

# ¿Existen evidencias respecto a la utilización de tratamiento frenador antes de la Cirugía Ortopédica en la Enfermedad de Paget?

FERNÁNDEZ CARBALLIDO C, JOVANÍ CASANO V, IBERO DÍAZ I  
Sección Reumatología. Hospital General de Elda. Alicante.

Correspondencia: Dres. C. Fernández Carballido, V. Jovaní Casano, I Ibero Díaz. - Hospital General de Elda - Ctra Elda-Sax, s/n - 03600 Elda - Alicante

✉ fernandez\_cri@gva.es

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Paget ósea (EP) es un trastorno crónico del metabolismo del hueso del adulto, caracterizado por la presencia de áreas focales de hiperactividad osteoclástica, con resorción ósea excesiva, seguida de un incremento secundario de la actividad osteoblástica, que da lugar a un hueso frágil y expandido, con alteraciones biodinámicas y radiológicas características. Como consecuencia de dicha alteración metabólica pueden aparecer dolor, deformidades óseas y diversas complicaciones, entre ellas fracturas, manifestaciones neurológicas y degeneración sarcomatosa.

Determinadas complicaciones, especialmente las anteriores, pueden requerir cirugía ortopédica, en el caso de deformidades óseas significativas (osteotomías), fracturas (reducción abierta o cerrada), artrosis secundaria (artroplastia) o compresión medular<sup>1</sup>. Sin embargo, las deformidades óseas, la pobre calidad ósea y la hiperemia, características de ésta enfermedad, pueden complicar la cirugía y la evolución postoperatoria<sup>2</sup>, con mayor riesgo de pérdida de las prótesis que en otras patologías<sup>3</sup>, atribuida a la reducida estabilidad ósea y al mayor riesgo hemorrágico.

En la actualidad disponemos de fármacos potentes y generalmente seguros para suprimir el metabolismo óseo. La indicación principal del tratamiento supresor en la EP es la enfermedad acti-

va. Aunque las evidencias son limitadas, y es poco probable que dispongamos de evidencias provenientes de ensayos clínicos controlados a éste respecto, se cree que el tratamiento supresor puede prevenir o retardar la aparición de las complicaciones. Sin embargo, se cree que no sirve para corregir manifestaciones ya instauradas, como las deformidades, la sordera o la artropatía<sup>1</sup>.

El tratamiento de la EP ha cambiado sustancialmente en el último siglo. Antiguamente se usaba tratamiento no específico y dirigido a la existencia de un supuesto componente inflamatorio, habiéndose utilizado AAS, diferentes AINEs (en particular Indometacina), Glucocorticoides, dosis bajas de Mitramicina (Plicamicina) o Nitrato de Galio. Estos fármacos demostraron algún efecto beneficioso, pero las dosis requeridas para el control de la enfermedad producían efectos adversos que desaconsejaron su uso. La Calcitonina fue aprobada por la FDA para el uso de EP en los años 60 y ha sido ampliamente utilizada en ésta y otras enfermedades óseas, aunque actualmente ha sido ampliamente suplantada por los bisfosfonatos<sup>4</sup>. Su principal efecto radicaba en el beneficio sobre el dolor<sup>5</sup>, que persistía en muchos casos tras la interrupción del tratamiento e incluso a pesar de recidiva de la actividad metabólica<sup>6</sup>. Sin embargo, no suele conseguir remisiones clínicas ni analíticas prolongadas, las recaídas sue-

len suceder nada más interrumpir el fármaco y debían administrarse por vía parenteral (SC o IM). El tratamiento supresor de elección en la actualidad para la EP son los bisfosfonatos. En las dosis recomendadas, todos han demostrado ser eficaces en la supresión de las manifestaciones clínicas (dolor fundamentalmente) y analíticas (reducción de Fosfatasa alcalina -FA- u otros marcadores de remodelado óseo) de la enfermedad y han demostrado eficacia a corto y largo plazo<sup>7</sup>. Aunque han demostrado eficacia en el alivio del dolor, no disponemos de evidencias que sugieran que pueden prevenir la aparición de complicaciones a largo plazo<sup>8</sup>, aunque se han publicado algunos casos clínicos aislados en los que algún tipo de complicación ha mejorado tras tratamiento anti-resortivo (p. ej. demencia, compresiones neurológicas).

