

Tratamiento de la enfermedad de Paget

Antonio Torrijos Eslava

Servicio de Reumatología. Unidad Metabólica Ósea. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Introducción

La enfermedad ósea de Paget (EP) es la enfermedad metabólica ósea más frecuente después de la osteoporosis, descrita por J. Paget en 1876. En condiciones normales en el esqueleto del adulto, el osteoclasto (OC) ayuda a mantener la homeostasis, por resorción del hueso, en equilibrio con la actividad formadora del osteoblasto (OB). En la EP y en otros trastornos esqueléticos, el OC es la célula «malvada». En esta enfermedad la función de resorción del OC está muy aumentada debido a un incremento en su número, tamaño y actividad resortiva. El OB intenta compensarlo formando más hueso, pero no puede formar un hueso normal y acaba formando uno deficiente y desorganizado. Todo ello termina en un esqueleto de forma incontrolada cuyo resultado es un hueso deformado y más débil que está sujeto a mayor riesgo de fractura y puede producir lesiones en órganos adyacentes¹.

La causa de este exceso de actividad y función osteoclastica en la EP no ha sido enteramente explicada, pero parecen ser importantes los factores genéticos y ambientales.

El tratamiento de la EP ha tenido como objetivo frenar la actividad del OC en cada etapa de su ciclo celular en su origen por osteoclastogénesis, su migración, su adhesión y su resorción y su muerte por apoptosis.

El tratamiento ideal de la enfermedad de Paget sería aquel que fuera capaz de eliminar el dolor óseo, normalizar el remodelado óseo, restablecer la estructura ósea a la normalidad y prevenir las recidivas y las complicaciones.

Los fármacos utilizados hoy día en el tratamiento de la EP son los bisfosfonatos, que pueden frenar la actividad osteoclastica hasta la normalidad, son fáciles de administrar, tienen una tolerabilidad aceptable, no alteran la mineralización y normalizan la estructura tisular ósea.

Disponemos de bisfosfonatos potentes, pero ¿el tratamiento a largo plazo evita la microarquitectura anómala y aporta ventajas clínicas? Hay información disponible «razonablemente aceptada» de que un buen control bioquímico mejora el dolor óseo, previene los síndromes

neurológicos, controla la hipercalcemia por inmovilización y mejora la insuficiencia cardíaca secundaria. También se ha visto que el hueso formado de novo tras la realización del tratamiento es lamelar. Asimismo, la progresión radiológica de la enfermedad se ve modificada de manera favorable. A pesar de todo ello, persiste la incógnita: si el tratamiento evitará a largo plazo las fracturas y las deformidades óseas secundarias. Tampoco hay estudios sobre el efecto del tratamiento precoz con el fin de evitar la aparición de complicaciones en la EP asintomática. En estos casos hay que adoptar una postura especulativa.

El tratamiento de la EP tiene unas indicaciones absolutas y otras relativas, pero siempre hay que tener en cuenta la esperanza de vida, la edad del paciente y su estado clínico. Las indicaciones absolutas son aquellas que no plantean discusión para la instauración del tratamiento (tabla 1). En cuanto a las indicaciones relativas, no están aceptadas por todos, pues se basan en razones intuitivas sin suficiente evidencia. Estas indicaciones serían la enfermedad activa asintomática demostrada por marcadores bioquímicos o técnicas de imagen. El uso del tratamiento en estos casos nos induce a buscar un control de la actividad osteoclastica y de la enfermedad y evitar complicaciones; sin embargo, no hay indicios de que eviten la aparición de complicaciones, pero la intuición clínica nos induce a pensar que es probable.

La única razón para no tratar a un paciente sería, en ausencia de síntomas, en aquellos casos en que la aparición de complicaciones es improbable (afección de cresta ilíaca, sacro, escápulas y costillas).

De modo arbitrario, podemos decir que hay una recidiva cuando la fosfatasa alcalina aumenta un 25% por encima del nadir alcanzado o por encima del límite superior de la normalidad.

Fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Paget

Los fármacos más utilizados para la EP son los bisfosfonatos, y con la aparición de los bisfosfonatos aminados la respuesta terapéutica ha sido mayor. En la tabla 2 pueden verse los bisfosfonatos aprobados para la EP en España y otros con utilidad en la EP o en fase experimental^{2,3}. En la figura 1 se resume la respuesta de los diferentes bisfosfonatos utilizados en la EP.

Correspondencia: Dr. A. Torrijos.
Servicio de Reumatología Clínica. Hospital Universitario La Paz.
Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: atenino@aten.jazztel.es

TABLA 1. Indicaciones del tratamiento de la enfermedad de Paget

Dolor óseo
Complicaciones neurológicas (estenosis o compresión medular)
Riesgo de sangrado excesivo en caso de cirugía ortopédica
Insuficiencia cardíaca secundaria a enfermedad de Paget
Hipercalcemia/hipercalcemia (por inmovilización prolongada)
Enfermedad activa con riesgo de complicaciones por afección de: vértebras, base de cráneo, huesos largos, lesiones líticas (con riesgo de fractura), jóvenes con afección articular, prevención de artropatía

TABLA 2. Bisfosfonatos y enfermedad de Paget

Comercializados en España	Vía oral Etidronato Tiludronato Risedronato
Otros bisfosfonatos con utilidad en el Paget	Vía intravenosa Pamidronato Zoledronato
En fase experimental	Clodronato Alendronato Ibandronato Neridronato Olpadronato

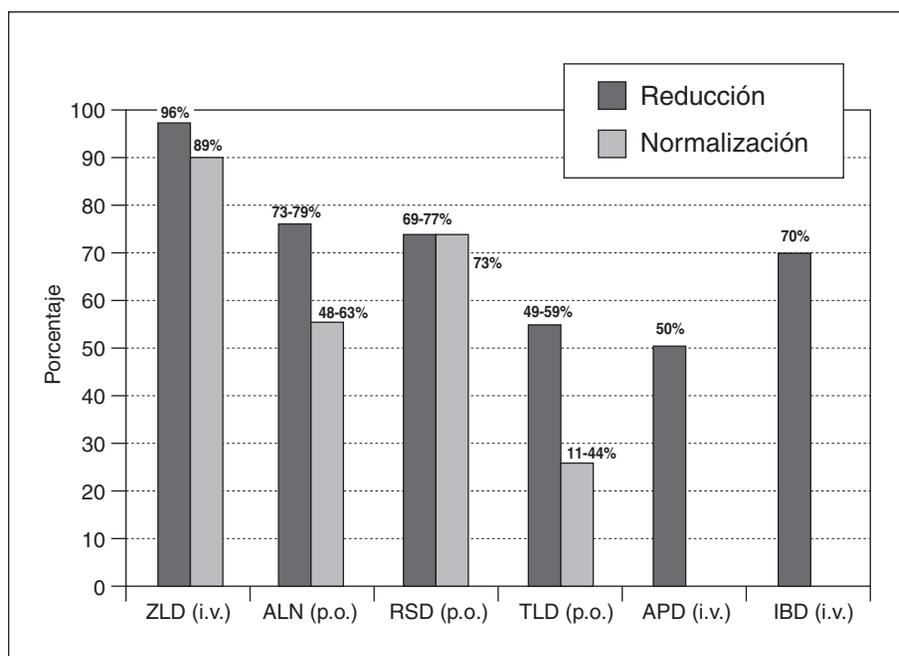


Figura 1. Respuestas de los diferentes bisfosfonatos. ALN: alendronato; APD: pamidronato; i.v.: intravenoso; IBD: ibandronato; p.o.: vía oral; RSD: risedronato; TLD: tiludronato; ZLD: zoledronato.

Etidronato

El etano 1-hidroxi,1-bisfosfonato fue el primer bisfosfonato utilizado en la EP, las dosis utilizadas eran de 5 mg/kg de peso/día durante 6 meses y se debía administrar fuera de las comidas. Dosis superiores a 7,5 mg/kg/día o períodos superiores a 6 meses no se utilizaban porque inhibían la mineralización y favorecían la aparición de osteomalacia. Entre sus efectos adversos destacaban la exacerbación del dolor preexistente en un 5-10% y la hiperfosfatemia secundaria al aumento de la reabsorción tubular de fosfatos. En cuanto a sus efectos clínicos, había una reducción del dolor óseo en aproximadamente un 50% y la reducción del recambio óseo oscilaba en un 40-60% según los trabajos. Esta reducción era más pronunciada y prolongada en pacientes con poca actividad; al finalizar el tratamiento se obser-

vaba una reactivación a los pocos meses y en algunos se observaba una resistencia al fármaco en tratamientos posteriores, pero la resistencia al etidronato no implica resistencia a otros bisfosfonatos. Hoy día ya no se utiliza el etidronato en el tratamiento de la EP, ya que ha sido superado por los nuevos bisfosfonatos^{2,4,5}.

