



Original

## Características de la enfermedad ósea de Paget en España. Datos del Registro Nacional de Paget

Javier del Pino-Montes<sup>a</sup>, M<sup>a</sup> Jesús García de Yébenes Prous<sup>b,\*</sup>, Antonio Torrijos Eslava<sup>c</sup>, Antonio Morales Piga<sup>d</sup>, Jordi Carbonell Abelló<sup>e</sup>, Jordi Farrerons Minguela<sup>f</sup>, Jesús Garrido García<sup>b</sup>, Milena Gobbo Montoya<sup>b</sup>, Manuel Rodríguez Pérez<sup>g</sup>, Jesús Tornero Molina<sup>h</sup>, Nuria Guañabens Gay<sup>i</sup>, Loreto Carmona<sup>b</sup> y Grupo de trabajo del Registro (listado en el apéndice)

<sup>a</sup> Sección de Reumatología, Hospital Universitario de Salamanca, RETICEF, Salamanca, España

<sup>b</sup> Unidad de Investigación de la Fundación Española de Reumatología, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Reumatología, Hospital La Paz, Madrid, España

<sup>d</sup> Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Reumatología, Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria, Barcelona, España

<sup>f</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Santa Creu i San Pau, Barcelona, España

<sup>g</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España

<sup>h</sup> Servicio de Reumatología, Hospital General, Guadalajara, Castilla-La Mancha, España

<sup>i</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Clinic i Provincial, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 30 de abril de 2008

Aceptado el 27 de noviembre de 2008

On-line el 16 de abril de 2009

#### Palabras clave:

Enfermedad de Paget

Registro nacional

Características de los sujetos

### RESUMEN

**Objetivo:** Describir las características clínicas y epidemiológicas de los sujetos incluidos en el Registro Nacional de Paget.

**Sujetos y método:** Registro de pacientes con enfermedad ósea de Paget (EOP), confirmada radiológicamente, de 25 centros participantes. Se recogieron datos clinicoepidemiológicos (edad, sexo, fecha y manifestaciones al diagnóstico y tratamientos), calidad de vida (CV) (cuestionario EuroQol de 5 dimensiones), estado de salud, factores ambientales (profesión, antecedentes de sarampión, contacto con animales, consumo de lácteos, condiciones de la vivienda, lugar de nacimiento y domicilio) y familiares (historia de EOP, procedencia de los ascendientes y número de hijos). Se realizó una descripción estadística de los datos.

**Resultados:** El registro incluyó a 602 sujetos con edad media de  $62 \pm 11$  años con predominio de varones (55%). El 79% de los sujetos presentaba síntomas en el momento del diagnóstico, fundamentalmente dolor (83%). El 82% de los sujetos había recibido tratamiento, principalmente bisfosfonatos, con más de un fármaco en el 47% de los casos. A pesar del tratamiento, una proporción importante tenía limitación de la CV, especialmente relacionada con dolor (64%), movilidad (47%) y ansiedad junto con malestar (33%). La mayor parte de los sujetos habían estado expuestos a situaciones que se consideran factores de riesgo. El 14% de los sujetos tenía historia familiar de EOP y el 1,5% de los sujetos tenía hijos con EOP. Los ascendientes de los casos familiares procedían con más frecuencia de Ávila, Salamanca, Málaga y La Coruña.

**Conclusiones:** El dolor y la limitación de la movilidad disminuyen la CV del sujeto con EOP a pesar del tratamiento. Son frecuentes los antecedentes de exposición a factores de riesgo.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Characteristics of Paget's disease in Spain. Data from the National Paget's Register

### ABSTRACT

**Objectives:** To describe the clinical and epidemiological characteristics of patients included in the National Register of Paget's disease.

**Methods:** A Register of patients with Paget disease (PD), radiologically confirmed, and pertaining to 25 hospitals was analysed. Clinical and epidemiological data were collected, including age, sex, date and presentations at time of diagnosis, treatment, quality of life (QL) (EuroQol 5D) and perceived health, environmental factors (profession, history of measles, contact with animals, dairy consumption, housing conditions, place of birth and address) and family history (PD history, origin of the ancestors, number of children). We conducted a statistical description of the data.

#### Keywords:

Paget disease

National registry

Characteristics of patients

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Mjesus.garciadeyebenes@ser.es (M.J. García de Yébenes Prous).

