

Enfermedad ósea de Paget

Castellano Cuesta J.A.⁽¹⁾, Del Pino Montes J.⁽²⁾, Fernández-Llanio Comella N.⁽¹⁾, Barbeito Gadea J.E.⁽³⁾, Gracia Pérez A.⁽⁴⁾, Medrano Le Quément C.⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

⁽²⁾ Hospital Clínico Universitario. Salamanca.

⁽³⁾ Hospital de Alcoy. Alicante.

⁽⁴⁾ Hospital de Sagunto. Valencia.

⁽⁵⁾ Hospital Medimar Internacional. Alicante.

CONCEPTO

La enfermedad ósea de Paget (EOP) es una enfermedad metabólica ósea de distribución focal, monostótica o poliestótica, de etiología desconocida, caracterizada por un aumento del recambio óseo, con resorción y formación muy activas y desorganizadas. Como resultado se produce un tejido óseo de estructura anárquica, aumentado de volumen, poco compacto, muy vascularizado y con propiedades mecánicas alteradas: el hueso plexiforme. Todo ello predispone a la deformidad ósea y al incremento de fracturas en las zonas esqueléticas afectas. Por orden de frecuencia las áreas más afectadas son la pelvis, el cráneo, la columna lumbar y el fémur.

Los osteoclastos aumentan en número y tamaño, y contienen inclusiones intracelulares de un material, identificado por algunos autores como nucleocápsides de Paramixovirus, inclusiones que recientemente se han relacionado con una alteración de la autofagia.

La enfermedad aparece preferentemente a partir de los 50 años de edad y con una distribución geográfica muy variable. Muchos casos son asintomáticos, pero la EOP frecuentemente se manifiesta por dolor óseo, deformidad, aumento de tamaño del hueso y fracturas patológicas. También pueden aparecer complicaciones características como la artrosis secundaria, las compresiones neurológicas, la insuficiencia cardíaca o la degeneración sarcomatosa de las lesiones óseas.

El tratamiento se basa en la administración de fármacos antirresortivos, sobre todo bisfosfonatos, que resultan muy eficaces para disminuir el "turnover" óseo aumentado, pero su resultado nunca produce una curación "ad integrum". La enfermedad sigue un curso crónico, con períodos de alta actividad alternando con fases inactivas, debido a los efectos del tratamiento farmacológico, cada día más eficaz⁽¹⁻⁵⁾. En algunos pacientes la enfermedad se encuentra inactiva en el momento del diagnóstico.

EPIDEMIOLOGÍA

La EOP es una entidad frecuente que predomina en el sexo masculino (proporción 3:2), sobre todo a partir de los 55 años y su prevalencia va aumentando progresivamente a medida que avanza la edad. Sin embargo, es rara por debajo de los 40 años.

Presenta una distribución geográfica irregular con zonas de alta prevalencia (>5%) en el Reino Unido y en países con población de origen británico como Australia y Nueva Zelanda. Es interesante la diferencia de la prevalencia en la comunidad australiana de origen británico según procedan directamente del Reino Unido o hayan nacido en Australia; los primeros tienen una prevalencia similar a la del Reino Unido (5,7%), mientras que entre los segundos es menor (3,5%). Estos datos apoyan la presencia factores ambientales y genéticos en la etiología de la enfermedad. También parece observarse una tendencia a adquirir la prevalencia de las zonas donde se vive, después de la primera generación.

En estos países con alta prevalencia se ha descrito una tendencia a disminuir en las últimas décadas, hasta acercarse al 3%, si bien se mantiene en los países con prevalencia media^(3,4). La extensión y gravedad de la enfermedad también parece que está disminuyendo progresivamente, la edad de presentación se está incrementando a un ritmo de 4 años por década y los casos monostóticos se están haciendo más frecuentes.

En los Países Bajos la prevalencia es algo inferior, en torno al 3,6%. En España, Francia, Italia y algunas zonas de Estados Unidos la estimación es intermedia, entre el 1,5% y el 2,5% en las personas mayores de 55 años. Por último, en los países escandinavos, África, Asia y Sudamérica la prevalencia es más baja (<1%).

En nuestro país se han descrito focos de alta prevalencia en zonas rurales de la Meseta Central, geográficamente aisladas y con alta endogamia: Sierra de la Cabrera y Lozolla-Somosierra (Madrid), Vitigudino (Salamanca), Comarca de La Lampreana (Zamora), Ávila, Guadalajara, Cuenca, Tierra de Campos (Palencia) y León.

Frecuentemente existen antecedentes familiares cercanos, en el 15%-40% de los casos según las diferentes series.

HIPÓTESIS ETIOPATOGÉNICA

Hoy se acepta un modelo etiopatogénico complejo que incluye la acción sinérgica de *factores genéticos, ambientales y mecánicos* en el desarrollo de la enfermedad. El fenómeno inicial, que probablemente ocurra a una edad temprana, sería la “sensibilización” de un precursor osteoclástico de la médula ósea por un agente ambiental desconocido. Se han descrito alteraciones morfológicas y funcionales importantes en los osteoclastos y en los preosteoclastos.

Los hallazgos de diferentes estudios señalaron una posible participación de Paramixovirus, especialmente el virus del sarampión, el virus respiratorio sincitial y el virus del moquillo canino en la etiología de la EOP, sin embargo no todos los investigadores han confirmado estos datos. Incluso los estudios más recientes, llevados a cabo con una metodología rigurosa, cuestionan de una forma directa esta hipótesis.

Desde el punto de vista epidemiológico se ha podido relacionar la aparición de la enfermedad con la ingesta de determinados tipos de aguas, con el contacto continuado con compuestos de arsénico u otros pesticidas, la ingesta en la infancia de carne de bóvidos no controlados sanitariamente o el contacto con perros, gatos, pájaros o bóvidos en la infancia y adolescencia, pero el verdadero significado de estos hechos también se desconoce.

La susceptibilidad individual a esta alteración inicial, al igual que ciertas manifestaciones extraóseas de la enfermedad, como las calcificaciones vasculares, podrían explicarse por un condicionante genético, con varios genes situados en diferentes locus que actuarían de forma sinérgica. El factor etiopatogénico genético es incuestionable y se observa una alta agregación familiar con un patrón de herencia autosómico dominante. Se han descrito diversas mutaciones genéticas que podrían relacionarse con la EOP. El gen mejor conocido es el SQSTM1, del que se han descrito al menos 17 mutaciones relacionadas con la EOP. Este gen codifica la expresión de la proteína sequestosoma-1, proteína también conocida como p62. Se localiza en el cromosoma 5q35. La proteína p62 es fundamental, puesto que en ella confluyen múltiples señales celulares que activan la osteoclastogénesis y la actividad osteoclástica a través del NF-κB. Sin

embargo, estas mutaciones no explican de forma completa la patogenia de la enfermedad y no se encuentran en la mayor parte de los pacientes. Recientemente se han descrito otros loci en CSF1, OPTN, TNFRSF11A, PML, RIN3, NUP205 y TM7SF4 que están asociados con la EOP⁽⁶⁾.

Según la teoría del origen vírico de la enfermedad, tras un período de latencia y por estímulos también desconocidos, comenzaría la fase clínica del proceso, en la que la acción de fuerzas de carácter mecánico podría actuar como un factor localizador de las lesiones en el esqueleto. Así, se describe un predominio de las lesiones en el hemicuerpo dominante, cerca de las inserciones musculares, en huesos de carga y en áreas esqueléticas que sufren mayor estrés físico por motivos ocupacionales.

De este modo, se podría concebir la EOP como un espectro de manifestaciones clínicas que abarca desde casos monostóticos de comienzo tardío (predominantemente esporádicos), hasta otros de comienzo temprano, de distribución poliostótica, en los que los factores genéticos desempeñarían un papel primordial.

La existencia de factores ambientales desencadenantes podría explicar el porqué ciertas personas que son portadoras de alguna de las mutaciones asociadas a la enfermedad no llegan a expresar un cuadro clínico evidente^(1,2,4,7).

Recientemente se ha descrito que las lesiones intranucleares vistas en la EOP son agregados de proteínas anormales acumuladas intracelularmente similar al observado en algunas enfermedades neurodegenerativas. Esta acumulación puede estar relacionada con una alteración de su aclaramiento intracelular en el que interviene un mecanismo de autofagia que se encontraría alterado. En la autofagia juega un papel importante la ubiquitinización de proteínas, relacionada con la proteína p60 codificada por el gen SQSTM⁽⁸⁾.

Se han descrito otros síndromes familiares relacionados con la EOP. Son raros, de inicio precoz y cursan con alteraciones óseas similares a la EOP; entre estas formas clínicas se incluyen la enfermedad familiar de comienzo temprano, la *osteolisis expansiva familiar*, la *osteolisis expansiva esquelética*, la *miopatía por cuerpos de inclusión hereditaria* asociada a *demencia frontotemporal* y EOP. Las alteraciones genéticas responsables de estos síndromes están relacionadas con defectos en las vías de señales RANK y NF-κB. La *osteolisis expansiva familiar* está relacionada con mutaciones en el gen TNFRSF11A que codifica el receptor RANK. La *miopatía por cuerpos de inclusión* asociada con EOP y *demencia frontotemporal* está causada por una

mutación en el gen VCP. La llamada *enfermedad de Paget juvenil* es una entidad distinta, conocida como *hiperfosfatasa familiar*, causada por una mutación en el gen de la osteoprotegerina⁽⁹⁾.

ANATOMÍA PATOLÓGICA⁽¹⁰⁾

Aunque la evolución de las lesiones es continua y el momento evolutivo es diferente en cada lesión, a efectos descriptivos se distinguen tres fases: la fase inicial osteolítica, la fase mixta y la fase terminal osteosclerótica. En cualquier caso, a pesar de la existencia de unas alteraciones histopatológicas características, el diagnóstico diferencial con el hiperparatiroidismo, la displasia fibrosa, la hiperfosfatasa hereditaria, la osteítis por radiación, las metástasis osteoblásticas, el osteosarcoma y otros tumores óseos primarios y la osteomielitis crónica puede ser muy difícil.

En la *fase inicial osteolítica* ocurre una marcada resorción ósea por parte de los osteoclastos, que se muestran de un gran tamaño, con numerosos núcleos vesiculosos de distribución anárquica, polarizados hacia la laguna de resorción, y con nucléolos patentes. Los osteoclastos pagéticos pueden llegar a tener más de 100 núcleos, mientras que los normales no suelen pasar de 20. Ocasionalmente pueden presentar un aspecto esmerilado, con cuerpos de inclusión. Sus citoplasmas son grandes, eosinofílicos y homogéneos, aunque a veces pueden mostrar también aspecto reticulado. El frente de resorción es muy profundo e incluso pueden visualizarse trabéculas tunelizadas. Con frecuencia se observan dos o más osteoclastos muy próximos entre sí, formando el frente de resorción. Esta alta actividad resorptiva se traduce de forma radiológica como una osteólisis.

En la *fase mixta, osteoclástica-osteoblástica*, coexiste con la anterior, una importante activación osteoblástica, con aumento de las superficies con osteoide, siendo la distribución de éste de un aspecto desordenado, habitualmente de tipo trenzado, aunque pueden coexistir con focos de hueso laminar. Esta alteración de la normal disposición del hueso pagético (hueso plexiforme) explica parte de las anomalías de la consistencia del mismo. Se entremezclan trabéculas de diversos grosores y se va perdiendo la definición entre hueso cortical y esponjoso. Este proceso, debido a su irregularidad y focalidad microscópica, da lugar a un patrón característico de líneas de cementación en mosaico, que se puede resaltar con tinciones metacromáticas tales como el Azul de toluidina y el Giemsa.

Dichas trabéculas aparecen tapizadas por numerosos osteoblastos. Además, pueden apreciarse diferentes grados de fibrosis medular paratrabecular y el espacio intertrabecular aparece intensamente vascularizado. En general, en estas áreas se aprecian menos osteoclastos y de un aspecto menos activo que en la fase osteolítica.

La *fase terminal* se caracteriza por una osteosclerosis, en la que el patrón en mosaico es especialmente evidente, con la pérdida completa de la distinción entre hueso trabecular y cortical. Las actividades osteoclásticas y osteoblásticas, aunque persistentes, no son tan evidentes como en las fases anteriores, e incluso quedan enmascaradas por la masa ósea neoformada⁽⁷⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES (tabla 1)

La EOP es a menudo asintomática, bastantes pacientes la padecen mucho antes de que se establezca el diagnóstico, y éste es frecuentemente un hallazgo casual en algún estudio radiológico por motivo no relacionado, o deviene evidente en la valoración de una fosfatasa alcalina (FA) elevada por causas no hepáticas. A pesar de ello, su diagnóstico tiene gran importancia dado que contamos con tratamientos eficaces que probablemente puedan aminorar futuros dolores, deformidades u otras graves complicaciones que se pueden presentar en el curso de la enfermedad, incluyendo su transformación maligna, aunque no dispongamos de datos concluyentes al respecto. Es algo más frecuente en los hombres, probablemente se inicia hacia los 40 años y se diagnostica por encima de los 50.