## PREGUNTA

La pregunta que intentamos contestar es, pues: ¿existe evidencia de que el tratamiento supresor del Paget antes de la Cirugía Ortopédica reduzca las complicaciones postoperatorias? Y, en ese caso, ¿con qué fármacos?

## ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se realizaron búsquedas sistemáticas en PROQUEST Medical Library, en EBSCO Biomedical Reference Collection (en la que se seleccionaron 2 bases de datos: MEDLINE y la Biomedical Reference Collection: Comprehensive), y en la BIBLIOTECA COCHRANE PLUS, utilizando combinaciones de las palabras clave: PAGET, OSTEITIS DEFORMANS, PAGET BONE con las siguientes: TREATMENT, BISPHOSPHONATES, CALCITONIN, SURGERY, OSTEOTOMY, ARTHROPLASTY.

De todas las búsquedas se eliminaron aquellos artículos no relacionados con la enfermedad (referidos en su mayoría al tumor de Paget mamario o extramamario, al tratamiento de las metástasis óseas, o la enfermedad de Paget-Schroetter) o la pregunta planteada (técnicas o marcadores para monitorizar la respuesta al tratamiento en la EP, complica-

ciones relacionadas con el uso de bisfosfonatos –p. ej: osteonecrosis de mandíbula–) así como aquellos en que Paget era un autor.

## RESULTADOS DE LA BUSQUEDA

Resumimos ahora los hallazgos más relevantes respecto a la pregunta formulada:

### 1.- ¿Existe evidencia de que el tratamiento supresor de la Enfermedad de Paget antes de la Cirugía Ortopédica reduzca las complicaciones postoperatorias?

En una serie de pacientes con EP ósea, que fueron sometidos a osteotomía<sup>8</sup> en la Clínica Mayo, entre 1975 y 1995, que suponen 25 osteotomías correctoras en 22 pacientes con EP confirmada (13 hombres y 9 mujeres) con una edad media de 67 años en el momento de la Cirugía, se objetivó que las pérdidas sanguíneas ( $p=0.05$ ) y los requerimientos de analgésicos ( $p=0.02$ ) fueron superiores en los pacientes con enfermedad activa, definida como una FA > 200 U/L.

Se realizó tratamiento médico con Calcitonina (100 UI SC ó IM durante una media de 20 semanas) antes de la operación a 6 pacientes y después de la misma a 5 pacientes y se administró Pamidronato IV (30 mg/día durante 3 días) antes de la Cirugía a 3 pacientes y después a 8 pacientes. El tratamiento médico redujo la intensidad de las hemorragias intraoperatorias ( $p=0.001$ ) y la necesidad de analgesia ( $p<0.05$ ), sin que aparentemente retrasara la curación, aunque no se hace referencia específica en el artículo a uno u otro fármaco ni a si fue el tratamiento previo o el posterior a la Cirugía o ambos; siendo ésta una de las pocas evidencias disponibles para el tratamiento prequirúrgico de los pacientes con EP.

No se han encontrado análisis similares al anterior en las otras series de Cirugía Ortopédica revisadas (Prótesis de cadera o rodilla de todo tipo, Cirugía de columna, Fijaciones, etc).

### 2.- ¿Con qué fármacos?

Respecto a qué fármaco utilizar en el tratamiento prequirúrgico, no existen datos suficientes como para realizar una

recomendación basada en la evidencia, existiendo opiniones discordantes entre diferentes autores, así:

En textos antiguos de Cirugía Ortopédica<sup>9</sup> se sugiere que “si la enfermedad es activa se recomienda la administración de Calcitonina antes y después de la Cirugía, para disminuir la actividad osteoclástica y de esta forma probablemente reducir el riesgo de aflojamiento secundario por soporte inadecuado del hueso osteoporótico”; así como en textos más recientes continúa recomendándose específicamente: “la utilización de Calcitonina durante al menos 6 semanas antes de la intervención y evitar la utilización de bisfosfonatos si se va a realizar una osteotomía”<sup>2</sup>.