**Results:** The register included 602 patients with an average age of  $62 \pm 11$  years and a predominance of male (55%). Of the patients included, 79% showed symptoms at the time of diagnosis, mainly pain (83%); 82% had received treatment, mainly bisphosphonates (47% more than one drug). Despite treatment, a significant proportion had limitations in their QL, especially related to pain (64%), mobility (47%) and anxiety/depression (33%). Most of the patients had been exposed to situations which were considered as risk factors. Of the patients included, 14% had family history of PD and 1.5% had children with PD. The ancestors of the familial cases came more frequently from Avila, Salamanca, La Coruña and Malaga.

**Conclusions:** The pain and the limitation of mobility decrease the QL of patients with PD despite treatment. Frequently, patients have a history of exposure to risk factors.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad ósea de Paget (EOP) es un trastorno focal del hueso que generalmente se diagnostica a partir de los 50 años. La prevalencia en España es del 0,7 al 1,3%<sup>1,2</sup> y su distribución geográfica es irregular, con zonas de alta prevalencia<sup>3</sup>. El hueso afectado se deforma, por lo que aumenta el riesgo de complicaciones, como fractura en zonas que soportan peso, artropatía pagética o compromiso de estructuras del sistema nervioso. Como consecuencia, muchos sujetos tienen dolor y limitación de la movilidad que reducen su calidad de vida (CV)<sup>4</sup> relacionada con la salud. En raras ocasiones, la EOP degenera en osteosarcoma.

La lesión principal consiste en una proliferación y una activación de los osteoclastos de las zonas óseas afectadas con notable incremento del recambio óseo. El resultado es un hueso plexiforme, de mayor tamaño, deformable y frágil, asociado a hipervascularización y a fibrosis peritrabecular. La lesión afecta a uno o a varios huesos (sin tendencia a metastatizar), mientras que el resto del tejido óseo permanece sin cambios en su estructura o metabolismo.

La enfermedad es de etiología desconocida, aunque presenta un componente hereditario sobre el que actuarían factores exógenos; probablemente paramixovirus<sup>5</sup>. Los estudios genéticos y familiares apoyan la teoría de una transmisión autosómica dominante con penetrancia variable. Se han descrito mutaciones del gen del sequestosoma-1 (SQSTM1) en sujetos con EOP<sup>6</sup>. El SQSTM1, también conocido como p62, es una proteína de unión a la ubiquitina involucrada en la activación del receptor RANK (receptor activador de NF- $\kappa$ B) por señales de transducción activadas por el factor de necrosis tumoral (FNT) y la interleucina-1, a través del TRAF6 (factor 6 asociado al receptor del FNT)<sup>7</sup>. Numerosos autores muestran la importancia de un factor hereditario que puede afectar a la señal del RANK en los osteoclastos, tanto en casos familiares como en casos esporádicos.

El conocimiento clínico y epidemiológico de la EOP en España ha aumentado e incluso superado al de otros países de nuestro entorno. Además, se dispone de información sobre su frecuencia y la existencia de focos de alta prevalencia en regiones centrales (Ávila, Madrid, Salamanca y Zamora)<sup>8–11</sup>. También hay datos sobre la frecuencia de casos familiares<sup>12–14</sup>. Existen menos series publicadas con datos clínicos y pronósticos<sup>15</sup> y no se dispone de información sobre la influencia del tratamiento en la evolución natural, ya que la respuesta terapéutica se mide fundamentalmente por el descenso del recambio óseo<sup>16</sup>.

Los registros de pacientes son útiles para conocer las características epidemiológicas y clínicas de una enfermedad<sup>17</sup>. El Registro Nacional de Paget se creó con la idea de recoger datos de sujetos con EOP para analizar sus características y servir como herramienta de futuras investigaciones. Este registro incluye datos de sujetos diagnosticados previamente y atendidos en centros hospitalarios interesados en el estudio de esta enfermedad. Estas características hacen que la distribución poblacional y geográfica no sea regular. A partir de sus datos se puede valorar el perfil

de la enfermedad, determinar su distribución y su agregación geográfica y comparar estos resultados con los de otros países que posean registros similares. Aunque sus conclusiones no son generalizables a toda la población española, el conocimiento del impacto de la enfermedad, la variabilidad de la expresión y la respuesta al tratamiento permitirían planificar diversas acciones.

El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas y epidemiológicas de los sujetos incluidos en el Registro Nacional de Paget.

