

Osificación heterotópica. Prevalencia y características clínicas en pacientes lesionados medulares espinales atendidos en el CIREN

Elizabeth Hernández González

Yaquelyn García Lujardo

Francisca Zamora Pérez

Amado Díaz de la Fe

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad Victoria de Girón. Clínica afecciones raquimedulares, neuromusculares y esclerosis múltiple. Centro Internacional de Restauración Neurológica. Habana, Cuba.

Autor para correspondencia: elizabeth.hdez@infomed.sld.cu

Resumen

Introducción: Osificación heterotópica neurogénica es la formación anormal de hueso en tejidos blandos o músculos que tiene lugar posterior a una lesión neurológica, su causa es aún desconocida. En el paciente lesionado medular espinal tiene una prevalencia variable, la cual no se conoce en nuestro país. **Objetivo.** Definir la prevalencia de la osificación heterotópica en el paciente lesionado medular espinal, estudiar las características clínicas y posibles factores de riesgo asociados y revisar las opciones terapéuticas disponibles. **Método.** Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en un período de 3 años a pacientes con lesiones medulares espinales traumáticas que realizan programa de restauración neurológica en el Centro Internacional de Restauración Neurológica, a los que se les aplicó evaluación clínica-neurológica, estudios imagenológicos en busca de calcificaciones anormales periarticulares, así como estudios de marcadores de actividad ósea e inflamación. A los pacientes que presentaban dichas calcificaciones, se les realiza la clasificación de Brooker para evaluar la severidad de la misma. **Resultados.** De 136 pacientes estudiados, 6 presentaban calcificaciones en partes blandas periarticulares, 5 masculinos y uno femenino, 3 lesionados cervicales y 3 dorsales; el antecedente de trauma severo asociado a cirugía de columna, complicaciones ventilatorias e infecciones, son los factores de riesgo encontrados, todas las calcificaciones se encuentran en fase de maduración, produciendo severa afectación articular en el 2.94 % de los pacientes.

Conclusiones. OHN en el paciente con lesión medular espinal tiene una prevalencia de 4.41 %. Los tratamientos conservadores realizados en esta fase, no logran mejorar el grado de movilidad articular.

Palabras clave: osificación heterotópica, miositis osificante, lesión medular espinal, restauración neurológica.

Introducción

La osificación heterotópica (OH) es la formación anormal de hueso en partes blandas o músculos, la patogenia de este proceso es aun no bien comprendida, produciéndose por una alteración de la regulación de la génesis del esqueleto, y puede ir desde un hallazgo radiológico no significativo hasta una situación clínicamente significativa e incapacitante. Existen diferentes etiologías, la de origen genético con una herencia autosómica dominante y que tiene dos formas clínicas, fibrodisplasia osificante progresiva y heteroplasia ósea progresiva; donde se han implicado múltiples genes en la osteogénesis y vías inductoras asociadas así como el papel de la expresión de la proteína morfogenética ósea (PMO). Se diferencian entre sí por las características patológicas de la inducción osteogénica, los hallazgos anatomopatológicos, la distribución anatómica y los patrones de progresión de la enfermedad. ⁽¹⁻²⁾

La OH secundaria a traumas, fracturas, quemaduras, posquirúrgicas, y asociada a espondiloartropatías, tampoco tienen una patogenia bien definida y se asocian a otros factores de riesgo. El tercer grupo es la OH de origen neurogénico (OHN), descrita por primera vez en 1918 por Dejerine y Ceilier, en un paciente lesionado medular durante la I Guerra Mundial, introduciendo el término de paraosteoartropatía, aunque se han sugerido otros nombres como miositis osificante y osificación heterotópica. Se presenta como consecuencia del trauma craneoencefálico cerrado, coma, enfermedad cerebrovascular, lesión medular espinal, enfermedades de la motoneurona o el nervio periférico. ⁽³⁻⁵⁾

La incidencia de OH en pacientes lesionados medulares varía entre 10-53%, llegando a ser clínicamente significativa en el 20-30% de los casos, produciendo anquilosis articular en 3-5% de los pacientes. Se presenta por debajo del nivel de lesión, afectando frecuentemente la articulación de la cadera, seguida de la rodilla, siendo el período de mayor riesgo en la fase aguda de la lesión entre 3 y 12 semanas, es más frecuente en lesiones medulares completas, afecta más a hombres que a mujeres, entre los 20 a 30 años de edad.⁽⁶⁻⁷⁾

