



Universitat Autònoma
de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Cirurgia

Programa de Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques

TESIS DOCTORAL

CARACTERIZACIÓN DE LA HIPOACUSIA EN LA ENFERMEDAD DE PAGET

Doctorando

Emilio Amilibia Cabeza

Tutor de la Tesis Doctoral

Dr. Miquel Quer Agustí

Directores de la Tesis Doctoral

Dr. Miquel Quer Agustí

Dr. Francesc Roca-Ribas Serdà

Barcelona, Julio 2018



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

El **Dr. Miquel Quer Agustí** Catedrático de Otorrinolaringología de la Universitat Autònoma de Barcelona y Jefe de Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau y el **Dr. Francesc Roca-Ribas i Serdà** Profesor Asociado de Otorrinolaringología de la Universitat Autònoma de Barcelona y Jefe de Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Hacen constar

Que la tesis titulada “Caracterización de la Hipoacusia en la Enfermedad de Paget” ha sido realizada por **Emilio Amilibia Cabeza**, licenciado en Medicina, bajo su supervisión y consideran que es apta para el trámite de lectura y defensa pública frente al Tribunal establecido, para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona.

Y para que quede constancia, firman el presente documento en Badalona, 20 de junio 2018.

Dr. Miquel Quer Agustí
Tutor de Tesis
Director de Tesis

Dr. Francesc Roca-Ribas Serdà
Co-director de Tesis

Emilio Amilibia Cabeza
Doctorando

Als meus, l'Anna, el Marc i l'Oriol

“...The skull became gradually larger, so that nearly every year, for many years, his hat and helmet that he wore as a member of a Yeomanry Corps needed to be enlarged...”

“In December, 1872, sight was partially destroyed by retinal hæmorrhage, first in one eye, then in the other, and at nearly the same time he began to be somewhat deaf...”

Sir James Paget, 1877

“Lo único que escucho bien, son las pisadas de la muerte.”

Ludwig van Beethoven, 1827

AGRADECIMIENTOS

Als directors d'aquesta tesi, el Dr. Miquel Quer i el Dr. Francesc Roca-Ribas, per haver-me guiat en aquest llarg viatge, gràcies per haver compartit generosament el vostre coneixement i temps.

Al Xavi González qui em va donar la primera i necessària empenta per realitzar aquesta tesi, sense la teva ajuda encara m'ho estaria mirant des de la vora de la piscina, gràcies, l'aigua no estava tant freda.

Al les Reumatòlogues, la Carme Moragues i la Susana Holgado, gràcies per compartir amb mi la vostra passió per la malaltia de Paget i orientar-me per l'extens oceà de les malalties òssies sistèmiques. Gràcies també als serveis de Reumatologia de l'Hospital Universitari de Bellvitge i Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, sense la seva col·laboració aquesta tesi no hauria estat possible.

Als Radiòlegs Amadeu Muntané, Patricia Cuadras i Paloma Puyalto, pel temps dedicat, per les mil mesures que us hi vaig demanar, per no dir-me mai que no, gràcies per la paciència.

Especialmente gracias a ti, Paloma por tu ayuda constante, tu dedicación desinteresada, tus acertados consejos, esta tesis ha sido, seguro, el inicio de una larga y fructífera colaboración.

Al Dr. Pep Roca per haver-me portat de la ma pel bosc ignot de la estadística, per l'ajuda indispensable sense la que encara estaria donant voltes perdut.

Als serveis d'Otorinolaringologia de l'Hospital Mutua de Terrassa i de l'Hospital Universitari de Bellvitge on tot va començar.

A l'Anna, companya de viatge, no entenc cap aventura sense tu i aquesta tampoc. Gràcies per haver cregut que podia fer-ho i haver m'ho recordat els dies de tempesta, sense el teu estímul constant aquesta tesi no hauria estat. Gràcies també als meus fills Marc i Oriol, mariners indispensables.

A mis padres y hermanos, punto de partida de todo viaje, vuestra confianza en mi, vuestra fe en que el esfuerzo todo lo puede, han sido mis referencias en esta travesía.

Als meus companys "Otorrinos", Francesc, Nuria, Pepe, Carlos, Lola, Joan, Susana, Coco, Mar i David per les mil lluites compartides, per la complicitat diària, pels cafès a la dos, per haver m'ho fet tot fàcil, i especialment a la Marta, que no ha dubtat mai que ho aconseguiria i a l'Àngela, pel seu exemple.

A les Montses, la Guillermina i a tot el personal de consultes externes, per tantes audiometries afegides, per haver-me dit sempre que sí.

1 ÍNDICE

1	ÍNDICE.....	11
2	GLOSARIO DE ACRÓNIMOS	15
3	INTRODUCCIÓN.....	21
3.1	Definición e historia de la enfermedad ósea de Paget.....	23
3.2	Epidemiología de la enfermedad ósea de Paget.....	24
3.3	Histopatología de la enfermedad ósea de Paget.....	27
3.4	Fisiopatología de la enfermedad ósea de Paget.....	29
3.5	Etiología de la enfermedad ósea de Paget.....	33
3.6	Etiopatogenia de la hipoacusia en la enfermedad ósea de Paget.....	40
3.7	Clínica de la enfermedad ósea de Paget.....	44
3.8	Diagnóstico de la enfermedad ósea de Paget.....	48
3.9	Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget.....	53
3.10	Audición en la enfermedad ósea de Paget.....	55
4	JUSTIFICACIÓN	59
5	HIPÓTESIS.....	63
6	OBJETIVOS	67
7	MATERIAL Y MÉTODOS.....	71
7.1	Metodología	73
7.2	Consideraciones éticas.....	75
7.3	Criterios de inclusión y exclusión.....	76
7.4	Recogida de datos	77
7.5	Variables del estudio.....	82
7.6	Análisis estadístico.....	94
8	RESULTADOS.....	95
8.1	Análisis descriptivo de la muestra.....	97
8.2	Análisis descriptivo del grupo caso.....	100
8.3	Análisis comparativo entre grupos caso y control.....	102
8.4	Análisis comparativo en función de la afectación craneal.....	108
8.5	Análisis de la relación estadística de la hipoacusia con las variables clínicas, analíticas y gammagráficas	112
8.6	Análisis de la relación estadística de la hipoacusia con las variables radiológicas.....	115
9	DISCUSIÓN.....	121
9.1	Descripción de la hipoacusia en la enfermedad ósea de Paget.....	123

9.2	Estudio comparativo entre grupos	125
9.3	Características tomográficas en la enfermedad ósea de Paget	127
9.4	Factores de riesgo de hipoacusia en la enfermedad ósea de Paget	130
9.5	Relación de la audición con los hallazgos tomográficos en la EOP	132
9.6	Aplicaciones clínicas	135
10	FUTURAS INVESTIGACIONES	137
11	CONCLUSIONES	141
12	RELACIÓN DE FIGURAS	145
13	RELACIÓN DE TABLAS	151
14	ANEXOS	155
14.1	Anexo I: Hoja de información para participantes	157
14.2	Anexo II: Hoja de consentimiento informado	158
14.3	Anexo III: Aceptación del comité de ética de la investigación	159
15	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	161

2 GLOSARIO DE ACRÓNIMOS

1,25-(OH) ₂ D ₃ :	1,25-dihidroxil-vitamina D ₃
2D:	Dos dimensiones
μkat/L:	Microkatal/litro
AEDA:	Asociación Española de Audiología
AKT:	Protein kinase B
ANOVA:	Analysis of variance
AP1:	Activator protein 1
ASK1:	Apoptosis signal-regulating kinase 1
ATG5:	Autophagy protein 5
ATP:	Adenosín trifosfato
aPKC:	Atypical PKC
AVC:	Accidente vascular cerebral
BAD:	Bcl-2-associated death promoter
Ca:	Calcio
CAI:	Conducto auditivo interno
CBFA1:	Core-binding factor subunit alpha-1. También RUNX-2
cm:	Centímetros
CSF1:	Colony stimulating factor 1
CSS:	Conducto semicircular superior
CSP:	Conducto semicircular posterior
CTX:	Cross-linked C-telopeptide
D:	Densidad
dB:	Decibelios
DE:	Desviación Estándar
DICOM:	Digital Imaging and Communications in Medicine
DM:	Diabetes Mellitus
EOP:	Enfermedad ósea de Paget
ERK:	Extracellular signal-regulated kinase
FFAA:	Fosfatasas alcalinas
FIG:	Figura
FOV:	Field of view: campo de visión
GAP:	Diferencia
GPRD:	General Practice Research Database
HLA:	Human leukocyte antigen
HTA:	Hipertensión arterial
HUGTIP:	Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Hz:	Hercios

IAM:	Infarto agudo de miocardio
IBMPF:	Inclusion body myopathy associated with Paget disease and frontotemporal dementia
IκB:	Inhibitor of κB
IKKα:	IκB kinase α
IL-1:	Interleuquina-1
IL-6:	Interleuquina-6
IL-11:	Interleuquina-11
IL-1R:	IL-1 receptor
IRAK:	IL-1 receptor–associated kinase
JNK:	c-Jun N-terminal kinase
JNKK:	JNK kinase
kV:	Kilovoltios
LC3:	Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3
LC3-II:	LC3-phosphatidylethanolamine conjugate
mAs:	Miliamperios
MEK:	MAPK/ERK kinase
mg/dL:	Miligramos/decilitro
mGy:	Miligray
MITF:	Microphthalmia transcription factor
MKK:	MAPK kinase
mm:	Milímetros
mm ² :	Milímetros cuadrados
MPR:	Multiplanar reconstruction: reconstrucción multiplanar
mRNA:	Messenger RNA
NFATc1:	Nuclear factor of activated T cells cytoplasmic 1
MVNP:	Measles virus nucleocapsid
NEMO:	NF-κB essential modulator
NF-κB:	Nuclear factor κB
OEF:	Osteolisis expansiva familiar
OPG:	Osteoprotegerina
OPTN:	Optineurina
P:	Fósforo
p38 MAPK:	p38 mitogen-activated protein kinase
PACS:	Picture archiving and communication system: sistema de almacenamiento de imágenes y comunicación
P1CP:	Procollagen type 1 C-terminal propeptide

P1NP:	Procollagen type 1 N-terminal propeptide
PDK1:	Phosphoinositide-dependent protein kinase 1
PTH:	Hormona paratiroidea
QCT:	Quantitative computed tomography
RANK:	Receptor activator for nuclear factor κ B
RANKL:	Receptor activator for nuclear factor κ B ligand
RM:	Resonancia magnética
RNA:	Ribonucleic acid
RI:	Regiones de interés
RIP:	Receptor interacting protein
RUNX-2:	Runt-related transcription factor 2. Tambien CBFA1
SAP:	Systeme, anwendungen, produkte: Aplicaciones de sistemas y productos
SDCSS:	Síndrome de dehiscencia del canal semicircular superior
Seg:	Segundos
SI:	Sistema internacional de unidades
SQSTM1:	Sequestosome 1
T1:	Tiempo de relajación longitudinal, secuencia T1 en la RM
T2:	Tiempo de relajación transversal, secuencia T2 en la RM
TC:	Tomografía computerizada
TCMD:	Tomografía computerizada multidetector
Tc-99:	Tecnecio 99
Tc-99m MDP:	Tecnecio 99 medronato metilen-difosfonato
TIA:	Transient ischemic attack, accidente isquémico transitorio
TM7SF4:	Transmembrane 7 superfamily member 4
TNF- α :	Tumor necrosis factor- α
TNFR1:	TNF receptor 1
TNFRSF11A:	TNF receptor superfamily member 11A
TNFRSF11B:	TNF receptor superfamily member 11B
TRADD:	TNF receptor 1-associated death domain
TRAF:	TNF-receptor associated factors
TRAF6:	TNF receptor-associated factor 6
Ub:	Ubiquitinizado
UH:	Unidades Hounsfield
U/L:	Unidades/litro
US:	Unidades Shinowara
UBA:	Ubiquitin-associated

VCP: Valosin-containing protein
VLD: Vibrómetro laser Doppler

3 INTRODUCCIÓN

3.1 Definición e historia de la enfermedad ósea de Paget

La enfermedad ósea de Paget (EOP) es un trastorno que afecta de forma segmentaria el esqueleto y se caracteriza por una alteración focal de la remodelación ósea que típicamente se inicia con un incremento de la resorción ósea seguida de la formación excesiva de hueso¹. En este proceso la arquitectura ósea normal es reemplazada por un tejido óseo más desorganizado, de estructura abigarrada y anárquica, que se traduce en huesos más frágiles mecánicamente, más gruesos, menos compactos, más vascularizados y más susceptibles de fracturarse¹.

La EOP presenta una gran variabilidad clínica, puede afectarse un solo hueso, forma monostótica o afectar múltiples huesos, forma poliestótica, extendiéndose generalmente a cráneo, raquis, extremidades y pelvis. Los pacientes con EOP sufren de deformidades esqueléticas, dolor óseo, fracturas y alteraciones neurológicas como la hipoacusia. El 24-50% de los pacientes presentan afectación craneal² y de éstos entre el 33 y el 92% presentan hipoacusia como signo auditivo más frecuente^{3,4}.

La enfermedad de Paget fue descrita por Sir James Paget en 1877, año en el que publicó el caso clínico de un varón afecto de la que denominó "*osteitis deformans*". El paciente había acudido a su consulta por una deformidad en la tibia izquierda cuando tenía 46 años. Durante los 22 años que fue atendido por Paget, desarrolló deformidad craneal, sordera y finalmente un osteosarcoma en el radio izquierdo, a causa del cual falleció a los 68 años⁵. Años después, Paget presentó nuevos casos en los que describió la entidad como una enfermedad "que comienza en la edad media de la vida o después y afecta con más frecuencia los huesos largos de las extremidades inferiores, la pelvis y el cráneo".

3.2 Epidemiología de la enfermedad ósea de Paget

Los primeros datos epidemiológicos sobre la enfermedad ósea de Paget (EOP) y las series más largas publicadas, se encuentran en los trabajos sobre la población de Gran Bretaña de los años 70. En estas series se determinó la prevalencia mediante el estudio de radiografías abdominales, como en los estudios de Barker et al. en los que se estudiaron más de 30.000 radiografías almacenadas en hospitales británicos^{6,7}. En éstos trabajos se determinó que la prevalencia total, ajustada a la edad y el sexo, era del 5% (6,2% en hombres y 3,9% en mujeres) en Gran Bretaña⁴.

Posteriormente en el estudio de Cooper et al⁸. que incluyó 9.828 radiografías entre 1993 y 1995, se detectó una prevalencia del 2,5% en hombres y 1,6% en mujeres, un 40% de la observada en los años 70 por Barker et al.

En trabajos más recientes se han estudiado pacientes con diagnóstico clínico de Paget, mediante el estudio de bases de datos como la GPRD (*General Practice Research Database*) en Gran Bretaña por Van Staa et al., que estudió una población de 2.465 casos con diagnóstico clínico de enfermedad ósea de Paget, entre 1988 y 1999⁹. Interesa destacar esta diferencia metodológica porque la prevalencia radiológica difiere de la clínica, sugiriéndose en el estudio de Cooper et al. que tan sólo el 70% de los pacientes con afectación radiológica llegan al diagnóstico clínico de Paget en el Sistema Británico de Salud Primaria y Secundaria.

Tras el estudio de estas series se han podido constatar tres características epidemiológicas de la enfermedad; su distribución geográfica heterogénea, un incremento de la incidencia con la edad y la disminución de la prevalencia en las últimas décadas.

Así la EOP se caracteriza desde el punto de vista epidemiológico por su distribución geográfica heterogénea, ya que es más prevalente en determinados países o incluso en determinadas áreas geográficas. La EOP es más prevalente en Europa Occidental (excepto Escandinavia¹⁰), Norte América¹¹, Australia¹² y Nueva Zelanda¹³. Es mucho menos frecuente en países Sudamericanos¹⁴, África y Asia.

Según estos datos parece que la EOP es una enfermedad que predominantemente afecta a individuos de origen caucásico⁹, como demuestra el hecho que en Brasil el 90% de los individuos afectados de Paget tengan ancestros de origen europeo¹⁴ o que en Italia la prevalencia de ojos claros esté aumentada en el grupo de pacientes con EOP, en comparación con el grupo control¹⁵. En este mismo sentido un estudio australiano detectaba una mayor prevalencia de la EOP en hombres australianos

nacidos en Gran Bretaña respecto al grupo de hombres australianos nacidos en Australia⁸.

En Europa la distribución geográfica sigue este mismo patrón heterogéneo. Existen zonas con prevalencias altas, en torno al 2-2,7% de la población, como Francia o zonas con prevalencias muy altas como Gran Bretaña¹⁰, que presenta la mayor prevalencia descrita, del 5% en población mayor de 55 años⁷ y donde se han descrito focos de prevalencia superiores al 6% en Lancashire⁷.

Por otro lado existen zonas de prevalencia baja, como el sur de Europa, con prevalencias entorno al 0,5% de la población, en Italia y Grecia, o los países del norte de Europa que también presentan prevalencias bajas, como el 0,4% de la población en Suecia (Fig.1)¹⁶.

España está considerada una región con una prevalencia media-baja¹⁰. La prevalencia total estimada en la población española mayor de 55 años está entre el 1,1-1,6%. La distribución geográfica de la enfermedad es en España así mismo heterogénea, con prevalencias mayores en el interior y menores en la costa mediterránea. Así en Castilla la Mancha y Castilla León las prevalencias son las mayores de la península con valores del 2,37%, mientras que en Cataluña (0,47%) o Andalucía (0,14%) éstas son francamente más bajas¹⁷. En España se han descrito focos de prevalencia alta como la Sierra de Madrid¹⁸ o la provincia de Salamanca¹⁹, incluso en trabajos más recientes se detectan focos en Ávila, Palencia, Sierra de Guadalupe, Sur-este de Madrid y Cuenca²⁰.

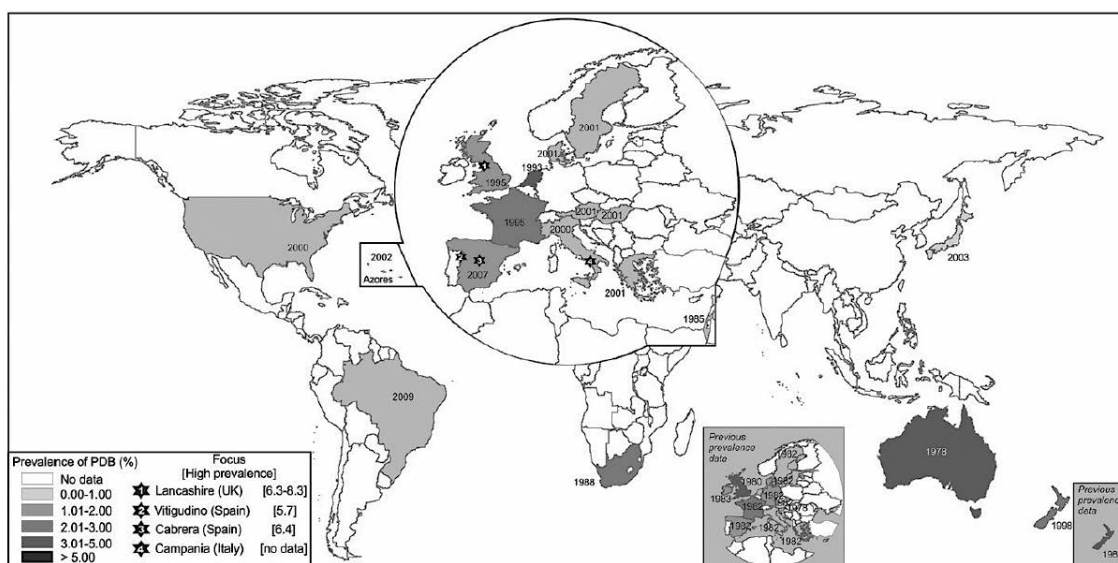


Figura 1: Atlas de prevalencia mundial de la Enfermedad ósea de Paget en L.Corrall-Gudino et al. 2013.

Esta distribución geográfica heterogénea, podría deberse a diferencias raciales y sugiere para algunos autores una contribución genética a la etiología de la EOP²¹. Otros autores atribuyen estas diferencias a factores ambientales propios de determinadas áreas¹⁹.

Una segunda característica de la EOP es que la incidencia aumenta con la edad tanto en hombres como mujeres, siendo esta más frecuente en varones que en mujeres^{22,23, 24}. En la serie de Rochester se determinó que la incidencia de EOP clínica era de 1,3 casos nuevos por 10.000 habitantes/año en hombre y de 0,7 casos por 10.000 habitantes/año en mujeres²⁴.

El estudio de Van Staa et al. en Gran Bretaña, confirmó ésta diferente distribución según el sexo y el aumento de incidencia con la edad, de forma que la incidencia era de 0,5 casos por 10.000 habitantes/año en hombres de 55-59 años y de 0,3 casos por 10.000 habitantes/año en mujeres de 55-59 años, mientras que en pacientes mayores de 85 años esta tasa ascendía a 7,6 casos por 10.000 habitantes/año en el caso de los hombres y a 5,4 casos por 10.000 habitantes/año en las mujeres⁹. Este hecho también se ha constatado en España con una prevalencia aumentada en individuos mayores de 75 años, observándose un incremento gradual con la edad, siendo la prevalencia del 0,08% en individuos menores de 65 años y aumentando al 2,43% en mayores de 85 años¹⁷.

Por último, se ha podido evidenciar que la prevalencia y la severidad de la clínica de presentación están disminuyendo^{13,24,25,26}. Así se ha demostrado que la prevalencia cayó drásticamente en Gran Bretaña entre 1974 y 1994²⁷, mientras que ésta no se ha modificado en otros países como Italia²⁸ o España²⁹. Esta disminución de la prevalencia se pudo observar en el estudio de Van Staa et al. en Gran Bretaña, siendo la incidencia en 1990 de 1 caso por 10.000 habitantes/año y pasando a 0,6 casos por 10.000 habitantes/año en 1997⁹. En este mismo sentido el trabajo de Cooper et al. confirmó que la prevalencia radiológica de la enfermedad de Paget disminuyó un 60% entre 1974 y 1994 en Gran Bretaña, sugiriendo este hecho una contribución ambiental a la etiología de la enfermedad²⁶. En España el estudio de Rapado et al. observó, en sentido opuesto, un aumento del riesgo diagnóstico, en concreto un riesgo diagnóstico de EOP un 54% mayor en 1996 respecto a 1999²⁹.

En referencia a la disminución de la severidad de la clínica de presentación, se ha determinado que tanto el valor de las fosfatasa alcalinas, como el grado de severidad de la gammagrafía ósea al diagnóstico, han disminuido entre los años 1973 y 1993 de forma característica¹³.

3.3 Histopatología de la enfermedad ósea de Paget

La enfermedad ósea de Paget se caracteriza por una remodelación ósea alterada que afecta los huesos de forma focal. Los cambios observados en el hueso pagético se pueden dividir en tres fases. La fase inicial, osteolítica o activa, en la que predomina una reabsorción ósea aumentada. Le sigue la fase mixta donde coexiste la actividad reabsortiva, con la formación ósea y donde la actividad osteoblástica se va imponiendo progresivamente. Finalmente la fase tardía, osteoblástica o inactiva, en la que predomina la osteoesclerosis ósea en las radiografías y donde apenas existe actividad celular^{30,31}.

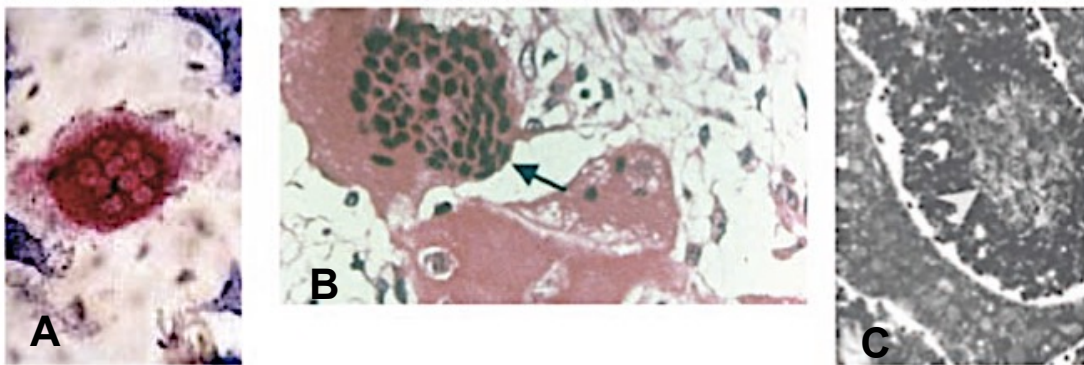


Figura 2: Osteoclastos en el hueso normal y en la EOP en Roodman et al. 2005. **A:** Los osteoclastos normales son células multinucleadas grandes, que contienen entre 3 y 20 núcleos por célula. **B:** En contraste los osteoclastos pagéticos están aumentados en medida y número y pueden contener hasta 100 núcleos (flecha). **C:** En la observación ultraestructural los osteoclastos pagéticos tienen unas inclusiones intranucleares (punta de flecha) y ocasionalmente citoplasmáticas, que contienen cadenas paracristalinas similares a las nucleocápsides de los paramixovirus.

La fase inicial o osteolítica, se caracteriza por un aumento de la vascularización y celularidad en la médula ósea, observándose un incremento de osteoclastos de mayor tamaño, con una actividad osteolítica aumentada³¹ que crea espacios reabsortivos que dan una apariencia apolillada al tejido óseo³². A medida que avanza el proceso, el estroma es más vascularizado³³ y la médula grasa se substituye por tejido fibroso³¹. La característica más llamativa de esta fase es la presencia de estos osteoclastos gigantes multinucleados, metabólicamente hiperactivos que pueden llegar a tener más de 100 núcleos^{34,35}. En estudios ultraestructurales de los mismos, se han detectado inclusiones intranucleares de microfilamentos, con aspecto similar a la nucleocápside

de los virus de la familia de los paramixovirus, como el virus del sarampión^{36,37} (Fig.2)³⁸. La naturaleza de dichas inclusiones no ha sido claramente establecida y constituye motivo actual de debate³⁹. Además de la evidencia ultraestructural, se ha reportado la presencia de proteínas de la nucleocápside y RNA de paramixovirus en los osteoclastos de hueso pagético^{40,41,42}.

Progresivamente se va instaurando la fase mixta, donde la formación de hueso nuevo predomina sobre la reabsorción ósea. Los espacios creados durante la reabsorción son ocupados por múltiples osteoblastos que forman hueso nuevo esponjoso con tejido celular vascularizado³². La arquitectura ósea es desorganizada, con agregados de numerosos osteoclastos gigantes multinucleados, adyacentes a diversos osteoblastos que sintetizan matriz ósea tan rápidamente que el colágeno forma un hueso inmaduro, una mezcla de patrón lamelar y patrón trenzado, que juntamente con la coexistencia de áreas de reabsorción y áreas de formación ósea, dan un aspecto macroscópico en mosaico, típico de esta fase^{33,35}.

La fase tardía o osteoblástica se caracteriza por un hueso pagético denso e irregular, con relativamente poca actividad celular, la médula ósea es fibrosa y la arquitectura es desestructurada y débil³¹, con una resistencia mecánica disminuida, que conlleva un riesgo aumentado de desarrollar deformidades y fracturas patológicas²¹ (Fig.3)³³.

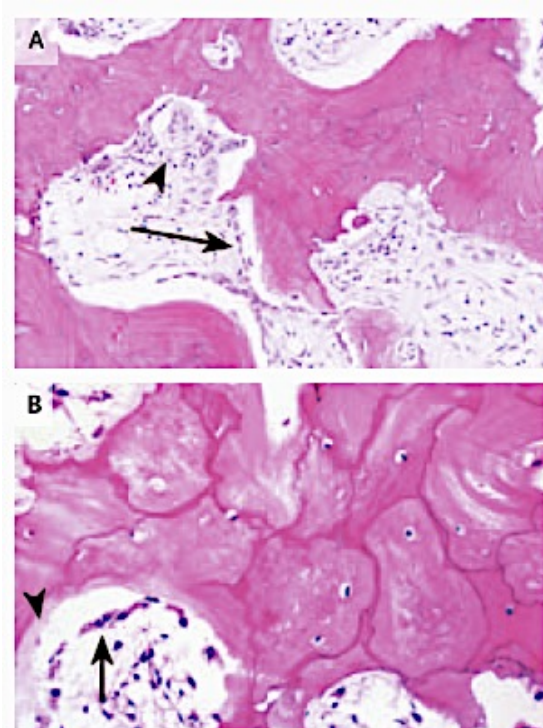


Figura 3:

Características histopatológicas en la EOP, tinción de hematoxilina eosina en Whyte et al. 2006³³.

Características de la fase activa (A), arquitectura ósea desorganizada con agregados de numerosos osteoclastos multinucleados (punta de flecha) adyacentes a numerosos osteoblastos (flecha) que sintetizan matriz ósea tan rápidamente que el colágeno forma un patrón trenzado o lamelar con líneas de cementación débiles. El estroma es vascular y fibroso.

Características de la fase tardía (B) con trabéculas gruesas con un patrón en mosaico prominente, hematoxilínico con líneas de cementación en las interfaces de numerosos episodios pasados de resorción, seguidos de formación ósea. La actividad osteoblástica (flecha) permanece visible con depósitos claros de osteoide (punta de flecha).

3.4 Fisiopatología de la enfermedad ósea de Paget

El esqueleto adulto normal está sometido a una remodelación ósea constante con osteoclastos reabsorbiendo hueso y osteoblastos formando hueso nuevo de forma coordinada³⁸. La remodelación ósea acelerada es la característica primordial de la enfermedad ósea de Paget (EOP) que lleva a la formación de un hueso desorganizado y frágil²¹.

3.4.1 Remodelación ósea normal

Los osteoclastos son las células claves en el proceso de remodelación ósea. Éstos derivan de la célula precursora mononuclear, la fusión de varias de estas células forman osteoclastos multinucleados, que se activan para reabsorber hueso. Factores locales y sistémicos juegan un rol principal en la regulación, tanto de la formación de osteoclastos, como de la actividad de los mismos³⁸. El ligando del receptor activador del factor nuclear κ B (NF- κ B *ligand*, también conocido como RANKL) es un regulador crítico de la formación de osteoclastos⁴³, junto a otros reguladores como 1,25-(OH)₂D₃, IL-1, IL-11 y la hormona paratiroidea (PTH) que regula de forma indirecta la formación de osteoclastos al unirse a las células estromales y induciendo la expresión de RANKL en su superficie⁴⁴. RANKL entonces se une al receptor activador del factor nuclear κ B (RANK) en los precursores de los osteoclastos, activando la señal descendente en múltiples vías relacionadas con la diferenciación osteoclástica (Fig.4)³⁸ y la función o la supervivencia de los mismos⁴⁵. Así la unión NF- κ B (RANK) y RANKL activa la formación de osteoclastos y evitan la apoptosis de los mismos, esta actividad se inhibe mediante la osteoprotegerina (OPG) que actúa como receptor señuelo (*decoy receptor*) de RANKL, ya que al unirse a éste impide la unión RANK-RANKL, inactivando la formación de osteoclastos y modulando así la reabsorción ósea²¹ (Fig.5)⁴⁶. La importancia de la vía RANKL- NF- κ B en la osteoclastogénesis ha sido determinada al demostrarse que la supresión de múltiples genes codificadores de componentes de esta vía, en ratones, causan una severa osteopetrosis³⁸. Se ha observado que tanto TNF- α como IL-1 activan del mismo modo algunas de las vías descendentes y parecen jugar también un papel crítico en la regulación de la diferenciación de los osteoclastos y su función⁴⁷. De todos modos ningún factor juega un papel tan central como RANKL, ya que la desactivación de los receptores para TNF- α y IL-1 causan en el ratón mínimos cambios en el fenotipo óseo³⁸.

Una vez la reabsorción ósea se ha llevado a cabo, los precursores de los osteoblastos son reclutados y se diferencian en osteoblastos activos como células formadoras de

hueso. El factor RUNX-2, también llamado CBFA1 es un factor de transcripción clave en la diferenciación de los osteoblastos, de modo que en ratones sin expresión de CBFA1 no se forma hueso nuevo⁴⁸.

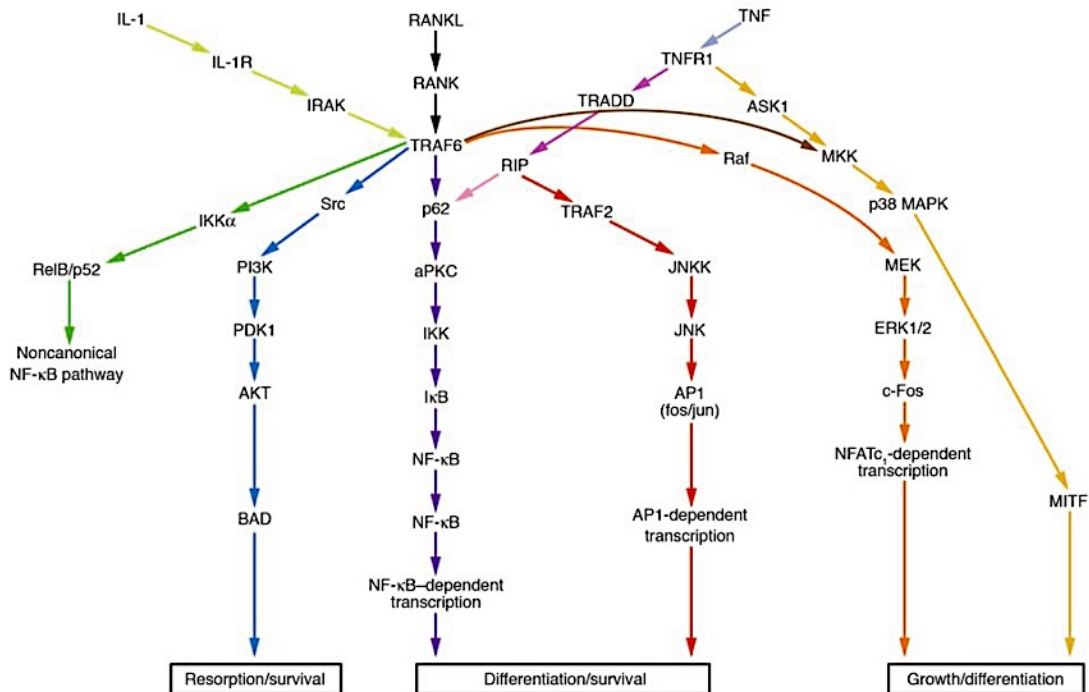


Figura 4: Vías de señalización implicadas en la formación y activación de osteoclastos en Roodman et al. 2005. Cuando RANKL se une a RANK múltiples vías de señalización se pueden activar, incluidas NF-κB, AKT, JNK, p38 MAPK, y ERK, dando como resultado la subsecuente activación de genes reguladores de la formación de osteoclastos, la resorción ósea y la supervivencia celular. TRAF6 parece que juega un papel central en la activación de muchas de estas vías. AP1, activator protein 1; aPKC, atypical PKC; IκB, inhibidor de κB; ASK1, apoptosis signal-regulating kinase 1; BAD, Bcl-2-associated death promoter; IL-1R, IL-1 receptor; IKKα, IκB kinase α; IRAK, IL-1 receptor-associated kinase; JNKK, JNK kinase; MEK, MAPK/ERK kinase; MIF, microphthalmia transcription factor; MKK, MAPK kinase; NFATc1, nuclear factor of activated T cells cytoplasmic 1; PDK1, phosphoinositide-dependent protein kinase 1; RIP, receptor interacting protein; TNFR1, TNF receptor 1; TRADD, TNF receptor 1-associated death domain.