Tiludronato

El cloro-4-fenil-tiometileno bisfosfonato tiene una mayor potencia que el etidronato. Su pauta de administración es por vía oral a dosis de 400 mg/día durante 12 semanas; se recomienda un aporte de calcio y concentraciones de vitamina D adecuadas. Se tolera bien y sus efectos secundarios suelen aparecer precozmente durante el tratamiento; son sobre todo gastrointestinales,

como dolor abdominal, diarreas, náuseas y vómitos, y su incidencia y su gravedad dependen de la dosis⁶. En cuanto a la respuesta terapéutica, se ha visto una reducción de la fosfatasa alcalina (FA) que varía del 30,5 al 76,1% según los estudios; la normalización de las cifras de FA oscila del 27 al 38% al acabar el tratamiento y al año se mantenían normalizadas en un 69%⁷⁻¹⁰.

En un estudio comparativo entre tiludronato y etidronato en la EP a las dosis indicadas, se producía una reducción de la FA del 50% o más con tiludronato, del 60% a los 3 meses y del 70% a los 6 meses, mientras que con etidronato esa reducción era del 25% a los 6 meses. Se vio en ese estudio una falta de respuesta, con una reducción de la FA inferior al 25%, de un 51% con etidronato y del 17% con tiludronato. El tiludronato fue más efectivo que el etidronato¹¹.

La respuesta con tiludronato suele aparecer durante los primeros 3 meses y puede durar 18 meses. Se recomienda no repetir un nuevo ciclo de tratamiento antes de los 6 meses.

Risedronato

El [1-hidroxi-2-(3-piridinil)etilidene]bis[ácido fosfónico] sal monosódica es ya un bisfosfonato con un grupo piridinilo que integra un grupo de nitrógeno en su estructura cíclica. La dosis recomendada es de 30 mg/día por vía oral durante 2 meses; también debe haber un aporte adecuado de calcio y vitamina D.

Sus efectos adversos son fundamentalmente digestivos, como diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento y colitis. También puede dar lugar a artralgias, cefalea y mareos y más raramente hipocalcemia, hipofosfatemia, erupción cutánea y riesgo teórico de disfagia, esofagitis y úlcera esofágica. Estaría contraindicado en casos de alergia, aclaramiento de creatinina < 30 ml/min y lactantes y niños¹². En cuanto a su eficacia clínica, en diversos ensayos clínicos con pautas de 28 y 84 días y con una actividad de la enfermedad medida con cifras de FA 4 veces las cifras altas de la normalidad, se producía una reducción de la FA entre el 66 y el 80%, respectivamente. En el estudio de Brown et al, con dosis de 10, 20 y 30 mg/día de risedronato, se vio que la reducción era mayor con la dosis de 30 mg/día, con una reducción de la FA del 72% y una normalización del 14%. En estudios con dosis de 30 mg/día durante 56 y 84 días, se produjo un descenso de FA del 66 y el 80%, y en un segundo ciclo la normalización de la FA era del 54 y el 65%^{3,13-19}.

En un estudio comparativo de risedronato y etidronato, el descenso de la FA fue del 70 y el 30%, respectivamente, y a los 12 meses, del 71 y el 15% y a los 18 meses, del 59 y el 10%, lo que demuestra una mayor respuesta con risedronato y menores recidivas. Asimismo, la respuesta al risedronato no se alteró en los casos que recibieron tratamiento previo con etidronato²⁰.

