.

Uno de los retos en la atención primaria de niños con fracturas de origen desconocido es que el patrón de fragilidad hereditario constituye uno de los diagnósticos diferenciales. Los pacientes que tienen fracturas con una forma leve de imperfección osteogénica (OI) (OI tipo I u OI tipo IV), la forma hereditaria más común de enfermedad ósea que provoca fracturas, pueden pasar desapercibidos si solo se utiliza el juicio clínico para hacer el diagnóstico ya que las características clínicas del diagnóstico como la escleróticas con

Dayana Mercedes Tenorio-Lagla; Esthela Mary Moreira-Vera; Ángel Eduardo Reinoso-Alban
Juan Alberto Viteri-Rodríguez

aspecto azulado, dentinogénesis imperfecta entre otros pueden estar ausentes o no ser evidentes a la edad de evaluación²

En la Guía de Práctica Clínica de Osteogénesis Imperfecta del MSP en el Ecuador se menciona que para orientar el diagnóstico de una OI se deben fundamentar en una historia clínica detallada, incluyendo información del embarazo y el parto, el historial familiar y el examen físico ⁹.

Tratamiento:

Con respecto al tratamiento de la OI contemplado en las guías de práctica clínica, se menciona la terapia farmacológica con bisfosfonatos, ya que la evidencia sugiere que la terapia con bisfosfonatos puede mejorar significativamente la historia natural de la artritis reumatoide III y IV, en particular, reducir las tasas de fractura, aumentar la densidad mineral ósea, reducir el dolor óseo y aumentar significativamente el tamaño ⁹.

Metaanálisis y dos revisiones en Cochrane no respaldaron un efecto de los bisfosfonatos tratamiento de fracturas de huesos largos en niños con OI. Este resultado sugiere que la terapia con bisfosfonatos puede mejorar la arquitectura ósea y sin embargo puede no ser suficiente para reducir el mayor riesgo de fractura debido a la alteración propiedades del material óseo, particularmente en casos más severos niños afectados. De hecho, el tratamiento con bisfosfonatos desarrolló la fragilidad ósea en modelos de ratón a nivel de hueso completo, quizás al afectar la reparación de microfisuras y disminuyó la heterogeneidad de la mineralización debido a la reducción del recambio óseo. Además, también han surgido preocupaciones sobre la larga vida media acumulada de los bisfosfonatos, que se incorporan a la matriz ósea, y su potencial contribución a la cicatrización deteriorada de fracturas y osteotomías, y atraso en la erupción dentaria⁶.

Estos antirresortivos, que inhiben la actividad y supervivencia de los osteoclastos que reabsorben hueso, son actualmente los "estándar de atención" farmacológica para el tratamiento de la OI. En general, existe una falta de consenso sobre qué fármaco usar,

Dayana Mercedes Tenorio-Lagla; Esthela Mary Moreira-Vera; Ángel Eduardo Reinoso-Alban
Juan Alberto Viteri-Rodríguez

en qué dosis o durante cuánto tiempo. El beneficio máximo basado en la evaluación de la histología ósea y la densidad mineral ósea del área ocurre después de 3 años de tratamiento, pero muchos niños reciben tratamiento continuo hasta el cierre de las placas de crecimiento epifisario. En un ensayo controlado con placebo no confirmaron informes de casos anteriores de que el tratamiento con bisfosfonatos redujera el dolor óseo⁶.

Los tratamientos farmacológicos descritos hasta ahora tienen como objetivo la actividad de los osteoclastos que reabsorben hueso y los osteoblastos que forman hueso para aumentar la masa ósea, pero no proporcionan una cura definitiva para este trastorno genético ya que no se basan sobre las características genéticas y moleculares específicas fisiopatología de la OI¹.

Respecto a la Terapia Genética como ya se mencionó las formas más complejas de OI resultan de variantes patogénicas que producen cadenas de colágeno Proa1 (I) y Proa2(I) estructuralmente anormales. La alteración por las sustituciones de glicina ejerce un efecto negativo dominante al alterar la estructura de triple hélice de la molécula de colágeno. La orientación genética del alelo anormal puede reducir la expresión de las cadenas mutantes de dichas cadenas y así transformar un defecto cualitativo de colágeno en un defecto cuantitativo con un fenotipo de OI más leve

Un estudio reciente en modelos de ratón de OI recesiva y dominante ha demostrado que el aumento de la señalización de TGF-b juega un papel importante en el desarrollo del fenotipo de OI. Curiosamente, los ratones OI tratados con el anticuerpo inhibidor de TGF-b 1D11 mostraron una masa ósea normalizada y una mayor resistencia ósea (Grafe et al., 2014). Sin embargo, de manera similar a otros enfoques farmacológicos, la inhibición de TGF-b no mejoró el aumento de la fragilidad del material óseo. Se espera que en un futuro cercano se lance un ensayo clínico de fase I para estudiar los efectos de la terapia anti-TGF-b con Fresolimumab³.