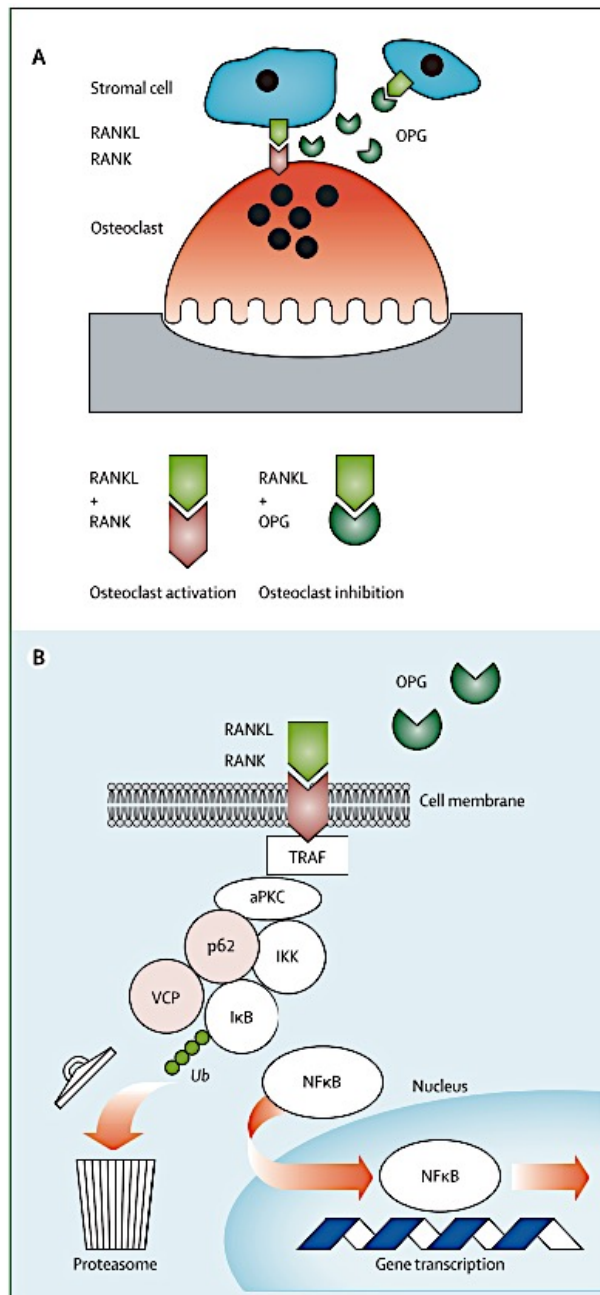


Figura 5: Regulación de la actividad osteoclástica por la vía de señalización RANK-NFκB en Ralston et al. 2008.

(A) La unión del receptor o receptor RANK (Activator for NFκB) y RANKL (RANK ligand) provoca la activación y la inhibición de la apoptosis de los osteoclastos, y estas acciones son impedidas por la OPG (osteoprotegerina) que actúa como un receptor señuelo RANKL.

(B) La vía de señalización NFκB se sitúa inferiormente al receptor RANK. La unión de RANKL con RANK provoca el reclutamiento de TRAF (Tumour necrosis factor TNF-receptor associated factors) con otras moléculas, incluidos el gen productor de p62 SQSTM1 y aPKC (atypical protein kinase C). Esta unión provoca la fosforilación del inhibidor de κB (IKK), el cual se convierte en inhibidor fosforilado de IκB. El IκB fosforilado se hace ubiquitinizado (Ub) y marcado para la degradación por el proteosoma liberando el componente p65 de NFκB, el cual se transloca en el núcleo y activa la expresión de los genes que estimulan la formación y activación de los osteoclastos. La proteína VCP (Valosin-containing protein) está mutada en el síndrome de la miopatía por cuerpos de inclusión, en la enfermedad de Paget y en la demencia fronto-temporal, también se ha mostrado que afecta a la señalización NFκB y también está implicada en la regulación de la degradación de la IκB por el proteosoma.

3.4.2 Remodelación ósea en la enfermedad de Paget

La EOP se caracteriza por una remodelación ósea acelerada, en un inicio con una reabsorción ósea excesiva, que se seguirá de una formación de hueso nuevo también excesiva. Así la enfermedad de Paget representa un ejemplo exagerado de unión osteoclasto/osteoblasto con una reabsorción/formación ósea también marcadamente incrementada⁴⁹. Así el osteoclasto es la célula que de forma primaria se afecta en la EPO, estos osteoclastos anormales expresan un “fenotipo pagético” que incluye un

incremento tanto del tamaño como del número de núcleos, una sensibilidad aumentada de los precursores de los osteoclastos a los factores inductores de la osteoclastogénesis como RANKL, TNF- α y 1,25-(OH) $_2$ D $_3$, y una producción incrementada de IL-6³⁸. Posteriormente los osteoclastos pagéticos expresan niveles aumentados de factores de acoplamiento como IL-1 o IL-6, que llevan a una formación ósea excesiva y aberrante⁴⁹.

3.5 Etiología de la enfermedad ósea de Paget

La etiología de la enfermedad ósea de Paget es complicada y poco clara⁴⁹. La particular epidemiología de la enfermedad de Paget nos puede sugerir alguna clave sobre los posibles factores etiológicos de la enfermedad. La distribución geográfica heterogénea ya descrita, sugiere que los factores genéticos tienen un papel importante en la susceptibilidad de padecer la enfermedad²¹. De el mismo modo, estudios sobre emigrantes demuestran que el riesgo de desarrollar la enfermedad se mantiene alto en sujetos que emigran desde zonas con alta prevalencia, a zonas de baja prevalencia, lo que apoya la importancia de factores genéticos en la patogénesis^{12,50}. Apoyando la importancia del factor genético ha sido descrito que el 15-40% de los pacientes con enfermedad de Paget tienen algún pariente de primer grado con la enfermedad^{51,19} y que el riesgo de desarrollar la enfermedad es 7-10 veces más alto en familiares de pacientes con enfermedad de Paget que en los controles^{52,53}. En la mayoría de familias el tipo de herencia es autosómica dominante con penetrancia incompleta, que aumenta con la edad⁵¹.

Por otro lado la evidencia indica que el papel de los factores ambientales es también importante, como muestra la reducción en la prevalencia y en la severidad de la clínica de la enfermedad en Gran Bretaña y Nueva Zelanda en los últimos 25 años^{26,54} o que en trabajos llevados a cabo en Estados Unidos se concluya que la raza no parece ser determinante en el riesgo de desarrollar la enfermedad¹¹. Múltiples factores ambientales se han sugerido como posibles desencadenantes de la enfermedad de Paget, deficiencias dietéticas, exposición a toxinas ambientales, la vida rural o la exposición a animales y la infección crónica por virus de la familia de los *paramyxoviridae* como el virus del sarampión, el virus sincitial respiratorio o el del moquillo canino⁴⁹.

3.5.1 **Contribución Genética**

La existencia de amplias familias con varios miembros afectados, en las que la enfermedad se transmite según un patrón de herencia autosómico dominante⁵¹ permitió identificar 7 locus diferentes susceptibles de estar involucrados en la etiología de la Enfermedad Ósea de Paget (EOP), 6p21.3⁵⁵, 18q21-22^{56,57}, 5q35^{58, 59}, 5q31⁵⁸, 2q36⁵⁹, 10p13⁵⁹ y 18q23⁶⁰. Se cree que estos locus contienen genes que teóricamente están implicados en la diferenciación, activación y regulación de los osteoclastos⁴⁹ (Fig.6)⁶¹.

El locus 6p21.3 correspondiente a diversos haplotipos HLA de clase I inicialmente fue relacionado con la EOP⁵⁵ pero no fue confirmado por estudios de rastreo sistemático del genoma.^{58,59}

Las mutaciones en el gen TNFRSF11A del locus 18q21-22 que codifica RANK, receptor que juega un papel esencial en la diferenciación y activación de los osteoclastos, se han podido relacionar con enfermedades genéticas raras como la Osteolisis Expansiva Familiar, la Hiperfosfatasa Expansiva Esquelética o el Paget Familiar de inicio temprano, éstas comparten características clínicas, radiológicas e histológicas con la enfermedad ósea de Paget, sin embargo no se ha podido evidenciar que mutaciones a este nivel puedan contribuir en la patogénesis de la enfermedad clásica de Paget^{62,21}.

Así mismo las mutaciones en el gen TNFRSF11B del locus 18q21-22 que codifica la osteoprotegerina (OPG) un factor inhibidor de la reabsorción ósea, también con un papel esencial en la regulación de la osteoclastogénesis, se han podido relacionar con la Hiperfosfatasa Idiopática o enfermedad de Paget Juvenil, pero tampoco parece que se relacione con la enfermedad clásica de Paget⁶³.

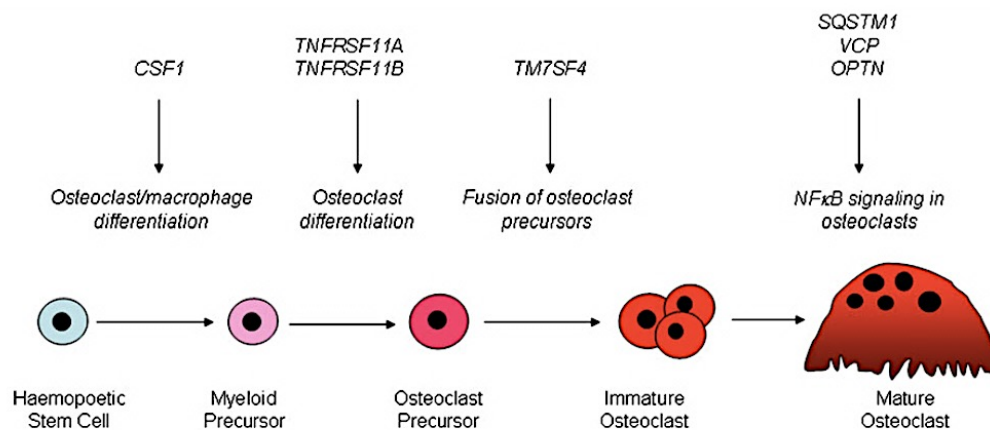


Figura 6: Genes que predisponen a la EOP, en Ralston et al. 2012.

Los genes que predisponen a la EOP juegan un papel clave en la diferenciación y función osteoclastica. El gen CSF1 codifica el *macrophage colony-stimulating factor* que es esencial en la diferenciación de macrófagos y osteoclastos. Los genes TNFRSF11A y TNFRSF11B codifican RANK y OPG, respectivamente, ambos juegan un papel crítico en la diferenciación y función de los osteoclastos. El gene TM7SF4 se requiere para la fusión del precursor osteoclastico. Los genes SQSTM1, VCP y OPTN juegan un papel clave en la regulación de la señalización NF-κB y autofagia.

Hasta la fecha el único gen cuyas mutaciones se han podido relacionar con la EOP es SQSTM1 en el locus 5q35 que codifica la proteína sequestosome-1 o proteína p62, una proteína reguladora crucial en el sistema de comunicación mediante citoquinas y relacionada con las vías IL-1, TNF- α y RANK que regulan la osteoclastogénesis^{64,65}. De hecho la mayor parte de las mutaciones del gen SQSTM1 identificadas en los pacientes con EOP, causan una pérdida de función del dominio asociado a ubiquitina (UBA) de la proteína p62, que provoca un mayor nivel de citoquinas, una mayor activación de NF- κ B (RANK) y la consecuente presencia de osteoclastos con fenotipo pagético, características típicas de la remodelación ósea alterada en la EOP⁴⁹. Por otro lado el dominio UBA juega un papel importante en la autofagia⁶⁶, mecanismo también relacionado con la patogénesis de la EOP como se verá más tarde.

En estudios en pacientes con Paget se ha evidenciado que las mutaciones en SQSTM1 se detectan en el 20-50% de los casos con Paget Familiar y en el 5-20% de los casos esporádicos^{67,68,69}, pero hay que remarcar que la penetrancia es incompleta, ya que no todos los pacientes con mutaciones en SQSTM1 presentan clínica de EOP⁷⁰. También se ha evidenciado que las mutaciones troncales causan formas de EOP más severas que los pacientes con mutaciones puntuales⁷¹.

En estudios en ratones con inactivación del gen SQSTM1 se evidencian defectos en la osteoclastogénesis inducida por RANKL, enfatizando la importancia de la proteína p62 en la función osteoclástica⁷².

Así parece que las mutaciones en el gen SQSTM1 contribuyen en la etiología de la EOP, aunque no explican de forma única el mecanismo patogénico³⁸, otros factores ambientales podrían actuar en combinación con las mutaciones en SQSTM1 influyendo en la susceptibilidad de padecer la enfermedad⁶¹.

La evidencia acumulada sugiere que la EOP es causada por una combinación de variantes genéticas raras de alta penetrancia en genes como SQSTM1 que causan una herencia autosómica dominante, con variantes comunes en genes como CSF1, TNFRSF11A y TM7SF4, que individualmente no son suficientes para causar la enfermedad, pero que actuando de forma conjunta aumentan el riesgo de padecer la enfermedad de forma considerable. Parece así mismo, que la predisposición genética a padecer EOP está causada por variantes que afectan a proteínas clave en la regulación de la diferenciación y función osteoclástica⁶¹.

Otro gen estudiado en relación a la EOP ha sido VCP que codifica la *valosin-containing protein* (p97), las mutaciones en este gen causan un síndrome autosómico dominante raro, caracterizado por una miopatía por cuerpos de inclusión, enfermedad de Paget y demencia frontotemporal (IBMPFD). Se cree que la mutación en VCP

juega un papel causal de la enfermedad de Paget asociada a este síndrome⁶¹ aunque no se han podido detectar en la EOP clásica⁷³ por lo que no queda claro si variantes comunes del locus VCP puedan contribuir a la patogénesis de EOP en ausencia de otras características del síndrome IBMPFD.

Por otro lado, los polimorfismos en el gen OPTN localizado en 10p13 han sido asociados con EOP en estudios genómicos. Este gen codifica la proteína optineurina, que es un homólogo del modulador esencial de NF-κB (NEMO) implicado en la regulación de la vía NF-κB y también en la autofagia⁷⁴. Este gen parece estar relacionado con la EOP mediante su papel en la vía NF-κB⁶¹.

3.5.2 El papel de la autofagia

La autofagia es el proceso responsable de la degradación de las proteínas citoplasmáticas, agregados proteínicos y organelas dañadas. Se ha sugerido recientemente que una desregulación de la autofagia podría estar implicada en la patogénesis de la EOP. Primero porque la enfermedad está relacionada con variantes en diversos genes como SQSTM1, VCP y OPTN que también están relacionados con la autofagia, además la presencia de un dominio asociado a ubiquitina (UBA), región habitualmente mutada en la EOP, es indispensable para la regulación de la autofagia mediada por la p62⁷⁰. En segundo lugar, en ratones con SQSTM1 mutado que muestran un esqueleto con fenotipo EOP, se produce una hiperexpresión de genes del SQSTM1 (ATG-5 y LC3-II) en los precursores de los osteoclastos, aumentando también los niveles de LC3, causando una formación incrementada de autofagosomas⁶¹. En tercer lugar, se observan niveles incrementados de p62 en sangre periférica y osteoclastos en pacientes con EOP independientemente de la mutación en SQSTM1⁷⁵. La degradación de p62 forma parte de la autofagia y los niveles incrementados pueden significar una desregulación de la misma. Por último una alteración en la autofagia es una característica del síndrome IBMPFD, causado por la mutación de VCP⁷⁶. Así la relación entre la función autofágica y la actividad osteoclástica se revela en la observación que los osteoclastos sin capacidad autofágica, producen una reabsorción ósea pobre⁷⁷. Así mismo la alteración de la autofagia podría estar relacionada con los cuerpos de inclusión nucleares típicos de la EOP⁶¹.

Las inclusiones intranucleares, se han descrito en osteoclastos de pacientes con enfermedades óseas distintas a la EOP como es la osteopetrosis, osteoclastomas y la osteolisis expansiva familiar (OEF), o en enfermedades como la miopatía por cuerpos

de inclusión o en neuronas de enfermedades neurodegenerativas. Se cree que son agregados de proteínas no degradadas que contienen 2 proteínas mutadas en la EOP, la SQSTM1 y la VCP⁷⁸. Todo ello hace pensar que estas inclusiones, más que la causa, sean manifestaciones de la afectación de los osteoclastos y que la EOP puede estar asociada a una disregulación en el sistema de autofagia que se encarga de la destrucción proteínica⁷⁹.

3.5.3 Contribución Vírica

La posibilidad de que la enfermedad ósea de Paget (EOP) sea causada por una enfermedad vírica, ya se sugirió en los años 70 al observar que los osteoclastos almacenaban microfilamentos intranucleares y citoplasmáticos, con una estructura idéntica a la estructura de la nucleocápside de los virus de la familia de los paramyxovirus^{36,37}.

Posteriormente Mills et al. demostraron que dichas inclusiones nucleares de los pacientes con EOP tenían una reacción cruzada con anticuerpos contra el virus del sarampión⁴⁰ y Basle et al. evidenciaron la presencia de mRNA de la nucleocápside del virus del sarampión en los osteoclastos de los enfermos con EOP⁸⁰. En sucesivos trabajos otros autores han podido demostrar la presencia de paramyxovirus en médula ósea⁸¹ y por el contrario otros estudios como el de Helfrich, no han podido detectar ninguna evidencia de la existencia de proteínas ni material genético de paramyxovirus en muestras de hueso pagético, ni en sangre periférica, utilizando gran variedad de técnicas, por lo que la naturaleza de dichas inclusiones no ha sido claramente establecida y constituye motivo actual de debate³⁹.

Otros trabajos se han centrado en la posibilidad de que el responsable fuera el virus del moquillo canino, otro virus de la familia paramyxovirus, basándose en el hecho que los pacientes con enfermedad de Paget tenían con más frecuencia perros que el grupo control⁸². Se ha podido detectar mRNA del virus del moquillo canino en hueso pagético⁸³ igual que con el virus del sarampión.

Aunque no se haya podido aclarar si los paramyxovirus están presentes o no en el hueso pagético, si que hay evidencia que los paramyxovirus y las proteínas virales pueden modular la diferenciación de los osteoclastos⁶¹.

La primera evidencia del papel del virus del sarampión sobre la actividad de los osteoclastos en la enfermedad de Paget fue la demostración por Kurihara et al. de que osteoclastos humanos infectados con vectores retrovirales que expresan el gen de la

proteína de la nucleocápside del virus del sarampión (MVNP), mostraban muchas características de los osteoclastos de la enfermedad de Paget⁸⁴.

Así mismo Kurihara et al. demostraron que el 70% de los osteoclastos de pacientes con EOP portadores de la mutación p62, expresan el gen de la proteína de la nucleocápside del virus del sarampión⁸⁵.

En este mismo sentido, el mismo grupo ha demostrado que ratones transgénicos que sobreexpresan la proteína de la nucleocápside del virus del sarampión (MVNP *mice*) muestran una remodelación ósea acelerada con un hueso similar al de las lesiones pagéticas en humanos⁸⁶, además se ha podido establecer que los precursores de los osteoclastos de estos ratones tienen una hipersensibilidad aumentada a $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ y que forman más osteoclastos multinucleados, ambas características típicas del osteoclasto pagético, por el contrario no son hipersensibles a RANK en contraste a lo observado en la enfermedad de Paget en humanos⁸⁶.

Muchos de los efectos observados en este modelo animal parecen estar modulados por la IL-6, ya que la pérdida de expresión de IL-6 en los ratones MVNP evitan la producción de osteoclastos de fenotipo pagético y el incremento de formación ósea⁸⁵. Así mismo los osteoclastos de los ratones con sobreexpresión de MVNP muestran un aumento de la producción de IL-6, regulador del acoplamiento, modulación de la actividad osteoblástica por parte de los osteoclastos y por tanto contribuyente en la formación ósea acelerada y aberrante propia de EOP⁸⁷.

Como demostración del carácter multifactorial de la enfermedad de Paget el mismo grupo de Kurihara ha demostrado que ratones transgénicos con sobreexpresión de p62 muestran un número aumentado de osteoclastos con hipersensibilidad a RANK pero no son hipersensibles a $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ ^{85,88}. En este mismo modelo animal no se ha podido detectar la formación de lesiones óseas pagéticas en el estudio histológico de las vértebras de los ratones⁸⁸. En otros modelos animales que sobreexpresan p62 como el de Daroszewska et al. si que se pudo detectar lesiones óseas focales en extremidades inferiores⁷⁹.

El modelo animal más reciente combina la sobreexpresión de p62 y MVNP, estos ratones muestran unas lesiones óseas mucho más semejantes a las vistas en los pacientes con enfermedad de Paget, lesiones focales en vértebras y remodelación ósea acelerada⁸⁵. Los precursores de los osteoclastos de estos animales son hipersensibles a RANK y a $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$. Así la combinación de ambos factores genético y ambiental muestra más características propias de los pacientes con EOP, que los modelos animales que expresan p62 o MVNP de forma aislada⁸⁵.

3.5.4 Modelo Integrador

Por lo anteriormente expuesto se observa que la interacción entre factores ambientales y genéticos es necesaria para el desarrollo de la enfermedad ósea de Paget (EOP)⁴⁹. Los factores ambientales en la etiología de la EOP podrían explicar porque algunos individuos con mutaciones asociadas a la enfermedad de Paget, como la del gen SQSTM1, no desarrollan la enfermedad. Una posibilidad es que esta mutación predisponga a los individuos a padecer la enfermedad, aumentando la osteoclastogénesis, creando quizás, un ambiente permisivo para el desarrollo de la EOP. Un segundo factor como la expresión de ciertas proteínas víricas puede alterar la señalización en determinadas vías o la expresión de determinados factores de transcripción, aumentando la producción de osteoclastos con fenotipo pagético causantes de las lesiones típicas de la EOP³⁸.

3.6 Etiopatogenia de la hipoacusia en la enfermedad ósea de Paget

La relación de la enfermedad ósea de Paget (EOP) con la hipoacusia ya se observó desde la primera descripción de la enfermedad por Sir James Paget en su trabajo de 1877, donde se determinó que cuando la calota craneal estaba afectada, una de sus características más llamativas era la hipoacusia⁵.

Se han descrito diversos mecanismos para explicar la hipoacusia en la EOP, como la compresión del nervio auditivo en el conducto auditivo interno por crecimiento óseo⁸⁹, la presencia de *shunts* vasculares², la fijación de la cadena osicular⁹⁰, la ototoxicidad por citoquinas y metabolitos⁹¹ o el daño de células ciliadas⁹², así clásicamente se había considerado que la hipoacusia en la EOP era multifactorial. Así mismo se han descrito diversos hallazgos a nivel histológico que justificarían la clínica de pérdida auditiva, como la degeneración de la *estría vascularis* y el ligamento espiral^{1,93} (Fig.7)¹ o la obliteración del canal de Cotugno⁹⁴.

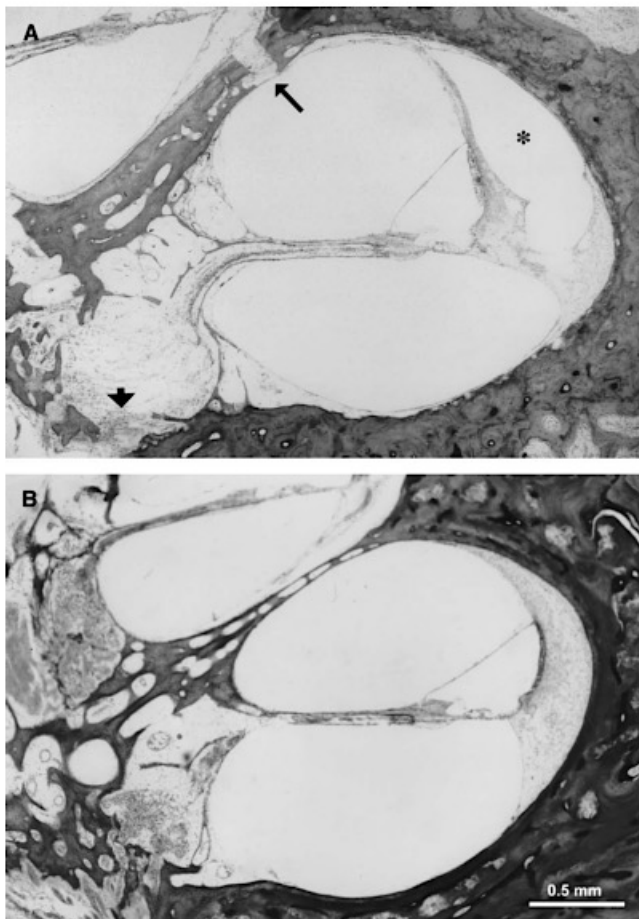


Figura 7: Degeneración del ligamento espiral en la EOP, en Teufert et al. 2005.

A: Segmento basal anterior del oído derecho con un gran quiste en el ligamento espiral (*). Fractura y dehiscencia del septum interescalar (flecha). Dehiscencia en la base modiolar (punta de flecha) (Hematoxilina-eosina, magnificación x50. **B:** Cóclea normal para comparar ligamento espiral con A.

En 1990 Khetarpal y Schuknecht realizaron un estudio histológico sobre 26 huesos temporales y intentaron correlacionar los diferentes hallazgos con la pérdida auditiva, y aunque establecieron que la hipoacusia en los enfermos de Paget era mayor que en la población general, no pudieron identificar ninguna evidencia que relacionase estos mecanismos propuestos con la hipoacusia. Estos autores sugirieron que debía existir un mecanismo único y más general que explicase la hipoacusia en la EOP y concluyeron que ésta debía ser causada por cambios en la densidad ósea de la cápsula ótica que modificasen los delicados mecanismos del oído medio e interno³¹.

Por lo tanto, se cree que la hipoacusia en la EOP está relacionada con el mecanismo de remodelación ósea de la cápsula ótica. Se sabe que en condiciones normales la remodelación ósea en la cápsula ótica está prácticamente ausente, Frischet et al. en el 2000 con una metodología basada en el marcado con fluorocromo establecieron que el *turnover* óseo en la cápsula ótica estaba muy enlentecido respecto al resto del organismo, siendo este del 2,1% anual, a diferencia del 13,9% anual en el resto de huesos craneales⁹⁵. También es conocido que existe una remodelación ósea acelerada en la cápsula ótica en determinadas enfermedades como la otosclerosis o la enfermedad de Paget⁹⁶.

En esta línea diversos estudios han relacionado la pérdida de densidad de la cápsula ótica en la otosclerosis con la hipoacusia neurosensorial^{97,98} utilizando medidas de densidad relativa en el TC (UH, Unidades Hounsfield).

Por otra parte, se ha podido relacionar la pérdida de densidad mineral de la cápsula ótica con la pérdida auditiva típica de la EOP. Monsell et al. en el 2004 estudiaron 35 pacientes con afectación craneal por enfermedad de Paget, a los que se realizó una valoración audiométrica, una determinación de la densidad ósea y se comparó con un grupo control. En este estudio se concluyó que la disminución de la densidad ósea en la cápsula ótica se relacionaba con la hipoacusia experimentada en la EOP, tanto en la hipoacusia neurosensorial en frecuencias altas, como la hipoacusia transmisiva en frecuencias bajas, a diferencia del grupo control. Así mismo se estudiaron otras variables radiológicas como las dimensiones del conducto auditivo interno no encontrando ninguna relación significativa con los niveles auditivos en los pacientes con enfermedad de Paget. Dichos resultados apoyan la hipótesis de que el efecto primario de la enfermedad de Paget sobre la audición asienta en la cóclea⁹⁹.

Así se ha podido constatar que la hipoacusia en la enfermedad de Paget está relacionada con la alteración de la remodelación ósea de la cápsula ótica. Ésta en condiciones normales se encuentra inhibida, pero en los pacientes con enfermedad de Paget se encuentra más acelerada que en los controles.

Como anteriormente se ha descrito, los reguladores primarios del metabolismo óseo son el factor soluble Osteoprotegerina (OPG), la citoquina *Receptor Activator of NF- κ B* (RANK) y *RANK ligand* (RANKL). El balance entre estos 3 factores es fundamental en el *turnover* óseo a nivel local¹⁰⁰, de hecho el factor OPG compite con RANKL por el receptor RANK de los osteoblastos actuando como una agente neutralizador del metabolismo óseo¹⁰¹. Así la proporción OPG/RANKL es crítica en la modulación de la remodelación ósea local¹⁰², tal como se puede observar en ratones que no expresan OPG (OPG-) que muestran una severa osteoporosis¹⁰³ o por el contrario en los ratones que sobreexpresan OPG (OPG+) que presentan osteopetrosis¹⁰⁴.

Así al igual que a nivel tisular, el mecanismo de remodelación ósea de la cápsula ótica, también a nivel molecular, parece estar relacionado íntimamente con la función auditiva. Zehnder et al.¹⁰² en 2005 demostraron que la OPG, un potente inhibidor del mecanismo de la remodelación ósea, se expresaba a niveles extremadamente altos en los tejidos blandos de la cóclea y estaba presente en la perilinfa a niveles muy altos, en este estudio se concluyó que el oído interno, mediante la secreción de OPG al hueso circundante, podía controlar la naturaleza del tejido óseo adyacente, el hueso petroso. Este gradiente transcapsular de señales antireabsortivas hacia el interior de la cápsula ótica, explica la disminución gradual en la fracción de hueso pagético hacia el interior de la cápsula ótica, que se observa en pacientes con EOP³²

En un estudio histológico del 2006, el mismo Zehnder¹⁰⁵ demostró que la remodelación ósea de la cápsula ótica en ratones que no expresaban OPG (OPG-) estaba alterada y que estos ratones OPG- presentaban una hipoacusia progresiva y severa, mayor que en los controles. Así señalaba la importancia de la OPG y de la falta de remodelación ósea en la cápsula ótica, en el mantenimiento de una fisiología coclear normal. En el mismo trabajo sugirió que se requieren estudios sobre estas vías moleculares en enfermedades con alteración de la remodelación ósea de la cápsula ótica como la otosclerosis o la enfermedad de Paget.

En esta línea de investigación Kanzaki et al.¹⁰⁶ demostraron que en ratones que no expresaban OPG se observaba una resorción ósea aumentada en el martillo y el yunque, por lo que en estos ratones se detectaba una hipoacusia progresiva, concluyendo que la producción disminuida de OPG en el hueso temporal podía ser un factor de riesgo de hipoacusia.

Centrándonos en enfermedades óseas relacionadas con la EOP, se ha observado una deficiencia en la producción de OPG en pacientes con enfermedad de Paget Juvenil o Hiperfosfatasa Idiopática que se caracteriza por un *turnover* óseo marcadamente aumentado¹⁰⁷. La enfermedad de Paget óseo del adulto, difiere de esta última entidad

ya que presenta una resorción ósea aumentada seguida de una formación ósea osteoblástica compensatoria aumentada, pero de todos modos, este estudio confirma que los niveles de OPG están relacionados con la enfermedad de Paget.

Insistiendo en esta cuestión, el trabajo de Álvarez et al.¹⁰⁸ del 2003 estudió los niveles séricos de OPG en pacientes con EOP y determinó que éstos eran mayores que en individuos sanos y que dichos niveles se reducían al ser tratados con bifosfonatos. En dicho estudio se concluyó que aunque los niveles séricos de OPG no estaban relacionados directamente con la actividad de la enfermedad, la OPG debía actuar como un mediador del metabolismo óseo en esta enfermedad y que los títulos elevados en suero reflejaban un mecanismo protector para compensar el aumento de resorción ósea propio de la enfermedad.

Así parece que la hipoacusia en la EOP está relacionada con una anormal concentración de citoquinas relacionadas con la remodelación ósea acelerada propia de la EOP, como la OPG, que alteran la homeostasis normal de la cóclea provocando una disfunción del ligamento espiral, la degeneración de la estría vascularis, que causan un desequilibrio iónico y consecuentemente una hipoacusia neurosensorial⁹¹

3.7 Clínica de la enfermedad ósea de Paget

La enfermedad ósea de Paget (EPO) es una enfermedad del esqueleto con una gran variabilidad clínica (Tabla 1), que puede pasar inadvertida con relativa frecuencia, ya que es asintomática en un 30-80% de los casos y que en muchas ocasiones se manifiesta con el desarrollo de las complicaciones^{109,110,111,112}.

El número de casos aumenta con la edad, de forma que en la mayoría de series, la media de edad en el momento del diagnóstico se sitúa entre los 60 y 70 años¹¹³.

Como ya describió Sir James Paget se trata de una enfermedad “que comienza en la edad media de la vida o después y afecta con más frecuencia los huesos largos de las extremidades inferiores, la pelvis y el cráneo”⁵.

Tabla 1: Características clínicas de la enfermedad ósea de Paget³⁰

Dolor	Dolor óseo Dolor
Deformidad	Curvatura de huesos largos Deformidades craneales Engrosamiento de huesos afectados
Fracturas	Completas Fisuras del córtex
Complicaciones neurológicas	Sordera Parálisis de otros nervios craneales Compresión medular
Tumores	Sarcoma

En función del número de huesos afectados se puede clasificar la enfermedad entre forma monostótica y poliostótica, en las últimas tres décadas la severidad de la enfermedad ha descendido y por tanto ha aumentado la proporción de enfermos con forma monostótica, hoy en día el 40% de los pacientes sólo tienen un hueso afectado⁵⁴. El 60% restante va a presentar una enfermedad poliostótica y la media de lesiones que se describen por paciente es de tres¹¹².

La remodelación ósea alterada, junto a la localización de la enfermedad, van a condicionar la clínica que presenta el paciente. Durante la fase lítica predomina el dolor óseo, éste suele ser más importante por la noche, no está relacionado con los movimientos y tampoco existe una correlación entre la severidad de la lesión y la intensidad del dolor. En la fase mixta se forma tejido óseo desorganizado y aumentado de tamaño, que se traduce en deformidades esqueléticas, que son más evidentes si afectan el cráneo, la mandíbula, la clavícula¹¹⁴ y los huesos largos de extremidades inferiores⁵. El aumento de tamaño será responsable de la mayor parte de las complicaciones neurológicas y articulares¹¹⁵.

3.7.1 Afectación de los huesos largos

El fémur se afecta en un 25-55% de los casos, junto a la tibia y el húmero constituyen localizaciones muy características y frecuentes de la enfermedad^{109,110,112}. La deformidad pagética afecta en especial a los huesos largos por la acción de apoyo que realizan, la dirección de la curvatura depende de las líneas de menor firmeza y de la musculatura adyacente, por esta razón el fémur se tiende a curvar lateralmente mientras que la tibia lo hace hacia delante¹¹⁵ (Fig.8). El aumento de temperatura cutánea debida al aumento de vascularización del hueso pagético es otra característica de la afectación de las extremidades¹¹⁶.

3.7.2 Afectación del cráneo

El cráneo se puede llegar a afectar hasta en el 65% de los pacientes. El hueso frontal y la parte superior de la escama occipital son las regiones involucradas con mayor frecuencia de forma bilateral y simétrica¹¹⁵ (Fig.8)⁵. Los síntomas más frecuentes debidos a la afectación craneal son; la cefalea en el 26% de los pacientes con afectación craneal¹¹⁵, también se han descrito deformidad en la región cráneo-cervical, hidrocefalia, cambios de conducta, vértigo, acúfenos y déficits de pares craneales, aunque en menor frecuencia^{117,118}. La hipoacusia es una característica habitual en los pacientes con afectación craneal^{5,87}, entre el 15-61% según las series^{9,119}.

