

GUÍAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET

K.W. LYLES, E.S. SIRIS, F.R. SINGER Y P.J. MEUNIER

THE PAGET FOUNDATION FOR PAGET'S DISEASE OF BONE AND RELATED DISORDERS. NEW YORK, USA.

La enfermedad ósea de Paget (osteítis deformante) es un trastorno focal de alto remodelado óseo que puede afectar a un solo hueso (monostótica) o a múltiples huesos (poliostótica) que conlleva una hipertrofia ósea, expansión cortical y una estructura ósea anormal, responsable del dolor óseo y la deformidad ósea con fragilidad esquelética. Las complicaciones de esta enfermedad pueden afectar a los huesos (deformidad, fractura y degeneración neoplásica), articulaciones (artrosis), al sistema nervioso central y al sistema vascular¹.

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología de la enfermedad de Paget es singular debido a su característica distribución geográfica, que apunta a factores, tanto genéticos como ambientales, implicados en su presentación². La enfermedad de Paget se da con frecuencia en el Reino Unido, Norteamérica, Australia, Nueva Zelanda, Francia y Alemania³. Por el contrario, es importante en Suiza, Escandinavia, sur de Europa e Irlanda y rara en África y toda Asia, incluida China, India y Oriente Medio²⁻³.

La enfermedad de Paget es una enfermedad de la edad adulta; en los Estados Unidos se da con una frecuencia del 1,5% al 3% en personas de más de 60 años de edad y parece ser menos frecuente en las personas afroamericanas del noreste de los EE.UU.⁴⁻⁵. Es ligeramente más frecuente en los hombres que en las mujeres de edad avanzada, 52% frente al 48%, respectivamente. En Gran Bretaña, la prevalencia global es del 3% al 4% en las personas con más de 50 años de edad²⁻³. En Inglaterra existe una acusada variación geográfica en su prevalencia, con tasas que van del 8,3% en las regiones del noroeste de Inglaterra al 4,6% en las regiones del sur.

Tres estudios recientes indican un declinar en la frecuencia y gravedad de la enfermedad de Paget en Nueva Zelanda y Gran Bretaña^{6,10}. En un centro británico, el número y cuantía de huesos afectados por la enfermedad de Paget en la gammagrafía se correlacionó de modo negativo con el año de nacimiento⁷. La prevalencia de la enfermedad de Paget en diez centros médicos británicos en 1944 fue del 40% del observado en un estudio de 1974⁸⁻¹⁰. Este estudio sugiere una prevalencia del 2,5% en los hombres y del 1,6% en las mujeres de 55 o más años de edad¹⁰.

ETIOLOGÍA

La etiología de la enfermedad ósea de Paget sigue siendo desconocida aunque hay dos hipótesis: la etiología vírica y la influencia genética. Desde los años 70 se han publicado estudios que sugieren que los paramixovirus pueden desempeñar un papel etiopatogénico. También se han publicado estudios que demuestran agrupamientos familiares de la enfermedad de Paget, lo que sugiere un componente genético de esta enfermedad¹¹.

Se ha postulado que varios paramixovirus (virus del sarampión, virus respiratorio sincitial y virus del moquillo canino) desempeñan un papel causal en la enfermedad de Paget¹²⁻¹⁸. Esta hipótesis se basa en los hallazgos de estructuras similares a la nucleocápside en el núcleo y en el citoplasma de los osteoclastos, y en estudios de hibridación *in situ* que mostraban la presencia de ARNm del virus del sarampión en los osteoclastos y en las células mononucleares. Algunos, pero no todos los laboratorios, han identificado también transcripciones de paramixovirus en los osteoclastos y sus células precursoras¹⁴⁻²⁰. Sin embargo, no se ha logrado cultivar hasta el presente un solo virus en las células

pagéticas. Un estudio británico con 37 enfermos de Paget no encontró indicios de la presencia del virus del sarampión o del virus del moquillo utilizando la reacción en cadena de la polimerasa, con la transcriptasa inversa²¹. En otras tres enfermedades óseas, la osteoporosis, la picnodisostosis y el osteoclastoma, se han identificado también cuerpos de inclusión nucleares²²⁻²⁴. En la osteopetrosis y en la picnodisostosis se conoce la etiología genética más que medioambiental^{25,26}. Mientras siga sin determinarse de modo definitivo la naturaleza de las inclusiones nucleares, será controvertido el papel de los paramixovirus en la enfermedad de Paget.

Se han descrito niveles elevados de interleucina-6 (IL-6) en médula ósea y en la sangre periférica de pacientes pagéticos. Se ha demostrado que la IL-6 aumenta la formación de osteoclastos cuando se añade a las células modulares normales²⁷, pero no en todas las publicaciones se ha confirmado un aumento de la producción de citocinas. Se postula que las citocinas presentes en el microambiente medular influyen en el desarrollo de los precursores de los osteoclastos, limitando así las lesiones a los sitios locales una vez que se produce la lesión inicial. Sigue siendo desconocido el modo de comienzo de la lesión ósea inicial.