Por el contrario, en una revisión reciente de la utilización de los bisfosfonatos en Cirugía Ortopédica, se menciona “las indicaciones de tratamiento incluyen la profilaxis antes de una intervención quirúrgica programada, para reducir la vascularización del hueso pagético y el sangrado perioperatorio”<sup>10</sup>; o se recomienda “tratamiento médico preoperatorio para los pacientes que van a someterse a Cirugía programada (p. ej. prótesis) en huesos en los que la enfermedad está metabólicamente activa”<sup>11</sup>, sin especificar con qué fármaco.

Respecto al fundamento para aconsejar la calcitonina en el tratamiento prequirúrgico radica en el hecho de que, a la vez que ha producido reducciones en la vascularización ósea e incluso de los tejidos adyacentes<sup>12,13</sup>, ésta no inhibe la mineralización ósea y es más efectiva en la curación de las lesiones líticas<sup>14</sup>. Sin embargo, no hemos encontrado evidencias directas de la reducción del sangrado u otras complicaciones postquirúrgicas tras el uso de Calcitonina.

Por otra parte, el fundamento para aconsejar los bisfosfonatos radica en que el tratamiento con éstos reduce también el flujo sanguíneo óseo<sup>15,16</sup>. Sin embargo, una vez más no disponemos de evidencias directas que demuestren una reducción de los sangrados u otras complicaciones postquirúrgicas tras el uso de bisfosfonatos<sup>19,5</sup>. Es posible que la tendencia a desaconsejarlos en

pacientes que se van a someter a Cirugía Ortopédica pudiera estar fundamentada en la descripción de aparición de osteoide no mineralizado (osteomalacia-like), que cursa con incremento del dolor óseo, aunque sin incremento de la tasa de fracturas, en pacientes tratados con Etidronato<sup>17</sup>, así como defectos de mineralización en pacientes tratados con Pamidronato IV<sup>18</sup>, especialmente los tratados con dosis más altas.

## CONCLUSIONES

Conclusiones respecto a las evidencias del tratamiento supresor antes de la Cirugía Ortopédica en la enfermedad de Paget:

1. Las evidencias de la eficacia de la calcitonina y, sobre todo, de los bisfosfonatos, en el control de la actividad de la enfermedad están ampliamente documentadas en la literatura, disponiendo de ensayos clínicos con resultados favorables en todos los fármacos utilizados actualmente. La principal variable de desenlace utilizada en la valoración de eficacia es la reducción de las concentraciones plasmáticas de FA; siendo otras variables habitualmente empleadas: la reducción de otros marcadores de remodelado (hidroxiprolina urinaria, NTX, CTX), la reducción del dolor o de las captaciones gammagráficas, la mejoría radiológica, especialmente de las lesiones líticas, o histológica, con reducción del número de osteoclastos, formación de hueso lamelar; existiendo algunos informes, generalmente fármaco- y dosis-dependientes, de defectos de mineralización.

2. No existe ningún ensayo clínico randomizado que analice la pregunta que nos planteamos; por tanto la eficacia del tratamiento preoperatorio en la reducción de las complicaciones postoperatorias en los pacientes con EP no se ha establecido mediante ensayos clínicos randomizados<sup>20</sup>.

3. El fundamento teórico por el que se recomienda la utilización de tratamiento preoperatorio consiste en la capacidad de los fármacos antiresortivos para reducir la hipervascularización ósea característica de la enfermedad,

que hace suponer que al menos las complicaciones hemorrágicas podrían reducirse, sin embargo esto todavía no se ha analizado específicamente y, por tanto, no se ha demostrado.