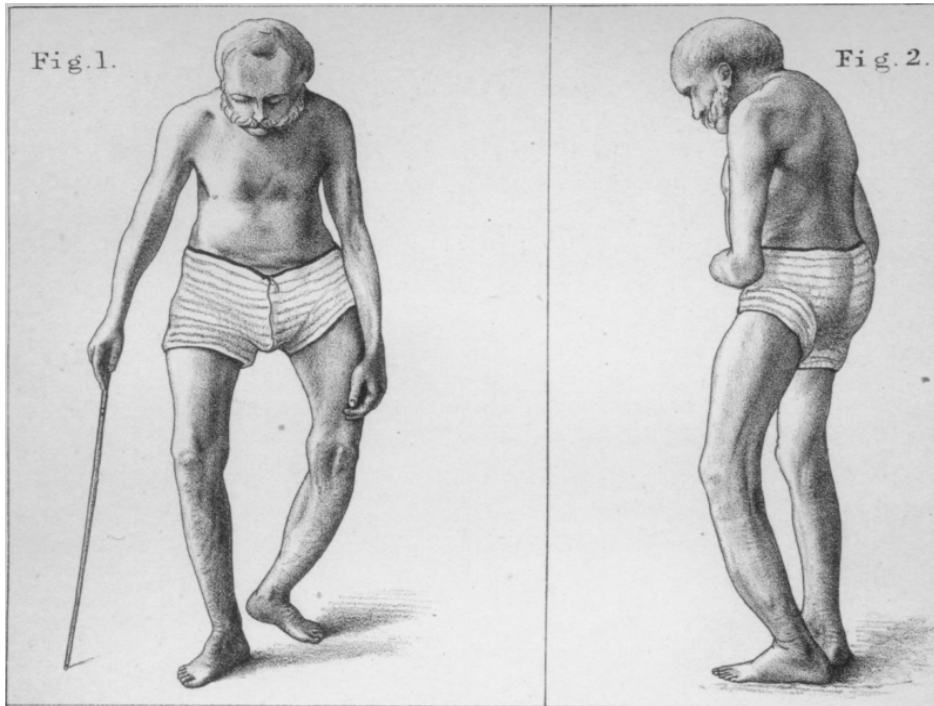


Figura 8: Dibujos tomados seis meses antes de la muerte del primer paciente descrito por Sir. James Paget en su trabajo “*Chronic Inflammation of bones (osteítis deformans)*” en 1876. Se pueden apreciar las deformidades que afectan huesos largos, cráneo, columna y pelvis.

3.7.3 Afectación de las vértebras

La afectación de la columna es una fuente habitual de morbilidad, pueden verse involucradas una vértebra o múltiples, las vértebras lumbares y el sacro son las localizaciones más frecuentes¹¹⁵. Las vértebras lumbares se afectan en un 30-60% de los casos, las dorsales en el 15-45% y las cervicales en un 14%^{109,110,111,112}, esta afectación puede causar compresión o isquemia que puede ser causa de dolor, disestesia y parálisis, la clínica relacionada con la estenosis raquídea, de todos modos es infrecuente^{116,117}.

3.7.4 Afectación de la pelvis

El hueso coxal y el sacro son localizaciones también habituales en la enfermedad de Paget en un 50-85% de los casos¹¹⁶, esta afectación puede degenerar en coxopatía pagética (Fig.8), en la mayoría de casos asintomática y de muy lenta progresión, en ocasiones el paciente refiere dolor mecánico en la ingle y limitación de la movilidad articular¹¹⁵.

3.7.5 Complicaciones de la enfermedad ósea de Paget

Los pacientes afectados de enfermedad de Paget tienen mayor riesgo de fracturas que los controles, de hecho el riesgo de padecer una fractura de cadera está incrementado en un 44% respecto a la población general⁹. Las fracturas agudas son frecuentes y suelen consolidar rápidamente a excepción del fémur proximal¹²⁰. Las fracturas crónicas, fisuras y pseudofracturas son más frecuentes en la superficie convexa de los huesos curvados¹¹⁴ y suelen cursar con dolor, si además se afectan las articulaciones adyacentes, se puede desarrollar una osteoartritis, especialmente en la cadera y rodilla¹²⁰. Otro hallazgo habitual es el colapso vertebral, que se suele dar con más frecuencia en la charnela dorso-lumbar y que en muchas ocasiones es un hallazgo casual¹¹⁵.

Las complicaciones neurológicas se describen en el 30% de los enfermos y en general se deben a fenómenos compresivos ya sean de pares craneales, médula espinal o raíces nerviosas³⁰. Las complicaciones neurológicas debidas a la afectación de la columna se dan el 4-10% de los casos, también se han descrito complicaciones por afectación craneal como platibasia, síndrome de tronco cerebral o síndrome cerebeloso. La invaginación basilar puede causar hidrocefalia, compresión cerebelosa, afectación de pares bajos, disfunción de la vía piramidal y alteración de los nervios cervicales¹¹⁷.

Otra complicación descrita es el aumento del gasto cardíaco relacionado con la extensión de la afectación ósea y la actividad de la misma, que muy ocasionalmente puede causar un fallo cardíaco atípico¹²¹. La hipercalcemia es otra complicación rara, también relacionada con la actividad de la enfermedad, más frecuente en pacientes con afectación polioestótica y asociada a la inmovilización o a la deshidratación, en caso de detectarse se debe descartar un hiperparatiroidismo primario^{114,116}.

Los osteosarcomas se presentan en menos del 1% de los enfermos de Paget, pero son más comunes y más agresivos que en los controles de la misma edad¹²², son más habituales en íleon, cráneo y humero a diferencia de los osteosarcomas en adolescentes que se localizan más frecuentemente en extremidades inferiores¹²³.

3.8 Diagnóstico de la enfermedad ósea de Paget

3.8.1 Diagnóstico bioquímico

Como la enfermedad ósea de Paget (EOP) se caracteriza por una remodelación ósea acelerada, la determinación de marcadores de remodelación ósea es importante tanto para el diagnóstico, como para el manejo del enfermo de Paget. Los niveles de fosfatasas alcalinas (FFAA) en suero representan el marcador bioquímico más importante de la actividad de la enfermedad, el aumento de los niveles de este marcador de formación ósea son secundarios a cambios en la resorción ósea y correlacionan directamente con la extensión de la afectación esquelética¹²⁴. Así mismo los niveles de FFAA reflejan la eficacia terapéutica¹²⁵ y en pacientes no tratados, dichos niveles correlacionan bien con el grado de captación en la gammagrafía ósea^{35,109,126}. La mayoría de pacientes son diagnosticados por la detección de FFAA elevadas en suero, no explicada por otras alteraciones de la homeostasis mineral, otras enfermedades esqueléticas o cuadros hepatobiliares³³.

La utilización de marcadores específicos de formación ósea resulta más cara, pero aporta mayor especificidad. Se recomienda el uso restringido en pacientes con afectación esquelética limitada donde las FFAA en suero pueden ser normales, en este caso la fosfatasa alcalina específica del hueso o esquelética suele ser suficientemente sensible¹²⁷.

Otros marcadores específicos de formación ósea como los péptidos del precolageno tipo 1, P1NP y P1CP son menos sensibles, más caros y ofrecen poca información clínica adicional para el diagnóstico y control de respuesta terapéutica¹⁰⁹. Si el coste es un limitante, la determinación sérica del marcador específico de resorción ósea CTX (*cross-linked C-telopeptide*) puede ser una opción para determinar de forma precisa el nivel basal de actividad y la respuesta terapéutica¹²⁸.

Estos marcadores específicos se recomiendan en pacientes con una función hepática o del tracto hepatobiliar anormal, o bien en pacientes con FFAA normales y limitada evidencia de EOP en la radiografía o la gammagrafía ósea¹²⁷

3.8.2 Diagnóstico por la imagen

El diagnóstico de la enfermedad ósea de Paget (EOP) es típicamente radiológico y basado en diversos hallazgos que dependen de la fase en que se encuentre la enfermedad (Tabla 2). La radiografía y la gammagrafía ósea representan los estudios básicos para determinar la localización y afectación esquelética en la EOP. Las lesiones radiológicas no son específicas de la EOP si se estudian individualmente, así se deben tener en cuenta otros diagnósticos diferenciales, entre ellos neoplasias primarias del hueso o metástasis óseas³⁵.

La radiografía simple constituye la herramienta diagnóstica en primera instancia, tras la sospecha de una EOP. En la fase inicial los huesos se muestran líticos con una resorción ósea excesiva, en los huesos largos la afectación típicamente avanza a lo largo de la diáfisis, desde una localización subarticular, este fenómeno da una apariencia en “tallo de hierba”¹²⁹ (Fig.9). En el cráneo la osteolisis se muestra como zonas radiolucetas llamada osteoporosis circunscrita¹³⁰.

Tabla 2: Características radiológicas de la enfermedad ósea de Paget^{131,132}

Forma inicial: predominio lítico	Fisuras óseas en forma de “V” en el córtex de huesos largos Osteoporosis circunscrita del cráneo.
Fase intermedia: lítica y esclerótica	Engrosamiento de la cortical Borramiento del límite córtico-medular Acentuación del patrón trabecular
Fase tardía: predominio esclerótico	Engrosamiento de los huesos largos Incremento de la sección ósea Esclerosis

En la fase intermedia los huesos muestran características mixtas entre la fase lítica y la fase osteoblástica, con osteolisis, engrosamiento trabecular y cortical, y huesos aumentados de tamaño. En la pelvis se evidencia ensanchamiento de las líneas iliopectíneas y iliopúbicas que constituye un hallazgo clásico de la enfermedad. La columna muestra los cuerpos vertebrales aumentados de tamaño afectando también a

los elementos posteriores de los mismos. El cráneo toma una apariencia algodonosa causada por zonas irregulares de esclerosis, se detecta un engrosamiento de la cortical tanto interna como externa y una dilatación del díploe causando un ensanchamiento del cráneo^{133,134} (Fig.10).

En la fase tardía, la actividad osteoblástica previa se manifiesta en forma de osteoesclerosis, con engrosamiento trabecular y cortical, así como una dilatación ósea que se hace muy evidente en el cráneo por la dilatación del díploe óseo.

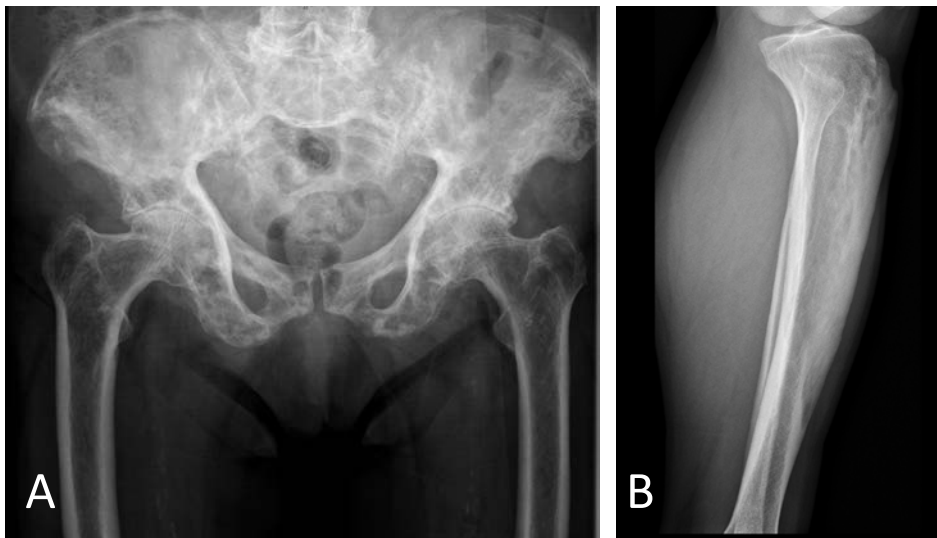


Figura 9: **A:** Afectación por hueso pagético en RX anteroposterior de pelvis que muestra un patrón trabecular grosero de toda la pelvis con un patrón mixto lítico-escleroso bilateral y difuso, engrosamiento escleroso típico de las líneas iliopectíneas e isquiopúbicas y aumento de calibre de las estructuras óseas que conforman la pelvis. **B:** Afectación por hueso pagético en RX lateral de tibia que muestra osteólisis de la cortical anterior de la tibia en región subcondral con neoformación ósea endóstica y perióstica que se extiende caudalmente en forma de V y condiciona un abombamiento anterior de la tibia.

La gammagrafía ósea con Tc99m-MDP es también una herramienta básica en el diagnóstico de la EOP, proporciona una información funcional, permite estudiar todo el esqueleto para determinar la extensión de la enfermedad y identifica posibles localizaciones asintomáticas. Aunque no se recomienda su uso como monitorización del tratamiento, muestra una reducción de la captación del radioisótopo tras la terapia. El TC99m-MDP se dirige a los osteoblastos por lo que es un marcador de la actividad osteoblástica, por lo que la fase inicial en la que predomina la actividad osteoclástica, puede quedar minusvalorada¹³⁵.

De todos modos la gammagrafía ósea con Tc99m-MDP es la prueba más sensible en el diagnóstico de la EOP¹³⁶, aunque poco específica. Así se recomienda la realización de la gammagrafía después de la sospecha radiológica de afectación por EOP³⁰ ya que cualquier proceso que curse con un aumento de la actividad osteoblástica puede mostrar un aumento de la captación del radioisótopo.

La TC proporciona información anatómica detallada, especialmente muestra de forma precisa el engrosamiento trabecular y cortical, el ensanchamiento óseo y la osteolisis. Es útil en el estudio de la columna, donde los detalles óseos pueden quedar escondidos por las estructuras abdominales o torácicas y así mismo, en el estudio del cráneo y cara, donde la compleja anatomía queda limitada en la radiografía simple.

En el estudio de la columna por TC, la EOP se suele manifestar como una marcada esclerosis vertebral con apariencia de “vértebras de marfil”. La diferenciación con una lesión maligna suele basarse en el ensanchamiento de los elementos vertebrales posteriores y el engrosamiento trabecular típico de la EOP¹³⁷.

El cráneo en la TC suele mostrar un aspecto algodonoso causado por el reemplazamiento del hueso medular normal por hueso desorganizado de baja densidad, las tablas corticales están engrosadas con un borramiento del límite corticomédular y el cráneo se encuentra ensanchado de forma generalizada¹³⁸.

En el estudio del hueso temporal la pirámide petrosa aparece desmineralizada, con engrosamiento de los huesos de la base del cráneo (Fig.10). En fases más avanzadas la desmineralización afecta a la cápsula ótica y el laberinto, dándoles un aspecto opaco y borroso¹³⁹.

Las imágenes de la afectación del hueso temporal por la EOP en la TC tampoco son exclusivas de la enfermedad y consecuentemente deben diferenciarse de otras osteodistrofias. La osteopetrosis muestra una osteoesclerosis difusa del hueso temporal con obliteración de las celdillas mastoideas, pero no suele causar un ensanchamiento óseo. La osteogénesis imperfecta preserva el endostio de la cápsula ótica mientras muestra un hueso pericoclear hipodenso y radioluciente, así mismo se observa una cortical ósea delgada y esponjosa¹³⁶. Por último el hueso en la displasia fibrosa toma un aspecto en “vidrio molido”, suele afectar de forma asimétrica el cráneo, es típica la afectación de senos paranasales y las tablas corticales son más delgadas que en la EOP¹³⁴.

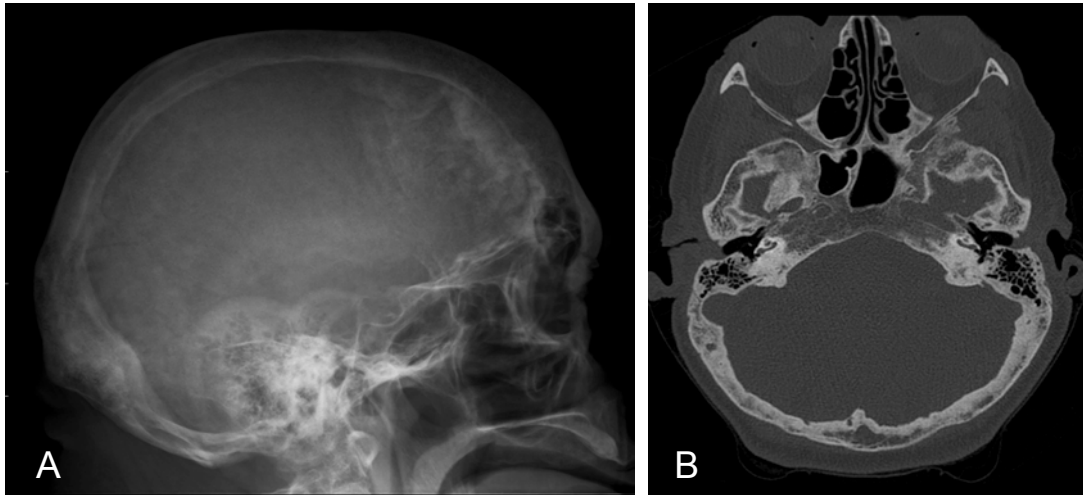


Figura 10: **A:** Afectación de calota por enfermedad de Paget en RX lateral de cráneo, donde se observa un dilatación del díploe y el típico aspecto algodónoso difuso que corresponde a la fase lítico-esclerosa parcheada de la enfermedad. **B:** Afectación de base de cráneo por enfermedad de Paget en sección axial de TC en ventana ósea que muestra engrosamiento difuso y desorganizado del díploe de la fosa craneal media y posterior.

La resonancia magnética (RM) proporciona una buena descripción del hueso medular y de las partes blandas, pero es menos útil en la valoración del hueso cortical o trabecular. Habitualmente en la EOP la médula ósea se encuentra preservada y la alteración se encuentra en el contorno óseo. La señal ósea se encuentra inicialmente disminuida en T1 y elevada en T2 como reflejo del aumento de la vascularización, para posteriormente mostrar una señal ausente en áreas de hueso esclerótico¹⁴⁰.

La RM también se utiliza para valorar la respuesta al tratamiento con bifosfonatos, mostrando una menor señal ósea como consecuencia de la disminución de la vascularización después del tratamiento.

Tanto la tomografía computerizada (TC) como la resonancia magnética (RM) son técnicas complementarias, que tienen un papel importante en la evaluación de complicaciones como las estenosis medular o el atrapamiento nerviosos. La TC es útil para medir el grado de expansión ósea, así como la RM lo es en la valoración del atrapamiento nervioso. Ambas se utilizan en la degeneración sarcomatosa de lesiones pagéticas.

Otras pruebas de imagen tiene un papel más limitado, como es la ecografía que puede tener cierta utilidad en la valoración de partes blandas en el sarcoma. También es el caso del PET-scan, que presenta una captación limitada en el hueso pagético¹⁴¹ y

puede ser útil, ocasionalmente, en caso de duda diagnóstica o en el estudio de las metástasis óseas del sarcoma en la EOP.

3.9 Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget

La enfermedad ósea de Paget (EOP) muestra una gran variabilidad clínica, desde enfermos con diferentes grados de extensión esquelética con afectación monostótica o poliestótica, a pacientes asintomáticos, que son la mayoría, pasando por pacientes con una clínica manifiesta con complicaciones potencialmente graves.

Es aceptado unánimemente que se deben tratar los paciente sintomáticos, especialmente aquellos con complicaciones. Los sujetos asintomáticos diagnosticados incidentalmente no siempre requieren tratamiento, pero el dilema reside en cuando tratar pacientes asintomáticos. En general se aconseja tratar aquellos enfermos sin clínica pero con enfermedad activa y afectación esquelética en localizaciones que puedan provocar complicaciones¹¹⁴.

Son indicaciones absolutas de tratamiento aquellos casos con afectación extensa; deformidades óseas, especialmente en huesos que soportan carga; invasión de la columna, por riesgo de estenosis medular; presentación de complicaciones neurológicas; dolor pagético y aquellos pacientes que requieran tratamiento quirúrgico del hueso afecto. En general la afectación de cualquier área crítica que pueda ocasionar complicaciones serias, como es la afectación de la base del cráneo que puede causar hidrocefalia, compresión del tronco cerebral y que cursa con ataxia, demencia, parálisis de pares craneales o sordera¹⁴². Así las indicaciones de la terapia antirresortiva se podrían resumir según Whyte et al. en las mostradas en la tabla 3³³.

El tratamiento farmacológico pretende reducir la remodelación ósea y así aliviar o prevenir los síntomas como el dolor, las complicaciones neurológicas y las deformidades esqueléticas¹⁴³.

El dolor óseo o articular puede ser controlado con paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos³³. Por su parte, la terapia antirresortiva, pretende reducir la resorción ósea osteoclástica, originalmente el único inhibidor osteoclástico era la Calcitonina, pero desde la introducción de agentes más potentes como los bifosfonatos, éstos son el tratamiento de elección¹⁴³.

Tabla 3: Indicaciones recomendadas para la terapia antirresortiva en la EOP³³

1. Síntomas causados por lesiones óseas activas
 - Dolor óseo
 - Cefalea con afectación craneal
 - Dolor de espalda debido a radiculopatía o artropatía
 - Otros síndromes neurológicos
 - Fracturas tipo fisuras
 2. Profiláctico en pacientes asintomáticos cuya localización sugiere riesgo de complicaciones
 3. Previo a la cirugía electiva de una localización ósea pagética (ej: prótesis de cadera)
 4. Hipercalcemia resultante de inmovilización
-

El primero en sintetizarse fue el no nitrogenado etidronato, cuyo mecanismo de acción se basa en la formación intracelular de un análogo tóxico del ATP en los osteoclastos, impidiendo el normal metabolismo celular condicionando la apoptosis celular de los precursores¹⁴⁴. Los nitrogenados como el pamidronato, el alendronato o los más recientes risedronato y ácido zoledrónico, además, bloquean a la enzima farnesil difosfato sintetasa de la vía del mevalonato. Esta inhibición induce cambios en el citoesqueleto de los osteoclastos, condicionando así mismo su apoptosis¹⁴⁵.

Los bifosfonatos pueden ser administrados por vía oral como el etidronato, el alendronato o el risedronato, éstos están asociados con efectos secundarios gástricos y a una efectividad limitada. También pueden administrarse por vía endovenosa como el pamidronato o el ácido zoledrónico, éstos son más potentes, pero pueden presentar un cuadro febricular al inicio del tratamiento¹⁴⁶.

En ensayos clínicos randomizados se ha demostrado que el tratamiento antirresortivo alivia de forma efectiva el dolor pagético y reduce los niveles séricos de fosfatasas alcalinas (FFAA) que son marcadores del grado de extensión y de actividad de la enfermedad¹⁴⁷.

El tratamiento con bifosfonatos y especialmente los de uso endovenoso, son capaces de prevenir las complicaciones esqueléticas, pero no se han mostrado beneficiosos en la prevención o progresión de las complicaciones extraesqueléticas como la osteoartritis, las alteraciones neurológicas o cardíacas, la hipoacusia, los cuadros oftalmológicos o la aparición de neoplasias relacionadas con la EOP³⁰.

3.10 Audición en la enfermedad ósea de Paget

La asociación entre hipoacusia y enfermedad ósea de Paget (EOP) se conoce desde la primera descripción de la entidad por Sir James Paget en el 1877 y también en este primer trabajo se describe la relación entre pérdida auditiva y afectación del cráneo por la enfermedad⁵. La afectación del cráneo supone una de las localizaciones más habituales, en el 24-50%^{2,3,113,148, 149,150,93} de los enfermos con EOP y hasta en el 65-70%¹⁵¹ de los casos avanzados, la calota craneal está involucrada. La relación entre afectación craneal y/o del hueso temporal, y la presencia de hipoacusia, vértigo y acúfenos, ha sido reportada en múltiples trabajos^{119,150,2,151}, y parece estar relacionada con la afectación del hueso alrededor de la cápsula ótica¹⁵¹ y específicamente con la alteración de la homeostasis metabólica de la cóclea^{99,91}.

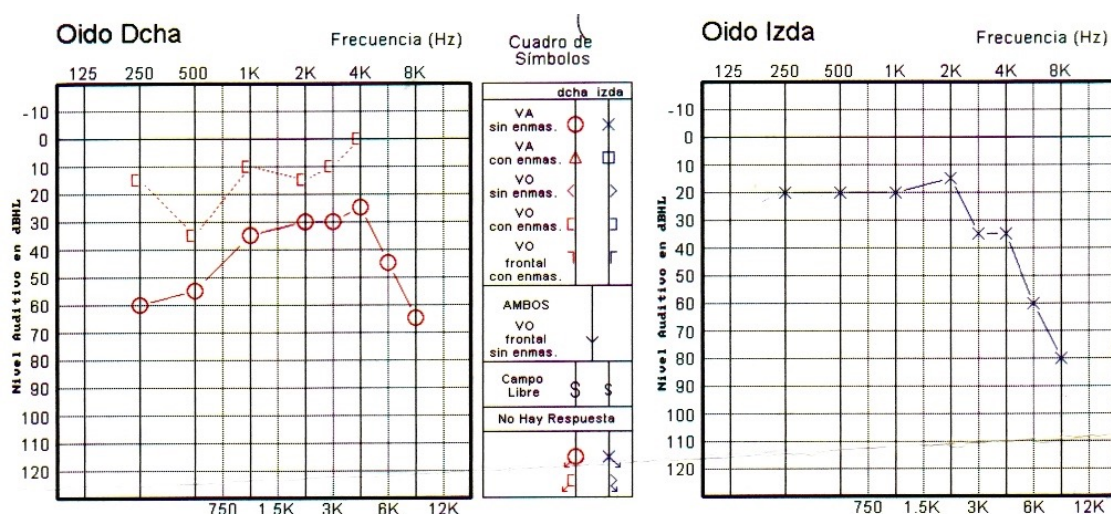


Figura 11: Audiometría tonal de paciente con EOP, en el oído derecho muestra una hipoacusia conductiva y en el oído izquierdo hipoacusia neurosensorial.

La hipoacusia puede ser conductiva, neurosensorial (Fig.11) o mixta y de forma clásica se ha descrito como conductiva en frecuencias bajas y neurosensorial en frecuencias altas¹⁵² (Figs.12 y 13). La pérdida auditiva es progresiva y frecuentemente asimétrica³¹. Se ha observado una pérdida auditiva media más acelerada en pacientes con EOP, de 2dB por año, a diferencia de en la población general que es de 0.5dB anuales¹⁵³.

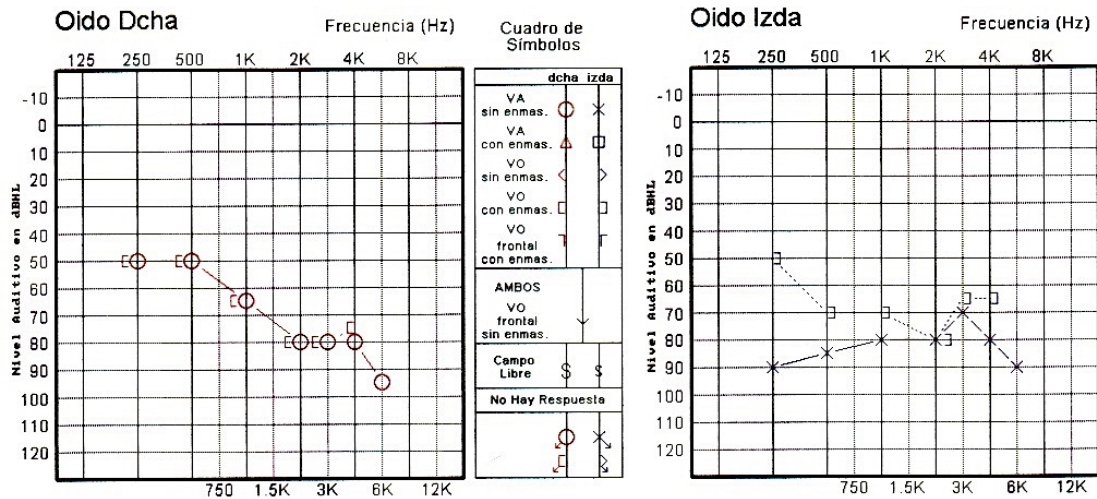


Figura 12: Audiometría tonal de paciente con EOP, en el oído izquierdo muestra la típica hipoacusia mixta con componente conductivo en graves y neurosensorial de predominio en agudos. Oído derecho hipoacusia neurosensorial exclusiva.

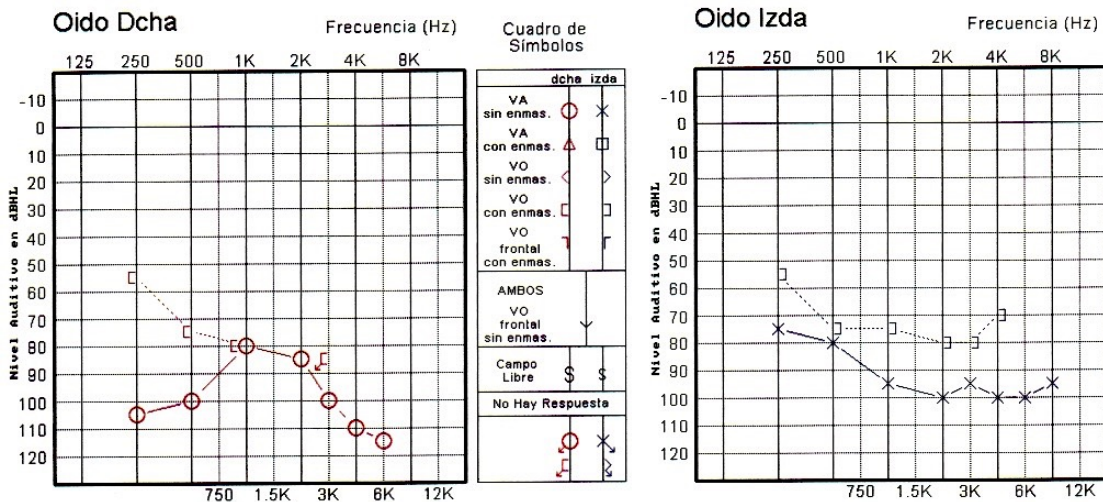


Figura 13: Audiometría tonal de paciente con EOP, que muestra la típica hipoacusia mixta en ambos oídos, en el oído derecho el componente conductivo es exclusivo de frecuencias graves, en el oído izquierdo el componente conductivo afecta a todas las frecuencias.

La prevalencia real de la hipoacusia atribuible a la enfermedad de Paget es difícil de determinar, ya que la variación entre las diferentes series publicadas es enorme, entre el 2-76% de pacientes con enfermedad de Paget presentan hipoacusia según la revisión de Rubin et al. del 2009¹⁵⁴.

Si estudiamos con detenimiento las diferentes series, podemos observar que la metodología utilizada difiere entre ellas, muchos trabajos son estudios poblacionales mediante la utilización de cuestionarios, donde el paciente refiere la existencia de hipoacusia sin compararlo con un grupo control, como en las series de la *American*

Paget's Foundation de Gold et al. en 1996¹⁵⁵ en la que un 37,4% de los enfermos de Paget afirmaban que la hipoacusia era la complicación más importante, o en la de Wermers et al. de 2008¹¹⁹ en la que el 61% de los pacientes entrevistados afirmaban padecer de hipoacusia.

Otros estudios valoran la hipoacusia en relación a un grupo referencia, como el estudio de Van Staa et al. de 2002⁹ que tras revisar los registros de 2.465 pacientes de Gran Bretaña y compararlos con un grupo control, concluyó que el 15,9% de los pacientes con enfermedad de Paget padecían hipoacusia a diferencia del 10% de los controles.

Diversos estudios comparan los pacientes con enfermedad de Paget con afectación craneal, con el resto de enfermos sin afectación de la calota, en el trabajo de Langston et al. del 2007³ se estudiaron 1.324 pacientes y se determinó que el 33% de los pacientes con afectación de calota eran usuarios de un audífono frente al 19% de los pacientes sin afectación craneal. En este mismo sentido Seton et al. en el 2011¹⁴⁸, estudiaron 285 pacientes, observando que el 22% de los pacientes referían hipoacusia y que sólo el 41% de los pacientes con afectación de la calota presentaban hipoacusia, este autor concluyó que la pérdida auditiva no debía utilizarse como un marcador de complicación en la EOP ya que aunque su frecuencia era ligeramente superior en el grupo de enfermos con EOP, la hipoacusia constituía un problema común en la tercera edad.

Los estudios basados en audiometría son menos numerosos y normalmente con series más pequeñas, tanto el estudio histológico Khetarpal y Schuknecht en 1990³¹ o el trabajo de Monsell et al. de 2004⁹⁹, permitieron determinar que el umbral auditivo era mayor en los enfermos con EOP que en el grupo control. Así mismo Young et al. en el 2007¹⁵⁶ estudiaron audiométricamente 75 paciente con EOP y observaron que el 55% de los pacientes con EOP tenían por lo menos una hipoacusia moderada en comparación con el 25% de los controles.

4 JUSTIFICACIÓN

El presente estudio pretende determinar si la hipoacusia que presentan los pacientes diagnosticados de enfermedad ósea de Paget (EOP) es atribuible a la propia enfermedad y estudiar su relación con las alteraciones radiológicas del hueso temporal mediante tomografía computarizada.

Conocer hasta qué punto la hipoacusia que padecen estos pacientes es atribuible a la enfermedad tiene el interés práctico de concretar en qué casos se puede considerar una complicación neurológica de la enfermedad y por tanto requerir un tratamiento más agresivo o en qué casos no se requiere ningún tratamiento añadido, ya que no se trata de un síntoma atribuible a la EOP. El poder establecer que grupo concreto de pacientes presenta la hipoacusia como complicación de la propia enfermedad, permite establecer como línea de investigación futura el papel de la regulación farmacológica del metabolismo óseo mediante bifosfonatos en el tratamiento de la hipoacusia y la clínica otológica asociada.

El estudiar la relación de la hipoacusia con las alteraciones radiológicas del hueso temporal mediante tomografía computarizada, tiene el interés práctico de poder avanzar en el conocimiento de la etiopatogenia de la hipoacusia en los pacientes con EOP e investigar en un futuro el tratamiento farmacológico de la misma.

5 HIPÓTESIS

- Los pacientes con enfermedad ósea de Paget (EOP) tienen una pérdida auditiva propia de la enfermedad que puede expresarse en forma de diferentes patrones clínicos: hipoacusia transmisiva exclusiva, hipoacusia mixta o hipoacusia neurosensorial exclusiva.
- La hipoacusia en la EOP está relacionada con los cambios en el metabolismo óseo propios de la enfermedad y con las alteraciones que éstos causan en el hueso temporal y más concretamente en la cápsula ótica.

6 OBJETIVOS

1. Cuantificar y caracterizar el grado y tipo de hipoacusia en una cohorte de pacientes afectados de enfermedad ósea de Paget (EOP).
2. Comparar la hipoacusia que presenta la cohorte de pacientes con EOP con la de un grupo control sin EOP pero con características epidemiológicas similares.
3. Analizar las características tomográficas de los pacientes con EOP y afectación de la calota craneal y compararlas con un grupo control.
4. Determinar los factores de riesgo de hipoacusia en los sujetos con EOP.
5. Analizar las posibles relaciones entre los hallazgos tomográficos en los pacientes con EOP y la hipoacusia.

7 MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Metodología

7.1.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, transversal del tipo casos y controles en el ámbito hospitalario en HUGTIP, con la colaboración de los servicios de Otorrinolaringología, Reumatología y Radiodiagnóstico.

7.1.2 Sujetos de estudio

Se seleccionaron los sujetos en función de la presencia del evento de interés, en este caso, el diagnóstico de la enfermedad ósea de Paget (grupo caso) o de la ausencia de la enfermedad ósea de Paget (grupo control).

El grupo caso lo formaron los pacientes, diagnosticados por el Servicio de Reumatología de enfermedad ósea de Paget (EOP) seleccionados de forma consecutiva, sin tener en cuenta la presencia o ausencia de clínica otológica.

Los sujetos del grupo control lo integraron pacientes sin EOP visitados en la consulta de otorrinolaringología por motivos diferentes a enfermedades otológicas o pacientes controlados en la Unidad de cirugía de base de cráneo en seguimiento por un schwannoma vestibular unilateral esporádico en los que se seleccionó el oído sano como control.

Los sujetos del grupo control se seleccionaron según los criterios:

1. Edad igual (+/- 5 años) a los sujetos del grupo control.
2. Igual proporción de sexos.

Tanto los sujetos del grupo caso, como los del grupo control se entrevistaron en las Consultas Externas de Otorrinolaringología para recoger las variables socio-demográficas y clínicas, practicándoseles una exploración física para recoger las variables físicas. En la misma visita se les practicó una audiometría con el fin de recoger las variables audiométricas.

