

Enfermedad de Paget. Actualización en el tratamiento médico

Javier Bachiller Corral

Servicio de Reumatología. Hospital
Universitario Ramón y Cajal.
Madrid, España.

Correspondencia:

Javier Bachiller Corral

✉ javierbachiller@gmail.com

Resumen

La enfermedad de Paget del hueso (EP) se caracteriza por un aumento del metabolismo óseo localizado en uno o varios focos del esqueleto. El mecanismo fisiopatológico inicial es el aumento de la resorción ósea osteoclástica, y los bifosfonatos son el tratamiento de elección. Las indicaciones aceptadas para el tratamiento de la EP incluyen el dolor óseo y las manifestaciones del sistema nervioso. También se recomienda el tratamiento antes de una cirugía ósea para prevenir el sangrado excesivo o la hipercalcemia. Los pacientes con una alta actividad metabólica (nivel de fosfatasa alcalina más de dos veces el límite superior normal) también deben ser tratados. Una indicación controvertida es el tratamiento en pacientes asintomáticos para prevenir las complicaciones evolutivas.

Los nuevos bifosfonatos, como el ácido zoledrónico, con una gran potencia y afinidad de unión a la hidroxiapatita, son muy útiles para el control de la actividad de la enfermedad a corto y largo plazo. El ácido zoledrónico está indicado para EP en Europa y América en una sola dosis de 5 mg, administrado por vía intravenosa. En 2005, un ensayo controlado con risedronato, demostró una respuesta terapéutica en el 96% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico, que es significativamente mayor que los resultados obtuvieron por otros bisfosfonatos. En el estudio de extensión, se demostró que la duración de la respuesta era de al menos 6 años y medio tras la infusión del fármaco.

El ácido zoledrónico ha cambiado el manejo de la enfermedad de Paget. Queda pendiente demostrar si el control metabólico eficaz y prolongado que se consigue con los nuevos fármacos, reducirá el riesgo de complicaciones tales como la deformidad, las fracturas, la sordera y la artropatía secundaria.

Introducción

La enfermedad de Paget del hueso (EP), es la segunda enfermedad metabólica ósea más frecuente después de la osteoporosis. El tratamiento más utilizado en las últimas 4 décadas han sido los bifosfonatos que han permitido un control metabólico de la enfermedad. Sin embargo la eficacia alcanzada con ellos y la duración de la respuesta no eran las óptimas. En 2006 el ácido zoledrónico, fue aprobado en Europa y América para su uso en la EP a una dosis única de 5 mg vía intravenosa. Los resultados de los ensayos clínicos y la evidencia de su eficacia en la práctica clínica diaria, han situado este fármaco en primera línea terapéutica. Además han permitiendo plantear un nuevo enfoque en el manejo clínico y alcanzar nuevos objetivos terapéuticos en la enfermedad de Paget. En este artículo se resumen las características de la enfermedad y las indicaciones de tratamiento, y se revisa la evidencia sobre la eficacia y seguridad de las opciones terapéuticas en la EP.

La enfermedad de Paget

La enfermedad de Paget del hueso, es un trastorno óseo frecuente, descrito por primera vez hace más de un siglo por el cirujano inglés James Paget (1). Se trata de una alteración esquelética focal en la que existe un marcado incremento del remodelado óseo en uno o más huesos del esqueleto. La alteración fisiopatológica inicial es el aumento de la actividad osteoclástica con un incremento de la resorción ósea, que va seguido, en un intento de reparación, por un aumento desorganizado de la actividad osteoblástica (2). Este aumento del remodelado da lugar a un hueso patológico, con tendencia al crecimiento, la deformidad y las fracturas.

A pesar de los avances producidos en las últimas décadas en el conocimiento de esta enfermedad,

su etiología sigue siendo desconocida. La hipótesis etiológica más aceptada es la acción simultánea de dos factores: una predisposición genética y un factor ambiental que actuarían sinérgicamente (3). El factor genético no ha podido ser bien caracterizado, pero existe una asociación de la enfermedad con polimorfismos en el gen del TNFRSF11 en el cromosoma 18 y también con mutaciones en el gen del sequestosoma 1. Los factores ambientales que se han asociado con la EP son las infecciones por paramixovirus, fundamentalmente rubeola, virus sincitial respiratorio y virus del moquillo canino. Otros posibles factores externos que se han relacionado con la EP son los traumatismos y los tóxicos.

