

ORIGINALES

Relevancia clínica de la Fosfatasa Alcalina en Atención Primaria para el diagnóstico de la Enfermedad de Paget.**Cattaneo Ribero ML¹, Rosillo-Daóiz de Puig L², Fernández Vidal M³, Cebrián Méndez L⁴, Fernández Horcajuelo J¹.**

1. Médico de familia C. S. Alicante, DAO, Sermas
2. Residente de Medicina familiar y Comunitaria, C. S. Alicante, DAO, Sermas
3. Residente de Nefrología, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario 12 de octubre, Sermas.
4. Reumatóloga, Servicio de Reumatología, Hospital Infanta Leonor, Sermas.

Contacto: Jesús Fernández Horcajuelo. jfdez63@telefonica.net

Citar como: Cattaneo Ribero ML, Rosillo-Daóiz de Puig L, Fernández Vidal M, Cebrián Méndez L, Fernández Horcajuelo J. Relevancia clínica de la Fosfatasa Alcalina en Atención Primaria para el diagnóstico de la Enfermedad de Paget. fml. 2018;22(5):6p

Recibido el 01/02/2017
Aceptado el 13/11/2017
Publicado el 15/01/2018

Palabras clave (MeSH): Enfermedad de paget. Fosfatasa alcalina. Atención Primaria.

Resumen

- Ante un paciente mayor de 55 años con un hallazgo de fosfatasa alcalina elevada sin otros parámetros analíticos alterados en AP, debemos pensar en una posible enfermedad de Paget ya que a día de hoy, a pesar de su alta prevalencia, es una enfermedad infra diagnosticada.
- Frente a un caso similar, se debe considerar en primera instancia solicitar una radiografía, por la alta sensibilidad y bajo coste de la misma.
- De no llegar al diagnóstico y continuar con alta sospecha de enfermedad de Paget, se debería tener en cuenta la realización de gammagrafía ósea (6).
- Es preciso comenzar el tratamiento lo antes posible para prevenir la comorbilidad y mortalidad secundaria de la enfermedad de Paget.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Paget es un trastorno de la remodelación ósea que comienza con un aumento de la resorción y posteriormente un aumento compensatorio de la formación, siendo ésta más susceptible a deformidades y fracturas debido a la desorganización estructural.

La **osteítis deformante** o **enfermedad de Paget** es un hallazgo relativamente común en el envejecimiento de los huesos; a menudo es asintomática. Su inicio es más frecuente en pacientes mayores de 55 años de edad, con un ligero predominio en los hombres. Es frecuente en Inglaterra, Escocia, Europa Central y Grecia, así como en países y ciudades pobladas por inmigrantes europeos. Las estimaciones de la prevalencia oscilan entre el 3 % y 9 %.

Esta enfermedad se caracteriza por anomalías de los osteoclastos que aceleran el recambio óseo y la remodelación ósea normal (1). Las causas genéticas como ambientales contribuyen a su patogenia. La herencia es autosómica dominante con penetrancia variable y múltiples loci genéticos se han asociado con la enfermedad de Paget (2). El papel patogénico de la infección viral sigue siendo controvertido.

La mayoría de los pacientes con enfermedad de Paget están asintomáticos. Cuando hay clínica, las manifestaciones son debidas al crecimiento excesivo del hueso afectado. El dolor puede surgir directamente de una lesión sobre un hueso afectado por la enfermedad de Paget o por causas secundarias, incluyendo la osteoartritis, fractura, compresión o raramente, un tumor (3). La enfermedad de Paget tiene una predilección por el cráneo, columna dorsolumbar, la pelvis y huesos largos de las extremidades inferiores. Las manifestaciones clínicas comunes incluyen dolor óseo, dolor de espalda crónico, deformidades de los huesos o artritis, dependen de la región que afecten. El fémur es una localización común en la enfermedad. (4)

El osteosarcoma es una complicación poco frecuente de la enfermedad de Paget, generalmente fatal, que suele presentarse en los pacientes con enfermedad ósea de larga evolución. Los tumores de células gigantes pueden surgir en el hueso y suelen ser benignos.