Mediante la revisión de las historias clínicas se recogieron las variables analíticas y gammagráficas.

Para recoger las variables radiológicas se estudió una TC del hueso temporal. En los sujetos del grupo caso con afectación craneal en la gammagrafía ósea por la EOP, se

estudió la TC del hueso temporal, de la que ya disponían como parte del seguimiento asistencial habitual de la afectación craneal en la EOP. En los sujetos del grupo control se utilizó la TC de hueso temporal del que disponían como estudio diagnóstico habitual en todos los pacientes de schwannoma vestibular unilateral esporádico, se seleccionó el oído sano como control.

Se incluyó una cohorte de 76 sujetos con diagnóstico de EOP en el grupo caso y un grupo control de 134 sujetos sin EOP, 32 sujetos visitados en la consulta de otorrinolaringología por motivos diferentes a enfermedades otológicas y 102 pacientes controlados de schwannoma vestibular unilateral esporádico en los que se seleccionó el oído sano como control.

Se excluyeron aquellos sujetos con enfermedades óseas sistémicas diferentes de la EOP, pacientes con antecedente de cirugía otológica previa conocida, así como pacientes con enfermedades otológicas conocidas causantes de hipoacusia (otosclerosis, enfermedad de Ménière y otitis media crónica). En todos los sujetos incluidos en el estudio se analizaron los dos oídos de forma independiente ya que se descartaron los oídos con patología otológica conocida diferente de la EOP, que pudieran interferir en el análisis de los resultados. Así se excluyeron 3 oídos con patología otológica y 2 oídos con antecedente de cirugía otológica en el grupo caso, y 5 oídos con patología otológica y 1 oído con antecedente de cirugía otológica en el grupo control. Así para el análisis estadístico se tuvieron en cuenta 145 oídos en el grupo caso y 166 oídos en el grupo control.

7.2 Consideraciones éticas

Todos los sujetos fueron informados de la naturaleza del estudio mediante la entrega de la *Hoja de información para pacientes* (Anexo I) y se les solicitó el consentimiento para la inclusión en el estudio mediante la firma de la *Hoja de consentimiento informado* (Anexo II).

Por las características del estudio, los sujetos incluidos no requirieron ninguna exploración complementaria añadida a las propias del diagnóstico de la enfermedad.

Los estudios radiológicos utilizados fueron los requeridos para el seguimiento clínico de los pacientes en el grupo caso, no suponiendo ningún estudio extra. En el caso del grupo control los estudios radiológicos que se utilizaron ya habían sido practicados con anterioridad para el estudio prequirúrgico habitual de un schwannoma del acústico, por lo que tampoco se les practicó ningún estudio extra.

A lo largo de todo el proceso relacionado con el proyecto se ha preservado el anonimato de los sujetos incluidos en el estudio. La recolección, gestión y análisis de datos se ha realizado de acuerdo con las Normas de Buena Práctica Clínica.

Todos los sujetos en este estudio dieron su consentimiento informado de acuerdo a los procedimientos del Comité de Derechos Humanos y los principios de la Declaración de Helsinki.

Los datos se han tratado de forma anonimizada y confidencialmente según la ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de datos de carácter personal y se han disociado los datos de forma que no sea posible su identificación una vez acabado el estudio.

El proyecto no ha sido financiado por ninguna entidad pública ni privada y ni los pacientes ni ninguno de los investigadores han recibido ningún tipo de compensación económica para el desarrollo del mismo.

El proyecto fue presentado, como es preceptivo, al Comité de Ética de la Investigación (CEI) del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, que aprobó su realización. (Anexo III).

7.3 Criterios de inclusión y exclusión

Se describen los criterios de inclusión y exclusión mostrados en la tabla 4 tanto para los sujetos del grupo caso, pacientes con diagnóstico de enfermedad ósea de Paget (EOP), como para los del grupo control.

Tabla 4: Criterios de inclusión y exclusión de los grupos caso y control

	Criterios inclusión	Criterios exclusión
Casos	Mayores de 18 años Diagnóstico de EOP Firma de CI	Patología ósea diferente de EOP No firma de CI Patología otológica no relacionada con EOP
Controles	Mayores de 18 años No diagnóstico de EOP Firma de CI	Diagnóstico de EOP Patología ósea diferente de EOP No firma de CI Patología otológica no relacionada con EOP

EOP: Enfermedad ósea de Paget, CI: Consentimiento informado

7.4 Recogida de datos

7.4.1 Primera visita

Tanto los sujetos del grupo caso como los del grupo control fueron visitados en las Consultas Externas de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (HUGTIP) donde se les informó de la naturaleza del estudio y se les pidió la aceptación del mismo. Una vez recogido el consentimiento, en la misma entrevista se procedió a recoger los datos y a practicar una audiometría.

Los sujetos del grupo caso eran pacientes del Servicio de Reumatología que fueron citados específicamente a Consultas Externas de Otorrinolaringología, independientemente de la presencia o ausencia de clínica otológica. Los pacientes del grupo control eran pacientes del Servicio de Otorrinolaringología que acudieron por otro motivo a consultas y a los que se les solicitó la participación en el estudio.

7.4.1.1 Anamnesis

Durante la entrevista y mediante la realización de una anamnesis guiada se recogió información sobre las variables clínicas:

Se investigó si el paciente tenía factores de riesgo que pudiera influir en su audición; se preguntó al paciente si tenía antecedentes familiares de hipoacusia, así mismo se recogió si existía algún factor de riesgo vascular como diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), hipercolesterolemia o hábito tabáquico. También se recogieron los antecedentes patológicos de enfermedad vascular, la exposición a ruido y los posibles fármacos ototóxicos.

Se investigó así mismo la presencia de enfermedades otológicas diferentes de la enfermedad de Paget que cursasen con la misma clínica, y se preguntó por los antecedentes otológicos. En el caso de presentar alguna enfermedad otológica que pudiera ser etiología de hipoacusia, el paciente no fue incluido en el estudio si la clínica era bilateral y en el caso de ser unilateral, sólo se incluyó el oído sano.

Finalmente se valoró la clínica otológica que presentaba el paciente: hipoacusia, acúfenos, vértigo y sensación de plenitud ótica. Se preguntó por el inicio, la duración de la misma y su severidad, también se registró la lateralidad.

7.4.1.2 Exploración Física

En el transcurso de la visita se procedió a practicar una exploración física que consistió en una exploración micro-otoscópica para descartar patología del oído

externo o medio que pudiesen interferir en la valoración audiométrica, en caso de que la clínica fuese causada por dicha patología el sujeto o el oído afecto no fue incluido en el estudio.

En la misma visita se procedió a practicar una audiometría tonal liminar.

7.4.2 Audiometría Tonal Liminar

Se practicó una audiometría tonal liminar siguiendo la normalización propuesta por la Asociación Española de Audiología (AEDA)¹⁵⁷, en las Consultas del Servicio de Otorrinolaringología del HUGTIP con el fin de obtener el umbral auditivo de vía aérea y el umbral auditivo de vía ósea.

El equipo utilizado fue un audiómetro bicanal GSI-61 en cabina insonorizada. Se estudiaron las vías aérea y ósea en ambos oídos de forma consecutiva, los resultados se representaron en un gráfico o audiograma (Fig.14) diferente para cada oído, que se almacenó de forma automática en la historia clínica informatizada (SAP).

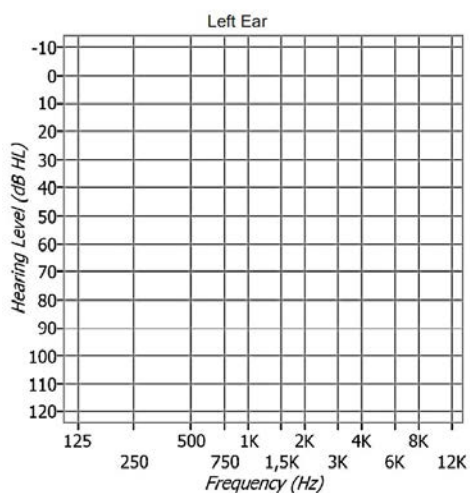


Figura 14: Audiograma en el que se representan los resultados de la audiometría. Se reflejan; el nivel auditivo en decibelios (dB), de -10 a 120 en el eje de ordenadas y las frecuencias estudiadas en hercios (Hz), de 125 a 12000 en el eje de abscisas.

Inicialmente se estudió la vía aérea explorando las frecuencias 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000 y 8000 Hz, presentando el estímulo tonal mediante unos auriculares (Fig.15). Se empezó explorando el oído mejor en la frecuencia de 1000Hz, siguiendo la exploración del resto de frecuencias agudas hasta 8000Hz y posteriormente se exploraron las frecuencias graves hasta 125Hz. La presentación del estímulo se realizó de forma ascendente, en incrementos de 5dB y una duración del estímulo superior a 0,2 segundos. Se solicitó al paciente que señalara mediante un pulsador la mínima percepción del estímulo sonoro, se marcó en el gráfico la intensidad a la que

el paciente percibió el umbral auditivo mínimo. Los sucesivos umbrales auditivos a cada frecuencia estudiada se representaron mediante una curva en el gráfico.

Así mismo se estudió la vía ósea, explorando las frecuencias 500, 1000, 2000, 4000 y 6000 Hz, presentando el estímulo mediante el uso de un vibrador óseo (Fig.15) colocado en la mastoides del oído estudiado. La presentación del estímulo se realizó de forma ascendente y siguiendo la misma metodología descrita para la vía aérea. Así mismo se representaron los sucesivos umbrales mediante una curva en el mismo gráfico.

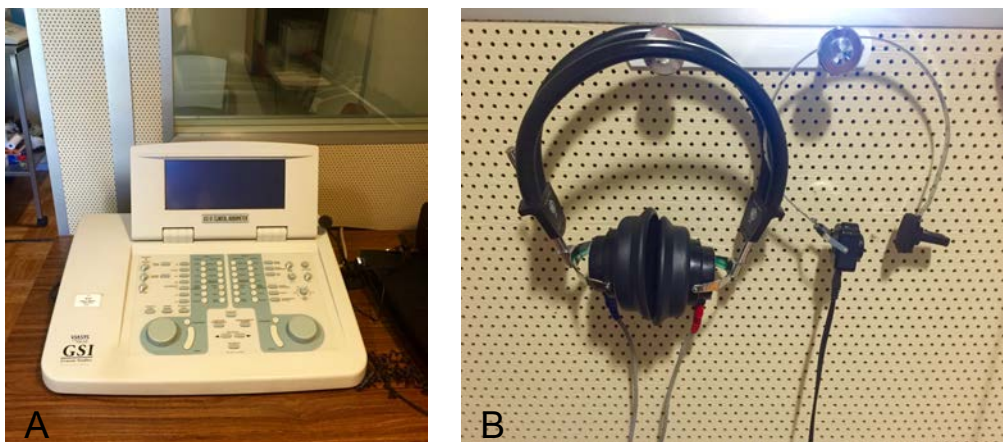


Figura 15: A: Audiómetro bicanal GSI-61 en cabina insonorizada. B: auriculares y vibrador óseo.

Se procedió a enmascarar el oído no explorado cuando la diferencia interaural era igual o mayor a 40dB en caso de la exploración de la vía aérea y de 10dB o mayor, en el caso de la vía ósea¹⁵⁸.

Dicho estudio audiométrico permitió obtener la información para el registro de las variables audiométricas: umbral auditivo vía aérea, umbral auditivo vía ósea y GAP audiométrico, tipo de hipoacusia, normoacusia/hipoacusia.

7.4.3 Revisión de la Historia Clínica

En el grupo caso se procedió a revisar la historia clínica informatizada en la plataforma SAP. Se recogió la información referente a las variables analíticas y gammagráficas.

7.4.3.1 Datos analíticos

Se estudiaron las analíticas guardadas en el sistema informático del HUGTIP, en la plataforma SAP. Se recogieron los valores de fosfatasa alcalinas (FFAA). Se eligió la analítica del diagnóstico de la enfermedad de Paget o en su defecto, la analítica que registrara las FFAA con valores más elevados.

7.4.3.2 Datos gammagráficos

Del mismo modo utilizando la plataforma SAP, se procedió a registrar la información referente a las variables gammagráficas, se utilizó la gammagrafía ósea diagnóstica. Para la realización de la gammagrafía ósea se siguió el protocolo utilizado por el Servicio de Medicina Nuclear del HUGTiP, administración endovenosa del radiofármaco *Tc-99m MDP* y rastreo corporal total a partir de las 2 horas postadministración del trazador óseo. Este estudio gammagráfico permitió recoger la fecha de realización y diagnóstica, el tipo de afectación (monostótica o poliestótica) y la afectación de la calota craneal sugestiva de la enfermedad de Paget.

7.4.4 Tomografía computerizada de hueso temporal (TC)

Se realizó de forma prospectiva una tomografía computerizada multidetector (TCMD) de ambos huesos temporales a los sujetos con EOP que presentaban afectación de la calota craneal sugestiva de la enfermedad de Paget en la gammagrafía ósea y se revisaron de forma retrospectiva los hallazgos radiológicos de los oídos sanos de los pacientes control. En los pacientes control con diagnóstico de schwannoma del acústico unilateral se utilizó el estudio de TCMD que habitualmente se practica dentro del protocolo de diagnóstico y planificación de tratamiento de exéresis de su tumoración de vaina nerviosa y por tanto su oído sano, no afecto por el schwannoma, fue considerado en este estudio como oído grupo control .

Todos los estudios de TCMD se realizaron en el Departamento de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol y fueron evaluados de forma ciega, respecto a grupo o resultados audiométricos, por dos neurorradiólogas con más de 10 años de experiencia.

Las exploraciones de TCMD fueron realizados con el mismo protocolo técnico tanto en el grupo caso como control , obtenidas mediante el equipo de TCMD *Lightspeed VCT 64® General Electric Medical Systems Healthcare, Milwaukee, WI*, con los parámetros

técnicos estándar usados en la práctica clínica habitual. El hueso temporal se escaneó con los siguientes parámetros técnicos : 140 kV, 100-335 mAs, tiempo de rotación de 0.6 seg, espesor de corte de 0.625 mm, intervalo de 0.625mm, pitch de 0.531, matriz de 512x512 pixels, field of view (FOV) de 8cm, con un topograma o escanograma previo realizado en proyección frontal y lateral sobre el ápex petroso, con posteriores secciones axiales desde el techo timpánico hasta la punta de la mastoides con una longitud del estudio medio aproximada de 40 mm y por tanto de una duración media del estudio de 4 segundos con una dosis de radiación estimada entre 40 y 70 mGy, obteniéndose unas 130 -150 secciones axiales de 0,625mm por cada paciente (fisionomía de paciente dependiente).

La consola del operador del equipo *LightSpeed VCT*® usada fue el modelo GOC5 que permitió la identificación, manipulación y consecución del estudio para su posterior envío al PACS (*Picture Archiving and Communication System*) hospitalario y vinculación a la historia informatizada de los pacientes en SAP. Las pantallas de visualización fueron las BARCO® modelo Nio 3MP(E-3620-MA) y el postprocesado de imágenes se llevó a cabo mediante el software usado en la práctica clínica habitual, de *Alma Medical Imaging*® con software versión 4.1.4.0047 (2012) con el protocolo de *Head-Ear* y un algoritmo de reconstrucción ajustadas que permitan la obtención de la mejor resolución espacial posible (ventana de 4000 y nivel de UH) y se han realizado MPR 2D planas en sección axial oblicua y perpendicular en plano coronal para la obtención de diferentes variables que estudiaban la anatomía radiológica de los huesos temporales y diversas variables incluidas en el estudio .

7.5 Variables del estudio

7.5.1 Variables socio-demográficas, clínicas y exploración física

Como refleja la tabla 5 se recogieron las variables socio-demográficas *edad* (en años enteros) y el *género* del sujeto. Así mismo, se registraron las variables clínicas de tipo cualitativo: *Antecedente familiar de hipoacusia*, *Factores de riesgo vascular*, *Antecedentes de enfermedad vascular*, *Antecedentes otológicos* y *Clínica otológica*.

Tabla 5: Información socio-demográfica y clínica, antecedentes patológicos

Variables socio-demográficas	Edad, sexo.
Antecedente familiar de hipoacusia	
Factores de riesgo vascular	DM HTA Hipercolesterolemia Habitó tabáquico
Antecedente de enfermedad vascular	Infarto agudo de miocardio (IAM) Angina de pecho Accidente vascular cerebral (AVC) Accidente vascular transitorio (TIA) Enfermedad arterial periférica
Antecedentes otológicos	Enfermedad Ménière Otosclerosis Otitis media crónica Cirugía otológica Exposición a ruidos Tratamiento con ototóxicos
Clínica otológica	Hipoacusia Acúfenos Vértigo-inestabilidad Plenitud ótica

DM: Diabetes Mellitus, HTA: Hipertensión arterial.

Mediante la realización de una exploración micro-otoscópica se registraron las variables físicas de tipo cualitativo. Se categorizó cada oído por separado en normal o patológico.

Se consideró un oído como patológico por:

- Presencia de patología de conducto crónica que condicione hipoacusia (exostosis, osteomas con estenosis severa del conducto auditivo externo).
- Presencia de secuelas de una otitis media crónica (perforaciones, timpanoesclerosis, atelectasias y retracciones).
- Antecedentes quirúrgicos que condicionen hipoacusia (cavidades de mastoidectomía)

Una otoscopia patológica excluyó el oído afecto de ser incluido en el estudio.

7.5.2 Variables audiométricas cuantitativas

Como muestra la tabla 6 se registraron las variables audiométricas de tipo cuantitativo mediante una audiometría tonal liminar. Las frecuencias se expresaron en hercios (*Hz*) y las intensidades en decibelios (*dB*), se consideraron dos decimales para los resultados.

Tanto el *umbral auditivo de vía aérea* como el *umbral auditivo de vía ósea* se calcularon haciendo la media aritmética de los umbrales (*u*) de las frecuencias 500, 1000, 2000 y 4000 hercios (*Hz*), el resultado se expresó en decibelios (*dB*).

Para obtener el valor del *GAP audiométrico* se calculó la diferencia del umbral de vía aérea y el umbral de vía ósea, el resultado se expresó en decibelios (*dB*)

$$GAP = \text{Umbral auditivo vía aérea} - \text{Umbral auditivo vía ósea}$$

7.5.3 Variables audiométricas cualitativas

Como muestra la tabla 6 se registraron las variables audiométricas cualitativas basándose en los valores obtenidos en la audiometría tonal liminar.

La variable *tipo de hipoacusia* se basó en la presencia o ausencia de GAP audiométrico en la audiometría tonal liminar, se categorizó como:

- La presencia de GAP audiométrico como hipoacusia transmisiva o mixta.
- La ausencia de GAP audiométrico como hipoacusia neurosensorial

La variable *Normoacusia/Hipoacusia* se recogió mediante el estudio del umbral auditivo de vía aérea en la audiometría tonal liminar y se categorizaron los casos en:

- Normoacusia, umbral auditivo de vía aérea < 30dB
- Hipoacusia audiométrica, umbral auditivo de vía aérea > 30dB

Tabla 6: Variables audiométricas

Cuantitativas	Umbral auditivo vía aérea
	Umbral auditivo vía ósea
	GAP audiométrico
Cualitativas	Tipo de hipoacusia
	Normoacusia / Hipoacusia

GAP: Diferencia entre vía ósea y vía aérea.

7.5.4 Variables analíticas

VARIABLES DE TIPO CUANTITATIVO QUE SE RECOPILARON MEDIANTE LA REVISIÓN DE LA HISTORIA CLÍNICA INFORMATIZADA EN LA PLATAFORMA SAP. SE REGISTRÓ EL VALOR DE LAS FOSFATASAS ALCALINAS (FFAA). SE OBTUVIERON LOS VALORES DE LA ANALÍTICA INICIAL DIAGNÓSTICA O EN SU DEFECTO, DE LA ANALÍTICA QUE MOSTRABA MAYOR ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET (EOP), CON EL VALOR DE LAS FFAA MÁS ELEVADO. LOS VALORES SE EXPRESARON EN $\mu\text{kat/L}$, SEGÚN EL SISTEMA SI (Système International d'Unités) CON RANGO DE NORMALIDAD DE 0-2,15 $\mu\text{kat/L}$. EN CASO DE QUE LOS VALORES DE LAS FOSFATASAS ALCALINA ESTUVIEREN EXPRESADOS EN U/L, SEGÚN EL SISTEMA US, UNIDADES INTERNACIONALES/LITRO, SE UTILIZÓ EL FACTOR DE CONVERSIÓN 0,01667.

$$SI(\mu\text{kat}/L) = US(U/L) \times 0.01667$$

7.5.5 Variables gammagráficas

VARIABLES DE TIPO CUALITATIVO QUE SE RECOPILARON MEDIANTE LA REVISIÓN DE LA HISTORIA CLÍNICA INFORMATIZADA EN LA PLATAFORMA SAP. SE ESTUDIÓ EL INFORME DE LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA DIAGNÓSTICA.

SE REGISTRÓ LA VARIABLE *TIPO DE AFECTACIÓN* EN FUNCIÓN DE LA EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD EN LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA. SE CATEGORIZÓ COMO PRESENTACIÓN DE TIPO MONOSTÓTICO O POLIOSTÓTICO, EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE HUESOS AFECTOS.

ASÍ MISMO, SE REGISTRÓ LA VARIABLE *AFECTACIÓN DE CALOTA CRANEAL* EN FUNCIÓN DE LA AFECTACIÓN O NO, DE LOS HUESOS DEL CRÁNEO EN LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA (Fig.16).

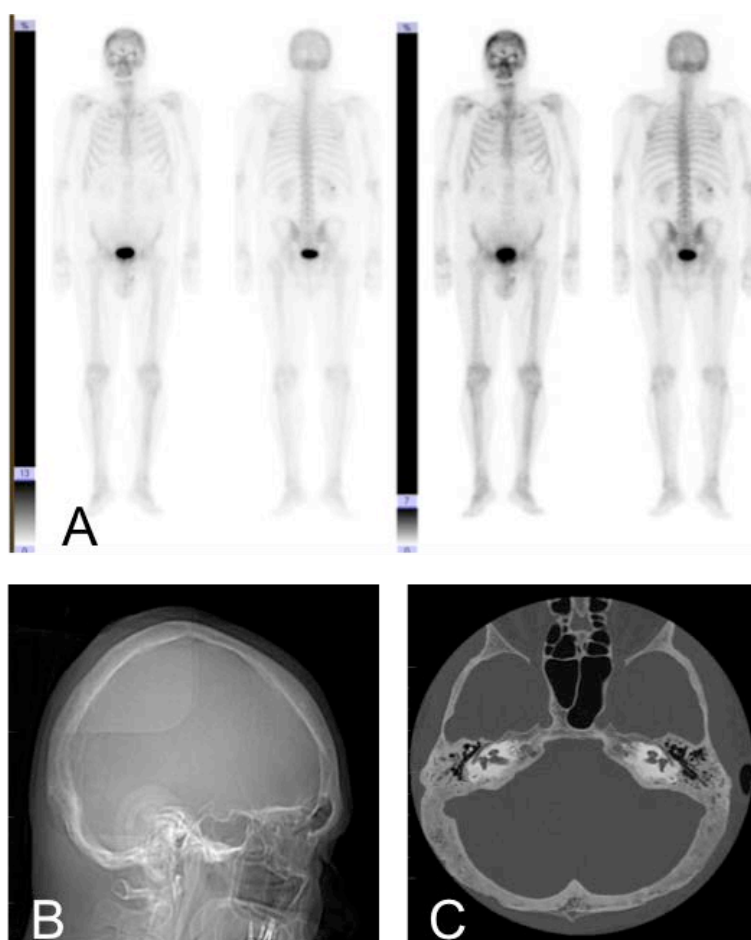


Figura 16: **A:** Aumento de la fijación de radiotrazador en calota craneal más posterior en la gammagrafía. **B:** Radiografía lateral de cráneo que muestra afectación de la región posterior de los parietales y hueso occipital de características mixtas. **C:** Sección axial de TC de base craneal que muestra la afectación ósea mixta de predominio escleroso del hueso occipital y ambos temporales.

7.5.6 Variables radiológicas

Se realizó la medida de las diferentes variables radiológicas (Tabla 7), tanto en los sujetos con diagnóstico de EOP y afectación de la calota craneal en la gammagrafía ósea, como en el subgrupo de sujetos del grupo control, a partir de las exploraciones radiológicas de TCMD de hueso temporal disponibles en el PACS hospitalario.

En los pacientes con diagnóstico de EOP se realizaron las medidas en ambos huesos temporales mientras que en el grupo control (pacientes en estudio para el tratamiento de schwannoma vestibular) se midieron las variables en el lado no afecto por schwannoma, considerado sano desde el punto de vista clínico, audiométrico y radiológico.

Las mediciones se llevaron a cabo sobre las imágenes de TCMD obtenidas como datos en formato DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) de alta resolución con un grosor de corte de 0,625mm mediante reconstrucciones en plano axial oblicuo a partir de las secciones axiales adquiridas de forma directa en cada paciente. A continuación se llevaron a cabo reconstrucciones coronales perpendiculares a dichos planos.

7.5.6.1 Densidad ósea

Se trata de una variable de tipo cuantitativo continua que se expresa en Unidades Hounsfield (UH).

La medición de la densidad de la cápsula ótica para cada oído se llevó a cabo sobre aquellas secciones axiales oblicuas donde se objetivaban las tres espiras de ambas cócleas en un mismo plano. Se establecieron 3 RI (región de interés) de 2mm² (Figs.17 y 18) para cada oído:

RI1: 1mm ántero-medial a la espira apical de la cóclea.

RI2: 1mm ántero-medial a la espira basal de la cóclea.

RI3: 1mm adyacente a la zona póster-medial a la cóclea junto al borde posterior del peñasco.

El tamaño de cada RI fue de $0,5\text{mm}^2$ para evitar, por una parte el efecto de volumen parcial de las estructuras adyacentes, así como para evitar incluir en la medición de las UH estructuras aéreas próximas que disminuirían de forma ficticia los valores de la densidad ósea real¹⁵⁹.

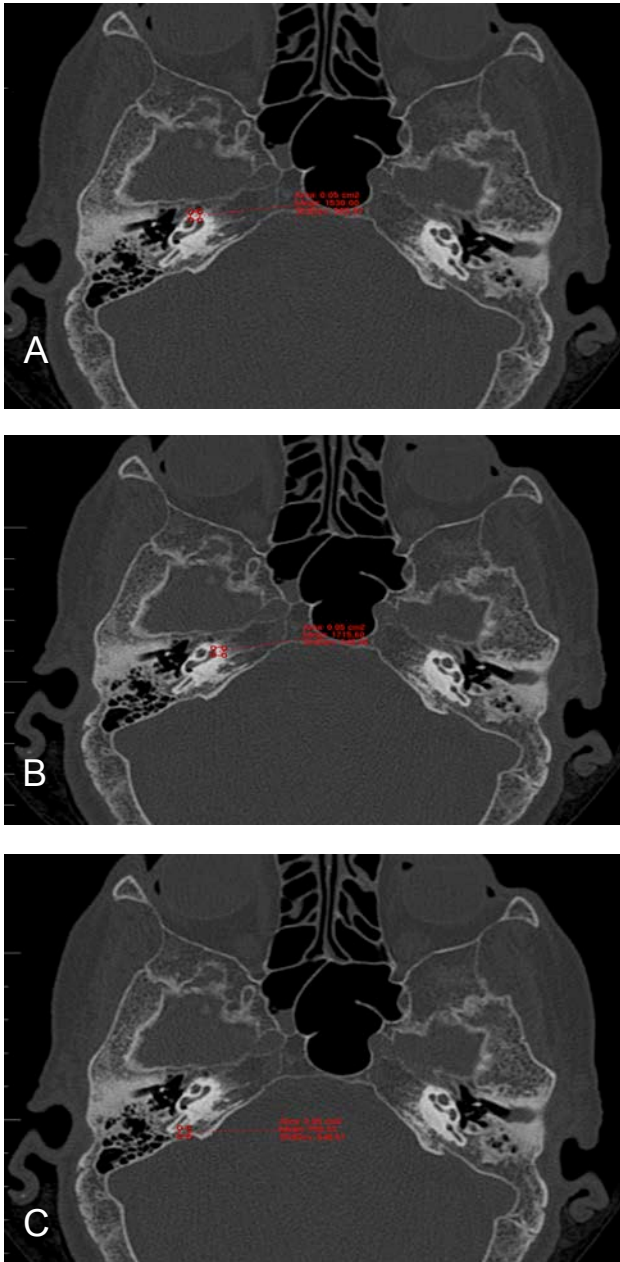


Figura 17: Selección de 3 regiones de interés (RI) en TC de sujeto con afectación por hueso pagético. **A:** RI1: Ántero-medial a la espira apical de la cóclea. **B:** RI2: Ántero-medial a la espira basal de la cóclea. **C:** RI3: Adyacente a la zona póster-medial a la cóclea junto al borde posterior del peñasco.

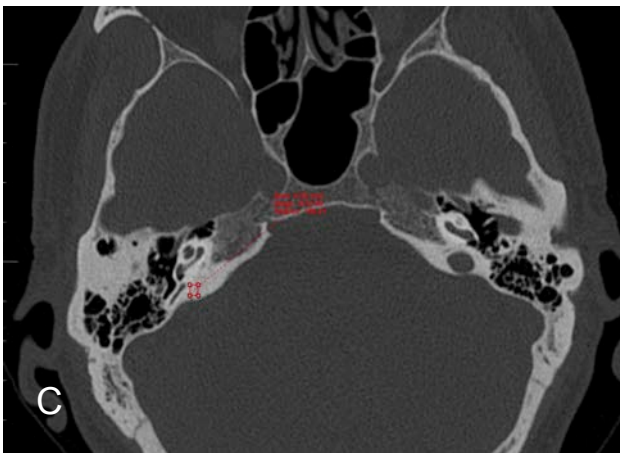
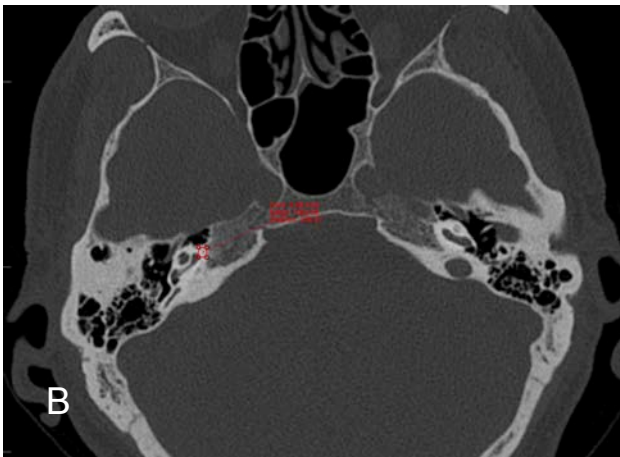
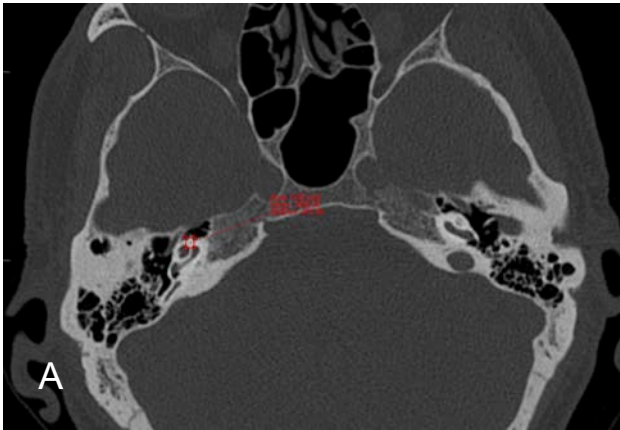


Figura 18: Selección de 3 regiones de interés (RI) en TC de sujeto sin afectación por hueso pagético. **A:** RI1: Antero-medial a la espira apical de la cóclea. **B:** RI2: Antero-medial a la espira basal de la cóclea. **C:** RI3: Zona póstero-medial a la cóclea junto al borde posterior del peñasco, adyacente a la fosa craneal posterior, fuera del cápsula ótica.

Se registraron 4 variables cuantitativas expresadas en Unidades Hounsfield (UH):

- Densidad en RI1: D RI1
- Densidad en RI2: D RI2
- Densidad media (RI1,RI2):

$$D \text{ Media } (RI1, RI2) = D \text{ RI1} + D \text{ RI2}/2$$

- Densidad en RI3: D RI3

Se calcularon las diferencias entre (RI1,RI2) y RI3 obteniéndose las variables cuantitativas:

- Diferencia absoluta (RI1,RI2)-RI3:

$$Diferencia \text{ absoluta } (RI1, RI2) - RI3 = D \text{ Media } (RI1, RI2) - D \text{ RI3}$$

- Diferencia relativa (RI1,RI2)/RI3:

$$Diferencia \text{ relativa } (RI1, RI2) - RI3 = D \text{ Media } (RI1, RI2)/D \text{ RI3}$$

Tabla 7: Variables radiológicas

Densidad ósea	Densidad en RI1
	Densidad en RI2
	Densidad media (RI1, RI2)
	Densidad en RI3
	Diferencia absoluta (RI1,RI2)-RI3
	Diferencia relativa (RI1,RI2)-RI3
Tamaño CAI	Diámetro ántero-posterior
	Diámetro cráneo-caudal
	Longitud látero-lateral
Afectación ápex petroso	
Afectación mastoides	
Afectación temporal	

RI1: Región de Interés 1. RI2: Región de Interés 2. RI3: Región de Interés 3. CAI: Conducto auditivo interno.

7.5.6.2 Tamaño conducto auditivo interno (CAI)

Se trata de variables de tipo cuantitativo continuo expresadas en milímetros (mm).

Se seleccionó la medida del calibre látero-lateral y anteroposterior máxima del CAI en el plano axial oblicuo en el que se apreciaba ambos conductos auditivos internos, de forma bilateral y en su mayor longitud. La medida de la longitud látero-lateral se tomó desde el poro acústico hasta la barra de Bill y el diámetro anteroposterior se obtuvo en el punto medio de esta longitud látero-lateral. Mediante la obtención de un plano perpendicular estricto que pasase por el centro del CAI, se realizó una reconstrucción coronal sobre la que se obtuvo la medida cráneo-caudal en el punto medio de ambos CAIs¹⁶⁰ (Fig.19):

Se registraron las 3 variables para cada uno de los oídos medidos.

- Diámetro ántero-posterior
- Diámetro cráneo-caudal
- Longitud látero-lateral

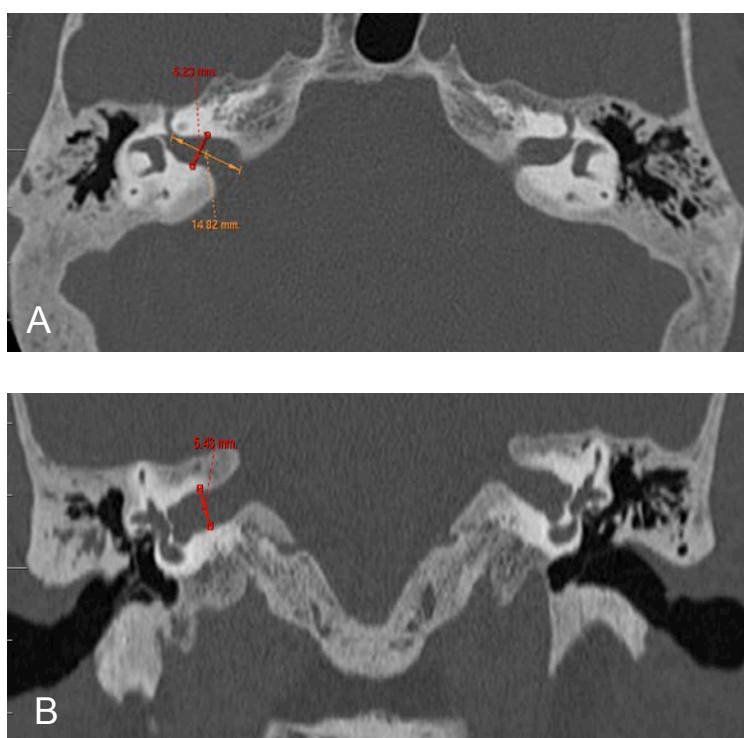


Figura 19: Medición de los calibres del CAI. **A:** sección axial que muestra los diámetros ántero-posterior (rojo) y látero-lateral (naranja). **B:** reconstrucción coronal que muestra el diámetro cráneo-caudal.