La enfermedad afecta fundamentalmente a adultos de más de 55 años, y es un poco más frecuente en varones. La EP es muy rara por debajo de los 40 años. La prevalencia de la enfermedad varía en distintas partes del mundo, pero existe una clara relación con la población originaria del noroeste de Europa, fundamentalmente de origen británico (4). Así en Inglaterra, Norteamérica y Australia la prevalencia de la EP en adultos de más de 55 años está entre el 1% y el 4%, mientras que es muy rara en Japón, Oriente Medio, África y Sudamérica. En España un estudio multicéntrico de ámbito nacional estableció una prevalencia estimada entre el 1,1 y 1,6% en las personas mayores de 55 años (5). Además en varios países se han encontrado marcadas variaciones regionales con áreas o focos de alta prevalencia (6,7). Se ha descrito una agregación familiar entre un 15% y un 40% de los pacientes (8) y en estos casos la enfermedad se transmite de forma autosómica dominante con una penetrancia variable. En los últimos 15 años, varios estudios en diferentes poblaciones han observado un descenso tanto en la prevalencia como en la gravedad de la enfermedad (9,10). Se desconocen las razones de este descenso, pero podría estar en relación con los movimientos migratorios, la disminución de la consanguinidad y carga genética y con cambios en los factores ambientales.

El mecanismo fisiopatológico primario de la EP consiste en la activación de los osteoclastos, que incrementan su número, tamaño (multiplican hasta por 10 su tamaño y su número de núcleos) y la actividad osteoclástica, lo que provoca una resorción ósea intensa y focal en el hueso afecto. Dicho mecanismo inicial se sigue de una reacción osteoblástica igualmente acelerada, en un intento de mantener el equilibrio metabólico óseo. Pero esta reacción osteoblástica es desorganizada y caótica, y produce un hueso plexiforme, tosco, con alteración del patrón fibrilar y con una disminución de la resistencia mecánica (2). Esta alteración del remodelado de forma mantenida provoca la sustitución progresiva de hueso sano por hueso desorganizado sin las características de flexibilidad y dureza habituales. También se produce un crecimiento óseo fundamentalmente a expensas del hueso cortical, que es evidente tras varios años de evolución. Lo característico de esta enfermedad es que tiene una afectación ósea focal: afecta a uno o más huesos del individuo, mientras que el resto mantiene un remodelado óseo aparentemente normal.

La EP puede afectar a un número variable de huesos del esqueleto, pero hasta en un 40% de los casos es monostótica. Los huesos más frecuentemente afectados son el iliaco, el fémur, las vertebrae lumbares, el cráneo y la tibia (2,4). Tras su debut, la extensión ósea de la enfermedad suele permanecer estable, y es muy rara la aparición de nuevos focos o huesos afectados por EP a lo largo de la evolución.

La mayoría de los enfermos con EP están asintomáticos. La sospecha diagnóstica se establece por una elevación de la fosfatasa alcalina en una analítica de rutina o por un hallazgo casual en la radiografía. Debido a la baja sintomatología clínica, la enfermedad esta infra diagnosticada. Se calcula que más de la mitad de los pacientes desconocen que padecen la enfermedad. Las manifestaciones clínicas más habituales son el dolor y la deformidad ósea (2,4). El dolor puede tener distintas causas,

como el aumento del remodelado óseo, la presencia de pseudofracturas, la compresión de estructuras nerviosas por el crecimiento óseo, o el desarrollo de artropatía secundaria. Las complicaciones que pueden ocurrir a lo largo del tiempo, debido a la alteración crónica del remodelado óseo son la presencia de fracturas, el desarrollo de artropatía, la sordera compresiva, y la aparición de sarcoma sobre el hueso pagético.

La valoración y el seguimiento de la actividad de la EP se realizan con diferentes marcadores bioquímicos que reflejan los productos de la resorción y formación ósea derivados del colágeno. En general estos marcadores tienen bastante sensibilidad para determinar la actividad metabólica de la enfermedad y la respuesta terapéutica. Los más utilizados son la fosfatasa alcalina sérica (marcador de formación ósea) y la hidroxiprolina en orina de 24 horas (marcador de resorción). La fosfatasa alcalina sérica es el marcador de referencia por su sensibilidad, coste y disponibilidad en todos los ámbitos médicos (11). Normalmente esta elevado en pacientes con EP que no han recibido tratamiento. Si se trata de una afectación monostótica o con baja actividad, la fosfatasa alcalina puede ser normal. En estos casos otros marcadores bioquímicos como la fosfatasa alcalina ósea, el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP) y el telopéptido α -carboxiterminal del colágeno tipo I (α -CTX) pueden ser de utilidad.

Las alteraciones radiológicas son bastante específicas sobre todo cuando el Paget es poliostótico, y presenta el patrón característico de engrosamiento óseo y alteración de la trama trabecular. La gammagrafía ósea con Tecnecio es muy útil en el estudio de extensión y debe formar parte de la evaluación inicial en todos los pacientes con EP.