En relación a la patogenia de la OHN han sido involucrados múltiples factores como el trauma, hipercalcemia, hipoxia tisular, los cambios en la actividad nerviosa simpática, inmovilización prolongada o parálisis, espasmos musculares, sangramiento severo, inflamación, infección urinaria, respuesta natural al trauma, úlceras por presión, desequilibrio de la paratorhormona y la calcitonina entre otros, sin embargo los intentos para comprender cómo actúan los factores locales o sistémicos en la producción de las calcificaciones han fracasado.⁽⁵⁾

Tres condiciones son necesarias para que ocurra la OH: la presencia de células precursoras osteogénicas, los agentes inductores o vías señalizadoras y un ambiente permisivo. La matriz ósea desmineralizada podría invocar la formación ósea ectópicamente y una PMO como agente causal, asociada a la degeneración isquémica traumática del músculo, facilita la expresión tisular de dicha proteína en interacción con otros elementos celulares y solubles. Aparentemente esta proteína es capaz de cambiar el desarrollo de células mesenquimales en el músculo a hueso, cuando también se cumplen los requisitos respiratorios y nutricionales.^(5,8-9)

Otros mecanismos propuestos no excluyentes, involucran a la lesión concomitante del sistema nervioso central y periférico asociados al trauma, como factor inicial de la cascada inflamatoria, la creación del ambiente hipóxico alrededor de músculos y articulaciones, la liberación de factores angiogénicos, el depósito de fibroblastos y colágeno, que conllevan en ese microambiente, la formación de células mesenquimales y osteoprogenitoras con activación osteoblástica.⁽¹⁰⁻¹¹⁾

El papel de la prostaglandina E2 se ha sugerido como mediador en la diferenciación de las células progenitoras, sobre todo en pacientes con predisposición genética por la presencia del antígeno HLAB27 y de otros biomarcadores como sustancia P, además la influencia de los monocitos macrófagos en la estimulación y diferenciación celular. ⁽¹²⁻¹³⁾

Diagnóstico clínico

Los síntomas y signos de OH no son específicos, los pacientes pueden presentar dolor articular y muscular, aumento de volumen de la región afectada, limitación en la movilidad articular, acompañada de fiebre, aunque los pacientes con lesión medular espinal (LME) pueden no experimentar dolor. El incremento de marcadores biológicos como fosfatasa alcalina (FAL), creatinfosfoquinasa, proteína C reactiva, prostaglandina E2 y velocidad de sedimentación globular (VSG) se han asociado con OH después de la LME, aunque no son específicos; el diagnóstico se realiza en la fase temprana con el escáner óseo de triple fase, que demuestra una mayor absorción de radionucleótidos osteotrópicos. ⁽¹⁴⁾

La OHN se hace evidente en la radiografía simple entre dos y seis semanas después del diagnóstico; la tomografía computarizada (TC) o la exploración por resonancia magnética nuclear (RMN) pueden ser una herramienta útil cuando se considera la cirugía, ya que permite una mejor visualización del hueso heterotópico, más recientemente se ha usado y validado la Espectroscopía Raman, para detectar lesiones tan tempranas como a los 16 días después del trauma, que permite estudiar el desarrollo temprano del proceso. ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

El diagnóstico diferencial se realiza con entidades clínicas como la trombosis venosa profunda, osteomielitis, celulitis y tumores óseos, siendo el ultrasonido útil y específico para descartar dichos procesos e incluso para seguir la maduración de la OH, con buena sensibilidad aunque poca de especificidad. ⁽¹⁷⁾

Estrategias terapéuticas actuales

En todas las revisiones se insiste sobre el papel fundamental de la prevención, el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la radioterapia en la profilaxis primaria y secundaria de la OH como la única intervención avalada por un nivel de evidencia A. La resección de la OH en la fase madura, es la opción terapéutica actualmente disponible con grados variables de recurrencias y complicaciones, recomendándose asociar AINE, radioterapia y bifosfonatos para mejorar los resultados de la cirugía. En general el tratamiento depende de la severidad y extensión del hueso ectópico. Los pacientes con espasticidad persistente o pobre recuperación funcional tienen un alto índice de recidiva y pobre movilidad articular.⁽¹⁸⁾