4. La mayoría de evidencias disponibles para recomendar la utilización de tratamiento preoperatorio en los pacientes con EP que van a someterse a Cirugía Ortopédica provienen de:

- a. Casos clínicos aislados o Revisiones retrospectivas de series de casos.
- b. Recomendaciones de expertos (entendidos como tales los redactores de capítulos de libros o de artículos de revisión)

Por tanto, y a pesar de que disponemos de potentes fármacos para el tratamiento de la EP, capaces de mejorar determinados aspectos de la arquitectura ósea, reducir la actividad metabólica y mejorar las manifestaciones clínicas, no existen evidencias sólidas de que el tratamiento antiresortivo prevenga la aparición de fracturas o reduzca las hemorragias u otras complicaciones peri o postoperatorias<sup>5</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Fernández Carballido C, Ibero Díaz I, Jovani Casano V. Enfermedad de Paget. En: Diagnóstico por la imagen de las enfermedades reumáticas. J Calvo Catalá, A Herrera Ballester Ed. Valencia 2006: 113-35.
- 2.- Healey JH. Paget's disease of bone. En Paget SA, Gibofsky A, Beary JF III, Pellicci P. Manual of Rheumatology and outpatient orthopedic disorders: Diagnosis and therapy, 2000, 4th ed (Pocket PC version).
- 3.- Engelhardt P, Bodle A. Hip endoprostheses in Paget's disease. *Der Orthopäde* 1988; 17:404-6
- 4.- Delfos LJ. Treatment of Paget's disease. Taming the wild osteoclast. *New Engl J Med* 2005; 353 (9): 872-6
- 5.- Langston AL, Ralston SH. Management of Paget's disease of bone. *Rheumatology* 2004; 43: 955-9
- 6.- Kanis JA. In Fogelman I Ed, Pathophysiology and treatment of Paget's disease of bone. London, Martin Dunitz Ltd 1991: 163-5
- 7.- RD Altman, Paget's disease of bone. En: DJ McCarty, WJ Koopman Ed. Arthritis and allied conditions: A textbook of Rheumatology, 12th edition, Lea & Febiger Publishers (Pocket PC version)
- 8.- Parvizi J, Frankle MA, Tiegs RD, Sim FH. Corrective osteotomy for deformity in Paget disease. *J Bone Joint Surg* 2003; 85: 697-702.
- 9.- Harkess JW. Artroplastia de cadera. Enfermedad de Paget. En Campbell, Cirugía Ortopédica, 8ª ed, 1993; Ed Médica Panamericana, pp 474.
- 10.- Morris CD, Einhorn TA. Bisphosphonates in Orthopedic Surgery. *J Bone Joint Surg* 2005; 87 (7): 1609-18.
- 11.- Walsh JP. Paget's disease of bone. *Med J Australia*. 2004; 181: 262-5
- 12.- Singer FR, Clinical efficacy of salmon calcitonin in Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int* 1991; 49 (suppl 2): S7-S8
- 13.- Mehta NM, Malootian A, Gilligan JP. Calcitonin for osteoporosis and bone pain. *Current Pharmaceutical Design* 2003; 9: 2659-76.
- 14.- Nagant de Deuxchaines C, Rombouts-Lindemans C, Huaux JP, Devogelaer JP, Malghem J, Maldague B. Calcitonin or diphosphonates for osteolytic Paget's disease? *Lancet* 1980; 1: 374
- 15.- Walton KR, Green JR, Reeve J, Wootton R. Reduction of skeletal blood flow in Paget's disease with disodium etidronate therapy. *Bone* 1985; 6: 29-31
- 16.- Selby PL, Davie MWJ, Ralston SH, Stone MD. Guidelines on the management of Paget's disease of bone. *Bone* 2002; 31: 366-73.
- 17.- Lyles KW, Siris ES, Singer FR, Meunier PJ. A clinical approach to diagnosis and management of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1379-87
- 18.- Johnston CC, Altman RD, Canfield RE et al. Review of fracture experience during treatment of Paget's disease of bone with etidronate disodium (EHDP). *Clin Orthop* 1983; 172:186-94.
- 19.- Adamson BB, Gallacher SJ. Mineralisation defects with pamidronate therapy for Paget disease. *Lancet* 1993;342; 1459-60
- 20.- Whyte MP. Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 2006;355: 593-601.