

**CUIDADOS MEDICOS DE LA  
FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA:  
CONSIDERACIONES ACTUALES DEL TRATAMIENTO**

Dr. Frederick S. Kaplan<sup>1,2,3</sup>  
Dra. Eileen M. Shore, Ph.D.<sup>1,2,4</sup>  
Dr. David L. Glaser<sup>1,2</sup>  
Dr. Stephen Emerson, Ph.D.<sup>3</sup>

Y  
El Consorcio Clínico Internacional  
en Fibrodisplasia Osificante Progresiva

Septiembre, 2003

Del Centro de Investigación en FOP y Enfermedades Relacionadas,<sup>1</sup>  
Y El Departamento de Cirugía Ortopédica<sup>2</sup> Medicina,<sup>3</sup> y Genética<sup>4</sup>  
Escuela de Medicina de la Universidad de Pensilvania- Filadelfia, PA 19104.

Autor Correspondiente:

Frederick S. Kaplan, M.D.  
Isaac & Rose Nassau Professor of Orthopaedic Molecular Medicine  
The University of Pennsylvania School of Medicine  
Department of Orthopaedic Surgery  
Silverstein Two  
Hospital of the University of Pennsylvania  
3400 Spruce Street  
Philadelphia, Pennsylvania 19104  
Phone 215-349-8726/8727  
Fax: 215-349-5928  
Email: [frederick.kaplan@uphs.upenn.edu](mailto:frederick.kaplan@uphs.upenn.edu)  
Reprint Requests: [kamlesh.rai@uphs.upenn.edu](mailto:kamlesh.rai@uphs.upenn.edu)

[Kaplan FS, Shore EM, Glaser DL, Emerson S et al: The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: current treatment considerations. **Clin Proc Intl Clin Consort FOP** 1(2):1-81,2003]

<b>RESUMEN .....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>6</b>
<b>LA FISIOPATOLOGIA DE LA FOP .....</b>	<b>9</b>
<b>LA PATOLOGIA DE LA FOP .....</b>	<b>11</b>
<b>LA IMPORTANCIA DE MODELOS ANIMALES PARA LA FOP.....</b>	<b>12</b>
<b>EL SISTEMA BMP4 -MATRIGEL: UN MODELO ANIMAL ÚTIL .....</b>	<b>12</b>
<b>LINFOCITOS COMO SISTEMA - MODELO PARA LA INVESTIGACIÓN DE LA FOP.....</b>	<b>13</b>
<b>INTERACCIÓN ENTRE LINFOCITOS Y CÉLULAS ENDOTELIALES: MARCADORES TEMPRANOS DE LA INFLAMACIÓN .....</b>	<b>14</b>
<b>EL SISTEMA INMUNOLÓGICO Y LA FOP.....</b>	<b>15</b>
<b>EL TRATAMIENTO DE LA FOP BASADO EN SU PATOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA .....</b>	<b>16</b>
<b>CORRECCIÓN GENÉTICA .....</b>	<b>16</b>
<b>TRASPLANTE DE MÉDULA OSEA (CÉLULAS MADRE).....</b>	<b>16</b>
<i>¿Cómo podría el trasplante de células madre tratar o curar exitosamente la Fibrodiasplasia Osificante Progresiva? .....</i>	<i>17</i>
<i>¿Porqué el trasplante de células-madre podría fracasar en tratar o curar la Fibrodiasplasia Osificante Progresiva? .....</i>	<i>18</i>
<i>¿Qué podría favorecer el índice terapéutico en la dirección del trasplante de células madre para la Fibrodiasplasia Osificante Progresiva?.....</i>	<i>19</i>
<b>PREVENCIÓN DE TRAUMATISMOS.....</b>	<b>20</b>
<b>GRIPE Y FOP.....</b>	<b>22</b>
<b>CORTICOSTEROIDES .....</b>	<b>24</b>
<b>INHIBIDORES DE MASTOCITOS .....</b>	<b>25</b>
<b>INHIBIDORES DE CICLO-OXIGENASA 2.....</b>	<b>28</b>
<b>AMINOBIFOSFONATOS .....</b>	<b>30</b>
<b>ANTAGONISTAS DE BMP.....</b>	<b>39</b>
<b>AGENTES ANTI-ANGIOGÉNICOS .....</b>	<b>41</b>
<b>TALIDOMIDA .....</b>	<b>42</b>
<b>RETINOIDES.....</b>	<b>44</b>
<b>AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS Y RADIOTERAPIA. ....</b>	<b>45</b>
<b>AGENTES DIVERSOS .....</b>	<b>45</b>
<b>RELAJANTES MUSCULARES.....</b>	<b>45</b>
<b>CONSIDERACIONES ESPECIFICAS SOBRE EL TRATAMIENTO.....</b>	<b>46</b>
<b>INFORME DEL CONSORCIO CLINICO INTERNACIONAL DE FOP: UNA GUIA PARA MEDICOS CLINICOS .....</b>	<b>47</b>
<b>CONSIDERACIONES ACTUALES SOBRE EL TRATAMIENTO .....</b>	<b>49</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>51</b>
<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>52</b>
<b>EL CONSORCIO CLINICO INTERNACIONAL DE FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA...53</b>	
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>59</b>
<b>TABLA 1: CLASES DE MEDICAMENTOS: SEMINARIO CLINICO DE FOP.....</b>	<b>69</b>
<b>MEDICAMENTOS CLASE I.....</b>	<b>69</b>
<b>MEDICAMENTOS CLASE II .....</b>	<b>70</b>
<b>MEDICAMENTOS CLASE III.....</b>	<b>71</b>

**TABLA 2: QUÉ HACER EN SITUACIONES CLÍNICAS COMUNES EN LOS PACIENTES CON FOP: ... 73**

**FIGURA 1: ESQUEMA DE TRATAMIENTO HIPOTETICO EN LA FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA ..... 76**

**FIGURA 2: CICLO DE CAIDAS AUTO-PERPETUANES EN LOS PACIENTES QUE TIENEN FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA: ..... 77**

## RESUMEN

El objetivo final de la investigación en Fibrodisplasia Osificante Progresiva (FOP) es el desarrollo de tratamientos que puedan prevenir, evitar o aún revertir la progresión de la enfermedad. Para alcanzar esta meta, es importante y necesario determinar la causa genética y molecular de la enfermedad. Sin este conocimiento, intentar tratar la FOP es como intentar desarmar una bomba atómica sin saber como fue armada o, en el caso de la FOP, intentar interrumpir las señales que desencadenan una explosiva formación de huesos.

A pesar de los grandes avances hechos en la última década en la comprensión de la naturaleza molecular (patología y fisiopatología) de la FOP, se hicieron pocos avances tangibles en el tratamiento de la FOP o en la prevención de sus complicaciones discapacitantes. En este momento, no existen terapias con beneficios científicamente probados para la prevención o tratamiento de la FOP. La falta actual de una terapia efectiva para esta enfermedad surge primeramente de la falta de conocimiento definitivo del defecto genético primario que causa FOP y que dirige el complejo desarrollo de cambios de la enfermedad, tanto antes como después del nacimiento (pre y postnatal). Adicionalmente, la progresión errática (historia natural) de la enfermedad, la dificultad en la obtención de biopsias diagnósticas en estados definidos de su evolución, la falta de un modelo animal genéticamente relevante para las pruebas de drogas, la falta de familias multigeneracionales para el estudio de su variabilidad natural y la falta de estudios clínicos verdaderamente objetivos (conocidos como estudios aleatorios, doble-ciego controlados por placebo) dificultan aún más los esfuerzos para el establecimiento de la base para un tratamiento racional de esta enfermedad tan compleja, que posee características genéticas, evolutivas, post traumáticas y autoinmunes.

A pesar de estos desalentadores obstáculos, el horizonte terapéutico es infinitamente más alentador de lo que era hace una década atrás. A través de los esfuerzos de un equipo internacional de investigadores sobre FOP dedicado a su eventual cura, se continúan haciendo grandes e importantes avances en la comprensión de las bases moleculares de la condición, así como en los cambios genéticos, celulares, moleculares, fisiológicos y evolutivos que conducen a los cambios clínicos que caracterizan la FOP y que determinan el sufrimiento de aquellos que la tienen.

Estudios exhaustivos de la biología de linfocitos y mastocitos (estudio de células involucradas en el sistema inmunológico), angiogénesis (desarrollo de vasos sanguíneos necesarios en la formación de hueso), apoptosis (estudio sobre cuál es el rol de las células en su propia muerte), biología molecular celular de las proteínas osteomorfogénicas (estudio de las proteínas productoras de hueso, BMP), inducción osteogénica (proceso que inicia la formación de hueso), y formación endocondral ósea (hueso que se forma después del desarrollo de un cartílago), lideraron la implementación de estrategias de tratamiento que están en varias etapas de desarrollo pre-

clínico, algunas de las cuales pronto emergerán en la etapa de pruebas clínicas. La identificación del gen que causa la FOP va a impulsar el desarrollo de un modelo animal genéticamente pertinente, que cuando esté disponible, podrá acelerar dramáticamente el ritmo de pruebas de drogas y suministrar conocimiento sobre la potencial importancia de tratamientos tales como trasplantes de médula ósea y terapia genética definitiva, que tienen como blanco las proteínas productoras de hueso con sustancias diseñadas para combatir el crecimiento óseo (a través del uso de antagonistas de BMP o antagonistas de los receptores de las BMP).

Mientras tanto, el trabajo continúa en forma paralela tanto en el campo de las ciencias básicas como en tratamientos clínicos para avanzar en la terapia de FOP. A pesar de la falta de tratamientos definitivos actuales, existen numerosos relatos anecdóticos de beneficios sintomáticos limitados con variedad de medicamentos, basados en los resultados de estudios no controlados. Estudios adicionales sobre algunas de las medicaciones ya disponibles requerirán del diseño de estudios clínicos controlados, el método más aceptable de obtención de información útil y creíble sobre la seguridad y eficacia de tratamientos potenciales. Estos estudios implicarán la asignación aleatoria de medicación y placebos. Aún los médicos no sabrán quienes se encuentran tomando la medicación y quienes están usando placebo, (sólo el farmacéutico lo sabría). Esto nos ayuda a determinar si el medicamento en sí mismo es realmente útil o si algún resultado benéfico puede ser el producto de nuestro “pensamiento positivo” (efecto placebo).

En este artículo, revisaremos las bases científicas para la consideración de distintas opciones de tratamientos y prevención basados en lo que sabemos acerca de FOP (patología y fisiopatología molecular) teniendo en mente que hasta el momento no existen terapias válidas para la prevención y tratamientos para la enfermedad. Sin embargo, este documento intentará presentar una guía racional para el uso de medicaciones en el tratamiento de los síntomas de FOP basados en el estado actual del conocimiento. Este informe no intenta presentar un único acercamiento a FOP, más bien desea representar una visión, estado u opinión de los autores que podrá ser de ayuda a quienes enfrenten situaciones similares.

Mayores avances en terapéutica esperan la identificación inequívoca del gen responsable de la FOP, el desarrollo de modelos animales genéticamente pertinentes para la prueba de drogas, y el comienzo urgente de pruebas aleatorias, doble-ciego, controlados por placebo para evaluar las distintas opciones de tratamientos y prevención de una manera rigurosa y científica. En este momento, continuamos focalizando nuestra urgente atención en cada una de estas áreas.

## INTRODUCCION

Fibrodiasplasia Osificante Progresiva (FOP) es una rara alteración autosómica dominante del tejido conectivo caracterizada por la malformación de los dedos grandes del pie en el nacimiento (congénito) y el progresivo crecimiento post-natal de huesos extra (osificación heterotópica) en el interior del tejido blando.<sup>13,40,41,43,60,86</sup> La osificación heterotópica generalmente aparece dentro de la primera década de vida a continuación de brotes (“flare-ups”) que pueden ocurrir sin ninguna causa aparente o en respuesta a algún trauma (espontáneo o inducido).<sup>11,13,28,40,41,43,73,86</sup> Estos brotes son frecuentemente mal diagnosticados como tumores y se caracterizan por grandes bultos dolorosos en el tejido blando conectivo incluyendo tendones, ligamentos, fascia y músculo esquelético.<sup>25,60</sup> Los bultos pre-óseos (bultos que aparecen antes de que se forme hueso), especialmente aquellos que involucran el tronco, ocasionalmente desaparecen de manera espontánea.<sup>41,43</sup> Más frecuentemente, sin embargo, los bultos progresan a través de un proceso en el cual el cartílago madura formando hueso heterotópico (vía endocondral).<sup>45,46</sup> Episodios progresivos de osificación heterotópica conducen a inmovilizar (anquilosar) las principales articulaciones del tronco-espalda y miembros, brazos y piernas (esqueleto axial y apendicular), volviendo imposible los movimientos.<sup>73,82</sup> La mayoría de los pacientes se encuentran confinados a una silla de ruedas en los tempranos veinte años y necesitan de una asistencia por toda la vida para la realización de sus actividades diarias.<sup>11,73</sup> Las severas restricciones de la enfermedad sobre las paredes del tórax colocan a los pacientes en un creciente riesgo asociado a problemas cardiopulmonares (problemas con el corazón y/o pulmones).<sup>48,82</sup> Un trauma quirúrgico asociado a la remoción de huesos heterotópicos, así como inyecciones intra-musculares para inmunizaciones o procedimientos dentales, o infecciones virales semejantes a la influenza (gripe), conducen a nuevos episodios de crecimiento de huesos.<sup>49,53,80,82</sup> El deterioro conductivo de la audición es una característica común y poco entendible de esta enfermedad.<sup>51</sup>

Los brotes (flare-ups) de FOP son esporádicos e impredecibles, y hay una gran variabilidad en cuanto al grado de progresión de la enfermedad.<sup>13,36,38,73,76,94</sup> Diferentes personas pueden ser afectadas en diferentes grados y con una distinta severidad. Los diversos brotes, en un mismo individuo pueden también ser diferentes entre sí. Varios estudios extensos sobre la historia natural de la FOP confirmaron que es imposible predecir la ocurrencia, duración, o severidad de un brote de la FOP, aunque ha sido descrita una progresión anatómica característica.<sup>11,13,86</sup> La rareza de la FOP y su naturaleza impredecible hacen que sea extremadamente difícil evaluar cualquier intervención terapéutica, un hecho que es reconocido desde 1918 por Julius Rosenstirn:<sup>76</sup>

*“La enfermedad fue atacada con todo tipo de medicamentos y alternativas para un metabolismo defectuoso; cada uno de estos con mayor o menor éxito observado únicamente por su propio autor, pero desde un fracaso pronunciado a completo para cualquier otro observador. En muchos casos, los síntomas*

*de la enfermedad desaparecen frecuentemente de forma espontánea, de manera que el efecto terapéutico (de cada tratamiento) no debe ser aprobado sin reservas”.*

Estas palabras suenan como verdaderas todavía, en 2003, tal como cuando fueron escritas hace casi un siglo atrás. En este momento, no existe ningún tratamiento o prevención comprobadamente efectivos para la FOP. Con un mejor entendimiento de la patología de esta enfermedad, nuevas estrategias medicamentosas están surgiendo para tratarla. De este modo, los médicos se enfrentan con un creciente número de intervenciones médicas potenciales, pero desafortunadamente, la experiencia clínica en la utilización de estas medicaciones para la FOP es mayormente anecdótica

La mejor forma de evaluar cualquier medicamento es el estudio aleatorio, doble-ciego, controlado por placebo.<sup>31,33,57,67</sup> Estos estudios involucran una asignación aleatoria y oculta de pacientes para el uso del medicamento y del placebo. Nadie debe saber quien esta tomando el medicamento y quien el placebo hasta el final del estudio, incluyendo a los médicos involucrados. Esto ayuda a determinar si la medicación esta siendo genuinamente útil, o si algún resultado positivo puede ser producto de nuestros “buenos deseos” (efecto placebo). A pesar de que este tipo de estudios será extremadamente difícil de realizar en la comunidad FOP considerando la escasa cantidad de personas afectadas por la enfermedad, su impredecible historia natural y su extrema variabilidad, este método aún constituye el mejor acercamiento para la obtención de respuestas claras y objetivas para nuestro mayor dilema, la adecuada evaluación de la real utilidad terapéutica. Estudios futuros necesitan urgentemente considerar este enfoque a pesar de que esto también tiene sus riesgos. La extrema rareza de la FOP, su variabilidad y curso clínico fluctuante, nos trae dudas e incertidumbres cuando evaluamos terapias experimentales.

Otro factor importante que ha dificultado la búsqueda de un tratamiento efectivo para la FOP, es la falta de un modelo animal genéticamente compatible con esta enfermedad. Aunque la osificación heterotópica puede ser inducida en un animal por la inyección, implantación quirúrgica o un aumento genético en la producción de proteínas osteomorfogénicas, no existen modelos animales de producción natural de osificación heterotópica que reproduzcan con precisión las características clínicas de la FOP.<sup>65</sup> Mientras seguimos en la búsqueda de estos modelos y continuamos trabajando arduamente para reproducirlos artificialmente, el camino más rápido para la obtención de buenos resultados en éste área tan compleja será la identificación del defecto genético responsable de la FOP y luego intentar reproducirlo exactamente en un modelo animal.

El objetivo de este artículo es la revisión de las principales clases de medicamentos que han sido utilizados (y que están siendo considerados) en el tratamiento y manejo de pacientes que padecen FOP, y proveer una perspectiva de

las indicaciones y contraindicaciones para el uso de esos medicamentos, hasta que estudios más rigurosos y controlados puedan ser instituídos y sus resultados evaluados.

Enfatizamos que este artículo refleja las experiencias y opiniones de sus autores sobre las distintas clases de medicamentos y sus efectos modificadorios de síntomas, y significa sólo una guía en esta controverencial área terapéutica. A pesar de haber características físicas comunes entre todas las personas con FOP, existen también diferencias entre individuos que pueden alterar los potenciales beneficios o riesgos de cada medicamento o clases de medicamentos discutidos aquí. La decisión de utilizar o evitar un tipo particular de medicamento debe ser tomada por el paciente y su médico.



## LA FISIOPATOLOGIA DE LA FOP

Una gran riqueza de nuevos conocimientos sobre la naturaleza de la FOP (genética molecular, patología y fisiopatología) ha provisto de potenciales blancos para la intervención terapéutica (Figura 1)

Glóbulos blancos especiales de la sangre (línea de células linfoblastoides) derivados de pacientes con FOP producen una gran cantidad de proteínas osteomorfogénicas tipo 4 (BMP4) y pequeñas cantidades de las proteínas que bloquean y eliminan las BMP4 (como Noggin y Gremlin).<sup>1,44,89</sup>

La falla que presentan las células de FOP en producir apropiadamente algunos antagonistas y supresores de la BMP4 en respuesta a una señal de la misma, apoya la idea de que existe una pérdida de retroalimentación negativa por la cual los niveles de expresión de las BMP4, y así también su actividad, pueden estar acentuadamente elevados y sostenidos en la FOP.<sup>1,43</sup> El concepto de retroalimentación negativa consiste en que existe un ciclo natural que ayuda a regular el cuerpo, haciendo que una acción pare de ocurrir, de manera similar a la manera en la cual un calentador se apaga después de que la casa alcanza una determinada temperatura a partir de que el termostato envía una señal que indica que no hay necesidad de generar mas calor.

La osificación heterotópica en la FOP se inicia en la infancia, y puede ser inducida por traumatismos quirúrgicos, lesiones del tejido blando, inyecciones intramusculares, inyecciones para procedimientos dentales, o enfermedades virales similares a la influenza (gripe).<sup>43</sup> BMP4, la proteína que estimula la producción ósea en la FOP, es producida por el músculo esquelético y puede ser producida en los lugares del tejido blando donde hay lesiones. En circunstancias normales, la BMP4 estimula fuertemente la producción de varios antagonistas de las BMP, proteínas y sustancias que intentan detener la acción de la BMP4 y el crecimiento óseo resultante. Una respuesta adormecida del antagonista de la BMP4 después de un traumatismo en el tejido, como vemos en la FOP, permitiría la rápida expansión de la BMP4 en el cuerpo o desencadenaría una formación progresiva de huesos. Esto también aumentaría el crecimiento de un tejido fibroso, altamente vascularizado que ayudaría a explicar la formación explosiva de hueso vista durante un brote de la FOP.<sup>1</sup> Estos hallazgos en FOP ilustran la importancia de un balance crítico entre las proteínas productoras de hueso como la BMP4 y sus antagonistas y sugieren un potencial para el desarrollo de estrategias de tratamiento basadas en los antagonistas de las BMP.<sup>1,18</sup>

Adicionalmente, las células de FOP, poseen un defecto intrínseco en la habilidad de regular los niveles de BMP4 a través de un amplio rango de eventos metabólicos y del ciclo celular producidos *in vitro* (en el laboratorio). En células normales, los niveles de las BMP4 son mantenidos y verificados rigurosamente a través de todas las fases del ciclo celular, mientras que en las células de FOP, las concentraciones parecen variar dramáticamente.<sup>44</sup> La

incapacidad de las células de FOP de regular en forma apropiada la concentración de BMP4 a través del ciclo celular debe reflejar un defecto básico en la regulación de la senda de BMP4. Alternativamente, el defecto en un gen que afecta sólo una parte de la senda de la BMP4 puede tener repercusiones secundarias que se difunden. Esto sugiere que los genes que codifican las proteínas que regulan las BMP4, las moléculas de la célula que reciben la señal de las BMP4 (receptores de BMP4) y tal vez las proteínas que degradan las BMP4 o las células que reciben la señal de las BMP4 (los conocidos receptores), pueden ser disfuncionales en las células FOP. <sup>44</sup>

Un análisis de la patología molecular de la actividad de los receptores de las BMP4 en la superficie de las células de FOP está comenzando a darnos una comprensión crítica en relación a los mecanismos moleculares subyacentes en los eventos iniciales de la FOP. Una comprensión fundamental sobre la regulación genética y molecular de las sendas de las BMP en las células de FOP conducirá a aproximaciones terapéuticas más racionales para esta enfermedad. <sup>44</sup>

## LA PATOLOGIA DE LA FOP

Las BMP4 atraen células mononucleares (células con un núcleo, particularmente células sanguíneas), comienza el proceso de angiogénesis (proceso de formación de vasos sanguíneos que alimentan el crecimiento de hueso extra), estimulan la fibroproliferación (formación de tejido fibroso a partir de supuestas células madre mesenquimáticas) y apoptosis (proceso a través del cual las células desempeñan un rol en su propia muerte) y provocan un proceso que resulta en la formación de trozos maduros de hueso heterotópico que reemplaza al tejido músculo esquelético y demás tejido conectivo. (Figura 1) <sup>Revisado en 43, 81, 84</sup>.