El diagnóstico se establece en base a las manifestaciones clínicas, las alteraciones radiológicas y la elevación de los marcadores óseos. En pocas ocasiones es necesario recurrir a la biopsia ósea y el estudio anatomopatológico.

Tratamiento médico de la enfermedad de Paget: objetivos, indicaciones, fármacos disponibles y eficacia

Objetivos.

Actualmente no existe un tratamiento curativo de la EP. El objetivo terapéutico inicial es el control de los síntomas y la normalización de la actividad metabólica, y en segundo lugar reducir las complicaciones evolutivas a largo plazo.

Para controlar los síntomas se requiere corregir la alteración patogénica primordial, es decir normalizar la intensa actividad de remodelado que existe en las lesiones pagéticas óseas. Para ello, desde principios de los años 70 se han utilizado fármacos como la calcitonina y posteriormente los bifosfonatos cuyo mecanismo de acción es la reducción de la actividad resortiva de los osteoclastos y la velocidad de remodelado óseo. La investigación en los bifosfonatos ha permitido conseguir progresivamente fármacos con mayor adherencia a la hidroxiapatita y mayor potencia antiresortiva. En los años 80 el etidronato y el pamidronato, y en los 90 el clodronato, tiludronato, alendronato y risedronato, supusieron una mejoría significativa en el tratamiento de la EP, tanto en la potencia como en la duración del efecto antiresortivo. El desarrollo a partir del nuevo siglo de ácido zoledrónico, ha permitido reducir la dosis, acortar los tiempos de tratamiento, y aumentar la potencia y duración del efecto.

Para minimizar las complicaciones evolutivas del hueso pagético es preciso que la normalización del remodelado óseo se mantenga en el tiempo. Aunque este aspecto está aun en controversia por la dificultad para su estudio, existen datos indirectos que indican que cuando existe un control prolongado del metabolismo, el hueso nuevo que se forma en los focos pagéticos es un hueso lamelar de características normales. Se asume que una normalización de los marcadores serológicos es indicativa de la normalización del remodelado óseo en todo

el esqueleto del individuo. No se han hecho estudios bien diseñados que correlacionen la reducción mantenida de la actividad metabólica a lo largo de los años, con las manifestaciones clínicas y las complicaciones. En espera de mayores evidencias científicas, el objetivo de la normalización prolongada de los marcadores serológicos óseos es un objetivo real y alcanzable con los potentes bifosfonatos que disponemos actualmente

Indicaciones de tratamiento

Las indicaciones absolutas de tratamiento son la presencia de dolor óseo primario o afectación neurológica por síndromes compresivos. En estos casos la desaparición de la clínica depende directamente de la reducción metabólica del hueso pagético.

Otras indicaciones son el desarrollo de insuficiencia cardíaca por alto gasto, o la presencia de hipercalemia, sobre todo en pacientes con enfermedad de Paget que precisan hacer reposo absoluto (12,13). En los pacientes que van a ser sometidos a cirugía ósea sobre huesos pagéticos, se recomienda el tratamiento antiresortivo durante las semanas previas para reducir el sangrado quirúrgico. También puede ser eficaz el tratamiento en pacientes que presentan fisuras corticales o gran deformidad en los huesos de carga (fundamentalmente fémur y tibia) para evitar el desarrollo de fracturas.

Por último los pacientes que presentan una actividad metabólica elevada (niveles de fosfatasa alcalina por encima del doble del nivel de la normalidad) deberían ser tratados, fundamentalmente aquellos pacientes jóvenes y con lesiones que asientan en huesos que pueden dar complicaciones evolutivas.

Aquellos pacientes con fosfatasa alcalina normal y con lesiones indoloras y que afectan a huesos no susceptibles de dar complicaciones evolutivas, no precisan tratamiento (13).

Fármacos disponibles

Actualmente 6 bifosfonatos se encuentran indicados para el tratamiento de la EP: etidronato,

tiludronato, pamidronato, alendronato, risedronato y ácido zoledrónico. Las principales características clínicas y sus diferencias se muestran en la **tabla 1**. Alendronato no está indicado en España, y tiludronato ha sido recientemente retirado de su comercialización en nuestro país.

Otros bifosfonatos como el clodronato, neridronato, olpadronato e ibandronato han demostrado también eficacia en estudios randomizados en EP, pero no disponen de indicación por las agencias reguladoras.

Teriparatida y denosumab podrían también ser eficaces para el tratamiento de la EP, aunque no disponemos de ningún estudio de calidad sobre su eficacia.