Material y Método

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, para lo que revisamos las historias clínicas de 406 pacientes egresados de la Clínica de lesionados medulares espinales del CIREN en el período de 2016-2018, de los cuales 136 tenían antecedente de lesión traumática de la medula espinal. Se tomaron en cuenta variables demográficas como edad y sexo, variables clínicas: nivel de la lesión, tiempo de evolución de la misma, antecedentes de cirugía, comorbilidades asociadas al trauma espinal como posibles factores de riesgo asociados: ventilación mecánica, infecciones agudas, úlcera por presión, excluyéndose pacientes con lesiones raquimedulares no traumáticas. A estos pacientes se les realizó evaluación clínica que incluía sistema osteomioarticular, además de radiografías simples, TC o RMN del segmento medular comprometido, además de la articulación con hallazgos positivos al examen físico, en dependencia del tipo de lesión, presencia de material de osteosíntesis, así como estudios hematológicos con fosfatasa alcalina, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular (VSG). Se clasificó la extensión de la calcificación según criterio de Brooker.⁽¹⁹⁾ Los resultados se presentan con variables de frecuencia.

Resultados

Cumplieron criterio de inclusión 136 pacientes, 102 del sexo masculino y 34 del femenino, con diferentes tiempos de evolución de la lesión, desde 6 meses hasta 10 años, en relación a la localización del nivel de lesión, tres cervicales y tres torácicos, todos presentaban lesión medular completa con Asia A así como con una clasificación según escala de Ashworth de espasticidad grado I-II.

En relación al sexo, la proporción hombre: mujer fue de 5 a 1, similar a otros reportes, lo cual también se relaciona con la incidencia de lesiones traumáticas medulares espinales que es mayor en la población masculina. En cuanto a la etiología del trauma, las heridas por arma de fuego (HAF) fueron la causa de la lesión medular en tres de los pacientes, seguido del accidente automovilístico en dos y accidente deportivo en uno.

Se diagnostica presencia de calcificaciones en partes blandas periarticulares en seis pacientes (datos clínicos en la tabla 1), reportándose una prevalencia de 4,41 %, frecuencia considerada baja.

El antecedente de cirugía de columna presente en cuatro de seis pacientes, frecuente en estos pacientes; las secuelas relacionadas al trauma de acuerdo al nivel de lesión medular, tres pacientes con afectación cervical y cuadriplejia secuelar y tres con paraplejia por afectación dorsal, ambas localizaciones se asocian con más severo compromiso articular (Brooker 3 y 4) y progresión más frecuente a la anquilosis articular, a diferencia de las lesiones lumbares. No encontramos calcificaciones anormales en pacientes con dicha localización.

Otras morbilidades que se describen como factores de riesgo son las complicaciones respiratorias e infecciones, en cuatro de seis pacientes (66,6 %) así como una co-morbilidad reportada, la úlcera por presión (UPP) en cinco de seis pacientes para un 83,3 %.

La articulación de la cadera con anquilosis uni o bilateral y la rodilla fueron las localizaciones más frecuentes de las calcificaciones; todas en fase de

maduración, pues es en fase de estabilidad clínica y neurológica que se incorporan al programa de rehabilitación intensiva. La etiología del trauma reportada por orden decreciente, lesiones por arma de fuego (3), accidente automovilístico (2), accidente deportivo (1).

En relación a los marcadores bioquímicos realizados, un paciente tenía niveles elevados de FAL (16,6%), en el resto este parámetro se encontraba normal; es un biomarcador de actividad ósea, que tiende a normalizarse después de 12 semanas, y todos los pacientes tenían más de 24 meses de evolución. Los reactantes de fase aguda como velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva estaban positivos en uno de seis pacientes, ambos relacionados por un proceso infeccioso del tracto urinario superior.

Se evaluaron cuatro pacientes con radiografía simple de pelvis ósea, por tener osteosíntesis con material no biocompatible y en dos pacientes se realizó RMN, encontrándose que la articulación de la cadera fue la más afectada en 4 de 6 pacientes.

En relación a la severidad de las lesiones, cuatro de seis pacientes presentaban compromiso importante de la movilidad articular (Brooker entre 3 y 4) con diferentes grados de anquilosis articular, con puentes óseos, y en dos pacientes se encontraron calcificaciones aisladas, que no comprometían la movilidad articular, siendo en general la cadera la articulación más afectada en cinco de seis pacientes.