Las biopsias de pacientes con lesiones tempranas de FOP, obtenidas antes del diagnóstico definitivo de la enfermedad, demostraron una gran cantidad de células sanguíneas (linfocitos B y T perivasculares), que subsecuentemente migran al interior del músculo esquelético afectado. <sup>26</sup> La muerte masiva de fibras de tejido músculo esquelético es vista en biopsias de lesiones iniciales. <sup>26</sup> Lesiones en estadios intermedios son microscópicamente indistinguibles de la fibromatosis agresiva juvenil (una enfermedad en la cual se desarrollan tumores en niños) y exhiben edemas intensos e inflamaciones acompañados por el crecimiento de vasos sanguíneos y nueva formación ósea. <sup>25,46</sup> Las células expresan grandes cantidades de proteínas productoras de hueso (BMP4) y proteínas del músculo liso; pero el origen exacto de estas células aún es desconocido. <sup>25,32</sup> Una abundancia de tejido de mastocitos (células que desencadenan la reacción del sistema inmunológico) fue identificada en cada estadio del proceso de la enfermedad. <sup>27</sup> Los mastocitos pueden causar muchos de los síntomas de la FOP (edema, inflamación, crecimiento óseo).

Mientras que los estadios de la formación ósea en la FOP se asemejan muy cercanamente a los de la formación del esqueleto antes del nacimiento (inducción esquelética embrionaria) y a la consolidación de fracturas óseas (cura post-natal de fracturas), existen algunas diferencias importantes. Las células inflamatorias en la fase inicial de la FOP parecen estar asociadas a linfocitos, un tipo especial de glóbulos blancos de la sangre, mientras que las células inflamatorias en el inicio de la consolidación de una fractura surgen predominantemente de diferentes tipos de glóbulos blancos de la sangre (neutrófilos y monocitos). Como un contraste adicional no hay inflamación asociada a la formación del esqueleto principal.

Mientras que el desarrollo de la progresión de una lesión de FOP sigue un patrón general de invasión por células blancas (infiltración linfocitaria), muerte de tejido músculo esquelético, desarrollo de áreas fibrosas (fibroproliferación) y desarrollo de vasos sanguíneos que conducen a la formación ósea (angiogénesis, condrogénesis y osteogénesis), todas las etapas del desarrollo de este proceso están presentes en un brote de FOP dentro de un plazo de días después de su inicio, dando evidencia de que diferentes partes de los brotes de FOP

maduran a diferentes ritmos.<sup>31</sup> Por ejemplo, la parte externa parece madurar de una forma mucho más rápida que la parte interna.<sup>41,46</sup> En realidad, todos los estadios de desarrollo están presentes muy pronto después de su aparición inicial y cualquier intento que logre parar o inhibir la maduración del proceso probablemente involucrará la inhibición de múltiples etapas en el desarrollo del proceso. Así, cuánto más tempranamente se pueda controlar un brote, mayor será la probabilidad de prevenir la formación de hueso heterotópico. En teoría, el mejor enfoque podrá prevenir exitosamente el inicio de la osificación heterotópica. Tal como June Osborn, de la Universidad de Michigan, estableció en un contexto diferente acerca de los beneficios de la prevención, “Si la prevención se realiza de forma absolutamente correcta, absolutamente nada sucederá”.<sup>74</sup>

### **La importancia de modelos animales para la FOP**

El desarrollo de modelos animales relevantes para la FOP es el mayor escalón a salvar en el desarrollo de tratamientos efectivos. Mientras que ya fueron descritas de manera esporádica, condiciones semejantes a la FOP en gatos domésticos, cerdos y un perro, no existen animales vivos disponibles actualmente para ser estudiados.<sup>26,43</sup> Asimismo es dudoso que las condiciones semejantes a FOP en estos animales sean realmente FOP. El llegar a un modelo animal verdaderamente confiable para la FOP en humanos, probablemente tendrá que esperar el descubrimiento del gen responsable de la misma. Después de que este descubrimiento ocurra y sea verificado, podrán ser realizados esfuerzos inmediatos para el desarrollo de un modelo animal verdaderamente relevante basado en la manipulación de un gen idéntico en ratones.<sup>44</sup>

### **El sistema BMP4 -matrigel: un modelo animal útil**

En este momento, el sistema más confiable para la inducción de lesiones aisladas semejantes a la FOP es la BMP4 humana producida por ingeniería genética (recombinante) mezclada con una sustancia portadora heterogénea que se llama *matrigel* que es inyectada en el interior del músculo de un ratón.<sup>18</sup> Este continúa siendo el sistema más útil para reproducir todos los estadios conocidos de una osificación heterotópica semejante a la FOP. Estos estadios incluyen la producción de linfocitos y mastocitos, la muerte de células del tejido músculo esquelético, la formación de tejido fibroso con herramientas de la sangre, la transformación de éste tejido en cartílago, la calcificación del cartílago, y la eventual sustitución del cartílago calcificado por hueso heterotópico maduro conteniendo elementos de médula ósea. Hemos utilizado este modelo para estudiar los eventos inflamatorios tempranos asociados a las osificaciones heterotópicas inducidas por BMP así como para probar los efectos de los antagonistas de BMP como Noggin.<sup>18</sup> El modelo de implante muscular de BMP4-matrigel recombinante de ratón continúa siendo un modelo

útil para el acceso a varios tratamientos para la FOP y probablemente continuará siendo así hasta que un mejor modelo animal basado en la mutación genética/s precisa que causa FOP pueda ser desarrollado.

### **Linfocitos como sistema - modelo para la investigación de la FOP**

El sistema de cultivo celular modelo derivado de linfocitos es relevante para los eventos moleculares recientes involucrados en la FOP.<sup>43,44</sup> La validez de este sistema linfocito-célula está basado en una serie de observaciones y hallazgos experimentales en los linfocitos FOP así como en las sendas de las señales de BMP4 en células relevantes:

- 1.** Acumulación perivascular de linfocitos B y linfocitos T (con infiltración subsecuente y muerte del tejido músculo esquelético) son los primeros hallazgos histopatológicos en el laboratorio de FOP. (Perivascular significa situado alrededor del vaso sanguíneo)
- 2.** Las señales de las BMP4 regulan la diferenciación inicial de los glóbulos blancos de la sangre (linfocitos).
- 3.** BMP4 está sobreexpresada en los linfocitos de las lesiones en pacientes con FOP. En otras palabras, los pacientes con FOP tienen mucho BMP4 en el tejido en el lugar de un brote.
- 4.** Las inmunizaciones de rutina (activación del sistema inmunológico inducida por el médico) conducen a osificaciones heterotópicas del músculo esquelético en el lugar de la inyección en los pacientes FOP, pero esto no ocurre en los controles normales.
- 5.** Los linfocitos circulantes en los pacientes con FOP presentan una desregulación en las señales de las BMP.

Estos datos sugieren que los linfocitos son un modelo de células con informaciones relevantes para la patología e histopatología tempranas de la FOP. Los linfocitos son de obtención fácil y segura de la sangre periférica (a través de exámenes de sangre de rutina) y pueden ser preservados e inmortalizados en el laboratorio y usados para estudios en un sistema animal.

Con la finalidad de determinar la habilidad de las células linfoblastoides de la FOP (tipos especiales de linfocitos) de inducir las lesiones de la FOP, hemos implantado células linfoblastoides obtenidas de pacientes con FOP y de familiares no afectados por la enfermedad, en ratones sin timo (ratones con un sistema inmunológico comprometido que no rechazarán células de diferentes especies como la humana). Las células de los individuos sin

FOP o no crecieron o formaron masas pequeñas con escasa evidencia de una respuesta más seria. En un contraste dramático, las células de los pacientes FOP dieron origen a masas sólidas, semejantes a tumores en los animales.<sup>44</sup>

La evaluación histopatológica de estas lesiones en el laboratorio indicó que las células FOP indujeron el crecimiento de vasos sanguíneos (angiogénesis) y el crecimiento de tejido fibroso (respuesta fibrótica) en los ratones anfitriones, similar en apariencia a las lesiones tempranas de FOP. Lesiones semejantes a las de FOP inducidas por células fueron probadas para secuencias genéticas específicas humanas, confirmando que las masas celulares contenían células humanas y también células del ratón anfitrión.<sup>44</sup> En otras palabras, las células que conducen a estos cambios eran claramente de las células implantadas de pacientes con FOP. Estos resultados sugieren que las células originarias de un paciente con FOP inducen cambios en el crecimiento y/o diferenciación de las células y remedan eventos en lesiones tempranas de FOP. De esta forma, la implantación de células derivadas de la FOP en estos ratones está comenzando a proveer un sistema de modelo celular útil para examinar los estadios tempranos de la formación de lesiones de la FOP, y por último proveer un sistema de modelo intermediario para la prueba de potenciales medicamentos.

### **Interacción entre linfocitos y células endoteliales: marcadores tempranos de la inflamación**

La migración de linfocitos de una localización intravascular (dentro de las paredes de los vasos sanguíneos) a una localización inmediatamente afuera de la superficie de la célula que es el “ladrillo” de la pared de los vasos sanguíneos (membrana endotelial celular) es el más temprano evento microscópicamente observado en un brote de FOP (“Flare-up”). De que modo los linfocitos abandonan los vasos sanguíneos y acceden al músculo esquelético donde ocurre subsecuentemente la muerte de células del músculo esquelético?. Los integrins, sensores celulares que actúan como moléculas señalizadoras, son expresados por la mayoría de los linfocitos. Los integrins interactúan con sus células receptoras como las moléculas de adhesión de las células de los vasos en la superficie de las células endoteliales, para regular la infiltración de linfocitos en el interior de órganos sólidos como los músculos. El integrin Alfa-4, que es una glicoproteína (tipo especial de proteína) es expresado en la superficie de linfocitos y monocitos activados (glóbulos blancos de la sangre que proveen la defensa inmunológica para el cuerpo) y juegan un rol crítico en la adhesión de estas células en el endotelio vascular y en su subsecuente migración en el interior de varios órganos.

Actualmente estamos investigando la identidad de estos marcadores integrin en linfocitos y en células endoteliales (sangre) en la cantidad limitada de tejido de FOP que tenemos disponible. La identificación de sensores celulares específicos (integrins) en linfocitos activados en los brotes de FOP podría suministrarnos una posible nueva

oportunidad para tratar FOP: la posibilidad de que pueda ser diseñada una medicación que utilice anticuerpos protéticos sintéticos que puedan desactivar las proteínas indeseables que producen hueso indeseable.

### **El sistema inmunológico y la FOP**

Muchas evidencias de todos los niveles de investigación sugieren el compromiso del sistema inmunológico en la FOP. La presencia de linfocitos y mastocitos en las lesiones tempranas de FOP, la muerte del músculo esquelético asociada a los linfocitos, brotes que surgen después de infecciones virales, el curso intermitente de los brotes y la respuesta positiva de estos en su fase inicial al uso de corticosteroides son todas evidencias importantes para apoyar el compromiso del sistema inmunológico en la patogénesis de los brotes de FOP. Algunas de estas evidencias también sugieren, que las características clínicas y patológicas de la FOP sugieren un componente auto-inmune de la enfermedad, tal vez un “gatillo” auto-inmune.<sup>43,44</sup>

# **EL TRATAMIENTO DE LA FOP BASADO EN SU PATOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA**

El óptimo tratamiento para la FOP estará basado probablemente en el conocimiento integrado de su fisiopatología celular y molecular. Un perfil abreviado del conocimiento actual es el que se expresa en la Figura 1.

## **Corrección genética**

La FOP es una enfermedad genética, y el mejor tratamiento probablemente involucrará una corrección o by pass genético en las células y tejidos involucrados en el proceso de la enfermedad. .<sup>13, 14, 15, 18,41,43,44</sup> La pieza más importante de conocimiento actualmente faltante en el “rompecabezas” de la FOP es la identificación del gen que causa la enfermedad.<sup>13, 22, 44,100</sup> Un conocimiento como este podría proveer inmediatamente las mejores posibilidades terapéuticas para la FOP, e impulsaría el desarrollo de un modelo animal genéticamente equivalente para un rápido testeo de tratamientos potenciales. Muchos de los presentes esfuerzos hechos en el laboratorio de FOP están enfocados en éste área de investigación, e informes detallados del trabajo y su progreso pueden ser encontrados en el Décimo Segundo Informe Anual del Proyecto Colaborativo de Investigación en FOP.<sup>44</sup>

## **Trasplante de médula osea (células madre)**

La literatura médica contiene sólo un informe de un trasplante de médula ósea hecho coincidentemente en un paciente con miositis osificante progresiva (conocido ahora como FOP) que había desarrollado una severa anemia aplásica idiopática (falencia de la médula ósea en formar correctamente todos los tipos de células de la sangre). El paciente rechazó su primer injerto de médula ósea después de los 160 días. No obstante, fue exitosamente reinjertado con médula del mismo donante, usando un diferente régimen de condicionamiento. Un incompleto seguimiento de dos años posterior al segundo trasplante indicaba que el paciente se encontraba “estable”, y que no había presentado nuevos deterioros en su movilidad.. .”<sup>87</sup> El seguimiento posterior de este paciente fue perdido y el status de largo plazo de FOP es desconocido 20 años después de su trasplante.

Avances recientes en investigación básica y clínica sugieren que las células madre deben constituir el corazón de la cura en FOP.<sup>3,24,25,34,81</sup> Células hematopoiéticas (tipos especiales de células madre) fueron encontradas en biopsias de lesiones de FOP, y recientemente fue descubierto que células madre post embrionarias han dado origen a múltiples tejidos, incluyendo el muscular y el óseo.<sup>4,6,26,27,34,55,62,69,95</sup> A partir de estos conocimientos, es racional preguntar si podríamos tratar a los pacientes con FOP a través del reemplazo de su provisión de células madre hematopoiéticas vía trasplante de células madre, usando médula ósea, sangre periférica o sangre del cordón



umbilical. Para responder esta pregunta, es necesario considerar como el trasplante de células madre podría curar la FOP, como podría fallar, y los riesgos clínicos que los pacientes necesariamente sufrirían para obtener una oportunidad de cura a través de las técnicas actuales de trasplante de células madre.<sup>19</sup>

### ¿Cómo podría el trasplante de células madre tratar o curar exitosamente la Fibrodisplasia Osificante Progresiva?

A la luz de los datos que indican que los glóbulos blancos de la sangre de pacientes con FOP combinados con el virus Epstein-Barr expresan niveles anormalmente elevados de mRNA y de la proteína productora de hueso BMP4, es hipotéticamente posible que una célula sanguínea anormal, más probablemente un linfocito (glóbulos blancos de la sangre), pueda disparar la FOP.<sup>81</sup> A pesar de no existir evidencias de que los propios glóbulos blancos secreten proteínas de la matriz ósea, otras células como fibroblastos, miofibroblastos, pericitos, y otras células mesenquimales podrían formar el exo esqueleto óseo (esqueleto externo o armazón) en respuesta a las señales anormales procedentes de los glóbulos blancos que darían la orden para la producción de hueso.<sup>4,6,8,69</sup>

Si la formación de hueso heterotópico en FOP es gatillada por proteínas productoras de hueso (osteogénicas) anormales producidas por los glóbulos blancos, entonces el reemplazo completo del compartimiento hematopoiético (productor de las células de la sangre) a través del trasplante de células madre eliminaría de manera permanente las células de la FOP. Aunque la anomalía genética aún estaría presente en el paciente, las células capaces de expresar la anomalía serían removidas. Más aún, si un pequeño porcentaje de células hematopoiéticas anormales permanecieran inmediatamente después del trasplante estas serían eliminadas durante varios meses por el nuevo sistema inmunológico proveniente de las células trasplantadas. Por lo tanto, la FOP sería curada esencialmente por el procedimiento de trasplante de células madre.

Alternativamente, si glóbulos blancos anormales no gatillaran la formación de hueso en los pacientes con FOP, el trasplante de células madre podría aún curar la enfermedad. Sabemos ahora que las células encontradas en el compartimiento de células madre en el interior de la médula ósea y de la sangre son capaces de dar origen a muchos tipos de células (células endoteliales, perivasculares, musculares, cartilagosas y hasta nerviosas).<sup>4,69,95</sup> Más aún, se ha mostrado recientemente que las células madre trasplantadas desde la médula ósea contribuyen a que células musculares cardíacas reparen daños de ataques al corazón (infartos de miocardio), y a corregir parcialmente defectos neurológicos que siguen después de una isquemia cerebral (carencia temporaria de oxígeno al cerebro).<sup>69</sup> Por lo tanto es posible concebir que los procedimientos de trasplante de células madre nos podrían ayudar a minimizar o curar la FOP aunque las células iniciales (patogénicas) fueran de músculo, endoteliales. (células que tapizan el interior del corazón y los vasos sanguíneos) o de otros tejidos conectivos originales. Durante meses y

años, la sustitución de tejidos del paciente por nuevas células derivadas de las células madre trasplantadas disminuiría gradualmente la cantidad de tejido conectivo enfermo.

### ¿Porqué el trasplante de células-madre podría fracasar en tratar o curar la Fibrodisplasia Osificante Progresiva?

Hasta este momento, a pesar de que los estudios muestran que las células-madre pueden generar células del tejido blando a partir de varias fuentes (descendencias), este parece ser un proceso de muy baja eficiencia. In vitro, (en el laboratorio) menos de una en cinco millones de células de médula ósea tiene el potencial de generar células mesenquimales (tejido conectivo), y la cantidad de células producidas a partir de cada célula madre mesenquimática es limitada o finita. De acuerdo a los actuales protocolos de trasplante de células madre, sólo un pequeño número de células, probablemente menos que 0,1 por ciento del total de las células mesenquimales del tejido conectivo de cualquier descendencia, pueden ser encontradas siendo derivadas del donante, durante meses y aún años después del trasplante de células madre. De esta forma, sin nuevos avances en las técnicas de trasplante de células madre, este proceso no parece ser suficientemente eficiente como para reemplazar la mayor parte de las células que responden anormalmente, tales como los mioblastos, fibroblastos, células endoteliales, pericitos u otras células del tejido conectivo.<sup>55, 69, 95</sup>

El trasplante alogénico de médula ósea (trasplante de médula ósea en el que se utilizan células madre de un donante) más a menudo reemplaza todas las células hematopoiéticas productoras de sangre/hueso, por lo que este abordaje debería curar la enfermedad. Sin embargo, la sustitución de las células no es instantánea. Inmediatamente después del trasplante alogénico tradicional, hay una respuesta inflamatoria tremenda a la quimioterapia y/o radioterapia (que son procedimientos necesarios para minimizar el rechazo del trasplante a través de la supresión del sistema inmunológico) que podría causar que las células hematopoiéticas anormales restantes se activaran y desencadenaran una osificación eterotópica catastrófica. Igualmente a lo largo de los seis a doce meses siguientes, los glóbulos blancos restantes o residuales (linfocitos) pertenecientes al anfitrión podrían desencadenar una osificación heterotópica. Mientras la frecuencia y severidad de tales episodios podrían teóricamente declinar a lo largo del tiempo, el paciente podría morir por las complicaciones antes de que la cura fuera efectiva.

Cualquiera sea la génesis (comienzo) celular de la FOP curarla a través del trasplante de células madre requiere que los pacientes sobrevivan al extremadamente alto riesgo del trasplante en sí mismo. Además de eso, el trasplante alogénico es acompañado por un período prolongado de inmunodeficiencia (período de tiempo en el cual el sistema inmunológico está bajo) durante el cual los pacientes están expuestos a un alto riesgo de infecciones virales, bacterianas y fúngicas y los pacientes con FOP tienen enfermedades debido a severas restricciones de la pared

torácica, con un riesgo dramáticamente aumentado de compromisos pulmonares y neumonía, aún durante la infancia.<sup>48</sup> Además de eso, el nuevo sistema inmune (injertado) frecuentemente reconoce los tejidos del paciente como extraños e intenta rechazarlos, lo que se denomina la enfermedad “injerto-versus-huesped”. En general, la mortalidad del trasplante de médula ósea que utilizan células madre de otro donante (allogénico), tal como se realiza en la actualidad, en cualquier escenario es siempre mayor al 10-15 por ciento y en algunas situaciones puede llegar al 50 por ciento o más.

Sin saber exactamente la causa celular y molecular de la FOP podríamos estar errando el blanco terapéutico y la mejor manera de parar el proceso.<sup>41</sup> Podríamos realizar un trasplante de células madre allogénico exitoso, no tóxico en un paciente, y aún así no curar la enfermedad. Esto crea un serio dilema.

El trasplante de células madre es, en teoría, un planteamiento muy atractivo para curar la FOP, pero podría ser peligroso y no ofrecer ninguna garantía de cura o aún algún beneficio. Para complejizar el problema, si un paciente sufre un trasplante y no fuera curado o muriera durante el mismo, podríamos no saber porque falló el tratamiento. Sin un gen o una célula anormal para seguir, el clínico y el paciente estarían entrando en una prueba peligrosa, tal como intentar volar un avión sin ninguna visibilidad y sin ningún equipo de navegación. Dado que la mayoría de los pacientes con FOP no se encuentran en una condición clínica de riesgo de vida, y que los pacientes en condiciones más graves estarían expuestos a un alto riesgo de morbilidad y mortalidad al trasplante, el trasplante de células madre actualmente es considerado extremadamente arriesgado.

¿Qué podría favorecer el índice terapéutico en la dirección del trasplante de células madre para la Fibrodisplasia Osificante Progresiva?

Fundamentalmente, el índice terapéutico para el trasplante de células madre de médula ósea en pacientes con FOP debe ser mejorado a través de la disminución de los riesgos del procedimiento de trasplante y/o por el aumento de las oportunidades de éxito. Algunas aproximaciones para disminuir el riesgo de los procedimientos del trasplante incluyen:

- Trasplante no-mieloablativo de células madre (trasplante en “mini-dosis”, en el cual la médula ósea del paciente no necesita ser destruída). que puede reducir la morbilidad de los mismos reduciendo la inflamación y alentando un quimietismo gradual y progresivo(células de más de una fuente original que coexisten)..<sup>52,63</sup>
- Organoides tímicos artificiales, que podrían ser utilizados para prevenir la inmunodeficiencia post- trasplante y la enfermedad injerto-versus-huesped. Estas sustancias, semejantes a las orgánicas creadas artificialmente reproducirían las células T, que son a su vez una parte importante del sistema inmunológico. Actualmente, después de un trasplante, el sistema inmunológico queda extremadamente débil y existe el riesgo de que la

nueva médula ósea (del donante) pueda atacar las células de la persona (huésped) que recibió el trasplante (enfermedad injerto-versus-huesped).<sup>70</sup>

- Nuevas sustancias farmacéuticas para prevenir la enfermedad injerto-versus-huesped (vea la descripción arriba), como los reactivos anti-granzyma y anti-Fas, y los anticuerpos células anti-dendríticas.<sup>10,21,56,83</sup>.