Los hallazgos de laboratorio, que reflejan un aumento del recambio óseo, incluyen niveles elevados de fosfatasa alcalina en suero, así como de la fosfatasa alcalina específica del hueso. *El grado de elevación en general refleja el grado y*

la actividad de la enfermedad.

Las radiografías simples reflejan el recambio óseo anormal, con lesiones predominantemente osteolíticas que pueden verse temprano en el curso de la enfermedad. La *gammagrafía ósea es más sensible* que la radiografía simple, sobre todo en la etapa más temprana.

El diagnóstico de la enfermedad de Paget es principalmente radiológico (1). En la mayoría de los pacientes, la fosfatasa alcalina en suero está elevada, y no se requieren pruebas adicionales de recambio óseo (5).

El tratamiento es necesario cuando hay complicaciones: dolor persistente en algunos huesos, compresión neural, deformidades óseas que afectan la marcha, hipercalciuria severa (con o sin formación de cálculos renales) y fracturas de repetición. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el paracetamol o los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX2) son los analgésicos de uso habitual. Los pacientes con dolores severos de cadera o de rodilla son candidatos a una sustitución de estas articulaciones. Las intervenciones quirúrgicas en estos casos tienen excelentes resultados. Los bifosfonatos inhiben la resorción ósea y son generalmente bien tolerados (5).

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Nuestro caso clínico nos hizo recapacitar sobre la importancia de la detección precoz de la enfermedad de Paget ante datos clínicos de sospecha y la elevación de fosfatasa alcalina sérica.

Paciente diabético de 72 años en tratamiento con metformina, que acude refiriendo dolor en diferentes articulaciones, erráticos y de carácter inespecífico. No tenía antecedentes de fracturas previas. Tampoco alteración del ritmo intestinal, dolor abdominal o en fosas renales. Negaba clínica miccional, hematuria y la orina fue normal. No refería cuadro respiratorio intercurrente, ni astenia, anorexia o pérdida de peso. Tampoco sudoración nocturna ni sensación febril. A nivel físico presentaba buen estado general, Peso: 62.5 Kg. Constantes normales. Piel y mucosas normo-coloreadas. En cabeza y cuello no se palpaba aumento de la glándula tiroides, pulso venoso yugular normal, pulsos carotídeos presentes y simétricos. A nivel linfoganglionar no presentaba adenopatías en ningún territorio. Auscultación cardíaca: rítmico con tonos puros. Auscultación pulmonar: murmullo conservado sin ruidos patológicos. Abdomen blando, depresible, indoloro, sin visceromegalias, ni signos de irritación peritoneal, ruidos hidroaéreos normales y puñopercusión renal bilateral negativa. A nivel

osteoarticular: a la inspección no se observaban deformidades óseas ni dolor a la palpación en ninguna articulación concreta. Se pautó tratamiento analgésico y se solicitó una analítica de rutina en Atención Primaria (AP), donde se objetivó elevación de fosfatasa alcalina (FA) sérica, con cifras de 368 U/I e hipovitaminosis D, sin otra alteración en la bioquímica, salvo hiperglucemia. Tras el hallazgo analítico se solicitó radiografía de pie, donde refería dolor de carácter mecánico más localizado y ecografía abdominal para descartar patología obstructiva biliar. La ecografía fue informada: Hígado de tamaño normal con aumento difuso de la ecogenicidad en relación a infiltración grasa. Áreas parcheadas de tejido hepático respetado sin lesiones focales. Vesícula biliar, vía biliar, diámetro portal, páncreas bazo y vasos retroperitoneales normales. Ambos riñones presentan quistes corticales simples de 22mm en el derecho y de 37 en el izquierdo. Calcificación con sombra posterior de 8mm. en grupo calicial superior de riñón izquierdo, así como calcificación en riñón derecho que depende de corteza renal. Vejiga bien repleccionada sin alteraciones. No se aprecia líquido intraperitoneal.