## Sujetos y método

Se trata de un registro transversal de la enfermedad. Los sujetos incluidos estaban previamente diagnosticados, por lo que no fue necesario hacer un cribado radiológico de sujetos asintomáticos para buscar los casos. Los criterios de inclusión fueron diagnóstico de EOP confirmado por radiología, y aceptación y firma del consentimiento informado. Se invitó a participar a sujetos que estaban incluidos en las bases de datos administrativas o en las bases de investigación de los centros participantes. Aunque algunos datos se obtuvieron a partir de la historia clínica (fecha de diagnóstico, signo y síntoma inicial y comprobación del tratamiento), la mayor parte de la información se consiguió directamente de los sujetos a través del correo o en persona. Para la recogida de datos se diseñó un formulario web y su acceso estuvo limitado mediante el uso de nombre de usuario y clave personal.

No se incluyeron datos de la identidad de los enfermos, que sólo el médico responsable conocía, responsabilidad que se extendía al mantenimiento de la confidencialidad y de la seguridad de estos datos mediante las estrategias adecuadas al tipo de soporte.

El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki en su última revisión<sup>18</sup> y de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología<sup>19</sup>; además, el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clinic de Barcelona lo revisó y aprobó.

La información a recoger se basó en el Registro de Paget de Nueva Inglaterra<sup>17</sup> y se dividió en distintos apartados:

- 1) Clínico-demográfico: se obtuvieron datos sobre sexo, fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico, año de inicio de los síntomas, tipo de síntomas (dolor, deformidad, sordera, fracturas y aumento de la fosfatasa alcalina total) y tratamientos recibidos.
- 2) CV: se incluyó el cuestionario EuroQol de 5 dimensiones (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor y malestar, y ansiedad y depresión)<sup>20</sup> más una pregunta sobre la percepción del sujeto respecto a su estado de salud actual, medido mediante una escala visual analógica (EVA) graduada de 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable).

- 3) Ambiental: el objetivo de este apartado era identificar la exposición a posibles factores de riesgo, especialmente de origen infeccioso. Se recogió información sobre localidad, provincia y país de nacimiento, peso al nacer, número de hermanos, lugar de orden entre los hermanos, antecedentes de sarampión, contacto habitual con animales (perros, gatos, pájaros, roedores, anfibios, simios, equinos, bovinos y ovinos, entre otros), ingesta anterior de leche no pasteurizada, condiciones de la vivienda habitual durante la infancia, municipios de residencia durante al menos un año y situación laboral actual.
- 4) Familiar: se recogió la historia familiar de la EOP, el número de hijos, la exposición de los hijos al sarampión, la vacunación frente al virus y la presencia de EOP en los hijos. En los casos con antecedentes familiares se obtuvo información sobre el lugar de origen de los ascendientes paternos y maternos (localidad, provincia y país).

Análisis estadístico. En primer lugar, se realizó un proceso de depuración de la base de datos del registro, resolución de posibles inconsistencias y creación de variables nuevas. En segundo lugar, se llevó a cabo una descripción de la muestra obtenida mediante la utilización de medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar e intervalo) en el caso de las variables cuantitativas, y de distribución de porcentajes en el caso de las variables cualitativas. Además, se crearon variables resumen en los casos de preguntas de respuesta múltiple. El análisis se realizó con el programa Stata 10.0 (StataCorp, College Station, TX).

**Resultados**

El Registro Nacional de Paget se mantuvo abierto más de 15 meses y se cerró en septiembre de 2007. Se incluyeron 602 casos de EOP procedentes de 25 centros (tabla 1), todos ellos con diagnóstico confirmado mediante radiología.

**Tabla 1**  
Distribución de los sujetos en función de los centros participantes

Centro	Provincia*	n	%
Hospital General Universitario de Elche	Alicante	18	3,0
Hospital Nuestra Señora de Sonsoles	Ávila	48	8,0
Hospital Clínic i Provincial	Barcelona	28	4,6
Hospital de Viladecans	Barcelona	17	2,8
Hospital Germans Trias i Pujol	Barcelona	10	1,7
Hospital de la Santa Creu i San Pau	Barcelona	30	5,0
Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria	Barcelona	50	8,3
Hospital General de Granollers	Barcelona	24	4,0
Hospital Universitario Puerta del Mar	Cádiz	24	4,0
Hospital Universitario Reina Sofía	Córdoba	22	3,6
Hospital Universitario de Guadalajara	Guadalajara	18	3,0
Hospital General San Jorge	Huesca	18	3,0
Hospital Arquitecto Marcide	La Coruña	25	4,1
Hospital del Bierzo	León	13	2,1
Hospital Arnau de Vilanova	Lérida	20	3,3
Hospital Universitario La Paz	Madrid	41	6,8
Hospital Ramón y Cajal	Madrid	17	2,8
Hospital General Carlos Haya	Málaga	32	5,3
Hospital Clínico Virgen de la Victoria	Málaga	14	2,3
Hospital Virgen de la Arrixaca	Murcia	5	0,8
Hospital Universitario Virgen de la Vega	Salamanca	25	4,1
Hospital Virgen de la Salud	Toledo	40	6,6
Hospital de Basurto	Vizcaya	41	6,8
Hospital Universitario Miguel Servet	Zaragoza	22	3,6

\* Por orden alfabético.