Eficacia del tratamiento anti-resortivo a corto plazo

La eficacia de los bifosfonatos en la enfermedad de Paget se ha ido incrementando progresivamente según se han ido modificando su estructura química. Los bifosfonatos aminados (pamidronato, alendronato, risedronato y ácido zoledrónico) tienen una mayor eficacia tanto en el porcentaje de pacientes que alcanzan la normalización de la fosfatasa alcalina, como en el tiempo medio de duración de la respuesta. (Tabla1)

En el año 2005 se publicó en el New England journal of medicine, el trabajo de Ian Reid y colaboradores (14) que analizó la eficacia del ácido zoledrónico en la enfermedad de Paget y abrió las

Tabla 1. Comparación entre las características de los tratamientos médicos en la EP.

	Etidronato	Tiludronato	Pamidronato	Alendronato	Risedronato	Ácido zoledrónico
Indicacion (FDA)	1970	1997	1995	1995	1998	2005(EMA)
Potencia	1	10	100	700	1.000	10.000
Vía adm.	vo	vo	iv	vo	vo	iv
Dosis diaria	400 mg	400mg	30-60 mg	40 mg	30 mg	5 mg
Duración ciclo trat.	6 meses	3 meses	3-6 días	6 meses	2 meses	1día
Precio ciclo trat.	44 €	--	251 -502 €	310 €	238 €	58 €
Nombre comercial	Difosfen® Osteum®	Skelid®	Aredia®	Foxamax®	Actonel 30®	Aclasta®
Eficacia (↓ FA)	50%	30-65%	50-70 %	50-85%	75%	90-96%
Duración		12 meses	12-18 meses	12-18 meses	1 año	6,5 años
Eficacia (↓ dolor)	Si (50%)	Si	Si (70%)	Si	Si	Si. Función física
Efectos secundarios. Complicaciones	Osteomalacea	Efectos GI	Reacción pseudogripal Osteonecrosis Hipocalcemia	Efectos GI	Efectos GI	Reacción pseudogripal Osteonecrosis Hipocalcemia

puertas a su autorización comercial por las agencias americana y europea del medicamento. Se trata de un doble ensayo clínico fase III, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, y controlado con risedronato. Se incluyeron más de 350 pacientes de Europa, Norteamérica, Australia y Sudáfrica, con enfermedad de Paget y con una edad media de 70 años. Todos ellos tenían una actividad metabólica ósea elevada, con niveles de fosfatasa alcalina por encima del doble del nivel normal (media de FA de 2.6 veces el nivel superior de normalidad). La mitad de los pacientes fueron tratados con ácido zoledrónico 5 mg en infusión intravenosa única, y la otra mitad con risedronato 30 mg diarios durante 2 meses. A los seis meses tras el tratamiento se obtuvo respuesta terapéutica (normalización de la FA o reducción del 75% del exceso de FA) en el 96% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico (El 89% normalizaron la FA y el 7% la redujeron más de un 75%). Estos resultados eran significativamente superiores a los obtenidos en el grupo tratado con risedronato (el 74% obtuvieron respuesta terapéutica), y también claramente superiores a las tasas de respuesta previamente descritas con otros bifosfonatos utilizados en la enfermedad de Paget (Tabla 1). La reducción de los niveles de FA fue más rápida en el grupo tratado con zoledrónico con diferencias significativas desde el primer mes pos tratamiento.

En el año 2007 se publicaron los resultados de otro estudio abierto en el que se comparaban la eficacia a los 6 meses de ácido zoledrónico frente a pamidronato (15). Los pacientes tratados con ácido zoledrónico recibieron 4 mg iv en infusión única y el 97% alcanzaron la respuesta terapéutica, resultados muy superiores a los conseguidos con pamidronato (45% de respuesta). Lo más interesante del trabajo es que 33 pacientes que no alcanzaron respuesta con pamidronato fueron inmediatamente tratados con ácido zoledrónico o con neridronato, obteniendo normalización de la FA en todos menos uno de los pacientes, en cada uno de las dos opciones de tratamiento. Se han publicado otros casos aislados

de pacientes con EP con resistencia a pamidronato y a otros bifosfonatos, que han presentado una rápida y satisfactoria respuesta de la FA tras administrar 5 mg de ácido zoledrónico (16-18).

Recientemente se ha publicado un trabajo descriptivo sobre el uso de ácido zoledrónico en pacientes con EP en la práctica clínica habitual, con resultados de eficacia similares a los ensayos clínicos y con una tasa de respuesta del 91,6% a los 3 años (19). La tasa de recaída fue superior a la descrita previamente, alcanzando un 21,4% a los 3 años. Este trabajo es el primero en describir la eficacia de ácido zoledrónico en un numeroso grupo de pacientes con EP en el mundo real fuera de los ensayos clínicos.

Los resultados de eficacia de ácido zoledrónico en la EP no parecen depender del tiempo de evolución de la enfermedad ni de la edad o sexo de los pacientes ni tampoco del tratamiento previo con otros bifosfonatos.