Un estudio apoya la etiología genética de la enfermedad de Paget. En él se demuestra que del 15% al 30% de los pacientes tienen una historia familiar de dicho trastorno^{28,29}. Se ha descrito de un modo de transmisión dominante de la enfermedad. En Madrid, el 40% de los pacientes tenía algún familiar de primer grado afecto³⁰. Los individuos con una historia familiar positiva tuvieron un comienzo de la enfermedad más precoz y una mayor prevalencia de deformidad ósea que los individuos con historia familiar negativa. En varios estudios se ha descrito una asociación entre la enfermedad de Paget y varios gru-

pos HLA, aunque no se ha demostrado un patrón consistente³¹⁻³⁴.

Dos grupos han descrito un *locus* de susceptibilidad candidato para la enfermedad de Paget en el cromosoma 18q^{35,36}. Se exploró esta región debido a que el gen de una displasia esquelética muy rara parecida a la enfermedad de Paget, la osteólisis expansiva familiar (OEF), se da en el *locus* 18q³⁷. Un nuevo trabajo en familias con OEF muestra una mutación en el gen RNFRS11A, que codifica un activador receptor del factor nuclear K-B (RANK)³⁸. La mutación causa un aumento de la actividad osteoclástica, explicando de este modo el aumento del remodelado óseo de este trastorno³⁸. Nuevos estudios genéticos sobre familias con enfermedad de Paget demuestran que el 20% de los familiares no presentan anomalías en el mapa del *locus* 18q, sugiriendo así una probable heterogeneidad genética³⁷.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El hueso afectado en la enfermedad de Paget se caracteriza por una desestructuración tanto de la arquitectura como del patrón laminar de la distribución del colágeno. Se observa un aumento del número de los osteoclastos y de los osteoblastos; además, la producción de la nueva matriz ósea es de mala calidad³⁹. La anomalía inicial de la enfermedad de Paget es un aumento de la velocidad de la resorción ósea en las zonas en donde hay un aumento del remodelado óseo. Los osteoclastos pagéticos son anormales; tienen un mayor tamaño y contienen más núcleos que los osteoclastos normales. En respuesta al aumento de la actividad resorptiva, se reclutan grandes cifras de osteoblastos que van hacia las zonas de remodelado, lo que da lugar a un aumento de formación de hueso nuevo³⁹. Estos osteoblastos forman tejido osteoide nuevo a una velocidad tan rápida que se deposita como un mosaico desorganizado, no en el patrón laminar normal.

La fase inicial de la enfermedad de Paget se caracteriza radiológicamente por una cuña lítica progresiva o lesión en «brizna de hierba» en los huesos largos o bien la osteoporosis circunscrita en el cráneo. A medida que progresan las lesiones, la mayor resorción ósea se sigue de un aumen-

to de la formación ósea, lo que da lugar a un aumento del grosor de algunas trabéculas y a una hipertrofia irregular del hueso cortical. Este hueso rápidamente formado es estructuralmente menos sano que el hueso normal y puede arquearse o fracturarse fácilmente. La médula ósea se infiltra con un exceso de tejido conectivo fibroso y de vasos sanguíneos, lo que conduce a una hipervascularidad. Con el tiempo, el aumento de la actividad de remodelado en una localización pagética disminuye y deja un hueso esclerótico o en mosaico.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La gran mayoría de los enfermos tiene uno o varios huesos afectados por la enfermedad de Paget; un pequeño número tiene numerosos huesos dañados por la enfermedad. Los huesos más afectados son la pelvis, vértebras, cráneo, fémur y tibia, aunque cualquier hueso puede afectarse.

Un sello de la enfermedad es la deformidad esquelética que se manifiesta por aumento del tamaño por una forma anormal. El arqueamiento de los huesos largos de la extremidad inferior es bastante típico. Tampoco es infrecuente observar un aumento de la temperatura cutánea sobre el hueso largo afectado. Es un signo del aumento de la vascularidad del tejido blando circundante y del hueso, que es una característica de la enfermedad de Paget activa. Otros huesos en los que la deformidad es una característica prominente clínicamente son los del cráneo, mandíbulas y las clavículas.

El dolor óseo es otro dato bien reconocido de la enfermedad de Paget y con frecuencia se desarrolla más en una fase tardía que al comienzo del proceso. Este síntoma no se da en la mayoría de los pacientes, incluso en los pacientes con huesos con considerables deformidades. Cuando existe, el dolor tiene una intensidad generalmente de ligera a moderada y se halla presente en reposo. Cuando hay dolor en la diáfisis en el fémur o tibia, suele aumentar al cargar peso, en especial con una lesión osteolítica.

Como consecuencia de la enfermedad de Paget se presenta una variedad de complicaciones, las cuales se exponen en la tabla 1. Las complicaciones más frecuentes

Tabla 1
Síntomas y complicaciones de la enfermedad ósea de Paget

Musculoesqueléticas
Dolor óseo
Deformidad ósea
Artrosis
Protrusión cotiloidea
Fracturas
Estenosis del canal raquídeo
Neurológicas
Hipoacusia
Deficiencias de pares craneales
Impresión basilar
Hidrocefalia
Estenosis del canal raquídeo
Cardiovasculares
Insuficiencia cardíaca congestiva
Aumento del gasto cardíaco
Estenosis aórtica
Aterosclerosis generalizada
Calcificación endocárdica
Metabólicas
Hipercalcemia por inmovilización
Hipercalcemia
Hiperuricemia
Nefrolitiasis
Neoplasias
Sarcoma (osteosarcoma, condrosarcoma, fibrosarcoma)
Tumor de células gigantes

son las musculoesqueléticas⁴⁰. La artrosis adyacente a un hueso afectado es causa de considerable morbilidad. Este rasgo es particularmente común en las caderas. Las fracturas patológicas son menos comunes. Un estudio reciente ha indicado que estas complicaciones tienen un impacto negativo sobre la calidad de vida de estos enfermos⁴¹.