En el estudio denominado TERCELOI, demostraron la viabilidad y el potencial de la infusión reiterativa de células madres mesenquimatosas (MSC) para dos pacientes

Dayana Mercedes Tenorio-Lagla; Esthela Mary Moreira-Vera; Ángel Eduardo Reinoso-Alban
Juan Alberto Viteri-Rodríguez

pediátricos con OI y destacan la respuesta paracrina mostrada por los pacientes como consecuencia del tratamiento con MSC ¹¹.

Y como resultados se mencionaba que la terapia repetida de MSC en pacientes pediátricos es factible y seguro, apoyando los recientes intentos de terapia celular para otros trastornos basados en la infusión celular secuencial. Se detectaron además en este estudio mejoras clínicas y una respuesta sistémica proosteogénica notable tan pronto como los pacientes con OI recibieron la primera infusión de células. Además, los beneficios clínicos persistieron durante todo el tratamiento de terapia celular y hasta la visita de seguimiento de 2 años. Sin embargo, algunos parámetros de la microestructura ósea comenzaron a empeorar en la visita de seguimiento de 2 años, lo que sugiere infusiones repetidas a largo plazo^{4 5}.

Osteogénesis Imperfecta en el Ecuador

En Ecuador, la situación de los pacientes con enfermedades raras es precedera, pues a pesar de que dicha enfermedad se encuentra en él un registro oficial de enfermedades raras, no existe un adecuado seguimiento epidemiológico y datos exactos que nos permitan evaluar el impacto de la enfermedad todo debido a la infrecuencia de enfermedad en relación de demás patologías, adicional a esto la falta de infraestructura, tecnología y recursos hacen que el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de estos pacientes no sea considerado. Recientemente en el periodo de Noticias Comercio con fecha 28 febrero de 2022 se mencionaba falta de conocimiento y diagnóstico y además que las madres de pacientes con osteogénesis imperfecta recorrían varias unidades de salud sin obtener respuestas⁵. Por ello la importancia de realizar revisiones y estudios que nos permitan mejorar la atención primaria en salud, no solo esta enfermedad genética debe ser tomada en cuenta en los controles prenatales y exámenes de cribados sino muchas otras que han sido desatendidas para animar al personal sanitario, al gobierno a realizar investigación en el campo genético para obtener formas de OI menos graves.

Dayana Mercedes Tenorio-Lagla; Esthela Mary Moreira-Vera; Ángel Eduardo Reinoso-Alban
Juan Alberto Viteri-Rodríguez

El pronóstico y la calidad de vida están enfocados en el tipo de OI y el tratamiento que se emplee. El manejo de un paciente debe ser multidisciplinario, por parte de neonatología, genética, ortopedia, fisioterapia, audiología, nutrición y soporte psicológico.

La meta de la terapia de rehabilitación es mantener la función óptima en todos los aspectos de la vida del niño y una calidad de vida alta. Ya que la OI no afecta la capacidad del niño para pensar y aprender. Los padres y cuidadores deben ser detalladamente instruidos acerca del síndrome, y sobre todo de cómo manejar al paciente para disminuir al mínimo el número de fracturas en el niño con OI ⁸.

El nuevo conocimiento sobre la fisiopatología de la OI adquirido mediante la identificación del defecto genético proporcionará a estos niños más opciones de tratamiento en el futuro.

CONCLUSIONES

La osteogénesis imperfecta representa a una patología con características específicas de fragilidad y deformidad esquelética, sin distinción de género con presentación autosómica recesiva como autosómica dominante, ligada al cromosoma X y a la alteración de síntesis del COLAGENO tipo I en el 85% de pacientes.

En el contexto del sistema de salud ecuatoriano, el diagnóstico está basado exclusivamente en la anamnesis y el examen físico, la ecosonografía intrauterina, pruebas bioquímicas y genéticas no se realizan por su alto costo y falta de especialistas, además de que serviría solo para la confirmación del diagnóstico.

La guía de Práctica clínica del ministerio de salud pública del Ecuador sobre Osteogénesis imperfecta requiere una actualización en sus datos. Donde se refleje mayor investigación en las opciones terapéuticas y el apoyo de un equipo multidisciplinario a los pacientes con esta enfermedad o similares

Dayana Mercedes Tenorio-Lagla; Esthela Mary Moreira-Vera; Ángel Eduardo Reinoso-Alban
Juan Alberto Viteri-Rodríguez

No existen registros oficiales y actualizados de la Osteogénesis Imperfecta en el Ecuador, es imprescindible que el personal sanitario de atención primaria enfatice el estudio y detección precoz de la enfermedad que permita una atención pertinente

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés en la publicación de este artículo.