Mejorar la probabilidad de la eficacia terapéutica, por otro lado, requiere la identificación del disparador celular de la FOP, y por supuesto, el defecto genético en sí mismo. Esto permitirá investigaciones pre-clínicas, tal vez en un trasplante de células madre de modelo xenogéneo (más de una especie) en que las células madre derivadas de la médula de los pacientes con FOP son trasplantadas en Ratonos no Obesos con Combinación de Inmunodeficiencia y Diabetes Severa, por lo que el modelo de tratamiento para la FOP pueda ser investigado antes de que los trasplantes clínicos sean realizados en humanos. Por lo tanto, mucha investigación debe ser realizada antes que el trasplante de médula ósea sea recomendado para el tratamiento de la FOP.

### **Prevención de traumatismos**

La prevención de traumatismos en el tejido blando y daños en los músculos, tanto como la prevención de caídas, continúan siendo la medida clásica en el manejo de FOP. Las inyecciones intramusculares deben ser cuidadosamente evitadas.<sup>13,49</sup> La única excepción a esta regla pueden ser inyecciones contra la gripe en pacientes mayores que ya presentan fusión de articulaciones (anquilosis), pero que tienen un riesgo importante de complicaciones cardiopulmonares debido a la infección de gripe.<sup>96</sup> Las inmunizaciones de rutina en la infancia contra la difteria, tétanos y coqueluche (tos ferina) (triple vacuna) administradas a través de inyecciones intramusculares causan un riesgo sustancial de osificación heterotópica permanente en el lugar de la inyección, mientras que, las vacunas contra el sarampión, rubeola y paperas administradas por vía subcutánea y las tomas de sangre de rutina (venipuntura) no poseen riesgos significativos.<sup>49</sup>

El bloqueo permanente de la mandíbula puede ser precipitado por un mínimo trauma del tejido blando durante el cuidado dental de rutina. Se requieren cuidadosas precauciones en el tratamiento dental de cualquier persona que tiene FOP. La abertura exagerada de la mandíbula y las inyecciones intramusculares de anestesia local deben ser evitadas. El bloqueo mandibular causa trauma muscular y además de eso, las drogas utilizadas en la anestesia local son extremadamente tóxicas para el músculo esquelético.<sup>53,64</sup>

Las caídas sufridas por pacientes con FOP pueden llevar a heridas severas y producir el surgimiento de brotes. Los pacientes con FOP tienen un ciclo auto-perpetuante de caídas. Traumas menores en el tejido blando a menudo

desencadenan severas exaservaciones de la enfermedad, que resultan en una osificación heterotópica y anquilosis de las articulaciones. Las restricciones de la movilidad como resultado de la fusión de las articulaciones disminuyen mucho los mecanismos de equilibrio del cuerpo del paciente y causan inestabilidad, lo que lleva a más caídas (figura 2).<sup>28</sup>

Las caídas en la población FOP, pueden causar graves heridas en la cabeza, pérdida de conciencia, contusiones, y heridas en el cuello y la espalda en comparación con personas que no tienen FOP, debido a la limitación en el uso de los miembros superiores para absorber el impacto de una caída. Los pacientes con FOP tienen una mayor probabilidad de ser conducidos a un hospital luego de una caída y presentar cambios permanentes en su función motora como consecuencia de la misma. En un grupo de 135 pacientes con FOP, el 67% de las caídas relatadas resultaron en un brote de la enfermedad ("flare-up").<sup>28</sup> El uso de un casco en pacientes jóvenes puede ayudar a reducir la frecuencia de heridas severas en la cabeza que pueden resultar de caídas.

Las medidas para prevenir caídas deberían estar orientadas a una modificación de la actividad del paciente, a través del mejoramiento de la seguridad doméstica, uso de dispositivos que ayuden a deambular (tal como un bastón, si fuera posible), y el uso de cascos de protección para la cabeza. El redireccionamiento de las actividades a otras que sean físicamente menos interactivas también puede ser de utilidad. Evitar completamente situaciones de alto riesgo puede reducir el índice de caídas, pero también puede comprometer el nivel funcional del paciente y su independencia siendo inaceptable para muchos. Los ajustes en el ambiente donde vive la persona para reducir el número de caídas dentro de la casa, puede incluir la instalación de pasamanos de apoyo en las escaleras, alfombras antideslizantes y aseguradas, retirar los objetos de los lugares donde se camina, y eliminar los pisos desnivelados incluyendo los umbrales de ingreso.<sup>28</sup>

La prevención de caídas debido a la falta de equilibrio comienza con la poca estabilidad del paciente al caminar. El uso de un bastón o de otro dispositivo estabilizador puede mejorar mucho el equilibrio a muchos pacientes. Los individuos con una mayor movilidad pueden utilizar caminadores o bastones deslizables para su estabilidad.

Cuando una caída ocurre, se debería buscar asistencia médica inmediata, especialmente cuando se sospecha de una lesión en la cabeza. Cualquier lesión en la cabeza debería ser considerada seria hasta que se pruebe lo contrario. Algunas señales y síntomas comunes de lesiones severas en esa parte incluyen dolor de cabeza creciente, vértigos, mareos, somnolencia, reducción del nivel del estado de alerta, debilidad, confusión mental y pérdida del conocimiento. Frecuentemente, estos síntomas no aparecen hasta horas después del traumatismo. El paciente debe ser examinado con cuidado por un profesional de la salud si hay alguna sospecha de una lesión en la cabeza.<sup>28</sup>

## Gripe y FOP

Los brotes (“Flare-ups”) de la fibrodisplasia osificante progresiva son comunmente desencadenados por traumatismos en el tejido blando. Después de observar graves brotes de FOP en dos medio hermanas infectadas por la influenza B confirmada por cultivo (confirmada por una prueba de laboratorio), formulamos la hipótesis de que las enfermedades virales parecidas a la influenza pueden también desencadenar brotes de FOP. Para confirmar esta hipótesis, diseñamos un cuestionario para valorar si los pacientes con FOP tuvieron síntomas de influenza durante la estación de mayor incidencia de gripe en los años 2000 a 2001, y si estos síntomas estaban relacionados de alguna forma con brotes de la enfermedad. El cuestionario fué enviado a pacientes con FOP de todo el mundo. De las 264 personas encuestadas, 123 (47%) respondieron. La encuesta reveló que el riesgo de un brote de FOP durante una enfermedad viral semejante a la gripe es por lo menos 3 veces mayor y posiblemente más.

Los datos de la encuesta apoyan firmemente la hipótesis que las enfermedades virales semejantes a la influenza están asociadas a brotes de FOP. Enfermedades virales semejantes a la influenza pueden ser una fuente de daño muscular desconocida previamente, que conduzca al desarrollo de osificaciones heterotópicas y pérdida permanente de movilidad en estos pacientes. Estos hallazgos tienen implicancias importantes en la comprensión y prevención de los disparadores ambientales de la actividad de la enfermedad en esta población de pacientes genéticamente susceptibles al desarrollo de osificaciones heterotópicas progresivas.<sup>80</sup>

Los pacientes con FOP presentan severas restricciones de la pared torácica ya en la temprana juventud y matienen durante toda su vida un alto riesgo de presentar complicaciones debido a infecciones respiratorias, lo que los colca en riesgo de vida. Los resultados de este estudio sugieren que, los pacientes con FOP presentan un riesgo sustancial adicional de desarrollar brotes de la FOP (“Flare-ups”) durante enfermedades virales semejantes a la influenza. Los brotes que afectan la pared del tórax podrían aumentar aún más el ya precario estado respiratorio del paciente FOP. Por lo tanto, las personas con FOP deben buscar rápida atención médica cuando padezcan de síndromes semejantes al de la gripe.

A pesar de ser necesarios estudios prospectivos para determinar la exacta identidad, alcance y magnitud de las enfermedades semejantes a la influenza viral que desencadenan brotes de FOP, es aconsejable sugerir a los pacientes que consideren la posibilidad de recibir inmunizaciones contra la gripe anualmente. Además de eso, las personas que viven en la misma casa de los pacientes, también deben recibir las inmunizaciones anuales. Si alguno de los habitantes de la casa contrajo gripe, el uso preventivo de medicamentos antivirales inhalados oralmente después del contacto con esta persona, podrá prevenir la enfermedad clínica en personas no vacunadas.

Se recomienda a los pacientes con FOP que eviten inmunizaciones intramusculares, ya que estas inyecciones

pueden causar brotes. Generalmente, la vacuna contra la gripe es dada por vía intramuscular, aunque también existen otras vías de administración de la misma.

El primer método alternativo es el uso de inyecciones subcutáneas. Esto significa que la inyección es dada debajo de la piel y no en el músculo. Un informe publicado en 1998 examinó diferentes vías de administración de la vacuna contra la gripe (en pacientes que no tenían FOP) y sugirió que esta vacuna puede ser suministrada por vía subcutánea (debajo de la piel) induciendo similares niveles de anticuerpos contra la gripe comparada con la vía intramuscular. Si la decisión de colocarse una vacuna contra la gripe fuera tomada, el paciente FOP debe hacerlo a través de una aguja muy fina y por vía subcutánea. Además de esto, debe aplicarse una bolsa de hielo en el lugar de la inyección de manera intermitente durante las siguientes 12 a 24 horas para intentar disminuir la inflamación causada por la inyección.

La vacuna contra la gripe nunca debe ser suministrada a personas alérgicas al huevo (dado que esta vacuna es desarrollada y cultivada en huevos). Además de esto, esta vacuna nunca debe ser dada a una persona que haya presentado previamente reacciones adversas a la misma. Y lo más importante es que la vacuna contra la gripe nunca debe ser suministrada a un paciente FOP durante el periodo de actividad de brotes.

Adicionalmente, está disponible actualmente aprobada para el uso una vacuna contra la gripe de administración intranasal para individuos, en el caso de que no existan contraindicaciones, de entre 5 a 49 años. Esta opción volvería innecesario el uso de inyecciones subcutáneas o intramusculares, y podría ser una opción interesante para pacientes con FOP. Sin embargo, la vacuna intranasal es mucho más costosa que la vacuna tradicional contra la gripe. Este método de inmunización además utiliza un virus de la gripe vivo y atenuado, y por ser relativamente nueva, hay también mucha menos experiencia con la vacuna intranasal en la comunidad FOP. Un niño pequeño que recibió la vacuna intranasal este año y desarrolló un brote grave de FOP dos días después de la administración de la vacuna. Este suceso pudo haber sido una coincidencia o una consecuencia de la vacuna. Es imposible afirmar lo que ocurrió. Mientras tanto, otros niños con FOP recibieron la vacuna intranasal sin desarrollar ningún efecto colateral. En el futuro se deben realizar estudios, para determinar si la vacuna contra la gripe intranasal y los tratamientos aprobados con antivirales como el oseltamivir o el zanamivir, que probaron ser eficaces para reducir la severidad y duración de los síntomas de la gripe, pueden ser también efectivos para prevenir los brotes de FOP.

Cualquiera sea la decisión tomada por un paciente en particular, la misma debe ser asumida teniendo en consideración la historia médica del paciente y consultando a su médico local. Muchos pacientes tienen opiniones fuertes respecto de las inmunizaciones en general y no hay respuestas simples para estos casos. Es importante

recordar no obstante, que la gripe puede ser una severa amenaza de vida para personas saludables y más aún para los pacientes con FOP.

De este modo, así como existen riesgos inherentes a la inmunización, también existe un sustancial riesgo de amenaza de vida por la infección de la influenza. Muchos pacientes atribuyen incorrectamente los síntomas de un resfrío común a la gripe (confundiéndolo las dos infecciones). Piensan frecuentemente que tienen gripe y que no es nada más que un inconveniente. Es importante recordar que la gripe es una enfermedad completamente diferente a un resfrío intenso, y que puede ser una infección con severa amenaza de vida para cualquier persona, especialmente para los niños pequeños, para las personas mayores y para las que tienen deficiencias físicas. Los riesgos y beneficios de la inmunización deben ser siempre considerados cuidadosamente.

El viejo refrán sobre la importancia de la prevención continúa siendo útil y verdadero. El sentido común sobre métodos antiguos de disminuir el riesgo de las infecciones por el virus de la gripe necesita ser considerado. Estos métodos incluyen evitar multitudes, tener un buen descanso e hidratación, lavarse las manos frecuentemente, así como evitar tocarse el rostro con las manos, frotarse los ojos, etc.

### **Corticosteroides**

El fundamento lógico para el uso de los corticosteroides de modo temprano durante un brote de FOP está basado primordialmente en su potente efecto de supresión sobre los linfocitos, células que se ven en las lesiones tempranas de la FOP.<sup>26, 40, 41, 43</sup> Numerosos relatos anecdóticos dentro de la comunidad FOP sugieren que un curso rápido de 4 días de altas dosis de corticosteroides, iniciadas en las primeras 24 horas de un brote puede ayudar a reducir la intensa infiltración linfocitaria y la inflamación (edema) del tejido, visto en los estadios iniciales de la enfermedad. El uso de los corticosteroides debería estar restringido a los tratamientos sintomáticos tempranos del brote que afectan articulaciones importantes. Los corticosteroides no deberían ser usados en el tratamiento sintomático de los brotes que involucran la parte posterior del cuello o el tronco debido a la larga duración, naturaleza recurrente de los mismos, y la dificultad en la evaluación del comienzo mismo del brote.

Los corticosteroides parecen ser más efectivos cuando son usados dentro de las primeras 24 horas de un nuevo brote que afecte el movimiento de una articulación importante. La dosis de corticosteroides a ser utilizada depende del peso corporal y una dosis típica de prednisona es de 2 mg/kg/día, administrada en una única toma diaria por no más de 4 días. Cuando la prednisona es discontinuada, puede utilizarse un antiinflamatorio no esteroide o un inhibidor Cox-2 conjuntamente con un inhibidor de leucotrieno durante todo el curso del brote. Los



corticosteroides no deben ser utilizados crónicamente por largos períodos en el tratamiento de la FOP, debido a la dependencia crónica del organismo a este medicamento y a otros efectos colaterales asociados a los esteroides que pueden surgir. Datos preliminares del laboratorio sugieren además que el uso crónico de corticosteroides puede incrementar el efecto de las BMP4 en los linfocitos, en otras palabras pueden posiblemente estimular aún más el crecimiento óseo.

Los corticosteroides son un componente importante en el manejo de brotes submandibulares de FOP (bajo la mandíbula).<sup>37</sup>. La hinchazón submandibular en pacientes con FOP puede constituir una emergencia médica y requiere intensas medidas de precaución para evitar el deterioro clínico catastrófico. Estas medidas incluyen la identificación temprana del brote submandibular, evitar la manipulación de la lesión, monitoreo de las vías respiratorias, precauciones contra la aspiración (prevención de ahogo), apoyo nutricional debido a la dificultad en la deglución, y el uso de corticosteroides. La naturaleza potencialmente peligrosa de brotes en la región submandibular puede determinar un uso más prolongado de corticosteroides con una reducción escalonada de la dosis, usados durante el brote o hasta que la hinchazón aguda se reduzca..<sup>37</sup>.

### **Inhibidores de mastocitos**

Entre los rasgos más misteriosos de la FOP están el edema muscular intenso, la fibroproliferación (inflamación) y la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos) característica de los brotes FOP pre-óseos, y la rápida expansión de la inflamación en el tejido adyacente. Como la mayoría de los pacientes y sus familias saben bien, un brote puede surgir en horas y alcanzar un tamaño alarmante literalmente durante la noche. La aparición repentina y la rápida expansión de un brote de FOP, sugiere la participación de un ejército de mediadores inflamatorios junto con una respuesta anormal del tejido conectivo de la herida e indica un rol potencial de mastocitos inflamatorios en la extensión del proceso de la enfermedad.

Los mastocitos son células que se encuentran normalmente en el tejido conectivo del cuerpo y surgen de la médula ósea. Estos circulan a través de la sangre como teniendo una misión, pero indiferenciados (células con un propósito específico que son activadas cuando es necesario) y migran al interior de numerosos tejidos incluyendo el músculo esquelético, donde maduran y residen como espectadores hasta que son provocados por un estímulo traumático o inflamatorio. Los mastocitos se encuentran cercanos a los vasos sanguíneos y los nervios. En el músculo esquelético normal, los mastocitos se encuentran distribuidos en forma espaciada en el tejido conectivo entre las fibras musculares. Los mastocitos contienen gránulos donde se almacenan sustancias químicas muy potentes que inducen el edema, la fibroproliferación y la angiogénesis cuando los gránulos son liberados en el tejido adyacente.

Por muchos años, el rol de los mastocitos fue desconocido, pero actualmente se cree que juegan un rol importante en la reparación de los tejidos y en la cicatrización de heridas.

Cuando el reclutamiento y la activación de los mastocitos se descontrola, el proceso puede llevar a reacciones inflamatorias severas. Esto fue reconocido hace mucho tiempo como activación de mastocitos en la piel y los pulmones, produciendo varios de los síntomas de urticaria y asma respectivamente. Sin embargo, se conoce muy poco de la función de los mastocitos en tejidos del cuerpo más profundos tal como en el músculo esquelético. Los mastocitos no son fácilmente visibles en el microscopio salvo que se usen unas coloraciones especiales para detectarlos. Los mastocitos son estimulados por una gran variedad de diferentes estímulos internos y externos tales como respuestas inmunológicas internas y traumatismos externos en los tejidos.

Los mastocitos contienen elementos que el cuerpo necesita para ayudar a curarse a sí mismo: histamina, heparina, proteínas angiogénicas y enzimas degradantes de matrices, que permiten que el tejido herido se pueda autoreparar. Proteínas angiogénicas potentes (que producen vasos sanguíneos) liberadas por los mastocitos incluyen el factor de crecimiento básico de fibroblastos, el factor de crecimiento de vascular endotelial, y el factor beta de transformación del crecimiento. Los mastocitos también liberan varias moléculas que causan la inflamación incluyendo el factor alfa de necrosis tumoral, prostaglandinas y leukotrienos. Luego de la liberación desde los mastocitos, estas sustancias influyen sobre una gran cantidad de procesos biológicos, incluyendo inflamación, la función inmunológica, angiogénesis, formación del tejido fibroso, la remodelación de tejido extracelular y reparación de tejido. Los mastocitos son también secuestrados por tumores invasivos. Los mastocitos son acumulados en el borde principal de los tumores invasivos donde son utilizados para la angiogénesis y para la invasión tumoral local pero no se encuentran en el centro de los tumores invasores.

La intensa inflamación e hinchazón muscular, inflamación y crecimiento de vasos sanguíneos (edema, fibroproliferación, y angiogénesis) características de los brotes recientes (pre-óseos) de FOP y la rápida expansión de los brotes a lo largo de los planos musculares hacia el tejido adyacente, sugieren un rol potencial para los mastocitos en el proceso de la FOP. Ya que se conoce muy poco sobre los mastocitos que residen en el músculo esquelético, se llevó a cabo un análisis comprensivo de su distribución en el músculo esquelético normal, en músculo no involucrado en FOP, en brotes de FOP, en enfermedades inflamatorias y genéticas de los músculos, y en modelos animales en los que se indujo experimentalmente osificación heterotópica.<sup>27</sup>

Los hallazgos del estudio fueron sorprendentes e inesperados. Se encontró movilización y activación de mastocitos en todos los estadios de desarrollo de un brote de FOP. Estos datos documentan un importante rol de los mastocitos en la patología de los brotes de FOP.<sup>27</sup>

La siguiente hipótesis fue desarrollada basada en observaciones y datos experimentales en el estudio de los mastocitos: el daño en el tejido en pacientes con FOP lleva a una migración de glóbulos blancos (linfocitos) dentro de un músculo esquelético aparentemente normal.<sup>26</sup> Algunos de estos linfocitos sobreproducen BMP4 (poderosa proteína productora de hueso) y parecen llevar a una movilización de mastocitos (lo que contribuye a la respuesta de inflamación e hinchazón), un hallazgo que es apoyado fuertemente por la patología de FOP y por modelos experimentales de osificación heterotópica que utiliza BMP recombinante (recientemente recombinado).<sup>27</sup> Sustancias liberadas por los mastocitos, estimulan un ciclo de edema inflamatorio, inflamación y crecimiento de vasos sanguíneos que está presente en el borde de ataque de un brote avanzado de FOP. Fibroblastos reactivos (sustancias fibrosas) en el interior del tejido muscular producen proteínas que llevan a una producción adicional de mastocitos y una situación que se autoperpetua en el proceso de la enfermedad.<sup>25</sup> Eventualmente, el factor beta de transformación del crecimiento, una sustancia especial liberada por los mastocitos y por otras células lesionales, limitan el reclutamiento y migración de las células sanguíneas (linfocitos) y por lo tanto el tamaño y extensión de la lesión en expansión. Al mismo tiempo, en la parte central del brote, el BMP sobreexpresado transforma células musculares previamente sanas en hueso a través de la vía endocondrial (depositando cartílago primero).

La observación de la movilización de mastocitos en los brotes de FOP ofrece una nueva y previamente no reconocida oportunidad de evaluar terapias anti-mastocitos en la limitación de la expansión de los brotes de FOP. Datos de un único modelo de implante de BMP en un animal genéticamente reducido en mastocitos sugieren que el bloqueo total de las funciones de los mastocitos no es posible en la actualidad. De cualquier forma, la reducción de la actividad de los mastocitos puede tener un rol importante en la limitación del componente inflamatorio del proceso y por lo tanto la extensión local de la hinchazón.<sup>27,44</sup>

Mastocitos, linfocitos y sus mediadores inflamatorios asociados pueden ser también reducidos con el uso de estabilizadores de mastocitos, antihistamínicos de larga acción no sedantes, inhibidores de leukotrieno, medicaciones antiinflamatorias no esteroideas, y los nuevos inhibidores cox-2. Los estabilizadores de la membrana de los mastocitos pueden reducir la liberación de factores angiogénicos y quimotácticos (factores que alientan el crecimiento de vasos sanguíneos y contribuyen a una nueva migración de células al área- ambos pueden jugar un rol en el proceso de producción de hueso), mientras que los anti-histamínicos e inhibidores de leukotrieno pueden reducir los efectos corriente abajo de mediadores liberados. El óptimo uso de estas medicaciones y su potencial eficacia en FOP es actualmente desconocida.