Se decidió derivar al servicio de Medicina Interna para valoración, donde se le pidió una nueva analítica con FA (255U/I), radiografía de tórax y gammagrafía ósea, cuyo informe fue el siguiente: en las imágenes realizadas a los 150 minutos de la administración intravenosa de 740 MBq de difosfonatos Tc99m, se observa una intensa captación del radiotrazador en cráneo (más evidente en el lado derecho), afectando fundamentalmente a huesos parieto-occipitales y maxilar superior derecho. En columna dorsolumbar (aproximadamente D9 y L1) se identifican captaciones de leve intensidad en cuerpos y apófisis transversas. El patrón de distribución y la localización de estos hallazgos son sugerentes de enfermedad de Paget. Resto del estudio sin hallazgos reseñables. Diagnóstico: Compatible con enfermedad de Paget oligostótica (Figura 1).

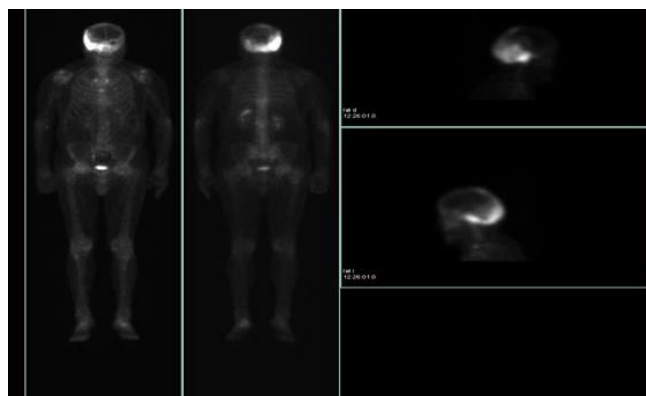


Figura 1

Hematología: Hb 15,1g/dL, VCM90.4 fL, leucocitos 6,9mil/mcL con fórmula normal, plaquetas 174,0 mil/mcL. Bioquímica: glucosa 179 mg/dL, urea 39,0 mg/dL, creatinina 0,75 mg/dL, ácido úrico 4,9 mg/dL, colesterol total 130,0 mg/dL, triglicéridos 60,0 mg/dL, colesterol-HDL 59,0 mg/dL, colesterol-LDL 59,0 mg/dL, proteínas totales 7,1g/dL, albúmina 4,7 g/dL. PTH 68 pg/ml., vitamina D 19'6 ng/ml., caU24: 297 (3000cc), sedimento normal.

Fue derivado al servicio de Reumatología, una vez hecho el diagnóstico de Enfermedad de Paget en el servicio de Medicina Interna. Tras ser valorado en dicho departamento, comienzan tratamiento con Risedronato 30 mg /día durante 8 semanas, suplementos de vitamina D oral, e hidroclorotiazida 25 mg cada 24 horas. El paciente tenía buena adherencia al tratamiento antirresortivo insaturado y se encontraba clínicamente estable y asintomático. Se le indicó que tuviera precaución en los movimientos de incorporarse, en previsión de posibles mareos por el efecto antihipertensivo de la tiazida.