La enfermedad tiene una naturaleza localizada, ya sea monostótica o poliostótica. Las regiones afectadas con mayor frecuencia son la pelvis, la columna vertebral, el cráneo, el fémur y la tibia, es menos frecuente en extremidades superiores, clavículas, escápulas, costillas y maxilares, y son raras las localizaciones de manos y pies. La asimetría es casi siempre la regla. La observación longitudinal de los casos clínicos demuestra que estas localizaciones se mantienen a lo largo del tiempo, es excepcional la aparición de nuevas zonas de afectación con el transcurso evolutivo, aunque es común la progresión dentro de un hueso determinado. Si el diagnóstico se realiza por los síntomas, los más frecuentes son el dolor⁽¹¹⁾ y la limitación de la movilidad de la cadera, la lumbalgia, la cefalea con deformidad craneal, la cifosis progresiva, la limita-

Tabla 1: **Manifestaciones clínicas de la EOP**

Dolor	<ul style="list-style-type: none"> • Óseo • Articular (artrosis secundaria cadera, rodilla, hombro, tobillo) • Neurógeno
Deformidad	<ul style="list-style-type: none"> • Huesos largos (fémur, tibia, cúbito-radio) • Cráneo (bóveda y base) • Cara (frente, órbitas, maxilar, mandíbula) • Compresión vías respiratorias altas • Problemas bucodentales • Exoftalmos • Clavículas • Cifosis dorsal
Aumento Temperatura de la Piel	<ul style="list-style-type: none"> • Sobre zonas óseas afectas • Vasodilatación local • Dilatación de venas craneales
Fracturas	<ul style="list-style-type: none"> • Huesos largos (fisuras, completas) • Compresiones vertebrales centrales
Neurológicas Craneales	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Hipoacusia mixta • Vértigos, acúfenos • Síndrome del robo del flujo de carótida interna • Parálisis musculatura extraocular • Neuralgia del trigémino • Anosmia • Atrofia nervio óptico • Platibasia (tronco encéfalo, cerebelo) • Hidrocefalia/demencia • Parálisis pares II, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII
Neurológicas Vertebrales	<ul style="list-style-type: none"> • Radiculopatía compresiva • Estenosis de canal • Claudicación neurógena • Síndrome de la cola de caballo • Síndrome de compresión medular • Síndrome de isquemia medular por robo
Antecedentes Familiares Positivos	<ul style="list-style-type: none"> • Ocurren en el 15%-40% de los casos
Degeneración Neoplásica	<ul style="list-style-type: none"> • Osteosarcoma • Fibrosarcoma • Condrosarcoma • Metástasis pulmonares
Otras Alteraciones	<ul style="list-style-type: none"> • Pseudosarcoma (benigno) • Hematopoyesis extramedular • Tumores de células gigantes benignos • Insuficiencia cardíaca • Calcificación aórtica y valvular • Calcificaciones de vasos finos tipo Mönckeberg • Gota • Cálculos renales • Hipercalcemia por inmovilización • Hiperparatiroidismo primario • Opacidades corneales • Estrías angioides retinianas

ción dolorosa del hombro y las fracturas; estos pacientes suelen tener signos acusados de actividad y son los más expuestos a la aparición de nuevos síntomas, por el contrario los individuos asintomáticos y sin signos de actividad de la enfermedad siguen asintomáticos durante largos períodos de observación.

Los síntomas están en función de la localización concreta de las lesiones, el contacto con estructuras adyacentes y la intensidad de la actividad metabólica, así como su progresión dentro del hueso.

Dolor óseo

El síntoma más común es el dolor, aunque el dolor específico pagético óseo localizado es poco frecuente. El dolor se manifiesta, tanto en reposo como con la movilización, con frecuencia es nocturno y de intensidad variable, sin correlación con la gravedad. Las causas son el aumento de la vascularización que incluso puede elevar la temperatura en la superficie de la zona afecta, la distensión perióstica asociada al aumento de tamaño, las fracturas en relación con el aumento de fragilidad y ocasionalmente la degeneración neoplásica.

Dolor articular

Es el más frecuente en la EOP, habitualmente es de naturaleza mecánica⁽¹²⁾, debido sobre todo a cambios artrósicos en relación con pérdida de la congruencia articular por deformidad de uno de los componentes óseos. El síntoma musculoesquelético más frecuente es el dolor de espalda tanto por artrosis primaria como por artrosis secundaria a la EOP. Las articulaciones más frecuentemente afectadas de esta forma son la cadera y la rodilla:

Coxopatía pagética. Es asintomática en la mayoría de los casos pero capaz también de producir dolor y rigidez de ritmo mecánico, similar a la coxartrosis. Con mayor frecuencia las lesiones afectan al acetábulo y área ósea adyacente dando una imagen de protrusión acetabular, "coxa profunda". Más raramente la afectación es del extremo superior del fémur ocasionando coxa vara en relación al grado de desestructuración. En proporción variable se puede encontrar disminución del espacio articular y osteofitosis.

Artropatía pagética de la rodilla. Cuando no es silente provoca síntomas indistinguibles de la gonartrosis. La rodilla se encuentra hipertrófica y a menudo incurvada en genu varo, que suele deteriorar lentamente el compartimento femorotibial interno.

Columna vertebral. Cuando está afectada la columna vertebral (cervical en un 14%, dorsal en un

15 a 45% y lumbar en un 30 a 60%) la distribución poliostótica es más frecuente que la monostótica y la afectación suele ser completa, tanto del cuerpo vertebral como del arco posterior. El aumento de tamaño vertebral es responsable de los cambios degenerativos discales y facetarios que son los que la mayoría de las veces ocasionan el dolor vertebral. En algunos pacientes se asocian cambios radiológicos espinales similares a la hiperostosis esquelética difusa idiopática.

Dolor neurógeno

Se encuentra con frecuencia la presencia de dolor neurógeno producido por la compresión nerviosa que el crecimiento óseo puede ocasionar directamente o por lústesis pagética: neuralgias faciales, de Arnold y radiculopatías en miembros superiores o, más a menudo, en los inferiores (ciática o cruralgia). En ocasiones este tipo de dolor tiene relación con el robo de flujo vascular que el hueso hipermetabólico ejerce a expensas de los tejidos adyacentes, produciendo isquemia cerebral o medular.

Deformidad ósea

Son características en esta enfermedad las deformaciones, causadas por el agrandamiento del hueso enfermo y la resistencia que el músculo y las aponeurosis oponen. Así el fémur se curva lateralmente, en cayado, al haber menor resistencia en esta dirección que hacia delante, atrás y adentro, donde la contención es mayor debido al cuádriceps, músculos abductores y poplíteos respectivamente. La tibia sin embargo se curva anteriormente, en sable, porque en la parte anterior no existen zonas de contención.

Hasta en un 65% de los casos hay afectación del cráneo, con mayor frecuencia en hueso frontal y concha occipital, con progresión de las lesiones en distinto grado sin respetar las suturas. El aumento de grosor del diploe ocasiona un aumento del tamaño del cráneo y una frente prominente, por afectación de la convexidad, y una platibasia por afectación de la base craneal. Con la evolución suele afectarse toda la superficie craneal.

Los huesos de la cara también son afectados, sobre todo en los casos poliostóticos, con mayor frecuencia el maxilar superior dando leontiasis ósea, pero también el maxilar inferior ocasionando hipertrofia del mentón con deformidad facial, mala oclusión dental con dificultad de la masticación y pérdida de piezas dentales. Se ha descrito una tendencia a la mejoría de las deformidades faciales con el tratamiento de bisfosfonatos.

Fracturas patológicas

Constituyen una de las complicaciones más frecuentes e incluso pueden ser la causa del diagnóstico de esta enfermedad. Inciden especialmente en los huesos largos de los miembros inferiores, en zonas de actividad lítica, donde se localizan los puntos de menor resistencia. Pueden ser traumáticas o patológicas y por la mayor vascularización que acompaña al remodelado más activo pueden ocasionar hemorragias importantes. Resultan de la transformación estructural del hueso pagético (hipertrofia trabecular y engrosamiento cortical), que desdiferencia la cortical de su medular adyacente, lo que explica su dirección transversal perpendicular a la diáfisis. Son fracturas en "barra de tiza". En ocasiones no son totales sino parcelares, localizándose en la convexidad de los huesos largos, sobre todo el fémur y la tibia, como fisuras que pueden ser asintomáticas, estables y persistentes durante años, siendo similares a las estrías de Looser de la osteomalacia; en la radiografía aparecen como una solución de continuidad de la cortical. Pueden responder al tratamiento antirresorptivo y cicatrizar o complicarse con una fractura completa. La consolidación suele ser normal, con callo voluminoso pero a veces es lenta (en un 10%) y no es rara la formación de pseudoartrosis por mala unión.

Las fracturas vertebrales se expresan por aplastamiento, suelen confinarse a la charnela dorsolumbar y la mayoría de las veces el cuerpo vertebral se colapsa centralmente. Se describen con frecuencia aunque son un hallazgo casual casi siempre.

Alteraciones neurológicas

Representan un riesgo mayor en la evolución de esta enfermedad, son relativamente frecuentes y ocasionalmente pueden constituir la forma de presentación. La mayoría de las veces se deben a la compresión directa de una estructura nerviosa por el hueso hipertrófico y, más raramente, a un fenómeno isquémico derivado del desvío del flujo sanguíneo hacia el tejido óseo altamente vascularizado (robo vascular). A nivel craneal encontramos lesiones encefálicas, del tronco y de los pares craneales. Por otra parte a nivel vertebral se hallan lesiones medulares y compresiones radiculares.

La platibasia o invaginación basilar, por reblandecimiento acusado de la base del cráneo, es potencialmente grave complicándose con hidrocefalia por obstáculo a la circulación del LCR⁽¹³⁾, que puede asociarse a demencia, trastornos piramidales, esfinterianos, cerebelosos, psíquicos y de la marcha, incluso con caídas. Es rara la compresión cerebral por hematoma epidural o hipertrofia de la calota. Fenómenos isquémicos con focalidad pueden ocasionarse por robo

vascular de la carótida externa con disminución del flujo en territorios de la carótida interna.

La invaginación odontoidea por el agujero magno, aunque la mayoría de las veces es asintomática, en ocasiones es capaz de desencadenar compresión del tronco encefálico ocasionando síndromes piramidales y cordonales posteriores, así como cerebelosos.

La hipoacusia es frecuente, implica al 50% de los pacientes con afectación de la base del cráneo, es progresiva y de tipo mixto, de percepción por compresión del nervio auditivo a su paso por el hueso temporal y de transmisión por modificaciones de la forma y tamaño de los osículos del oído medio; puede asociarse a la presencia de acúfenos. La afectación del nervio óptico es muy escasa y da lugar a una disminución de la agudeza visual, anomalías de los campos visuales, edema papilar, neuritis óptica y atrofia óptica; el crecimiento óseo orbitario ocasiona a veces exoftalmos (sobre todo en caso de sarcoma o tumor de células gigantes) y obstrucciones lacrimonasales. La ceguera es excepcional. La afectación de otros pares craneales es menos frecuente ocasionando anosmia por implicación de la lámina cribosa, neuralgias del trigémino, parálisis faciales o ptosis palpebral.

A nivel vertebral, el aumento de tamaño del hueso pagético, las espondilolístesis o las fracturas pueden comprimir las raíces nerviosas al estenosarse los agujeros de conjunción, no siendo raras las cruralgias y ciáticas. Menos a menudo se observa un síndrome de radiculopatía múltiple con claudicación neurógena a la marcha.

La compresión medular o de la cola de caballo viene condicionada por el aumento de grosor del arco posterior y del cuerpo vertebral, que puede verse agravado por fracturas. Los síndromes medulares pueden estar también relacionados con el fenómeno del robo vascular, con hematomas asociados a las fracturas o a la degeneración maligna. Los síntomas son de entumecimiento y trastorno de la sensibilidad en extremidades inferiores, dificultad para la marcha y paresia progresiva de naturaleza espástica, así como trastornos esfinterianos. Estas compresiones suelen radicar en la región dorsal media a pesar de que la enfermedad ósea es más prominente en el área lumbar y afectan más a los varones de mayor edad.

Alteraciones maxilofaciales y bucodentarias

La implicación de los huesos faciales, maxilares y malaes ocasiona deformidad, apariencia leonina, síndrome temporomandibular, malaoclusión dentaria, mayor pérdida de piezas dentales, estrechamiento de la vía aérea superior por agrandamiento del

paladar, cambios en el tono de la voz y alteraciones en la masticación y deglución. Con frecuencia los ancianos precisan readaptaciones progresivas de sus prótesis dentales debido al crecimiento óseo maxilar y/o mandibular.

Alteraciones cardiovasculares

El hueso pagético está muy vascularizado en su fase activa por lo que aquellos enfermos con afectación polioestótica y en fase de actividad pueden desarrollar una insuficiencia cardíaca de predominio derecho, de alto gasto similar a la de los enfermos con fístulas arteriovenosas. La isquemia coronaria, la hipertensión y la cardiosclerosis, más frecuentes en este grupo de edad, pueden descompensarse por la sobrecarga adicional que comporta el aumento del gasto cardíaco.

Se ha descrito un aumento de la prevalencia de calcificaciones arteriales, especialmente aórticas que se sitúan en la elástica media aunque también pueden hacerlo en la íntima, como placas ateromatosas, en las válvulas y en el septo interventricular favorecedoras de trastornos de la conducción eléctrica intracardíaca.

Las estrías angioides, visibles en la retina así como las calcificaciones cutáneas y vasculares se encuentran en un 8,3% de los casos de EOP.

Atribuidos al robo sanguíneo, se han descrito casos de malabsorción secundarios a isquemia intestinal, en pacientes con afectación ósea extensa.