## Inhibidores de ciclo-oxigenasa 2

Durante los últimos años, surgió una nueva e importante categoría de drogas, con implicaciones inesperadas e importantes para el tratamiento de la FOP. Estas sustancias son los inhibidores de ciclo-oxigenasa 2 (cox 2), medicamentos que específicamente se dirigen a las prostaglandinas pro inflamatorias.<sup>93</sup>

El cuerpo produce esencialmente dos tipos de prostaglandinas: las prostaglandinas “fisiológicas” y las prostaglandinas “inflamatorias”. Las prostaglandinas fisiológicas son normalmente producidas en muchos de los tejidos del cuerpo y protegen órganos tales como el estómago, de daños metabólicos. Las prostaglandinas inflamatorias son producidas en respuesta a traumatismos, y tienen un rol importante en la respuesta inflamatoria a estos traumatismos. Las tradicionales drogas antiinflamatorias no esteroideas como la aspirina, el ibuprofeno y la indometacina inhiben la formación de ambas prostaglandinas, las fisiológicas y las inflamatorias. Los nuevos inhibidores de ciclo-oxigenasa 2 (cox 2) inhiben primordialmente las prostaglandinas inflamatorias y dejan las fisiológicas relativamente intactas.<sup>47,93</sup>

Las prostaglandinas inflamatorias participan de forma potente junto con las BMP en la formación de hueso heterotópico.<sup>16,97</sup> Estudios de la literatura ortopédica muestran que la disminución de los niveles de prostaglandina en animales de experimentación, hace crecer dramáticamente el umbral para la osificación heterotópica volviendo más difícil, por lo tanto, la formación de hueso.<sup>97</sup> Los animales tratados previamente con inhibidores de prostaglandina no pudieron formar hueso heterotópico a continuación de inyecciones intramusculares de BMP conteniendo una matriz ósea desmineralizada. En contraste, animales tratados con inhibidores de prostaglandina coincidentemente con o después de la inyección de matriz ósea desmineralizada continuaron formando hueso heterotópico.<sup>16</sup> Estos datos sugieren, que para que los inhibidores de prostaglandina sean realmente efectivos en la prevención de osificación heterotópica, la medicación debe estar “en el sistema” (en otras palabras, circulando en la sangre en niveles terapéuticos) antes de que una señal para la formación de hueso ocurra. Además de sus potentes propiedades antiinflamatorias, un estudio reciente demostró inesperadamente, que los inhibidores de la cox-2 tienen propiedades anti angiogénicas potentes tanto como propiedades antiinflamatorias, una característica que los vuelve aún más deseables para su consideración en FOP.<sup>39</sup>

Un importante artículo publicado en 2002 por colegas de la Universidad de Rochester mostró de manera convincente que animales creados por ingeniería genética que no tienen las dos copias del gen que codifica la enzima de cox-2, así como los animales normales control, fallaron en la generación de nuevo hueso en el lugar de una fractura cuando fueron tratados con inhibidores de cox-2, demostrando así la importancia de la enzima cox-2 en la formación ósea inflamatoria.<sup>102</sup> En otras palabras, los medicamentos cox-2 bloquean el camino que lleva a la formación ósea. No obstante, la investigación también mostró que una cantidad muy grande de BMP creará un

desvío alrededor de este bloqueo y podrá permitir más formación ósea. Esto parece indicar que una cantidad muy grande de BMP puede dominar los efectos de la medicación.<sup>102</sup> Resultados similares fueron informados en otro estudio publicado en 2002 por un grupo de investigación liderado por un colega que trabajó en el laboratorio FOP y que actualmente trabaja en la Universidad de Medicina y Odontología de New Jersey.<sup>85</sup>

Los niveles de prostaglandina inflamatoria están dramáticamente elevados en la orina de pacientes que tienen FOP, especialmente durante los momentos de un brote de la enfermedad.<sup>50</sup> Las prostaglandinas inflamatorias estimulan directamente la formación de péptidos angiogénicos (sustancias que se combinan para formar proteínas) que pueden además promover el proceso de formación de hueso. Estas observaciones sugieren las siguientes hipótesis: bajando los niveles de base de la prostaglandina en pacientes con FOP puede elevar el umbral para la osificación heterotópica aún en presencia de niveles sustanciales de BMP4. Esta hipótesis es sujeta a juicio en pruebas clínicas y será el foco de un estudio controlado por placebo para evaluar la seguridad y eficacia de los inhibidores de la cox-2 en la prevención de los brotes de FOP.

En tanto que el beneficio potencial de los nuevos inhibidores de cox-2 en prevenir la osificación heterotópica no es mayor que otras medicaciones inflamatorias no esteroideas, los nuevos inhibidores cox 2 ofrecen la posibilidad de menor perfil de riesgo gastrointestinal que otros compuestos. Adicionalmente, la vida media de algunos de los nuevos inhibidores de cox-2 orienta a un régimen de dosificación de una vez por día, factor que facilita el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.<sup>47,93</sup>

Si bien los inhibidores de cox-2 son generalmente seguros, su acción debe ser monitoreada muy cuidadosamente, especialmente en las personas que toman la medicación durante largos períodos de tiempo, ya que aunque raramente, pueden ocurrir efectos colaterales muy graves y daños renales. Y como en cualquier otra afección, los riesgos y beneficios relativos de los tratamientos potenciales deben ser sopesados contra los riesgos potenciales de la enfermedad que esta siendo tratada.<sup>47,93</sup>

Los inhibidores de cox-2 están disponibles a través de prescripción médica. Actualmente, estas drogas están siendo probadas en niños con artritis reumatoidea y están siendo usadas esporádicamente por pediatras en condiciones inflamatorias severas, como FOP, donde existen pocas opciones alternativas de tratamientos. En este momento, estamos diseñando un estudio controlado por placebo de uno de los inhibidores de cox-2 en la prevención y tratamiento de brotes de pacientes con FOP. Esta será la mejor forma de determinar si esta nueva clase de medicación realmente puede ser beneficiosa en el tratamiento de la FOP.

El trabajo en los inhibidores cox 2 integra hallazgos importantes del laboratorio de FOP en relación con la producción de prostaglandinas, reclutamiento de mastocitos, y liberación del factor angiogénico, con los hallazgos patológicos de los graves brotes inflamatorios pre-oseos de la enfermedad.<sup>26,27,42,50</sup>

### **Aminobifosfonatos**

Los bifosfonatos son una potente clase de medicamentos que tienen profundos efectos en la remodelación ósea y ejercen su efecto primario en la disminución de la extensión de vida de los osteoclastos (células que juegan un rol activo en la resorción ósea o en la degradación del hueso). Los bifosfonatos son, de este modo, ampliamente utilizados en el tratamiento de numerosas enfermedades óseas en las que la degradación ósea (resorción) excede la formación ósea, enfermedades tales como la osteoporosis, osteogénesis imperfecta (una rara enfermedad que crea huesos frágiles), enfermedad de Paget, displasia fibrosa (una enfermedad diferente de la FOP a pesar de que su nombre sea semejante) y el cáncer óseo.<sup>2,20,23,30,58,63,66,71,72,78,79,91,99</sup>

El primer bifosfonato usado clínicamente, el Etidronato (Didronel®), cuando es administrado en altas dosis, también inhibe potencialmente la mineralización de cartílago recién formado y de proteínas óseas, y fue propuesto como un posible tratamiento para la FOP y para otras enfermedades en las cuales se forma hueso heterotópico, hace ya 30 años.<sup>Revisado en 86</sup>

El Etidronato (Didronel®) fue estudiado en la FOP por su efecto inhibitorio de la mineralización ósea y su potencial en disminuir la osificación, en altas dosis.<sup>7, Revisado en 86</sup> Desafortunadamente, en dosis muy altas también causa osteomalacia (huesos blandos) y debilita la osificación de todo el sistema esquelético y no sólo de los huesos heterotópicos del “segundo esqueleto”. Por lo tanto, su utilidad es bastante limitada.

En un estudio publicado, fueron evaluados los efectos del Etidronato intravenoso y de los corticosteroides orales.<sup>7</sup> Se observaron treinta y un brotes de FOP en siete pacientes, durante un período medio de 6 años. En 29 brotes, los autores observaron una disminución rápida de la inflamación local, hinchazón y dolor durante los primeros 7 días de tratamiento. Sin embargo, a pesar del tratamiento con Etidronato, fueron observadas 10 nuevas osificaciones, causando grave deterioro en la movilidad de las articulaciones en todos los pacientes afectados. En 21 brotes, no apareció ninguna nueva osificación ectópica. El patrón radiológico de las osificaciones pre-existentes no cambió durante el tratamiento. Los resultados sugieren la posibilidad de que la administración intravenosa de Etidronato y el uso de corticosteroides orales pueda ser útil, pero son necesarios mayores datos de control en relación a la resolución espontánea de los brotes tempranos. (En otras palabras, es posible que algunos de estos brotes desaparezcan espontáneamente en lugar de hacerlo en respuesta al uso de los medicamentos).<sup>7</sup> Mientras que altas

dosis de Etidronato tienen efectos comprobados en la inhibición de la mineralización, los nuevos bifosfonatos no poseen esta actividad. En este momento, nosotros no utilizamos el Etidronato regularmente para el tratamiento de la FOP.

Mientras que su actividad en la FOP es incierta <sup>7</sup>, el Etidronato ha tenido un uso limitado en el tratamiento de enfermedades donde hay osificación heterotópica más focalizada como aquellas que surgen después de traumas del tejido blando o daños al sistema nervioso central. A diferencia del Etidronato, los nuevos bifosfonatos (incluyendo los aminobifosfonatos) no presentan un efecto apreciable en la inhibición de la mineralización, pero son mucho más potentes que el Etidronato en la inhibición de la resorción ósea, (degradación) una propiedad que indica su actual utilidad en una gran cantidad de enfermedades óseas caracterizadas por la resorción ósea excesiva.

5,29,58,63,66,71,72,78

Entonces, ¿Por qué podrían los nuevos aminobifosfonatos, que actúan primordialmente inhibiendo la resorción ósea o deteniendo la pérdida ósea, ser aún considerados en el contexto de la FOP, una condición en la cual, una disminución de la resorción ósea (al menos en el esqueleto heterotópico) no es deseada? Antes que nada, nuestro deseo es poder detener la ocurrencia del crecimiento óseo. A primera vista, parece poco racional la utilización de compuestos como los nuevos aminobifosfonatos en el tratamiento de la FOP. Sin embargo la historia no es tan simple.

Todos los medicamentos tienen efectos colaterales, pero es un hecho colateral interesante de la práctica médica, que en ciertas ocasiones, los medicamentos hayan sido usados por error o coincidentemente con efectos beneficiosos imprevistos. Muy frecuentemente, un nuevo uso para una antigua medicación es descubierto por casualidad o accidentalmente, sólo después que la medicación haya sido indicada para un uso específico.

Esto ocurrió con el uso de los aminobifosfonatos en el tratamiento de la FOP. Varios relatos anecdóticos creíbles (a FSK & DLG) de médicos y pacientes FOP alrededor del mundo destacaron la respuesta de los brotes de FOP al Pamidronato, uno de los nuevos aminobifosfonatos. Uno de estos relatos, hecho a nosotros por Mordechai Weiss, M.D, Jefe del Instituto de Endocrinología del Assaf Harofeh Medical Center en Zerifin, Israel, y su paciente FOP, Dr. Orly Doron-Goldstein, un biólogo molecular del Weizmann Instituto de Ciencias en Rehovoth, Israel, documentaron un conjunto de observaciones particularmente conmovedoras y brillantes sobre el uso del Pamidronato en brotes de FOP. Pero, ¿Por qué el Pamidronato podría ser considerado en el tratamiento de los brotes de FOP? Irónicamente, en los tres casos que nos fueron relatados, el medicamento fue usado con la errónea creencia de que el Pamidronato era más potente que el Etidronato (Didronel®) en inhibir la mineralización. Esto no es así. Ninguno de los nuevos bifosfonatos, incluyendo el Pamidronato tiene efecto en la inhibición de la

mineralización. A pesar de esto, los tres pacientes y sus médicos relataron independientemente, la ocurrencia de una reducción importante de la hinchazón, enrojecimiento y dolor después de la administración de altas dosis de Pamidronato intravenoso durante un nuevo brote. En un paciente el Pamidronato fue administrado solo, mientras que en los otros dos pacientes, fue usado conjuntamente con corticosteroides orales (como la Prednisona) por varios días, durante las fases iniciales de un nuevo brote de FOP.<sup>44</sup>

Todos nosotros en la comunidad FOP sabemos que estas observaciones anecdóticas pueden ser pura coincidencia, es decir, que los brotes puedan haber desaparecido espontáneamente sin tratamiento, y que el Pamidronato no hubiese tenido nada que ver con la mejoría relatada, especialmente porque los glucocorticoides orales fueron utilizados concomitantemente (al mismo tiempo) en dos de los tres pacientes FOP. Adicionalmente, no podemos dejar de tener en cuenta un potente efecto placebo cuando estamos frente a una observación no controlada. Sin embargo, también sabemos que estas observaciones sobre la potencial mejoría de un brote de FOP no pueden ser ignoradas. Es completamente posible tropezar con algo importante y que valga la pena considerar, aunque este tropiezo ocurra por razones erradas!.

La noticia de esta respuesta de los brotes de FOP asociada al Pamidronato (con o sin los esteroides) se difundió rápidamente entre la comunidad FOP en los últimos meses (generalmente por comunicaciones hechas por internet entre los pacientes y sus familias), y más de una docena de pacientes (en consulta con nosotros y con sus médicos locales), hicieron uso del Pamidronato de forma empírica (con o sin esteroides) para el tratamiento de brotes agudos, especialmente de aquellos que involucran articulaciones importantes. En 10 de los 13 pacientes (77%), fue informada una mejoría de las señales y síntomas del brote de FOP. En tres de los 13 pacientes (23%), no fue informada ninguna mejora de las señales y síntomas del brote, ni por el paciente ni por el médico responsable. Es importante citar, que pareciera no haber habido ningún efecto protector de la droga, en relación a la ocurrencia de brotes subsecuentes, en cualquiera de los pacientes tratados sea con dosis única o con un breve curso de Pamidronato intravenoso. Por lo tanto, cualquiera que haya sido la mejoría, ésta fue transitoria y apenas alcanzó la lesión presente en aquel brote y en aquel momento.<sup>44</sup>

Mientras que estos relatos de pacientes no son científicamente válidos, constituyen un conjunto importante de observaciones que obligan a una mayor investigación científica rigurosa controlada tanto en estudios clínicos como de laboratorio. Los protocolos de tratamiento variaron un poco de paciente a paciente (dependiendo de la edad, peso corporal y parte del cuerpo involucrada), pero en general fueron similares. El protocolo más comúnmente utilizado esta resumido en la Tabla 1, y la guía general en la Tabla 2.



En todos los pacientes, el calcio sanguíneo fue monitoreado antes del tratamiento para asegurar que se encontraba en niveles normales, ya que la hipocalcemia (bajos niveles de calcio en la sangre) es una contraindicación para el uso intravenoso del Pamidronato o de cualquiera de los aminobifosfonatos.<sup>75</sup> Todos los pacientes tomaron dosis orales adecuadas de calcio y suplemento de vitamina D, durante y después del tratamiento. Algunos exámenes de sangre (calcio sanguíneo, fosfato, albúmina, fosfatasa alcalina, urea sanguínea, creatinina y hemograma) también deben ser obtenidos antes del inicio del tratamiento (niveles básicos). Si el Pamidronato es usado para tratar un paciente FOP, recomendamos que sean obtenidas fotografías y medidas clínicas del área afectada, antes del tratamiento y diariamente durante los siguientes 14 días. Deben obtenerse radiografías del área afectada, antes del tratamiento, y seis semanas después para documentar la formación de cualquier osificación heterotópica.

Los esquemas del tratamiento se basan en los utilizados para niños y adolescentes que tienen osteogénesis imperfecta (una rara enfermedad que produce huesos frágiles), ya que este grupo constituye el mayor grupo conocido de niños y adolescentes en el que ha sido usado el Pamidronato intravenoso.<sup>20,71,72</sup> Los pacientes de entre dos y tres años de edad recibieron el Pamidronato en dosis de 0.75 mg/kg/día por 3 días consecutivos por infusión intravenosa lenta durante 4 -5 horas por día. Los pacientes por encima de los tres años de edad recibieron Pamidronato en dosis de 1.0 mg/kg/día por tres días a través de infusión intravenosa lenta por 4 -5 horas al día, con una dosis máxima de 60 mgs/día.<sup>71</sup> En el primer día del primer ciclo del tratamiento, todos los pacientes deben recibir la mitad de la dosis. El ciclo de tres días de tratamiento podrá ser repetido solamente durante los brotes y no más de 4 veces al año. El Pamidronato debe ser administrado lo antes posible luego de haberse iniciado el brote, preferentemente en las primeras 48 horas de evolución. El Pamidronato debe ser diluido en solución salina de acuerdo con la siguiente tabla (Guía cortesía de F.H Glorieux: Shriners' Hospital for Children, Montreal):

<b>mg. de Pamidronato</b>	<b>ml. de solución salina (SF)</b>	<b>ml/hora</b>
0-5	50	15
5.1-10	100	30
10.1-15	150	45
15.1-25	250	75
25.1-50	500	150
50.1-60	600	180

La máxima concentración de Pamidronato debe ser de 0.1 mg/ml. El tubo de infusión intravenosa debe ser descargado al final de la infusión para garantizar que toda la dosis fue administrada al paciente.

Corticosteroides orales (Prednisona) pueden ser adicionados al régimen del tratamiento, de acuerdo a la guía presentada (Tabla 1). En general, los corticosteroides orales son administrados simultáneamente de 4 a 5 días para el tratamiento de los brotes que involucran las articulaciones importantes periféricas, la mandíbula o la región submandibular (bajo la mandíbula). Los corticosteroides generalmente no son usados junto con el Pamidronato para brotes que involucran el cuello, espalda o tórax, pues el momento exacto del inicio de estos brotes es muy difícil de determinar y los informes de los resultados obtenidos con el uso de la Prednisona en este tipo de brote han sido más ambiguos que en los brotes que involucran las articulaciones periféricas mayores. Por lo tanto el uso combinado de la Prednisona y el Pamidronato para brotes en tronco y espalda no han sido sistemáticamente evaluados.

Para el tratamiento de brotes agudos involucrando las articulaciones periféricas principales, debe considerarse un curso de 4 días de Prednisona vía oral conjuntamente con un ciclo de 3 días de Pamidronato intravenoso. Si después de la interrupción de la Prednisona, hubiera recurrencia del edema (hinchazón), debe realizarse un segundo curso de 4 días de altas dosis de Prednisona con regresión lenta de la dosis de la misma en los siguientes 10 días.

Los efectos colaterales de las infusiones intravenosas de Pamidronato en los pacientes con FOP incluyeron síntomas semejantes a los de la gripe como fiebre, dolores musculares y escalofríos. Estos síntomas, la mayoría de las veces, pueden moderarse con el uso de Acetaminofeno antes del tratamiento. Un paciente desarrolló tetania (contracciones incontrolables de los músculos debido al bajo nivel de vitamina D en la sangre, antes de tratamiento para su mejoramiento), y un paciente desarrolló flebitis periférica (inflamación de la vena) en el lugar de la infusión intravenosa, y requirió tratamiento con antibióticos intravenoso. Un caso publicado recientemente documentó el desarrollo de osteopetrosis (condición en la cual los huesos se tornan anormalmente densos) en una niña tratada con dosis de 60 mgs de Pamidronato intravenoso cada 3 semanas durante dos años.<sup>54,98</sup> La niña no era una persona con FOP.

Más información y apoyo al uso del Pamidronato en la FOP fue provista recientemente por un estudio en niños y adolescentes con osteogénesis imperfecta (O.I).<sup>61</sup> El tratamiento con infusiones cíclicas de Pamidronato intravenoso (3-4 ciclos anualmente) condujo a mejoras clínicas sustanciales en niños y adolescentes con O.I, con aumento generalizado de la densidad ósea y gran disminución de fracturas en todo el esqueleto.<sup>20,71,72</sup> A pesar de sus muy conocidos efectos en la remodelación del esqueleto y fortalecimiento óseo, el efecto del Pamidronato en la nueva formación ósea (esqueletogénesis endocondral), del tipo que ocurriría en el lugar de una fractura, no fue bien caracterizado. En un extenso estudio, el Dr. Francis Glorieux y sus colegas del Shriners' Hospital for Children y McGill University en Montreal mostró que la consolidación incompleta de las fracturas en pacientes con O.I era

dos veces más frecuente cuando el tratamiento con Pamidronato era iniciado antes de la ocurrencia de la fractura.<sup>61</sup> Más aún, la demora en la recuperación de cirugía para reposición ósea (osteotomía) fue casi cuatro veces más frecuente cuando el Pamidronato fue iniciado antes de la cirugía. El estudio demostró que el tratamiento con Pamidronato intravenoso cíclico estaba asociado a un atraso significativo en la consolidación de fracturas y recuperación de osteotomías en niños y adolescentes con O.I.<sup>61</sup> A pesar de que el estudio fue realizado por razones completamente diferentes y en una población de pacientes diferente de la que tiene FOP, provee apoyo a la hipótesis que el Pamidronato puede aumentar la densidad ósea y disminuir la incidencia de fracturas en el esqueleto normotópico a través de su efecto en la remodelación ósea, al mismo tiempo en que inhibe el crecimiento óseo (esqueletogénesis endocodral) en los lugares ortotópicos. Mientras que el mecanismo de acción del Pamidronato en la consolidación de fracturas aún necesita ser determinado, la potente inhibición de una enzima importante en la nueva formación ósea (actividad de matriz metaloproteínasa) por parte de los bifosfonatos es probablemente un factor contribuyente.<sup>12,92</sup> Aún falta ver en FOP y en modelos animales apropiados con osificación heterotópica inducida por BMP, si las infusiones cíclicas de Pamidronato o de otro aminobifosfonato más potente, el ácido zoledrónico (Zoledronato,) pueden disminuir la formación de huesos extra.

Finalmente, a pesar de su postulado y observado efecto en el crecimiento óseo (esqueletogénesis endocondral), el uso de los aminobifosfonatos podría ser considerado en cualquier paciente FOP que esté siendo tratado crónicamente y/o intermitentemente con altas dosis de glucocorticoides en nuevos brotes. Generalmente, los aminobifosfonatos son muy seguros y eficaces en proteger el esqueleto normotópico (principal) de los profundos efectos osteopénicos (pérdida ósea) que pueden ser producidos por las intermitentes altas dosis de glucocorticoides en el tipo de régimen usado frecuentemente en los brotes agudos de FOP.<sup>5,58,63,78,88</sup>

Una cuestión importante que surge cuando tratamos rutinariamente los pacientes FOP es: ¿Cuál sería la base fisiológica para cualquier efecto potencialmente benéfico de los aminobifosfonatos en el tratamiento de los brotes de FOP? Como consecuencia de su potente inhibición en la degradación (resorción) ósea, los aminobifosfonatos inhiben efectivamente la liberación de los factores de crecimiento y de morfogenes (como las BMPs) que son almacenados en la matriz ósea extracelular del esqueleto (la proteína que es producida por las células óseas).<sup>5,9,58,78</sup> La acción de los bifosfonatos en la supresión de la resorción ósea es excesivamente larga, más larga que en cualquier otro tipo de medicamento, y del orden de meses a años.<sup>29</sup> Por consiguiente, si los aminobifosfonatos inhiben los brotes de FOP a través de la disminución de la liberación de BMPs, será razonable esperar un efecto más pronunciado en la prevención de brotes subsecuentes, lo cual no fue visto en los pacientes tratados. Claramente, si los aminobifosfonatos son realmente beneficiosos en el tratamiento de los brotes de FOP, debe existir un mecanismo de acción que sea bastante abreviado y sustancialmente diferente de los mecanismos de

inhibición de los osteoclastos (prevención de la pérdida ósea) del cual el medicamento deriva sus efectos benéficos en el esqueleto principal (normotópico).