A los seis meses, la analítica de control mostró los siguientes resultados alterados: Glucosa 157, FA 51, PTH 32, vitamina D 59, OE: sedimento normal, CaU24: 421 (2700 cc.). Hemograma normal, VSG 9. Estable desde la anterior visita, con adecuado cumplimiento del tratamiento con suplemento de vitamina D (*Hidroferol* 266,160 UI) ampolla bebible quincenal, tiazida (*Esidrex* 25 mg) un comprimido diario, con el desayuno. Se repitió analítica a los seis meses, PTH 32, vitamina D 64, OE: sedimento normal, CaU24 352 (2500cc), hemograma normal VSG 11. Se encontraba estable desde la anterior visita, salvo episodios ocasionales de cefaleas. Buen cumplimiento del tratamiento farmacológico. Un año después, se realizó nuevo control: PTH 40, vitamina D 40, FA 50, OE: HbU+, CaU24 269 (2400cc). Hemograma sin alteraciones significativas VSG 8. Estable desde la anterior visita, con buena adherencia al tratamiento. A lo largo de tres años de seguimiento en consulta de Reumatología y Atención Primaria, con controles clínicos y analíticos, el paciente se ha mantenido asintomático y con parámetros analíticos dentro de la normalidad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En pacientes asintomáticos, la búsqueda etiológica de elevación de fosfatasa alcalina debe inicialmente descartar patología hepatobiliar. Mediante prueba de imagen (ecografía abdominal), sobre todo si se acompaña de elevación de enzimas hepáticas. Descartaremos otras causas fisiológicas, o secundarias a enfermedades o toxicidad farmacológica. En pacientes mayores de 55 años, se debe orientar

a búsqueda de patología ósea, mediante petición de radiografía de columna lumbar o pelvis.

DISCUSIÓN

La relevancia del caso radica en la relativa frecuencia con la que podemos encontrarnos con pacientes mayores de 50 años susceptibles de padecer una enfermedad de Paget, en las consultas de Atención Primaria. Tras la osteoporosis, la enfermedad de Paget es la enfermedad ósea metabólica más frecuente. Así mismo, una gran cantidad de estos pacientes estarán asintomáticos, y la elevación de la fosfatasa alcalina en una analítica de rutina o las alteraciones en una radiografía ósea realizada por otra indicación, puede llevarnos a la sospecha clínica.

En los pacientes con sintomatología, la queja más común es el dolor, muy frecuente en las consultas de Atención Primaria por etiologías diversas, por lo que siempre debemos tener en cuenta esta patología a la hora de realizar el diagnóstico diferencial de elevación de fosfatasa alcalina en la bioquímica de nuestros pacientes. (Tabla 1).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE CIFRAS ALTAS DE FOSFATASA ALCALINA

1.- FISIOLÓGICAS

- EMBARAZO
- ADOLESCENCIA
- FRACTURA EN PROCESO DE CONSOLIDACIÓN

2.- PATOLÓGICAS

- HEPATOPATÍA CON ELEVACIÓN DE OTRAS ENZIMAS HEPÁTICAS
- HIPERPARATIROIDISMO
- ENFERMEDAD DE PAGET
- TUMORES ÓSEOS OSTEOFORMADORES (Sarcoma osteogénico, metástasis de cáncer de próstata)
- INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA
- OSTEOMALACIA, RAQUITISMO
- HIPERTIROIDISMO
- FÁRMACOS (paracetamol, ibuprofeno, fenobarbital, fenitoína, cefotaxima)

Tabla 1

En caso de diagnóstico tardío de la enfermedad de Paget, podemos encontrarnos como primera manifestación, sus complicaciones: fracturas, neoplasias, y afectación cardiovascular (cardiomegalia, insuficiencia cardíaca de alto gasto, estenosis aórtica calcificada,

calcificaciones vasculares difusas). *La demora en el diagnóstico conlleva complicaciones graves para el paciente y aumento del gasto sanitario.* Los pasos que hemos de seguir en la evaluación diagnóstica o exclusión de la enfermedad se especifican en la figura 2.

Tratamiento de la enfermedad. Evidencias científicas.