Alteraciones metabólicas

La hipercalcemia en la enfermedad de Paget suele atribuirse por error a la inmovilización o a las fracturas, sin embargo la causa es la existencia de un hiperparatiroidismo primario en el 90% de los casos. La prevalencia de hiperparatiroidismo primario en la EOP oscila entre el 2,2 y el 6%, sin que parezca existir una base fisiopatológica clara que explique esta concurrencia.

En la EOP existe un equilibrio entre formación y resorción ósea por lo que la calcemia y la calciuria suelen ser normales. Sin embargo en aquellos casos con enfermedad más activa, con concentraciones muy altas de fosfatasa alcalina sérica, se ha comunicado una alta prevalencia de hiperparatiroidismo secundario (en el 15-20% de los casos de Paget) con niveles normales de calcio. Se cree que la elevación de la PTH refleja la necesidad de aumentar la disponibilidad ósea de calcio durante las fases de mayor formación de hueso pagético, especialmente en pacientes con aporte bajo de calcio dietético.

Como consecuencia de estas alteraciones del metabolismo cálcico, con aumento de la resorción

ósea, algunos pacientes pueden presentar hipercalciuria y en ocasiones se han descrito cálculos renales.

También se ha encontrado una asociación débilmente aumentada de hiperuricemia y episodios de artritis gotosa. Se supone que el hueso pagético con recambio hiperactivo tiene un metabolismo purínico aumentado.

Asimismo, también se ha encontrado una débil asociación positiva de la enfermedad de Paget con la condrocalcinosis.

Degeneración sarcomatosa

El hueso pagético, sujeto a un alto remodelamiento, de forma infrecuente puede degenerar en sarcoma, con una incidencia inferior al 1%. El pronóstico entonces es terrible, con una supervivencia a los 5 años que oscila según diferentes series entre el 0 y el 10%, el fallecimiento ocurre por metástasis pulmonares o por extensión masiva a nivel local. Se da más en varones de más de 50 años⁽¹⁴⁾ con enfermedad polioestótica. Por orden de frecuencia las zonas que más se afectan son la pelvis, el fémur, el húmero, la tibia y el cráneo; no es frecuente que afecte a las vértebras. Estas lesiones son clásicamente destructivas, manifestándose por aparición de un dolor nuevo e intenso o empeoramiento del ya existente en un área pagética conocida y la aparición de una masa de partes blandas. La mayoría son sarcomas osteogénicos, aunque pueden aparecer también fibrosarcomas y condrosarcomas. Radiológicamente se presentan como lesiones líticas con patrón agresivo causante de rotura de la cortical. El tratamiento suele incluir una cirugía amplia de amputación radical, asociada con radioterapia y quimioterapia con cisplatino y adriamicina.

Dentro de las lesiones pagéticas también se pueden desarrollar tumores de células gigantes, de naturaleza benigna, cuya biopsia revela agrupaciones de grandes células similares a los osteoclastos y radiológicamente aparecen como lesiones líticas. Estos tumores se localizan preferentemente en la cara y en el cráneo, localizaciones atípicas del tumor primario de células gigantes. Suelen ser muy sensibles a los corticoides, de forma que incluso pueden desaparecer con dexametasona o prednisona. En otros casos puede ser precisa su extirpación quirúrgica.

Calidad de vida

La EOP afecta de forma negativa la calidad de vida. En un estudio⁽¹⁵⁾ realizado mediante encuestas, sólo un 21% de los entrevistados manifestaron que su salud era buena o excelente, casi la mitad (47%) confesaron sentimientos depresivos y el 42% dijeron que su salud era regular o mala. Todas las variables estudiadas se agruparon en 4 dominios:

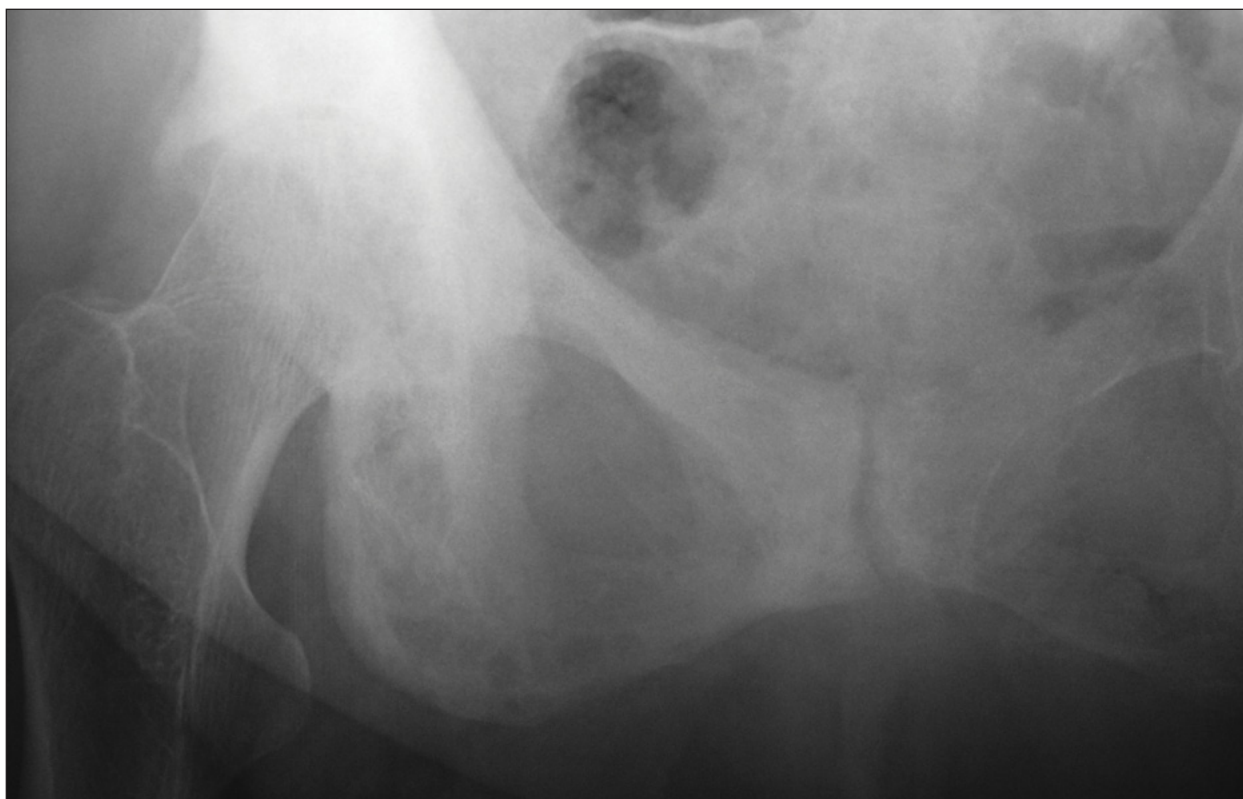


Figura 1. **Radiografía de cadera con imagen característica de enfermedad de Paget en hemipelvis derecha**

psicológico, social, biomédico y de cuidados, el que más explicaba la variabilidad fue el psicológico con un 19%, frente a un 3% el social, un 3% el biomédico y un 1% el de cuidados. Se concluyó que se podría mejorar la calidad de vida incorporando la intervención psicológica al tratamiento.

Sin embargo, utilizando el cuestionario SF-36 que valora la calidad de vida dependiente de la salud se comprobó⁽¹⁶⁾ que estaba sustancialmente disminuida la esfera física y ligeramente disminuida la esfera mental. El dolor óseo, el tratamiento previo con bisfosfonatos y la mayor edad se identificaron como predictores negativos de la valoración física del SF-36, en cambio, los niveles de FA no lo fueron. La conclusión de este trabajo es que la EOP tiene un importante impacto negativo sobre la calidad de vida asociada a la salud, y que implica sobre todo una discapacidad física.

LABORATORIO

Los marcadores de “turnover” óseo reflejan la actividad y extensión de la enfermedad, así como la respuesta terapéutica. La fosfatasa alcalina total (FA) sérica es el marcador de referencia para la

valoración del remodelado óseo en la EOP. La determinación de hidroxiprolina en orina es poco útil ya que es cara y está sometida a una gran variabilidad. No obstante, existen formas monostóticas o poco activas de la enfermedad que cursan con FA normal o ligeramente elevada, en las cuales los nuevos marcadores de remodelado óseo podrían representar un papel importante dada su mayor sensibilidad. Como marcadores de formación más sensibles cabe destacar la fosfatasa alcalina ósea y el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP). Entre los de resorción los más sensibles son el NTx y el alfa-CTx. Cambios de los niveles de FA total > 35%, de la FA ósea >25%, del PINP > 35%, del NTx > 47% son considerados significativos⁽¹⁾. En general, se aconseja monitorizar los niveles de marcadores cada 6-12 meses.

RADIOLOGÍA SIMPLE

La radiografía simple muestra alteraciones características de la enfermedad suponiendo el método diagnóstico definitivo en la mayoría de los pacientes, naturalmente apoyado por los datos clínicos, bioquímicos y gammagráficos.



Figura 2. **Radiografía AP de rodilla, con imagen característica de afectación distal del fémur por enfermedad de Paget**

Puede mostrar lesiones en fase inicial, de tipo osteolítico, que suelen aparecer en el cráneo (osteoporosis circunscrita) o en la diáfisis de los huesos largos; en esta última localización tienen forma de “V” o cuña.

En la fase mixta se observan imágenes radiológicas líticas y blásticas entremezcladas, que suelen dar un aspecto característico a las lesiones. Por último, en la fase de predominio blástico, las lesiones líticas dejan de ser patentes.

En el cráneo son características las imágenes líticas o de tipo mixto, formando a modo de “bolas de algodón”, que junto con el engrosamiento del diploe, el aumento de tamaño del cráneo y la afectación de la base craneal, de las órbitas, del hueso maxilar o de la mandíbula constituyen imágenes muy sugestivas o incluso patognomónicas de la EOP.

A nivel de la pelvis suelen observarse imágenes mixtas con trabeculación tosca y desorganizada,

afectando toda la pelvis o una hemipelvis, rarefacción supraacetabular inicial con posterior afectación blástica y engrosamiento del cotilo y de la cabeza femoral, de las ramas isquiopúbicas e iliopúbicas y una densidad esclerótica típica que ocupa la parte externa del ala iliaca hasta la zona supraacetabular. En ocasiones, el diagnóstico diferencial con las metástasis osteoblásticas, sobre todo del cáncer de próstata es difícil.

En las vértebras es característico el aumento del diámetro con mantenimiento o reducción de la altura del cuerpo, la existencia de trabeculación tosca y desorganizada en sentido vertical, el engrosamiento de los límites de la vértebra (“vértebras en marco”), el aumento de tamaño de los pedículos, la vértebra eúrnea o marfileña y el bloque vertebral pagético.

En los huesos largos se puede observar inicialmente un área lítica en forma de “V”, denominada frente de resorción primaria, que avanza unos 10 mm por año si se deja a su evolución natural. Es también característico el aumento del tamaño del hueso, el engrosamiento cortical, la reducción de la cavidad medular, la desestructuración trabecular, la pérdida de la diferenciación corticomedular, la deformidad típica (tibia en sable, fémur en cayado), las fisuras corticales transversas localizadas en el borde convexo de la deformidad, la afectación de las epífisis y la artropatía secundaria.

GAMMAGRAFIA ÓSEA

Debe realizarse una gammagrafía ósea con Tc⁹⁹ en todos o en la mayoría de los pacientes en el momento del diagnóstico; ello nos ayudará a comprobar la extensión de la enfermedad y la localización en zonas de riesgo como la base del cráneo o las vértebras. En zonas de muy alta prevalencia de EOP del Reino Unido se ha puesto en entredicho la necesidad de realizar una gammagrafía sistemáticamente, dado el alto grado de demanda al que se sometería a los servicios de medicina nuclear, pero en zonas de baja o moderada prevalencia, como nuestro país, en general, esto no es un problema. Es el método de imagen más precoz y sensible para detectar las lesiones pagéticas; su sensibilidad alcanza el 95%, frente al 75% de la radiología simple. Su gran inconveniente es la falta de especificidad, por lo cual, los focos óseos hiperactivos deberán estudiarse siempre en radiografía simple para constatar que se trata de enfermedad de Paget y no de otras alteraciones como osteomielitis crónica, metástasis o tumores. Las fisuras y las fracturas también podrían pasar desapercibidas en el seno de una gran hipercaptación de origen pagético.