7.5.6.3 Afectación ápex petroso

Variable de tipo cualitativo que recoge la afectación de la densidad ósea del ápex petroso por hueso pagético desmineralizado, asociada a la distorsión morfológica

producida por el aumento de calibre y deformidad de la base craneal objetivada como la rotación hacia fuera de las pirámides petrosas con inclinación ascendente de los ápex petrosos², que fue registrada como afectación o no afectación (Fig.20).

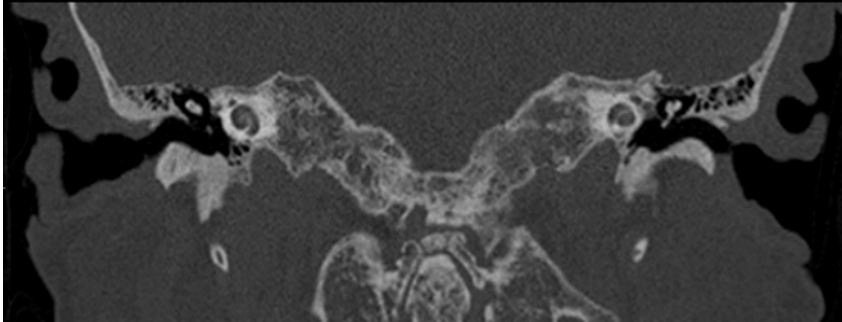


Figura 20: Reconstrucción coronal de TC de peñascos del temporal que muestra alteración de la atenuación ósea con patrón mixto (áreas de esclerosis con zonas líticas) de ambos ápex petrosos, base craneal y charnela occipito-cervical por hueso pagético.

7.5.6.4 Afectación mastoides

Variable de tipo cualitativo que recoge la afectación de la mastoides por hueso pagético bien por una desmineralización ósea difusa o parcheada, o alteración dismórfica expansiva de la porción mastoidea del hueso temporal, que se registró como afectación o no afectación (Fig.21).



Figura 21: Sección axial de TC de peñascos que muestra afectación mixta con esclerosis y áreas líticas en región mastoidea derecha del temporal por hueso pagético.

7.5.6.5 Afectación temporal

Variable de tipo cualitativo combinada de las anteriores variables descritas, que recoge la afectación del hueso temporal por la EOP, (Fig.22) se registró como:

- Afectación hueso temporal: Si existe afectación de mastoides y/o de ápex.
- No afectación del hueso temporal: Si no existe afectación de mastoides ni de ápex.



Figura 22: Sección axial de TC de peñascos con afectación ósea de predominio escleroso de la base del cráneo y hueso temporal por hueso pagético, respetando la cápsula ótica.

7.6 Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron con la versión 3.3.3 (06-03-2017) del programa R [R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2017. [https://www.R-project.org/.](https://www.R-project.org/)] ejecutándose en SO Debian GNU/Linux 9.

La unidad de análisis fue siempre el oído, tanto cuando se comparaban las características entre los dos grupos, como cuando se comparaban variables relacionadas con el nivel auditivo o variables radiológicas dentro del grupo caso.

Para describir la distribución de las variables, se utilizaron medianas y valor máximo y mínimo para las variables cuantitativas, en aquellas que presentaban una distribución simétrica también se utilizaron las medias y las desviaciones estándar. Para las variables cualitativas se utilizaron los porcentajes de cada una de las categorías.

La asociación univariada entre dos variables cualitativas se evaluó con la prueba chi cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher. En los casos de comparación entre una variable cualitativa y una cuantitativa se utilizó la prueba más adecuada entre la prueba t-Student o la U de Mann-Whitney si la variable cualitativa tenía dos categorías y la ANOVA o la prueba de H de Kruskal-Wallis si tenía más de dos categorías. En el análisis univariado de dos variables cuantitativas se utilizaron los métodos de regresión.

Al comparar la audición entre los dos grupos, la edad constituía un importante factor de confusión, a pesar de ser la edad similar entre ambos grupos. Para ajustar este factor de confusión universal, la evaluación de las diferencias auditivas entre los pacientes con enfermedad ósea de Paget (EOP) y el grupo control se hizo siempre con regresiones logísticas, donde la variable dependiente era el grupo (EOP o control) y las independientes, las variables auditivas que se quisiesen evaluar (Umbral auditivo de vía aérea, hipoacusia...) juntamente con la edad. Por lo tanto todos los valores de p presentados al evaluar la relación entre audición y grupo están ajustados para la edad.

8 RESULTADOS

8.1 Análisis descriptivo de la muestra

8.1.1 Variables clínicas y audiométricas

Se estudiaron 311 oídos, 145 correspondientes al grupo caso, pacientes con enfermedad ósea de Paget (EOP) y los 166 restantes al grupo control. El 52,4% eran oídos izquierdos y el 47,6% derechos. La distribución por sexos era homogénea con el 52,7% de varones y el 47,27% de mujeres, en cuanto a la edad la media fue de 72 años (47-95 años) (Tabla 8).

VARIABLE	VALOR
Caso (%)	46,62
Control(%)	53,38
Lado derecho(%)	47,59
Lado izquierdo(%)	52,41
Edad(años, mediana, mín-máx)	72 (47-95)
Edad(años, media, \pm DE)	71,62 (\pm 10,49)
Sexo masculino(%)	52,73
Sexo femenino(%)	47,27
Antecedente familiar hipoacusia(%)	6,43
Diabetes mellitus(%)	21,54
HTA(%)	39,87
Hipercolesterolemia(%)	23,15
Tabaco(%)	21,54
Patología vascular(%)	15,11
Antecedentes otológicos(%)	3,54
Cirugía otológica(%)	0,96
Exposición a ruido(%)	31,51
Ototóxicos(%)	2,25
Hipoacusia síntoma(%)	43,41
Vértigo(%)	10,93
Acúfenos(%)	16,72
Presión ótica(%)	3,22

Variables cuantitativas Mediana (valor mínimo-máximo) y Media (\pm Desviación Estándar). Variables cualitativas en porcentaje (%). HTA: Hipertensión arterial.

Tabla 8: Análisis descriptivo de las variables clínicas de la muestra incluida en el estudio (n=311).

El 63,76% de los sujetos incluidos presentaban una hipoacusia en la audiometría tonal con umbral auditivo mayor de 30dB. La mediana de los valores de umbral auditivo de vía aérea resultó de 36,25dB (6-98,75) y el de vía ósea de 33,75dB (6-98,75),

predominaba la hipoacusia de tipo neurosensorial en el 46,62% de los sujetos, sólo el 17,04% de los sujetos incluidos presentaban hipoacusia transmisiva o mixta (Tabla 9).

VARIABLE	VALOR
Vía aérea(dB, mediana, mín-máx)	36,25 (6-98,75)
Vía aérea(dB, media, \pm DE)	38,32 (\pm 17,97)
Vía ósea(dB, mediana, mín-máx)	33,75 (6-98,75)
Vía ósea(dB, media, \pm DE)	35,99 (\pm 16,51)
GAP(dB, mediana, mín-máx)	0,00 (0-40)
GAP(dB, media, \pm DE)	2,36 (\pm 6,35)
Hipoacusia audiométrica(%)	63,76
Hipoacusia neurosensorial(%)	46,62
Hipoacusia mixta-transmisiva(%)	17,04

Variables cuantitativas Mediana (valor mínimo-máximo) y Media (\pm Desviación Estándar). Variables cualitativas en porcentaje (%). dB: Decibelios.

Tabla 9: Análisis descriptivo de las variables audiométricas de la muestra incluida en el estudio (n=311).

8.1.2 Variables radiológicas

Se estudiaron 70 oídos (Tabla 10), se detectó afectación del hueso temporal por hueso pagético en el 32,57% de los casos, en el 30% la mastoides estaba afectada y en el 28,57% el ápex petroso. Así mismo se determinó la densidad ósea en Unidades Hounsfield (UH) en 3 puntos o Regiones de Interés (RI). RI1 y RI2 se encontraban en la cápsula ótica, en la zona ántero-medial de la misma, RI3 se encontraba adyacente a la zona póster-medial a la cóclea junto al borde posterior del peñasco, con el interés de determinar la diferencia de densidad ósea entre la cápsula ótica y el hueso temporal adyacente.

La densidad media de la cápsula ótica (en RI1, RI2) fue de 1.842,25 UH, mientras que en RI3 fue de 1.500,50 UH, la diferencia de la densidad ósea relativa entre ambas regiones era del 23,98%.

El cálculo de las dimensiones del conducto auditivo interno (CAI) determinó que la mediana de los valores del diámetro antero-posterior era de 5mm, el diámetro cráneo-caudal de 5,05mm y la longitud de 11mm.

VARIABLE	VALOR
Densidad RI1(UH)	1876,50(1175-2128)
Densidad RI2(UH)	1786,00(355-2081)
Densidad RI3(UH)	1500,50(295-1896)
Densidad media (RI1,RI2)(UH)	1842,25(911,50-2019,50)
Dif. absoluta (RI1,RI2)-RI3 (UH)	348,50(-361,50-1585,50)
Dif. relativa (RI1,RI2)-RI3 (%)	23,98
Mastoides(%)	30
Ápex(%)	28,57
Afectación temporal(%)	32,86
Diam. CAI ant-post(mm)	5(3-7)
Diam. CAI cráneo-caudal(mm)	5,05(3-7,40)
Long. CAI(mm)	11(7,10-15)

Variables cuantitativas Mediana (valor mínimo-máximo). Variables cualitativas en porcentaje (%). RI: Región de Interés. UH: Unidades Hounsfield. CAI: Conducto auditivo interno. mm: milímetros.

Tabla 10: Análisis descriptivo de las variables radiológicas de los sujetos incluidos en el estudio de ambos grupos con TC (n=70).

8.2 Análisis descriptivo del grupo caso

8.2.1 Variables clínicas y audiométricas

Se analizaron 145 oídos, la edad mediana fue de 72 años con unos valores mínimos y máximos de 47-89 años respectivamente (Tabla 11).

VARIABLE	CASOS (n=145)
Edad(años, mediana, mín-máx)	72 (47-89)
Edad(años, media, \pm DE)	71,08 (\pm 10,54)
Sexo masculino(%)	48,78
Sexo femenino(%)	44,22
Antecedente familiar hipoacusia(%)	4,83
Diabetes mellitus(%)	19,31
HTA(%)	40,69
Hipercolesterolemia(%)	22,07
Tabaco(%)	24,83
Patología vascular(%)	15,17
Antecedentes otológicos(%)	3,45
Cirugía otológica(%)	1,38
Exposición a ruido(%)	36,55
Ototóxicos(%)	2,76
Hipoacusia síntoma (%)	52,41
Vértigo(%)	17,93
Acúfenos(%)	25,52
Presión ótica(%)	5,52

Variables cuantitativas Mediana (valor mínimo-máximo) y Media (\pm Desviación Estándar). Variables cualitativas en porcentaje (%). HTA: Hipertensión arterial.

Tabla 11: Análisis descriptivo de las variables clínicas de los sujetos con EOP del grupo caso (n=145).

El análisis de las variables audiométricas en el grupo caso observó que el 63,45% de los sujetos presentaban hipoacusia con un umbral auditivo superior a 30dB, la mediana de los valores del umbral auditivo de la vía aérea eran de 36,25dB y la media de 39,51dB. En el 40,68% de los casos existía una hipoacusia de tipo neurosensorial y en el 22,76% de tipo transmisorio o mixto (Tabla 12).

VARIABLE	VALOR
Vía aérea(dB, mediana, mín-máx)	36,25(6-98,75)
Vía aérea(dB, media, \pm DE)	39,51 (\pm 19,79)
Vía ósea(dB, mediana, mín-máx)	31,50(6-98,75)
Vía ósea(dB, media, \pm DE)	36,18 (\pm 18,31)
GAP(dB, mediana, mín-máx)	0,00(0-40)
GAP(dB, media, \pm DE)	3,40 (\pm 7,84)
Hipoacusia audiométrica (%)	63,45
Hipoacusia neurosensorial (%)	40,68
Hipoacusia transmisiva-mixta(%)	22,76

Variables cuantitativas Mediana (valor mínimo-máximo) y Media (\pm Desviación Estándar). Variables cualitativas en porcentaje (%). dB: Decibelios. GAP: Diferencia entre vía ósea y vía aérea.

Tabla 12: Análisis descriptivo de las variables clínicas y audiométricas de los sujetos con EOP del grupo caso (n=145).

8.2.2 Variables analíticas y gammagráficas

Se analizaron los 145 oídos del grupo caso, el 62,07 % de los sujetos sufrían una afectación polioestótica y en el 49,07% existía una afectación de la calota craneal en la gammagrafía ósea. El valor mediano de las fosfatasas alcalinas fue de 3,20 μ kat/L (Tabla 13).

VARIABLE	VALOR
Fosfatasas alcalinas (SI)	3,20 (0,90-24,20)
Monostótico(%)	37,93
Polioestótico(%)	62,07
Afectación calota gammagrafía(%)	49,66

Variables cuantitativas Mediana (valor mínimo-máximo). Variables cualitativas en porcentaje (%). SI: Sistema Internacional.

Tabla 13: Análisis descriptivo de las variables gammagráficas y analíticas de los sujetos con EOP incluidos en el estudio en el grupo caso (n=145).

8.3 Análisis comparativo entre grupos caso y control

8.3.1 Variables clínicas y audiométricas

En la comparación estadística de los dos grupos (Tabla 14), se observó que eran epidemiológicamente similares tanto en edad, sexo (Fig.23 y 24), como en factores de riesgo de hipoacusia. El único factor de riesgo de hipoacusia en que diferían fue la exposición a ruido, siendo mayor en el grupo caso y sin alcanzar significación estadística ($p=0,074$).

El análisis comparativo respecto a la sintomatología otológica percibida por el sujeto resultó claramente diferente entre los dos grupos, de forma que los sujetos del grupo caso con enfermedad ósea de Paget (EOP), referían con mayor frecuencia clínica de pérdida auditiva, acúfenos, vértigo o sensación de plenitud ótica que en los controles (Fig. 25).

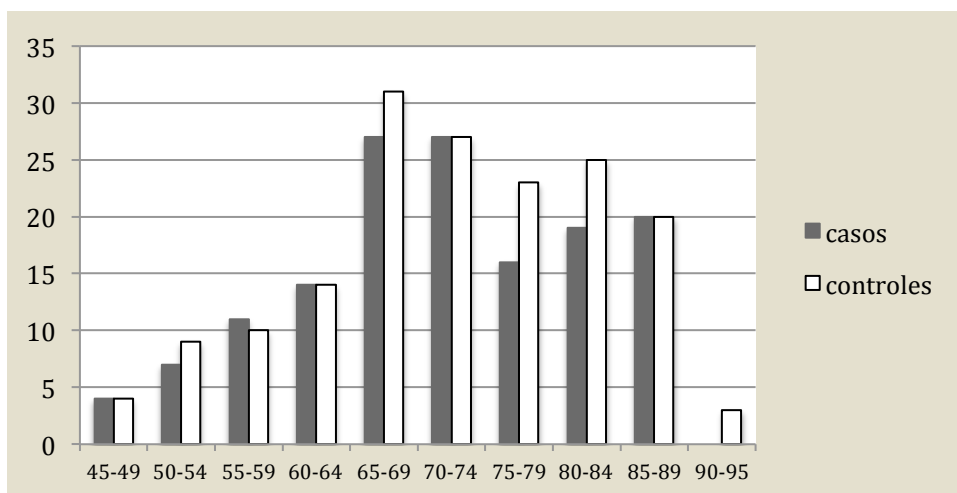


Figura 23: Diagrama de barras que muestra la distribución de la edad en los grupos caso y control.

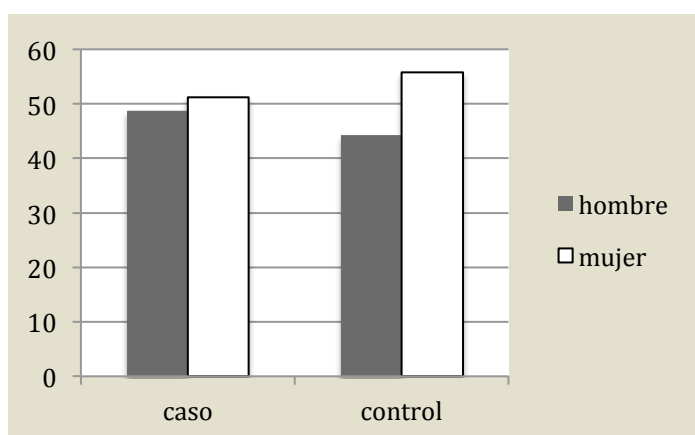


Figura 24: Diagrama de barras que muestra la distribución de sexo en los grupos caso y control.

VARIABLE	CASOS (n=145)	CONTROLES (n=166)	p (ajust. edad)
Edad(años, mediana, mín-máx)	72(47-89)	72(48-95)	
Edad(años, media, \pm DE)	71,08(\pm 10,54)	72,09(\pm 10,45)	0,392
Sexo masculino(%)	48,78	44,22	0,49
Sexo femenino(%)	51,22	55,78	0,49
Ant. familiar hipoacusia(%)	4,83	7,83	0,29
Diabetes mellitus(%)	19,31	23,49	0,465
HTA(%)	40,69	39,16	0,604
Hipercolesterolemia(%)	22,07	24,1	0,699
Tabaco(%)	24,83	18,67	0,277
Patología vascular(%)	15,17	15,06	0,882
Antecedentes otológicos(%)	3,45	3,61	0,964
Cirugía otológica(%)	1,38	0,6	0,528
Exposición a ruido(%)	36,55	27,11	0,074
Ototóxicos(%)	2,76	1,81	0,572
Hipoacusia síntoma (%)	52,41	35,54	<0,001
Vértigo(%)	17,93	4,82	<0,001
Acúfenos(%)	25,52	9,04	<0,001
Presión ótica(%)	5,52	1,2	0,054

*Variables cuantitativas Mediana (valor mínimo-máximo) y Media (\pm Desviación Estándar).
Variables cualitativas en porcentaje (%). HTA: Hipertensión arterial.*

Tabla 14: Análisis comparativo entre los grupos caso (n=145) y control (n=166) de las variables clínicas.

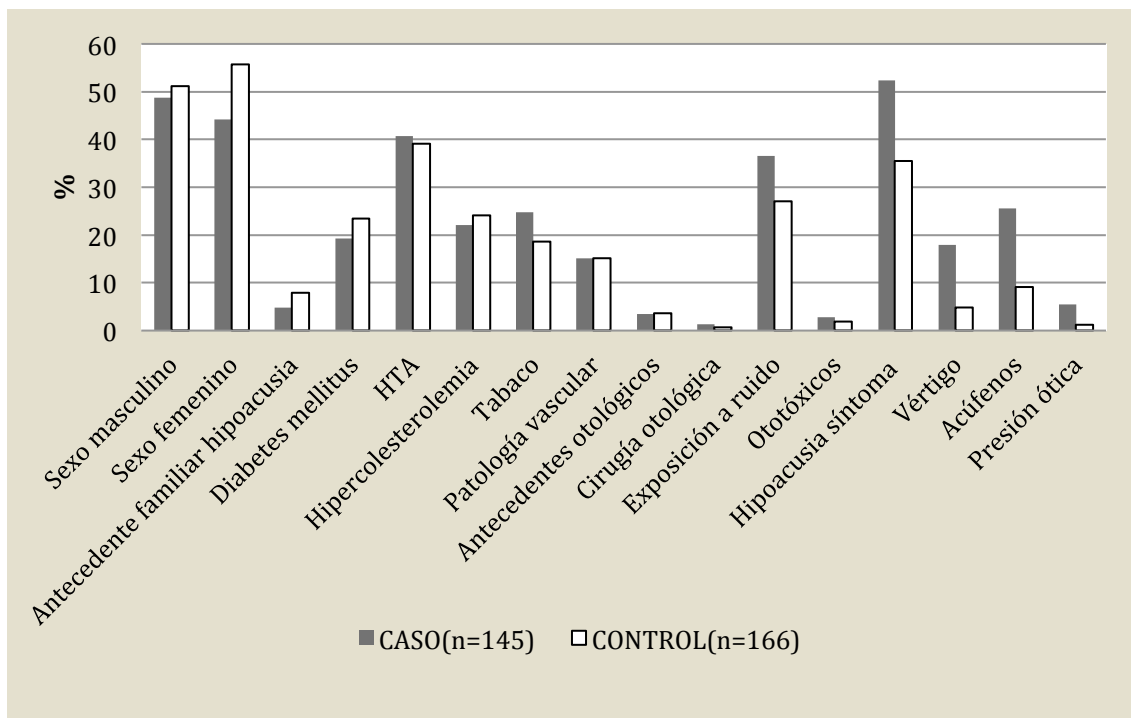


Figura 25: Diagrama de barras que muestra las diferencias entre el grupo caso y el control respecto a las variables clínicas, las mayores diferencias se observan en las variables de percepción subjetiva de clínica otológica (Hipoacusia sintoma, vértigo, acúfenos y presión ótica).

El estudio audiométrico determinó que las diferencias entre los grupos fueron menores de lo que aparentaba la clínica otológica subjetiva, de hecho el 63,45% de los sujetos con EOP y el 63,86% de los controles tenían un umbral auditivo de vía aérea superior a 30dB, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Tabla 15).

Al estudiar el umbral audiométrico, las diferencias tampoco resultaron llamativas, la mediana de los valores del umbral auditivo de vía aérea fue de 36,25 dB (6-98,75 dB) con una media de 39,51 (\pm 19,79) dB en el grupo con EOP. En el grupo control se calculó una mediana de 36,25 dB (6,25-98 dB) y una media de 37,28 (\pm 16,22) dB. El análisis estadístico de las diferencias entre ambos grupos ajustándola a la edad, observó una tendencia hacia la significación estadística ($p=0,069$) respecto al umbral auditivo de vía aérea, siendo discretamente mayor en el grupo caso. El estudio del umbral audiométrico de vía ósea con una mediana de 31,50 (6-98,75) dB y una media de 36,18 (\pm 18,31) dB en el grupo caso y una mediana de 35,00 (6,25-98) dB y una media de 35,83 (\pm 14,82) dB en el grupo control, no permitió observar ninguna diferencia significativa entre ambos grupos. El estudio cuantitativo del GAP tampoco permitió hallar diferencias con significación estadística.

La diferencia audiométrica mayor entre ambos grupos resultó al analizar la proporción de sujetos que presentaban una hipoacusia mixta o transmisiva, el 22,76% de los sujetos con EOP frente al 12,05% de los sujetos del grupo control, presentaban un componente transmisivo en la audiometría tonal en forma de GAP, dicha diferencia era estadísticamente significativa ($p=0,013$). El 40,68% de los casos y el 59,31% de los controles padecían una hipoacusia neurosensorial, diferencia que mostraba significación estadística (Fig. 26).

VARIABLE	CASOS (n=145)	CONTROLES (n=166)	<i>p</i> (ajust. edad)
Vía aérea(dB, mediana, mín-máx)	36,25(6-98,75)	36,25(6,25-98)	0,069
Vía aérea(dB, media, \pm DE)	39,51 (\pm 19,79)	37,28 (\pm 16,22)	
Vía ósea(dB, mediana, mín-máx)	31,50(6-98,75)	35,00(6,25-98)	0,424
Vía ósea(dB, media, \pm DE)	36,18 (\pm 18,31)	35,83 (\pm 14,82)	
GAP(dB, mediana, mín-máx)	0,00(0-40)	0,00(0-25)	0,597
GAP(dB, media, \pm DE)	3,40 (\pm 7,84)	1,45 (\pm 4,52)	
Hipoacusia audiométrica (%)	63,45	63,86	0,731
Hipoacusia neurosensorial (%)	40,68	59,31	0,0062
Hipoacusia transmisiva-mixta(%)	22,76	12,05	0,0062

*Variables cuantitativas Mediana (valor mínimo-máximo) y Media (\pm Desviación Estándar).
Variables cualitativas en porcentaje (%). dB: Decibelios.*

Tabla 15: Análisis comparativo entre los grupos caso (n=145) y control (n=166) de las variables audiométricas.

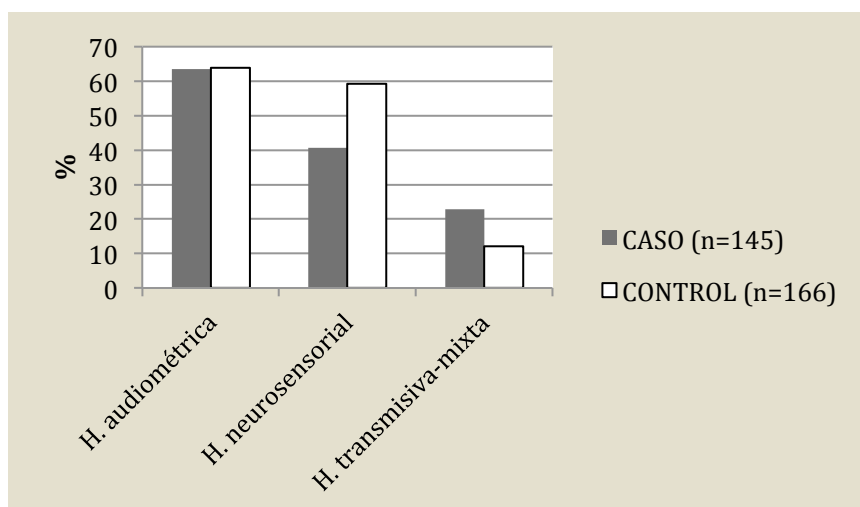


Figura 26: Diagrama de barras que muestra las diferencias entre los grupos caso y control respecto a las variables cualitativas audiométricas referentes al tipo de hipoacusia.

8.3.2 Variables radiológicas

En el análisis comparativo de las densidades óseas entre los dos grupos, el subgrupo de sujetos del grupo caso con afectación de la calota craneal en la gammagrafía ósea, a los que se les había practicado una tomografía computarizada (TC) de hueso temporal (n=43 oídos) y el subgrupo del grupo control que disponía de una TC de hueso temporal (n=27 oídos) (Tabla 16), no se observó ninguna diferencia significativa respecto a la densidad ósea de la cápsula ótica. Tanto al estudiar la densidad en la región de interés RI1, como en RI2, como en la densidad media entre ambas (RI1, RI2). Si se observó una diferencia claramente significativa al analizar la densidad en el hueso adyacente a la zona póstero-medial a la cóclea junto al borde posterior del peñasco (RI3), siendo menor en los sujetos con enfermedad ósea de Paget (EOP). Al estudiar las diferencias de densidades entre la cápsula ótica (RI1, RI2) y el hueso adyacente a la zona póstero-medial a la cóclea (RI3) se observó que la diferencia de densidad ósea era mayor en los sujetos con EOP que en los controles y que esta diferencia era estadísticamente significativa tanto en el cálculo de forma absoluta como relativa (Fig. 27).

La afectación de la mastoides, del ápex petroso y del hueso temporal por hueso pagético sólo se observaba en los sujetos con EOP, como no podía ser de otro modo. Respecto a las medidas del conducto auditivo interno (CAI) no se observaron diferencias significativas entre los sujetos con EOP y los controles.

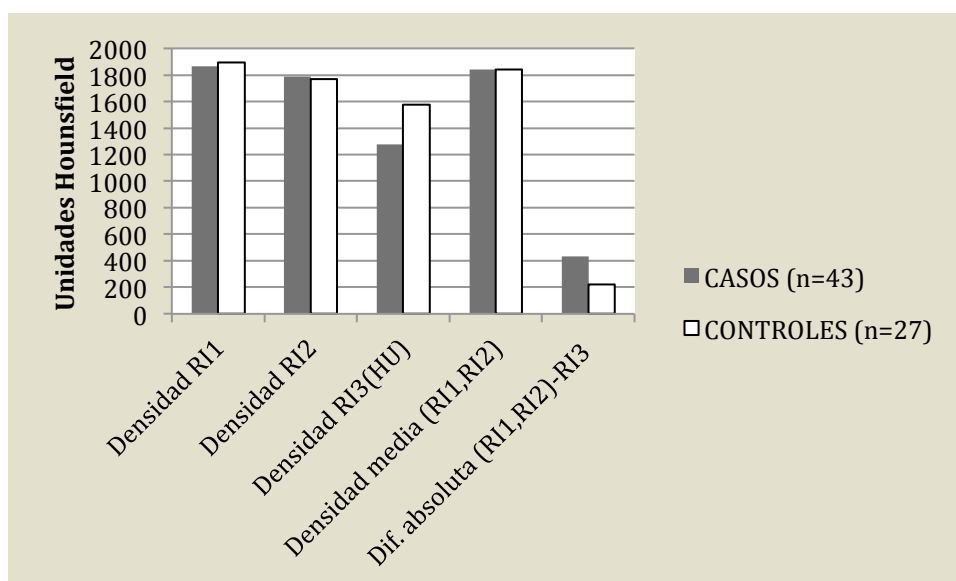


Figura 27: Diagrama de barras que muestra las medidas de densidades (Unidades Hounsfield) en la TC en las 3 regiones de interés (RI) en los grupos caso y control.

VARIABLE	CASOS (n=43)	CONTROLES (n=27)	p
Densidad RI1(UH)	1865,00(1175-2028)	1897,00(1547-2128)	0,131
Densidad RI2(UH)	1789,00(355-2006)	1770,00(1592-2081)	0,546
Densidad RI3(UH)	1277,00(295-1840,00)	1578,00(1288-1896)	<0,001
Densidad media (RI1,RI2)(UH)	1843,00(911,50-1976)	1841,50(1569,50-2019,50)	0,182
Dif. absoluta (RI1,RI2)-RI3 (UH)	435,00(-361,50-1585,50)	220,50(61,50-594,50)	0,0038
Dif. relativa (RI1,RI2)-RI3 (%)	31,62	13,77	0,0028
Mastoides(%)	48	0	<0,001
Ápex(%)	46,51	0	<0,001
Afectación temporal(%)	53,49	0	<0,001
Diam. CAI ant-post(mm)	5,00(3-7)	5,20(3,10-7)	0,703
Diam. CAI cráneo-caudal(mm)	5,00(3-7)	5,12(3,10-7,40)	0,923
Long. CAI(mm)	11,00(7,7-15)	10,95(7,10-13)	0,395

Variables cuantitativas Mediana (valor mínimo-máximo). Variables cualitativas en porcentaje (%). RI: Región de Interés. UH: Unidades Hounsfield. CAI: Conducto auditivo interno. mm: milímetros.

Tabla 16: Análisis comparativo de las variables radiológicas entre el subgrupo del grupo caso con afectación de la calota craneal, a los que se les ha practicado una TC (n=43) y un subgrupo del grupo control que dispone de TC (n=27).

8.4 Análisis comparativo en función de la afectación craneal

8.4.1 Comparación en función de la afectación en la gammagrafía ósea.

En el análisis comparativo entre los sujetos del grupo caso con afectación de la calota craneal (n=72 oídos) y sin afectación de la calota craneal en la gammagrafía ósea (n=73 oídos) respecto a las variables clínicas (Tabla 17) se observó que los grupos eran homogéneos respecto a la mayoría de variables clínicas. La única diferencia se encontró en la distribución de la variable género, predominando en el grupo con afectación de la calota craneal el género femenino con el 59,72% de los sujetos, a diferencia del grupo sin afectación de la calota, donde predominaba el género masculino con un 69,86% de los sujetos. Así mismo respecto a las variables que estudiaban los factores de riesgo de hipoacusia, los grupos también resultaron homogéneos, excepto en la exposición a ruido que resultó ser más frecuente en el grupo sin afectación de la calota craneal, siendo esta diferencia significativa.

VARIABLE	CALOTA+ (n=72)	CALOTA – (n=73)	p (ajust.edad)
Edad(años, mediana, mín-máx)	72 (53-89)	71(47-88)	0,920
Edad(años, media, ± DE)	70,82(±11,57)	71,33(±9,49)	
Sexo masculino(%)	40,28	69,86	<0,001
Sexo femenino(%)	59,72	30,14	<0,001
Ant. familiar hipoacusia(%)	1,37	8,33	0,85
Diabetes mellitus(%)	22,22	16,44	0,348
HTA(%)	41,67	39,73	0,776
Hipercolesterolemia(%)	22,22	21,92	0,994
Tabaco(%)	26,03	23,61	0,712
Patología vascular(%)	20,83	9,59	0,058
Antecedentes otológicos(%)	4,17	2,74	0,635
Cirugía otológica(%)	1,39	1,37	0,972
Exposición a ruido(%)	26,39	46,58	0,011
Ototóxicos(%)	0	5,48	0,989
Hipoacusia síntoma (%)	56,94	47,95	0,224
Vértigo(%)	12,50	23,29	0,099
Acúfenos(%)	30,56	20,55	0,178
Presión ótica(%)	5,56	5,48	0,991

Variables cuantitativas Mediana (valor mínimo-máximo) y Media (±Desviación Estándar). Variables cualitativas en porcentaje (%). HTA: Hipertensión arterial.

Tabla 17: Análisis comparativo de las variables clínicas entre los sujetos del grupo caso con afectación de la calota craneal (n=72) y sin afectación de la calota craneal (n=73).

VARIABLE	CALOTA+ (n=72)	CALOTA – (n=73)	p (ajust.edad)
Vía aérea(dB, mediana, mín-máx)	40(6-98,75)	35(8,75-93,75)	0,030
Vía aérea(dB, media, ± DE)	42,45(±20,39)	36,61(±18,86)	
Vía ósea(dB, mediana, mín-máx)	33,75(6-98,75)	31,25(8,75-86,25)	0,041
Vía ósea(dB, media, ± DE)	38,62(±19,68)	33,76(±16,64)	
GAP(dB, mediana, mín-máx)	0(0-37,25)	0(0-40)	0,518
GAP(dB, media, ± DE)	3,82(8,03)	2,98(7,68)	
Hipoacusia audiométrica (%)	69,44	57,53	0,085
Hipoacusia neurosensorial (%)	64,00	66,67	0,789
Hipoacusia transmisiva-mixta(%)	36,00	33,33	0,789

*Variables cuantitativas Mediana (valor mínimo-máximo) y Media (±Desviación Estándar).
Variables cualitativas en porcentaje (%). dB: Decibelios.*

Tabla 18: Análisis comparativo de las variables audiométricas entre los sujetos del grupo caso con afectación de la calota craneal (n=72) y sin afectación de la calota craneal (n=73).

En el análisis comparativo respecto a las variables audiométricas (Tabla 18) se observó que el grupo con afectación de la calota craneal en la gammagrafía ósea presentaba una pérdida auditiva mayor que el grupo sin afectación de la calota, tanto al estudiar el umbral auditivo de vía aérea (40dB), como en el umbral de vía ósea (33,75dB). Estas diferencias resultaban estadísticamente significativas (Fig.28). Respecto a la proporción sujetos que presentaba hipoacusia transmisiva-mixta o neurosensorial, las diferencias entre los dos grupos no presentaban significación estadística, predominando en ambos grupos la hipoacusia neurosensorial respecto a la transmisiva.