Discusión

La prevalencia de OH encontrada en esta serie ha sido de 4,41% , es considerada baja si comparamos con otros reportes, en que la misma varía entre 20-30 %, no obstante las formas más severas, se presentan con una frecuencia entre 3-5% y en esta serie 4 de 6 pacientes tenían afectación que llega al grado de anquilosis articular, para un 2.94 %, valor muy similar a la cifra reportada.^(6,20) La prevalencia de la OHN es muy variable en dependencia del tiempo de evolución donde se realiza el reporte, siendo mayor en centros de rehabilitación, influyendo la presencia de síntomas clínicos asociados al dolor y la limitación funcional, existiendo subregistros sobre todo en pacientes con LME en fase aguda; en este reporte el tiempo de evolución de la lesión medular es entre 2 y 5 años, es el período en que se realiza el diagnóstico, pero se desconoce la fecha de la aparición de la calcificación, no obstante se ha reportado aparición de la misma hasta 20 años después de una lesión

medular espinal, ⁽²¹⁾ pudiéndose incrementar dicha prevalencia en estudios prospectivos.

Los factores de riesgo asociados además del trauma, la cirugía de columna, complicaciones respiratorias, infecciones sistémicas o localizadas y el número de UPP. Esta última ha correlacionado con la OHN en diferentes estudios, junto a la espasticidad y el tiempo transcurrido desde la lesión como factores que se asocian independientemente con OH. ⁽²²⁾ Lo cierto es que la asociación de las calcificaciones con múltiples UPP se debe a las infecciones suficientemente profundas cercanas al hueso, que se acompañan de hipoxia tisular, inmovilización prolongada y una respuesta inflamatoria, no obstante se requiere más investigación básica y clínica para confirmar esta relación. ⁽²³⁾ Con respecto a la insuficiencia respiratoria con o sin hemoneumotórax, como antecedente reportado en cuatro pacientes, podemos inferir una posible asociación, teniendo en cuenta evidencias recientes, que sugieren que la hipoxia es crucial en la patogénesis de la OH, en la que el factor $\alpha 1$ inducible por hipoxia actúa como regulador principal para la expresión de receptores tisulares, estimulando la vascularización, junto a las citoquinas pro-inflamatorias y factores biomecánicos, promoviendo la angiogénesis, la condrogénesis y diferenciación celular. ^(8,24-25)

Otro mecanismo no excluyente de esta hipótesis patogénica ha propuesto, que la relación entre el balance homeostático del calcio, el oxígeno y el nivel de pH alterado por la ventilación artificial, que genera una alcalosis respiratoria en la fase aguda, puede contribuir a la formación acelerada de hueso ectópico. ⁽²⁶⁾

Cuando relacionamos la etiología del trauma como posible factor de riesgo en la OH, observamos que tres de los seis pacientes en estudio presentaron como causa una HAF, (50 %), en este sentido se han estudiado las características epidemiológicas y clínicas de la OH en pacientes con lesiones provocadas por HAF, explosivos y similares, describiéndose hasta un 68% de asociación, incluso en ausencia de lesión neurológica, explicándose por una respuesta inflamatoria local y sistémica como posible mecanismo patogénico. ⁽²⁷⁻²⁹⁾

Los biomarcadores de actividad ósea, tienden a normalizarse después de 12 semanas de aparecida la calcificación, los pacientes de esta serie tenían más de 24 meses de evolución, lo que explica la presencia de normalidad de la FAL en cinco de los pacientes, un paciente presentó incremento de la enzima, que podría obedecer a otras causas, teniendo en cuenta los múltiples orígenes tisulares de la misma y uso de varios fármacos, incluidos antiespásticos y antineuríticos, que pueden incrementarla. En relación a los reactantes de fase aguda: velocidad de sedimentación globular y Proteína C están positivos en uno de seis pacientes, ambos explicados por un proceso infeccioso sintomático del tracto urinario superior, comorbilidad frecuente en esta población. Otros marcadores de fase aguda como prostaglandina E2 y el dímero D, aunque tienen un valor predictor significativo de OH, aun necesitan validación y no fueron evaluados en este estudio. ^(26,30)

Los estudios de imágenes como la TC de triple fase o la resonancia magnética son herramientas muy útiles para el diagnóstico en fase temprana, además de permitir la clasificación de las lesiones y mejor visualización del hueso heterotópico, el compromiso vascular y la discontinuidad del puente óseo para una mejor planificación cuando se considera la cirugía, la radiografía simple en vista anteroposterior de pelvis ósea, aunque es menos sensible, constituye un estudio específico, económico y factible para pacientes con fijaciones metálicas, restos de proyectil u otras contraindicaciones para realizar resonancia; se hace positiva a partir de 2 a 6 semanas de aparecer la OH, y permite evaluar a los pacientes cuando la lesión es madura, como en esta serie.⁽³¹⁾ La radiografía de cuatro pacientes mostró hallazgos positivos, siendo útil en el diagnóstico y clasificación del grado de compromiso de la movilidad articular, en dos pacientes se realizó RMN, que muestra las calcificaciones anormales y permite una mejor visualización del hueso heterotópico y el compromiso de estructuras vecinas. En esta serie cuatro pacientes presentaron severo compromiso de la movilidad articular con diferentes grados de anquilosis y puentes óseos, con Brooker entre 3 y 4, siendo la cadera la articulación más afectada, comportamiento similar a otros reportes.⁽³²⁾