La complicación neurológica más común es la hipoacusia por afectación del hueso temporal⁴². Los síntomas asociados con estenosis del conducto vertebral son mucho menos frecuentes a pesar de la elevada prevalencia de la afectación pagética de las vértebras. Puede producirse una paraplejía o cuadriplejía aguda cuando se combina una estenosis del conducto vertebral con una isquemia vascular.

El gasto cardíaco aumenta a medida que avanza la enfermedad⁴³, como manifestación del aumento de la vascularidad del hueso y del tejido circundante. Sin embargo, es infrecuente una insuficiencia cardíaca⁴⁴. La estenosis aórtica, la aterosclerosis y la calcificación intracardíaca son más comunes que en los individuos de similar edad⁴⁵.

En un porcentaje mucho menor de enfermos surgen tumores de células gigantes, por lo general benignos⁴⁶. Ambos tipos de tumores óseos se desarrollan solamente en el hueso pagético.

La hipercalcemia es una complicación infrecuente, que se observa principalmente con la inmovilidad total. Puede haber nefrolitiasis, más es infrecuente. La hiperuricemia puede ser consecuencia de un aumento del metabolismo purínico esquelético.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA: RADIOLOGÍA Y GAMMAGRAFÍA ÓSEA

El diagnóstico de la enfermedad de Paget casi siempre se realiza por la exploración radiológica del esqueleto⁴⁷. En el estadio más temprano de la enfermedad puede observarse una lesión osteolítica más fácilmente en el cráneo o en un hueso largo. El proceso osteolítico progresa en un hueso largo a una velocidad media de 1 cm por año aproximadamente. El segundo estadio de la enfermedad se manifiesta por alteraciones escleróticas en la lesión, previamente osteolítica. La radiología simple pone de manifiesto alteraciones osteolíticas y escleróticas en el mismo hueso. En el último estadio de la enfermedad predomina la lesión esclerótica y suele haber un aumento de las dimensiones del hueso a causa de la expansión de la cortical. Los médicos con gran experiencia en la enfermedad suelen determinar habitualmente su presencia por el hallazgo radiológico. Si hay incertidumbre en relación con el diagnóstico, una biopsia ósea es un medio definitivo para establecerla. No obstante, se deben evitar las biopsias en el hueso que carga, pero debido al riesgo de fractura u otras complicaciones. En ciertos casos la tomografía computarizada o la resonancia magnética de la columna vertebral es de utilidad en la evaluación inicial del dolor de espalda. La resonancia magnética es también útil para detectar el tejido blando de un tumor que se origina en una lesión pagética.

El medio más sensible para detectar la enfermedad ósea de Paget es la gammagrafía ósea que se realiza con un bifosfonato radioetiquetado⁴⁸. Después de la inyección intravenosa, el isótopo se concentra de

modo preferente en las zonas con un mayor flujo sanguíneo y mayor función ósea, características comunes de la enfermedad de Paget. Aunque hay patrones típicos de captación del marcador, para comprobar el diagnóstico de la enfermedad de Paget es preciso realizar placas radiológicas simples. En un pequeño porcentaje de pacientes la gammagrafía ósea es positiva antes de que se manifieste una anomalía radiológica. Rara vez una lesión esclerótica carece de captación del trazador, presumiblemente debido a la insignificante actividad de la enfermedad. Por lo general, la gammagrafía ósea no se emplea en el seguimiento de los pacientes sino para establecer la extensión de la afectación ósea. No obstante, en los enfermos con lesiones bastante localizadas e índices bioquímicos normales, puede emplearse la gammagrafía ósea cuantitativa seriada para determinar la respuesta objetiva al tratamiento.

BIOQUÍMICA

Los datos histológicos del aumento de la resorción y de la formación óseas en las lesiones pagéticas se reflejan por los índices bioquímicos del recambio óseo⁴⁹.

MARCADORES DE LA RESORCIÓN ÓSEA

La determinación de hidroxiprolina/creatinina durante 24 horas o en la segunda micción urinaria se ha empleado desde hace tiempo con éxito como índice de la resorción del colágeno óseo. En los últimos años se han desarrollado pruebas más específicas: comprenden las determinaciones urinarias de desoxipiridinolina, N-telopéptido y C-telopéptido que no se ven influidas por la alimentación¹. Cualquiera de estas pruebas proporciona un índice más inmediato de la respuesta al tratamiento comparadas con los índices de la actividad osteoblástica.

MARCADORES DE LA FORMACIÓN ÓSEA

El primero fue la determinación de la actividad total de la fosfatasa alcalina en

suero. La enzima se halla en la membrana plasmática de los osteoblastos y su concentración sérica proporciona un índice de actividad osteoblástica en ausencia de hepatopatía o embarazo.