Todos los bifosfonatos tienen una atracción por los lugares de mineralización normal y patológica.<sup>17,66</sup> Este último efecto, explica de forma plausible la aparición ávida de los bifosfonatos en lugares en donde hay daño grave en el músculo esquelético y donde el calcio es liberado de áreas en donde hay células musculares muertas (en el interior de las mitocondrias y retículo endoplasmático). Esta propiedad clave de los bifosfonatos, de dirigirse a áreas de mineralización normal y patológica sugiere un mecanismo plausible de concentración de los bifosfonatos en sitios de brotes de FOP iniciales donde las células musculares están muriendo. Si los bifosfonatos están realmente concentrados en lugares de brotes iniciales de FOP como fue sugerido por centellogramas óseos, estarían biológicamente disponibles para una gran variedad de células blanco (linfocitos, mastocitos, células fibroproliferativas, células angiogénicas) que componen los estadios iniciales de desarrollo de un brote de FOP.<sup>13,25,26,27,32,41,43,45,46</sup> Una vez en el interior de una célula blanco (aún no determinada como célula de lesiones de FOP), los potentes aminobifosfonatos como el Pamidronato interrumpirán la senda del mevalonato, específicamente a través de la inhibición de la actividad de la enzima farnesil difosfato sintetizada en el interior de la célula.<sup>17</sup> Como resultado de esta inhibición enzimática, la célula blanco es incapaz de trabajar pequeñas gtpasas (enzimas) tal como Ras, Raf y Rac, las cuales son esenciales para la actividad celular.<sup>17</sup> Consecuentemente las células blanco se vuelven funcionalmente inactivas y entran en muerte apoptótica.<sup>17</sup>

Mientras que el mecanismo de acción potencial de los aminobifosfonatos en los brotes tempranos de FOP o en lesiones semejantes a FOP inducidas por BMPs continúa siendo una especulación, dos artículos publicados en 2002 proveen algunas tentadoras pistas adicionales. Estos dos artículos, publicados en la literatura sobre el cáncer, documentan los potentes efectos antiangiogénicos (disminución de la formación de nuevos vasos sanguíneos) del Pamidronato y del ácido zoledrónico (Zoledronato, Zometa®) *in vitro* (en pruebas de laboratorio) y *in vivo* (en organismos vivos).<sup>78,99</sup> Además de esto, el Pamidronato administrado por vía intravenosa mostró ser capaz de disminuir dramáticamente los niveles del factor de crecimiento endotelial (VEGF) y del factor de crecimiento básico de los fibroblastos (bFGF) en pacientes con cáncer y metástasis ósea.<sup>79</sup> Tanto el VEGF como el FGF básico, son potentes factores de angiogénesis asociada a tumores.

La angiogénesis es una de las características histopatológicas más prominentes (vistas en el microscopio) de los brotes pre-óseos de FOP, y así un blanco potencial y tentador para la terapéutica (como fue discutido previamente). Además de esto, el bFGF es un estimulador muy potente *in vivo* (en vida) de la angiogénesis y ha sido involucrado en el crecimiento de tumores sólidos tanto como en las lesiones de FOP. Los niveles urinarios de bFGF están marcadamente elevados en los pacientes FOP especialmente durante los brotes agudos. Más aún, bFGF está

altamente expresado en las células de biopsias de lesiones de FOP.<sup>42</sup> Estos datos sugieren fuertemente que el bFGF puede ser un marcador bioquímico de la actividad de la enfermedad y proveer una base bioquímica para la consideración de una terapia anti-angiogénica y anti-bFGF en los estadios iniciales de la enfermedad. La meta de la terapéutica anti angiogénica en la FOP (cualquiera sea el medicamento utilizado) es inhibir la formación de nuevos vasos sanguíneos para inhibir o disminuir la producción subsecuente de nueva formación ósea una vez que un nuevo brote se haya iniciado.

El efecto del Pamidronato y otros aminobifosfonatos en inhibir la angiogénesis en ratones fue totalmente inesperado, pero no sorprendente a la luz de los extraordinarios efectos de estos medicamentos como terapéutica coadyuvante (uso de drogas en combinación con otros tratamientos) en el tratamiento de varios tipos de cáncer.<sup>2,23,30,91</sup> El potencial efecto antiangiogénico del Pamidronato en FOP es también compatible con la corta vida media del medicamento en la circulación antes de estar depositado de manera estable a largo plazo en el esqueleto y podría explicar por qué el medicamento puede tener efecto en brotes en actividad pero no en la prevención de nuevos brotes.

También se mostró que el Pamidronato intravenoso puede ajustar varias subpoblaciones de linfocitos en la circulación y puede ser responsable de los efectos colaterales de síntomas semejantes a los de la gripe en las dosis relacionadas.<sup>68</sup> No podemos descartar la posibilidad de que el Pamidronato pueda afectar la migración inicial de los linfocitos (infiltración linfocitaria) hacia el interior del músculo esquelético vista tanto en las lesiones semejantes a la FOP inducidas por BMP4, como en las propias lesiones de FOP.

Otros posibles mecanismos por los cuales el Pamidronato puede afectar las lesiones de FOP, incluyen la inhibición directa de la proliferación de la población de células que se dividen rápidamente. Un efecto como este fue notado recientemente en un estudio de investigación de los efectos de los aminobifosfonatos en células cancerígenas *in vitro*.<sup>90</sup> Es posible que el Pamidronato afecte uno o más tipos de células en una lesión reciente de FOP.

Finalmente, es necesario considerar la dura posibilidad de no haber efectos positivos del Pamidronato en las lesiones de FOP y que los relatos hechos hasta el momento sean resultado de observaciones influenciadas y/o coincidencia. Sólo investigaciones rigurosamente controladas *in vitro* y en vivo en el laboratorio, así como estudios controlados por placebo podrán ser capaces de descifrar definitivamente estas posibilidades y proveernos una base sólida y racional para determinar si uno o más aminobifosfonatos tienen o no un efecto benéfico en el tratamiento de la FOP o no.

Estudios de laboratorio para acceder tanto a los potenciales beneficios terapéuticos, como al potencial mecanismo de acción de los aminobifosfonatos en un modelo de osificación heterotópica inducida por BMP, así como en un modelo de implante de células linfoblastoides (discutido anteriormente en este documento) serán realizados. Simultáneamente, un estudio controlado está siendo diseñado para valorar el potencial beneficio de los aminobifosfonatos intravenosos en el tratamiento de brotes agudos de FOP. Este estudio será sometido a la rigurosa aprobación por parte de varios Comités de Revisión de Investigaciones en la Universidad de Pensilvania, del Children's Hospital de Philadelphia, por la compañía farmacéutica que esté co-patrocinando el estudio y por la FDA, así como por numerosos comités de revisión local asociados a prácticas privadas donde un niño o un adulto serán vistos y tratados. Nos gustaría diseñar el estudio de una forma que éste pudiera ser efectuado en varios lugares y así no será necesario el desplazamiento del paciente hasta Philadelphia. A pesar de que la logística de esta alternativa es difícil, trabajaremos en ella.

Los resultados de este tipo de estudio cuidadosamente controlado clínicamente nos darían casi inmediatamente una mejor noción de la potencial eficacia de los aminobifosfonatos en el tratamiento de los brotes de FOP. Sin embargo, como mencionamos más arriba, es extremadamente importante tener observaciones rigurosamente controladas para que sea posible comprender el uso potencial de este medicamento (y de otros aminobifosfonatos) para el tratamiento a largo plazo.

Será el Pamidronato y la nueva generación de aminobifosfonatos una mina de oro para la terapia de FOP o será simplemente un “oro de tonto”? Sólo el tiempo y métodos experimentales rigurosos nos darán respuestas claras para esta pregunta. Mientras la terapia genética con Noggin y otras estrategias relacionadas a éste, como el desarrollo de antagonistas de los receptores de BMP y antagonistas de las sendas de BMP (vea más abajo) pueden eventualmente probar ser tratamientos más definitivos tanto como en la prevención para la FOP, esperamos que el uso de medicamentos más disponibles en la actualidad como los glucocorticoides, inhibidores de leukotrienos, inhibidores de los mastocitos, inhibidores de cox-2 y tal vez los aminobifosfonatos nos ayuden a ganar tiempo para los pacientes FOP. Como dice Jeri Licht, la madre de Daniel Licht de una manera elocuente y pasional en el documental de la **BBC The Skeleton Key (La llave del esqueleto)**. “Ellos necesitan disminuir la velocidad de progresión de esta enfermedad y disminuir o detener la formación ósea cuando se inicia el brote. Entonces ellos tendrán tiempo y nosotros tendremos el lujo de la búsqueda de una cura completa para la enfermedad”.

## Antagonistas de BMP

*“Con tantos descubrimientos sobre el modo en que actúan las BMP, podría ser posible desarrollar drogas que bloquearan alguna parte de la senda de las BMP4 y por lo tanto prevenir la progresión de lo que es una enfermedad terrible, una pesadilla,”*<sup>77</sup>

Brigid Hogan

La formación del esqueleto requiere señales inductivas (para la producción de hueso) que son balanceadas por sus antagonistas (señales que le indican al cuerpo que no produzca hueso) en un sistema feedback negativo altamente regulado. La expresión incorrecta de BMPs o de sus antagonistas contribuye a la actividad anormal que vemos en la FOP. No importa cómo la senda señalizadora de las BMP (el diagrama de conexiones para la formación molecular de hueso) está dañando en la FOP, la activación de BMP a su receptor (proteína) en la superficie de la célula continúa siendo un paso importante para controlar la formación ósea normal y anormal. Por lo tanto, hipotetizamos que aplicaciones técnicas de inhibidores más efectivos de este proceso pueden llevar al desarrollo de tratamientos para la FOP.

Una terapia potencial que está siendo investigada en el laboratorio es una versión manufacturada de la proteína Noggin, que parece ser una proteína clave para el bloqueo de la formación ósea. La forma natural de Noggin es “pegajosa” lo que significa que permanece en el área en el cual es producida, en vez de circular por el cuerpo. Para permitir que Noggin circule por la sangre, tenemos que desarrollar/crear una forma especial de Noggin que no quede “pegada” en un solo lugar. Esta forma especial de la proteína Noggin modificada es llamada “muteim” (proteína modificada por ingeniería genética). También fue desarrollado un modelo de ratón que produce hueso extra al recibir la proteína productora de hueso BMP4, y el crecimiento de huesos extra mostró ser correspondiente a los estadios de osificación heterotópica observados en la FOP.

Nuestras experimentaciones mostraron que el Noggin natural (no desarrollado por ingeniería) inhibió el crecimiento de huesos extra a nivel local (en el lugar donde fue aplicado), pero no fue útil para una administración sistémica, dado que queríamos que circulara en la sangre para mayor utilidad. En contraste, el Noggin manufacturado mutein circuló por la sangre como era deseado alcanzando niveles sistémicos que persistieron por más de dos semanas y fueron suficientes para bloquear la osificación heterotópica inducida por la BMP4.<sup>18</sup>

Más aún, los datos presentados suministraron pruebas de que una sustancia natural del cuerpo puede ser fabricada para su distribución sistémica para obtener los resultados farmacológicos deseados.<sup>18</sup>

La terapia genética con Noggin continúa siendo el tratamiento más promisorio a largo plazo para la FOP basado en nuestro conocimiento actual de la enfermedad.<sup>18,44</sup> La importancia del Noggin en la historia de la FOP se hizo evidente después del descubrimiento de la sobreexpresión de BMP4 en FOP, y a partir de ahí, el Noggin fue colocado al frente del desarrollo de un tratamiento para FOP. El Noggin está involucrado en el control de la cantidad de esqueleto y hueso que es formado a través de la regulación de las concentraciones de BMP4 disponibles en los tejidos del cuerpo. Por esta razón, el uso del Noggin es promisorio para controlar el crecimiento óseo desenfrenado de FOP..<sup>18,44</sup>

Antes de que la terapia genética con el uso de Noggin pueda convertirse en una realidad clínica, se deben desarrollar métodos para regular la expresión segura de este gen en el cuerpo. El trabajo se ha concentrado en el desarrollo de un nuevo sistema de distribución. Datos sobre experimentación animal en curso durante este pasado año continúan siendo alentadores. Métodos (vectores, o virus especiales que son los vehículos para la distribución del Noggin) están siendo creados para ayudar la activación de las llaves moleculares de “encender/apagar” de la producción de Noggin y serán estudiados en modelos animales.<sup>44</sup> Si la eficacia pre-clínica en animales (poder de producir el efecto deseado) y los datos de seguridad fueran satisfactorios (en un modelo de inducción de la formación ósea por BMP4), continuaremos el desarrollo de esta terapia para pruebas clínicas en humanos.

La terapia genética exitosa en FOP, tal como en cualquier enfermedad genética, requerirá del trabajo coordinado y colaborativo de genetistas, virólogos, inmunólogos, biólogos celulares y médicos clínicos. Los genetistas serán necesarios para identificar las contribuciones genéticas a la FOP. Los virólogos, que estudian virus, generarán métodos seguros y eficientes (llamados vectores virales) para introducir copias extras del gen Noggin en el cuerpo humano utilizando virus seguros. Los biólogos moleculares ayudarán a diseñar vectores capaces de expresar específicamente el gen Noggin en células y tejidos. Los inmunólogos crearán modos de prevenir consecuencias inmunológicas no deseadas de los vehículos virales de distribución y su carga de Noggin. Los biólogos celulares desarrollarán modos para facilitar la transferencia del gen a varios tejidos y liderarán la identificación de células madre musculares y sanguíneas, a través de las cuales el vector puede ser introducido. Los clínicos se encargarán de realizar pruebas clínicas en pacientes con FOP con los mejores vectores que los científicos puedan proveer. Para alcanzar una terapia genética exitosa, casi todas las ramas de la biología tendrán que contribuir en ese esfuerzo.



## Agentes anti-angiogénicos

Tanto el desarrollo y crecimiento del embrión humano como el crecimiento y regresión de tumores dependen del control de la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis). La angiogénesis es también un absoluto requerimiento para la formación y el desarrollo del esqueleto, para la consolidación, curación, exitosa de las fracturas y para la formación de hueso heterotópico. Los estados iniciales de la embriogénesis del esqueleto (desarrollo del esqueleto en el embrión) corresponden a los estadios tempranos observados en los brotes de FOP.<sup>42,46</sup> La angiogénesis, un rasgo histopatológico prominente en los brotes pre-óseos de FOP, se convierte por lo tanto en un blanco potencial para la terapia.<sup>25,26,42,46</sup>

El factor básico de crecimiento básico de los fibroblastos (bFGF) es un potente estimulador del crecimiento de vasos sanguíneos (angiogénesis) *en vivo* (en la vida real), y ha sido implicado en el crecimiento de tumores sólidos. El bFGF fue investigado en los pacientes con FOP para determinar si está implicado en el proceso de brotes pre-óseos. Los niveles urinarios de bFGF están marcadamente elevados en pacientes que tienen FOP, especialmente durante los brotes agudos del proceso de la enfermedad. En contraste, no fueron detectados incrementos de bFGF urinario en la etapa en que la enfermedad permanece inactiva. Estos datos sugieren que el bFGF urinario puede ser un marcador bioquímico para los brotes de la enfermedad en pacientes con FOP y proveer una base bioquímica para considerar la terapia anti-angiogénica en los estadios tempranos del proceso de la enfermedad.<sup>42</sup>

La esqualamina, un nuevo agente anti-angiogénico, de interés potencial para la FOP, fue descubierta en 1992 en el laboratorio de FOP por el Dr. Michael Zasloff. El Dr. Zasloff aisló la esqualamina de los tejidos del cuerpo del cazón y descubrió sus propiedades anti-angiogénicas por accidente. La esqualamina es una molécula natural similar a la del colesterol, que inhibe la proliferación de células endoteliales (células de los vasos sanguíneos) y muestra una actividad anti-angiogénica potente en animales de laboratorio y en humanos. La esqualamina modifica la respuesta de las células endoteliales a proteínas que organizan su forma y estructura.<sup>44</sup>

Actualmente la esqualamina es producida sintéticamente (en el laboratorio más que en la naturaleza) bajo condiciones de esterilidad y no tiene que ser obtenida de los tiburones. En estudios pre-clínicos, la esqualamina ha mostrado tener el poder de inhibir la angiogénesis y el crecimiento subsecuente de tumores sólidos. Mediante el bloqueo directo del proceso de formación de los vasos sanguíneos (angiogénesis), la esqualamina tiene el potencial de retardar la progresión de las lesiones de FOP en el músculo.

Fue establecida una prueba clínica fase I de esqualamina en la FOP, orientada a un grupo pequeño de pacientes FOP adultos que estuvieran presentando brotes severos de la enfermedad. El estudio inicial fue diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de la esqualamina intravenosa en la inhibición de la angiogénesis, y permitía la

inscripción de no más de 10 pacientes adultos con FOP. El estudio fue completamente aprobado en el año 2001 por la FDA, el Institutional Review Board de la University de Pennsylvania, el Clinical Research Center del Hospital de la University de Pennsylvania, el Radiation Safety Board y la Clinical Studies Monitoring Unit de la University de Pennsylvania School of Medicine. Sin embargo, debido a la falta de inscripciones el estudio fue pospuesto por dos años por parte del patrocinador farmacéutico. Factores que incluyen la complejidad del diseño del estudio, la dificultad de los pacientes para viajar a Filadelfia en el período prescrito de 7 días después del inicio de un brote, y la imposibilidad de inscribir niños en el estudio debido a la falta de aprobación de la FDA que no permitió que la droga fuera estudiada en niños con FOP.

La meta de la terapia anti-angiogénica en la FOP, es la de inhibir la formación de nuevos vasos sanguíneos para disminuir o inhibir la producción subsecuente de nueva formación ósea cuando una nueva lesión haya surgido. A pesar de la postergación del estudio clínico de la esqualamina debido a la falta de inscripciones, la angiogénesis puede ser potencialmente minimizada con agentes anti-angiogénicos como los aminobifosfonatos, talidomida, inhibidores de la cicloxigenasa-2 (cox-2) y capturadores del factor de crecimiento vascular (moléculas que actúan como el Pac-Man, de los videojuegos, al comer todas las moléculas que estimulan la formación de nuevas células sanguíneas). Actualmente, varios de estos agentes están en desarrollo pre-clínico o en la inicial fase I de estudios clínicos.<sup>35,44</sup> Guías para el uso de varios de estos agentes (aminobifosfonatos e inhibidores de cox-2) pueden encontrarse en el texto y resumidas en las Tablas 1 y 2.

### **Talidomida**

La talidomida (a-N-phthalimidoglutarimide) fue inicialmente utilizada en Europa como un sedante en los años 50'. Inicialmente no hubo incidentes de toxicidad aguda o fatalidades, aún en condiciones de sobredosis. Sin embargo en 1961, se informaron malformaciones congénitas (defectos en el cuerpo al nacer) a continuación de su uso por parte de mujeres embarazadas. Se describió una asociación entre los defectos en los miembros en bebés y el uso de la talidomida por parte de sus madres. Treinta años después, los investigadores demostraron que la talidomida inhibió la angiogénesis (crecimiento de vasos sanguíneos) de forma potente en un modelo de córnea de conejo (las córneas contienen muchos vasos sanguíneos) y postularon que los defectos en los miembros vistos después a la exposición a la Talidomida se debieron, en parte, a la inhibición del crecimiento de vasos sanguíneos durante el desarrollo de los miembros. Independientemente del peligro potencial de la talidomida en mujeres embarazadas, se la considera como una medicación relativamente segura en personas no embarazadas. Aunque el mecanismo de acción exacto aún se desconoce, la talidomida clamaramente posee importantes propiedades como agente

antiangiogénico, un factor regulador de la necrosis tumoral (contribuye a la muerte tumoral) y como inmunomodulador (controlador de las reacciones del sistema inmune). 89

Considerando que la angiogénesis es un rasgo prominente en los brotes tempranos de FOP, parece lógico utilizar un agente anti-angiogénico durante los brotes agudos para prevenir la progresión de la lesión hacia el crecimiento de huesos extra (osificación heterotópica). El objetivo de la prueba de la talidomida en las Fases I – II fue determinar su utilidad potencial (eficacia) y evaluar la toxicidad crónica y aguda de la misma en pacientes con brotes de FOP.

En agosto de 1998, de inició una prueba Fase I, no aleatoria, en pacientes con FOP en una inscripción abierta (Investigadora Principal: Dra. Deanna Mitchell). Los pacientes comenzaron con una dosificación creciente de talidomida (inicialmente utilizando 1 mg/kg/día al inicio de los síntomas de un brote agudo. Las dosis fueron aumentadas cada 15 días hasta un máximo de 10 mg/kg/día si el brote persistía y si la talidomida era tolerada sin sedación excesiva (adormecimiento) o neuropatía periférica (daños a los nervios de las extremidades del cuerpo). La talidomida fue utilizada por un periodo máximo de 60 días en cada brote. Los pacientes fueron monitoreados por eficacia y toxicidad a través de registros de la localización del brote, tamaño y duración, y de un examen físico mensual realizado por el investigador. Se monitorearon trimestralmente los resultados de laboratorio incluyendo un recuento de sangre completo y exámenes séricos químicos. Las pacientes del sexo femenino que habían alcanzado la menarca (edad fértil) fueron bien informadas sobre los graves defectos de nacimiento que podrían ser causados por la talidomida, y adoptaron una abstinencia sexual total o dos métodos anticonceptivos estándar. Los investigadores completaron un cuestionario de síntomas neuropáticos durante el examen médico mensual para monitorear efectos colaterales de neuropatía periférica.

Quince pacientes fueron enrolados en el estudio de la talidomida. La totalidad de los 15 pacientes toleraron los aumentos de la dosificación de la talidomida sin desarrollar efectos tóxicos significativos. Una sedación suave fue el efecto colateral más comunmente observado y no limitó las actividades usuales de ningún paciente. No hubo evidencia de neuropatía periférica significativa en ninguno de los 15 pacientes. Un paciente informó adormecimiento transitorio y cosquilleo en los dedos de las manos y pies, que no persistió a pesar de haber continuado el tratamiento con la talidomida.