Aunque útil y de fácil aplicación, a la clasificación de Brooker se han propuesto ajustes, ya que no permite determinar riesgos para la cirugía y es pesimista en relación a la recuperación de la movilidad articular en los grados III y IV, sugiriéndose las clasificaciones de Mavrogenis y Arduini, que están centradas en la ubicación anatómica de la osificación: anterior, posterior, anteromedial o circunferencial, realizan una estimación de la pérdida de sangre cuando se realiza la cirugía así como posibilidad de recurrencia posterior a la misma y el pronóstico. No obstante estos enfoques, aún no han sido validados y requieren más investigación desde el punto de vista clínico.⁽³³⁻³⁴⁾

El programa de tratamiento neuro-restaurativo está constituido por rehabilitación física intensiva, integral y personalizada de acuerdo a las secuelas y complicaciones de la lesión medular, incluyó modulación farmacológica de la espasticidad en todos los pacientes, antiinflamatorios no esteroideos en dos pacientes, uso de etidronato de sodio en dos pacientes, en todos se aplicaron agentes biofísicos con campos magnéticos, terapia física gentil en la zona de la calcificación para mejorar el tono y trefismo muscular, aumentar amplitud articular y mejorar la posturas, además del resto del programa de kinesiológico de acuerdo a los objetivos trazados en cada paciente. No se realizaron otras intervenciones tipo radioterapia ni cirugías. Se reporta mejoría cualitativa en todos los pacientes, sin evidenciarse cambios significativos de la amplitud articular, aunque se trata de una pequeña serie que no permite otras inferencias, recomendándose posterior seguimiento por la especialidad de Ortopedia para evaluar posible resección quirúrgica en tres pacientes.

El tratamiento quirúrgico según la literatura se realiza combinando la radioterapia pre y pos-operatoria, que inhibe la señalización de PMO, reduce la proliferación y diferenciación osteoblástica y promueve la apoptosis,

indicándose cuando se ha alcanzado la maduración de la calcificación⁽²⁶⁾ y se reserva para el paciente con compromiso vascular, compresión de nervios periféricos o limitación importante para las actividades de la vida diaria como sentarse. En el LME se sugería realizarla entre las 12 a 18 meses de aparecida la calcificación,⁽³⁵⁻³⁶⁾ cuando es metabólicamente menos activa y con menor posibilidad de recidiva, siendo el candidato ideal para la misma el paciente sin dolor ni inflamación y niveles de fosfatasa alcalina normal; no obstante hay reportes recientes que proponen la resección más temprana, tan pronto como el paciente esté lo suficientemente estable para someterse a la cirugía y la lesión esté lo suficientemente mineralizada como para permitir la resección. Estos cambios se basaron en fase temprana puede reducirse el riesgo de complicaciones quirúrgicas como la fractura perioperatoria, mejorar la salud del cartílago articular y óseo y reducir la atrofia de las áreas motoras, hechos que influirían positivamente en la recuperación de la movimiento articular.^(26,37-38)

La investigación clínica constituye el camino para la búsqueda de posibles dianas terapéuticas eficaces en la prevención de la OHN, una vez se conozcan mejor los mecanismos fisiopatológicos celulares y moleculares. Afortunadamente, existen vías prometedoras para la investigación en la identificación de los mismos así como en el estudio de biomarcadores de pronóstico y terapias profilácticas que son adecuadas para pacientes con traumatismos complejos con lesiones del SNC,⁽³⁹⁻⁴¹⁾ ya que los tratamientos combinados disponibles en la actualidad aún no resultan eficaces después de consolidada la calcificación.