Los objetivos del tratamiento farmacológico para la enfermedad de Paget son: aliviar el dolor y normalizar la tasa de remodelado óseo, que se incrementa patológicamente en los pacientes no tratados. El éxito del tratamiento se evalúa generalmente mediante el seguimiento periódico de la fosfatasa alcalina (7). En la actualidad, existen indicaciones de tratar farmacológicamente consensuadas en documentos y guías (8):

1. En pacientes sintomáticos por dolor óseo, por la propia enfermedad o secundario a fracturas, afectación articular, compresión neurológica o por insuficiencia cardíaca por alto gasto.
2. Cuando se programa intervención quirúrgica del hueso afectado por la enfermedad, durante el preoperatorio, para prevenir sangrados en la cirugía.
3. Si la enfermedad afecta a huesos largos, base de cráneo, zonas cercanas a grandes articulaciones, lesiones de tipo

lítico, o en columna vertebral por encima de la segunda lumbar.

4. En los *pacientes sintomáticos*, se recomienda el tratamiento si el nivel de fosfatasa alcalina está elevado (Grado 1A). Pero también se sugiere el tratamiento en pacientes sintomáticos si el nivel de fosfatasa alcalina es normal, si hay evidencia de enfermedad activa en la gammagrafía ósea (Grado 2B).
5. En los *sujetos asintomáticos con enfermedad activa* (según lo determinado por la gammagrafía ósea o un aumento de la fosfatasa alcalina
 - a. Se aconseja el tratamiento si la enfermedad está presente en los sitios en donde podrían producirse complicaciones (por ejemplo, cráneo, columna vertebral, huesos de soporte de peso, colindantes a líneas de unión) (Grado 2B).
 - b. Se aconseja el tratamiento si la cirugía ósea está prevista en los sitios con enfermedad activa o si la fosfatasa alcalina es mayor del doble del límite superior de la normalidad (Grado 2C).
6. En relación con los bifosfonatos:
 - a. En *casos de edad avanzada* o en aquellos con *enfermedad más*