FINANCIAMIENTO

No monetario.

AGRADECIMIENTO.

A la Universidad Regional Autónoma de los Andes; por impulsar el desarrollo de la investigación.

REFERENCIAS

1. Marom, Ronit; Lee, Yi-Chien; Grafe, Ingo; Lee, Brendan (2016). Pharmacological and biological therapeutic strategies for osteogenesis imperfecta. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, doi:[10.1002/ajmg.c.31532](https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31532)
2. Pepin, Melanie G.; Byers, Peter H. (2015). What every clinical geneticist should know about testing for osteogenesis imperfecta in suspected child abuse cases. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 169(4), 307–313. [doi:10.1002/ajmg.c.31459](https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31459)
3. Golshani KR, Ludwig MR, Cohn PL, Kruse R. Osteogenesis Imperfecta. [Imperfect osteogenesis]. *Del Med J*. 2016;88(6):178-185.
4. Oñate, K. (2022, febrero 28) Con una red de apoyo enfrentan la osteogénesis imperfecta. [With a support network they face osteogenesis imperfecta]. *El Comercio*. <https://n9.cl/qgbou>

Dayana Mercedes Tenorio-Lagla; Esthela Mary Moreira-Vera; Ángel Eduardo Reinoso-Alban
Juan Alberto Viteri-Rodríguez

5. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe A, Fassier F, Fratzl-Zelman N, Kozloff KM, Krakow D, Montpetit K, Semler O. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Aug 18;3:17052. doi: [10.1038/nrdp.2017.52](https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.52). PMID: 28820180.
6. Angélica Ibáñez;Felipe Hodgson; (2021). Steogénesis imperfecta. [Imperfect osteogenesis] *Revista Médica Clínica Las Condes*, . doi:[10.1016/j.rmcl.2020.09.004](https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2020.09.004).
7. Zaripova AR, Khusainova RI. Modern classification and molecular-genetic aspects of osteogenesis imperfecta. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektivii*. 2020 Mar;24(2):219-227. doi: 10.18699/VJ20.614. PMID: 33659802; PMCID: PMC7716575.
8. Roy Morello, "Osteogénesis imperfecta and therapeutics", *Matrix Biology*, Volumes 71-72, 2018, pages 294-312. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.03.010>.
9. Ministerio de Salud Pública. "Diagnóstico y tratamiento del paciente con osteogénesis imperfecta". [Diagnosis and treatment of the patient with osteogenesis imperfecta"]. *Guía de Práctica Clínica*. Quito: MSP; 2014. Disponible en: www.salud.gob.ec.
10. Xiao-jie Xu, Fang Lv, Yu-wen Song, Lu-jiao Li, Asan, Xiu-xiu Wei, Xiu-li Zhao, Yan Jiang, Ou Wang, Xiao-ping Xing, Wei-bo Xia, Mei Li, Novel mutations in BMP1 induce a rare type of osteogenesis imperfecta, *Clinica Chimica Acta*, Volume 489, 2019, Pages 21-28. <https://n9.cl/c3j4b>
11. Arantza Infante;Blanca Gener;Miguel Vázquez;Nerea Olivares;Arantza Arrieta;Gema Grau;Isabel Llano;Luis Madero;Ana Maria Bueno;Belén Sagastizabal;Daniela Gerovska;Marcos J Araúzo-Bravo;Itziar Astigarraga;Clara I. Rodríguez; (2021). Reiterative infusions of MSCs improve pediatric osteogenesis imperfecta eliciting a pro-osteogenic paracrine response: TERCELOI clinical trial . *Clinical and Translational Medicine*, doi:[10.1002/ctm2.265](https://doi.org/10.1002/ctm2.265) .
12. Arantza Infante;Blanca Gener;Miguel Vázquez;Nerea Olivares;Arantza Arrieta;Gema Grau;Isabel Llano;Luis Madero;Ana Maria Bueno;Belén Sagastizabal;Daniela Gerovska;Marcos J Araúzo-Bravo;Itziar Astigarraga;Clara I. Rodríguez; (2021). Reiterative infusions of MSCs improve pediatric osteogenesis imperfecta eliciting a pro-osteogenic paracrine response: TERCELOI clinical trial . *Clinical and Translational Medicine*. doi:[10.1002/ctm2.265](https://doi.org/10.1002/ctm2.265)

Revista Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de la Salud. **SALUD Y VIDA**
Volumen 6. Número 3. Año 6. Edición Especial . 2022
Hecho el depósito de Ley: FA2016000010
ISSN: 2610-8038
FUNDACIÓN KOINONIA (F.K).
Santa Ana de Coro, Venezuela.

Dayana Mercedes Tenorio-Lagla; Esthela Mary Moreira-Vera; Ángel Eduardo Reinoso-Alban
Juan Alberto Viteri-Rodríguez

2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).