Conclusiones

La OHN es una complicación que se presenta en el paciente con lesión medular espinal de etiología traumática, cuyos mecanismos patogénicos aún no están bien esclarecidos y para la que no existen tratamientos eficaces, entrándose una baja prevalencia en este reporte. Múltiples factores de riesgo han sido relacionados, entre los más comunes están la gravedad del trauma y cirugía de columna, compromiso ventilatorio en la fase aguda y antecedente de otras morbilidades como infecciones y úlcera por presión. Los tratamientos conservadores disponibles no logran mejorar la movilidad articular una vez que ha alcanzado la fase de maduración de la calcificación, siendo necesario la estandarización de las diferentes opciones terapéuticas en protocolos asistenciales, para el diagnóstico en fases más tempranas y el manejo terapéutico multidisciplinario en el paciente lesionado medular espinal.

Tabla 1. Datos generales y clínicos de la serie de pacientes.

Datos generales y diagnóstico	Antecedentes clínicos y neurológicos	Hallazgos clínicos e imagenológicos
No.1. Edad 49 años, masculino, Diag Cuadriplejia esp. postraumática nivel C5-C7 por accidente deportivo	Úlcera por presión, Insuficiencia respiratoria (traqueotomía) Cirugía de columna. Infección Tracto Urinario.	VSG normal, FAL 371 Rx de pelvis ósea: calcificaciones heterotópicas cabeza femorales, trocánter y ceja acetabular. Brooker 4
No.2. Edad 34 años, masculino, cuadriplejia esp. Postraumática nivel C7-T1 por HAF	Pérdida de conciencia, insuficiencia respiratoria, Ventilación mecánica, traqueotomía, Hemoneumotórax, Peritonitis, Úlcera por presión, Infección del tracto urinario	VSG normal, FAL normal, RMN con miositis osificante desde el ilion hasta tercio superior pierna izquierda, calcificaciones cabezas femorales Brooker 4
No 3 Edad 19 años, masc Paraplejia esp postraumática nivel T7-T8, accid automovilístico	Hemoneumotórax, cirugía columna (2), Infección del tracto urinario	VSG normal, Rx pelvis ósea: calcificaciones heterotópicas y excrescencias óseas fémur izquierdo. Brooker 2
No. 4. Edad 21 años, masculino, Paraplejia espástica postraumática nivel T9-T10, HAF	Úlcera por presión Infección del tracto urinario	VSG normal, FAL normal, Rx de pelvis ósea: excrescencias óseas en ambas rodillas Brooker 1
No 5. 37 años, Femenino Cuadriplejia esp. Postraumática nivel C6-C7 accidente automov	Cirugía de columna, Úlcera por presión, Infección del tracto urinario. anemia	VSG 42 mm/h, FAL normal, PCR positivo, HB 10 g/l Rx pelvis ósea con calcificaciones heterotópicas en ambas caderas Brooker 3
No 6. 38 años, masculino Paraplejia esp. postraumática nivel D4-D5 por HAF	Hemoneumotórax, Úlcera por presión Infección del tracto urinario. Anemia, Litiasis vesicular	VSG normal, FAL normal. RMN con deformidad de ambas articulaciones coxofemorales, excrescencias óseas, miositis osificante de partes blandas, marcada osteosclerosis reactiva en articulaciones coxofemorales Brooker 4

Referencias bibliográficas

1. Kaplan F, Glaser D, Hebela N, Sholer E. Las calcificaciones heterotópicas. *J Am Acad Orthop Surg* 2004;12(2):116-125. doi: 10.5435/00124635-200403000-0000
2. Barnés Domínguez José A. Complicaciones óseas en el lesionado medular espinal. *Rev Mex Neuroci* 2006; 7(6): 592-595.
3. Divakara K. Heterotopic Ossification in Spinal Cord Injury. Sitio en internet: <https://emedicine.medscape.com/article/322003-overview> con acceso 20 de enero 2020.
4. Dejerne, A. Ceillier, Para-osteo-arthropathies des paraplegiques par lésion medullaire; etudeclinique et radiographique. *Ann. de Méd* 2018, 5:497-535. Sitio en internet: <https://www.sciencedirect.com/science/article/am/pii/S1877065718314507> con acceso 16 de Julio 2020.
5. Brady RD. Neurological heterotopic ossification: Current understanding and future directions. *Bone*.2018 Apr;109:35-42. doi: 10.1016/j.bone.2017.05.015.
6. Razavi S Z, Aryan A, Kazemi S, Rostamian A, Jahangiri A, et al. Prevalence of Hip Ossification and Related Clinical Factors in Cases With Spinal Cord Injury. *Arch Neurosci*. 2015;2(4):e25395. doi: 10.5812/archneurosci.25395.
7. Bravo-Payno P, Esclarin A, Arzoz T, Arroyo O, Labarta C. Incidence and risk factors in the appearance of heterotopic ossification in spinal cord injury. *Paraplegia*. 1992; 30(10): 740-745. doi: 10.1038/sc.1992.142.
8. Sakellariou VI, Grigoriou E, Mavrogenis AF, Soucacos PN, Papagelopoulos PJ. Heterotopic ossification following traumatic brain injury and spinal cord injury: insight into the etiology and pathophysiology. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012; 12(4):230-240.sitio en internet: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23196266/> con acceso 10 de enero2021
9. Reichel LM, Salisbury E, Moustoukas MJ, Davis AR, Olmsted-Davis E. Molecular mechanisms of heterotopic ossification. *J Hand Surg Am*. 2014;39 (3):563–6. doi: 10.1016/j.jhsa.2013.09.029.