**Cuestionario clinicodemográfico (tabla 2)**

En la distribución por sexos se observó un predominio de varones (55%) sobre mujeres (45%). La edad media de los sujetos fue de 62 ± 11 años (mediana de 63, intervalo de 28 a 92).

El síntoma de inicio más frecuente fue el dolor (65%) seguido de la deformidad (19%), y el síntoma menos frecuente fue la fractura (5%). En el momento de entrada al registro, el 21% de los sujetos estaba asintomático, mientras que el 56% de los sujetos presentó un síntoma, el 19% presentó 2 síntomas y el 4% presentó 3 de los síntomas investigados.

La mayor parte de los sujetos había recibido tratamiento para la EOP (82%), principalmente con risedronato (55%), calcitonina (32%), tiludronato (19%) y alendronato (19%). El 19% de los sujetos no había recibido tratamiento, el 35% de los sujetos había recibido un fármaco y el 47% de los sujetos había recibido 2 o más fármacos. Se observa una diferencia temporal en el uso de éstos, ya que antes del año 1995 el más usado era la calcitonina (el 61% de los sujetos) mientras que después del año 2000 sólo el 11% usó calcitonina.

**Tabla 2**  
Análisis descriptivo del cuestionario clínico-demográfico

Variable	n	%
Diagnóstico radiológico	602	100
Sexo		
Varón	329	54,6
Mujer	273	45,3
Síntomas o signos de inicio (multirrespuesta)		
Dolor	391	64,9
Deformidad	114	18,9
Sordera	68	11,3
Fracturas	29	4,8
Aumento de la fosfatasa alcalina total	32	5,3
Distribución del número de síntomas o signos		
0	129	21,4
1	337	56,0
2	112	18,6
3	23	3,8
4	1	0,2
Recepción de tratamiento para enfermedad de Paget	495	82,2
Risedronato	329	54,6
Calcitonina	192	31,9
Tiludronato	116	19,3
Alendronato	114	18,9
Etidronato	106	17,6
Zoledronato	37	6,1
Pamidronato	36	6,0
Clodronato	28	3,0
Otros fármacos	16	2,7
Año de diagnóstico		
Anterior a 1995	195	33,4
Entre 1995 y 2000	183	30,4
2001 y posterior a 2001	224	37,2
Distribución del número de fármacos recibidos		
0	107	17,8
1	213	35,4
2	148	24,6
3	93	15,4
4	30	5,0
5	10	1,7
6	1	0,2

### Cuestionario de la calidad de vida (tabla 3)

Cada una de las dimensiones del cuestionario EuroQol de 5 dimensiones tiene 3 categorías de respuesta: sin problemas, con problemas moderados y con graves. Para poder disponer del porcentaje de sujetos con problemas moderados o graves se reagruparon las 2 últimas opciones de respuesta. El dolor y el malestar fueron la dimensión asociada a limitación moderada o grave con mayor frecuencia (64% de los sujetos) seguido de la movilidad (47% de los sujetos). La dimensión correspondiente a la ansiedad y al malestar alcanzó el 33%. En la valoración del estado de la salud actual, se obtuvo una puntuación media de la EVA de  $65 \pm 21$  (mediana de 67 puntos).

### Cuestionario ambiental

De los 602 individuos de la muestra, 594 habían nacido en España (98,7%). Las provincias de origen con mayor frecuencia de la enfermedad fueron Barcelona (11%), Ávila (10%), Toledo (7%) y Salamanca (5%).

El valor medio del peso al nacer fue de  $3.511 \text{ g} \pm 656 \text{ g}$  (mediana de 3.500 g, intervalo de 1.000 a 4.700). El número promedio de hermanos era de  $4 \pm 2,6$  y el 50% de los individuos ocupaba el segundo lugar en la fratría.

En relación con la exposición a posibles factores de riesgo, el 65% de los pacientes había tenido sarampión, aunque el 29% desconocía este dato. El 80% de los sujetos había tenido contacto con al menos un animal doméstico, con mayor frecuencia perros (70%), gatos (48%) y pájaros (38%). Un 75% de los integrantes del registro había consumido leche no pasteurizada en el pasado.