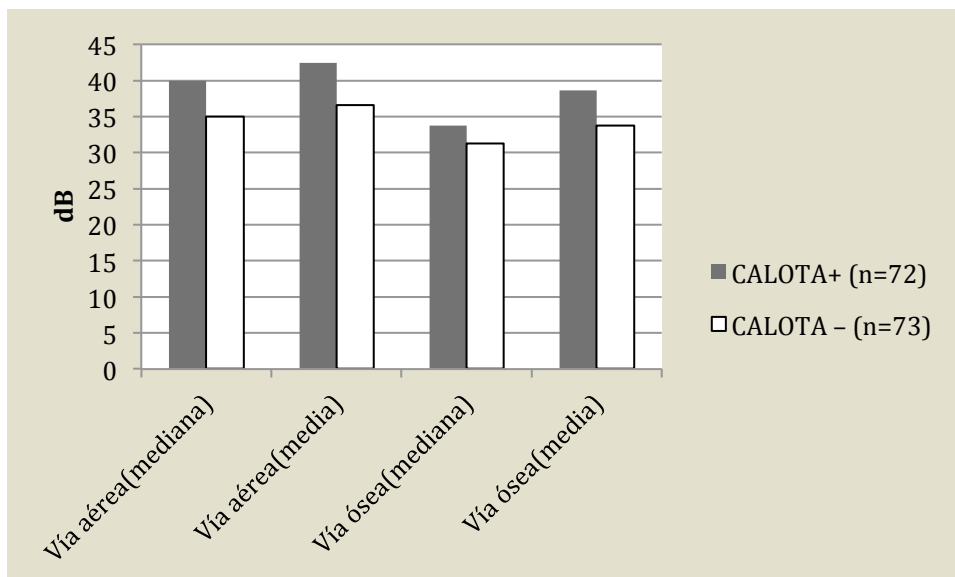


Figura 28: Diagrama de barras que muestra las diferencias entre los sujetos con afectación de la calota en la gammagrafía ósea y sin afectación respecto a los umbrales auditivos de vía aérea y ósea.

El análisis comparativo de las variables que estudiaban la severidad de la EOP (Tabla 19) observó que el grado de extensión de la enfermedad según la gammagrafía ósea no detectaba diferencias, predominando en ambos grupos los sujetos con afectación más extensa, polioestótica, respecto a la afectación más localizada o monostótica. Al estudiar los niveles de fosfatasas alcalinas si se detectó una tendencia a la significación estadística siendo los niveles superiores en el grupo sin afectación de la calota craneal.

VARIABLE	CALOTA+ (n=72)	CALOTA - (n=73)	p (ajust.edad)
Fosfatasas alcalinas (SI)	3,15(1,09-24,20)	3,40(0,90-19,50)	0,051
Polioestótico(%)	63,89	60,27	0,649
Monostótico(%)	36,11	39,73	0,649

Variables cuantitativas Mediana (valor mínimo-máximo). Variables cualitativas en porcentaje (%). SI: Sistema Internacional.

Tabla 19: Análisis comparativo de las variables gammagráficas entre los sujetos del grupo caso con afectación de la calota craneal (n=72) y sin afectación de la calota craneal (n=73).

8.4.2 Comparación en función de la afectación en la TC

En el análisis comparativo entre el subgrupo del grupo caso con afectación de la calota craneal en la gammagrafía ósea que disponía de tomografía computerizada (TC) (n=42) y el subgrupo del grupo caso con afectación de la calota craneal en la gammagrafía ósea que no disponía de TC (n=30) (Tabla 20), se observó que la edad era mayor en el grupo con TC, siendo esta diferencia significativa. La clínica subjetiva era similar sin presentar diferencias significativas.

El estudio de las variables audiométricas detectó que los umbrales auditivos eran similares, aunque el grupo con TC presentaba una mayor proporción de sujetos con hipoacusia en la audiometría, con umbral auditivo > de 30dB, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. La comparación de los grupos en función de la proporción de enfermos con hipoacusia transmisiva-mixta o neurosensorial no detectó ninguna diferencia significativa, predominando en ambos grupos la hipoacusia de tipo neurosensorial.

VARIABLE	TC+ (n=42)	TC- (n=30)	p (ajust. edad)
Edad(años, mediana, mín-máx)	74 (53-88)	69,59(47-88)	0,040
Edad(años, media, ± DE)	73,29(±10,35)	67,37(±12,46)	
Hipoacusia síntoma (%)	61,90	50	0,620
Vértigo(%)	19,05	3,33	0,120
Acúfenos(%)	30,95	30	0,540
Presión ótica(%)	9,52	0	#
Vía aérea(dB, mediana, mín-máx)	41,88 (16,25-90)	30,75 (6-98,75)	0,440
Vía aérea(dB, media, ± DE)	45,92(±17,57)	37,59(±23,23)	
Vía ósea(dB, mediana, mín-máx)	38,75 (13,75-75,00)	27,88 (6-98,75)	0,530
Vía ósea(dB, media, ± DE)	41,76(±17,67)	34,24(±21,75)	
GAP(dB, mediana, mín-máx)	0(0-37,25)	0(0-26)	0,705
GAP(dB, media, ± DE)	4,17(8,63)	3,34(7,22)	
Hipoacusia audiométrica (%)	83,33	50,00	0,020
Hipoacusia neurosensorial (%)	68,57	53,33	0,308
Hipoacusia transmisiva-mixta(%)	31,43	46,67	0,308

Variables cuantitativas Mediana (valor mínimo-máximo) y Media (±Desviación Estándar). Variables cualitativas en porcentaje (%). dB: Decibelios. #: Tendencia a la no convergencia por efectivos insuficientes.

Tabla 20: Análisis comparativo de las variables de clínica audiológica y variables audiométricas entre los sujetos del grupo caso con TC (n=42) y sin TC (n=30).

8.5 Análisis de la relación estadística de la hipoacusia con las variables clínicas, analíticas y gammagráficas

Con el objetivo de determinar los factores de riesgo de hipoacusia en los pacientes afectados de enfermedad ósea de Paget (EOP), se realizó un análisis de la relación estadística entre las variables que determinaban la audición tanto variables audiométricas cuantitativas como cualitativas; y las variables clínicas, analíticas y gammagráficas en los sujetos del grupo caso (n=145).

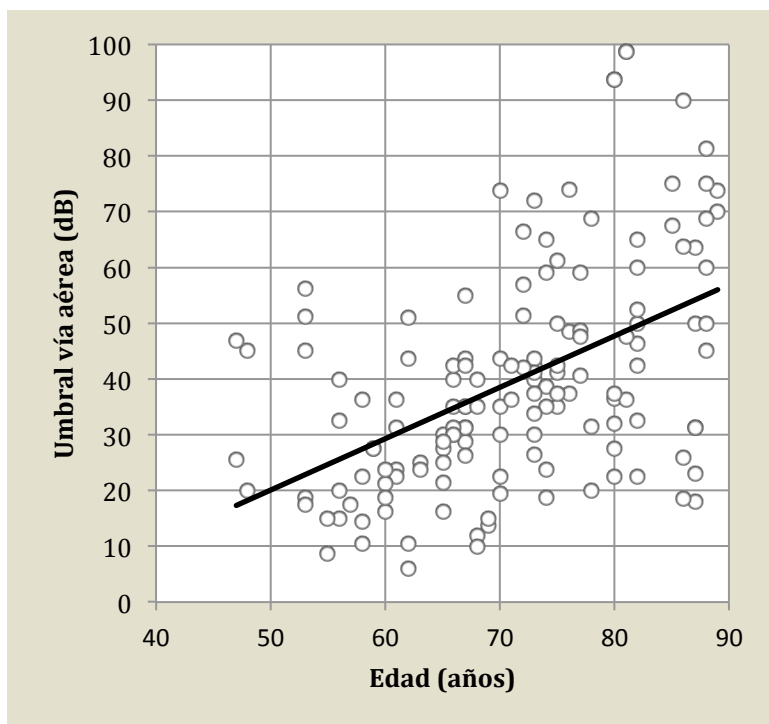


Figura 29: Diagrama de dispersión de Edad sobre Umbral de Vía Aérea en el grupo con EOP.

El análisis de la relación estadística entre las variables audiométricas y los factores de riesgo de hipoacusia (Tabla 21), permitió observar que la edad constituía la variable que más claramente se relacionaba con el umbral auditivo de vía aérea (Fig.29). La HTA, el hábito tabáquico, los antecedentes de patología vascular, los antecedentes otológicos, el antecedente de cirugía otológica, la presentación de afectación poliostótica y la afectación de la calota craneal en la gammagrafía ósea también constituían factores de riesgo para presentar mayor umbral de vía aérea en la audiometría tonal.

El análisis también permitió determinar que tanto la edad, el hábito tabáquico como la afectación de la calota craneal en la gammagrafía ósea, eran factores de riesgo para presentar mayor umbral de vía ósea en la audiometría tonal.

Así mismo determinó que la edad, la HTA, los antecedentes otológicos y la afectación polioestótica eran factores de riesgo de presentar hipoacusia transmisiva o mixta.

Al valorar la audición como hipoacusia (umbral >30dB) o normoacusia (umbral <30dB) la edad, la HTA, el hábito tabáquico y la afectación polioestótica demostraron ser factores de riesgo de hipoacusia.

	Umbral vía aérea (p)	Umbral vía ósea (p)	Hipoacusia transmisiva (p)	Hipoacúsico (p)
Edad	<0,001	<0,001	0,117	<0,001
Sexo	0,397	0,415	0,269	0,869
Antecedente familiar hipoacusia	0,119	0,117	0,576	#
Diabetes mellitus	0,265	0,272	0,065	0,765
HTA	0,032	0,095	0,043	0,032
Hipercolesterolemia	0,309	0,403	0,679	0,685
Tabaco	0,036	0,029	0,702	0,001
Patología vascular	0,044	0,135	0,359	0,067
Antecedentes otológicos	0,004	0,575	0,017	#
Cirugía otológica	0,044	0,574	#	#
Exposición a ruido	0,291	0,084	0,264	0,075
Ototóxicos	0,422	0,649	#	0,804
Polioestótico	0,058	0,17	0,029	0,031
FFAA	0,744	0,382	0,117	0,723
Afectación calota	0,027	0,038	0,512	0,076

(p): valor p, HTA: Hipertensión arterial, FFAA: Fosfatasas alcalinas, #: Tendencia a la no convergencia por efectivos insuficientes.

Tabla 21: Relación estadística entre las variables audiométricas y las variables clínicas, analíticas y gammagráficas en los sujetos del grupo caso (n=145).

El análisis de la relación estadística entre clínica otológica subjetiva y la severidad de la afectación ósea por la EOP detectó que la afectación polioestótica y las fosfatasas alcalinas elevadas constituían factores de riesgo de que el paciente refiriera clínica vertiginosa, mientras que la afectación polioestótica demostró ser un factor de riesgo de que el paciente refiriese presentar hipoacusia o acúfenos. El análisis de la relación estadística entre clínica otológica subjetiva y las variables clínicas, determinó que la

edad era un factor de riesgo para referir hipoacusia, sin embargo el resto de variables clínicas estudiadas no mostraron ninguna relación estadística (Tabla 22).

	Hipoacusia síntoma (p)	Vértigo (p)	Acúfenos (p)	Plenitud ótica (p)
Edad	<0,001	0,096	0,076	0,212
Poliostótico	0,007	0,021	0,021	#
FFAA	0,964	<0,001	0,802	0,964
Afectación calota	0,229	0,092	0,186	0,948

(p): valor p, FFAA: Fosfatasas alcalinas, #: Tendencia a la no convergencia por efectivos insuficientes.

Tabla 22: Relación estadística entre las variables de clínica otológica y las variables clínicas, analíticas y gammagráficas en los sujetos del grupo caso (n=145).

8.6 Análisis de la relación estadística de la hipoacusia con las variables radiológicas

El análisis de la relación estadística entre las variables audiométricas y las variables radiológicas en los sujetos del grupo caso (n=43) (Tabla 23), permitió determinar que el umbral de vía aérea en la audiometría tonal se relacionaba con la densidad ósea en la cápsula ótica, tanto al medirla en las regiones de interés RI1 (Fig.30) y RI2 (Fig.31) de forma independiente, como en la densidad media en ambos puntos (RI1, RI2). Se trataba de una relación inversamente proporcional, siendo el umbral mayor al ser la densidad en la cápsula ótica menor.

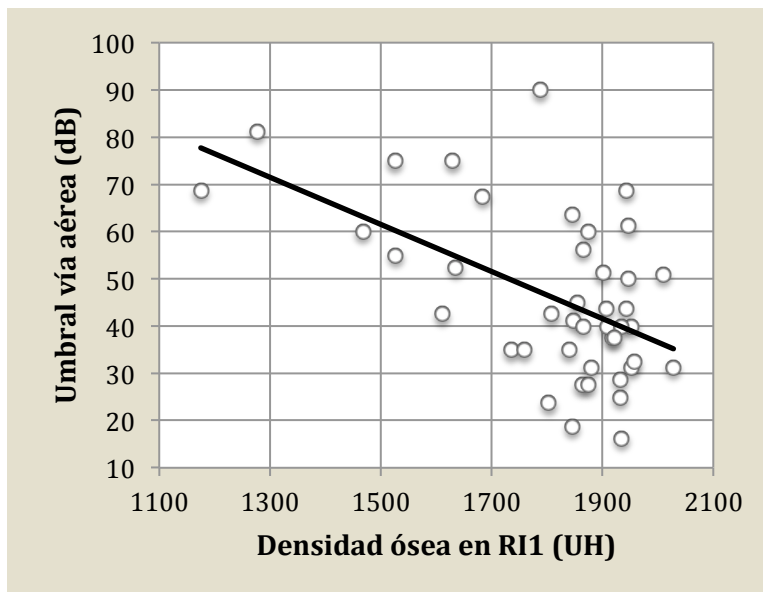


Figura 30: Gráfico de dispersión de Densidad ósea en RI1 (UH) sobre Umbral de Vía Aérea en el grupo con EOP.

También se pudo observar que el umbral en vía aérea se relacionaba con la longitud del conducto auditivo interno (CAI) no teniendo ninguna relación con el resto de medidas del CAI. Sin embargo no se pudo establecer relación alguna entre el umbral de vía aérea en la audiometría tonal y el resto de variables radiológicas como la afectación del hueso temporal en áreas diferentes de la cápsula ótica: mastoides, ápex petroso y densidad en RI3, ni tampoco al estudiar las diferencias de densidades entre la cápsula ótica (RI1, RI2) y el hueso adyacente (RI3).

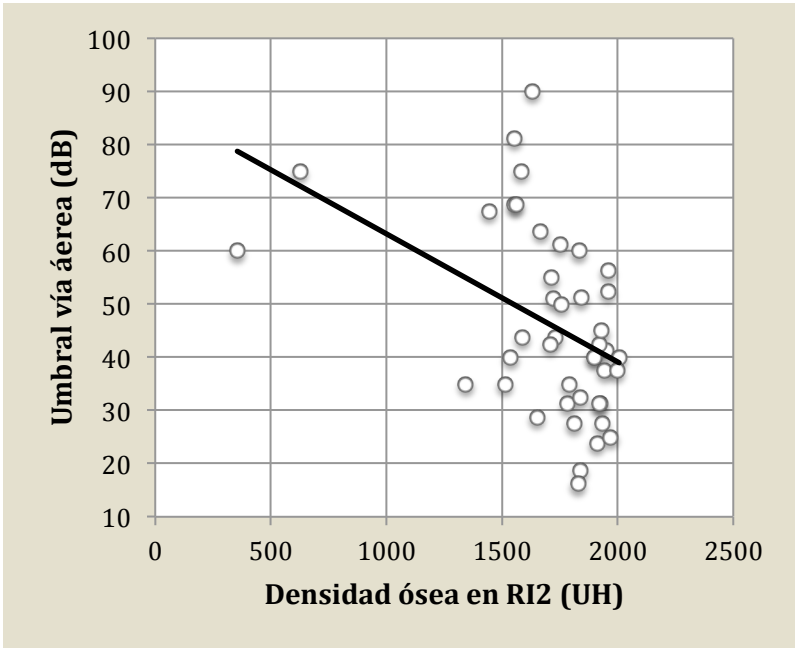


Figura 31: Diagrama de dispersión de Densidad ósea en RI2 (UH) sobre Umbral de Vía Aérea en el grupo con EOP.

Del mismo modo, el umbral de vía ósea en la audiometría tonal, se relacionaba con la densidad ósea en la cápsula ótica en todas sus determinaciones RI1 (Fig.32), RI2 (Fig.33) y la densidad media de ambos puntos (RI1, RI2) no pudiéndose observar otras relaciones estadísticamente significativas.

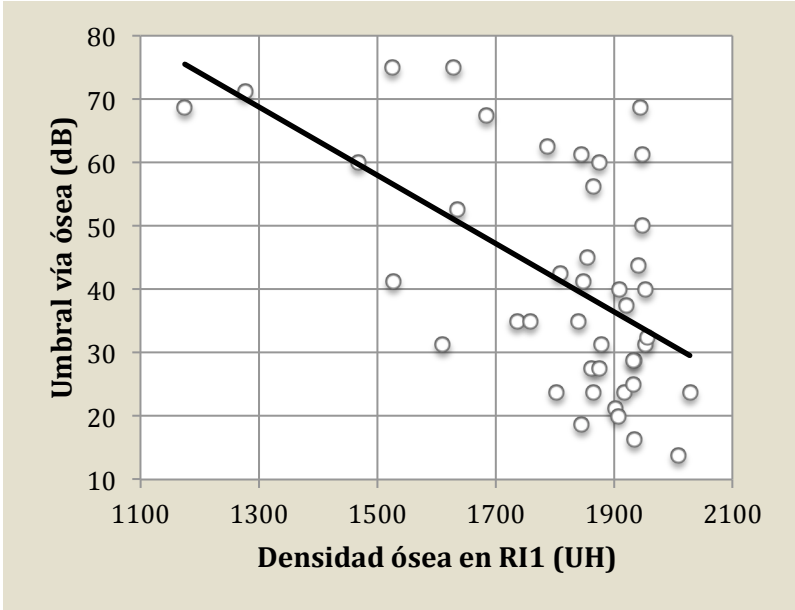


Figura 32: Diagrama de dispersión de Densidad ósea en RI1 (UH) sobre Umbral de Vía Ósea en el grupo con EOP.

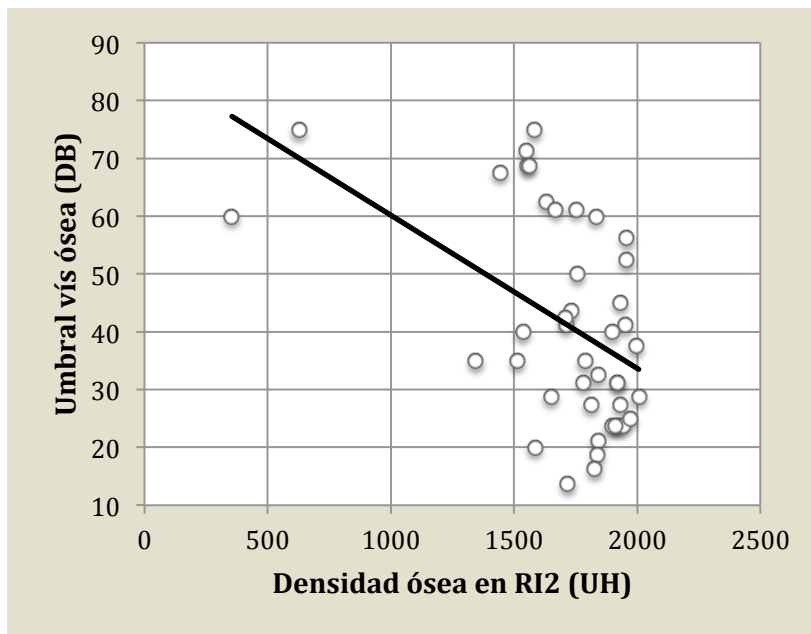


Figura 33: Diagrama de dispersión de Densidad ósea en RI2 (UH) sobre Umbral de Vía Ósea en el grupo con EOP.

También se pudo observar que la presencia de un componente transmisivo en el audiograma presentaba una relación estadísticamente significativa con la afectación por hueso pagético del hueso temporal en áreas diferentes de la cápsula ótica; mastoides y ápex petroso, no observándose relación estadísticamente significativa con la densidad de la cápsula ótica en ninguna de sus medidas.

La hipoacusia transmisiva también se relacionó con la longitud del CAI pero no presentó ninguna relación con el resto de medidas del CAI.

La hipoacusia audiométrica (umbral auditivo > 30dB) no se relacionó con ninguna variable radiológica, excepto la tendencia a la significación estadística con la afectación de la mastoides por hueso pagético ($p=0,085$).

	Umbral vía aérea (p)	Umbral vía ósea (p)	Hipoacusia transmisiva (p)	Hipoacusia (p)
Mastoides	0,139	0,639	0,004	0,085
Ápex	0,966	0,159	0,021	0,908
Afectación temporal	0,601	0,28	0,012	0,82
Densidad RI1(UH)	0,007	0,005	0,883	0,344
Densidad RI2(UH)	0,029	0,018	0,33	0,22
Densidad RI3(UH)	0,439	0,85	0,393	0,236
Densidad media (RI1,RI2)(UH)	0,004	0,002	0,479	0,196
Dif. absoluta (RI1,RI2)-RI3 (UH)	0,632	0,272	0,267	0,532
Dif. relativa (RI1,RI2)-RI3	0,787	0,399	0,315	0,599
Diam. CAI ant-post(mm)	0,299	0,19	0,655	0,532
Diam. CAI cráneo-caudal(mm)	0,661	0,19	0,681	0,532
Long. CAI(mm)	0,0153	0,682	0,006	0,258

(p): valor p. RI: Región de Interés. UH: Unidades Hounsfield. Dif :Diferencia. Diam: Diámetro. CAI: Conducto auditivo interno. mm: milímetros.

Tabla 23: Relación estadística entre la variables audiométricas y las variables radiológicas (n=43).

En el análisis de la relación estadística entre las variables cualitativas, clínica otológica percibida por el sujeto, y las variables radiológicas en los sujetos del grupo caso (n=43) (Tabla 24), no se observó ninguna relación estadísticamente significativa.

	Hipoacusia (p)	Vértigo (p)	Acúfenos (p)	P. ótica (p)
Mastoides	0,737	0,484	0,993	0,306
Ápex	0,895	0,952	0,993	0,501
Afectación temporal	0,574	0,772	0,995	0,554
Densidad RI1(UH)	0,198	0,057	0,42	0,233
Densidad RI2(UH)	0,146	0,144	0,661	0,163
Densidad RI3(UH)	0,645	0,577	0,293	0,362
Densidad media (RI1,RI2)(UH)	0,106	0,056	0,497	0,473
Dif. absoluta (RI1,RI2)-RI3 (UH)	0,738	0,726	0,465	0,492
Dif. relativa (RI1,RI2)-RI3	0,738	0,767	0,378	0,887
Diam. CAI ant-post(mm)	0,116	0,33	0,901	0,963
Diam. CAI cráneo-caudal(mm)	0,271	0,555	0,642	0,4
Long. CAI(mm)	0,345	0,403	0,051	0,575

(p): valor p. P. Ótica: Presión ótica. RI: Región de Interés. UH: Unidades Hounsfield. Dif :Diferencia. Diam: Diámetro. CAI: Conducto auditivo interno. mm: milímetros.

Tabla 24: Relación estadística entre la variables de clínica otológica y las variables radiológicas (n=43).

9 DISCUSIÓN

9.1 Descripción de la hipoacusia en la enfermedad ósea de Paget

La asociación entre hipoacusia y enfermedad ósea de Paget (EOP) ya se describe en el primer trabajo de Paget en el 1877, donde también se describe la relación entre pérdida auditiva y afectación del cráneo por la *osteítis deformans*⁵.

La hipoacusia en los pacientes con EOP puede ser conductiva, neurosensorial o mixta^{2,161}. El patrón más frecuentemente descrito de forma clásica, es una hipoacusia mixta con un componente conductivo en frecuencias bajas y una caída neurosensorial en frecuencias altas^{90,93,152}, lo que permite diferenciarla de la presbiacusia⁹⁹. En el presente estudio el 63,45% de los sujetos con EOP padecían hipoacusia según la audiometría tonal, con un umbral auditivo mediano de 36,25 dB (6-98,75) y un umbral auditivo medio de 39,51dB ($\pm 19,79$) en vía aérea. Respecto a la vía ósea, el umbral auditivo mediano era de 31,50 dB (6-98,75) y una media de 36,18 dB ($\pm 18,31$). En el 40,68% de los casos la pérdida auditiva se manifestaba en forma de hipoacusia neurosensorial, mientras que el 22,76% de los sujetos presentaban hipoacusia transmisiva o mixta. En referencia a la clínica otológica percibida subjetivamente por el paciente; el 52,41% de los sujetos afirmaban padecer algún grado de sordera, el 17,93% referían clínica vestibular, el 25,52% acúfenos y el 5,52% clínica de presión ótica.

La literatura respecto a la prevalencia real de la hipoacusia en el paciente con EOP, es poco clara ya que la metodología para cuantificar la pérdida auditiva es muy variada según las diferentes series, desde la utilización de cuestionarios en pacientes con EOP donde el paciente expresa si cree tener una pérdida auditiva debida a la enfermedad (37,4-61%)^{119,155}, la revisión de historias clínicas donde el médico hace constar que el paciente tiene una pérdida auditiva (15,9%)⁹, hasta estudios basados en audiometrías, que son los más escasos, como el de Young et al. en el 2007¹⁵⁶ o nuestra serie.

En la serie de Young et al. los pacientes con EOP afirmaban tener algún grado de hipoacusia en el 76% de los casos y acúfenos en el 54%, porcentajes mayores a los observados en nuestro estudio. La serie de Wermers et al. de 2008¹¹⁹ es similar a la nuestra, con una percepción subjetiva de pérdida auditiva en el 61% de los casos, acúfenos en el 18% y vértigo en el 24%. En la mayoría de estudios se reporta la presencia de vértigo y acúfenos alrededor del 20-25% de los sujetos^{2,150,162}.

Respecto a la valoración audiométrica de la pérdida auditiva, en el trabajo de Young et al. el 54,6% de los casos tenían un umbral auditivo >40 dB, en nuestra serie el porcentaje era mayor (63,45%) aunque se debe tener en cuenta que en nuestro trabajo se consideró como hipoacusia un umbral >30 dB.

La distribución de casos entre hipoacusia neurosensorial o mixta era similar a la descrita por Deep et al.¹⁶³ que al igual que en nuestra serie, mostraba una proporción mayor de pacientes con hipoacusia neurosensorial, en el 65% de los casos, frente al 35% de pacientes con hipoacusia transmisiva o mixta, sin embargo en su serie el umbral auditivo medio de vía aérea era de 52dB, siendo mayor que el determinado en el presente estudio. Debe destacarse, que en la serie de Deep et al. todos los casos presentaban afectación del hueso temporal por la EOP y en nuestra serie se incluyeron pacientes con EOP independientemente del tipo de afectación esquelética. Por el contrario el trabajo de Donáth et al., halló mayor número de pacientes con hipoacusia, 88% de los casos y una proporción más equilibrada entre ambos tipos, el 48% de los casos presentaban hipoacusia neurosensorial y el 40% hipoacusia transmisiva o mixta.

Podemos afirmar que nuestra serie muestra unos resultados en consonancia a los descritos por otros autores y que al disponer de datos audiométricos, siendo estos escasos en la literatura, representa una interesante muestra de la incidencia real de la hipoacusia en el paciente con EOP.

9.2 Estudio comparativo entre grupos

La hipoacusia se ha considerado una complicación neurológica de la enfermedad ósea de Paget (EOP) desde la descripción inicial de la misma, pero también es verdad que en la mayoría de las series no se han controlado variables como la edad, íntimamente relacionada con la hipoacusia. La mayor parte de las series cuentan con un predominio de sujetos mayores, con edades medias entre 69-75 años^{3,9,119,148,156}, este hecho ha llevado a autores a firmar que la pérdida auditiva no debe utilizarse como un marcador de complicación en la EOP, ya que constituye un problema común en la tercera edad¹⁴⁸.

En el presente estudio se ha realizado una comparación estadística entre el grupo caso con EOP y un grupo control, con la finalidad de controlar otros factores diferentes de la EOP que pudiesen relacionarse con la pérdida auditiva, así mismo se ha realizado un análisis ajustado a la edad para controlar el factor de confusión que representa la edad en esta población.

En dicho análisis se observó que ambos grupos eran epidemiológicamente similares tanto en edad, sexo, como en factores de riesgo de hipoacusia, el único factor de riesgo de hipoacusia en que diferían fue la exposición a ruido, siendo mayor en el grupo caso, sin alcanzar significación estadística.

Al analizar las diferencias respecto a clínica otológica subjetiva, entre el grupo con EOP y el grupo control, el 52,41% de los sujetos del grupo con EOP afirmaban padecer hipoacusia frente al 35,54% de los controles, así mismo los pacientes con EOP referían con mayor frecuencia vértigo, acúfenos o sensación de plenitud ótica.

Respecto a los resultados audiométricos de nuestro estudio, se ha observado que la diferencia entre los dos grupos no era tan clara como al referirse a la clínica subjetiva. El umbral auditivo medio de vía aérea era similar entre los dos grupos, aunque al analizar los datos ajustados a la edad se detectó una tendencia hacia la significación estadística siendo el umbral auditivo medio mayor en el grupo con EOP (39,51 dB) que en el grupo control (37,28 dB). Sin embargo al estudiar el umbral auditivo medio en vía ósea no se hallaron diferencias significativas entre el grupo con EOP (36,18dB) y el grupo control (35,83dB).

La mayor diferencia observada entre ambos grupos fue la proporción de sujetos con hipoacusia transmisiva o mixta, el 22,76% de los sujetos con EOP presentaban hipoacusia transmisiva o mixta, a diferencia de los controles que sólo presentaban hipoacusia transmisiva o mixta en el 12,05% de los casos.

Estos hallazgos nos permiten afirmar que aunque ambos grupos presentaron una hipoacusia neurosensorial de forma predominante, el hecho que permite diferenciarlos

es la presencia de un componente transmisivo en el grupo con EOP, como acreditan la diferencias en el umbral auditivo de vía aérea y la presencia de GAP audiométrico. Siendo el componente neurosensorial atribuible a la presbiacusia, similar en ambos grupos, como evidencia la no diferencia respecto al umbral de vía ósea. En este mismo sentido afirman Monsell et al.⁹⁹ que debe sospecharse una hipoacusia causada por la EOP en aquellos pacientes que la progresión es mayor a la esperada y por la presencia de un componente transmisivo en frecuencias bajas a diferencia de la presbiacusia.

Igual que en nuestra serie, otros autores han detectado diferencias en la percepción subjetiva de clínica otológica entre los pacientes con EOP y un grupo control. Van Staa et al. en el 2002⁹ tras revisar los registros de 2.465 pacientes de Gran Bretaña y compararlos con un grupo control, concluyó que el 15,9% de los pacientes con enfermedad de Paget padecían hipoacusia a diferencia del 10% de los controles. En este mismo sentido el trabajo de Young et al. de 2007¹⁵⁶, también observó que el 76% de los sujetos con EOP referían hipoacusia y el 54,6% acúfenos al ser preguntados por la clínica otológica, a diferencia del 15,5% y el 23,6% respectivamente, en el grupo control.

La serie de Young, al igual que la nuestra, también analizó los grupos en función de los hallazgos audiométricos y observó diferencias más evidentes entre ambos grupos que en nuestro estudio. Young observó que el 55% de los pacientes con EOP presentaban un umbral auditivo >40dB en comparación al 25% de los controles.

Nuestro trabajo en definitiva muestra, como la diferencia en cuanto a nivel auditivo entre un grupo de sujetos con EOP y un grupo control es discreta, si controlamos otros factores de riesgo de hipoacusia como la edad. Son, sin embargo, el tipo de hipoacusia y la percepción subjetiva de la misma, los que si diferencian ambos grupos de forma clara.

9.3 Características tomográficas en la enfermedad ósea de Paget

El diagnóstico radiológico de la enfermedad ósea de Paget (EOP) se sustenta en la sospecha diagnóstica en la radiografía simple y la confirmación diagnóstica mediante la gammagrafía ósea. La tomografía computerizada (TC) se suele reservar para el diagnóstico de las complicaciones de la EOP³⁰.

En la presente tesis se han comparado las características tomográficas en la TC de hueso temporal entre un grupo de pacientes con enfermedad ósea de Paget y un grupo control, aportando información junto a las escasas series publicadas, sobre el estudio tomográfico de la afectación del hueso temporal por la EOP.

Se han determinado la densidad ósea de la cápsula ótica en unidades Hounsfield (UH) en 2 regiones de interés (RI1 y 2), la densidad en el peñasco del temporal (RI3), se ha medido el conducto auditivo interno (CAI) y se ha estudiado la afectación por hueso pagético de diferentes áreas del hueso temporal.

En el análisis de la densidad ósea de la cápsula ótica no se pudieron detectar diferencias en las regiones de interés (RI1 y RI2) entre los dos grupos. Otros autores sí han hallado diferencias de densidad ósea de la cápsula ótica entre pacientes con afectación craneal por la EOP y un grupo control. Monsell et al. en el 1999¹⁶⁴, utilizando una técnica cuantitativa para la medición de la densidad ósea basada en la tomografía computerizada (QCT) que permitía obtener un valor estándar y no relativo, observó una diferencia de densidad ósea en la cápsula ótica clara, entre ambos grupos. La utilización de las unidades UH, un valor relativo, para la medición de la densidad ósea de la cápsula ótica ya se había utilizado previamente en relación a la disminución de la densidad ósea en el contexto de la otosclerosis¹⁶⁵, quizás la utilización de una técnica de medición diferente justifica la diferencia con el trabajo de Monsell. Otro factor a tener en cuenta es la población estudiada, en el presente estudio en el grupo de sujetos con TC y afectados de EOP, todos los casos tenían afectación del cráneo por la enfermedad en la gammagrafía ósea, pero de estos sólo el 53% presentaban afectación del hueso temporal mediante el estudio con TC, así el grupo presentaba una gran dispersión en los datos de densidad ósea de la cápsula ótica al mezclarse sujetos con afectación del hueso temporal por EOP y sujetos con EOP con afectación craneal sin afectación del hueso temporal.

Sin embargo, el análisis de la densidad ósea del hueso adyacente a la zona pósteromedial a la cóclea junto al borde posterior del peñasco (RI3) ha resultado claramente menor en los enfermos con EOP. Así mismo la diferencia de densidades entre la cápsula ótica (RI1 y RI2) y el hueso del peñasco (RI3) estaba aumentada en los enfermos con EOP, con una diferencia relativa del 31,6% en el grupo caso frente a un

13,7% en el grupo control. Esta característica hace que la cápsula ótica en los enfermos con EOP parezca más densa, quedando más resaltada del hueso adyacente. Este fenómeno ya fue descrito por Schuknecht et al. en el 74¹⁶⁶ donde sugirió que la remodelación ósea en la EOP se origina en las áreas donde el hueso tiene mayor proporción de médula ósea como el ápex petroso, el área peritubárica y la mastoides, siendo la cápsula ótica la última en afectarse. Así mismo d'Archambeau et al.¹³⁹ describieron la afectación del hueso temporal por TC, como una desmineralización de la pirámide petrosa y la base de cráneo tomando un aspecto opaco y borroso, con disminución de la cápsula ótica sólo en casos avanzados.

Esta disminución de la reabsorción ósea en la cápsula ótica se da en condiciones normales, inhibiéndose de forma centrípeta alrededor del oído interno⁹⁵ y es debida a la existencia de un gradiente transcapsular de señales antireabsortivas originado en el oído interno, principalmente mediado por la osteoprotegerina (OPG)¹⁰². En el hueso afecto por la EOP se da el mismo patrón de distribución de la remodelación ósea, pero con tasas superiores de remodelación, de forma que existe una disminución gradual de la fracción de hueso pagético hacia el oído interno³², esto se traduce en una cápsula ótica preservada hasta estadios muy avanzados de la enfermedad y un hueso adyacente hipodenso, tal como evidencia la mayor diferencia de densidad ósea entre la cápsula ótica y el hueso adyacente en los pacientes con EOP, como constata nuestro estudio.