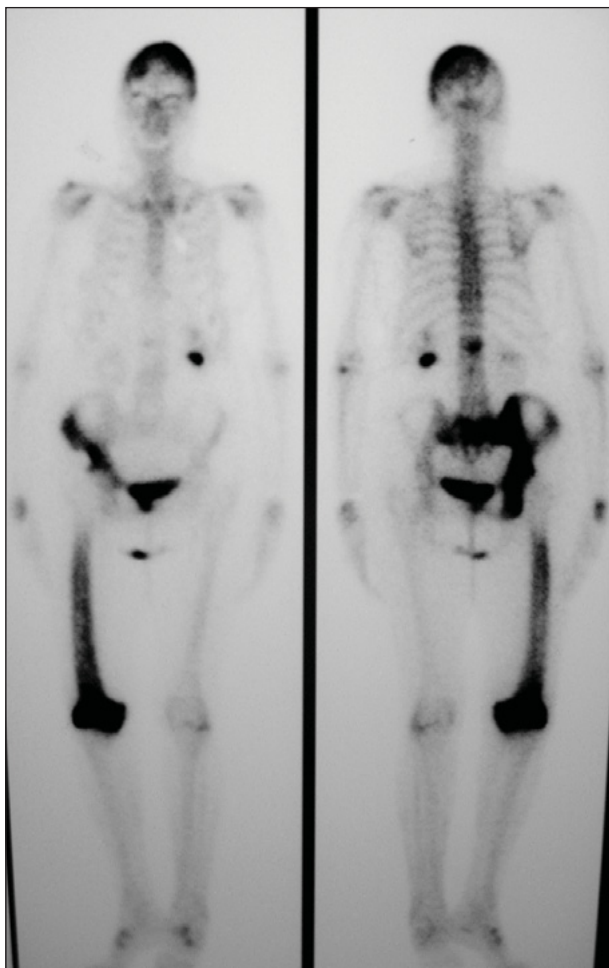


Figura 3. **Gammagrafía ósea con Tc99, en paciente con enfermedad de Paget y afectación polioestótica**

Son muy características, probablemente patognómicas, en la columna vertebral pagética, las imágenes en “hoja de trébol” y en “corazón”, la primera por afectación predominante de los pedículos y de la apófisis espinosa y la segunda por afectación del cuerpo vertebral y apófisis espinosa⁽¹⁷⁾. Una imagen de hipocaptación en el seno de una hipercaptación pagética puede deberse a una metástasis o a una degeneración sarcomatosa, por tanto, requerirá otras pruebas de imagen para descartar estas enfermedades. La gammagrafía ósea cuantificada también puede ser de utilidad para medir la actividad de la enfermedad monostótica que curse con FA anormal.

TAC Y RM

Estas técnicas de imagen complementarias no se emplean para el diagnóstico sino para el reconocimiento de complicaciones tales como fracturas,

compresiones radicales, estenosis de canal, compresión medular, afectación de la base del cráneo con platibasia, hidrocefalia, afectación de los huesillos del oído medio o del peñasco, con compresión del nervio auditivo en su conducto óseo, desmineralización de la cápsula ótica, la degeneración sarcomatosa, etc.

TOMOGRFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

Puede ser útil en el reconocimiento de la degeneración sarcomatosa y en la valoración cuantificada de la actividad de la EOP, así como su respuesta a los bisfosfonatos, incluso en casos monostóticos con FA normal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico suele basarse en las imágenes radiológicas características, la mayoría de las veces asintomáticas y en la elevación de los marcadores de remodelado óseo, sobre todo la FA sérica total. Estos hallazgos se encuentran casualmente en muchos pacientes. En nuestro medio, con una prevalencia media o baja de la enfermedad, parece adecuada la realización de gammagrafía ósea en todos o en la gran mayoría de los casos, en el momento del diagnóstico de la enfermedad, para comprobar la extensión de la misma y la posibilidad de afectación de áreas críticas de riesgo, que de otro modo pudieran pasar desapercibidas, como es la base del cráneo. La utilización de la gammagrafía como monitorización o control del tratamiento es mucho más controvertida y sólo se debe realizar en situaciones clínicas muy concretas, generalmente en casos monostóticos localizados en zonas de riesgo y que cursen con FA normal. Durante el seguimiento evolutivo de los pacientes es poco probable que aparezcan áreas nuevas de afectación pagética. Con estas exploraciones la mayoría de los casos pueden ser diagnosticados de forma inequívoca. En raras ocasiones será necesario recurrir a la biopsia ósea para poder establecer un diagnóstico preciso o para excluir la degeneración sarcomatosa. Otras pruebas de imagen más sofisticadas (TAC y RM) pueden ser necesarias para comprobar la repercusión de las lesiones óseas sobre los tejidos adyacentes, sobre todo en caso de complicaciones neurológicas compresivas. Curiosamente, algunos pacientes han sido diagnosticados de EOP en el contexto del estudio

de una osteoporosis, a raíz de la detección en densitometría ósea de una vértebra con incremento desproporcionado de la DMO con respecto a las demás.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial es muy amplio y hay que establecerlo fundamentalmente con enfermedades cuya traducción radiológica sean lesiones osteolíticas u osteocondensantes (osteomielitis crónica, tumores óseos primarios, metástasis osteoblásticas, linfomas, mieloma múltiple, mastocitosis sistémica, mielofibrosis, etc.), con otras alteraciones metabólicas óseas (osteoporosis, osteomalacia, hiperparatiroidismo primario, osteodistrofia renal, intoxicación por vitamina D o flúor), intoxicaciones por metales pesados, hemangiomas vertebrales, osteítis condensante del iliaco, espondilitis anquilosante, displasias óseas, displasia fibrosa y otras causas de elevación de la FA, entre ellas la hiperfosfatemia benigna familiar en la cual existe un aumento de FA de origen intestinal (tabla 2).

PRUEBAS SISTEMÁTICAS, A REALIZAR EN TODOS LOS PACIENTES

- Analítica general incluyendo hematimetría, estudios bioquímicos, ionograma completo, FA sérica total y sistemático de orina.
- Inmunoglobulinas y proteinograma. Inmunofijación en suero si la sospecha de mieloma fuese alta por las alteraciones del proteinograma.
- Calcemia, PTH y metabolitos de la vitamina D.
- Calciuria de 24 horas.
- PSA en varones, sobre todo si existen dudas con el cáncer de próstata metastásico.
- Gammagrafía ósea completa.
- Radiografías simples de los focos hipercaptantes.

PRUEBAS ORIENTADAS, SEGÚN LOS REQUERIMIENTOS EN CADA CASO

- Otros marcadores de turnover óseo, sobre todo en casos monostóticos con FA normal. Los más sensibles y útiles en la EOP son los siguientes: a) Marcadores de formación (FA ósea y el propéptido aminoterminal del procolágeno I -PINP-); b) Marcadores de resorción (telopéptido aminoterminal del procolágeno I -NTx- y alfa-CTx).

Tabla 2: **Diagnóstico diferencial de la EOP**

- Osteomielitis crónica
- Tumores óseos primarios
- Metástasis óseas
- Mieloma múltiple
- Linfomas con afectación ósea
- Mastocitosis sistémica
- Mielofibrosis
- Otras causas de vértebra marfileña
- Lesiones por radioterapia
- Displasia fibrosa
- Hiperparatiroidismo primario
- Osteodistrofia renal
- Hemangiomas vertebrales
- Toxicidad por vitamina D y flúor
- Déficit de vitamina D
- Osteopetrosis (enfermedad de Albers-Schönberg)
- Picnodisostosis
- Esclerosis tuberosa de Bourneville
- Hiperostosis cortical generalizada (enfermedad de Von Buchem)
- Displasia diafisaria progresiva (enfermedad de Camurati-Engelmann)
- Otras displasias óseas
- Hiperfosfatemia familiar benigna
- Hepatopatías que cursan con aumento de FA

- Ecografía hepática y pancreática, para poder establecer el diagnóstico diferencial con enfermedades que cursen con elevación de las FA de origen hepatobiliar. En este caso será muy útil disponer de GGT, ya que en el caso de enfermedad biliar, se elevarían conjuntamente la FA total y la GGT. La elevación aislada de FA total indicaría el origen óseo de la misma.
- Gammagrafía ósea cuantificada, en casos monostóticos con FA normal.
- TAC y/o RM, en casos de compresión de estructuras nerviosas o sospecha de sarcoma.
- PET con ¹⁸F-fluoruro. Puede medir de forma cuantificada la actividad de la EOP y su respuesta a los bisfosfonatos, incluso en casos monostóticos.
- Biopsia ósea, sólo en casos de duda diagnóstica o para excluir la posibilidad de degeneración maligna.
- Mamografía y otras exploraciones para descartar cáncer de mama.
- Estudio familiar de las isoenzimas de la fosfatasa alcalina, en raros casos de sospecha de hiperfosfatemia familiar benigna, en la que suelen ser de origen intestinal.

TRATAMIENTO

Generalidades

No todos los pacientes con EOP necesitan tratamiento específico. Muchos son de una edad muy avanzada y presentan pequeñas lesiones óseas, poco activas, localizadas en zonas de bajo de riesgo de complicaciones. En estas circunstancias, muchas veces el tratamiento antirresortivo no es necesario. En los casos de enfermedad extensa o activa, la remisión bioquímica, al menos temporal, debe ser el objetivo del tratamiento, ya que es posible en la mayoría de los pacientes tratados con risedronato, alendronato, ácido zoledrónico o pamidronato⁽¹⁸⁾. El tratamiento de primera elección en los pacientes con EOP activa es un bisfosfonato nitrogenado potente, por ejemplo risedronato, administrado por vía oral o, zoledronato, el cual es aun más eficaz que el anterior, pero tiene el inconveniente de su administración intravenosa. De todos modos, la elección del primer fármaco a usar es un punto controvertido, ya que no existen datos rigurosos para sentar unas pautas basadas en evidencias científicas claras.

Pamidronato, otro aminobisfosfonato muy potente, se ha visto superado en eficacia por zoledronato. Alendronato por vía oral también resulta muy eficaz, pero no está comercializado en España para su uso en EOP. Etidronato y tiludronato son menos potentes y se consideran agentes de segunda o tercera línea.

La calcitonina y otros fármacos como clodronato, ibandronato, plicamicina o nitrato de galio, rara vez son empleados en nuestro medio actualmente.

Olpadronato y neridronato tampoco están comercializados en nuestro país.

Fármacos aprobados en España

En España están aprobados actualmente para su uso en la EOP la calcitonina, etidronato, risedronato, tiludronato, pamidronato y zoledronato.

Objetivos del tratamiento

Los objetivos del tratamiento son la remisión bioquímica del proceso, al restaurar el metabolismo óseo normal, y la mejoría sintomática de la enfermedad. Estos beneficios han sido ampliamente demostrados, en estudios controlados, con todos los fármacos antirresortivos disponibles. Otro objetivo terapéutico potencial es el evitar las complicaciones futuras, en particular las deformidades óseas, la artrosis secundaria, las fracturas y la compresión de estructuras nerviosas. La eficacia del tratamiento en la prevención de complicaciones no

se ha demostrado en estudios a largo plazo adecuadamente diseñados, pero es de sentido común que ocurra si logramos mantener la enfermedad inactiva a largo plazo; mientras estos ensayos no estén disponibles, no podemos privar a nuestros pacientes de tratamientos tan eficaces como son los modernos bisfosfonatos, si encontramos una indicación razonable para hacerlo. El tratamiento también puede ayudar en la preparación para la cirugía ortopédica, disminuyendo la vascularización de las lesiones óseas y por tanto el sangrado intraoperatorio, así como en el control de la hipercalcemia por inmovilización.

Indicaciones terapéuticas

El tratamiento empírico con un potente bisfosfonato nitrogenado está indicado en la EOP en cualquiera de las siguientes situaciones:

1) Pacientes sintomáticos, con enfermedad activa, en los cuales se prevea que dichos síntomas pueden mejorar al reducir el turnover óseo: dolor óseo primario, artropatía pagética secundaria, cefalea con afeción craneal, hipoacusia, síndrome de robo vascular encefálico, parálisis de pares craneales, platibasia con o sin hidrocefalia, afectación de la órbita ocular, dolor vertebral coincidente con la existencia de vértebras pagéticas en la misma localización, complicaciones neurológicas como la radiculopatía, la compresión medular de origen pagético o el síndrome del robo sanguíneo a nivel medular.

2) Toda enfermedad activa desde el punto de vista bioquímico, es decir con niveles de marcadores de turnover óseo elevados. Algunos autores recomiendan tratar cuando dichos niveles están elevados un 25%-50% por encima del límite superior de la normalidad, aun en sujetos asintomáticos, pero este requisito, como cualquier otro que se elija, es arbitrario. Algunos ensayos clínicos exigen para iniciar un tratamiento la elevación de las FA al doble de lo normal, pero esto no sería necesario en la práctica clínica ya que privaríamos a algunos pacientes de un tratamiento eficaz. La actividad aumentada de la enfermedad medida por gammagrafía ósea cuantificada o por PET también puede apoyar en la toma de decisión terapéutica, en casos muy concretos, sobre todo en los monostóticos con FA normal o poco elevada.

3) La existencia de deformidades óseas, artropatía pagética secundaria, lesiones líticas en huesos de carga, fisuras corticales y fracturas patológicas. No existen en la actualidad datos sólidos de que el tratamiento antirresortivo resulte eficaz en estos casos, pero tampoco existen datos en contra. En general, la mayoría de los pacientes con

Tabla 3: **Fármacos utilizados en el tratamiento de la EOP**

Fármaco	Pauta de dosificación/ciclo de tto.	Normalización FA
Alendronato	40 mg/día/oral x 6 meses 5 mg/día/iv x 5 días	63%-80%
Calcitonina	100 U/24-48 horas/sbc o im x 6-18 meses	Excepcional
Clodronato	300 mg/día/iv x 5 días 800 mg/día/oral x 6 meses	50%-60%
Etidronato	400 mg/día/oral x 6 meses	15%-20%
Ibandronato	2 mg/iv/infusión única	45%
Neridronato	100 mg/iv/2 días consecutivos	65%-85%
Olpadronato	200 mg/día/oral x 12 días	87%
Pamidronato	30 mg iv/semanales/ x 6 s. 30 mg + 60+60+60 iv/ 2 s.	70%-85%
Risedronato	30 mg/día/oral x 2 meses	58%-73%
Tiludronato	400 mg/día/oral x 3 meses	38%-75%
Zoledronato	5 mg/iv/dosis única	63%-88%

estas manifestaciones reciben tratamiento específico, con la idea de frenar la evolución clínica del proceso.