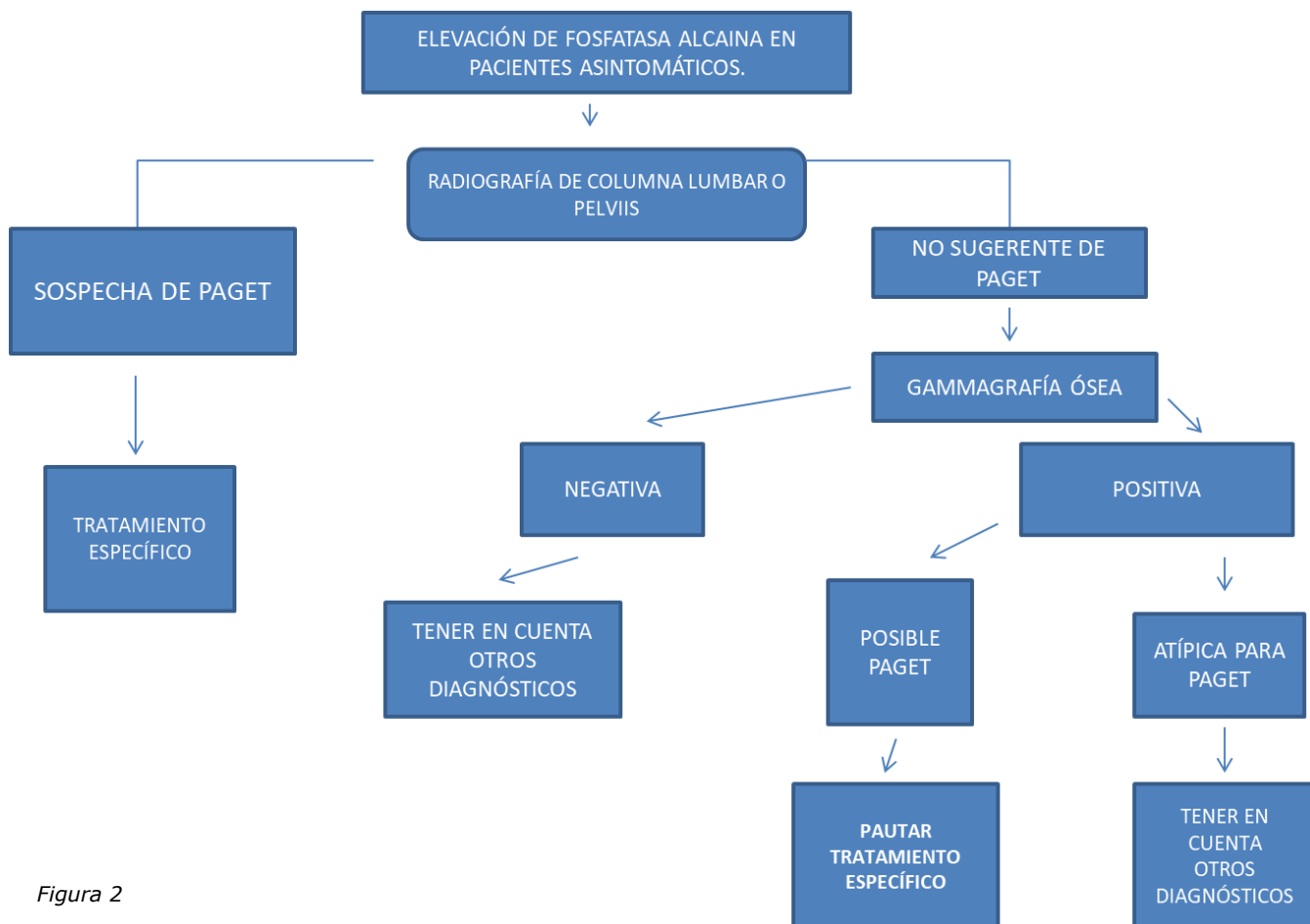


Figura 2

- extensa*, se aconseja el tratamiento con ácido zoledrónico (zoledronato) en lugar de un bisfosfonato oral (Grado 2B).
- b. En los *pacientes más jóvenes o en aquellos con enfermedad menos extensa*, la elección de los bisfosfonatos que contienen nitrógeno (aminados) se debe barajar en la preferencia del paciente para la terapia intravenosa u oral, la disponibilidad y costo.
- c. En el *intolerante* a bisfosfonatos orales y parenterales, se aconseja el tratamiento con calcitonina (Grado 2C).

En todos los sujetos que sean tratados con bisfosfonatos, se debe realizar un seguimiento de los niveles séricos normales de calcio y 25-hidroxivitamina D (calcidiol), y se deben añadir al tratamiento suplementos de vitamina D (800 unidades internacionales al día) y los suplementos de calcio (1.200 mg / día de calcio elemental), para evitar la hipocalcemia.

Debido al pequeño, pero no despreciable nivel de riesgo de osteonecrosis de la mandíbula (ONM) en asociación con el uso de bifosfonatos en la enfermedad de Paget, se debe evitar cualquier procedimiento dental invasivo, tales como extracciones o implantes, se debe realizar por lo menos tres a seis meses antes de la institución del tratamiento con bisfosfonatos siempre que sea posible.

El ácido zoledrónico (zoledronato) es bien tolerado, aunque algunos pacientes no tratados previamente con fármacos que contienen nitrógeno (experiencia anterior con bifosfonatos) la administración inicial del fármaco puede ocasionar síntomas similares a un cuadro gripal con la administración inicial del fármaco. El fármaco es fácil de administrar por vía intravenosa en los hospitales, y es el más potente bisfosfonato aprobado para la enfermedad de Paget en los Estados Unidos. Se administra en una dosis de 5 mg por vía intravenosa durante al menos 15 minutos en 100 ml de solución salina o 5 por ciento de dextrosa en agua o como una solución premezclada. Se debe infundir en vía intravenosa separado de otros medicamentos. El ácido zoledrónico no es recomendado por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina <30 a 35 ml / min.