Recientemente se han desarrollado pruebas para la determinación de la fracción ósea de la fosfatasa alcalina que proporcionan un índice más fiable de la formación ósea en un pequeño porcentaje de pacientes con afectación monostótica. No obstante, no disponemos de datos convincentes que indiquen que esta prueba tiene ventajas sobre la prueba estándar de la fosfatasa alcalina total en el paciente promedio. Con el tratamiento de la enfermedad de Paget, los niveles de la fosfatasa alcalina descienden más lentamente que los parámetros de resorción ósea, pero en 4 a 8 semanas se suele observar una respuesta clara.

La osteocalcina sérica, otro producto del osteoblasto, suele hallarse aumentada en los enfermos de Paget, pero generalmente en mucha menor cuantía que la fosfatasa alcalina. No se recomienda como medio estándar para evaluar su actividad. Puede medirse el propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I en el suero de estos enfermos, pero tampoco se ha demostrado que sea un índice clínico útil de la enfermedad.

RECOMENDACIONES DIAGNÓSTICAS

La evaluación mínima de un paciente con enfermedad de Paget debe incluir una radiografía de los huesos afectados y al menos un marcador bioquímico de la actividad metabólica ósea. En la mayoría de los pacientes, los cambios en la fosfatasa alcalina total sérica son suficientes para medir la actividad de la enfermedad, pero la tasa sérica de fosfatasa alcalina en cualquier paciente es un reflejo de la superficie ósea total afectada por la enfermedad y del grado de actividad de la enfermedad en dichas localizaciones. Es necesaria una gammagrafía ósea para definir la extensión total de la enfermedad e identificar las lesiones, aún asintomáticas, localizadas en las zonas "de riesgo".

INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en un fármaco antirresortivo y hay cuatro indicaciones generales para el mismo:

1) Justifican el tratamiento de los síntomas debidos a la enfermedad de Paget metabólicamente activa, como el dolor referible a un hueso pagético, cefaleas en un cráneo afectado, dolor de espalda en el marco de vértebras pagéticas, dolor derivado de una radiculopatía o artropatía pagética, u otros síndromes neurológicos asociados con los cambios pagéticos.

2) En un enfermo en el que se programa la cirugía de una lesión pagética (por ejemplo, artroplastia de cadera), el tratamiento está justificado para intentar reducir al mínimo el mayor flujo de sangre en el hueso pagético metabólicamente activo y para reducir la pérdida de sangre durante la intervención al disminuir la hipervascularidad.

3) El tratamiento puede estar indicado para disminuir el riesgo de hipercalcemia por una inmovilización prolongada o bien ante una cifra muy elevada de fosfatasa alcalina sérica.

4) La mayoría de los investigadores creen que el tratamiento está indicado cuando se pretende disminuir la progresión local y reducir el riesgo de futuras complicaciones, incluso en enfermos asintomáticos, en localizaciones y actividad metabólica de alto riesgo^{1,50}.

Este último grupo incluiría a los individuos con afectación de los huesos largos con riesgo de futuras deformidades con arqueamiento de piernas, aquellos con gran abultamiento craneal y peligro de hipoacusia, aquellos con afectación de una o más vértebras con riesgo de complicaciones neurológicas y aquellos con afectación de los huesos adyacentes a grandes articulaciones con riesgo de artroplastia secundaria.

El tratamiento intensivo se realiza para prevenir la progresión y reducción del riesgo de futuras complicaciones aunque este no se ve apoyado (y puede que nunca lo sea) por los datos claros derivados de los estudios a largo plazo controlados por placebo; no obstante, los datos indirectos apuntan a que esta hipótesis probablemente sea correcta^{51,52}. Primero, el fracaso del tratamiento se asocia con progre-

sión de las lesiones líticas y de la deformidad del hueso en al menos algunos pacientes¹. Segundo, un tratamiento eficaz se asocia con la normalización de los patrones bioquímicos del remodelado tal como se observa en el examen de las biopsias óseas⁵². El empleo de los bifosfonatos más potentes de segunda y tercera generaciones, como el pamidronato, alendronato y risedronato, se asocia con una reducción de los elevados índices del recambio óseo en la forma activa de la enfermedad de Paget a valores normales en la mayoría de los enfermos⁵³⁻⁵⁶. Así, sería una buena práctica clínica tratar tanto a los enfermos sintomáticos cuyos síntomas probablemente responden a una reducción del recambio óseo anormal como a los enfermos asintomáticos con enfermedad activa (valores muy elevados de la fosfatasa alcalina o de los marcadores urinarios) cuyo patrón de la enfermedad les sitúa en riesgo de futuras complicaciones.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

En los pacientes con deformidades por arqueamiento de una extremidad, alteraciones de la marcha, dolor de espalda crónico, o síntomas debidos a estenosis del conducto vertebral, los apoyos para la marcha, como bastones, alzas en los zapatos y otras medidas ortopédicas pueden ser de ayuda para mejorar la función. La terapéutica física mejora la fuerza muscular y ayuda y controla algunos tipos de dolor, especialmente si es un factor el espasmo muscular.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ESPECÍFICO: BIFOSFONATOS

En la actualidad disponemos de cinco bifosfonatos aprobados por la *Food and Drugs Administration* (FDA) en los Estados Unidos para el tratamiento de la enfermedad de Paget. En orden de potencia ascendente, éstos comprenden el etidronato, tiludronato, pamidronato, alendronato y risedronato. El pamidronato se administra intravenosamente; el resto se administra por vía oral.