Eficacia en el control metabólico óseo a largo plazo

En toda enfermedad crónica, la pauta posológica cómoda es fundamental para su aceptación y adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. Para mejorar la enfermedad de Paget son necesarios tratamientos eficaces a largo plazo y de fácil administración para aumentar el cumplimiento terapéutico y por tanto mantener normalizado el remodelado óseo. Hasta la comercialización del ácido zoledrónico los enfermos con EP tratados con otros bifosfonatos presentaban respuestas temporales de uno o dos años de duración, pero las recaídas eran frecuentes y debían recibir nuevos ciclos de tratamiento para el control de las manifestaciones clínicas y la actividad bioquímica.

El ensayo clínico en fase III con ácido zoledrónico se continuó de una fase de extensión para medir su efecto a largo plazo en la EP. Los resultados de esta fase de extensión fueron publicados en 2011 tras 72 meses de seguimiento de los pacientes que

habían presentado respuesta inicial (20). De los 152 pacientes tratados con ácido zoledrónico e incluidos en el seguimiento solo 1 presentó criterios de recaída (niveles de FA similares a los que presentaba el paciente previo al tratamiento) y ocurrió tras 5 años de seguimiento. Otros 19 casos (12,5%) presentaron pérdida de respuesta (elevación de la fosfatasa alcalina por encima del valor de normalidad). El resto de los pacientes que acabaron el periodo de seguimiento mantenían la FA en rango normal. Los riesgos relativos para recaída y pérdida de respuesta fueron de 0.02 y 0.12 respectivamente en el grupo tratado con ácido zoledrónico.

Estos resultados de eficacia son los de mayor duración conocida hasta ahora en la enfermedad de Paget y suponen un hito en el camino de la normalización crónica del remodelado óseo y la posible curación de esta enfermedad.

La pérdida de respuesta al tratamiento no se asocia a la edad, sexo, peso, ni aclaramiento de creatinina, pero sí al tratamiento previo con bifosfonatos. Por otro lado, los pacientes que menos redujeron los niveles de fosfatasa alcalina (y otros marcadores de remodelado óseo) a los 6 meses del tratamiento fueron los que presentaron mayor tasa de pérdida de respuesta. Esta relación entre los niveles nadir y la duración de la respuesta, también descrita en otros bifosfonatos, permite ajustar las visitas médicas durante el seguimiento.

Debido a la potencia y duración de los nuevos tratamientos, actualmente es rara la necesidad de retratamiento en la enfermedad de Paget. En este sentido, recientemente se ha publicado un artículo, que estudia la eficacia de un segundo ciclo de tratamiento con ácido zoledrónico, en un pequeño grupo de pacientes procedentes del ensayo clínico inicial, que habían recaído tras respuesta a un primer ciclo (21). Solo se incluyeron 6 pacientes con EP, con un nivel medio de fosfatasa alcalina de 200 UI/L. El tiempo medio transcurrido entre el primer y segundo ciclo de ácido zoledrónico fue de 6.5 años. Todos los pacientes respondieron a los 3 meses tras

el tratamiento (todos normalizaron la fosfatasa alcalina) y alcanzaron niveles nadir similares a los obtenidos tras su primera dosis. Los autores no encontraron ningún caso de resistencia al tratamiento ni de efectos secundarios. No se ha estudiado la duración de la respuesta a un segundo ciclo de tratamiento en este grupo de pacientes.

Eficacia en el control de las manifestaciones clínicas

Hay pocos trabajos que valoren específicamente la eficacia del tratamiento sobre las manifestaciones clínicas de la EP tanto a corto como a largo plazo. Los síntomas que son directamente secundarios al aumento del remodelado óseo, como son el dolor óseo, las manifestaciones neurológicas secundarias a robo vascular, y la insuficiencia cardíaca pueden mejorar con el tratamiento. Por el contrario el dolor por artropatía secundaria o compresión nerviosa, la deformación y la sordera no suelen mejorar.

Todos los bifosfonatos con indicación han demostrado reducción del dolor en la EP (tabla 1) aunque no se han encontrado diferencias significativas entre ellos (22-25).

En el ensayo clínico pivotal del ácido zoledrónico, los pacientes tratados con este fármaco presentaron una mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud, tanto a corto plazo (14) como tras 6.5 años de seguimiento (20). La valoración se hizo mediante el cuestionario de salud el SF-36 y aunque existió mejoría respecto a risedronato en algunos dominios fundamentalmente en la funcionalidad física y en salud general, las diferencias fueron pequeñas.