4) Pacientes, sintomáticos o asintomáticos, con enfermedad activa localizada en áreas susceptibles de progresión local y complicaciones tardías (bóveda craneal, base del cráneo, cara, mandíbula, vértebras, huesos largos y zonas óseas periarticulares). La mayoría de los autores preconizan la realización sistemática de una gammagrafía ósea en el momento del diagnóstico para la detección de la EOP en todas las áreas esqueléticas de riesgo y así poder iniciar un tratamiento precoz que evite las complicaciones locales de la enfermedad.

5) Cirugía programada sobre hueso pagético activo, con la finalidad de reducir el flujo sanguíneo de un hueso altamente vascularizado y, por tanto, reducir el sangrado local intraoperatorio. Esta indicación, aunque se acepta como general por la mayoría de los expertos, también ha sido puesta en entredicho por algunos autores, al no contarse con datos científicos sólidos e inequívocos. Se debe tratar con un potente bisfosfonato nitrogenado al menos 6 a 12 semanas antes del acto quirúrgico.

6) Hipercalcemia por inmovilización, sobre todo en formas de presentación poliostótica. Es adecuado tratar de forma preventiva en cualquier circunstancia que conlleve inmovilización prolongada para evitar la hipercalcemia.

7) Insuficiencia cardíaca de alto flujo. Es una complicación rara de observar, pero si ocurre, el tratamiento antirresortivo constituiría un punto más a añadir en el tratamiento de la misma.

Tratamiento farmacológico (tabla 3)

A) Bisfosfonatos

A. 1. Bisfosfonatos orales

Risedronato (Actonel® comp 30 mg)

Es un bisfosfonato del grupo piridinilo que integra un grupo de nitrógeno en su estructura cíclica. Tiene una potencia 1.000 veces superior al etidronato y clodronato. Está aprobado en nuestro país para el tratamiento de la EOP, en dosis de 30 mg/día, administrado durante dos meses, aunque existen estudios en los que cada ciclo ha comprendido 3 meses de tratamiento. Es uno de los fármacos más empleados en nuestro medio debido a su alta eficacia, administración oral e indicación aceptada en el tratamiento de la EOP.

Se dispone de varios ensayos clínicos⁽¹⁹⁻²⁸⁾ en los que se ha demostrado su eficacia mejorando de forma significativa el dolor de origen pagético, las lesiones radiológicas, la densidad mineral ósea y, sobre todo, los marcadores de remodelado óseo.

Produce un descenso de la FA entre el 70% y el 80% del valor inicial y una normalización de la misma entre el 55% y el 70% de los pacientes. El descenso máximo de FA se observa entre los 6 y 12 meses del inicio del tratamiento y su eficacia puede

durar más de 18 meses. Si aparece una recidiva, se puede repetir un nuevo ciclo de tratamiento.

Se ha mostrado más eficaz que etidronato y con remisiones más prolongadas⁽²⁴⁾. En un ensayo clínico ha mostrado igual eficacia que tiludronato sobre marcadores bioquímicos y la actividad gammagráfica cuantificada⁽²⁵⁾. En pacientes con resistencia a clodronato, risedronato se ha mostrado igual de eficaz que pamidronato y con menos efectos secundarios⁽²⁶⁾. Asimismo, resulta eficaz en casos resistentes a calcitonina y pamidronato. Por último, en dos estudios comparativos se mostró menos eficaz que zoledronato^(27,28). En las biopsias de cresta iliaca que se han realizado no se han observado signos de osteomalacia. Su tolerancia es muy buena, produciendo alteraciones gastrointestinales menores sólo en el 10% de los pacientes. Han sido descritos de forma aislada hipocalcemia e hipofosfatemia transitorias al inicio del tratamiento, así como algunos casos de iritis.

Alendronato

Tiene una potencia 1.000 veces superior al etidronato. Fue aprobado por la FDA en USA, en 1.995, para el tratamiento de la EOP, pero no ha sido aprobado en España con esta indicación. Se emplea en dosis de 40 mg/día/vía oral, durante 6 meses. Produce normalización de la FA y otros marcadores bioquímicos en el 65%-75% de los pacientes o una reducción mayor del 60% del nivel inicial, hasta en el 85% de los casos⁽²⁹⁻³⁷⁾. Este tratamiento se ha mostrado más eficaz que etidronato⁽³²⁾ y similar a pamidronato intravenoso⁽³⁷⁾ en estudios comparativos. Asimismo, se ha mostrado muy eficaz en casos de resistencia a pamidronato^(36,37). Incluso se ha observado la mejoría de las lesiones líticas radiológicas⁽³³⁾. En varios estudios ha mostrado también su eficacia en administración intravenosa, en dosis de 5 mg/día, durante 5 días consecutivos⁽²⁹⁻³¹⁾. Los estudios histomorfométricos demuestran la formación de un hueso laminar y la ausencia de alteraciones de la mineralización ósea. Aunque en general es bien tolerado, deben observarse escrupulosamente las conocidas recomendaciones del modo de administración, para minimizar los posibles efectos secundarios esofágicos, que ocasionalmente pueden llegar a ser graves.

Tiludronato (Skelid® comp 200 mg)

Es un bisfosfonato de primera generación, no nitrogenado, que incluye en su molécula un grupo sulfidrido. Su potencia es 3 a 10 veces superior a la del etidronato. Se emplea en la EOP en dosis de 400 mg/día (toma única), durante 3 meses⁽³⁸⁻⁴²⁾.

Es más eficaz que etidronato⁽⁴⁰⁾ y ligeramente inferior o igual que risedronato⁽²⁵⁾. Normaliza las FA en el 39%-65% de los pacientes y las disminuye al 50% de los niveles basales en el 75%. El 18% de los casos no responden al tratamiento. La respuesta terapéutica puede durar hasta 18 meses. Si es necesario puede repetirse un nuevo ciclo de tratamiento, pero no antes de los 6 meses de haber acabado el primero. Puede producir, como otros difosfonatos, una ligera diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos, pero la esofagitis grave es rara. Tampoco se han descrito alteraciones de la mineralización ósea.

Etidronato (Difosfen® comp de 200 mg; Osteum® comp 200 mg)

Fue el primer bisfosfonato comercializado para el tratamiento de la EOP y el único tratamiento disponible, junto con la calcitonina, a lo largo de dos décadas. Hoy, su eficacia y tolerabilidad ha sido superada por los bisfosfonatos más potentes, por lo que su uso ha quedado relegado a un segundo plano. Se empleó en dosis de 5 mg/kg/día (dosis media de 400 mg/día), por vía oral, administrado en un período de ayuno entre dos comidas y en ciclos de 6 meses de duración. Con esta pauta, tanto el dolor como los parámetros bioquímicos mejoran, disminuyendo el turnover óseo en un 50%. En dosis mayores o en períodos de tratamiento más prolongados puede producir osteomalacia. Por este motivo está contraindicado en caso de lesiones líticas importantes localizadas en los huesos de carga de los miembros inferiores o en los que presentan fisuras corticales. Tras varios meses de haber finalizado el tratamiento se observaba una reactivación de la enfermedad y, en ocasiones, aparecía una resistencia al fármaco en ciclos de tratamiento sucesivos. Dicha resistencia no implica una "resistencia de clase" a otro tipo de bisfosfonatos.

Olpadronato

No está comercializado en nuestro país. Tienen una potencia similar a alendronato y 5 a 10 veces superior a pamidronato. En una pauta de administración de 200 mg/día, por vía oral, durante 12 días, normaliza las FA en el 87% de los pacientes con EOP, manteniéndose la remisión a los 12 meses en el 60% de los casos⁽⁴³⁾.

A. 2. Bisfosfonatos intravenosos

Zoledronato (Aclasta®)

Es un bisfosfonato de tercera generación, con una potencia 120 veces superior a pamidronato.

Datos recientes indican que el ácido zoledrónico, en una única infusión de 5 mg durante 15 minutos, normaliza la fosfatasa alcalina sérica en el 93% de los pacientes e induce una remisión prolongada a los 12 meses (80%) y a los 15 meses (65%). Es el bisfosfonato más efectivo disponible hasta la fecha junto con neridronato ya que ambos, en infusión única, inducen la remisión en el 90% de los pacientes con enfermedad de Paget que no respondieron a pamidronato intravenoso⁽⁴⁴⁾. Zoledronato también ha sido comparado con risedronato (30 mg/día/vía oral, durante 60 días); la eficacia de zoledronato fue mayor, más rápida y más prolongada que la de risedronato^(45,46).

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico a largo plazo (media 6,5 años) comparando el efecto de una única dosis de zoledronato con tres meses de tratamiento con risedronato. Se observó una falta de respuesta en el 62% de los pacientes tratados con risedronato, frente al 12,5% de los tratados con zoledronato. Al final del periodo de seguimiento (superior a 6 años), se observó recaída en el 20% de los que respondieron a risedronato frente al 0,7% de los que lo hicieron a zoledronato⁽⁴⁷⁾.

Pamidronato (Aredia®)

También conocido como APD, tiene una potencia 4-20 veces superior a la del etidronato. Se administra por vía intravenosa, diluido en 250 ml de suero salino al 0,9% o glucosado al 5% a pasar en 2 a 4 horas. No se recomienda una velocidad de infusión superior a 15 mg/hora. Se puede emplear en dos pautas diferentes: a) Seis perfusiones de 30 mg cada una, a intervalos semanales (dosis total 180 mg); b) Cuatro perfusiones, la primera de 30 mg y las tres restantes de 60 mg, a intervalos bisemanales (dosis total 210 mg). Está contraindicado en la insuficiencia renal grave y en la enterocolitis grave.

Disminuye el turnover óseo mejorando el dolor de origen pagético en la mayoría de los pacientes y normaliza la FA en el 70%-80% de ellos⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾. La remisión se puede mantener durante meses o incluso años. Cuando ocurre una recaída se puede administrar un nuevo ciclo de tratamiento. Así, en un estudio permanecían en remisión el 50% de los pacientes a los dos años y el 25% a los cuatro años del tratamiento.

En algunos casos se ha observado una resistencia parcial después de dos o más ciclos de tratamiento; ello no implica falta de respuesta a otro tipo de bisfosfonato.

Clodronato

Es un bisfosfonato de primera generación con una potencia 10 veces superior al etidronato. Su indicación principal es la hipercalcemia tumoral; en nuestro país no cuenta con indicación para la EOP. Las dosis utilizadas en los diferentes ensayos clínicos oscilan entre 400 y 2.400 mg/día; la dosis óptima por vía oral es de 800 mg/día durante 6 meses. Su eficacia es parecida a la del etidronato, aunque la remisión puede ser más prolongada. También se ha mostrado muy eficaz en perfusión intravenosa de 300 mg/día, durante 5 días o con la pauta más cómoda de 1.500 mg en dosis única intravenosa.

Neridronato

No está comercializado en nuestro país. Los escasos estudios existentes se han realizado en Italia. En dosis de 100 mg, i.v., dos días consecutivos induce la remisión bioquímica completa en el 65% de los pacientes y ésta puede mantenerse a lo largo de 12 meses^(52,53). También se ha mostrado muy eficaz en casos de resistencia a pamidronato, respondiendo adecuadamente el 90% de ellos.

Ibandronato (Bonviva®)

No está aprobado en nuestro país para su uso en la EOP. Es un bisfosfonato de tercera generación de potencia similar o superior a risedronato. En dosis de 2 mg intravenosos, en forma de bolo, administrado en 3 minutos, normaliza la FA en el 45% de los pacientes. La recidiva suele producirse a los 12 meses^(54,55).

A. 3. Generalidades sobre los bisfosfonatos

Mecanismo de acción

Los bisfosfonatos se unen al mineral óseo a través de la cadena principal P-C-P, luego se desprenden del hueso y son absorbidos por los osteoclastos durante el proceso de remodelado óseo. Una vez en su interior, los bisfosfonatos inhiben a la farnesil pirofosfato sintetasa, una enzima clave en la ruta del mevalonato y responsable de la síntesis de colesterol y de dos lípidos, -el farnesil pirofosfato (FPP) y el geranyl pirofosfato (GGPP)- compuestos necesarios para la actividad y supervivencia del osteoclasto. Estos lípidos están involucrados en la prenilación de proteínas con actividad GTPasa de bajo peso molecular implicadas en la transducción de señales, como las proteínas Ras, Rho y Rac. Estas son responsables de la activación de diversos procesos esenciales para la formación, la función y la supervivencia de las células osteoclasticas, incluida la organización del

citoesqueleto (reducción de la movilidad del osteoclasto), el transporte intracelular de vesículas, el tráfico de membrana, la formación de la zona de sellado y del borde en cepillo, así como la apoptosis del osteoclasto.

Por otra parte, los bisfosfonatos pueden modular la ruta de señalización establecida entre los osteoblastos y los osteoclastos, que tiene un protagonismo importante en la resorción ósea.

Efectos secundarios de los bisfosfonatos de administración oral

Los bisfosfonatos orales suelen ser bien tolerados si se ingieren contemplando las normas de administración establecidas, es decir en ayunas, con abundante agua y permaneciendo al menos 45 minutos en posición erguida, preferentemente en bipedestación. Pueden ocasionar trastornos digestivos leves tales como dispepsia, pirosis, epigastralgia, náuseas, vómitos o diarrea. La incidencia de esofagitis grave y ulceración esofágica es baja, pero su aparición es posible. Por eso se han de evitar estos fármacos en pacientes con trastornos esofágicos importantes (esofagitis por reflujo, esófago de Barret, esófago de esclerodermia, acalasia y quizá en los pacientes intervenidos de cirugía anti-reflujo). Se han comunicado algunos casos de iritis y de hipocalcemia transitoria, por tanto se deben administrar siempre suplementos de calcio y vitamina D. Los bisfosfonatos deben ser evitados en caso de insuficiencia renal con filtrado glomerular inferior a 35 ml/ minuto/1,73 m² de superficie corporal.