El pamidronato se utiliza en infusión intravenosa, con la selección de dosis y número de tratamientos basados en los requerimientos del paciente individual. Con frecuencia, la enfermedad leve se corrige satisfactoriamente (es decir, la normalización de los índices del recambio óseo) con una o más infusiones de 60 mg. La enfermedad más grave (con fosfatasa alcalina sérica más de 3-4 veces por encima del límite superior de la normalidad) requiere varias infusiones de 60 a 90 mg, administradas semanalmente o quincenalmente en régimen ambulatorio. La finalidad es que los índices bioquímicos vuelvan a la normalidad o casi a la normalidad con una tanda de tratamiento. Cada infusión implica la dosis administrada en 250-500 cc de glucosa al 5% en solución salina normal y suele durar entre 2 y 4 horas. El volumen debe ser suficiente para evitar la irritación venosa superficial y la rapidez del flujo depende de la tolerancia del paciente a la infusión líquida, que puede ser menor en enfermos de edad avanzada. Una vez administrado el número deseado de infusiones, se mide la fosfatasa alcalina sérica a los 2-3 meses, con pruebas posteriores cada 3-4 meses. Si el tratamiento consigue un resultado eficaz, el retratamiento debería iniciarse una vez los valores se eleven por encima de la normalidad (que en muchos pacientes es un año o más tras el tratamiento inicial); si los valores después del tratamiento se estabilizan a un nivel casi normal, el retratamiento debe realizarse cuando se eleve en un 25%. El calcio oral y la reposición de vitamina D son necesarias para evitar la hipocalcemia que induce un aumento de la concentración sérica de la hormona paratiroidea y una ligera hipofosfatemia. Aproximadamente un tercio de los enfermos pueden presentar un leve episodio pseudogripal, típicamente sólo después de la primera dosis, al día siguiente a la infusión, que consiste en fiebre, mialgias, cefalea y malestar generalizado.

Los dos fármacos orales más modernos son el alendronato (40 mg administrados diariamente durante seis meses) y el risedronato (30 mg administrados diariamente durante dos meses y, en ocasiones en tres). Ambos fármacos se asocian con la reducción de los marcadores bioquímicos del recambio a valores normales en más del 50% de los

pacientes con enfermedad de moderada a grave⁵⁵⁻⁵⁸, y la remisión bioquímica puede persistir durante 6 a 18 meses o más antes de que esté indicado el retratamiento. Cada uno de estos fármacos se administra como dosis diaria única con un comprimido de 40 mg de alendronato o un comprimido de 30 mg de risedronato al levantarse después de una noche de ayuno, con 180 a 240 ml de agua y manteniendo el ayuno (excepto más agua) durante los 30 minutos siguientes; después, se pueden tomar el desayuno y otras medicaciones de la mañana. Durante los 30 minutos, el paciente no debe estar tumbado. Al igual que con el pamidronato, es necesario el calcio y la reposición de vitamina D. El principal efecto secundario es la aparición de molestias exofagagástricas que generalmente son leves e inespecíficas y rara vez, erosiones esofágicas que se han descrito en algunos pacientes.

El bifosfonato originalmente empleado en la enfermedad de Paget fue el etidronato, 400 mg diariamente durante 6 meses, menos potente que los de arriba citados y otro más reciente, el tiludronato, 400 mg diariamente durante 3 meses, ligeramente más potente que el etidronato pero que con menores probabilidades que el etidronato de plantear defectos de mineralización en las dosis terapéuticas. El etidronato se toma una vez al día con una pequeña cantidad de agua tras un ayuno de cuatro horas con 180-240 ml de agua. No se deben asociar suplementos de calcio hasta varias horas después de la toma del bifosfonato. Ambos fármacos son bien tolerados a estas dosis y sólo rara vez se han descrito leves molestias gastrointestinales o ligera diarrea. Dosis superiores a las recomendadas o su empleo prolongado (más de ocho meses sin un período de descanso de seis meses) de etidronato pueden causar osteomalacia que se resuelve cuando se suspende el tratamiento. Muchos investigadores evitan utilizar etidronato en huesos que cargan peso de enfermedades osteolíticas para evitar un posible agravamiento de estas lesiones inducidas por el etidronato. En estudios clínicos con estos fármacos, aproximadamente un tercio de los pacientes normalizan sus valores bioquímicos con la primera tanda de tratamiento y una mayoría de los enfermos tienen una disminución del 50% en las tasas de

fosfatasa alcalina⁵⁹⁻⁶¹. En enfermos con problemas esofágicos con los bifosfonatos más modernos, el etidronato sigue siendo una opción válida.

Puede producirse, y de hecho se produce, una resistencia secundaria individual a los bifosfonatos. Dado que disponemos de una experiencia de más de 20 años con etidronato, se observa que muchos enfermos llegan a tener una pérdida de eficacia de este fármaco tras múltiples tandas de tratamiento⁶²; tales pacientes suelen responder, no obstante, a la toma de un bifosfonato diferente. Recientemente, algunos investigadores han descrito que el empleo repetido de pamidronato puede también asociarse con una resistencia secundaria, que desaparece con el empleo de otro tipo de bifosfonato⁶³.