El pamidronato es fácil de administrar en entornos hospitalarios o ambulatorios. Se puede administrar en una dosis de 30 mg por vía intravenosa en 500 ml de un medio de solución salina isotónica, o 5 por ciento de dextrosa,

diario durante tres días consecutivos, de acuerdo con el régimen de dosificación aprobado por la FDA. Una desventaja de pamidronato es el desarrollo de resistencia a los medicamentos en algunos pacientes, que afecta a la eficacia de la repetición del tratamiento. Por eso se prefiere utilizar ácido zoledrónico y los agentes orales antes que pamidronato, por su facilidad de administración y eficacia

El risedronato se da en una dosis de 30 mg, una vez al día durante dos meses. El objetivo de la terapia es la normalización de la fosfatasa alcalina en el suero, lo que conduce a una remisión más sostenida respecto a los pacientes cuyos valores de FA no se normalizan. Por lo tanto, los pacientes cuyos niveles de fosfatasa alcalina no alcanzan los niveles normales dentro de los dos meses de tratamiento deben ser tratados de nuevo. (7) Risedronato no es recomendado por la FDA para su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina <30 ml / min

Alendronato se utiliza en la enfermedad de Paget en una dosis de 40 mg / día durante seis meses. Generalmente es bien tolerado y, como los otros nuevos bifosfonatos, es eficaz en la normalización de la fosfatasa alcalina en suero. El alendronato no es recomendado por la FDA para su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina <35 ml / min

En algunos casos es necesario el retratamiento, cuando existe un nuevo aumento del remodelado óseo, bien cuando existe nueva sintomatología secundaria a la enfermedad o por un incremento de la fosfatasa alcalina total o más del 25% del nivel más bajo que haya tenido el paciente (8).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Clinical manifestations and diagnosis of Paget disease of bone. Margaret Seton, MD. Uptodate. Disponible en <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-paget-disease-of-bone>. Feb 3, 2015
- 2.- Desarrollo de una prueba molecular de la enfermedad ósea de Paget. *Bone*. 2016 Ene 6; 84: 213-221. Guay-S1 Bélanger, Simonyan D2, Oficina A3, Gagnon E2, Albert C4, Morissette J2, Siris ES5, Orcel P6, Brown JP7, Michou L8. doi: 10.1016 / j.bone.2016.01.007.
- 3.- Siris E, Roodman GD. Paget Disease Section X. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases*, Favus MJ (Ed), ASBMR, Washington, DC 2003. p.495
- 4.- Subtrochanteric femur fractures: review of the complete pathologic spectrum with emphasis on distinguishing imaging features. Reiter MJ1, Bui-LT Mansfield, SD O'Brien, Tubb CC. *J Comput Assist Tomogr*. 2015 Jan-Feb; 39 (1): 47-56.
- 5.- Enfermedades óseas. González Macías J., Serrano Figueras S., Peris Bernal P., Carbonell Abelló J., Cannala Andia J.B., Torres Ramírez A. et al. *Medicina Interna Farreras-Rozman Vol 1: 1088-1090*. Decimosexta edición. Ed. Elsevier. 2010, Barcelona.
- 6.- Implications of a new radiological approach for the assessment of Paget disease. Guañabens N, Rotés D, Holgado S, Gobbo M, Descalzo MÁ, Gorordo JM, Martínez-Ferrer MA, Salmoral A, Morales-Piga A. *Calcif Tissue Int*. 2012

Dec;91(6):409-15.

7.- Treatment of Paget disease of bone. Author: Julia F Charles, Section Editors: Marc K Drezner , Deputy Editor: Paul L Romain.
<http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-paget-disease-of-bone>. 15 Junio 2016.

8.- Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget. Lojo

Oliveria L., Torrijos Eslava A. Unidad Metabólica Ósea, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. *Reumatol Clin* 2012;8:220-4 - Vol. 8 Núm.4
DOI: 10.1016/j.reuma.2011.06.003.

9.- Current perspectives on bisphosphonate treatment in Paget's disease of bone. Winnie Zee Man Wat. *Ther Clin Risk Manag*. 2014; 10: 977-983.