Efectos secundarios de los bisfosfonatos intravenosos

Todos los bisfosfonatos intravenosos pueden originar hipocalcemia transitoria y aumento secundario de la PTH y de la 1,25-dihidroxivitamina D, generalmente asintomáticos. Por ello, siempre se recomiendan suplementos de calcio (1.000 mg/día) y vitamina D (800 U/día). Ocasionalmente, ha sido descrito algún caso de síndrome del "hueso hambriento" que ha cursado con hipocalcemia profunda (de hasta 5,4 mg/dl) y sintomática que ha precisado tratamiento con gluconato calcico intravenoso durante varios días. Se ha sugerido que esta hipocalcemia grave se debe a la inhibición brusca de la resorción ósea por la acción de un potente bisfosfonato, mientras la formación ósea intensa continúa durante un tiempo. Quizá en estos casos sea necesario utilizar bisfosfonatos menos potentes o dosis más bajas del fármaco.

Linfopenia, hipertermia transitoria, artromialgias y síndrome pseudogripal pueden aparecer en el

15% de los pacientes, sobre todo al día siguiente de la primera infusión. La irritación venosa e incluso la tromboflebitis en el lugar de la inyección pueden aparecer con relativa frecuencia (menos del 10% de los casos) en los pacientes tratados con pamidronato. El rash cutáneo, el prurito, reacciones anafilácticas, la agitación, confusión, letargia, alucinaciones visuales, convulsiones, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipernatremia, insuficiencia renal, escleritis, uveítis, inflamación orbitaria, hipotensión, hipertensión, agravamiento de una insuficiencia cardíaca preexistente, glomerulonefritis, necrosis del hueso maxilar y las discrasias sanguíneas son mucho más raras.

Osteonecrosis mandibular por bisfosfonatos

La osteonecrosis mandibular por bisfosfonatos se observa mayormente en pacientes con neoplasias sólidas o hematológicas que están siendo tratados con bisfosfonatos intravenosos a dosis 10 veces superiores a las empleadas para osteoporosis o EOP, sobre todo zoledronato y pamidronato. Raramente, pueden ocurrir con la administración oral en el tratamiento de la EOP y de la osteoporosis. El uso concomitante de estrógenos, corticoides, citostáticos, radioterapia, higiene oral deficiente, enfermedades periodontales, manipulaciones, extracciones y cirugía dentaria durante el tratamiento parecen ser factores de riesgo para el desarrollo de esta temible complicación.

Afecta al hueso maxilar en el 37% de los casos, a la mandíbula en el 50% y a ambos en el 13%.

En la osteoporosis y EOP, donde las dosis empleadas son mucho menores, la prevalencia es mucho menor (<1/60.000 ó 0,7 casos/100.000 personas-año de exposición)⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. El tratamiento puede ser conservador con suspensión obligada de los bisfosfonatos durante al menos 6 meses o de forma definitiva, irrigación local y cobertura antibiótica prolongada para prevenir el desarrollo de osteomielitis; en muchas ocasiones se requiere tratamiento quirúrgico⁽⁵⁹⁾, aunque el beneficio de sus resultados no está demostrado de forma irrefutable. La necesidad de reintervenciones se da hasta en el 25% de los casos. Algunos pacientes también han sido tratados con oxígeno hiperbárico. Es muy aconsejable extremar la higiene y salud oral, previamente y durante la administración de bisfosfonatos intravenosos, así como evitar las manipulaciones, cirugía y extracciones dentales mientras se está bajo este tratamiento y al menos hasta pasados 6 meses. Estas medidas quizá puedan disminuir la incidencia de osteonecrosis mandibular, pero tampoco se ha demostrado de forma conclu-

yente que lo hagan. Recientemente se ha comunicado que el uso de teriparatida puede facilitar la reparación⁽⁶⁰⁾.

Resistencia a los bisfosfonatos

Existen dos tipos de resistencia al tratamiento con bisfosfonatos. Se denomina resistencia primaria a la falta de eficacia de un determinado fármaco desde el inicio del tratamiento y resistencia adquirida (taquifilaxia) a la pérdida de eficacia con nuevos ciclos de tratamiento, tras un tiempo variable durante el cual dicho fármaco resultó eficaz. Ambas situaciones se observan con relativa frecuencia en al EOP.

La resistencia adquirida a etidronato, tiludronato, clodronato y pamidronato ha sido observada en muchos pacientes con EOP. Ello origina una menor eficacia en la reducción del “turnover” óseo y unos períodos de remisión más cortos, con ciclos de tratamiento sucesivos, pero la sustitución por otro bisfosfonato diferente provee en general una respuesta mayor, que viene a solucionar el problema de pérdida de eficacia.

En un estudio en el cual 100 pacientes con EOP fueron tratados inicialmente con ciclos repetidos de pamidronato cada 3 meses, hasta conseguir la remisión bioquímica o hasta administrar una dosis acumulada de 1 gramo, 84 pacientes alcanzaron la remisión bioquímica completa y 16 tuvieron resistencia primaria a dicho tratamiento. De los 16 casos resistentes, uno falleció de una causa no relacionada y los otros 15 fueron tratados en segunda intención con alendronato. En dos de ellos alendronato fue cambiado a otro bisfosfonato debido a efectos secundarios gastrointestinales. De los restantes 13 pacientes, 9 (69%) consiguieron la remisión bioquímica completa. En otros 4, tanto pamidronato como alendronato resultaron ineficaces (1 paciente respondió a tiludronato, otro fue resistente a este fármaco, clodronato fue ineficaz en otro paciente y el último rehusó utilizar cualquier otro tratamiento). En total, el 73% de los pacientes con resistencia primaria a pamidronato, respondieron adecuadamente a otros bisfosfonatos. Así pues, parece que la resistencia primaria es un problema específico e individual para un determinado fármaco, más que una resistencia “de clase” a los bisfosfonatos en general. No se conoce bien si existe resistencia a otros bisfosfonatos en el tratamiento de la EOP, pero es de suponer que ocurra con todos ellos. En otro estudio los pacientes resistentes a pamidronato respondieron casi en su totalidad a zoledronato o neridronato, con igual eficacia entre ambos fármacos⁽⁶¹⁾. Risedronato y alendronato

también se han mostrado eficaces en casos resistentes a pamidronato. De este modo, el cambio de tratamiento a otro bisfosfonato generalmente soluciona el problema de resistencia.

B) Calcitonina

Es el primer antirresortivo que se usó para el tratamiento de la EOP hace ya 30 años⁽⁶²⁾. Hoy ocupa un papel secundario con respecto a los bisfosfonatos en el tratamiento de esta enfermedad, debido a su menor eficacia y a una posología más incómoda. Se utiliza casi exclusivamente en los raros pacientes que muestran intolerancia a múltiples bisfosfonatos o cuando éstos estén contraindicados. Su pauta de administración es de 100 U al día o tres días a la semana, por vía subcutánea o intramuscular, durante 6 a 18 meses. La vía nasal no está bien estudiada⁽⁶³⁾ en la EOP, pero podría utilizarse en dosis diarias de 200 U. Resulta eficaz para el alivio del dolor y reduce las FA y otros marcadores de remodelado óseo en torno al 50% de los valores iniciales, sin embargo la remisión bioquímica completa es excepcional⁽⁶²⁾. A los pocos meses de su suspensión la enfermedad tiende a reactivarse. Con el uso prolongado pierde progresivamente eficacia, bien por la presencia de anticuerpos neutralizantes contra la calcitonina de salmón o por la autoselección de osteoclastos sin receptores para la misma. Los efectos secundarios más frecuentes son las náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, rubefacción facial, cefalea y reacciones en el punto de inyección. Las reacciones de hipersensibilidad son más raras.

C) Otros tratamientos

Nitrato de Galio y plicamicina (mitramicina), se utilizaron antaño en casos graves de EOP, pero han dejado de emplearse en la actualidad debido a la mayor tolerabilidad y eficacia de los modernos bisfosfonatos.

D) Tratamiento de las complicaciones

Ortopédicas

La *artropatía pagética*, generalmente localizada en rodilla y cadera, aunque también puede afectar otras articulaciones como muñeca, tobillo y hombro, se debe tratar de forma sintomática, como cualquier otro tipo de artrosis secundaria, asociando, además, tratamiento específico con un bisfosfonato. En casos que no responden al tratamiento conservador y presentan sintomatología e incapacidad funcional muy acusadas, se debe plantear la sustitución protésica articular⁽⁶⁴⁻⁶⁸⁾. Para ello, se recomienda el tratamiento previo con bisfosfona-

tos potentes durante varios meses antes, para que la EOP esté inactiva en el momento de la intervención quirúrgica y así el sangrado intraoperatorio sea menor. Este sangrado suele oscilar entre 500 y 1.000 ml, pero puede llegar hasta los 2.000 ml. Los resultados de la prótesis de cadera y rodilla son buenos a los 5 y 10 años de la intervención, pero el aflojamiento del vástago femoral, las calcificaciones periprotésicas⁽⁶⁹⁾ y la mortalidad cardiovascular postoperatoria parecen más elevados de lo esperado.

Las *fisuras corticales transversales*, generalmente localizadas en la cara convexa de la deformidad del fémur y tibia, pueden ser asintomáticas o dolorosas, y pueden progresar a una fractura completa. No hay datos seguros de que el tratamiento antirresortivo influya positivamente en su evolución natural, pero es de sentido común que el frenado continuo del turnover óseo aumentado influirá positivamente en la evolución de las deformidades óseas y por tanto en sus complicaciones (fisuras y fracturas). El tratamiento suele ser conservador, excepto en algunos casos de fisuras en el cuello del fémur, en los cuales, de forma individualizada, el cirujano ortopédico podría decidir algún tipo de cirugía preventiva tratando de evitar la fractura completa del cuello femoral. En ocasiones, se realizan osteotomías múltiples de enderezamiento de tibia^(70,71), fémur o radio, seguidas de un enclavado intramedular permanente u otro tipo de osteosíntesis, para corregir graves deformidades óseas y evitar así la fractura completa. En cualquier caso, son intervenciones con alto riesgo de complicaciones en las que un cirujano ortopédico avezado debe meditar de forma exhaustiva la indicación y el procedimiento quirúrgico.

Las *fracturas completas diafisarias* de los huesos largos requieren siempre tratamiento quirúrgico con osteosíntesis, a pesar de lo cual, con frecuencia, presentan problemas de consolidación del callo de fractura.

Las *fracturas completas del cuello de fémur* suelen tratarse mediante sustitución protésica.

Se han descrito casos de osteolisis rápidamente progresiva tras cirugía de sustitución protésica de cadera⁽⁷²⁾. Esta situación clínica alarmante debe ser distinguida de los procesos infecciosos y neoplásicos, precisándose en ocasiones de la biopsia ósea.

En algunos casos de *fractura vertebral* con integridad del muro posterior se ha realizado con éxito la vertebroplastia e incluso se han realizado con éxito una combinación de vertebroplastia y descompresión quirúrgica en el mismo acto operatorio.

El tratamiento del *sarcoma óseo* con radioterapia, quimioterapia y cirugía, habitualmente proporciona escasos resultados, dado el mal pronóstico de este tipo de tumores.

Afección maxilofacial y bucodentaria

La afectación de los huesos maxilar y mandibular origina importantes problemas de maloclusión y de pérdida de las piezas dentarias. La solución concreta de cada caso deberá ser estudiada minuciosamente por el odontólogo y el cirujano maxilofacial; en cualquier caso, puede ser difícil en muchos casos⁽⁷³⁾. La deformidad ósea progresiva dificulta la adaptación de las prótesis dentarias y de los implantes, que en general, no son aconsejables en estos pacientes. Al realizarse una extracción dentaria puede ocurrir la ruptura del tejido del hueso alveolar adyacente a la raíz del diente, que quedará adherido en dicha raíz⁽⁷⁴⁾. También puede observarse obliteración parcial de la pulpa dentaria⁽⁷⁵⁾. A pesar de ello, estas extracciones no suelen originar complicaciones importantes. Raramente pueden aparecer en el hueso maxilar osteomielitis o sarcoma óseo. También son relativamente raras las deformidades faciales graves y el prognatismo mandibular severo.

Complicaciones neurológicas (craneales y vertebrales)

Toda EOP que afecte la bóveda craneal, la base del cráneo, la cara, la mandíbula o las vértebras debe ser tratada de forma intensa con antirresortivos para tratar de evitar las complicaciones neurológicas sobre todo las de tipo compresivo. El síndrome del robo del flujo cerebral, las compresiones radiculares y la estenosis del canal vertebral no progresiva pueden mejorar con tratamiento médico intensivo. En estos casos se debe realizar una monitorización clínica exhaustiva de las manifestaciones neurológicas por si fuese necesaria la intervención quirúrgica⁽⁷⁶⁾. La hidrocefalia y la compresión medular grave requieren tratamiento quirúrgico descompresivo. El tratamiento quirúrgico también debe ser considerado en primera instancia cuando la progresión neurológica sea secundaria a fracturas patológicas, dislocaciones vertebrales, hematoma epidural espontáneo, siringomielia, platibasia o degeneración sarcomatosa⁽⁷⁶⁾. En todos estos casos el tratamiento farmacológico también es obligado. En la mayoría de los pacientes con afección raquídea pagética, también coexisten alteraciones artrósicas primarias o secundarias que precisarán tratamiento sintomático adicional.