CALCITONINAS

La administración de calcitonina de salmón por inyección subcutánea fue el primer tratamiento utilizado para la enfermedad de Paget. En la actualidad su empleo se ve probablemente limitado a aquellos pacientes que no toleran los bifosfonatos. Suele comenzarse con una dosis de 100 u por día durante uno o varios meses, con una posterior reducción de la dosis a 50-100 en días alternos. Dado que los principales efectos secundarios en una minoría de pacientes son las náuseas y rubor facial y palmar, se puede comenzar con una dosis de 25 u, con un aumento gradual en la dosis durante unos pocos días hasta lograr la dosis completa de 100 u con el fin de reducir al mínimo estos problemas. Disponemos de una experiencia limitada con la calcitonina de salmón en formulación de aerosol nasal en la enfermedad de Paget (no aprobada por la FDA de los EE.UU.). Puede producirse una resistencia secundaria a la calcitonina de salmón⁶⁴, lo que implica la necesidad de cambiar al tratamiento con bifosfonatos.

PLICAMICINA

Antiguamente denominada mitramicina, la plicamicina es un citotóxico empleado en el tratamiento de la hipercalcemia del cáncer (para esta modalidad cuenta con la

aprobación de la FDA). En la actualidad, rara vez está indicada debido a la existencia de los bifosfonatos y por su toxicidad en el hígado, médula ósea, piel y riñón.

ANALGÉSICOS

El empleo juicioso de medicamentos que alivian el dolor, como paracetamol, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y potencialmente los nuevos inhibidores del cox-2 es una medida útil asociada a los fármacos antiosteoclásticos para el tratamiento del dolor pagético. El dolor directamente atribuible a la enfermedad de Paget se suele aliviar con estos analgésicos. Sin embargo, parte del dolor es probablemente el resultado de alteraciones mecánicas relacionadas con la deformidad ósea o por complicaciones artríticas o neurológicas. Debe evitarse el empleo de agentes adictivos, como los narcóticos, si el problema es de naturaleza crónica.

CIRUGÍA

La intervención ortopédica puede estar indicada en varias situaciones⁶⁵. La fractura completa, por tratarse de un hueso pagético, requiere alguna forma de fijación interna, en especial si la fractura es inestable. Se recomienda que debe evitarse en lo posible la inmovilización completa del sitio de fractura por lo que la fijación interna de tales fracturas permite una movilización más rápida del paciente. La osteotomía tibial se emplea en ocasiones para realinear la rodilla y disminuir el dolor mecánico, en especial si el tratamiento médico no lo consigue. La artroplastia total, típicamente en la cadera y con menor frecuencia en la rodilla, está indicada en los enfermos con intenso dolor articular mecánico que no responde al tratamiento antiosteoclástico y al tratamiento de la artrosis. Se recomienda el control de la actividad de la enfermedad para reducir al mínimo la posibilidad de aflojamiento de la prótesis. Por último, la estenosis del conducto vertebral, debida generalmente a una combinación de alteraciones pagéticas y no pagéticas en las vértebras y carillas articulares, suele precisar un tratamiento ortopédico o neuroquirúrgico.