En relación con su situación laboral, el 53% de los sujetos eran jubilados, mientras que sólo el 13% de los sujetos se encontraba en situación laboral activa (tabla 4).

Con respecto a las condiciones de la vivienda durante la infancia, los sujetos convivieron con una media de  $6,3 \pm 2,4$  personas (mediana de 6, intervalo de 1 a 14); el número promedio de habitaciones en el domicilio fue de  $3,6 \pm 1,7$  (mediana de 3, intervalo de 0 a 11) y el 50% no disponía de baño en la vivienda con una media de  $0,5 \pm 0,6$  (mediana de 0, intervalo de 0 a 3).

### Cuestionario familiar

Un 14% de los sujetos del registro tenía antecedentes familiares de EOP. Se identificaron 20 en Ávila, 10 en Salamanca, 7 en Málaga y 6 en La Coruña. El origen más frecuente de los ascendientes maternos fue Ávila (29%), Salamanca (15%) y Málaga (10%) para la abuela; y Ávila (31%), Salamanca (15%) y La Coruña (9%) para el abuelo. En el caso de los ascendientes paternos las provincias más habituales fueron Ávila (31%), Salamanca (15%) y Málaga (9%) para la abuela; y Ávila (31%), Salamanca (17%) y La Coruña (9%) para el abuelo.

**Tabla 3**

Calidad de vida: sujetos con problemas moderados o graves

Cuestionario EuroQol de 5 dimensiones	n	%
Movilidad	284	47,4
Cuidado personal	141	23,7
Actividades cotidianas	141	23,8
Dolor y malestar	383	63,9
Ansiedad y depresión	194	32,7
Puntuación EVA (media $\pm$ DE)	$64,9 \pm 21,4$	

DE: desviación estándar; EVA: escala visual analógica.

**Tabla 4**

Exposición a situaciones consideradas como factores de riesgo

Factor	n	%
Sarampión		
No	35	5,8
Sí	390	65,2
Desconocido	173	28,9
Contacto con animales (multirrespuesta)		
Perros	367	70,0
Gatos	292	48,5
Simios	2	0,3
Pájaros	229	38,0
Roedores	67	11,1
Equinos	159	26,4
Ovinos	150	24,9
Otros animales	78	13,0
Distribución del número de animales		
0	123	20,4
1	132	21,9
2	72	12,0
3	103	17,1
4	52	8,6
5	51	8,5
6	32	5,3
7	27	4,5
8	10	1,7
Ingesta de leche no pasteurizada	451	75,5
Situación laboral actual		
Sus labores	81	13,6
Trabaja	78	13,1
Parado	2	0,3
Jubilado	315	52,8
Pensionista, antes sus labores	80	13,4
Pensionista sin trabajo	36	6,0
Pensionista con trabajo	5	0,8

El 89% de los sujetos tenía hijos, en un número medio de  $2,7 \pm 1,5$  (mediana de 2, intervalo de 1 a 13). El 88% de los hijos de los enfermos de Paget había estado expuesto al sarampión y el 64% se había vacunado contra el sarampión. La enfermedad sólo estaba presente en el 1,5% de los hijos de los integrantes del registro que tenían descendencia.

### Discusión

En este artículo se describen los datos de sujetos con EOP incluidos en la primera fase del Registro Nacional de Paget, datos recogidos en un estudio transversal multicéntrico formado por 602 sujetos con EOP. Estos datos corresponden a la serie más amplia publicada en España y supera a la del registro mejor conocido hasta el momento sobre EOP<sup>21</sup>. Los datos referentes a la edad y la distribución por sexo, con ligero predominio de varones, son similares a los descritos en otras series<sup>20–23</sup>.

En numerosas ocasiones los sujetos se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico<sup>24</sup>, situación que se observa hasta en el 50% de algunas series<sup>25</sup>. Sólo algo más del 20% de estos sujetos se encontraba en esa situación. El dolor óseo es importante en la EOP, aparece en 2 de cada 3 sujetos y aumenta con la edad<sup>17</sup>. En este estudio, el dolor fue un síntoma frecuente en el momento del diagnóstico. Aunque habitualmente se afirma que el dolor es de carácter óseo, debe considerarse que puede estar relacionado con la deformidad ósea y tener un origen articular o neurológico.

Un porcentaje elevado de sujetos presenta alteraciones articulares asociadas, artrosis o artropatía pagética que pueden ser causa de dolor hasta en un 56% de los sujetos<sup>25,26</sup>. Este tipo de dolor es menos susceptible de modificación con el tratamiento anti-resortivo. Otras manifestaciones, como deformidad, sordera o fractura, se presentaron con una frecuencia inferior al 20%.