El presente trabajo también ha estudiado las medidas del conducto auditivo interno (CAI), ya que de forma clásica se había atribuido la hipoacusia neurosensorial propia de la EOP a la estenosis del mismo⁸⁹. Al comparar el grupo con EOP y un grupo control respecto a los tres medidas del CAI recogidos en la TC, longitud del CAI, diámetro ántero-posterior y cráneo-caudal, no se observó ninguna diferencia significativa entre los dos grupos. Estos hallazgos concuerdan con trabajos previos que tampoco pudieron hallar diferencias respecto a la medida del CAI entre sujetos con EOP y controles^{31,99}. Esto constata que la hipoacusia descrita en los pacientes con EOP no es debida a la compresión del nervio coclear en un CAI estenótico como se creía originariamente.

Respecto al estudio cualitativo de la afectación del hueso temporal por hueso pagético, la presente tesis ha mostrado que los sujetos con EOP a diferencia del grupo control, presentaban afectación de la mastoides en el 48% de los casos, el ápex en el 46,5% y todo el temporal en el 53% de los sujetos. Ésta afectación no se observaba en ningún caso del grupo control ya que la observación de las mismas llevaría al diagnóstico de enfermedad de Paget. De forma similar en el estudio de Donáth et al.⁴ se detectó una afectación en la TC de hueso temporal, de la cadena osicular en el

28%, la pirámide petrosa en el 56%, la mastoides en el 20% y desmineralización de la cápsula ótica, en el 40% de los casos estudiados. En un trabajo reciente, publicado por Deep et al. en el 2017,¹⁶³ se estudiaron 27 pacientes con afectación del hueso temporal por EOP y se constató que todos los casos presentaban desmineralización del ápex petroso como manifestación más común, la cápsula ótica por el contrario se afectaba en el 55,6% de los casos y se evidenció que dicha afectación avanzaba de forma centrípeta desde la periferia hacia en oído interno.

En definitiva, nuestro estudio muestra como en la mayor parte de sujetos con afectación del hueso temporal por la EOP en la TC, se afecta de forma inicial el hueso de mastoides y ápex petroso, y se preserva de forma relativa la densidad ósea en la cápsula ótica, siendo esta diferencia entre la densidad ósea en el peñasco temporal y la cápsula ótica la característica radiológica más llamativa en los sujetos con EOP. En nuestro estudio sin embargo, no se ha podido demostrar que exista una menor densidad ósea en la cápsula ótica en los casos con EOP respecto al grupo control, siendo este hecho probablemente debido, como se ha señalado anteriormente, a la heterogeneidad respecto a la afectación del hueso temporal de los sujetos incluidos en el grupo con EOP.

9.4 Factores de riesgo de hipoacusia en la enfermedad ósea de Paget

Como es conocido múltiples factores pueden contribuir en la pérdida auditiva, especialmente en un grupo de sujetos de edad avanzada como los son los pacientes con enfermedad ósea de Paget (EOP). En la presente tesis, con el interés de conocer esta contribución, se han analizado los factores de riesgo generales de hipoacusia y factores de riesgo de hipoacusia específicos de los pacientes con EOP. La hipoacusia se determinó mediante el cálculo del umbral auditivo tanto en vía aérea como vía ósea y la proporción de pacientes con umbral auditivo >30dB. Dicho estudio confirmó que la edad era el factor de riesgo más claro para presentar un umbral auditivo mayor y de presentar hipoacusia. También permitió observar que la HTA, el hábito tabáquico, los antecedentes de patología vascular eran factores de riesgo tanto de presentar hipoacusia, como de presentar unos umbrales auditivos mayores. La existencia de antecedentes otológicos o el antecedente de cirugía otológica eran factores de riesgo de mayor umbral auditivo en los pacientes con EOP.

Respecto a los factores propios de la EOP se pudo observar que un marcador analítico de actividad de la enfermedad como es el valor de las fosfatasas alcalinas no se relacionaban con la hipoacusia, sin embargo un índice de mayor extensión de la enfermedad como la afectación polioestótica era factor de riesgo de hipoacusia. Esta asociación entre mayor umbral auditivo y la afectación polioestótica puede ser debida a que los pacientes con una enfermedad más avanzada suelen tener una afectación polioestótica y con mayor probabilidad afectación craneal.

La afectación craneal supone una de las localizaciones más habituales, el 24-50%^{2,3,113,148} de los pacientes con EOP presentan una captación patológica de la calota craneal en la gammagrafía ósea, aumentando hasta el 65-70%¹⁵¹ en los casos avanzados. En nuestro estudio el 49,6% de los sujetos con EOP presentaban una afectación de la calota craneal. La afectación de la calota craneal en la gammagrafía se relacionaba claramente y de forma significativa con el umbral auditivo tanto en vía aérea como en vía ósea.

Esta relación entre afectación craneal y/o del hueso temporal y la presencia de hipoacusia, vértigo y acúfenos, ha sido reportada en múltiples trabajos^{2,119} previamente. En el presente estudio también se analizó la relación entre afectación de la calota y la clínica subjetiva de hipoacusia, vértigo y acúfenos, no pudiéndose demostrar relación alguna.

Diversos estudios han comparado los pacientes con EOP con afectación craneal con los enfermos sin afectación de la calota, en el trabajo de Langston et al. del 2007³ se estudiaron 1.324 pacientes y se observó que el 33% de los pacientes con afectación

de calota eran usuarios de un audífono, frente al 19% de los pacientes sin afectación craneal. En este mismo sentido Seton et al. en el 2011¹⁴⁸, estudiaron 285 pacientes con EOP observando que el 22% de los casos referían hipoacusia mientras que la proporción ascendía al 41% en los pacientes con afectación de la calota, los autores concluyeron que la pérdida auditiva no debía utilizarse como un marcador de complicación en la EOP ya que aunque su frecuencia era ligeramente superior en el grupo de enfermos con EOP, la hipoacusia constituía un problema común en la tercera edad.

En el presente estudio, el análisis comparativo entre los pacientes con EOP y afectación de la calota craneal en la gammagrafía ósea y los pacientes con EOP sin afectación de la calota craneal, también evidenció que los primeros tenían mayor afectación auditiva, presentando un umbral auditivo tanto en vía aérea como ósea, mayor que en el grupo sin afectación craneal, lo que nos permite concluir que la afectación de la calota craneal constituye un factor de riesgo de hipoacusia en la EOP. En el estudio comparativo entre los pacientes del grupo con EOP que presentaban afectación de la calota craneal y los que no presentaban afectación de la calota, también se estudiaron las diferencias respecto a otros factores de riesgo de hipoacusia que pudiesen comportar un sesgo de selección entre ambos grupos. En dicho estudio se observó que los grupos eran similares epidemiológicamente. Se detectaron diferencias respecto al sexo, predominando los hombres en el grupo sin afectación de la calota y las mujeres en el grupo con afectación de la calota, esta diferencia no parece ser relevante ya que se ha demostrado que controlando la edad y factores de riesgo ocupacionales, los hombres tienden a presentar mayor pérdida auditiva que las mujeres¹⁶⁷, probablemente por otros factores de riesgo cardiovascular¹⁶⁸. En nuestra serie los factores de riesgo cardiovascular también han sido controlados, no existiendo diferencias entre ambos grupos. Además, a pesar de predominar las mujeres en el grupo con afectación de la calota, este grupo presentaba mayor umbral auditivo, lo que reafirma el importante papel de la afectación de la calota en la hipoacusia de los pacientes con EOP. Otra diferencia entre ambos grupos, fue la mayor exposición a ruidos en el grupo sin afectación de la calota craneal, en el mismo sentido, creemos que no es relevante, ya que a pesar de esta diferencia el grupo con afectación de la calota presentaba mayores umbrales auditivos.

9.5 Relación de la audición con los hallazgos tomográficos en la EOP

El mecanismo responsable de la hipoacusia relacionada con la enfermedad ósea de Paget (EOP) no está completamente resuelto, aunque se han propuesto múltiples hipótesis mayoritariamente basadas en estudios histológicos postmortem o en estudios de investigación clínica in vivo⁹⁹. Inicialmente se creía que el componente neurosensorial era debido a la degeneración del nervio coclear en el CAI por estenosis del mismo⁸⁹ y que el componente transmisivo era debido a la afectación de la cadena⁹³. En la actualidad parece aceptado que la continua remodelación ósea de la cápsula ótica causa predominantemente una hipoacusia neurosensorial progresiva¹⁶⁹, específicamente relacionada con la alteración de la homeostasis metabólica de la cóclea como resultado de la liberación de citoquinas del hueso pagético⁹¹. Monsell et al. en el 2004⁹⁹ estudiaron 35 pacientes con afectación craneal por EOP, a los que se realizó una valoración audiométrica, unos potenciales evocados auditivos de tronco cerebral y una determinación de la densidad ósea de la cápsula ótica, comparándolos con un grupo control. Monsell concluyó que la disminución de la densidad ósea en la cápsula ótica, presentaba una estrecha relación con la hipoacusia experimentada en la enfermedad de Paget, tanto en la hipoacusia neurosensorial en frecuencias altas, como en la hipoacusia transmisiva en frecuencias bajas, a diferencia del grupo control, lo que le llevó a afirmar que el origen de la hipoacusia propia de la EOP se localizaba en la cóclea. Así mismo, otros autores piensan que el origen de la hipoacusia se encuentra en la cóclea, normalmente apoyándose en hallazgos histopatológicos que evidencian lesiones del endostio, microfracturas o dehiscencias de la cápsula ótica en diversos grados, susceptibles de alterar el normal funcionamiento del oído interno^{31,94,161}.

Del mismo modo, en el presente estudio se evidenció la existencia de una correlación negativa entre la densidad de la cápsula ótica y el umbral auditivo tanto en vía aérea como en vía ósea con significación estadística ($p=0,004$ y $0,002$ respectivamente). Dichos umbrales auditivos, sin embargo, no se correlacionaron con la afectación por hueso pagético en áreas diferentes de la cápsula ótica, como ápex o mastoides, ni tampoco con la densidad ósea en el hueso adyacente del peñasco. Así, en nuestro estudio la hipoacusia tanto en su componente neurosensorial como transmisivo parece relacionarse con la densidad de la cápsula ótica en los pacientes con EOP y afectación craneal, lo que apoya la hipótesis de que el origen de la hipoacusia en los pacientes con EOP se asienta en la cóclea, como demostraba el estudio de Monsell et al.⁹⁹

También se pudo observar que tanto el umbral en vía aérea, como la presencia de un componente transmisivo en la hipoacusia, se relacionaba con la longitud del conducto auditivo interno (CAI) no teniendo ninguna relación con el resto de medidas del CAI. Este hecho resulta sorprendente pues aunque inicialmente se había postulado que la hipoacusia en la EOP podía deberse a la estenosis del CAI que se detecta en algunos de estos pacientes⁸⁹, posteriormente en estudios histológicos se había descartado esta relación tanto respecto al diámetro, como a la longitud^{94,170}. Sin embargo Monsell et al en el 1999¹⁶⁴ también observaron una correlación entre la longitud del CAI y el umbral auditivo, tanto de pérdidas neurosensoriales como, de forma menos clara, en pérdidas conductivas, pero sólo en el oído izquierdo. Este hallazgo le llevó a concluir que aunque no se pudo observar ninguna compresión del nervio tanto por los datos radiológicos como por los electrofisiológicos, ya que los potenciales evocados de tronco resultaron normales en este grupo, no se podía descartar de forma categórica, que en algunos casos pudiese existir cierto compromiso del nervio coclear.

Otro hallazgo interesante en nuestro estudio es la correlación que se observó entre la presencia de un componente transmisivo en el audiograma y la afectación por hueso pagético del hueso temporal en áreas diferentes de la cápsula ótica; mastoides y ápex petroso. A diferencia del umbral auditivo, la existencia de un GAP audiométrico, no se relacionaba con la densidad de la cápsula ótica, pero si con la presencia de hueso pagético en áreas alejadas de la misma y en relación con los mecanismos de conducción sonora del oído medio.

La existencia de un componente transmisivo en frecuencias bajas en la hipoacusia típica de la EOP ha sido motivo de intenso debate. Descartada la hipótesis inicial de la fijación de la cadena osicular, se cree que la hipoacusia transmisiva en la EOP no puede asentarse en los mecanismos de transmisión sonora del oído medio^{31,89}. Monsell et al. en el 2004⁹⁹, como ya se ha comentado, observaron una relación entre el GAP audiométrico y la densidad ósea en la cápsula ótica. Este hallazgo los llevó a afirmar que el componente transmisivo se debía asentar también en la cóclea. Los autores suponían que el GAP audiométrico estaba causado por el aumento de conducción de la energía sonora en frecuencias bajas, en el hueso de baja densidad pagético, primariamente en la cápsula ótica, pero también en el hueso pagético del resto del cráneo. Este aumento de conducción condicionaría una pérdida de energía acústica, con la consecuente disminución de la amplitud de los desplazamientos de la membrana basilar. En el estudio de Merchant et al. del 2008¹⁷¹ se atribuyó este componente transmisivo en la EOP, a la existencia de microfracturas en la cápsula ótica que podían actuar como una 3ª ventana, también causando una pérdida de la energía acústica, según el mismo mecanismo descrito para el síndrome de

dehiscencia del canal semicircular superior (SDCSS). Merchant observó una hipermovilidad relativa del umbo mediante un estudio con un vibrómetro láser Doppler (VLD) en pacientes con EOP al igual que se observa en pacientes con SDCSS.

Como se ha comentado previamente, en el presente estudio, la presencia de hipoacusia transmisiva no se correlacionaba con ninguna medida de densidad en la cápsula ótica, pero sí lo hacía con la presencia de hueso pagético en el hueso temporal, así como, de forma específica, en el ápex o en la mastoides. Al encontrarse estas zonas en relación a las estructuras responsables de la transmisión sonora en el oído medio, nuestro hallazgo parecería apoyar que el componente transmisivo sea causado en algunos casos por una alteración a este nivel. De todos modos que la afectación inespecífica del hueso temporal por hueso pagético se correlacione con el componente transmisivo de la hipoacusia, siendo éste la característica típica de la hipoacusia en la EOP, es hasta cierto punto esperable. Es la falta de relación con la disminución de la densidad ósea en la cápsula ótica o en el peñasco lo que no concuerda con estudios de densidad previos, esta diferencia se podría explicar por la menor precisión de la técnica de determinación.

A diferencia de la técnica utilizada por Monsell et al., una técnica cuantitativa basada en la tomografía computerizada (QCT) que permite obtener un valor de densidad mineral estándar y no relativo, pero que requiere de un protocolo específico no disponible de forma generalizada, en el presente estudio se ha utilizado la medición de la densidad ósea relativa mediante unidades Hounsfield (UH), una técnica más sencilla disponible en cualquier equipo de TC. La utilización de esta técnica para la determinación de la densidad ósea en la cápsula ótica y su relación con la hipoacusia se ha utilizado previamente en diversos estudios. La mayoría observaron una relación entre la densidad de la cápsula ótica⁹⁷ o del área de la ventana oval^{172,173} con la hipoacusia en la otosclerosis. En otro trabajo se cuantificó la densidad de la cápsula ótica, siguiendo la misma técnica, y se observó una relación estadística con la presencia de hipoacusia en pacientes con fallo renal crónico¹⁷⁴, pero hasta el presente estudio no se había utilizado la determinación de la densidad ósea en UH en relación a la hipoacusia propia de la EOP.

En referencia a la clínica otológica subjetiva de hipoacusia, acúfenos, vértigo y sensación de presión ótica no se pudo hallar ninguna asociación estadística entre dicha clínica y los hallazgos radiológicos, dado que la clínica subjetiva, como se ha discutido previamente, no guardaba relación con los hallazgos audiométricos en los pacientes con EOP, no es de extrañar que tampoco lo haga con los hallazgos radiológicos.

9.6 Aplicaciones clínicas

El presente estudio muestra que la hipoacusia está íntimamente relacionada con la edad entre otros factores de riesgo, y que la población con enfermedad ósea de Paget (EOP) es eminentemente mayor, en la mayoría de las series con una media superior a los 70 años. Por lo tanto, es preciso evaluar la pérdida auditiva en el contexto de la EOP de forma precisa para poder catalogar esta como complicación de la EOP.

Nuestro estudio muestra que el paciente con EOP habitualmente es un sujeto mayor, que presenta hipoacusia en el 63% de los casos, siendo esta de predominio neurosensorial, en dos terceras partes de los casos de forma exclusiva, pero una tercera parte con un componente transmisivo que es el que le confiere una característica propia de la enfermedad. Son pacientes que refieren así mismo, vértigo alrededor de un 20% de los casos y acufenos en el 25%. Así el primer paso para el diagnóstico de una hipoacusia relacionada con la EOP, consiste en practicar una exploración otológica básica y una audiometría tonal, ya que está demostrado que la simple interrogación sobre la sintomatología no nos permite cuantificar, ni tan solo detectar, la hipoacusia con suficiente precisión. Dado que el patrón típico de la enfermedad no se presenta siempre, y en muchos casos se podría confundir con una presbiacusia, es preciso hacer un diagnóstico etiológico más preciso, y valorar otras causas de hipoacusia como la presencia de factores de riesgo cardiovascular, exposición a ruido en el ámbito laboral, antecedentes otológicos, antecedentes de hipoacusia familiar o de uso de ototóxicos. También es preciso valorar la afectación craneal, inicialmente mediante una gammagrafía ósea, dado que la afectación craneal es un factor de riesgo claro para presentar hipoacusia en el contexto de la EOP como muestra el presente estudio. La hipoacusia propia de la EOP debería darse en el contexto de un paciente con afectación del hueso temporal por la enfermedad, ya que como se ha observado en el presente estudio, la hipoacusia en la EOP se correlaciona con la disminución de densidad y alteraciones morfológicas detectadas mediante TC en el hueso temporal. Así podemos afirmar que una hipoacusia causada por la EOP sería aquella neurosensorial o preferiblemente mixta con un componente transmisivo en graves y progresiva, más rápidamente que lo esperado para la edad del sujeto⁹⁹. Además se debería demostrar una afectación de la calota en la gammagrafía ósea y una afectación del hueso temporal en la TC.

La hipoacusia en el contexto de la EOP afecta de forma clara la calidad de vida¹⁵⁵ y tiene una repercusión en las actividades de la vida diaria del paciente¹⁵⁶, así es interesante la detección precoz de la misma para establecer un seguimiento adecuado y instaurar un tratamiento rehabilitador cuando esté indicado. El tratamiento

farmacológico de la misma, con bifosfonatos, también debe ser contemplado con cautela, hasta la fecha no se ha realizado ningún ensayo clínico controlado y randomizado focalizado en el efecto de la terapia con bifosfonatos sobre la hipoacusia, en pacientes con EOP con afectación del hueso temporal¹²⁸. En los escasos estudios realizados sobre el tratamiento con bifosfonatos no se ha podido demostrar que los pacientes mejoren audiométricamente, aunque los pacientes refieren mejoría de la sintomatología, cefalea, acúfenos o vértigo⁴. Así, aunque la hipoacusia asociada a la EOP no parece recuperarse a pesar del tratamiento agresivo con bifosfonatos, dado que la pérdida auditiva es gradualmente progresiva, esta progresión hipotéticamente se podría frenar mediante el tratamiento precoz con bifosfonatos⁹⁹.

A pesar de la escasa evidencia, en la mayoría de las guías clínicas la hipoacusia en la EOP es considerada una complicación neurológica y por tanto susceptible de ser tratada³³.

El presente estudio permite afirmar que la hipoacusia en pacientes con EOP se debería considerar una complicación neurológica de la misma, si tiene unas características típicas, como se ha referido anteriormente y se demuestra afectación del hueso temporal mediante gammagrafía y TC. En este supuesto los pacientes serían susceptibles del tratamiento con bifosfonatos para quizás evitar la progresión del deterioro auditivo.

10 FUTURAS INVESTIGACIONES

- La descripción de una prueba objetiva y precisa que permita detectar la afectación del sistema auditivo por la enfermedad ósea de Paget (EOP) resulta de máximo interés para poder discriminar entre los pacientes con hipoacusia y EOP, de los pacientes con hipoacusia causada por la EOP. Con este interés sería adecuado aumentar el número de casos con EOP incluidos con afectación del hueso temporal estudiada mediante TC, para aumentar la potencia estadística de la relación de la hipoacusia con la disminución de la densidad ósea establecida en el presente estudio.
- Una línea de investigación futura interesante sería el diseño y realización de un ensayo randomizado para estudiar la eficacia terapéutica de los bifosfonatos en la disminución de la progresión de la hipoacusia en los pacientes con hipoacusia provocada por la afectación del hueso temporal por la enfermedad de Paget. Hasta la fecha no se ha realizado ningún ensayo clínico controlado y randomizado focalizado en el efecto de la terapia con bifosfonatos sobre la pérdida auditiva, en pacientes con EOP con afectación del hueso temporal¹²⁸.

-

11 CONCLUSIONES

1. El 63,45% de los sujetos con enfermedad ósea de Paget (EOP) padecen hipoacusia, con un umbral auditivo medio de 39,51dB. El 40,68% son hipoacusias de tipo neurosensorial mientras que el 22,76% son hipoacusias transmisivas o mixtas.
2. La comparación del grupo de sujetos con EOP con un grupo control de características similares en edad, género y factores de riesgo de hipoacusia, determina que existe una tendencia estadística ($p=0,069$), a presentar un umbral auditivo mayor en el grupo de sujetos con EOP. Así mismo, se observa una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,013$) a presentar una proporción mayor de hipoacusia transmisiva o mixta en el grupo de sujetos con EOP.
3. La comparación de las características tomográficas entre un grupo de sujetos con EOP con afectación de la calota craneal, y un grupo control, permite determinar que la densidad ósea en el peñasco del temporal es menor en los pacientes con EOP ($<0,001$) y que la diferencia entre las densidades de la cápsula ótica y el peñasco del temporal es mayor en los pacientes con EOP ($p=0,01$).
4. El análisis de los factores de riesgo de hipoacusia en el grupo de sujetos con EOP, determina que los casos que tienen afectación craneal en la gammagrafía ósea tienen mayor riesgo de presentarla, al observarse una relación estadísticamente significativa ($p=0,027$). Además la edad, la HTA, el tabaco, el antecedente de patología vascular, antecedentes otológicos y el antecedente de cirugía otológica previa, constituyen factores de riesgo de mayor umbral auditivo en la vía aérea con una relación estadísticamente significativa ($p<0,05$).

5. El análisis del subgrupo de sujetos que tienen afectación craneal por la EOP permite observar que el umbral auditivo tanto de vía aérea como ósea están relacionados, con significación estadística ($p < 0,05$), con la disminución de densidad ósea de la cápsula ótica determinada en el estudio tomográfico. Asimismo se observa que la existencia de hipoacusia transmisiva presenta una relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con la afectación por la enfermedad de áreas alejadas de la cápsula ótica, como la mastoides y del ápex petroso.

12 RELACIÓN DE FIGURAS

Figura 1:

Atlas de prevalencia mundial de la Enfermedad ósea de Paget en L.Corrall-Gudino et al. 2013.

Figura 2:

Osteoclastos en el hueso normal y en la EOP en Roodman et al. 2005. **A:** Los osteoclastos normales son células multinucleadas grandes, que contienen entre 3 y 20 núcleos por célula. **B:** En contraste los osteoclastos pagéticos están aumentados en medida y número y pueden contener hasta 100 núcleos (flecha). **C:** En la observación ultraestructural los osteoclastos pagéticos tienen unas inclusiones intranucleares (punta de flecha) y ocasionalmente citoplasmáticas, que contienen cadenas paracrystalinas similares a las nucleocápsides de los paramixovirus.

Figura 3:

Características histopatológicas en la EOP, tinción de hematoxilina eosina en Whyte et al. 2006³³. Características de la fase activa (**A**), arquitectura ósea desorganizada con agregados de numerosos osteoclastos multinucleados (punta de flecha) adyacentes a numerosos osteoblastos (flecha) que sintetizan matriz ósea tan rápidamente que el colágeno forma un patrón trenzado o lamelar con líneas de cementación débiles. El estroma es vascular y fibroso. Características de la fase tardía (**B**) con trabéculas gruesas con un patrón en mosaico prominente, hematxilínico con líneas de cementación en las interfaces de numerosos episodios pasados de resorción, seguidos de formación ósea. La actividad osteoblástica (flecha) permanece visible con depósitos claros de osteoide (punta de flecha).

Figura 4:

Vías de señalización implicadas en la formación y activación de osteoclastos en Roodman et al. 2005. Cuando RANKL se une a RANK múltiples vías de señalización se pueden activar, incluidas NF- κ B, AKT, JNK, p38 MAPK, y ERK, dando como resultado la subsecuente activación de genes reguladores de la formación de osteoclastos, la resorción ósea y la supervivencia celular. TRAF6 parece que juega un papel central en la activación de muchas de estas vías. AP1, activator protein 1; aPKC, atypical PKC; I κ B, inhibidor de κ B; ASK1, apoptosis signal-regulating kinase 1; BAD, Bcl-2-associated death promoter; IL-1R, IL-1 receptor; IKK α , I κ B kinase α ; IRAK, IL-1 receptor-associated kinase; JNKK, JNK kinase; MEK, MAPK/ERK kinase; MITF, microphthalmia transcription factor; MKK, MAPK kinase; NFATc1, nuclear factor of activated T cells cytoplasmic 1; PDK1, phosphoinositide-dependent protein kinase 1; RIP, receptor interacting protein; TNFR1, TNF receptor 1; TRADD, TNF receptor 1-associated death domain.

Figura 5:

Regulación de la actividad osteoclástica por la vía de señalización RANK-NF κ B en Ralston et al. 2008. **(A)** La unión del receptor of receptor RANK (Activator for NF κ B) y RANKL (RANK ligand) provoca la activación y la inhibición de la apoptosis de los osteoclastos, y estas acciones son impedidas por la OPG (osteoprotegerina) que actúa como un receptor señuelo RANKL. **(B)** La vía de señalización NF κ B se sitúa inferiormente al receptor RANK. La unión de RANKL con RANK provoca el reclutamiento de TRAF (Tumour necrosis factor TNF-receptor associated factors) con otras moléculas, incluidos el gen productor de p62 SQSTM1 y aPKC (atypical protein kinase C). Esta unión provoca la fosforilación del inhibidor de κ B (IKK), el cual se convierte en inhibidor fosforilado de I κ B. El I κ B fosforilado se hace ubiquitinizado (Ub) y marcado para la degradación por el proteosoma liberando el componente p65 de NF κ B, el cual se transloca en el núcleo y activa la expresión de los genes que estimulan la formación y activación de los osteoclastos. La proteína VCP (Valosin-containing protein) está mutada en el síndrome de la miopatía por cuerpos de inclusión, en la enfermedad de Paget y en la demencia fronto-temporal, también se ha mostrado que afecta a la señalización NF κ B y también está implicada en la regulación de la degradación de la I κ B por el proteosoma.

Figura 6:

Genes que predisponen a la EOP, en Ralston et al. 2012. Los genes que predisponen a la EOP juegan un papel clave en la diferenciación y función osteoclastica. El gen CSF1 codifica el *macrophage colony-stimulating factor* que es esencial en la diferenciación de macrófagos y osteoclastos. Los genes TNFRSF11A y TNFRSF11B codifican RANK y OPG, respectivamente, ambos juegan un papel crítico en la diferenciación y función de los osteoclastos. El gene TM7SF4 se requiere para la fusión del precursor osteoclastico. Los genes SQSTM1, VCP y OPTN juegan un papel clave en la regulación de la señalización NF- κ B y autofagia.

Figura 7:

Degeneración del ligamento espiral en la EOP, en Teufert et al. 2005. **A:** Segmento basal anterior del oído derecho con un gran quiste en el ligamento espiral (*). Fractura y dehiscencia del septum interescalar (flecha). Dehiscencia en la base modiolar (punta de flecha) (Hematoxilina-eosina, magnificación x50. **B:** Cóclea normal para comparar ligamento espiral con A.

Figura 8:

Dibujos tomados seis meses antes de la muerte del primer paciente descrito por Sir. James Paget en su trabajo "*Chronic Inflammation of bones (osteitis deformans)*" en 1876. Se pueden apreciar las deformidades que afectan huesos largos, cráneo, columna y pelvis.

Figura 9:

A: Afectación por hueso pagético en RX anteroposterior de pelvis que muestra un patrón trabecular grosero de toda la pelvis con un patrón mixto lítico-escleroso bilateral y difuso, engrosamiento escleroso típico de las líneas iliopectíneas e isquiopúbicas y aumento de calibre de las estructuras óseas que conforman la pelvis. **B:** Afectación por hueso pagético en RX lateral de tibia que muestra osteólisis de la cortical anterior de la tibia en región subcondral con neoformación ósea endóstica y perióstica que se extiende caudalmente en forma de V y condiciona un abombamiento anterior de la tibia.

Figura 10:

A: Afectación de calota por enfermedad de Paget en RX lateral de cráneo, donde se observa una dilatación del diploe y el típico aspecto algodonoso difuso que corresponde a la fase lítico-esclerosa parcheada de la enfermedad. **B:** Afectación de base de cráneo por enfermedad de Paget en sección axial de TC en ventana ósea que muestra engrosamiento difuso y desorganizado del diploe de la fosa craneal media y posterior.

Figura 11:

Audiometría tonal de paciente con EOP, en el oído derecho muestra una hipoacusia conductiva y en el oído izquierdo hipoacusia neurosensorial.

Figura 12:

Audiometría tonal de paciente con EOP, en el oído izquierdo muestra la típica hipoacusia mixta con componente conductivo en graves y neurosensorial de predominio en agudos. Oído derecho hipoacusia neurosensorial exclusiva.

Figura 13:

Audiometría tonal de paciente con EOP, que muestra la típica hipoacusia mixta en ambos oídos, en el oído derecho el componente conductivo es exclusivo de frecuencias graves, en el oído izquierdo el componente conductivo afecta a todas las frecuencias.

Figura 14:

Audiograma en el que se representan los resultados de la audiometría. Se reflejan; el nivel auditivo en decibelios (dB), de -10 a 120 en el eje de ordenadas y las frecuencias estudiadas en hercios (Hz), de 125 a 12000 en el eje de abscisas.

Figura 15:

A: Audiómetro bicanal GSI-61 en cabina insonorizada. **B:** auriculares y vibrador óseo.

Figura 16:

A: Aumento de la fijación de radiotrazador en calota craneal más posterior en la gammagrafía. **B:** Radiografía lateral de cráneo que muestra afectación de la región posterior de los parietales y hueso occipital de características mixtas. **C:** Sección axial de TC de base craneal que muestra la afectación ósea mixta de predominio escleroso del hueso occipital y ambos temporales.

Figura 17:

Selección de 3 regiones de interés (RI) en TC de sujeto con afectación por hueso pagético. **A:** RI1: Ántero-medial a la espira apical de la cóclea. **B:** RI2: Ántero-medial a la espira basal de la cóclea. **C:** RI3: Adyacente a la zona pósteromedial a la cóclea junto al borde posterior del peñasco.

Figura 18:

Selección de 3 regiones de interés (RI) en TC de sujeto sin afectación por hueso pagético. **A:** RI1: Ántero-medial a la espira apical de la cóclea. **B:** RI2: Ántero-medial a la espira basal de la cóclea. **C:** RI3: Zona pósteromedial a la cóclea junto al borde posterior del peñasco, adyacente a la fosa craneal posterior, fuera del cápsula ótica.

Figura 19:

Medición de los calibres del CAI. **A:** sección axial que muestra los diámetros antero-posterior (rojo) y látero-lateral (naranja). **B:** reconstrucción coronal que muestra el diámetro craneo-caudal.

Figura 20:

Reconstrucción coronal de TC de peñascos del temporal que muestra alteración de la atenuación ósea con patrón mixto (áreas de esclerosis con zonas líticas) de ambos ápex petrosos, base craneal y charnela occipito cervical por hueso pagético.

Figura 21:

Sección axial de TC de peñascos que muestra afectación mixta con esclerosis y áreas líticas en región mastoidea derecha del temporal por hueso pagético.

Figura 22:

Sección axial de TC de peñascos con afectación ósea de predominio escleroso de la base del cráneo y hueso temporal por hueso pagético, respetando la cápsula ótica.

Figura 23:

Diagrama de barras que muestra la distribución de la edad en los grupos caso y control.

Figura 24:

Diagrama de barras que muestra la distribución de sexo en los grupos caso y control

Figura 25:

Diagrama de barras que muestra las diferencias entre el grupo caso y el control respecto a las variables clínicas, las mayores diferencias se observan en las variables de percepción subjetiva de clínica otológica (Hipoacusia sintoma, vértigo, acúfenos y presión ótica).

Figura 26:

Diagrama de barras que muestra las diferencias entre los grupos caso y control respecto a las variables cualitativas audiométricas referentes al tipo de hipoacusia.

Figura 27:

Diagrama de barras que muestra las medidas de densidades (Unidades Hounsfield) en la TC en las 3 regiones de interés (RI) en los grupos caso y control.

Figura 28:

Diagrama de barras que muestra las diferencias entre los sujetos con afectación de la calota en la gammagrafía ósea y sin afectación respecto a los umbrales auditivos de vía aérea y ósea.

Figura 29:

Diagrama de dispersión de Edad sobre Umbral de Vía Aérea en el grupo con EOP.

Figura 30:

Gráfico de dispersión de Densidad ósea en RI1 (UH) sobre Umbral de Vía Aérea en el grupo con EOP.

Figura 31:

Diagrama de dispersión de Densidad ósea en RI2 (UH) sobre Umbral de Vía Aérea en el grupo con EOP.

Figura 32:

Diagrama de dispersión de Densidad ósea en RI1 (UH) sobre Umbral de Vía Ósea en el grupo con EOP.

Figura 33:

Diagrama de dispersión de Densidad ósea en RI2 (UH) sobre Umbral de Vía Ósea en el grupo con EOP.

13 RELACIÓN DE TABLAS

Tabla 1:
Características clínicas de la enfermedad ósea de Paget³⁰.

Tabla 2:
Características radiológicas de la enfermedad ósea de Paget^{131,132}.

Tabla 3:
Indicaciones recomendadas para la terapia antirresortiva en la EOP³³.

Tabla 4:
Criterios de inclusión y exclusión de los grupos caso y control.

Tabla 5:
Información socio-demográfica y clínica, antecedentes patológicos.

Tabla 6:
Variables audiométricas.

Tabla 7:
Variables radiológicas.

Tabla 8:
Análisis descriptivo de las variables clínicas de la muestra incluida en el estudio (n=311).

Tabla 9:
Análisis descriptivo de las variables audiométricas de la muestra incluida en el estudio (n=311).

Tabla 10:
Análisis descriptivo de las variables radiológicas de los sujetos incluidos en el estudio de ambos grupos con TC (n=70).

Tabla 11:
Análisis descriptivo de las variables clínicas de los sujetos con EOP del grupo caso (n=145).

Tabla 12: Análisis descriptivo de las variables clínicas y audiométricas de los sujetos con EOP del grupo caso (n=145).

Tabla 13:
Análisis descriptivo de las variables gammagráficas y analíticas de los sujetos con EOP incluidos en el estudio en el grupo caso (n=145).

Tabla 14:
Análisis comparativo entre los grupos caso (n=145) y control (n=166) de las variables clínicas.

Tabla 15:
Análisis comparativo entre los grupos caso (n=145) y control (n=166) de las variables audiométricas.

Tabla 16:

Análisis comparativo de las variables radiológicas entre el subgrupo del grupo caso con afectación de la calota craneal, a los que se les ha practicado una TC (n=43) y un subgrupo del grupo control que dispone de TC (n=27).

Tabla 17:

Análisis comparativo de las variables clínicas entre los sujetos del grupo caso con afectación de la calota craneal (n=72) y sin afectación de la calota craneal (n=73).

Tabla 18:

Análisis comparativo de las variables audiométricas entre los sujetos del grupo caso con afectación de la calota craneal (n=72) y sin afectación de la calota craneal (n=73).