gico. En el caso de intervención quirúrgica, el pretratamiento con un potente bifosfonato, por ejemplo pamidronato intravenoso, es de gran importancia. La hipervascularidad de la enfermedad de Paget puede causar una hemorragia importante durante la intervención. El retratamiento con un bifosfonato reduce la hipervascularidad y disminuye en gran medida el riesgo de una hemorragia mayor de lo normal durante la intervención. En conclusión, el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget ha sufrido cambios importantes en los últimos 25 años debido al desarrollo de inhibidores específicos de la resorción mediada por los osteoclastos y particularmente por el desarrollo de potentes bifosfonatos. Con éstos se logra en la actualidad en la mayoría de los pacientes la supresión completa de la actividad de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Delmas PD, Meunier PJ. The Management of Paget's Disease of Bone. *New Engl J Med* 1997; 336: 558-566.
- Barker DJP. The epidemiology of Paget's disease of bone. *Br Med J* 1984; 40: 396-400.
- Collins DH. Paget's Disease of bone-Incidence and Subclinical Forms. *Lancet* 1956; II: 51-57.
- Perry HM III, Kraezle D, Miller DK. Paget's disease in African Americans. *Clin Geriatr* 1995; 3: 69-74.
- Ankrom MA, Shapiro JR. Paget's Disease of Bone (Osteitis Deformans). *J Amer Geriatrics Soc* 1998; 46: 1.025-1.033.
- Cundy T, McAnulty K, Wattie D, Gamble G, Rutland M, Ibbertson HK. Evidence for secular change in Paget's Disease. *Bone* 1997; 20: 69-71.
- Kanis JA. Pathophysiology and Treatment of Paget's Disease of Bone. Londres: Martin Dunitz, 1994; 81.
- Barker DJP, Clough PWL, Guyer PB, Gardner MJ. Paget's disease of bone in 14 British towns. *Br Med J* 1977; 1: 1.181-1.183.
- Barker DJP, Chamberlain AT, Guyer PB, Gardner MJ. Paget's disease of bone: The Lancashire focus. *Br Med J* 1980; 280: 1.105-1.107.
- Cooper C, Shafheutle K, Dennison E, Kelling-Gray S, Guyer P, Barker D. The Epidemiology of Paget's Disease in Britain: Is the Prevalence Decreasing. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 192-197.
- Barry HC. Paget's Disease of Bone. Edimburgo: Churchill-Livingstone, 1969.
- Rebel A, Malkani K, Base J. Anomalies nucleaires des osteoclastes de la maladie osseuse de Paget. *Nouv Presse Med* 1974; 3: 1.299-1.301.
- Mills BG, Singer FT. Nuclear inclusions in Paget's disease of bone. *Science* 1976; 201-202.
- Basle MF, Fournier JG, Rozenblatt S, Rebel A, Boutielle M. Measles virus mRNA detected in Paget's disease bone tissue by in situ hybridization. *J Gen Virol* 1986; 67: 907-913.
- Gordon MT, Anderson DC, Sharpe PT. Canine distemper virus located in bone cells of patients with Paget's disease. *Bone* 1991; 12: 195-201.
- Gordon MT, Mee AP, Anderson DC, Sharpe PT. Canine distemper virus transcripts sequenced from pagetic bone. *Bone Miner* 1992; 19: 159-174.
- Ralston SH, Digiovine FS, Gallacher SJ, Boyle IT, Duff GW. Failure to detect paramyxovirus sequences in Paget's disease of bone using the polymerase chain reaction. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 1.243-1.248.
- Birch MA, Taylor W, Fraser WD, Ralston SH, Hart CA, Gallagher JA. Absence of paramyxovirus RNA in cultures of pagetic bone cells and in pagetic bone. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 11-16.
- Reddy SV, Singer FR, Roodman GD. Bone marrow mononuclear cells from patients with Paget's disease contain measles virus nucleocapsid messenger ribonucleic acid that has mutations in a specific region of the sequence. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2.108-2.111.
- Reddy SV, Singer SV, Mallette L, Roodman GS. Detection of measles virus nucleocapsid transcripts in circulating blood cells from patients with Paget's disease. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1.602-1.607.
- Helfrich MH, Hobson RP, Cash B, et al. No evidence of paramyxovirus RNA in bone and osteoblast-like and osteoclast-like cells cultured from patients with Paget's disease. *J Bone Miner Res* 1996; 11 (Supl 1). S164 (Abstract).
- Mills BG, Yabe H, Singer FR. Osteoclasts in human osteoporosis contain viral nucleocapsid-like nuclear inclusions. *J Bone Miner Res* 1998; 3: 101-106.
- Beneton MNC, Harris S, Kanis JA. Paramyxovirus-like inclusions in two cases of pycnodysostosis. *Metab Bone Dis Rel Res* 1987; 8: 211-217.
- Welsh RA, Meyer AT. Nuclear fragmentations and associated fibrils in giant cell tumour of bone. *Lab Invest* 1970; 22: 63-72.
- Van Hul W, Bollerslev J, Gram J, Van Hul E, Wuyts W, Benichou O, et al. Localization of a gene for autosomal dominant osteopetrosis (Albers-Schonberg disease) to chromosome 1p21. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 363-369.
- Gelb BD, Shi GP, Chapman HA, Desnick RJ. Pycnodysostosis, a lycocomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science* 1996; 273: 1.236-1.238.
- Roodman GD, Kurihara N, Ohsaki Y, Kukita A, Hoskin D, Demulder A, et al. Interleukin-6: A potential autocrine/paracrine factor in Paget's disease of bone. *J Clin Invest* 1992; 89: 46-52.
- McKusick VA. Heritable Disorders of Connective Tissue. St. Louis: CV Mosby, 1972; 718-737.
- Siris ES, Ottman R, Flaster E, Kelsey JL. Familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 495-500.
- Morales-Piga AA, Rey-Rey JS, Corres-González J, García-Sagredo JM, López-Abente G. Frequency and characteristics of familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 663-670.
- Tilyard MW, Gardner RJM, Milligan L, Cleary TA, Stewart RD. A probable linkage between familial Paget's disease and the HLA loci. *Aust NZJ Med* 1982; 12: 498-500.
- Foldes J, Shamir S, Brautbar C, Schermann L, Mencil J. HLA-D antigens and Paget's disease of bone. *Clin Orthop* 1991; 266: 301-303.
- Singer FR, Mills BG, Park MS, Takemura S, Terasaki PI. Increased HLA-DQW1 antigen pattern in Paget's disease. *Clin Res* 1985; 33: 574A.
- Singer FR, Siris ES, Knieriem A, Gjertson D, Terasaki PI. The HLA DRB1* 1104 gene frequency is increased in Ashkenazi Jews with Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1996; 11: S369.
- Cody JD, Singer FT, Roodman GD, Otterund B, Lewis TB, Leppert M. Genetic linkage of Paget disease of bone to chromosome 18q. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 1.117-1.122.
- Haslam SI, Van Hul W, Morales-Piga A, Balesmans W, San-Millán JL, Nakatsuka K, et al. Paget's disease of bone: Evidence for a susceptibility locus on chromosome 18q and for genetic heterogeneity. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 911-917.
- Hughes AE, Shearman AM, Weber JL, Barr RJ, Wallace RG, Osterberg PH, et al. Genetic linkage of familial expansile osteolysis to chromosome 18q. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 359-361.
- Hughes AE, Ralston SH, Marken J, Bell J, MacPherson H, Wallace RG, et al. Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis. *Nature Genetics* 2000; 24: 45-48.
- Meunier PJ, Coindra J, Edouard C, et al. Bone Histomorphometry in Paget's disease: Quantitative and dynamic analysis of pagetic and non-pagetic bone tissue. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1.035-1.103.
- Altman RD, Collins B. Musculoskeletal manifestations of Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1.121-1.127.
- Gold DJ, Boisture J, Shipp KM, Pieper CF, Lyles KW. Paget's Disease of Bone and Quality of Life. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1.897-1.904.
- Sparrow NL, Duvall AJ. Hearing loss and Paget's disease. *J Laryngol Otol* 1967; 81: 601-611.
- Haworth S. Cardiac output in osteitis deformans. *Clin Sci* 1953; 12: 271-275.
- Hultgren HN. Osteitis deformans (Paget's disease) and calcific disease of the heart valves. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1.461-1.464.
- Haibach H, Farrell C, Dittrich FJ. Neoplasms arising in Paget's disease of bone: A study of