El hallazgo de una imagen radiológica sospechosa o la elevación de la fosfatasa alcalina suele ser el modo de establecer el diagnóstico en los sujetos asintomáticos. Según los datos del registro, la radiología ha sido el método de detección más frecuente en los casos asintomáticos, mientras que los datos de laboratorio se utilizaron con una frecuencia mucho menor (inferior al 5%).

La mayor parte de los sujetos habían recibido tratamiento farmacológico, el 47% con más de un fármaco. Los compuestos más utilizados fueron los bisfosfonatos, principalmente el risedronato y el tiludronato. No obstante, en una proporción no despreciable de sujetos se han utilizado otros bisfosfonatos que no disponen de la indicación para el tratamiento de la EOP. Además, es llamativa la utilización de calcitonina de salmón en un 32% de los sujetos, ya que es un fármaco considerado como de segunda línea en las guías de práctica clínica para la EOP<sup>27</sup>. La mayor parte de los sujetos así tratados lo fueron en fechas anteriores a 1995, pero su uso disminuyó notablemente en años posteriores tras la introducción de generaciones nuevas de bisfosfonatos en el tratamiento de la EOP.

La enfermedad es causa de deterioro de la CV<sup>20</sup>. Varios autores han abordado este tema mediante diversos instrumentos, principalmente los cuestionarios SF-36 (36-items Short-Form self-questionnaire) y el EuroQol de 5 dimensiones<sup>4,20,25</sup>, y señalan que el dolor y la movilidad son las variables más afectadas, lo que coincide con lo observado en estos sujetos. No obstante, es preciso tener en cuenta que la mayoría de los sujetos había recibido tratamiento, incluso con varios fármacos que se consideran eficaces. Si bien la eficacia suele medirse en términos de reducción del recambio óseo, en los ensayos clínicos se ha comprobado que el tratamiento con bisfosfonatos orales e intravenosos disminuye el dolor y mejora la CV<sup>16</sup>. Sin embargo, Langston et al encontraron resultados similares a los de este estudio en la cohorte del ensayo clínico PRISM<sup>20</sup>. Este hecho puede deberse a que el tratamiento se reserva para sujetos sintomáticos y, por tanto, en fases en las que las complicaciones tienen menos posibilidades de respuesta. No se dispone de datos sobre la utilidad del tratamiento en las fases iniciales de la EOP, momento en que las complicaciones aún no han aparecido.

La ansiedad y la depresión producen un deterioro importante de la CV de estos sujetos en algunos estudios<sup>20</sup>, pero no en todos<sup>21,25</sup>. Estas variables llegan a afectar la CV del 32% de nuestros pacientes. Sin embargo, no está bien estudiado cuál es el significado de esta relación.

Muchos pacientes habían estado expuestos a situaciones que se consideran factores de riesgo para la EOP por su relación con paramixovirus, como los antecedentes de sarampión y las zoonosis de animales domésticos<sup>28</sup>. Otros posibles vehículos de un agente exógeno causante de la EOP son el consumo de aguas o alimentos no higienizados<sup>29</sup>, lo que había sucedido en el 75% de los sujetos.

Una parte importante de los pacientes procede de zonas con alta prevalencia<sup>3</sup> de la enfermedad. El notable porcentaje de sujetos nacidos en otros lugares, como Barcelona, Toledo o Málaga, debe ser valorado con prudencia ya que, aunque puede tener relación con posibles focos de alta prevalencia, también puede estar influido por la mayor proporción de centros y de sujetos incluidos en el registro correspondiente a esas zonas.

La proporción de hijos que presentó EOP fue menor que la de los que tenían historia familiar, pero esta circunstancia no debe

interpretarse como una disminución de la frecuencia de la EOP ya que la edad de aparición es tardía y el patrón de herencia tiene una penetrancia variable. Por este motivo, los hijos de pacientes con EOP podrían beneficiarse de un plan de medidas de diagnóstico y de tratamiento precoz más oportunas.

Este estudio presenta algunas limitaciones derivadas principalmente de su naturaleza, al incluir una muestra no seleccionada aleatoriamente y, por tanto, que puede no ser representativa ni generalizable a la población española. Además, y debido a que se trata de la fase inicial del registro, no se puede extraer información sobre la evolución natural de la enfermedad. Por último, hay que considerar que la distribución geográfica de la muestra está más relacionada con la participación de centros interesados en la EOP que con la densidad de la población (tabla 1), por lo que los resultados de la procedencia de sujetos y de sus ancestros deben valorarse con cautela.