En los estudios publicados se vio que el risedronato era eficaz en la reducción del dolor e incluso su desaparición. Radiológicamente se vio una disminución del frente osteolítico en los primeros 6 meses que se correlacionó con los marcadores de actividad del Paget²¹. En los análisis histológicos se observó formación del hueso lamelar sin evidencia de un trastorno de la mineralización del tejido óseo no afectado por el Paget.

Pamidronato

El uso de 3-amino-hidroxi-propileno-1,1-bisfosfonato es intravenoso. Se han publicado diferentes dosis y pautas con este fármaco, pero por último la dosis total aprobada ha sido de 180-210 mg vía intravenosa disueltos en 250 ml de suero salino al 0,9% o glucosado al 5%, a pasar en 2-4 h, y las pautas de administración son dos: una de 30 mg/una vez por semana durante 6 semanas o 60 mg/semanales cada 2 semanas; en esta última se recomienda iniciar la primera dosis con 30 mg. Se recomienda los suplementos de calcio y vitamina D por la inhibición ósea que se produce²².

Los efectos secundarios son reacción febril, cuadro seudogripal, hipocalcemia, náuseas y vómitos, diarrea, cefalea y dolores óseos; otros efectos menos frecuentes son reacción local y flebitis, agitación, confusión, hipomagnesemia u otras alteraciones electrolíticas, hipotensión, hipertensión, linfocitopenia y discrasias sanguíneas. Está contraindicado, como la mayoría de los bisfosfonatos, en la insuficiencia renal grave, la enterocolitis grave y en caso de alergia al fármaco o a otros bisfosfonatos.

En cuanto a sus efectos clínicos, se ha visto que produce un alivio del dolor en el 70% y una remisión con supresión de la resorción ósea seguida de disminución de la FA. El descenso se produce más rápidamente que con otros bisfosfonatos, el tiempo de remisión es mayor en casos de baja actividad y ésta es menor y más corta en casos de mayor actividad. La remisión según las series es del 50% a los 2 años y del 25% a los 4 años. Esta supresión se ha valorado por gammagrafía ósea. Histológicamente, hay una disminución del *turnover* óseo, con formación ósea laminar, y no se producen alteraciones de la mineralización ósea²³⁻²⁷.

En algunos casos se ha observado una resistencia parcial después de 2 o más ciclos de tratamiento; ello no implica falta de respuesta a otro bisfosfonato.

Zoledronato

De reciente incorporación al tratamiento de la EP, es un bisfosfonato de tercera generación con gran potencia antirresortiva. Un segundo átomo de N consigue un radical heterocíclico imidazólico. Su dosis es de 5 mg vía intravenosa, a pasar en un tiempo > 15 min. Se reco-

mienda una adecuada ingesta de vitamina D y asegurar un adecuado suplemento de calcio, al menos 500 mg de calcio elemento, 2 veces al día, al menos durante 10 días después de la administración de zoledronato.

El estudio más importante es un estudio comparativo de zoledronato y risedronato en 350 pacientes, en el que se consideró respuesta cuando la FA descendía más del 75% de su cifra inicial o se normalizaba. En ese estudio observaron una respuesta del 96,6% con zoledronato, un 74,3% con risedronato y una normalización de la FA del 88,6 y el 57,9%, respectivamente. Después de 6 meses de tratamiento (mediana, 190 días), la pérdida de respuesta fue del 0,9% con zoledronato y del 25,6% con risedronato ($p < 0,001$). En cuanto a los efectos adversos, son los mismos de la administración intravenosa de los bisfosfonatos: síndrome pseudogripal, fiebre, cefaleas, náuseas y reacción local; también pueden aparecer dolor óseo, mialgias y artralgias e hipocalcemia^{28,29}.

Otros bisfosfonatos con utilidad en la EP o en experimentación

Entre ellos tenemos:

Clodronato: se comercializa para la hipercalcemia tumoral. En los ensayos clínicos las dosis utilizadas han sido variables, de 400 a 2.400 mg/día; la dosis óptima es de 800 mg/día durante 6 meses por vía oral. Su eficacia es parecida a la del etidronato³⁰.

Alendronato: es un aminobisfosfonato cuya pauta habitual es de 40 mg/día por vía oral durante 6 meses; se produce una normalización de los marcadores bioquímicos en más del 50% de los casos. En un estudio comparativo con pamidronato se demostró que los dos son efectivos en la EP^{31,32}. No está aprobado en España para la EP, pero sí lo está por la FDA.