10. Wang H. Cellular Hypoxia Promotes Heterotopic Ossification by Amplifying BMP Signaling. *J Bone Miner Res.* 2016;31(9):1647-1651. doi: 10.1002/jbmr.2848.
11. Agarwal S. Inhibition of Hif1alpha prevents both trauma-induced and genetic heterotopic ossification, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2016;113(3):E338–E347. doi.org/10.1073/pnas.1515397113.
12. Winkler S. The impact of hypoxia on mesenchymal progenitor cells of human skeletal tissue in the pathogenesis of heterotopic ossification, *Int. Orthop.* 2015; 39(12): 2495–2501. doi: 10.1007/s00264-015-2995-0.
13. Kan L. Substance P signaling mediates BMP-dependent heterotopic ossification. *J. Cell. Biochem.* 2011;112 (10): 2759–2772. doi: 10.1002/jcb.23259
14. Speed J, Moberg-Wolff E. Heterotopic Ossification Clinical Presentation. Sitio en internet. <https://emedicine.medscape.com/article/327648-clinical> con acceso 26 de junio 2020.
15. Harris M. Pilot study for detection of early changes in tissue associated with heterotopic ossification: Moving toward clinical use of Raman spectroscopy, *Connect. Tissue Res.* 2015;56(2):144–152. doi: 10.3109/03008207.2015.1013190.
16. Medina N, García T. Pedraz D. Tornero M. Sunyer, R. Actualización sobre el diagnóstico y tratamiento de la osificación heterotópica. *Reh.* 2008;42:34-43. doi: 10.1016/S0048-7120(08)73608-9.
17. Kiser T. Ossification heterotopic. *Spinal Cord Injure Guidelines 2020.* Sitio en internet. <https://pmr.uams.edu/wp-content/uploads/sites/50/2016/07/Guidelines-SCI-Heterotopic-Ossification-2020.pdf> con acceso el 18 de agosto 2020.
18. Meyers C, Lisiecki J, Miller S, Levin A, Fayad L, Ding C, Sono T, McCarthy E, Levi B, and Aaron J. “Heterotopic Ossification: A Comprehensive Review. *JBMR plus*, 3: e10172. 27 Feb. 2019, doi:10.1002/jbm4.10172.
19. Brooker AF BJ, Robinson RA, Riley LH Jr. Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence and a method of classification . *J Bone Joint Surg Am* 1973. doi: 10.1007/s11999-014-4076.

20. Teasell RW, Mehta S, Aubut JL, et al. A systematic review of the therapeutic interventions for heterotopic ossification after spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2010;48(7):512–21. doi: 10.1038/sc.2009.175.
21. Rodríguez L y Romo M. Osificación heterotópica neurógena. Veinte años después de una lesión medular traumática. *Reh Madr*. 2013;47(1):53-56. sitio en internet. <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/ibc-111510> con acceso el 10 de enero 2021.
22. Coelho CV, Beraldo PS. Risk factors of heterotopic ossification in traumatic spinal cord injury. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009; 67(2B): 382-7. doi: 10.1590/s0004-282x2009000300002.
23. Alibrahim F, McIntyre A, Serrato J, Mehta S, Loh E, Teasell R. Heterotopic Ossification Following Spinal Cord Injury in Spinal. *Cord Injure Reh Evidence*. Sitio en internet www.scireproject.com con acceso el 24 de Julio 2020.
24. Sullivan MP, Torres SJ, Mehta S, Ahn J. Heterotopic ossification after central nervous system trauma: A current review. *Bone Joint Res*. 2013;2(3):51-7. doi: 10.1302/2046-3758.23.2000152.
25. Dilling CF. Vessel formation is induced prior to the appearance of cartilage in BMP-2-mediated heterotopic ossification, *J. Bone Miner. Res*. 2010; 25 (5):1147–1156. doi: 10.1359/jbmr.091031.
26. Wong K, Mychasiuk R, O'Brien TJ, Sandy R, Shultz SJ, McDonald S et al. Neurological heterotopic ossification: novel mechanisms, prognostic biomarkers and prophylactic therapies. *Bone Res*. 2020; 8:42. <https://doi.org/10.1038/s41413-020-00119-9>.
27. Pavey GJ, Polfer EM, Nappo KE, Tintle SM, Forsberg JA, Potter BK. What Risk Factors Predict Recurrence of Heterotopic Ossification After Excision in Combat-related Amputations? *Clin Orthop Relat Res*. 2015 Sep;473(9):2814-24. doi: 10.1007/s11999-015-4266-1.
28. Potter BK, et al., Heterotopic ossification following combat-related trauma, *J. Bone Joint Surg. Am*. 2010;(2): 74–89. doi: 10.1359/jbmr.091031.