Por otro lado, en una serie de 9 pacientes tratados con ácido zoledrónico y seguidos durante 1 año, se describió mejoría del dolor óseo secundario a EP en 5 de los 6 casos que presentaban dolor inicial. El control del dolor fue rápido (entre 10 días y 1 mes) y se mantuvo durante 1 año (26). El control del dolor se asocia a la reducción de la FA, pero también se han descrito casos de mejoría del dolor en pacientes con PBD evolucionada, que no presen-

taban elevación de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo (27-28).

Se han comunicado algunos casos de mejoría de manifestaciones neurológicas en pacientes tratados con tiludronato (29). Con zoledrónico también se han comunicado casos aislados de respuesta de manifestaciones neurológicas (parálisis compresiva del VI par craneal (30), hidrocefalia normotensiva (31) y compresión medular (32)) en pacientes con marcado aumento del metabolismo óseo y que fueron tratados con una infusión de ácido zoledrónico.

Todos los bifosfonatos han demostrado eficacia para reducir el dolor óseo y algunas manifestaciones neurológicas. Otras manifestaciones clínicas como el dolor asociado a artropatía pagética también podrían mejorar (33). No hay datos suficientes sobre la eficacia del control del metabolismo óseo para reducir las complicaciones evolutivas que se desarrollan a largo plazo. Teóricamente al normalizar de forma crónica el remodelado óseo, el hueso recién formado tendría las características mecánicas normales. De esta forma el crecimiento y la deformación ósea serían menores y se reducirían las manifestaciones que dependen directamente de ellas, como son las fracturas, la artropatía secundaria y la sordera. Esta hipótesis se estudió en un trabajo de un numeroso grupo de autores ingleses (34). Más de 1300 pacientes con EP se randomizaron en dos grupos: el primero recibió tratamiento sintomático para controlar el dolor, y si no hubo respuesta se trató con bifosfonatos, y el segundo grupo de pacientes recibió tratamiento antiresortivo intensivo con el objetivo de normalizar la FA. Tras un periodo de seguimiento medio de 3 años, no se encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto a aparición de fracturas, cirugía ortopédica, dolor o sordera. El estudio fue quizás demasiado corto en el tiempo para determinar las diferencias en cuanto a aparición de efectos secundarios. Además, entre los bifosfonatos administrados en el grupo de tratamiento intensivo, no se utilizaron los bifosfonatos más potentes.

Hacen falta estudios a largo plazo y con pacientes con diagnóstico precoz que se encuentren en las primeras fases de la enfermedad, para demostrar si la normalización mantenida de la fosfatasa alcalina es capaz de reducir las complicaciones evolutivas. Actualmente, el ácido zoledrónico por su potencia y duración de la respuesta es el fármaco de elección para estudiar este fundamental aspecto de la enfermedad.

Recomendaciones de tratamiento con ácido zoledrónico en la enfermedad de Paget

Ácido zoledrónico se administra en la enfermedad de Paget a dosis de 5 mg en una infusión única por vía intravenosa durante 15 minutos (35). Se recomienda hidratar previamente a los pacientes, en especial a aquellos en tratamiento con diuréticos. El potente bloqueo del mecanismo antiresortivo puede provocar un descenso de la calcemia sobre todo en pacientes que presenten un déficit de calcio y vitamina D. Antes de la infusión de ácido zoledrónico es fundamental descartar hipocalcemia o un hiperparatiroidismo secundario. En todos los pacientes se debe suplementar previamente y al menos durante los 10 días posteriores a la administración del ácido zoledrónico, con dosis de calcio y vitamina D. No es preciso ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min, ni en pacientes con alteraciones hepáticas ni edad avanzada. No se recomienda su administración en pacientes con insuficiencia renal grave. Para aliviar el síndrome pseudogripal que se asocia a la administración de bifosfonatos aminados se puede administrar paracetamol 1 gr. vía oral/8 horas durante 2-3 días tras la infusión. Se deben tomar precauciones en pacientes que vayan a ser sometidos a manipulaciones dentales para evitar la osteonecrosis mandibular, que se ha asociado con los nuevos y potentes bifosfonatos, sobre todo en infusión intravenosa (36).

Estrategia de tratamiento

No se dispone de datos fiables sobre cuál es la estrategia más eficaz para controlar la enfermedad. Probablemente el diagnóstico precoz de la EP (en la fase de predominio osteoblástico inicial) permitiría una mayor eficacia del tratamiento en la prevención de las manifestaciones y complicaciones. Los pacientes con elevada carga familiar, o portadores de los polimorfismos genéticos asociados a la EP pueden ser los candidatos idóneos para la búsqueda activa de la EP.