Neridronato: hay pocos estudios. En un estudio con 32 pacientes se administró por vía intravenosa y se vio una normalización de la FA en el 65%; la respuesta se mantenía a los 12 meses³³.

Ibandronato: en un ensayo clínico con dosis de 2 mg vía intravenosa, la normalización de la FA se obtuvo en el 45% de 24 pacientes, con una recidiva a los 12 meses. No presentaron resistencia a dosis posteriores. Sus efectos secundarios fueron los habituales: fiebre, cefalea, leucocitopenia y reacción local³⁴.

Olpadronato: también hay pocos estudios. Con dosis de 200 mg durante 12 días por vía oral, la normalización de la FA fue del 87% y la respuesta se mantenía a los 12 meses en el 60%³⁵.

Otras terapias: entre ellas, la plicamicina o mitramicina, que es un citostático relacionado con la actomicina D, ha dejado de emplearse con la aparición de los nuevos bisfosfonatos y por su marcada toxicidad tanto renal

como hepática y medular. No está aprobada para el tratamiento de la EP³⁶. El nitrato de galio, utilizado en la hipercalcemia tumoral resistente al tratamiento, se ha utilizado en el Paget cuando la terapia ha fracasado, pero la duración de su efecto es limitado y las recidivas, frecuentes³⁷.

Futuras terapias: se sigue estudiando nuevas terapias para la EP, entre ellas la osteoprotegerina recombinante subcutánea, publicada recientemente, se ha utilizado en 2 gemelos con EP juvenil, y se observó una supresión de la resorción ósea medida por N-telopéptido³⁸.

Bibliografía

- Defetos LJ. Treatment of Paget's disease -Taming the wild osteoclast. *N Engl J Med.* 2005;353:872-5.
- Delmas P, Meunier P. The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med.* 1997;336:558-66.
- Aguado P, Torrijos A. Fármacos moduladores de la enfermedad. En: Guañabens N. Enfermedad de Paget. Madrid: SCM, Novartis; 2006. p. 103-18.
- Alexandre CM, Chapuy MC, Vignon E, Eduard C, Johnston CC, Meunier PJ. Treatment of Paget's disease of bone with ethane-1-hydroxy-1.1-bisphosphonate (EHDP) at a low dosage (5mg/kg/day). *Clin Orthop.* 1983;174:193-205.
- Hosking D, Meunier PJ, Ringe JD, Reginster JY, Gennari C. Paget's disease of bone: diagnosis and management. *BMJ.* 1996;312:491-4.
- Reginster JY, Treves R, Renier JC, Amor B, Sany J, Ethgen D, et al. 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;9:615-9.
- McClung MR, Tou CK, Goldstein NH, Picot C. Tiludronate therapy Paget's disease of bone. *Bone.* 1995;17 Suppl 5:S493-6.
- 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;73:496-502.
- Morales A, Abaira V, Rey JS, Abajo S. Factores que determinan la intensidad de la respuesta al tratamiento con tiludronato en la enfermedad de Paget. *Med Clin (Barc).* 1998;110:254-8.
- Torrijos A, Gamero F, García J, Fernández J, Diaz G, Martín E. Respuesta al tiludronato de la enfermedad de Paget [resumen]. *Rev Esp Reumatol.* 2002;29:246-7.
- Roux C, Gennari C, Farrerons J, Devogelaer JP, Mulder H, Kruse HP, et al. Comparative prospective, double-blind, multicenter study of the efficacy of tiludronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum.* 1995;38:851-8.
- Goa KL, Balfour JA. Risedronate. *Drugs Aging.* 1998;13:83-92.
- Millar PD. The use of risedronate in Paget's disease. *Bone.* 1999;24:S91-2.
- Pros Simón A, Blanch J. Nuevos difosfonatos en el tratamiento de la enfermedad de Paget. En: Torrijos A, editor. Enfermedad de Paget. Madrid: Medea; 2001. p. 177-200.
- Brown JP, Hosking DJ, Ste-Marie L, Johnston CC Jr, Reginster J, Ryan WG, et al. Risedronate, a highly effective, short-term oral treatment for Paget's disease: a dose-response study. *Calcif Tissue Int.* 1999;64:93-9.
- Siris ES, Chines AA, Altman RD, Brown JP, Johnston CC Jr, Lang R, et al. Risedronate in the treatment of Paget's disease of bone: an open label, multicenter study. *J Bone Miner Res.* 1998;13:1032-8.
- Cobo T, Torrijos A, Hernández A, Madero R, García A, Martín E. Respuesta al risedronato en la enfermedad de Paget [resumen]. *Rev Esp Reumatol.* 2003;30:288.
- Hosking DJ, Eusebio RA, Chines AA. Paget's disease of bone: reduction of disease activity with oral risedronate. *Bone.* 1998;22:51-5.
- 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;83:1906-10.
- 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. *Am J Med.* 1999;106:513-20.
- Brown JP, Chines AA, Myers WR, Eusebio RA, Ritter-Hmciric C, Hayes CW. Improvement of pagetic bone lesions with risedronate treatment: a radiologic study. *Bone.* 2000;26: 263-7.