29. Behery OA, Dai AZ, McLaurin TM. Posttraumatic Heterotopic Ossification of the Hip. *J Orthop Trauma*. 2018 Aug;32 Suppl 1:S18-S19. doi: 10.1097/BOT.0000000000001197.
30. Shuang Wang, Jun Tian, Jianzhong Wang, Sizhu Liu, Lianwei Ke, Chaojiang Shang, Jichun Yang, and Lin Wang. Identification of the Biomarkers and Pathological Process of Heterotopic Ossification: Weighted Gene Co-Expression Network Analysis. *Front Endocrinol*. 2020; 11: 581768. doi: 10.3389/fendo.2020.581768.
31. Rodríguez G, Segura B, Maletti P. Osificación Heterópica de Cadera. Presentación y Etiopatogenia. *Rev Acaro*. 2018;4: 24-36. Sitio en internet <http://acarorevista.org.ar/osificacion-heteropica-de-cadera-presentacion-y-etipatogenia>. con acceso 20 de julio de 2020.
32. Shultz SR, Donald S, O'Brien T. Neurological heterotopic ossification: Current understanding and future directions. *Bone* 2018 Apr;109:35-42. doi: 10.1016/j.bone.2017.05.015.
33. Arduini M, Mancini F, Farsetti P, Piperno A, Ippolito E. A new classification of peri-articular heterotopic ossification of the hip associated with neurological injury: 3D CT scan assessment and intra-operative findings. *Bone Joint J*. 2015; 97B:899-904. doi: 10.1302/0301-620X.97B7.35031.
34. Mavrogenis AF, Guerra G, Staals EL, Bianchi G, Ruggieri P. A classification method for neurogenic heterotopic ossification of the hip. *J OrthopTraumatol*. 2012.13(2), 69-78. doi: 10.1007/s10195-012-0193.
35. Juarez JK, Wenke JC, Rivera JC. Treatments and Preventative Measures for Trauma-Induced Heterotopic Ossification: A Review. *Clin Transl Sci*. 2018 Jul. 11 (4):365-70. doi: 10.1111/cts.12552.
36. de l'Escalopier N, Salga M, Gatin L, Genêt F, Denormandie P. Resection of heterotopic ossification around the hip after trauma. *EFORT Open Rev*. 2019;4(6):263-268. doi:10.1302/2058-5241.4.180098.
37. Romero LM, Barriga M, García J. Cirugía de la anquilosis de cadera por osificación heterotópica secundaria a lesión medular. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2018;62(6):458-466. doi: 10.1016/j.recot.2018.01.003.

38. Ranganathan K, Loder S, Agarwal S. Heterotopic ossification: basic-science principles and clinical correlates. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97(13):1101–11. doi: 10.2106/JBJS.
39. Alizadeh, A., Dyck, S. M. & Karimi-Abdolrezaee, S. Traumatic spinal cord injury: an overview of pathophysiology, models and acute injury mechanisms. *Front. Neurol.* 2019;10: 282. doi: 10.3389/fneur.2019.00282.
40. Łęgosz P, Drela K, Pulik Ł, Sarzyńska S, Małyk P. Challenges of heterotopic ossification-Molecular background and current treatment strategies. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018 Dec;45(12):1229-1235. doi: 10.1111/1440-1681.13025.
41. Sang X, Wang Z Shi P, Li Y and Cheng, L. CGRP accelerates the pathogenesis of neurological heterotopic ossification following spinal cord injury. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2019 Dec;47(1):2569-2574. doi: 10.1080/21691401.2019.1626865.