Tabla 19:

Análisis comparativo de las variables gammagráficas entre los sujetos del grupo caso con afectación de la calota craneal (n=72) y sin afectación de la calota craneal (n=73).

Tabla 20:

Análisis comparativo de las variables de clínica audiológica y variables audiométricas entre los sujetos del grupo caso con TC (n=42) y sin TC (n=30).

Tabla 21: Relación estadística entre las variables audiométricas y las variables clínicas, analíticas y gammagráficas en los sujetos del grupo caso (n=145).

Tabla 22:

Relación estadística entre las variables de clínica otológica y las variables clínicas, analíticas y gammagráficas en los sujetos del grupo caso (n=145).

Tabla 23:

Relación estadística entre las variables audiométricas y las variables radiológicas (n=43).

Tabla 24:

Relación estadística entre las variables de clínica otológica y las variables radiológicas (n=43).

14 ANEXOS

14.1 Anexo I: Hoja de información para participantes

HOJA DE INFORMACIÓN PARA PARTICIPANTES

“Caracterización de la hipoacusia en la Enfermedad de Paget “.

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Para poder evaluar si quiere participar o no, lea esta hoja informativa y se le aclararán las dudas que puedan surgir después de la explicación. Si precisa, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Se está llevando a cabo un proyecto de investigación que recoge información sobre aquellos pacientes diagnosticados de enfermedad de Paget en nuestro centro.

El objetivo del estudio es determinar si la hipoacusia que presentan los pacientes diagnosticados de enfermedad de Paget es atribuible a la propia enfermedad y estudiar los mecanismos que causan la hipoacusia en la enfermedad de Paget.

Por ello se solicita su autorización para recoger, de su historia clínica informatizada, sus datos epidemiológicos, clínicos, analíticos, audiométricos y radiológicos referidos a la enfermedad de Paget que, como parte de la asistencia normal, se le han realizado o se le van a realizar en el Hospital Germans Trias i Pujol (HUGTIP).

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada. En el caso que los resultados de la investigación se publiquen en revistas científicas, tampoco se revelará su identidad.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

No está prevista ninguna compensación económica por participar en el estudio ni para usted ni para ningún miembro del equipo investigador.

Su participación en el estudio no supondrá para usted ningún beneficio directo o inmediato. Sin embargo, esperamos que la información obtenida a través del mismo tanto de usted como de otros pacientes como usted, nos pueda ayudar en el futuro a mejorar el tratamiento de otros pacientes con su misma condición. Usted no va a estar expuesto a ningún riesgo adicional por el hecho de participar en este registro. Los riesgos a los que se someta serán los propios de su condición clínica y no variarán participe o no en el estudio.

Si desea recibir más información o tiene alguna duda deberá ponerse en contacto con la persona responsable de este estudio, el Dr. Emilio Amilibia Cabeza, Departamento de Otorrinolaringología, HUGTIP en el teléfono 93 4978954 o por email a eamilibia.germanstrias@gencat.cat.

Caracterización de la hipoacusia en la enfermedad de Paget. Versión 1 (02/05/2017), Código: paget_01

14.2 Anexo II: Hoja de consentimiento informado

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Caracterización de la hipoacusia en la Enfermedad de Paget “.

Yo, _____
(Nombre y apellidos del paciente)

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con _____
(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

De conformidad con lo que establece la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, declaro haber sido informado:

1. De la existencia de un fichero o tratamiento de datos de forma personal, de la finalidad de la recogida de éstos y de los destinatarios de la información.
2. Del carácter voluntario de mi respuesta a las preguntas que me son planteadas
3. De la identidad y dirección del responsable del fichero de datos
4. De la identidad y dirección del encargado del tratamiento de datos
5. De la disponibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición dirigiéndome por escrito a: Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet s/n 08916 Badalona.

Y consiento que los datos clínicos referentes al proceso de estudio sean almacenados en un fichero, anonimizados, cuya información podrá ser manejada exclusivamente para fines científicos.

Presto libremente mi consentimiento para participar en el estudio.

(Firma del participante y fecha)

(Firma del investigador y fecha)

Caracterización de la hipoacusia en la enfermedad de Paget. Versión 1 (02/05/2017), Código: paget_01

14.3 Anexo III: Aceptación del comité de ética de la investigación



Germans Trias i Pujol
Hospital

Comitè d'Ètica de la Investigació



Institut Català
de la Salut

DICTAMEN DEL COMITÈ DE ÈTICA DE LA INVESTIGACIÓ

El Dr. Magí Farré Albaladejo, Presidente del Comitè de Ètica de la Investigació del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

CERTIFICA

Que este Comitè ha evaluado la propuesta de realización del proyecto de investigación:

CÓDIGO	paget_01	REF.CEI	PI-17-147
TÍTULO	Caracterización de la hipoacusia en la enfermedad de Paget. Versión 02 (12/09/2017)		
PROMOTOR	Dr. E. Amilibia Cabeza (Servicio de Otorrinolaringología - HUGTIP)		
Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado versión 1 (02/05/2017)			

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y que el estudio cumple con los aspectos que se recogen en la Ley de Investigación Biomédica 14/2007.
- El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados.
- El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, así como los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el proyecto.
- En caso de obtención y procesamiento de muestras biológicas, ésta se adecuará a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011.

Que este Comitè ha decidido emitir DICTAMEN FAVORABLE en la reunión celebrada el día 29/09/2017 aceptando que dicho estudio sea realizado en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol por el Dr. Emilio Amilibia Cabeza del servicio de Otorrinolaringología como investigador principal.

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente para que la decisión del citado CEI sea válida.

Que el CEI del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la **composición del CEI** es la indicada en el **anexo I**.

Que en el supuesto que algún miembro del CEI sea investigador principal o colaborador del estudio evaluado, éste se ausentará de la reunión durante la deliberación y toma de decisión.

Lo que firmo en Badalona, a 29 de septiembre de 2017

Dr. Magí Farré Albaladejo


Comitè d'Ètica de la Investigació

REF.CEI: PI-17-147
Página 1 de 2

15 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Teufert KB, Linthicum F. Paget disease and sensorineural hearing loss associated with spiral ligament degeneration. *Otol Neurotol*. 2005;26(3):387-91; discussion 391.
2. Nager G. Paget's disease of the temporal bone. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1975;84(Suppl 22):1-32.
3. Langston a L, 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):1-9.
4. Donath J. Effect of bisphosphonate treatment in patients with Paget's disease of the skull. *Rheumatology*. 2004;43(1):89-94.
5. Paget J. On a Form of Chronic Inflammation of Bones (Osteitis Deformans). *Med Chir Trans*. 1877;60:37-64.
6. Barker DJP, Clough PWL, Guyer PB. Paget's disease of bone in 14 British towns. *Br Med J*. 1977;1:1181-1183.
7. Barker D, Chamberlain A, Guyer P, Gardner M. Paget's disease of bone: the Lancashire focus. *Br Med J*. 1980;280(6222):1105-1107.
8. Cooper C, Schafheutle K, Dennison E, Kellingray S, Guyer P, Barker D. The Epidemiology of Paget's Disease in Britain: Is the Prevalence Decreasing? *J Bone Min Res*. 1999;14:192-197.
9. Van Staa TP, Selby P, Leufkens HGM, 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(3):465-471.
10. Detheridge F, Guyer P, Barker D. European distribution of Paget's disease of bone. *Br Med J*. 1982;285:1005-1008.
11. Altman RD, Bloch DA, Hochberg MC, Murphy WA. Prevalence of Pelvic Paget's Disease of Bone in the United States. *J Bone Min Res*. 2000;15(3):461-465.
12. Gardner M, Guyer P, Barker D. Radiological prevalence of Paget's disease of bone in British migrants to Australia. *Br Med J*. 1978;1:1655-1657.
13. Cundy T, Mcanulty K, Wattie D, Gamble G, Rutland M, Ibbertson HK. Evidence for Secular Change in Paget's Disease. *Bone*. 1997;20(1):69-71.
14. Bandeira F, Assunção V, Diniz ET, Lucena CS, Griz L. Characteristics of Paget's disease of bone in the city of Recife, Brazil. *Rheumatol Int*. 2010;30(8):1055-1061.
15. Merlotti D, Gennari L, Galli B, et al. Characteristics and Familial Aggregation of Paget's Disease of Bone in Italy. *J Bone Min Res*. 2005;20:1356-1364.
16. Corral-Gudino L, Borao-Cengotita-Bengoa M, Del Pino-Montes J, Ralston S. Epidemiology of Paget's disease of bone: A systematic review and meta-

- analysis of secular changes. *Bone*. 2013;55(2):347-352.
17. Guañabens N, Garrido J, Gobbo M, et al. Prevalence of Paget's disease of bone in Spain. *Bone*. 2008;43(6):1006-1009.
 18. Morales-Piga A, López-Abente G, Elena Ibáñez A, Garcia-Vadillo A, González Lanza M. Risk factors for Paget's disease: a new hypothesis. *Int J Epidemiol*. 1988;17:198-201.
 19. Miron-Canelo JA, Del Pino-Montes J, Vicente-Arroyo M, Saenz-Gonzalez 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;13:801-805.
 20. López-Abente G, Morales-Piga A, Bachiller-Corral FJ, Illera-Martín O, Martín-Domenech R, Abaira V. Identification of possible areas of high prevalence of Paget's disease of bone in Spain. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(5):635-638.
 21. Ralston SH, Langston AL, Reid IR. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. *Lancet*. 2008;372:155-163.
 22. Cooper C, Dennison E, Schafheutle K, Kellingray S, Guyer P, Barker D. Epidemiology of Paget's disease of bone. *Bone*. 1999.
 23. Barker D. The epidemiology of Paget's disease of bone. *BMJ*. 1984;40:396-400.
 24. Tiegs RD, Lohse CM, Wollan PC, Melton LJ. Long-term trends in the incidence of Paget's disease of bone. *Bone*. 2000.
 25. Siris E. Epidemiological aspects of Paget's disease: Family history and relationship to other medical conditions. *Semin Arthritis Rheum*. 1994:222-225.
 26. Cooper C, Harvey NC, Dennison EM, Van Staa TP. Update on the Epidemiology of Paget's Disease of Bone. *J Bone Min Res*. 2007;21:3-8.
 27. Poor G, Donáth J, Fornet B, Cooper C. Epidemiology of Paget's disease in Europe: the prevalence is decreasing. *J Bone Min Res*. 2006;21:1545-1549.
 28. Gennari L, Stefano M Di, Merlotti D, et al. Prevalence of Paget's Disease of Bone in Italy. *J Bone Min Res*. 2005;20:1845-1850.
 29. Rapado A, Jimknez J, Morales A, Carbonell J, Del J. Patterns of Diagnosis of Paget's Disease in Spain. *J BONE Miner Res*. 1999;14(2).
 30. Falchetti A, Masi L, Brandi ML. Paget's disease of bone: there's more than the affected skeletal--a clinical review and suggestions for the clinical practice. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(4):410-423.
 31. Khetarpal U, Schuknecht H. In search of pathologic correlates for hearing loss and vertigo in Paget's disease. A clinical and histopathologic study of 26 temporal bones. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990;145(Suppl):1-16.
 32. Bloch SL, Sørensen MS. Unbiased stereologic estimation of the spatial

- distribution of Paget's disease in the human temporal bone. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc [and] Eur Acad Otol Neurotol*. 2014;35(1):e1-6.
33. Whyte MP. Paget's Disease of Bone. *N Engl J Med*. 2006;6(10):593-600.
 34. Rubinstein M, Smelin A, Freedman A. Osteoblasts and osteoclasts in bone marrow aspiration. *Arch Intern Med*. 1953;92:684-696.
 35. Kanis J. *Pathophysiology and Treatment of Paget's Disease of Bone*. 1st edn. London: Martin Dunitz Ltd; 1991.
 36. Rebel A, Malkani K, Basle M, Bregeon C, Patezour A, Filmon R. Ultrastructural characteristics of osteoclasts in Paget's disease. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1974;41:767-71.
 37. Mills B, Singer F. Nuclear inclusions in Paget's disease of bone. *Science (80-)*. 1976;194:201-202.
 38. Roodman G, Windle J. Paget disease of bone. *J Clin Invest*. 2005;115(2):200-207.
 39. Helfrich M, Hobson R, Grabowski P, Al E. A negative search for a paramyxoviral etiology of Paget's disease of bone: molecular, immunological, and ultrastructural studies in UK patients. *J Bone Min Res*. 2000;15:2315-29.
 40. Mills B. Evidence for both respiratory syncytial virus and measles virus antigens in the osteoclasts of patients with Paget's disease of bone. *Clin Orthop*. 1984;183:303-311.
 41. Freidrichs W, Reddy S, Bruder J, et al. Sequence analysis of measles virus nucleocapsid transcripts in patients with Paget's disease. *J Bone Min Res*. 2002;17:145-151.
 42. Reddy S, Singer F, Roodman G. Bone marrow mononuclear cells from patients with Paget's disease contain measles virus nucleocapsid messenger ribonucleic acid that has mutations in a specific region of the sequence. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2108-2111.
 43. Lacey D. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 1998;93:165-176.
 44. Kong Y. OPG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature*. 1999;397:315-323.
 45. Lee S. The phosphatidylinositol 3-kinase, p38, and extracellular signal-regulated kinase pathways are involved in osteoclast differentiation. *Bone*. 2002;30:71-77.
 46. Ralston SH. Pathogenesis of Paget's disease of bone. *Bone*. 2008.
 47. Pfeilschifter J, Chenu C, Bird A, Mundy G, Roodman G. Interleukin-1 and tumor necrosis factor stimulate the formation of human osteoclast-like cells in vitro. *J*

- Bone Min Res.* 1989;4(113-118).
48. Ducy P, Karsenty G. Genetic control of cell differentiation in the skeleton. *Curr Opin Cell Biol.* 1998;10:614–619.
 49. Galson DL, Roodman GD. Pathobiology of Paget's Disease of Bone. *J Bone Metab.* 2014;21:85-98.
 50. Mautalen C, Pumarino H, Blanco MC, González D, Ghiringhelli G, Fromm G. Paget's disease: the South American experience. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;23:226–227.
 51. Morales-Piga AA, Rey-Rey JS, Corres-Gonzalez J, Garcia-Sagredo JM, Lopez-Abente G. Frequency and characteristics of familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Min Res.* 1995;10:663–670.
 52. Sofaer JA, Holloway SM, Emery AE. A family study of Paget's disease of bone. *J Epidemiol Community Heal.* 1983;37:226–231.
 53. Siris ES, Ottman R, Flaster E, Kelsey JL. Familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Min Res.* 1991;6:495–500.
 54. Cundy H, Gamble G, Wattie D, Rutland M, Cundy T. Paget's disease of bone in New Zealand: continued decline in disease severity. *Calcif Tissue Int.* 2004;75:358–364.
 55. Fotino M, Haymovits A, Falk C. Evidence for linkage between HLA and Paget's disease. *Transpl Proc.* 1977;9:1867-1868.
 56. Cody JD. Genetic linkage of Paget disease of the bone to chromosome 18q. *Am J Hum Genet.* 1997;61:1117–1122.
 57. Haslam S. Paget's disease of bone: evidence for a susceptibility locus on chromosome 18q and for genetic heterogeneity. *J Bone Min Res.* 1998;13:911–917.
 58. Laurin N, Brown JP, Lemainque A, et al. Paget Disease of Bone: Mapping of Two Loci at 5q35-qter and 5q31. *Am J Hum Genet.* 2001;69(3):528-543.
 59. Hocking LJ. Genomewide search in familial Paget disease of bone shows evidence of genetic heterogeneity with candidate loci on chromosomes 2q36, 10p13, and 5q35. *Am J Hum Genet.* 2001;69:1055–1061.
 60. Good DA. Linkage of Paget disease of bone to a novel region on human chromosome 18q23. *Am J Hum Genet.* 2002;70:517–525.
 61. Ralston SH, Layfield R. Pathogenesis of paget disease of bone. *Calcif Tissue Int.* 2012.
 62. Hughes AE, Ralston SH, Marken J, Al. E. Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis. *Nat Genet.* 2000;24:45–48.

63. Wuyts W, VanWesenbeeck L, Morales-Piga A, Al. E. Evaluation of the role of RANK and OPG genes in Paget's disease of bone. *Bone*. 2001;28:104–107.
64. Layfield R, Hocking L. SQSTM1 and Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int*. 2004;75:347–357.
65. Roodman G. Insights into the pathogenesis of Paget's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1192:176-180.
66. Tan J, Wong E, Dawson V, Dawson T. Lysine 63-linked polyubiquitin potentially partners with p62 to promote the clearance of protei inclusions by autophagy. *Autophagy*. 2007;4:251-253.
67. Laurin N, Brown J, Morissette J, Raymond V. Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1/p62) in Paget disease of bone. *Am J Hum Genet*. 2002;70:1582–1588.
68. Hocking L, Lucas G, Daroszewska A, et al. Domain specific mutations in Sequestosome 1 (SQSTM1) cause familial and sporadic Paget's disease. *Hum Mol Genet*. 2002;11:2735–2739.
69. Beyens G, Van H, Van D, et al. Evaluation of the role of the SQSTM1 gene in sporadic Belgian patients with Paget's disease. *Calcif Tissue Int*. 2004;75:144–152.
70. Bolland M, Tong P, Naot D, Wattie D. Delayed development of Paget's disease in offspring inheriting SQSTM1 mutations. *J Bone Min Res*. 2007;22:411-415.
71. Hocking LJ. Novel UBA domain mutations of SQSTM1 in Paget's disease of bone: genotype phenotype correlation, functional analysis, and structural consequences. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1122–1127.
72. Duran A, Serrano M, Leitges M, Al. E. The atypical PKC-interacting protein p62 is an important mediator of RANK-activated osteoclastogenesis. *Dev Cell*. 2004;6:303–309.
73. Lucas G, Mehta S, Hocking L, Stewart T. Evaluation of the role of Valosin-containing protein in the pathogenesis of familial and sporadic Paget's disease of bone. *Bone*. 2006;38:280-285.
74. Zhu G, Wu C, Zhao Y, Ashwell J. Optineurin negatively regulates TNFalpha-induced NF-kappaB activation by competing with NEMO for ubiquitinated RIP. *Curr Biol*. 2007;17:1438-1443.
75. Chamoux E, Couture J, Bisson M, Morissette J. The p62 P392L mutation linked to Paget's disease induces activation of human osteoclasts. *Mol Endocrinol*. 2009;23:1668-1680.
76. Ju J, Fuentealba R, Miller S, Jackson E. Valosin-containing protein (VCP) is required for autophagy and is disrupted in VCP disease. *J Cell Biol*.

- 2009;187:875-888.
77. DeSalem C, Miller B, Zou W, Beatty W. Autophagy proteins regulate the secretory component of osteoclastic bone resorption. *Dev Cell*. 2011;21:966-974.
 78. Helfrich MH, Hocking LJ. Genetics and aetiology of Pagetic disorders of bone. *Arch Biochem Biophys*. 2008.
 79. Daroszewska A, Vant Hof R, Rojas J, Layfield R. A point mutation in the ubiquitin associated domain of SQSTM1 is sufficient to cause a Paget's disease like disorder in mice. *Hum Mol Genet*. 2011;20:2734-2744.
 80. Basle M, Fournier J, Rozenblatt S, Rebel A. Measles virus RNA detected in Paget's disease bone tissue by in situ hybridization. *J Gen Virol*. 1986;67:907-913.
 81. Friedrichs W, et al. Sequence analysis of measles virus nucleocapsid transcripts in patients with Paget's disease. *J Bone Min Res*. 2002;17:145-157.
 82. O'Driscoll J, Anderson D. Past pets and Paget's disease. *Lancet*. 1985;2:919-921.
 83. Gordon M, Anderson D, Sharpe P. Canine distemper virus localised in bone cells of patients with Paget's disease. *Bone*. 1991;12:195-201.
 84. Kurihara N, Reddy S, Mena C, et al. Osteoclasts expressing the measles virus nucleocapsid gene display a pagetic phenotype. *J Clin Invest*. 2000;105:607-614.
 85. Kurihara N, Hiruma Y, Yamana K, et al. Contributions of the Measles Virus Nucleocapsid Gene and the SQSTM1/p62P392L Mutation to Paget's Disease. *Cell Metab*. 2011;13(1):23-34.
 86. Kurihara N, Zhou H, Reddy S, Garcia Palacios V. Expression of measles virus nucleocapsid protein in osteoclasts induces Paget's disease-like bone lesions in mice. *J Bone Min Res*. 2006;21:446-455.
 87. Teramachi J, Nagata Y, Mohammad K, Inagaki Y. Measles virus nucleocapsid protein increases osteoblast differentiation in Paget's disease. *J Clin Invest*. 2016;126(3):1012-1022.
 88. Hiruma Y, Kurihara N, Subler M, Zhou H. A SQSTM1/p62 mutation linked to Paget's disease increases the osteoclastogenic potential of bone microenvironment. *Hum Mol Genet*. 2008;17:3708-3719.
 89. Applebaum EL, Clemis JD. Temporal bone histopathology of Paget's disease with sensorineural hearing loss and narrowing of the internal auditory canal. *Laryngoscope*. 1977;87:1753-1759.
 90. Davies D. Paget's disease of the temporal bone. *Acta Otolaryngol Suppl*.

- 1968;242:1-47.
91. Adams J. Clinical implications of inflammatory cytokines in the cochlea: a technical note. *Otol Neurotol*. 2002;23:316-322.
 92. Lenarz T, Hoth S, Frank K, Ziegler R. Hearing disorders in Paget's disease. *Laryngol Rhinol Otol*. 1986;65:213-217.
 93. Lindsay JR, Suga F. Paget's disease and sensori-neural deafness: Temporal bone histopathology of Paget's disease. 1976:1029-1042.
 94. Dimitriadis P, Bamiou D, Bibas A. Hearing loss in Paget's disease: a temporal bone histopathology study. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. 2012;33(2):142-146.
 95. Frisch T, Overgaard S, Sørensen MS, Bretlau P. Estimation of volume referent bone turnover in the otic capsule after sequential point labeling. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000;109(January):33-39.
 96. Schuknecht H. *Pathology of the Ear*. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993.
 97. Huizing EH, De Groot JAM. Densitometry of the cochlear capsule and correlation between bone density loss and bone conduction hearing loss in otosclerosis. *Acta Otolaryngol*. 1987;103:464-468.
 98. Güneri EA, Ada E, Güneri A. High-Resolution Computed Tomographic Evaluation of the Cochlear Capsule in Otosclerosis: Relationship Between Densitometry and Sensorineural Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996;105(August):659-664.
 99. Monsell EM. The Mechanism of Hearing Loss in Paget ' s Disease of Bone. *Laryngoscope*. 2004;114(April):598-606.
 100. Hofbauer L, Neubauer A, Heufelder A. Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin: potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone disease. *Cancer*. 2001;92:460-470.
 101. Tsuda E, Higashio K. Osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF)/OPG. *Nippon Rinsho*. 1998;56:1435-1439.
 102. Zehnder AF, Kristiansen AG, Adams JC, Merchant SN, McKenna MJ. Osteoprotegerin in the inner ear may inhibit bone remodeling in the otic capsule. *Laryngoscope*. 2005;115(January):172-177.
 103. Udagawa N, Takahashi N, Yasuda H, An. Osteoprotegerin produced by osteoblasts is an important regulator in osteoclasts development and function. *Endocrinology*. 2000;141:3478-3484.
 104. Simonet W, Lacey D, Dunstan C, Kell. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997;89:309-319.

105. Zehnder AF, Kristiansen AG, Adams JC, Kujawa SG, Merchant SN, McKenna MJ. Osteoprotegerin Knockout Mice Demonstrate Abnormal Remodeling of the Otic Capsule and Progressive Hearing Loss. *Laryngoscope*. 2006;116(2):201-206.
106. Kanzaki S, Ito M, Takada Y, Ogawa K, Matsuo K. Resorption of auditory ossicles and hearing loss in mice lacking osteoprotegerin. *Bone*. 2006;39(2):414-419.
107. Cundy T, Hegde M, Naot D, Chong B. A mutation in the gene TNFRSF11B encoding osteoprotegerin causes an idiopathic hyperphosphatasia phenotype. *Hum Mol Genet*. 2002;11:2119-2127.
108. Alvarez L, Peris P, Guañabens N, et al. Serum osteoprotegerin and its ligand in Paget's disease of bone: relationship to disease activity and effect of treatment with bisphosphonates. *Arthritis Rheum*. 2003;48(3):824-828.
109. Meunier P, Salson C, Mathieu L, Chapuy M. Skeletal distribution and biochemical parameters of Paget's disease of bone. *Clin Orthop*. 1987;217:37-44.
110. Carbonell J, Rotés D, Maymó J, Lafont A. Principales problemas clínicos en la enfermedad de Paget. *Rev Esp Reum*. 1992;19:104-110.
111. Morales A, Bachiller J, Rey J, Beltrán J. Características de la enfermedad de Paget en una amplia serie de pacientes de ámbito hospitalario. *Rev Esp Reum*. 2000;27:346-351.
112. Gumà M, Rotés D, Holgado S, Monfort J. Enfermedad ósea de Paget: estudio de 314 pacientes. *Med Clin*. 2002;119:537-540.
113. Davie M, Davies M, Francis R, Fraser W, Hosking D, Tansley R. Paget's Disease of Bone: A Review of 889 Patients. *Bone*. 1999;24(5):11-12.
114. Kanis J. *Pathophysiology and Treatment of Paget's Disease of Bone*. 2nd ed. London: Martin Dunitz Ltd; 1998.
115. Holgado S, Olivé A. Variabilidad clínica: de enfermedad asintomática a grave. In: Guañabens N, ed. *Enfermedad Ósea de Paget*. Barcelona: scm; 2006:33-46.
116. Altman R. Paget's disease of bone. In: Coe F, Favus M, eds. *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:985-1020.
117. Poncelet A. The neurologic complications of paget's disease. *J Bone Miner Res*. 1999;14(S2):88-91. doi:10.1002/jbmr.5650140218.
118. Chitnavis B. Reversible dementia in Paget's disease. *J R Soc Med*. 2001;94:157-158.
119. Wermers RA, Tieggs RD, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Melton LJ. Morbidity and

- Mortality Associated With Paget's Disease of Bone: A Population-Based Study. *J Bone Miner Res.* 2008;23(6):819-825.
120. Selby P, Davie M, Ralston S, Stone M. Guidelines on the management of Paget's disease of bone. *Bone.* 2002;31:366-373.
 121. Morales-Piga A, Moya J, Bachiller F, Muñoz-Malo M. Assessment of cardiac function by echocardiography in Paget's disease of bone. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:31-37.
 122. Grimer R, Cannon S, Taminiau A, Sir M. Osteosarcoma over the age of forty. *Eur J Cancer.* 2003;39:157-163.
 123. Hansen M, Seton M, Merchant A. Osteosarcoma in Paget's disease of bone. *J Bone Min Res.* 2006;21(Suppl 2):58-63.
 124. Franck W, Bress N, Singer F, Krane S. Rheumatic manifestations of Paget's disease of bone. *Am J Med.* 1974;56:592-603.
 125. Eekhoff M, Zwinderman A, Haverkort D, Cremers S, Hamdy N, Papapoulos S. Determinants of induction and duration of remission of Paget's disease of bone after bisphosphonate (olpadronate) therapy. *Bone.* 2003;33:831-8.
 126. Alvarez L, Peris P, Pons F, et al. Relationship between biochemical markers of bone turnover and bone scintigraphic indices in assessment of Paget's disease activity. *Arthritis Rheum.* 1997.
 127. Alvarez L, Guañabens N, Peris P. Discriminative value of biochemical markers of bone turnover in assessing the activity of Paget's disease. *J Bone Min Res.* 1995;10:458-465.
 128. Muschitz C, Feichtinger X, Haschka J, Kocijan R. Diagnose und Behandlung der Knochenerkrankung Morbus Paget: Eine klinische Praxisstudie. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 2017;167(1-2):18-24.
 129. Schubert F, Siddle K, et al. Diaphyseal Paget's disease: an unusual finding in the tibia. *Clin Radiol.* 1984;35:71-74.
 130. Winn N, Lalam R, Cassar-Pullicino V. Imaging of Paget's disease of bone. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 2017;167:9-17.
 131. Khairi M, Robb J, Wellmar H, Johnston C. Radiographs and scans in diagnosing symptomatic lesions of Paget's disease of bone (osteitis deformans). *Geriatrics.* 1974;29:49-54.
 132. Steinbach H. Some roentgen features of Paget's disease. *Am J Radiol.* 1961;86:950-964.
 133. Bhargava P, Maki JH. "Cotton Wool" Appearance of Paget's Disease. *N Engl J Med.* 2010;363(6):e9.
 134. Tehranzadeh J, Fung Y, Donohue M, Anavim A, Pribram H. Computed

- tomography of Paget disease of the skull versus fibrous dysplasia. *Skelet Radiol*. 1998;27:664-672.
135. Love C, Din A, Tomas M, Kalapparambath T, Palestro C. Radionuclide bone imaging: an illustrative review. *Radiographics*. 2003;23(2):341-358.
 136. Hullar TE, Lustig LR. Paget's disease and fibrous dysplasia. *Otolaryngol Clin North Am*. 2003;36(4):707-732.
 137. Beaudouin C, Dohan A, Nasrallah T, Parlier C, Touraines E. Atypical vertebral Paget's disease. *Skelet Radiol*. 2014;43:991-995.
 138. Shonka Jr. DC, Kesser BW. Imaging Case of the Month Paget _ s Disease of the Temporal Bone. *Otol Neurotol*. 2006;27:1199-1200.
 139. D'Archambeau O, Parizel P, Koekelkoren E, Al E. CT diagnosis and differential diagnosis of otodystrophic lesions of the temporal bone. *Eur J Radiol*. 1990;11:22-30.
 140. Ginsberg L, Elster A, Moody D. MRI of Paget disease with temporal bone involvement presenting with sensorineural hearing loss. *J Comput Assist Tomogr*. 1996;16(2):314-6.
 141. Woo J-H, Kim S, Choi S, Lee Y, Ji J, Song G. Diagnosis of Paget's disease of the pelvis using F-18 FDG PET/CT. *Int J Rheum Dis*. 2010;13(4):e51-e54.
 142. Farrerons Minguela J, Malouf J, Longobardi V, Laiz A. Objetivos e indicaciones del tratamiento farmacologico. In: Guañabens N, ed. *Enfermedad Ósea de Paget*. Barcelona: SCM; 2006:91-102.
 143. Silverman SL. Paget disease of bone: therapeutic options. *J Clin Rheumatol*. 2008;14(5):299-305.
 144. Frith J, Mönkkönen J, Auriola S, Jj. The molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate: evi- dence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis and rheum*. 2001;44:2201-2210.
 145. Dunford J, Thomson K, Coxon F, Jj. Structure-activity relationship for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing biphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;296:235-242.
 146. Abelson A. A review of Paget's disease of bone with a focus on the efficacy and safety of zoledronic acid 5 mg. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(3):695-705.
 147. Delmas PD, Meunier PJ. The Management of Paget's Disease of Bone. *N Engl J Med*. 1997;336(8):558-566.
 148. Seton M, Moses AM, Bode RK, Schwartz C. Paget's disease of bone: The skeletal distribution, complications and quality of life as perceived by patients.

- Bone*. 2011;48(2):281-285.
149. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, MacLennan GS, Selby PL, Ralston SH. Randomized trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2009.
 150. Murdin L, Yeoh LH. Hearing loss treated with pamidronate. *J R Soc Med*. 2005;98(6):272-274.
 151. Collins D. Paget's disease of bone. Incidence and subclinical forms. *Lancet*. 1956;2:51-57.
 152. Bahmad. Paget Disease of the Temporal Bone. *Otol Neurotol*. 2007;18(9):1199-1216.
 153. Baraka ME. Rate of progression of hearing loss in Paget ' s disease by. *J Laryngol Otol*. 1984;98(June):573-575.
 154. Rubin D, Levin R. Neurologic Complications of Paget Disease of Bone. *Endocr Pract*. 2009;15(2):158-166.
 155. Gold D, Boisture J, Shipp K, Pieper C. Paget's disease of bone and quality of life. *J Bone Min Res*. 1996;11:897-1904.
 156. Young C a, Fraser WD, Mackenzie IJ. Detection of hearing impairment and handicap in Paget's disease of bone using a simple scoring system: a case control study. *Bone*. 2007;40(1):189-193.
 157. AEDA. Normalización de las pruebas audiológicas (I): La audiometría tonal liminar. *Rev Electrónica Audiol*. 2002;1(1):16-19. <http://www.auditio.com/docs/File/vol1/2/010201.pdf>.
 158. Tapia M, Hernández J, Maeso A. Exploración funcional de la audición. In: Suarez C, Gil-Garcedo L, Marco J, Medina J, Ortega P, Trinidad J, eds. *Tratado de Otorrinolaringología Y Cirugía de Cabeza Y Cuello*. 2ª. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007:1097-1132.
 159. Takahashi K, Morita Y, Ohshima S, Izumi S, Kubota Y, Horii A. Bone density development of the temporal bone assessed by computed tomography. *Otol Neurotol*. 2017;38(10):1445-1449.
 160. Marques SR, Ajzen S, D Ippolito G, Alonso L, Isotani S, Lederman H. Morphometric analysis of the internal auditory canal by computed tomography imaging. *Iran J Radiol*. 2012;9(2):71-78.
 161. Proops D, Bayley D, Hawke M. Paget's disease and the temporal bone: a clinical and histopathological review of six temporal bones. *J Otolaryngol*. 1985;14:20-29.
 162. Davies D. The temporal bone in Paget's disease. *J Laryngol Otol*. 1970;84:553-560.

163. Deep NL, Besch-Stokes JG, Lane JI, Driscoll CLW, Carlson ML. Paget's Disease of the Temporal Bone: A Single-Institution Contemporary Review of 27 Patients. *Otol Neurotol*. 2017;38(6):907-915.
164. Monsell EM, Cody DD, Bone HG, Divine GW. Hearing loss as a complication of paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 1999;14(S2):92-95.
165. Damsma H, De Groot JAM, Zonneveld FW, Van Waes PFGM, Huizing EH. CT of cochlear otosclerosis (otospongiosis). *Radiol Clin North Am*. 1984;22(1):37-43.
166. Schuknecht H. *Pathology of the Ear*. Cambridge: MA: Harvard University Press; 1974.
167. Cruickshanks KJ, Wiley TL, Tweed TS, et al. Prevalence of hearing loss in older adults in Beaver Dam, Wisconsin. The Epidemiology of Hearing Loss Study. *Am J Epidemiol*. 1998;148(9):879-886.
168. Siegelau A, Friedman G, Adour K, et al. Hearing loss in adults: relation to age, sex, exposure to loud noise, and cigarette smoking. *Arch Env Heal*. 1974;29:107-109.
169. Aoki M, Tanahashi S, Mizuta K, Kato H. Treatment for Progressive Hearing Loss Due to Paget's Disease of Bone - A Case Report and Literature Review. *J Int Adv Otol*. 2015;11(3):267-270.
170. Olivares F, Schuknecht H. Width of the internal auditory canal. A histological study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1979;88(3 Pt 1):316-323.
171. Merchant SN, Rosowski JJ. Conductive hearing loss caused by third-window lesions of the inner ear. *Otol Neurotol*. 2008;29(3):282-289.
172. Zhu M mei, Sha Y, Zhuang P yun, et al. Relationship between high-resolution computed tomography densitometry and audiometry in otosclerosis. *Auris Nasus Larynx*. 2010;37(6):669-675.
173. Kutlar G, Koyuncu M, Elmali M, Basar F, Atmaca S. Are computed tomography and densitometric measurements useful in otosclerosis with mixed hearing loss? A retrospective clinical study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2014;271(9):2421-2425.
174. Erkoç MF, Bulut S, İmamoğlu H, Gümüş C, Kayataş M. CT assessment of bone remodeling in the otic capsule in chronic renal failure: association with hearing loss. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(2):396-399.