22. Stewart GO, Gutteridge DH, Price RI, Ward L, Retallack RW, Prince RL, et al. Prevention of appendicular bone loss in Paget's disease following treatment with intravenous pamidronate disodium. *Bone*. 1999;24:139-44.
23. Carbonell J, Bonet M, Rotés D, et al. Tratamiento de la enfermedad de Paget. *Rev Esp Reumatol*. 1992;19:111-8.
24. Fernández J, Fernández M, Torrijos A, Martínez ME, Gijón J, Martín E. Evolution of metabolic markers of bone turnover to second course intravenous infusion of pamidronate in six patients with Paget's disease [resumen]. *Calcif Tissue Int*. 1998;63:542.
25. Harinck HI, Bijvoet OL, Blanksma HJ, Dahlinghaus-Nienhys PJ. Efficacious management with aminobisphosphonate (APD) in Paget's disease of bone. *Clin Orthop*. 1987;217:79-98.
26. Vellenga CJ, Pauwels EK, Bijvoet OL. Comparison between visual assessment and quantitative measurement of radioactivity on the bone scintigram in Paget's disease of bone. *Eur J Nucl Med*. 1984;9:533-7.
27. Anderson DC, Richardson PC, Freemont AJ, et al. Paget's disease and its treatment with intravenous APD. *Adv Endocrinol*. 1988;6:156-64.
28. Buckler H, Fraser W, Hosking D, Ryan W, Maricic MJ, Singer F, et al. Single infusion of zoledronate in Paget's disease of bone: a placebo, controlled, dose-ranging study. *Bone*. 1999;8:S1-5.
29. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brawn JP, Saidi Y, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med*. 2005;353:898-908.
30. Delmas P, Chapuy MC, Vignon E. Long-term effects of dichloromethylene diphosphonate in Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54:837-43.
31. Siris E, Weinstein RS, Altman R, Conte JM, Favus M, Lombardi A, et al. Comparative study of Alendronate versus Etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:961-7.
32. Walsh JP, Ward LC, Stewart GO, Will RK, Criddle RA, Prince RL, et al. A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *Bone*. 2004;34:747-54.
33. Filippini 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;23:543-8.
34. Grauer A, Heichel S, Knaus J, Dosch E, Ziegler R. Ibandronate treatment in Paget's disease of bone. *Bone*. 1999;24 Suppl 5:S87-9.
35. González D, Mautalen C. Short-term therapy with oral Olpadronate in active Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 1999;14:2042-7.
36. Wimalawansa SJ. Dramatic response to plicamycin in a patient with severe Paget's disease refractory to calcitonin and pamidronate. *Semin Arthritis Rheum*. 1994;4:267-8.
37. Bockman RS, Wilhelm F, Siris E, Singer F, Chausmer A, Bitton R, et al. A multicenter trial of low dose of gallium nitrate in patients with advanced Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:590-600.
38. Cundy T, Davidson J, Rutland MD, Stewart C, De Paoli AM. Recombinant Osteoprotegerin for Juvenile Paget's disease. *N Engl J Med*. 2005;353:918-23.