Los brotes de FOP continuaron ocurriendo en los pacientes que estaban tomando talidomida. La intensidad y duración de los brotes, tal como fue percibido subjetivamente por los pacientes y/o sus padres, mejoraron en 14 de los 15 pacientes. Siete pacientes realizaron un segundo centellograma óseo durante el año, revisado y analizado por un radiólogo involucrado en el estudio. Seis de los siete pacientes no presentaron nuevas localizaciones de

formación heterotópica de hueso cuando fueron comparados con el centellograma original. Un segundo paciente, tratado con talidomida y un pulso de prednisona, sufrió un brote clínicamente significativo involucrando su cadera. El centellograma realizado a un año del estudio no mostró actividad anormal en su cadera y no tuvo pérdida de movimiento en la misma. Un tercer paciente que tuvo un brote en la cadera fue tratado con talidomida y prednisona, y presentó actividad en su centellograma y pérdida de movilidad de la cadera.

Actualmente, se está evaluando una prueba de talidomida en Fases I/II en pacientes con fibrodisplasia osificante progresiva (FOP). Los datos son preliminares y sujetos a consideraciones adicionales y clarificación. Se está considerando una prueba Fase III doble-ciego controlada con placebo, utilizando la talidomida para el tratamiento de brotes de FOP.

### **Retinoides**

Los retinoides son una familia plausible de ser agentes terapéuticos para el tratamiento de la fibrodisplasia osificante progresiva, debido a su capacidad de inhibir la diferenciación del tejido conectivo en cartílagos y huesos. Se realizó un estudio prospectivo en Fases I/II para evaluar la seguridad y eficacia de la isotretinoína (13-cis-ácido retinoico) en la prevención de osificación heterotópica en 21 pacientes.<sup>101</sup> Se evaluaron once regiones del cuerpo de cada paciente a través de un examen clínico, radiografías (rayos X) y centellogramas. Se consideró que una región anatómica estaba involucrada si había evidencia clínica, radiográfica o a través del centellograma, de osificación ortópica o heterotópica en cualquier lugar de la región. Hubo 143 regiones anatómicas involucradas y 88 regiones anatómicas no involucradas al comienzo del estudio. Sólo una de las 88 regiones anatómicas que no estaban involucradas al comienzo del estudio fue afectada durante la terapia con isotretinoína. A pesar de esto, 16 de los 21 pacientes (76%) presentaron brotes importantes en 38 de las 143 (27%) regiones anatómicas involucradas previamente mientras la terapia de isotretinoína estaba siendo administrada. La isotretinoína en dosis estables de 1 a 2 mg/kg /día, redujo la incidencia de osificación heterotópica en regiones anatómicas no involucradas cuando se compararon con un grupo externo de control, siempre que la medicación fue iniciada antes de la aparición de hueso extra en esa región anatómica. Los datos no permitieron determinar si la isotretinoína fue efectiva o perjudicial en la prevención de brotes en las regiones que tenían aún un mínimo de osificación ortópica o heterotópica al momento de haber comenzado la terapia. Efectos colaterales comunes de la medicación fueron dolores de cabeza, piel y boca secas, dolores gastrointestinales (digestivos) y anemia. Precauciones importantes deberían ser tomadas en el caso en que se utilice esta medicación en pacientes con FOP.<sup>101</sup>

Se intentó realizar una prueba clínica Fase III controlada, aleatoria y doble ciego pero no fue posible por la falta de interés de los pacientes en este enfoque. <sup>101</sup>

### **Agentes quimioterapéuticos y radioterapia.**

El diagnóstico definitivo de la FOP a menudo se retarda a causa de la rareza de la enfermedad y al error en no asociar las inflamaciones que se asemejan a tumores del tejido blando con la malformación congénita de los dedos grandes de los pies. <sup>25, 46</sup> Como resultado, muchos niños con FOP son diagnosticados equivocadamente al principio, como portadores de enfermedades tales como fibromatosis agresiva, fibrosarcoma, condrosarcoma del tejido blando, osteosarcoma del tejido blando o linfomas. <sup>25</sup> No es sorprendente, por lo tanto, que muchos niños con FOP hayan sido tratados con distintos regímenes extensivos de quimioterapia y radioterapia antes de que se realice el diagnóstico definitivo de FOP. Sería importante ver retrospectivamente si la terapia de radiación o cualquiera de los agentes quimioterapéuticos fueron útiles en alterar la historia natural de la enfermedad. Sin embargo, no hubo una evidencia anecdótica convincente en cuanto a la utilidad de la radioterapia o de cualquiera de los agentes quimioterapéuticos estándar como el tamoxifeno, colchicina, vincristina, vinblastina, citoxan, ciclosporina, metotrexato, adriamicina o cualquier otro para pacientes con FOP. De hecho muchas de estas medicaciones causaron efectos colaterales riesgosos de largo plazo. El uso de estos enfoques está por lo tanto, contraindicado en el tratamiento de la FOP.

### **Agentes diversos**

La progresión de la lesión fibroproliferativa de la FOP hacia cartílago, cartílago calcificado y hueso puede ser potencialmente retardada con el uso de antibióticos fluoroquinolónicos. <sup>27</sup> Los fluoroquinolones, sin embargo, son extremadamente tóxicos para el cartílago de crecimiento y el cartílago articular en altas dosis y actualmente no hay modelos animales adecuados en los cuales sea posible probar su seguridad relativa y eficacia potencial en la FOP. Se ha informado que el uso crónico de bloqueadores de calcio, inhibidores de mineralización, y worforina han obtenido resultados insatisfactorios o equívocos. Actualmente el uso de estas alternativas medicamentosas no está indicado.

### **Relajantes musculares**

El concepto del uso de relajantes musculares durante brotes agudos ha ganado popularidad recientemente entre los médicos clínicos que tratan pacientes con FOP. Los brotes tempranos de FOP están asociados con una intensa

migración de los glóbulos blancos de la sangre (linfocitos) al interior del músculo esquelético y son frecuentemente acompañados por cambios inflamatorios intensos al interior de las regiones de traumatismo local o muerte del músculo esquelético. Las áreas relativamente saludables del músculo esquelético que bordean la lesión son también sujeto de cambios metabólicos que llevarían al espasmo y contracción (acortamiento fibroso). El uso cuidadoso y de corto plazo de relajantes musculares, como la ciclobenzaprina (Flexeril), metaxalone (Skelaxin), o lioresal (Baclofen) puede ayudar a disminuir el espasmo muscular y a mantener un movimiento más funcional, aún en el sitio de un brote de FOP. Esto es especialmente verdadero para brotes dolorosos involucrando los grupos principales de músculos de los miembros. El uso crónico de relajantes musculares entre los brotes de FOP no nos fue muy bien informado por los colegas médicos que tratan pacientes con FOP. Como con todos los medicamentos de este tipo, una atención cuidadosa a la dosificación es importante para los relajantes musculares (como lioresal) que necesita ser disminuida de manera paulatina para evitar efectos colaterales.

## **CONSIDERACIONES ESPECIFICAS SOBRE EL TRATAMIENTO**

En este momento, no existen prevenciones o tratamientos establecidos para la FOP. La rareza de la enfermedad, su gravedad variable y curso clínico fluctuante, plantea grandes incertidumbres al evaluar terapias experimentales. Hasta el momento, no hay ningún estudio clínico doble-ciego, controlado por placebo que nos permita evaluar la eficacia relativa de cualquier tratamiento potencial.

# **INFORME DEL CONSORCIO CLINICO INTERNACIONAL DE FOP: UNA GUIA PARA MEDICOS CLINICOS**

Un grupo internacional de médicos revisó y actualizó las consideraciones vigentes del tratamiento para la FOP (Tablas 1 y 2). El grupo revisó varias opciones de tratamientos actuales y potenciales para la enfermedad. La naturaleza imprevisible de la FOP ha hecho que los estudios controlados sean extremadamente difíciles de realizar, pero todos concuerdan que estos obstáculos son superables.

En la evaluación de cada tratamiento potencial, el grupo concentró su atención en el mecanismo conocido de acción del tratamiento, relacionándolo con la naturaleza propuesta de la patogénesis de la FOP. Fueron elaboradas consideraciones para el uso de cada medicación, basadas en un balance entre la incertidumbre clínica de cada agente cuando es utilizado para tratar la FOP y en la necesidad compasiva de controlar de modo adecuado y seguro los síntomas discapacitantes de la enfermedad, especialmente durante los brotes. Cada agente farmacológico fue clasificado en una de tres categorías, basándose en experiencias experimentales o anecdóticas con la droga, así como en el conocimiento del perfil de seguridad de cada droga.

**Clase I:** Medicamentos que han sido ampliamente utilizados para controlar los síntomas de los brotes agudos de la FOP (inflamación y dolor), con relatos particulares de resultados clínicos favorables, y en general con mínimos efectos secundarios.

Ejemplos: uso breve de altas dosis de corticosteroides, y uso de antiinflamatorios no esteroides NSAID; incluyendo los nuevos antiinflamatorios y antiangiogénicos inhibidores de cox-2.

**Clase II:** Medicamentos que tienen una aplicación teórica en la FOP, están aprobados para el tratamiento de otras enfermedades y tienen pocos y bien documentados efectos secundarios.

Ejemplos: Inhibidores de leukotrienos, estabilizadores de mastocitos y aminobifosfonatos(Pamidronato).

El cromolin sódico es un inhibidor de mastocitos generalmente bien tolerado. Sin embargo, la absorción por vía oral es pobre y su efectividad potencial para la FOP es desconocida.

**Clase III:** Nuevas drogas en investigación.

Ejemplos: Talidomida, bloqueador de VEGF, Noggin (pre-clínico).

**LOS MEDICOS QUE TRATAN PACIENTES QUE TIENEN FOP DEBEN RECORDAR QUE NINGUNO DE ESTOS MEDICAMENTOS (O CUALQUIER OTRO HASTA EL MOMENTO) DEMOSTRO TENER EL PODER DE ALTERAR EL CURSO NATURAL DE LA FOP.**



## CONSIDERACIONES ACTUALES SOBRE EL TRATAMIENTO

Enfatizamos que este informe refleja la experiencia y las opiniones de los autores sobre las distintas clases de medicamentos que modifican los síntomas, y está destinado solamente a ser una guía en esta controversial área de la terapéutica. A pesar de haber características físicas comunes entre las personas que tienen FOP, hay diferencias entre individuos que pueden alterar los beneficios potenciales o los riesgos de cualquier medicación o tipo de medicación discutida en este documento. La decisión de utilizar o no una medicación en particular, debe quedar en última instancia a criterio del paciente y su médico.

**Medicamentos Clase I:** Para brotes agudos, puede ser considerado el uso inmediato de la Prednisona en dosis de 2 mg/kg/día, por un período máximo de 4 días. Para un máximo efecto benéfico, el uso de la Prednisona deberá ser iniciado dentro de las 24 horas del comienzo de un brote, lo que corresponde a la fase más reciente de la infiltración aguda e intensa de linfocitos en el interior del músculo esquelético. Si el brote tiene más de dos días de haberse iniciado, la prednisona generalmente es menos efectiva. Si el brote responde a la medicación, pero recurre cuando la prednisona es discontinuada, se debe considerar la repetición del uso de la droga por 4 días más y regresión paulatina de la dosis en los 10 días siguientes. La Prednisona no debe ser utilizada en brotes en el tórax o en la espalda, dado que es difícil identificar el momento exacto del inicio del nuevo brote. El uso prolongado o crónico de los corticosteroides no es benéfico, pudiendo acelerar la osificación heterotópica y ofrecer peligros sistémicos, no debiendo, por lo tanto ser considerado como opción. Más aún, es probable que con su uso crónico sea suprimido el eje hipófisis-adrenal, desconectando así el mecanismo normal del cuerpo para la fabricación del cortisol, teniendo efectos desastrosos a largo plazo. El uso de la Prednisona está dirigido solamente a suprimir o abortar la infiltración linfocitaria inicial en el músculo esquelético y evitar potencialmente la consecuente muerte del músculo esquelético, que ocurre en los estadios iniciales de un brote de FOP.

Cuando la Prednisona es suspendida (o si un brote de más de 48 horas necesita ser tratado), se debe considerar el tratamiento con un agente antiinflamatorio no esterooidal y un inhibidor de leukotrieno (medicación Clase II). Un inhibidor de la cicloxigenasa-2 (cox-2), puede ser utilizado en lugar de una droga NSAID tradicional (Tabla 1).

Fue relatado el uso compasivo (diferente del uso originalmente indicado por el fabricante), de los inhibidores de la cox-2 en niños, de hasta 2 años de edad portadores de FOP (los fabricantes de esta droga no hicieron estudios suficientes que evaluaran la seguridad del uso de los inhibidores de la cox-2 en niños). Del mismo modo que con todas las medicaciones antiinflamatorias no esteroides, se debe tomar medidas de protección gastrointestinales. En el caso en que los inhibidores de cox-2 sean utilizados a largo plazo, se deben realizar exámenes periódicos de la función hepática y renal.

**Medicamentos Clase II:** Pueden ser adicionadas al tratamiento, a discreción del médico. El inhibidor de leukotrienos “Montelukast” (Singulair®) puede ser considerado, en una dosis de 5 o 10 mg por día, vía oral (dependiendo de la edad del paciente: vea Tabla 1), para ayudar a eliminar los síntomas inflamatorios de un brote de FOP. El uso combinado de Montelukast y agentes antiinflamatorios no esteroidales o un inhibidor de cox-2 puede ser considerado como un tratamiento de largo plazo, luego que sea finalizada la serie de cuatro días de terapia con corticoides.

El cromolin sódico es un inhibidor de mastocitos generalmente bien tolerado. Sin embargo, la absorción oral es pobre y su eficacia en la FOP es desconocida.

La experiencia inicial, clínica racional y anecdótica con la administración cíclica intravenosa de aminobifosfonatos es descrita en detalle en el cuerpo de este informe.

**Medicamentos Clase III:** están en desarrollo y no deben ser utilizados, a menos que lo sea en un estudio clínico aprobado. Los resultados del uso del agente anti-angiogénico talidomida en un estudio clínico Fase 1 están siendo evaluados (vea el texto). El uso potencial de bloqueadores del factor de crecimiento endotelial vascular está siendo considerado.<sup>35</sup> El antagonista de las BMP (Noggin) se encuentra bajo una intensa investigación en desarrollo pre-clínico, pero no puede ser considerado para el uso humano (vea el texto).<sup>18,44</sup>

## CONCLUSIONES

En un libro recientemente publicado “El remedio negro: Impacto de la Talidomida y su Resurrección como Droga Vital” hay una discusión conmovedora sobre la utilidad de estudios aleatorios, doble-ciego, controlados por placebo (estudios en donde algunos pacientes toman la medicación mientras que otros toman placebo; ninguno de los pacientes, ni los médicos conocen cuál está siendo utilizado hasta el final del estudio), como el “Modelo de oro” para la valoración de un remedio.<sup>89</sup> Los autores escriben que nuestro trabajo como científicos disciplinados es “encontrar las preguntas adecuadas para formular, las pruebas adecuadas a ser realizadas y luego eliminar de la interpretación de los datos cualquier expectativa, suposición, parcialidades o deseo que podamos tener para ver el significado de los resultados con claridad objetiva. Esta claridad puede hacer la diferencia entre encontrar la cura para una enfermedad incurable o generar falsas expectativas en millones”. No hay duda que probar drogas para la FOP, para su prevención o tratamiento, requerirá iguales y rigurosos principios y estrategias.<sup>33,67</sup>

Un médico que trata un paciente con FOP nunca debe descartar una medicación disponible que realmente pueda ayudar, pero estas medicaciones también deben ser examinadas con claridad científica para determinar si realmente ayudan o si son simplemente el producto de un pensamiento lleno de buenos deseos (porque queremos que tenga éxito)<sup>31,57</sup> Como alertó el dramaturgo romano Terencio hace más de dos mil años, “Uno fácilmente cree en aquello que de buena fe desea”. En la ausencia de evidencias claras, basadas en investigaciones a través de estudios clínicos controlados, es difícil ser un entusiasta partidario de algún tratamiento en particular. A pesar de ser tentador el intentar nadar a través de múltiples corrientes terapéuticas con seguridad, las aguas de la FOP son profundas y peligrosas. Los estudios clínicos cuidadosamente elaborados y bien controlados serán en última instancia el puente más seguro para pasar las aguas turbulentas de la FOP. Este tipo de planteamientos requerirán paciencia y ánimo de toda la comunidad FOP. Mientras tanto, el médico que trata un paciente con FOP debe revisar constantemente las informaciones clínicas disponibles y elegir el camino más seguro y responsable para su paciente hasta que los puentes resistentes sean construidos en los caminos de la terapéutica, y su seguridad y eficacia sean comprobadas.

## **AGRADECIMIENTOS**

A los autores les gustaría agradecer a Doranne Lackman y Kamlesh Ray por su valiosa ayuda y apoyo durante muchos meses en la preparación y revisión de este manuscrito y a Sharon Kantaine por sus extraordinarias habilidades de edición.

Este trabajo fue patrocinado en parte por la Asociación Internacional de Fibrodisplasia Osificante Progresiva, por el Centro de Investigaciones sobre FOP y Desórdenes Relacionados, por la Fundación Ian Cali, Fundación de la familia Weldon , Profesorado de Ortopedia y Medicina Molecular Isaac & Rose Nassau, la Asociación Stephen Roach-Whitney Weldon, Asociación FOP Allinson Weiss, Asociación Born-Lotke-Zasloff FOP, Roemex (Asociación en memoria de Cameron Barclay), Asociación Grampian, y por los amigos y familias de pacientes FOP de todo el mundo.

**EL CONSORCIO CLINICO INTERNACIONAL DE FIBRODISPLASIA  
OSIFICANTE PROGRESIVA**

J. Michael Connor, M.D.  
Professor y Jefe del  
Instituto de Medicina Genética  
Escuela de Medicina de la Universidad de Glasgow  
Glasgow G3 8SJ  
Scotland  
United Kingdom  
Tel: 011-44-141-201-0363  
E-mail: [J.M.Connor@clinmed.gla.ac.uk](mailto:J.M.Connor@clinmed.gla.ac.uk)

Patricia Longo Ribeiro Delai, M.D.  
Consultora Médica de FOP para América Latina  
Rua Pedro de Toledo  
129 conjunto 121 /Vila Clementino  
Cep-04339-030  
São Paulo – SP.  
Brazil  
Res: 55-11- 3501-1891 (noite)  
Consultório: 55-11-5539-5817  
Email: [patriciadelai@uol.com.br](mailto:patriciadelai@uol.com.br)

Stephen Emerson, M.D., Ph.D.  
Francis Wood Profesor de Medicina  
Jefe de la División de Hematología-Oncología  
Hospital of The University of Pennsylvania  
510 Maloney Building  
36th & Spruce Street  
Philadelphia, PA 19104  
Tel: 1-215-662-2359  
E-mail: [emersons@mail.med.upenn.edu](mailto:emersons@mail.med.upenn.edu)

Francis H. Gannon, M.D.  
Patólogo del Staff  
Departamento de Patología Ortopédica  
Armed Forces Institute of Pathology  
14th & Alaska Avenue, NW  
Washington, DC 20306-6000  
Tel: 202-782-2850  
E-mail: [gannon@afip.osd.mil](mailto:gannon@afip.osd.mil)

David L. Glaser, M.D.  
Profesor Asistente de Cirugía Ortopédica – Família Cali  
Hospital of The University of Pennsylvania  
Department of Orthopaedic Surgery  
Silverstein Pavilion - Second Floor  
3400 Spruce Street  
Philadelphia, PA 19104, USA  
Tel: 215-349-8726/8727: Bip: 215-312-8953 (para emergências)  
Fax: 215-349-5928  
E-mail: [david.glaser@uphs.upenn.edu](mailto:david.glaser@uphs.upenn.edu)

Frederick S. Kaplan, M.D.  
Isaac and Rose Nassau Professor de Medicina Ortopédica Molecular  
Director del Centro de Investigaciones sobre FOP & Enfermedades Relacionadas  
The University of Pennsylvania School of Medicine  
Hospital of The University of Pennsylvania  
Department of Orthopaedic Surgery  
Silverstein Pavilion - Second Floor  
3400 Spruce Street  
Philadelphia, PA 19104, USA  
Tel: (Consultório) 215-349-8726/8727/(Residencia): Tel: 215-545-0758  
Fax: 215-349-5928  
Email: [frederick.kaplan@uphs.upenn.edu](mailto:frederick.kaplan@uphs.upenn.edu)

Joseph A. Kitterman, M.D.  
Profesor de Pediatría  
Department of Pediatrics and Cardiovascular Research Institute  
U-503, Box 0734  
University of California San Francisco  
San Francisco, CA 94143-0734  
Tel: 415-476-7242  
Fax: 415-476-9976  
Email: [jkitter@itsa.ucsf.edu](mailto:jkitter@itsa.ucsf.edu)

Martine Le Merrer, M.D.  
Profesor de Genética  
INSERM U393  
Hopital des Enfants Malades  
149 Rue de Sevres  
75015 Paris  
France  
Tel: 011 33-44 49 51 57  
E-mail: [lemerrer@necker.fr](mailto:lemerrer@necker.fr)

Deanna Mitchell, M.D.  
Principal Investigadora del estudio de Talidomida y  
Hematología-Oncología Pediátrica  
DeVos Children's Hospital  
Pediatric Hematology/Oncology  
100 Michigan NE  
Grand Rapids, MI 49503  
Tel: 616-391-2086  
E-mail: [deanna.mitchell@spectrum-health.org](mailto:deanna.mitchell@spectrum-health.org)

Rolf Morhart, M.D.  
Médico Jefe y Director  
The Children's Rheumatology Clinic  
Trifstr. 12  
D-82467 Garmisch-Partenkirchen  
Germany  
Tel: 011-49-8821-701 117  
Email: [rmorhart@web.de](mailto:rmorhart@web.de)

Coen Netelenbos, M.D., Ph.D.  
Profesor de Medicina  
Departamento de Endocrinología  
University Hospital Vrije Universiteit  
De Boelelaan 1117/ P.O. Box 7057  
1007 MB Amsterdam  
The Netherlands  
Tel: 011 31 20 444 0530  
E-mail: [c.netelen@vumc.nl](mailto:c.netelen@vumc.nl)

David M. Rocke, Ph.D.  
Profesor de Estadística  
Center for Image Processing and Integrated Computing  
2343 Academic Surge Building  
University of California-Davis  
One Shields Avenue  
Davis, California 95616  
Tel: 530-752-0510 or 0495  
Fax: 530-752-8894  
E-mail: [dmrocke@ucdavis.edu](mailto:dmrocke@ucdavis.edu)

John G. Rogers, M.D.  
Genetiista Médico Senior  
Victoria Clinical Genetics Services  
The Murdoch Institute  
Royal Children's Hospital Genetics Clinic  
Royal Children's Hospital  
Flemington Road  
Parkville, Victoria 3052 Melbourne Australia  
Tel: 011 61-3 8341-6201  
Email: [rogersj@cryptic.rch.unimelb.edu.au](mailto:rogersj@cryptic.rch.unimelb.edu.au)