82 cases. *Am J Clin Pathol* 1985; 83: 594-600.

46. Singer FR, Mills BG. Giant cell tumor arising in Paget's disease of bone. Recurrences after 36 years. *Clin Orthop* 1993; 293: 293-301.

47. Resnick D. *Diagnosis of Bone and Joint Disorders* (3.rd ed.). Filadelfia: Saunders, 1995.

48. Fogelman I, Carr D, Boyle IT. The role of bone scanning in Paget's disease. *Metab Bone Dis Rel Res* 1981; 3: 243-254.

49. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev* 1996; 17: 333-368.

50. Kanis JA. *Pathophysiology and treatment of Paget's disease of bone* (2.nd ed.). Londres: Martin Dunitz, 1998.

51. Meunier PJ, Chapuy MC, Alexandre C, Bressot C, Edouard C, Vignon C, et al. Effects of disodium dichlormethylene diphosphonate on Paget's disease of Bone. *Lancet* 1979; 2: 489-492.

52. Meunier PJ, Vignot E. Therapeutic strategy in Paget's disease of bone. *Bone* 1995; 17: 4.895-4.915.

53. Harinck HI, Papapoulos SE, Blanksma HJ, et al. Paget's disease of bone: Early and late responses to three different modes of treatment with aminohydroxypropylidene-1,1-biphosphonate (APD) for the treatment of Paget's disease of the bone. *Ann Rheum Dis* 1987; 45: 1.012-1.018.

54. Cantrill JA, Buckler HM, Anderson DC. Low dose intravenous 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate (ADP) for the treatment of Paget's disease of the bone. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 1.012-1.018.

55. Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS, Hosking DJ, Cundy T, Kotowicz MA, et al. Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: A randomized placebo-controlled trial. *Am J Med* 1996; 171: 341-348.

56. Siris E, Weinstein RS, Altman R, Conte JM, Favus M, Lombardi A, et al. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 961-967.

57. Siris ES, Chines AA, Altman RD, Brown JP, Johnston CC Jr, Lang R, et al. Risedronate in the treatment of Paget's disease: An open-label, multicenter study. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1.032-1.038.

58. Miller PD, Brown JP, Siris ES, Hoseyni MS, Axelrod DW, Bekker PJ. 1999 A comparative trial of residronate versus etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Am J Med* 1999; 106: 513-520.

59. Canfield RE, Rosner W, Skinner J, McWhorter J, Resnick L, Feldman F, et al. Diphosphonate therapy of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 96-106.

60. McClung MR, Tou CK, Golstein NH, Picot C. Tiludronate therapy for Paget's disease of bone. *Bone* 1995; 17: 493S-496S.

61. Roux C, Gennari C, Farrerons J, Devogelaer JP, Mulder H, Kruse HP, et al. Comparative prospective, double-blind, multicenter study of the efficacy of tiludronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 851-858.

62. Altman RD. Long term follow up of therapy with intermittent etidronate disodium in Paget's disease of bone. *Am J Med* 1985; 79: 583-590.

63. Gutteridge DH, Ward LC, Stewart GO, et al. A randomized treatment trial of intravenous pamidronate and oral alendronate in Paget's disease: early results. *Bone* 1999; 24: 67S (abstract).

64. Singer FR, Aldred P, Neer RM, Krane SM, Potts JT Jr, Bloch KJ. An evaluation of antibodies and clinical resistance to salmon calcitonin. *J Clin Invest* 1972; 51: 2.331-2.338.

65. Kaplan FS. Severe orthopaedic complications of Paget's disease. *Bone* 1999; 24: 43S-46S.

INFORME

FACTOR DE IMPACTO BIBLIOGRÁFICO DE LAS REVISTAS DE OSTEOLOGÍA 1999

NOTA DEL COMITÉ EDITORIAL

Con objeto de facilitar la valoración de los trabajos científicos en la literatura mundial dedicada a enfermedades metabólicas óseas, se incluye este baremo, actualizado en el año 1999.

	Factor de impacto
<i>Journal Bone Mineral Research</i>	6.477
<i>Bone</i>	3.961
<i>Osteoporosis International</i>	2.677
<i>Calcified Tissue International</i>	1.976
<i>Maturitas</i>	1.119
<i>Mineral Electrolyte Metabolism</i>	1.465