A pesar de todo lo anterior, se dispone de una serie amplia de sujetos con datos fiables y comprobables procedentes de distintos lugares del país, lo que permitirá en el futuro planificar investigaciones más precisas sobre el comportamiento clínico y el patrón epidemiológico.

En resumen, se trata de un estudio transversal multicéntrico que recoge los datos clínicos, la CV relacionada con la salud y los factores ambientales y familiares de una amplia serie de sujetos con EOP en España. Aunque hay casos asintomáticos, el dolor y la limitación del movimiento son frecuentes y causan disminución de la CV, a pesar de haber recibido tratamiento, fundamentalmente con bisfosfonatos. La exposición a factores ambientales relacionados con paramixovirus es habitual. Estos datos corresponden a una fase inicial del Registro Nacional de Paget que deben completarse tras una fase de seguimiento para valorar la evolución natural de la EOP. Igualmente deben ser la base para estudios epidemiológicos que permitan conocer la frecuencia, la historia familiar y la existencia de otros focos de alta prevalencia.

## Agradecimientos

El Registro Nacional de Paget se ha establecido con el apoyo económico de Novartis S. A. Además, los autores desean expresar su agradecimiento a Antonio Morales Piga y a Loreto Carmona por sus valiosos comentarios y su edición, a Francisco Javier Quesada por el desarrollo de la aplicación web y a Silvia Herrera por su excelente trabajo logístico.

## Apéndice. Grupo de trabajo del Registro Nacional de Paget (por orden alfabético)

Aguilar del Rey J, Hospital Clínico Virgen de la Victoria  
 Bachiller Corral J, Hospital Ramón y Cajal  
 Beltrán Audera J, Hospital Universitario Miguel Servet  
 Castellano Cuesta JA, Hospital Arnau de Vilanova  
 Cerdá Gabarrós D, Hospital General de Granollers  
 Chozas Candanedo N, Hospital Universitario Puerta del Mar  
 Del Pino Montes J, Hospital Universitario de Salamanca  
 García Aparicio J, Hospital Universitario de Salamanca  
 Gómez Gracia I, Hospital Universitario Reina Sofía  
 Gorordo Olaizola JM, Hospital de Basurto  
 Hernández del Río A, Hospital Arquitecto Marcide  
 Holgado Pérez S, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol  
 Malouf Sierra J, Hospital Sant Pau  
 Martínez Ferrer MA, Hospital Clinic i Provincial  
 Muñoz Carreño P, Hospital General Universitario de Guadalajara  
 Otero Gómez M, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles  
 Pantoja Zarza L, Hospital del Bierzo

Rey Rey JS, Hospital Virgen de la Salud  
 Rodríguez Andreu J, Hospital Clínico Virgen de la Victoria  
 Rodríguez Pérez M, Hospital Universitario Carlos Haya  
 Roselló Pardo R, Hospital San Jorge  
 Rotes Sala D, Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria  
 Ruiz Martín JM, Hospital de Viladecans  
 Salmoral Chamizo MA, Hospital Reina Sofía  
 Tornero Molina J, Hospital General Universitario de Guadalajara  
 Torrijos Eslava A, Hospital Universitario La Paz  
 Tovar Beltrán J, Hospital Universitario de Elche  
 Vázquez Galeano C, Hospital San Jorge