Eileen M. Shore, Ph.D.  
Profesora asociada a las Investigaciones de Ortopedia y Genética  
Directora del Laboratorio FOP  
The University of Pennsylvania  
School of Medicine  
424 Stemmler Hall  
36th & Hamilton Walk  
Philadelphia, PA 19104  
Tel: 215-898-2330/2331  
Fax: 215-573-2133  
E-mail: [shore@mail.med.upenn.edu](mailto:shore@mail.med.upenn.edu)

Roger Smith, M.D.  
Profesor Emérito de Medicina  
Nuffield Orthopaedic Centre  
Windmill Road  
Headington  
Oxford OX3 7LD  
England  
United Kingdom  
Tel: 1-507-289-6617  
Email: [valerie.barso@noc.anglox.nhs.uk](mailto:valerie.barso@noc.anglox.nhs.uk)

Heinz Unterbörsch, M.D.  
Cirujano Ortopédico  
Orthopadische Gemeinschaftspraxis  
Friedrich Offermann Str. 6  
51429 Bergisch Gladbach  
Bensberg  
Germany  
Tel: 011-49-22-04-5-10 27

J. Andoni Urtizberea, M.D.  
Professor of Medicine  
Service de Medecine Physique et Readaptation de l'Enfant  
Hopital Raymond Poincare  
92380 GARCHES  
France  
Tel: 011 33 1 47 10 79 00 ext. 2317  
E-mail: [urtiz@genethon.fr](mailto:urtiz@genethon.fr)

Mordechai Weiss, M.D.  
Jefe del Instituto de Endocrinologia  
Assaf Harofeh Medical Center  
Zerifin 70300  
Israel  
Tel: +972-8-977-9270  
E-mail: [mweiss@asaf.health.gov.il](mailto:mweiss@asaf.health.gov.il)



Michael Whyte, M.D.  
Profesor de medicina y Pediatría  
Washington University School of Medicine  
Chief, Metabolic Bone Diseases  
Shriner's Hospital for Children  
2001 South Lindbergh Boulevard  
St. Louis, MO 63131-3597  
Tel: 314-432-3600 X181  
E-mail: [MWhyte@shrinenet.org](mailto:MWhyte@shrinenet.org)

Michael Zasloff, M.D., Ph.D.  
Rector  
Research and Translational Science  
Georgetown University Medical Center  
Med Dent NW103  
3900 Reservoir Road  
Washington, D.C.  
Tel: 202-687-8962  
Email: [maz5@georgetown.edu](mailto:maz5@georgetown.edu)

**PARA PREGUNTAS SOBRE CUIDADOS DENTALES DE PERSONAS CON FOP, POR FAVOR,  
ENTRE EN CONTACTO CON:**

Mark Helpin, D.M.D.  
Departamento de Odontología Pediátrica  
2nd Floor, Main Building  
Children's Hospital of Philadelphia  
34th & Civic Center Boulevard  
Philadelphia, PA 19104  
Tel: 215-590-2805  
Fax: 215-590-5990  
E-mail: [helpin@email.chop.edu](mailto:helpin@email.chop.edu)

Burt Nussbaum, D.D.S.  
Odontología para Personas Especiales  
1 South Forge Lane  
Cherry Hill, NJ 08002  
Tel: 856-667-2123 or 667 2593  
Fax: 856-482-7825  
E-mail: [bikr2th@aol.com](mailto:bikr2th@aol.com)

**PREGUNTAS SOBRE ANESTESIA GENERAL PARA PACIENTES CON FOP, POR FAVOR, ENTRE  
EN CONTACTO CON:**

Zvi Grunwald, M.D.  
The James D. Wentzler Professor e Chairman  
Departamento de Anestesiología  
Thomas Jefferson University Hospital  
11<sup>th</sup> & Walnut Streets  
Philadelphia, PA 19107  
Tel: 215-955-1147  
Fax: 215-923-5507  
Email: [zvi.grunwald@jefferson.edu](mailto:zvi.grunwald@jefferson.edu)

## REFERENCIAS

1. Ahn J, Serrano de la Peña L, Shore EM, Kaplan FS: Paresis of a bone morphogenetic protein – antagonist response in a genetic disorder of heterotopic skeletogenesis. **J Bone Joint Surg Am** 85: 667-674, 2003
2. Barr RD, Guo CY, Wiernikowski J, Webber C, Wright M, Atkinson S: Osteopenia in children with acute lymphoblastic leukemia: a pilot study of amelioration with Pamidronate. **Med Pediatr Oncol** 39: 44-46, 2002
3. Bhatia M, Bonnet D, Wu D, Murdoch B, Wrana J, Gallacher L, Dick JE: Bone morphogenetic proteins regulate the developmental program of human hematopoietic stem cells. **J Exp Med** 189: 1139-1147, 1999
4. Bianco P, Robey PG: Marrow stromal stem cells. **J Clin Invest** 105: 1663-1668, 2000
5. Body JJ. Dosing regimens and main adverse events of bisphosphonates. **Semin Oncol** (4 supplement 11): 49-53, 2001
6. Bosch P, Musgrave DS, Lee JY, Cummins J, Shuler T, Ghivizanni TC, Evans T, Robbins TD, Huard J: Osteoprogenitor cells within skeletal muscle. **J Orthop Res** 18: 933-944, 2000
7. Brantus JF, Meunier PJ: Effects of intravenous etidronate and oral corticosteroids in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 346: 117-120, 1998
8. Brighton CT, Lorch DG, Kupcha R, Reilly TM, Jones AR, Woodbury RA 2nd: The pericytes as a possible osteoblast progenitor cell. **Clin Orthop** 275: 287-299, 1992
9. Brumsen C, Hamdy NAT, Papapoulos SE: Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton (studies of young patients with severe osteoporosis). **Medicine** 76: 266-283, 1997
10. Bruno AP, Lautier D, d'Orgeix AT, Laurent G, Quillet-Mary A: Acute myeloblastic leukemic cells acquire cellular cytotoxicity under genotoxic stress: implications of granzyme B and perforin. **Blood** 96: 1914-1920, 2000
11. Cohen RB, Hahn GV, Tabas J, Peeper J, Levitz CL, Sando A, Sando N, Zasloff M, Kaplan FS: The natural history of heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Joint Surg Am** 75: 215-219, 1993
12. Colnot C, Thompson Z, Miclau T, Werb Z, Helms JA: Altered fracture repair in the absence of MMP9. **Development** 130: 4123-4133, 2003
13. Connor JM, Evans, DA: Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): the clinical features and natural history of 34 patients. **J Bone Joint Surg Br** 64: 76-83, 1982

14. Connor JM: Fibrodysplasia ossificans progressiva - lessons from rare maladies. **N Engl J Med** 335: 591-593, 1996
15. Delatycki M, Rogers JG: The genetics of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 346: 1518, 1998
16. DiCesare PE, Nimni ME, Pen L, Yazdi M, Cheung DT: Effects of Indomethacin on demineralized bone-induced heterotopic ossification in the rat. **J Orthop Res** 9: 855-861, 1991
17. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, Ebetino FH, Rogers MJ: Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates **J Pharmacol Exp Therap** 296:235-242, 2001
18. Economides AN, Glaser DL, Wang L, Liu X, Kimble RD, Fandl JP, Wilson JP, Stahl N, Kaplan FS, Shore EM: In vivo somatic cell gene transfer of an engineered Noggin mutein prevents BMP4-induced heterotopic ossification in the mouse: implications for disorders of heterotopic ossification. **J Bone Joint Surg Am** (in press), 2003
19. Emerson SG, Kaplan FS: Marrow stem cell transplantation in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 392:451-455, 2001
20. Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, DeCaro KR, Bohach D, Gibson KS, Warman ML: Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. **Pediatrics** 111: 573-578, 2003
21. Faustman DL, Steinman RM, Gebel HM, Hauptfeld V, Davie JM, Lacy PE: Prevention of rejection of murine islet allografts by pretreatment with anti-dendritic cell antibody. **Proc Natl Acad Sci USA** 81: 3864-3868, 1984
22. Feldman G, Li M, Martin S, Urbanek M, Urtizbera JA, Fardeau M, Le Merrer M, Connor JM, Triffitt J, Smith R, Muenke M, Kaplan FS, Shore EM: Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP), a heritable disorder of severe heterotopic ossification, maps to human chromosome 4q 27-31. **Am J Hum Genet** 66: 128-135, 2000
23. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, Clezardin P: Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. **Cancer Res** 62: 6538-6544, 2002

24. Friedenstein AY, Lalykina KS: Lymphoid cell populations are competent systems for induced osteogenesis. **Calc Tiss Res** 4 (supplement) 105-106, 1970
25. Gannon FH, Kaplan FS, Olmsted E, Finkel G, Zasloff MA, Shore EM: Bone morphogenetic protein 2/4 in early fibromatous lesions of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Hum Pathol** 28: 339-343, 1997
26. Gannon FH, Valentine BA, Shore EM, Zasloff MA, Kaplan FS: Acute lymphocytic infiltration in an extremely early lesion of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 346: 19-25, 1998
27. Gannon FH, Glaser D, Caron R, Thompson LDR, Shore EM, Kaplan FS: Mast cell involvement in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Hum Pathol** 32: 842-848, 2001.
28. Glaser DL, Roche DM, Kaplan FS: Catastrophic falls in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 346: 110-116, 1998
29. Green JR: Preclinical pharmacology of zoledronic acid. **Semin Oncol** 29 (6 suppl. 21): 3-11, 2002
30. Green JR: Antitumor effects of bisphosphonates. **Cancer** 97 (supplement): 840-847, 2003
31. Grunberg SM, Cefalu WT: The integral role of clinical research in clinical care. **N Engl J Med** 348: 1386-1388, 2003
32. Heggi L, Gannon FH, Glaser DL, Shore EM, Kaplan FS, Shanahan CM: Stromal cells of fibrodysplasia ossificans progressiva lesions express smooth muscle lineage markers and the osteogenic transcription factor Runx2/Cbfa-1: Clues to a vascular origin of heterotopic ossification? **J Pathol** (in press), 2003
33. Hellman S, Hellman DS: Of mice but not men: problems of the randomized clinical trial. **New Engl J Med** 324: 1585-1589, 1991
34. Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA, Koo WW, Gordon PL, Neel M, Sussman M, Orchard P, Marx JC, Pyeritz RE, Brenner MK: Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. **Nature Med** 5: 309-313, 1999
35. Huang J, Frischer JS, Serur A, Kadenhe A, Yokoi A, McCrudden KW, New T, O'Toole K, Zabski S, Rudge HS, Holash J, Yancopoulos GD, Yamashiro DJ, Kandel JJ: Regression of established tumors and metastases by potent vascular endothelial growth factor blockade. **Proc Natl Acad Sci USA** 100:7785-7790, 2003
36. Janoff HB, Tabas JA, Shore EM, Muenke M, Dalinka MK, Schlesinger S, Zasloff MA, Kaplan FS: Mild expression of fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Rheumatol** 22: 976-978, 1995

37. Janoff HB, Zasloff MA, Kaplan FS: Submandibular swelling in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Otolaryngol Head Neck Surg** 114: 599-604, 1996
38. Janoff HB, Muenke M, Johnson LO, Rosenberg A, Shore EM, Okereke E, Zasloff M, Kaplan FS: Fibrodysplasia ossificans progressiva in two half-sisters: evidence for maternal mosaicism. **Am J Med Genetics** 61: 320-324, 1996
39. Jones, MK, Wang H, Peskar BM, Levin E, Itani RM Sarfeh IJ, Tarnawski AS: Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. **Nature Med** 5: 1418-1423, 1999
40. Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM: Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva. In Favus MJ (ed). **Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism** - Fifth Edition. The American Society for Bone and Mineral Research, Lippincott-Raven, Philadelphia, In Press, 2003
41. Kaplan FS, Delatycki M, Gannon FH, Rogers JG, Smith R, Shore EM: Fibrodysplasia ossificans progressiva. In Emery EH (ed). **Neuromuscular Disorders: Clinical and Molecular Genetics**. Chichester, John Wiley & Sons Ltd. 289-321, 1998
42. Kaplan FS, Sawyer J, Connors S, Keough K, Shore E, Gannon F, Glaser D, Rocke D, Zasloff M, Folkman J: Urinary basic fibroblast growth factor: a biochemical marker for preosseous fibroproliferative lesions in patients with FOP. **Clin Orthop** 346:59-65, 1998
43. Kaplan FS, Shore EM, Connor JM: Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). In Royce PM, Steinmann B (eds). **Connective Tissue and Its Heritable Disorders**. New York, Wiley-Liss, Inc., 827-840, 2002
44. Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM: The twelfth annual report of the fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) collaborative research project. **FOP Connection** 15(2): 1-32, 2003
45. Kaplan FS, Strear CM, Zasloff MA: Radiographic and scintigraphic features of modeling and remodeling in the heterotopic skeleton of patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 304: 238-247, 1994
46. Kaplan FS, Tabas J, Gannon FH, Finkel G, Hahn GV, Zasloff MA: The histopathology of fibrodysplasia ossificans progressiva: an endochondral process. **J Bone Joint Surg Am** 75-A: 220-230, 1993
47. Katori M, Majima M: Cyclooxygenase-2: its rich diversity of roles and possible application of its selective inhibitors. **Inflammation Res** 49: 367-392, 2000

48. Kussmaul WG, Esmail AN, Sagar Y, Ross J, Gregory S, Kaplan FS: Pulmonary and cardiac function in advanced fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 346: 104-109, 1998
49. Lanchoney TF, Cohen RB, Rocke DM, Zasloff MA, Kaplan FS: Permanent heterotopic ossification at the injection site after diphtheria-tetanus-pertussis immunizations in children who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Pediatrics** 126: 762-764, 1995
50. Levitz CL, Cohen RB, Zasloff MA, Kaplan FS: The role of prostaglandins in bone formation. Abstracts from The First International Symposium on Fibrodysplasia Ossificans Progressiva, September 25-26, 1991, Philadelphia, Pennsylvania. **Calcif Tissue Int** 50: 385-388, 1992
51. Levy CE, Lash AT, Janoff HB, Kaplan FS: Conductive hearing loss in individuals with fibrodysplasia ossificans progressive. **Am J Audiol** 8: 29-33, 1999
52. Little M-T, Storb R: The future of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: minimizing pain, maximizing gain. **J Clin Invest** 105: 1679-1681, 2000
53. Luchetti W, Cohen RB, Hahn GV, Rocke DM, Helpin M, Zasloff M, Kaplan FS: Severe restriction in jaw movement after route injection of local anesthetic in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 81: 21-25, 1996
54. Marini JC: Do bisphosphonates make children's bones better or brittle? **New Engl J Med** 349:423-426, 2003
55. McKay R: Stem cells - hype and hope. **Nature** 406: 361-364, 2000
56. Micheau O, Solary E, Hammann A, Dimanche-Boitrel ME: Fas ligand-independent, FADD-mediated activation of the Fas death pathway by anticancer drugs. **J Biol Chem** 274: 7987-7992, 1999
57. Miller FG, Rosenstein DL: The therapeutic orientation to clinical trials. **N Engl J Med** 348: 1383-1386, 2003
58. Miller PD: Bisphosphonates for the prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis. **Osteoporosis Int** (Supplement) 3: S3-S10, 2001
59. Moore, SE, Jump A, Smiley JD: Effect of warfarin sodium therapy on excretion of 4-carboxy-L-glutamic acid in scleroderma, dermatomyositis, and myositis ossificans progressiva. **Arthritis Rheum** 29: 344-351, 1986
60. Moriatis JM, Gannon FH, Shore EM, Bilker W, Zasloff MA, Kaplan FS: Limb swelling in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Clin Orthop** 336: 247-253, 1997

61. Munns CFJ, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH: Delayed fracture and osteotomy healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. **Abstracts of the 25<sup>th</sup> Annual Meeting of The American Society for Bone and Mineral Research**. Minneapolis, MN; Sept 19-23, 2003
62. Nilsson SK, Dooner MS, Weier HU, Frenkel B, Lian JB, Stein GS, Queensberry PJ: Cells capable of bone production engraft from whole bone marrow transplants in nonablated mice. **J Exp Med** 189: 729-734, 1999
63. Nogginuera A, Ros JB, Pavia C, Alcover E, Valls C, Villaronga M, Gonzalez E: Bisphosphonates, a new treatment for glucocorticoid-induced osteoporosis in children. **J Pediatr Endocrinol Metab** 16:529-536, 2003
64. Nussbaum BL, O'Hara, I, Kaplan FS: Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) : report of a case with guidelines for pediatric dental and anesthetic management. **ASDC J Dent Child** 63: 448-450, 1996
65. Olmsted EA, Gannon FH, Wang Z-Q, Grigoriadis AE, Wagner EF, Zasloff MA, Shore EM, Kaplan FS: Embryonic overexpression of the c-fos proto-oncogene: a murine stem cell chimera applicable to the study of fibrodysplasia ossificans progressiva in humans. **Clin Orthop** 346: 81-94, 1998
66. Orcel P, Beaudreuil J: Bisphosphonates in bone disease other than osteoporosis **Joint Bone Spine** 69: 19-27, 2002
67. Passamani E. Clinical trials - are they ethical? **New Engl J Med** 324: 1589-1591, 1991
68. Pecherstorfer M, Jilch R, Sauty A, Horn E, Keck AV, Zimmer-Roth I, Thiebaud D: Effect of first treatment with aminobisphosphonates pamidronate and ibandronate on circulating lymphocyte subpopulations. **J Bone Miner Res** 15: 147-154, 2000
69. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR: Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. **Science** 284: 143-147, 1999
70. Poznansky MC, Evans RH, Foxall RB, Olszak IT, Piascik AH, Hartman KE, Brander C, Meyer TH, PyKett MJ, Chabner KT, Kalams SA, Rosenzweig M, Scadden DT: Efficient generation of human T cells from a tissue-engineered thymic organoid. **Nat Biotechnol** 18: 729-734, 2000
71. Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux FH: Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. **J Bone Miner Res** 18:610-614, 2003



72. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH: The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. **J Clin Invest** 110:1293-1299, 2002
73. Roche DM, Zasloff M, Peeper J, Cohen RB, Kaplan FS: Age and joint-specific risk of initial heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 301: 243-248, 1994
74. Rogers DE, Osborn JE: Another approach to the AIDS epidemic. **N Engl J Med** 324: 1498-1500, 1991
75. Rosen CJ, Brown S: Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. **N Engl J Med** 348: 1503-1504, 2003
76. Rosenstirn J: A contribution to the study of myositis ossificans progressiva. **Ann Surg** 68: 485-520, 591-637, 1918
77. Roush W: Protein builds second skeleton. **Science** 273: 1170, 1996
78. Sambrook PN, Kotowicz M, Nash P, Styles CB, Naganathan V, Henderson-Briffa KN, Eisman JA, Nicholson GC: Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium. **J Bone Miner Res** 18: 919-924, 2003
79. Santini D, Vincenzi B, Avvisati G, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, Salerno A, Denaro V, Tonini G. Pamidronate induces modifications of circulating angiogenetic factors in cancer patients. **Clin Cancer Res**: 1080-1084, 2002
80. Scarlett RF, Roche DM, Kantanie S, Patel J, Shore EM, Kaplan FS: Influenza-like viral illnesses and flare-ups of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** (in press), 2003
81. Shafritz AB, Shore EM, Gannon FH, Zasloff MA, Taub R, Muenke M, Kaplan FS: Overexpression of an osteogenic morphogen in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **N Engl J Med** 335: 555-561, 1996
82. Shah PB, Zasloff MA, Drummond D, Kaplan FS: Spinal deformity in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Joint Surg Am** 76: 1442-1450, 1994
83. Shlomchik WD, Couzens MS, Tang CB, McNiff J, Robert ME, Liu J, Shlomchik MJ, Emerson SG: Prevention of graft versus host disease by inactivation of host antigen-presenting cells. **Science** 285: 412-415, 1999
84. Shore EM, Xu M-q, Shah PB, Janoff HB, Hahn GV, Deardorff MA, Sovinsky L, Spinner NB, Zasloff MA, Wozney MA, Kaplan FS: The human bone morphogenetic protein (BMP-4) gene: molecular structure and transcriptional regulation. **Calcif Tissue Int** 63: 221-229, 1998

85. Simon AM, Manigrasso MB, O'Connor JP: Cyclo-oxygenase 2 function is essential for bone fracture healing. **J Bone Miner Res** 17:963-976, 2002
86. Smith R: Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva. **Clin Orthop** 346: 7-14, 1998
87. Spruce WE, Forman SJ, Blume KG, Farbstein MJ, Scott EP, Wolf JL, Krance R: Successful second bone marrow transplantation in a patient with myositis ossificans progressiva and aplastic anemia. **Am J Pediatr Hematol Oncol** 5:337-340, 1983
88. Staa TPV, Cooper C, Leufkens HGM, Bishop N: Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. **J Bone Miner Res** 18: 913-918, 2003
89. Stephens T, Brynner R: **Dark Remedy: The Impact of Thalidomide And Its Revival as a Vital Medicine.** Perseus Books, 208 pages, 2001
90. Still K, Phipps RJ, Scutt A: Effects of risedronate, alendronate, and etidronate on the viability and activity of rat bone marrow stromal cells in vitro. **Calcif Tissue Int** 72: 143-150, 2003
91. Tassone P, Forciniti, S, Galea E, Morrone G, Turco MC, Martinelli V, Tagliaferri P, Venuta S. Growth inhibition and synergistic induction of apoptosis by zoledronate and dexamethasone in human myeloma cell lines. **Leukemia** 14:841-844, 2000
92. Teronen O, Heikkla P, Konttinen YT, Laitinen M, Salo T, Hanemaaijer, Teronen A, Maisi P, Sorsa T: MMP inhibition and downregulation by bisphosphonates. **Annals NY Acad Sci** 878: 671-674, 1999
93. Van Ryn J, Pairet M: Clinical experience with cyclooxygenase-2 inhibitors. **Inflammation Res.** 48: 247-254, 2000
94. Viridi AS, Shore EM, Oreffo RO, Li M, Connor JM, Smith R, Kaplan FS, Triffitt, JT: Phenotypic and molecular heterogeneity in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Calcified Tissue Int** 65: 250-255, 1999
95. Vogel G: Stem cells: new excitement, persistent questions. **Science** 290: 1672-1674, 2000
96. Wagman RB, Kantanie SL, Kaplan FS: Should people with FOP have flu shots? In, Kantanie SL, Kaplan FS. (eds): **What is FOP? A Guidebook for Families.** Second edition. International FOP Association; Winter Springs, Florida, 1997
97. Weinreb, M, Suponitsky I, Keila S: Systemic administration of an anabolic dose of PGE2 in young rats increases the osteogenic capacity of bone marrow. **Bone** 20: 521-526, 1997
98. Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S: Bisphosphonate-induced osteopetrosis. **N Engl J Med** 349:457-463, 2003

99. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR: Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. **J Pharmacol Exp Therap** 302: 1055-1061, 2002
100. Xu M-Q, Feldman G, Le Merrer M, Shugart YY, Glaser DL, Urtizbera JA, Fardeau M, Connor JM, Triffitt J, Smith R, Shore EM, Kaplan FS: Linkage exclusion and mutational analysis of the Noggin gene in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Genet** 58: 291-298, 2000
101. Zasloff MA, Rocke DM, Crofford LJ, Hahn GV, Kaplan FS: Treatment of patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva with isotretinoin. **Clin Orthop** 346: 121-129, 1998
102. Zhang X, Schwarz EM, Young DA, Puzas E, Rosier RN, O'Keefe RJ: Cyclo-oxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. **J Clin Invest** 109: 1405-1415, 2002

Enfatizamos que este informe refleja la experiencia y las opiniones de los autores en las distintas clases de medicamentos que modifican los síntomas, y esta destinado solamente a ser una guía en esta controversial área de la terapéutica y no como un conjunto específico de recomendaciones. Aún cuando hay rasgos físicos comunes compartidos entre las personas que tienen FOP, hay diferencias entre individuos que pueden alterar los beneficios potenciales o riesgos de cualquier medicación o tipo de medicación discutida en este documento. La decisión de utilizar o no una medicación en particular debe ser considerado entre cada paciente y su médico

**TABLA 1: CLASES DE MEDICAMENTOS: SEMINARIO CLINICO DE FOP**

**MEDICAMENTOS CLASE I**

DENOMINACIÓN GENÉRICA	COMERCIAL	CLASE	MECANISMO DE ACCIÓN PROPUESTO Y SU RELACIÓN CON LA FOP	DOSIS	EFFECTOS COLATERALES PRINCIPALES
<b>Prednisona</b>	<b>Deltisona B</b>	Corticosteroide	Reduce el reclutamiento de linfocitos y la infiltración del tejido; droga antiinflamatoria potente. Reduce la inflamación, la hinchazón y el edema especialmente cuando involucra la garganta y las articulaciones más importantes. No usar en los brotes que involucran el tórax y la espalda.	2 mg/Kg/día, por 4 días como máximo. Dosis máxima: 150mg/día. Si la inflamación recurre de manera inmediata, puede repetirse un nuevo curso de 4 días con una posterior disminución paulatina. También puede ser usado en un tratamiento más largo con disminución paulatina de la dosis en los brotes submandibulares, especialmente los que afectan la respiración o la deglución. Debe ser iniciado dentro de las 24 horas del comienzo del brote para su mayor efectividad. Con excepción de brotes que amenacen la vida como los que ocurren en la región submandibular, no deben ser usados en brotes con más de dos días de duración.	- necrosis vascular de la cadera - diabetes -catarata - osteoporosis - dependencia crónica - inmunosupresión - supresión adrenal - retardo en el crecimiento - acné - úlceras pépticas - hipertensión - glaucoma - aumento de peso - equimosis - disturbios del sueño y del humor
<b>Ibuprofeno</b>	<b>Ibupirac</b>	Medicación antiinflamatoria no esterooidal (no específica)	Antiinflamatorio y anti-angiogénico; alivio de síntomas durante un brote; Uso potencial preventivo a través de la inhibición de prostaglandinas.	<i>Niños:</i> 4-10mg/Kg PO cada 6 hs, si es necesario. <i>Adultos:</i> 200-800 mg PO cada 6 hs, si es necesario	- sangrado gastrointestinal - disminución de la función renal.
<b>Indometacina</b>	<b>Indocin</b>	Medicación antiinflamatoria no esterooidal (no específica)	Antiinflamatorio y anti-angiogénico; alivio de síntomas durante un brote. Uso potencial preventivo a través de la inhibición de prostaglandinas.	<i>Niños:</i> 2-3mg/Kg/día dividido en 3 tomas. <i>Adultos:</i> 50 mg/día dividido 3 tomas	- sangrado gastrointestinal - disminución de la función renal
<b>Celecoxib</b>	<b>Celebrex</b>	Inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (altamente selectivo)	Antiinflamatorio y anti-angiogénico; alivio de síntomas durante un brote. Uso potencial preventivo a través de la inhibición de prostaglandinas.	<i>Niños:</i> uso no aprobado. <i>Adultos:</i> 100-200 mg PO día, dividido en 2 tomas (contra-indicado en pacientes alérgicos a drogas tipo sulfa)	-sangrado gastrointestinal (menos que el ibuprofeno e indometacina) - perjuicio de la función renal

PO: por boca

## MEDICAMENTOS CLASE II

GENERICO	NOMBRE COMERCIAL	CLASE	MECANISMO PROPUESTO Y SU RELACION CON LA FOP	DOSIS	EFECTOS COLATERALES PRINCIPALES
<b>Montelukast</b>	<b>Singulair</b>	Inhibidor de leukotrieno	Bloquea los mediadores inflamatorios; su acción complementaría la de los inhibidores de la ciclo-oxigenasa.	Niños: 2 a 5 años = 4mg todas las noches al acostarse 6 a 14 años = 5 mg todas las noches al acostarse. Adultos: 10 mg todas las noches al acostarse.	Es en general extremadamente bien tolerado. Raramente: angioedema, dolor de cabeza, síntomas como los de la gripe, fatiga, dolor abdominal.
<b>Cromolyn (cromoglicato de sodio)</b>	<b>Gastrocom</b>	Estabilizador de mastocitos	Reduce la desgranulación de los mastocitos, pero es mal absorbido por el tracto gastrointestinal. Puede ser más efectivo si es utilizado crónicamente.	<i>Niños:</i> 0 a 2 años- 20 mg/Kg/día dividido en 4 tomas. 2 a 12 años – 100 mg 4 veces al día <i>Adultos :</i> 200 mg 4 veces al día	Es en general extremadamente bien tolerado. Raramente: irritación de la garganta, garganta seca, tos, gusto amargo.
<b>Pamidronato</b>	<b>Aredia</b>	Amino-bifosfonato	Anti-angiogénico; posible anti-inflamatorio; potencial inhibición de lesiones tempranas angiogénicas y fibroproliferativas; efectos bien establecidos en disminuir el remodelamiento óseo del esqueleto normotópico (normal) y en proteger el esqueleto normotópico de efectos osteopénicos profundos de las dosis crónicas e intermitentes de glicocorticoides.	Niños: (2-3 años) 0.75 mg/kg/día por 3 días; (para niños con más de 3 años, adolescentes y adultos) 1.0 mg/kg/día por 3 días. La Medicación debe ser infundida lentamente cada día, por 4 a 5 horas. <b>Nota :</b> En el primer día del primer ciclo del tratamiento el paciente necesita recibir la mitad de la dosis. En caso de fiebre administrar el tratamiento standard con acetaminofen. El ciclo de 3 días de tratamiento no debe ser repetido más de 4 veces al año. Para instrucciones de dilución vea el texto. Los pacientes deben realizar los siguientes exámenes de sangre antes del inicio del tratamiento con pamidronato y después de 6 semanas del inicio: calcio sérico, albumino fosfato, fosfatasa alcalina, úrea, creatinina, hemograma completo. Todos los pacientes deben recibir suplementos adecuado de calcio y vitamina D en la dieta diariamente durante el tratamiento e indefinidamente después. Fotos y medidas clínicas deben ser obtenidas antes del tratamiento y diariamente después del mismo por 14 días. Radiografías del área afectada deben ser obtenidas antes del tratamiento y 6 semanas después, para documentar la formación de cualquier osificación heterotópica.	Generalmente bien tolerado. No hay interacciones conocidas con otros medicamentos. Es común la ocurrencia durante la infusión del pamidronato de una etapa de reacción aguda caracterizada por fiebre, dolor muscular e indisposición y puede persistir por 18 a 24 horas. El tratamiento previo con acetaminofen puede disminuir los síntomas. En caso de fiebre u otros síntomas de la reacción de la fase aguda administrar tratamiento con acetaminofen. El pamidronato no debe ser usado en pacientes con hipocalcemia pues podría ocurrir tetania. Suplementación de calcio y vitamina D vía oral diarias deben ser dados a los pacientes que estuvieran haciendo uso de pamidronato (no solo en los días de la infusión, sino continuamente). El uso frecuente de altas dosis de aminobifosfonatos en niños puede resultar en osteopetrosis. <sup>54,98</sup>

**MEDICAMENTOS CLASE III**

<b>GENERICO</b>	<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	<b>CLASE</b>	<b>MECANISMO DE ACCION PROPUESTO Y SU RELACION CON LA FOP</b>	<b>DOSIS</b>	<b>EFFECTOS COLATERALES PRINCIPALES</b>
<b>Talidomida</b>	<b>Talidomida</b>	Anti-angiogénico; inmunomodulador	Anti-angiogénesis y inmunomodulación	Uso solamente en pruebas clínicas aprobados	- Teratogénico (vea el texto) - Neuropatía periférica
<b>Capturador de VEGF</b>	<b>Ninguno</b>	Anti-angiogénico	Bloquea la acción del VEGF	No aplicable en este momento	Aún no determinados.
<b>Noggin</b>	<b>Ninguno</b>	Antagonista de la BMP	Bloquea la acción de la BMP4	No aplicable en este momento	Aún no determinados





**TABLA 2: QUÉ HACER EN SITUACIONES CLÍNICAS COMUNES  
EN LOS PACIENTES CON FOP:**

SITUACION	CONSIDERACIONES DE TRATAMIENTO
Trauma en la cabeza (generalmente después de caídas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>~ El paciente debe ser evaluado inmediatamente por un médico</li> <li>~ (ver: Glaser DL, Rocke DM, Kaplan FS. Catastrophic falls in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. <b>Clin Orthop Rel Res</b> 346:110-116, 1996)</li> </ul>
Trauma grave en los tejidos blandos que amenacen el uso de una extremidad (por ejemplo, después de una caída grave antes de la ocurrencia de un brote).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplicar hielo intermitentemente, tanto como sea tolerado, en el área afectada durante 24 horas.</li> <li>- Considerar un curso breve de Prednisona en una dosis de 2 mg/kg/día en una única dosis diaria sólo por 4 días, comenzando inmediatamente después del trauma. Después de 4 dosis de Prednisona, parar. No repetir. Si enseguida ocurre un nuevo brote, tratar sintomáticamente como se indica abajo.</li> </ul>
Brote (agudo o en curso) involucrando el tronco (pecho, hombros) o la parte de atrás del cuello.	<ul style="list-style-type: none"> <li>~ No utilizar esteroides (Prednisona)</li> <li>~ Considerar tratamiento sintomático con medicación antiinflamatoria no esteroideal o inhibidor cox-2 e inhibidor de leukotrieno (Montelukast) para reducir la inflamación hasta que el brote agudo o en curso se mitigue.</li> </ul>
Brote involucrando (limitando el movimiento de) una articulación importante de los miembros, o el movimiento de la mandíbula.	<ul style="list-style-type: none"> <li>~ Considerar un curso breve de Prednisona en dosis de 2 mg/kg/día en una única dosis por 4 días; luego parar. Si el brote retorna inmediatamente, no repetir la dosis de Prednisona. Para máxima eficacia, la Prednisona deberá ser tomada dentro de las 24 horas del inicio de un brote. Un ciclo de 3 días de 4 infusiones de Pamidronato podrá ser considerado en conjunto con la Prednisona para brotes agudos (ver texto y tabla 1)</li> <li>~ Si el brote estuviera presente por más de 24 horas, no usar Prednisona. En lugar de ella considerar el tratamiento de los síntomas con una medicación antiinflamatoria no esteroideal o un inhibidor cox-2 y un inhibidor de leukotrieno (Montelukast) para reducir la inflamación y la hinchazón hasta que el brote se suavice.</li> </ul>
Brote involucrando la región submandibular (bajo la mandíbula)	<ul style="list-style-type: none"> <li>~ Evitar absolutamente la manipulación de las lesiones o la palpación repetida</li> <li>~ Monitorear las vías respiratorias</li> <li>~ Tomar precauciones para evitar aspiración</li> <li>~ Dar apoyo nutricional</li> <li>~ Considerar la utilización de Prednisona por un período más largo con una reducción gradual (3-4 semanas o hasta que el brote se suavice) para reducir la inflamación del tejido blando en esta área vulnerable, si las vías respiratorias parecen amenazadas, o si la deglución fuera extremadamente difícil. Esta es una de las pocas situaciones en la cual se justifica un uso más prolongado de corticosteroides. La Prednisona podrá también ser usada en conjunto con el Pamidronato.</li> <li>~ (Ver: Janoff HB, Zasloff MA, Kaplan FS. Submandibular swelling in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva <b>Otolaryngol Head Neck Surg</b> 114: 599-604, 1966).</li> </ul>
Mantenimiento crónico entre brotes; posible prevención de brotes.	<ul style="list-style-type: none"> <li>~ Prevención de traumas</li> <li>~ En la actualidad no hay medicamento comprobadamente preventivo para los brotes de FOP</li> <li>~ Están siendo considerados protocolos de prevención, controlados con placebo, doble ciego, con inhibidores cox-2 (ver la parte de inhibidores de la ciclooxigenasa 2 en este informe)</li> </ul>

**TABLA 2: QUÉ HACER EN SITUACIONES CLÍNICAS COMUNES  
EN LOS PACIENTES CON FOP:**

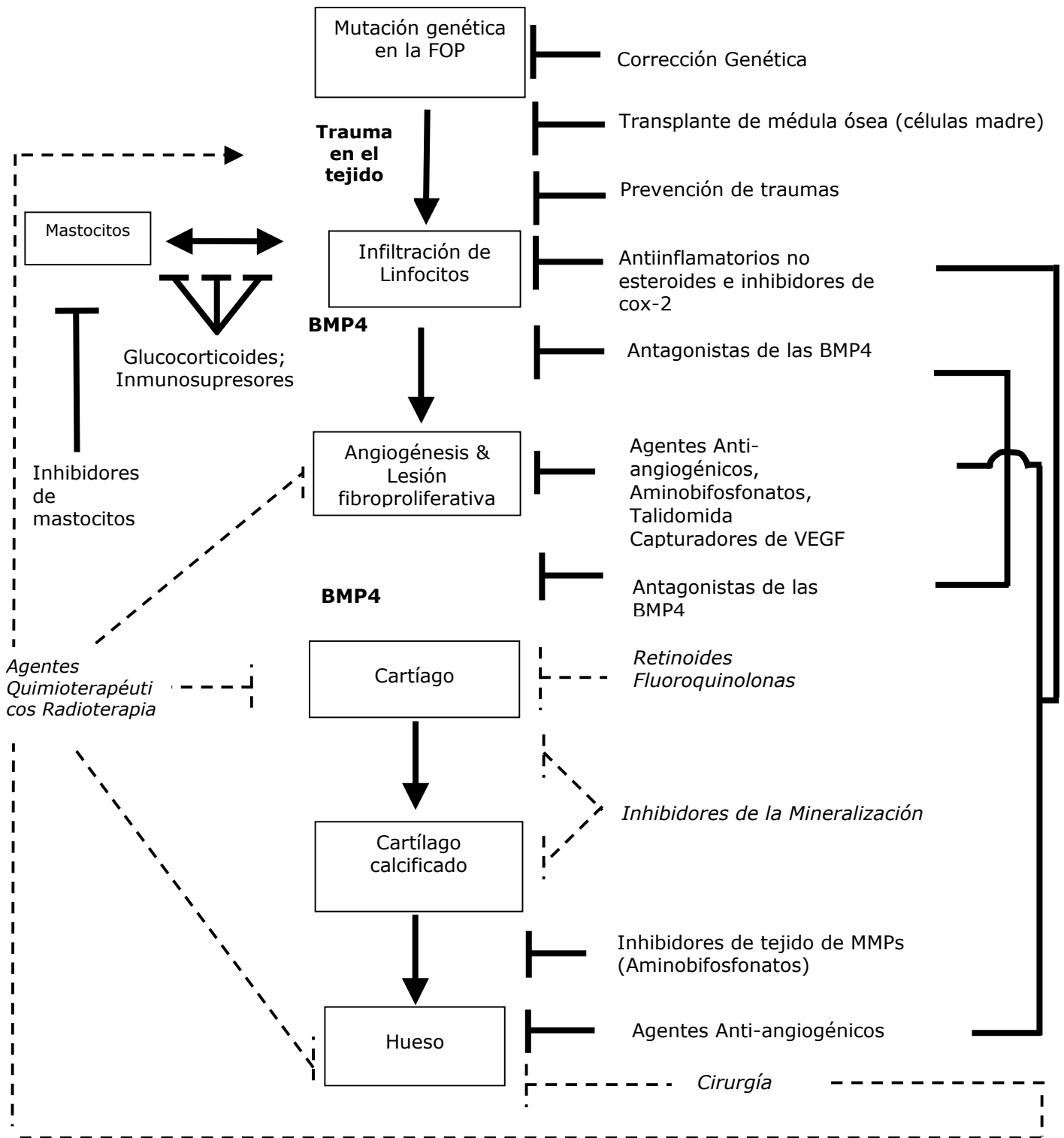
SITUACION	CONSIDERACIONES DE TRATAMIENTO
Notas generales para el cuidado dental	<p>~ El cuidado dental preventivo es imperativo para pacientes con FOP. Los niños deben recibir tratamientos regulares con aplicaciones tópicas de flúor. Los exámenes radiográficos (para detectar caries y efectuar tratamientos precoces) son necesarios. Para pacientes con FOP que presentan fusión mandibular, los enjuagues con flúor ayudan en la prevención en cualquier edad. Los enjuagues con gluconato de clorhexidina pueden controlar las caries incipientes. Las inflamaciones en las encías pueden ser controladas con enjuagues de gluconato de clorhexidina. Los pulimentos con fluoreto combinado con clorhexidina pueden controlar caries incipientes.</p> <p>~ Las caries deben ser tratadas, si es posible, en los estadios iniciales. Para lesiones superficiales, el tratamiento sin la utilización de anestésicos locales puede ser útil. El control del dolor es necesario en todos los pacientes. Si la lesión por carie requiere un anestésico o el diente requiere una extracción, debe ser considerado lo siguiente: no estirar demasiado los músculos de la mandíbula, y no utilizar anestesia de bloqueo mandibular. La anestesia por infiltración, y la anestesia intraligamentos fueron reportadas como soluciones satisfactorias.</p> <p>~ Procedimientos de ortodoncia pueden ser realizados con precaución en pacientes con FOP. Las extracciones deben ser evitadas si es posible. Es mejor que el paciente tenga los dientes un poco agrupados posteriormente que extraer los dientes.</p> <p>~ Haga que su odontólogo, u odontólogo pediátrico entre en contacto con el Dr. Helpin o el Dr. Nussbaum para cualquier pregunta, especialmente por problemas dentales complejos que requieran un tratamiento más extenso.</p> <p>~ (Ver: Luchetti W, Cohen RB, Hahn GV, Rocke DM, Helpin M, Zasloff M, Kaplan FS. Severe restriction in jaw movement after routine injection of local anesthetic in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. <b>Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod</b> 81:21-25,1996; and, Nussbaum BL, O'Hara I, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva : Report of a case with guidelines for pediatric dental and anesthetic management. <b>ASDC J Dent Child</b> 63: 448-450, 1996).</p>
Inmunizaciones y vacunas contra la gripe.	<p>~(Ver: "Las inyecciones pueden causar problemas?" y "Las personas con FOP deben ser inmunizadas contra la gripe?")</p> <p>~ (ver también: Lanchoney TF, Cohen RB, Rocke DM, Zasloff MA, Kaplan FS. Permanent heterotopic ossification at the injection site after diphtheria-tetanus-pertussis immunizations in children who have fibrodysplasia ossificans progressiva. <b>J Pediatrics</b> 126:762-764, 1995).</p> <p>~ Los pacientes con FOP entre 5 y 50 años de edad, así como los miembros de su familia (personas que habitan la misma casa) deben considerar el uso de la vacuna en spray nasal que fue recientemente aprobada (anualmente).</p> <p>~ Los pacientes con FOP adultos (50 años o más) deben considerar el uso anual de vacuna contra la gripe por vía subcutánea (mejor que la vía intra muscular).</p> <p>~ Los pacientes con FOP que contrajeron enfermedad semejante a la gripe deben buscar rápidamente atención médica y deben ser tratados con medicación oral anti-influenza (Zanamivir o Oseltamivir) en un intento para disminuir la duración y la gravedad de los síntomas.</p> <p>~ (vea también: Scarlett F, Rocke DM, Kantanie S, Patel J. Shore EM, Kaplan FS: Influenza-like viral illnesses and flare-ups of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). <b>Clin Orthop</b> [no prelo] 2003</p>

**TABLA 2: QUÉ HACER EN SITUACIONES CLÍNICAS COMUNES  
EN LOS PACIENTES CON FOP:**

<b>SITUACIÓN</b>	<b>CONSIDERACIONES DE TRATAMIENTO</b>
Evaluación auditiva de rutina.	~ Se sugiere la evaluación auditiva de rutina en todos los niños con FOP (ver: Levy CE, Lash AT, Janoff HB, Kaplan FS. Conductive hearing loss in individuals with fibrodysplasia ossificans progressiva. <b>Am J Audiol</b> 8: 29-33, 1999).
Anestesia General	Se recomienda que se haga utilizando una “técnica de anestesia general con el paciente despierto y la utilización de fibra óptica”, en los pacientes con FOP. El paciente debe ser suficientemente sedado para amnesia, permitiendo así el control de secreciones manteniendo el reflejo de náuseas hasta que el tubo endotraqueal sea colocado en su posición correcta ~ Para preguntas referentes a la anestesia general contacte al Dr, Zvi Grunwald (vea pg. 54).

# FIGURA 1: ESQUEMA DE TRATAMIENTO HIPOTETICO EN LA FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA

## FIGURA 1: ESQUEMA DE TRATAMIENTO HIPOTETICO EN LA FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA



( □ ) Cajas indican características conocidas de la FOP

( → ) Flechas indican factores causales, interacciones, o estado de progresión

( | ) Estas líneas indican intervenciones hipotéticas

( - - ) Palabras en Itálicas y líneas punteadas indican tratamientos no recomendados actualmente

**Vea el texto**

**para detalles**

## **FIGURA 2: CICLO DE CAIDAS AUTO-PERPETUANTES EN LOS PACIENTES QUE TIENEN FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA:**

Traumas menores en los tejidos pueden desencadenar graves exacerbaciones de la fibrodiasplasia osificante progresiva con una resultante osificación heterotópica y anquilosis articular. La restricción de la movilidad como resultado de la anquilosis articular disminuye acentuadamente los mecanismos de equilibrio, causando inestabilidad que resultan en caídas subsecuentes.