Una vez establecido el diagnóstico, en los pacientes sintomáticos o con marcadores elevados de remodelado óseo, el tratamiento busca normalizar la fosfatasa alcalina a corto y largo plazo. Es preciso una primera revisión clínica tras el ciclo de tratamiento para confirmar que se consigue la respuesta bioquímica. Posteriormente hay que hacer revisiones periódicas para control analítico y sintomático. El tiempo medio de respuesta a una infusión de ácido zoledrónico es superior a 6 años, por lo que es posible adaptar las consultas de revisión cada 1 o 2 años. Los pacientes con elevada actividad de la fosfatasa alcalina basal o muy sintomáticos precisarán revisiones más frecuentemente. En caso de recaída de los marcadores serológicos o reaparición de manifestaciones clínicas se administrará un segundo ciclo de tratamiento.

Conclusiones

Actualmente disponemos de varios bifosfonatos que han demostrado utilidad para el control metabólico de la EP. El ácido zoledrónico ha surgido como una alternativa potente y segura de tratamiento y tras 10 años de experiencia clínica se ha situado como la primera opción terapéutica por su eficacia, adherencia al tratamiento, precio y duración de la respuesta. Los médicos clínicos disponemos ahora de potentes herramientas que nos permiten replantearnos los objetivos terapéuticos y un cambio en el manejo clínico. La remisión precoz y mantenida a lo largo del tiempo es hoy un objetivo realista, que puede alcanzarse en la mayoría de los pacientes con una pauta posológica cómoda y con mínimos efectos secundarios. Queda aún pendiente de demostrar que esta normalización mantenida de la actividad metabólica sea capaz de restaurar el hueso lamelar normal en las lesiones pagéticas y reducir las manifestaciones clínicas. Los resultados clínicos de esta estrategia de control estrecho de la enfermedad serán valorados en los próximos años.

Bibliografía

1. Paget J. On a form of chronic inflammation of bone (osteitis deformans). *Med Chir Trans.* 1877;60:37-64.
2. Siris ES, Roodman GD. Paget's disease of bone. In: Rosen C, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* Hoboken, NJ: Wiley, 2012:335-43.
3. Ralston SH, Layfield R. Pathogenesis of Paget disease of bone. *Calcif Tissue Int* 2012;91:97-113.
4. Kanis JA. *Pathophysiology and treatment of Paget's disease of bone.* London: Martin Dunitz; 1998.
5. Guañabens N, Garrido J, Gobbo M, Piga AM, del Pino J, Torrijos A, Descalzo MA, García FJ, Cros JR, Carbonell J, Pérez MR, Tornero J, Carmona L; PAGET Study Group. Prevalence of Paget's disease of bone in Spain. *Bone.* 2008; 43(6):1006-9
6. Barker DJP, Chamberlain AT, Guyer PB, Gardner MJ. Paget's disease of bone; the Lancashire focu. *Br Med J* 1980;280:1105-7.
7. Morales Piga A, Lopez-Abente G, Garcia Vadillo A, Elena Ibañez A, Gonzalez-Lanza M. Características de la enfermedad de paget del hueso en un foco de elevada prevalencia. *Med Clin (Barc)* 1990;95:169-74.
8. Morales Piga A, Rey Rey J, Garcia Sagredo JM, Lopez-Abente G. Frecuency and characteristics of the familial aggregation in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1995;10:1-8.
9. Cooper C, Schafheutle K, Dennison E, Kellingray S, Guyer P, Barker D. The epidemiology of Paget's disease in Britain: is the prevalence decreasing? *J Bone Miner Res* 1999;14:192-7.
10. Poór G, Donath J, Fornet B, Cooper C. Epidemiology of Paget's disease in Europe: the prevalence is decreasing. *J Bone Miner Res* 2006;21:1545-9.
11. Selby PL, Davie MWJ, Ralston SH, Stone MD. Guidelines on the management of Paget's disease of bone. *Bone* 2002; 31: 366-73.
12. Ralston SH, Langston AL, Reid IR Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. *Lancet* 2008; 372:155-163
13. FR Singer. Paget disease: when to treat and when not to treat. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:483-9.
14. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, Mesenbrink P, Su GQ, Pak J, Zelenakas K, Luchi M, Richardson P, Hosking D. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med.* 2005; 353:898-908.
15. Merlotti D, Gennari L, Martini G, Valleggi F, De Paola V, Avanzati A, Nuti R. Comparison of different intravenous bisphosphonate regimens for Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2007;22:1510-7.
16. Chung G, Keen RW. Zoledronate treatment in active Paget's disease. *Ann Rheum Dis* 2003;62:275-6.
17. Tucci JR. Therapy with zoledronic acid, 5 mg, for a patient with Paget disease of bone. *Endocr Pract.* 2008;14:607-10.
18. Saban M, Fidalgo S, Díaz CA, Lutfi RJ. Effect of a single dose of zoledronic acid in a case of Paget bone disease *Medicina (B Aires).* 2010;70:445-8.
19. Devogelaer JP, Geusens P, Daci E, Gielen E, Denhaerynck K, Macdonald K, Hermans C, Vancayzeele S, Abraham I, Boonen S. Remission over 3 years in patients with Paget disease of bone treated with a single intravenous infusion of 5 mg zoledronic acid. *Calcif Tissue Int.* 2014; 94: 311-8.
20. Reid IR, Lyles K, Su GQ, Brown JP, Walsh JP, del Pino-Montes J, Miller PD, Fraser WD, Cafoncelli S, Bucci-Rechtweg C, Hosking DJ. A single infusion of zoledronic acid produces sustained remissions in Paget disease: data to 6.5 years. *J Bone Miner Res.* 2011;26:2261-70.
21. IR Reid, J Brown, D Levitt, J Ivorra, J Bachiller-Corral, G Su, O Antunez-Flores, RP Aftring. Re-treatment of relapsed Paget's disease of the bone with zoledronic acid: results from an open-label study. *Bonekey Rep.* 2013;2:442.
22. Miller PD, Brown JP, Siris ES, Hoseyni MS, Axelrod DW, Bekker PJ. A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Paget's Risedronate/Etidronate Study Group. *Am J Med* 1999; 106: 513-20
23. Roux C, Gennari C, Farrerons J, 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: 851-58.
24. Zati A, Colori BC, Bonfiglioli Stagni S, Mignani A. Pain in Paget's disease: a retrospective study of treatment efficacy. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011; 32:127-32.)
25. Siris, ES, Chines, AA, Altman RD, Brown JP, Johnston CC, Lang R, et al. Risedronate in the treatment of Paget's disease of bone: An open label, multicenter study. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1032-1038)
26. Avramidis A, Polyzos SA, Moralidis E, Arsos G, Efstathiadou Z, Karakatsanis K, Grollios G, Kita M. Scintigraphic, biochemical, and clinical response to zoledronic acid treatment in patients with Paget's disease of bone. *J Bone Miner Metab.* 2008;26:635-41.
27. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Anagnostis P, Kita M, Arsos G, Moralidis E, Papatheodorou A, Terpos E. Normal bone turnover markers in a patient with active Paget's disease of bone: response to treatment with zoledronic acid. *Endokrynol Pol.* 2012;63:312-5.
28. Gkouva L, Andrikoula M, Kontogeorgakos V, Papachristou DJ, Tsatsoulis A. Active Paget's disease of bone with normal biomarkers of bone metabolism: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2011;30:139-44.
29. Wallace E, Wong J, and Reid, I R. Pamidronate treatment of the neurologic sequelae of pagetic spinal stenosis. *Arch Intern Med* 1995; 155:1813-1815
30. Pane A. Paget disease manifesting with compressive sixth-nerve palsy that resolved with intravenous zoledronic acid therapy. *Arch Ophthalmol.* 2007;125:1440-1.