## Bibliografía

- Detheridge FM, Guyer PB, Barker DJ. European distribution of Paget's disease of bone. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285:1005–8.
- Gobbo M, Carmona L, Descalzo M, Guañabens N, Grupo Paget. Prevalencia de la enfermedad ósea de Paget en España. *Rev Esp Enf Metab Oseas*. 2007;5:86.
- Del Pino-Montes J. La enfermedad de Paget: la historia interminable. *Reumatol Clin*. 2007;3(Suppl 1):13–5.
- Gold DT, Boisture J, Shipp KM, Pieper CF, Lyles KW. Paget's disease of bone and quality of life. *J Bone Miner Res*. 1996;11:1897–904.
- Roodman GD, Windle JJ. Paget disease of bone. *J Clin Invest*. 2005;115:200–8.
- Hocking LJ, Lucas GJ, Daroszewska A, Mangion J, Olavesen M, Cundy T, et al. Domain-specific mutations in sequestosome 1 (SQSTM1) cause familial and sporadic Paget's disease. *Hum Mol Genet*. 2002;11:2735–9.
- Reddy SV. Etiologic factors in Paget's disease of bone. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63:391–8.
- Morales Piga A, López-Abente G, García Vadillo A, Ibáñez AE, González-Lanza M. Características de la enfermedad de Paget del hueso en un nuevo foco de elevada prevalencia. *Med Clin (Barc)*. 1990;95:169–74.
- Mirón-Canelo JA, Del Pino-Montes J, Vicente-Arroyo M, Sáenz-González MC. Epidemiological study of Paget's disease of bone in a zone of the province of Salamanca (Spain). The Paget's disease of the bone study group of Salamanca. *Eur J Epidemiol*. 1997;13:801–5.
- Arias Paciencia M, Ochoa Sangrador C, Portero Sánchez JA, Fernández Clemente JJ, De Diego Gómez JM. Epidemiología de la enfermedad de Paget. Peculiaridades en la provincia de Zamora. *Rev Clin Esp*. 1998;198:66–73.
- López-Abente G, Morales-Piga A, Bachiller-Corral FJ, Illera-Martín O, Martín-Domenech R, Abraira V. Identification of possible areas of high prevalence of Paget's disease of bone in Spain. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:635–8.
- Morales-Piga AA, Rey-Rey JS, Corres-González J, García-Sagredo JM, López-Abente G. Frequency and characteristics of familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 1995;10:663–70.
- Morales Piga A, González Lanza M, Arnaiz Villena A, Martínez Escribano B, Alonso Ruiz A, Zea Mendoza A. Agregación familiar en la enfermedad de Paget: implicaciones etiopatogénicas. Presentación de una familia con 12 miembros afectados. *Med Clin (Barc)*. 1983;81:43–6.
- Del Pino-Montes J, Corral-Gudino L, Carpio A, García-Rodríguez MJ, Pozo L, Montilla CA. Paget's disease of bone: Clinical features in a high prevalence focus. *Calcif Tissue Int*. 2005;76:479.
- Monfort J, Sala DR, Romero AB, Duro JC, Maymo J, Carbonell J. Epidemiological, clinical, biochemical, and imaging characteristics of monostotic and polyostotic Paget's disease. *Bone*. 1999;24(5 Suppl):13S–4S.
- Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown 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.
- Van Staa TP, Selby P, Leufkens HG, Lyles K, Sprafka JM, Cooper C. Incidence and natural history of Paget's disease of bone in England and Wales. *J Bone Miner Res*. 2002;17:465–71.
- Riis P. Thirty years of bioethics: The Helsinki Declaration 1964–2003. *New Rev Bioeth*. 2003;1:15–25.
- Tormo Díaz M, Dal-Ré Saavedra R, Pérez Albarracín G. Ética e investigación epidemiológica: principios, aplicaciones y casos prácticos: recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica. Barcelona: Sociedad Española de Epidemiología; 1998.
- Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, MacLennan G, Selby P, Ralston SH. Clinical determinants of quality of life in Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int*. 2007;80:1–9.
- Seton M, Choi HK, Hansen MF, Sebaldt RJ, Cooper C. Analysis of environmental factors in familial versus sporadic Paget's disease of bone—the New England Registry for Paget's disease of Bone. *J Bone Miner Res*. 2003;18:1519–24.
- Barker DJ, Clough PW, Guyer PB, Gardner MJ. Paget's disease of bone in 14 British towns. *Br Med J*. 1977;1:1181–3.
- 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.
- Tiegs RD. Paget's disease of bone: Indications for treatment and goals of therapy. *Clin Ther*. 1997;19:1309–29.
- Saraut A, Brun-Strang C, Mimaud V, Vigneron AM, Lafuma A. Epidemiology, impact, management, and cost of Paget's disease of bone in France. *Joint Bone Spine*. 2007;74:90–5.
- Vasireddy S, Talwalkar A, Miller H, Mehan R, Swinson DR. Patterns of pain in Paget's disease of bone and their outcomes on treatment with pamidronate. *Clin Rheumatol*. 2003;22:376–80.
- Selby PL, Davie MW, Ralston SH, Stone MD. Guidelines on the management of Paget's disease of bone. *Bone*. 2002;31:366–73.
- López-Abente G, Morales-Piga A, Elena-Ibáñez A, Rey-Rey JS, Corres-González J. Cattle, pets, and Paget's disease of bone. *Epidemiology*. 1997;8:247–51.
- Morales Piga A, López-Abente G, Ibáñez AE, Vadillo AG, Lanza MG, Jodra VM. Risk factors for Paget's disease: A new hypothesis. *Int J Epidemiol*. 1988;17:198–201.