El exoftalmos y la hipoacusia, generalmente de tipo mixto (neurosensorial y de conducción) es

improbable que mejoren con tratamiento antirresortivo. No obstante, la hipoacusia puede enlentecerse o incluso detenerse en su evolución, como se ha demostrado en un estudio con calcitonina⁽⁷⁷⁾. También se ha comunicado un caso en que la hipoacusia revirtió con pamidronato⁽⁷⁸⁾. Por lo tanto, parece lógico tratar de forma intensa a los pacientes que muestren hipoacusia inicial, asociada a lesión del hueso temporal, para intentar frenar la pérdida de audición progresiva. Sin embargo, un estudio que incluyó 25 pacientes tratados con pamidronato o tiludronato no mostró eficacia sobre los síntomas auditivos⁽⁷⁹⁾. Por otra parte se ha descrito un caso de ototoxicidad por pamidronato que cursó con hipoacusia, tinnitus y vértigo⁽⁸⁰⁾, hecho que se ha de conocer para poderlo distinguir de la afectación pagética del órgano auditivo.

La estapedectomía⁽⁸¹⁾ se ha empleado rara vez cuando existe hipoacusia de conducción por anquilosis estapedio-vestibular. La implantación coclear⁽⁸²⁾ también se ha llevado a cabo con éxito en un caso EOP.

Complicaciones cardiovasculares

La insuficiencia cardíaca, generalmente de predominio derecho y de alto gasto, se tratará, como otros cuadros de insuficiencia cardíaca, con digitálicos y diuréticos. El tratamiento antirresortivo de fondo también resultará útil de forma indirecta al mejorar el metabolismo óseo y, por tanto, la alta vascularización de las lesiones pagéticas. Si se presenta estenosis aórtica significativa, bloqueos cardíacos de alto grado, calcificaciones septales con repercusión funcional, cardiomegalia o hipertrofia ventricular izquierda será aconsejable contar con el apoyo de un cardiólogo para planificar el tratamiento⁽⁸³⁻⁸⁵⁾. Los pacientes con cardiopatías subyacentes y EOP extensa son los más susceptibles de sufrir complicaciones cardíacas, por tanto, deben ser controlados exhaustivamente desde el punto de vista cardiológico.

Problemas metabólicos

Se debe estar atento al posible desarrollo de hipercalcemia ya que el hiperparatiroidismo primario (HPP) se asocia en el 2%-4% de los pacientes con EOP; esta concurrencia parece sólo una asociación fortuita de dos enfermedades relativamente frecuentes. La hipercalcemia por inmovilización es mucho menos frecuente. De 180 pacientes con EOP, 21 sufrían hipercalcemia, 19 debida a HPP y ningún caso secundario a inmovilización⁽⁸⁶⁾. En casos de HPP habrá que valorar la realización de paratiroidectomía por parte de un cirujano experto.

También hemos de tener en cuenta los posibles efectos secundarios metabólicos de los bisfosfonatos en administración intravenosa (hipocalcemia sintomática, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipernatremia, hipopotasemia, hiperpotasemia e insuficiencia renal), para poder realizar un adecuado diagnóstico diferencial.

RECOMENDACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO

1) Los objetivos del tratamiento son el control de la sintomatología, sobre todo del dolor, la remisión bioquímica del proceso al restaurar el metabolismo óseo normal, el evitar las complicaciones futuras, en particular las deformidades óseas, la artrosis secundaria, fracturas y la compresión de estructuras nerviosas. También puede ayudar en la preparación para la cirugía ortopédica, disminuyendo la vascularización de las lesiones óseas y por tanto el sangrado intraoperatorio, así como en el control de la hipercalcemia por inmovilización.

2) La EOP activa desde el punto de vista bioquímico, las formas clínicas sintomáticas o las formas localizadas en zona óseas de riesgo deben ser tratadas farmacológicamente, con una intensidad adecuada a las características clínicas de cada caso.

3) Los fármacos aprobados en España con indicación específica en la EOP son la calcitonina, etidronato, risedronato, tiludronato, pamidronato y zoledronato. Por tanto, serán los que se utilicen habitualmente. Todos los demás, deberán ser empleados sólo en caso de fracaso terapéutico de éstos y contando con la adecuada tramitación como tratamiento compasivo.

4) En la EOP moderada, sin signos de gravedad, puede iniciarse el tratamiento por vía oral. De estos, risedronato y tiludronato son los más eficaces. Alendronato no está aprobado en España para el tratamiento de la EOP y etidronato es menos eficaz. La calcitonina también se ha visto superada en eficacia por los modernos bisfosfonatos.

5) Si se dispone de la posibilidad de usar la vía intravenosa, podría elegirse zoledronato. Los resultados de recientes ensayos clínicos muestran la superioridad de zoledronato sobre risedronato, ya que una sola dosis tienen un efecto normalizador de los marcadores de turnover óseo y su efecto se prolonga durante más de 6 años en el 99% de los pacientes respondedores. En nuestro país están aprobados para este uso zoledronato y pamidronato. Aunque no existen estudios comparativos de eficacia, el primero parece ser superior al segundo y, además, resulta muy eficaz en los casos resistentes.

tes al tratamiento con pamidronato. Neridronato también es muy potente y eficaz, pero no está comercializado en nuestro país. Clodronato es menos eficaz y no está aprobado en España para su uso en EOP. Alendronato por vía intravenosa tampoco está comercializado ni aprobado en España.

6) Ante la sospecha de complicaciones neurológicas compresivas se ha de iniciar tratamiento anti-resortivo intenso a la mayor brevedad posible, pero sin privar al paciente de la posibilidad de ser valorado por un neurólogo y/o neurocirujano experto, que en conjunta decisión con el reumatólogo podrán sentar las bases de una indicación quirúrgica precisa.

7) Cuando se prevea sin urgencia la necesidad de tratamiento con bisfosfonatos intravenosos, debería anticipadamente valorarse el estado de salud oral del paciente por parte de un odontólogo. Si el estado clínico de la EOP lo permitiese, la administración del bisfosfonato debería ser pospuesta hasta haber realizado los tratamientos orales precisos. De este modo, al evitar la cirugía, manipulaciones y extracciones dentarias durante el tratamiento con bisfosfonatos, estaremos evitando uno de los factores de riesgo fundamentales para el desarrollo de la osteonecrosis mandibular.

8) Ante complicaciones ortopédicas importantes (fracturas, requerimiento de sustitución protésica, osteosarcoma, etc.), además del tratamiento farmacológico de la enfermedad, será preceptiva la colaboración de un cirujano ortopédico, a ser posible, experto en cirugía de la EOP, ya que las lesiones óseas pagéticas tienen comportamientos clínicos de respuesta a la cirugía diferentes al hueso sano.

MONITORIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD

El marcador de referencia para monitorizar la actividad de la enfermedad en la mayoría de los casos es la FA. En casos monostóticos o con escasa actividad (FA normal o ligeramente elevada) pueden ser útiles otros marcadores de remodelado óseo (ver laboratorio), la gammagrafía ósea cuantificada o el PET. Los límites de los niveles de FA que se detallan a continuación son arbitrarios y pueden variar de unos autores a otros, pero están entre los más aceptados.

Criterios de actividad

Aumento de FA de un 25%-50% por encima del límite superior de normalidad.

Criterios de remisión completa

Normalización de la FA con el tratamiento.

Criterios de respuesta parcial al tratamiento

- Respuesta buena: Reducción del 75% de la FA.
- Respuesta moderada: Reducción entre el 50% y el 75% de la FA.
- Respuesta inadecuada: Reducción de menos del 50%.

Criterios de recaída

- Si se normalizó la FA con tratamiento, en la recaída aumenta de nuevo la FA por encima de los valores de normalidad.
- Si con el tratamiento se redujo la FA sin llegar a normalizarse, se considera recaída el aumento de un 25% de ésta con respecto al nadir de respuesta.

PRONÓSTICO

Debido a sus manifestaciones clínicas y complicaciones, sobre todo de tipo ortopédico y neurológico, la EOP tiene una alta morbilidad. Al incidir en personas de edad avanzada la comorbilidad también es importante. La calidad de vida está disminuida con respecto a personas de la misma edad que no sufren la EOP.

La eficacia de los tratamientos anti-resortivos cada día es mayor y ello sin duda mejorará el pronóstico de la enfermedad a largo plazo.

La cirugía de las complicaciones ortopédicas y neurológicas es más difícil y con mayor posibilidad de complicaciones que en personas sin EOP, debido a las características patológicas del hueso pagético (hipervascularización y reblandecimiento).

El sarcoma, que ocurre en menos del 1% de los pacientes, es de muy mal pronóstico, con una supervivencia media a los 5 años del 10%, aunque se describen supervivencias que oscilan entre 1 mes y 20 años⁽⁸⁷⁾. Cuando afecta al raquis la supervivencia media es de 4 meses⁽⁸⁸⁾. El pronóstico del sarcoma no parece haber mejorado en las últimas décadas⁽⁸⁹⁾.

En áreas donde tradicionalmente ha habido una alta prevalencia de EOP, en las últimas décadas ha disminuido de forma significativa su incidencia, gravedad y extensión esquelética. Asimismo, parece que la edad de presentación ha aumentado⁽⁹⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Núria Guañabens Gay. Enfermedad ósea de Paget. Novartis Farmacéutica, S.A. 2006. Editorial SCM (Scientific Communication Management).

2. Antonio Torrijos Eslava. Enfermedad ósea de Paget. Revisión actualizada de aspectos fundamentales. Aventis Pharma. 2001. Editorial MEDEA.
3. Javier del Pino Montes y M. Rodríguez Pérez. Epidemiología de la enfermedad de Paget: Consideraciones actuales. En: Núria Guañabens Gay. Enfermedad ósea de Paget. Novartis Farmacéutica, S.A. 2006. Editorial SCM (Scientific Communication Management). Páginas 3-12.
4. Javier del Pino Montes. La enfermedad de Paget: la historia interminable. *Reumatol Clin.* 2007; 3 Supl 1: 13-17.
5. Antonio Torrijos Eslava. Tratamiento de la enfermedad de Paget. *Reumatol Clin.* 2007; 3 Supl 1: 18-22.
6. Cundy T, Naot D, Bava U, Musson D, Tong PC, Bolland M. Familial Paget disease and SQSTM1 mutations in New Zealand. *Calcif Tissue Int.* 2011; 89: 258-64.
7. Antonio Morales Piga. Factores implicados en la etiopatogenia. En: Núria Guañabens Gay. Enfermedad ósea de Paget. Novartis Farmacéutica, S.A. 2006. Editorial SCM (Scientific Communication Management). Páginas 13-22.
8. Albagha OM, Wani SE, Visconti MR et al. Genetic Determinants of Paget's Disease(GDPD. Consortium. Genome-wide association identifies three new susceptibility loci for Paget's disease of bone. *Nat Genet.* 2011; 43: 685-9.
9. Helfrich MH, Hocking LJ. Genetics and aetiology of Pagetic disorders of bone. *Arch Biochem Biophys.* 2008; 473:172-82.
10. Manzarbeitia Arambarri F, Díaz Curiel M. Hallazgos histopatológicos en la enfermedad ósea de Paget. En: Núria Guañabens Gay. Enfermedad ósea de Paget. Novartis Farmacéutica, S.A. 2006. Editorial SCM (Scientific Communication Management). Páginas 23-31.
11. Meunier PJ, Salson C, Mathieu L, Mathieu, L, Chapuy MC, Delmas P, Alexandre C, Charhon S. Skeletal distribution and biochemical parameters of Paget's disease. *Clin Orthop* 1987; 217:37-44.
12. Altman RD, Collins B. Musculoskeletal manifestations of Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum* 1980; 23:1121-7.
13. Fereydoon R, Mann D, Kula RW. Surgical management of hydrocephalic dementia in Paget's disease of bone: the 6-year outcome of ventriculo-peritoneal shunting. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005; 107(4): 325-28.
14. Harrington KD. Surgical management of neoplastic complications of Paget's disease. *J Bone Miner Res.* 1999; 14 Suppl 2:45-8.
15. Gold DT, Boisture J, Shipp KM, Pieper CF, Lyles KW. Paget's disease of bone and quality of life. *J Bone Miner Res* 1996; 11(12):1897-904.
16. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, MacLennan G, Selby P, Ralston SH, the PRISM Trial Group. Clinical Determinants of Quality of Life in Paget's Disease of Bone. *Calcif Tissue Int* 2007; 80:1-9.
17. Rotés-Sala D, Monfort J, Solano A, Miralles E, Vila J, Carbonell J. The clover and heart signs in vertebral scintigraphic images are highly specific of Paget's disease of bone. *Bone.* 2004; 34(4): 605-8.
18. 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 Suppl 2:P94-8.
19. Siris ES, Chines AA, Altman RD, Brown JP, Johnston CC Jr, Lang R, McClung MR, Mallette LE, Miller PD, Ryan WG, Singer FR, Tucci JR, Eusebio RA, Bekker PJ. Risedronate in the treatment of Paget's disease of bone: an open label, multicenter study. *J Bone Miner Res.* 1998;13(6):1032-8.
20. Singer FR, Clemens TL, Eusebio RA, Bekker PJ. Risedronate, a highly effective oral agent in the treatment of patients with severe Paget's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(6):1906-10.
21. Hosking DJ, Eusebio RA, Chines AA. Paget's disease of bone: reduction of disease activity with oral risedronate. *Bone.* 1998; 22(1):51-5.
22. Brown JP, Hosking DJ, Ste-Marie L, Johnston CC Jr, Reginster J, Ryan WG, Johnson TD, Bekker PJ. Risedronate, a highly effective, short-term oral treatment for Paget's disease: a dose-response study. *Calcif Tissue Int.* 1999; 64(2):93-9.
23. 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 (5):513-20.
24. Brown JP, Chines AA, Myers WR, Eusebio RA, Ritter-Hrncirik C, Hayes CW. Improvement of pagetic bone lesions with risedronate treatment: a radiologic study. *Bone.* 2000; 26(3):263-7.
25. Peris P, Alvarez L, Vidal S, Martínez MA, Monegal A, Guañabens N. Treatment with tiludronate has a similar effect to risedronate on Paget's disease activity assessed by bone markers and bone scintigraphy. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25(2):206-10.
26. Rendina D, Mossetti G, Viceconti R, Sorrentino M, Nunziata V. Risedronate and pamidronate treatment in the clinical management of patients with severe Paget's disease of bone and acquired resistance to bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* 2004; 75(3):189-96.
27. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, Mesenbrink P, Su G, 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(9): 898-908.