31. Morton A. Pagetic hydrocephalus treated with zoledronate. *Ann Rheum Dis.* 2005 ;64:1386.
32. Oikonomou A, Birbilis T, Gymnopoulos E, Prassopoulos P. Paget disease of the spine manifested by thoracic and lumbar epidural lipomatosis: magnetic resonance imaging findings. *Spine.* 2007;32:E789-92.
33. Siris ES, Lyles KW, Singer FR, Meunier PJ. Medical management of Paget's disease of bone: indications for treatment and review of current therapies. *J Bone Miner Res.* 2006;21:94-98.
34. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, MacLennan GS, Selby PL, Ralston SH. Randomized trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2010;25:20-31.
35. Aclasta® Ficha técnica. EMEA website (European Public Assessment Report) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000595/human_med_000622.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
36. Wong PK, Borromeo GL, Wark JD. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in non-malignant bone disease. *Rheumatol Int.* 2013;33:2189-98.

Opina sobre este artículo:



<http://medicalia.org.es/>

Los médicos disponen de una red social para intercambiar experiencias clínicas, comentar casos y compartir conocimiento. También proporciona acceso gratuito a numerosas publicaciones. **¡Únase ahora!**

Publish with iMedPub

<http://www.imed.pub>

Acta Reumatológica es una revista que tiene por fin la difusión de estudios clínicos relacionados con aspectos prácticos del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con patología reumatológica, de estudios epidemiológicos relacionados con patología inflamatoria y musculoesquelética de presentación común o infrecuente en la práctica clínica tanto en población adulta como pediátrica, de casos clínicos de patología poco habitual o de presentaciones inusuales de patología frecuente, de imágenes didácticas e ilustrativas en reumatología y del estado actual e innovación en la formación especializada en reumatología.