28. Hosking D, Lyles K, Brown JP, Fraser WD, Miller P, Curiel MD, Devogelaer JP, Hooper M, Su G, Zelenakas K, Pak J, Fashola T, Saidi Y, Eriksen EF, Reid IR. Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate. *J Bone Miner Res.* 2007; 22: 142-8.
29. O'Doherty DP, Gertz BJ, Tindale W, Sciberras DG, Survill TT, Kanis JA. Effects of five daily 1 h infusions of alendronate in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 1992; 7(1):81-7.
30. Filipponi P, Pedetti M, Beghe F, Giovagnini B, Miam M, Cristallini S. Effects of two different bisphosphonates on Paget's disease of bone: ICTP assessed. *Bone.* 1994; 15(3):261-7.
31. O'Doherty DP, McCloskey EV, Vasikaran S, Khan S, Kanis JA. The effects of intravenous alendronate in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 1995; 10(7):1094-100.
32. Siris E, Weinstein RS, Altman R, Conte JM, Favus M, Lombardi A, Lyles K, McIlwain H, Murphy WA Jr, Reda C, Rude R, Seton M, Tiegs R, Thompson D, Tucci JR, Yates AJ, Zimering M. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(3):961-7.
33. Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS, Hosking DJ, Cundy T, Kotowicz MA, Murphy WA Jr, Yeap S, Dufresne S, Lombardi A, Musliner TA, Thompson DE, Yates AJ. Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med.* 1996; 101(4):341-8.
34. Khan SA, Vasikaran S, McCloskey EV, Benéton MN, Rogers S, Coulton L, Orgee J, Coombes G, Kanis JA. Alendronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Bone.* 1997; 20(3):263-71.
35. Reid IR, Siris E. Alendronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Int J Clin Pract Suppl.* 1999; 101:62-6.
36. Joshua F, Epstein M, Major G. Bisphosphonate resistance in Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(8):2321-3.
37. Walsh JP, Ward LC, Stewart GO, Will RK, Criddle RA, Prince RL, Stuckey BG, Dhaliwal SS, Bhagat CI, Retallack RW, Kent GN, Drury PJ, Vasikaran S, Gutteridge DH. A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *Bone.* 2004; 34(4):747-54.
38. Reginster JY, Colson F, Morlock G, Combe B, Ethgen D, Geusens P. Evaluation of the efficacy and safety of oral tiludronate in Paget's disease of bone. A double-blind, multiple-dosage, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1992; 35(8):967-74.
39. Reginster JY, Treves R, Renier JC, Amor B, Sany J, Ethgen D, Picot C, Franchimont P. Efficacy and tolerability of a new formulation of oral tiludronate (tablet) in the treatment of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 1994; 9(5):615-9.
40. Roux C, Gennari C, Farrerons J, Devogelaer JP, Mulder H, Kruse HP, Picot C, Titeux L, Reginster JY, Dougados M. 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(6):851-8.
41. McClung MR, Tou CK, Goldstein NH, Picot C. Tiludronate therapy for Paget's disease of bone. *Bone.* 1995; 17(5 Suppl):493S-496S.
42. Fraser WD, Stamp TC, Creek RA, Sawyer JP, Picot C. A double-blind, multicentre, placebo-controlled study of tiludronate in Paget's disease of bone. *Postgrad Med J.* 1997; 73(862):496-502.
43. González DC, Mautalen CA. Short-term therapy with oral olpadronate in active Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 1999; 14(12):2042-7.
44. 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.
45. Hosking D, Lyles K, Brown JP, Fraser WD, Miller P, Curiel MD, Devogelaer JP, Hooper M, Su G, Zelenakas K, Pak J, Fashola T, Saidi Y, Eriksen EF, Reid IR. Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate. *J Bone Miner Res.* 2007; 22(1):142-8.
46. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, Mesenbrink P, Su G, 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(9):898-908.
47. Reid IR, Lyles K, Su G, 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.
48. Gallacher SJ, Boyce BF, Patel U, Jenkins A, Ralston SH, Boyle IT. Clinical experience with pamidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Ann Rheum Dis.* 1991; 50(12):930-3.
49. Gutteridge DH, Retallack RW, Ward LC, Stuckey BG, Stewart GO, Prince RL, Kent GN, Bhagat CI, Price RI, Thompson RI, Nicholson GC. Clinical, biochemical, hematologic, and radiographic responses in Paget's disease following intravenous pamidronate disodium: a 2-year study. *Bone.* 1996; 19(4):387-94.

50. Trombetti A, Arlot M, Thevenon J, Uebelhart B, Meunier PJ. Effect of multiple intravenous pamidronate courses in Paget's disease of bone. *Rev Rhum Engl Ed.* 1999; 66(10):467-76.
51. Tucci JR, Bontha S. Intravenously administered pamidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Endocr Pract.* 2001; 7(6):423-9.
52. Filipponi P, Cristallini S, Policani G, Casciari C, Gregorio F. Paget's disease of bone: benefits of neridronate as a first treatment and in cases of relapse after clodronate. *Bone.* 1998; 23(6):543-8.
53. Adami S, Bevilacqua M, Brogginì M, Filipponi P, Ortolani S, Palummeri E, Ulivieri F, Nannipieri F, Braga V. Short-term intravenous therapy with Neridronate in Paget's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2002 Jan-Feb; 20(1):55-8.
54. Woitge HW, Oberwittler H, Heichel S, Grauer A, Ziegler R, Seibel MJ. Short- and long-term effects of ibandronate treatment on bone turnover in Paget disease of bone. *Clin Chem.* 2000; 46(5):684-90.
55. Grauer A, Heichel S, Knaus J, Dosch E, Ziegler R. Ibandronate treatment in Paget's disease of bone. *Bone.* 1999; 24(5 Suppl):87S-89S.
56. Magopoulos C, Karakinaris G, Telioudis Z, Vahsevanos K, Dimitrakopoulos I, Antoniadis K, Delaroudis S. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. *Am J Otolaryngol.* 2007; 28(3):158-63.
57. Eckert AW, Maurer P, Meyer L, Kriwalsky MS, Rohrberg R, Schneider D, Bilkenroth U, Schubert J. Bisphosphonate-related jaw necrosis--severe complication in maxillofacial surgery. *Cancer Treat Rev.* 2007; 33(1):58-63.
58. Zarychanski R, Elphee E, Walton P, Johnston J. Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol.* 2006; 81(1):73-5.
59. Kademani D, Koka S, Lacy MQ, Rajkumar SV. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(8): 1100-3.
60. Cheung A, Seeman E. Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med.* 2010 Dec 16;363(25):2473-4.
61. Joshua F, Epstein M, Major G. Bisphosphonate resistance in Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(8):2321-3.
62. Bouvet JP. Treatment of Paget's disease with salmon thyrocalcitonin. Cooperative double-blind study. [Article in French]. *Nouv Presse Med.* 1976; 6(17):1447-50.
63. Evans RA, Somers NM, Dunstan CR, Hills E, Evans M. Treatment of Paget's disease of bone with a combination of intranasal salmon calcitonin and oral calcium and thiazide. *Calcif Tissue Int.* 1991; 49(3): 164-7.
64. McDonald DJ, Sim FH. Total hip arthroplasty in Paget's disease. A follow-up note. *J Bone Joint Surg Am.* 1987; 69(5):766-72.
65. Namba RS, Brick GW, Murray WR. Revision total hip arthroplasty with correctional femoral osteotomy in Paget's disease. *J Arthroplasty.* 1997; 12(5):591-5.
66. Sochart DH, Porter ML. Charnley low-friction arthroplasty for Paget's disease of the hip. *J Arthroplasty.* 2000;15(2):210-9.
67. Schai PA, Scott RD, Younger AS. Total knee arthroplasty in Paget's disease: technical problems and results. *Orthopedics.* 1999; 22(1):21-5.
68. Lee GC, Sánchez-Sotelo J, Berry DJ. Total knee arthroplasty in patients with Paget's disease of bone at the knee. *J Arthroplasty.* 2005;20(6):689-93.
69. Pellegrini VD Jr, Gregoritch SJ. Preoperative irradiation for prevention of heterotopic ossification following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1996; 78(6):870-81.
70. Becerra JA, Llusà M, Guerra E, Deniz BR, Molero V, Nardi J. Realignment of tibial deformity in Paget's disease. A case report. *Acta Orthop Belg.* 2000;66(3):302-5.
71. Parvizi J, Frankle MA, Tiegs RD, Sim FH. Corrective osteotomy for deformity in Paget disease. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A(4):697-702.
72. Khurjekar KS, Vidyadhara S, Dheenadhayalan J, Rajasekaran S. Spontaneous rapid osteolysis in Paget's disease after internal fixation of subtrochanteric femoral fracture. *Singapore Med J.* 2006;47(10):897-900.
73. Wheeler TT, Alberts MA, Dolan TA, McGorray SP. Dental, visual, auditory and olfactory complications in Paget's disease of bone. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43(12):1384-91.
74. Sofaer JA. Dental extractions in Paget's disease of bone. *Int J Oral Surg.* 1984; 13(2):79-84.
75. Aldred MJ, Cooke BE. Paget's disease of bone with involvement of the dental pulp. *J Oral Pathol Med.* 1989;18(3):184-5.
76. Hadjipavlou AG, Gaitanis LN, Katonis PG, Lander P. Paget's disease of the spine and its management. *Eur Spine J.* 2001;10(5):370-84.
77. el Sammaa M, Linthicum FH Jr, House HP, House JW. Calcitonin as treatment for hearing loss in Paget's disease. *Am J Otol.* 1986;7(4):241-3.
78. Murdin L, Yeoh LH. Hearing loss treated with pamidronate. *J R Soc Med.* 2005; 98(6):272-4.
79. Donáth J, Krasznai M, Fernet B, Gergely P Jr, Poór G. Effect of bisphosphonate treatment in patients with Paget's disease of the skull. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(1):89-94.
80. Reid IR, Mills DA, Wattie DJ. Ototoxicity associated with intravenous bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int.* 1995;56(6):584-5.

81. Sellars SL, Fine GS. Stapedectomy in the deafness of Paget's disease. *S Afr Med J*. 1975;49(31):1256-8.
82. Bacciu A, Pasanisi E, Vincenti V, Ingegnoli F, Guida M, Panu F, Bacciu S. Paget's disease and cochlear implantation. *J Laryngol Otol*. 2004; 118(10):810-3.
83. Arnalich F, Plaza I, Sobrino JA, Oliver J, Barbado J, Peña JM, Vazquez JJ. Cardiac size and function in Paget's disease of bone. *Int J Cardiol*. 1984;5(4):491-505.
84. Strickberger SA, Schulman SP, Hutchins GM. Association of Paget's disease of bone with calcific aortic valve disease. *Am J Med*. 1987;82(5):953-6.
85. Hultgren HN. Osteitis deformans (Paget's disease) and calcific disease of the heart valves. *Am J Cardiol*. 1998;81(12):1461-4.
86. Gutteridge DH, Gruber HE, Kermod DG, Worth GK. Thirty cases of concurrent Paget's disease and primary hyperparathyroidism: sex distribution, histomorphometry, and prediction of the skeletal response to parathyroidectomy. *Calcif Tissue Int*. 1999; 65(6):427-35.
87. Deyrup AT, Montag AG, Inwards CY, Xu Z, Sweet RG, Krishnan Unni K. Sarcomas arising in Paget disease of bone: a clinicopathologic analysis of 70 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2007; 131(6): 942-6.
88. Scottish Bone Tumor Registry, Sharma H, Mehdi SA, MacDuff E, Reece AT, Jane MJ, Reid R. Paget sarcoma of the spine: Scottish Bone Tumor Registry experience. *Spine*. 2006; 31(12): 1344-50.
89. Mankin HJ, Hornicek FJ. Paget's sarcoma: a historical and outcome review. *Clin Orthop Relat Res*. 2005; 438: 97-102.
90. Cundy T, McAnulty K, Wattie D, Gamble G, Rutland M, Ibbertson HK. Evidence for secular change in Paget's disease. *Bone*. 1997; 20(1): 69-71.