

ENFERMEDAD DE PAGET ÓSEA: UTILIDAD DE LOS BIFOSFONATOS COMO TERAPIA

E. GONZÁLEZ JIMÉNEZ^a, M.J. AGUILAR CORDERO^a,
P.A. GARCÍA LÓPEZ^b, R. GUISSADO BARRILAO^c, J. ÁLVAREZ FERRE^c
Y C.A. PADILLA LÓPEZ^c

^aDEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.
ESPAÑA.

^bDEPARTAMENTO DE ESTADÍSTICA OPERATIVA.
UNIVERSIDAD DE GRANADA. ESPAÑA.

^cHOSPITAL UNIVERSITARIO SAN RAFAEL. GRANADA. ESPAÑA.

La enfermedad de Paget ósea constituye un cuadro clínico patológico caracterizado por la aparición y desarrollo de lesiones óseas dotadas de una acelerada actividad ósea resorptiva y a la que se superpone un proceso de síntesis osteoblástica de igual o similar intensidad aunque de características desorganizadas.

El desarrollo paralelo de un intenso remodelado óseo hace necesaria la utilización clínica de fármacos con capacidad antiresorptiva, dentro de los cuales cabe destacar el grupo de los bifosfonatos, los cuales son de gran utilidad en estos pacientes si se considera su potencial capacidad para inhibir la intensa actividad osteoclástica y por tanto disminuir y regular el proceso de recambio óseo.

A diferencia del tratamiento con otros fármacos, los bifosfonatos logran por lo general una remisión clínica completa del cuadro, circunstancia que se traduce en una normalización de los parámetros bioquímicos así como en una mejoría a nivel de las estructuras histológicas óseas. En el presente trabajo ofrecemos una revisión sobre las características clínicas del cuadro para su adecuado manejo en la clínica, así como una actualización sobre las diferentes alternativas en su diagnóstico y manejo terapéutico centrándonos de modo especial en la terapia con bifosfonatos, esto es, su estructura molecular así como sus principales indicaciones y beneficios derivados de su administración.

Paget's disease of bone is characterized by the appearance and development of progressive skeletal deformation due to an accelerated rate of bone resorption coupled with osteoblastic activity of similar or equal intensity. This produces bone formation that is structurally disorganized.

The parallel development of excessive bone remodelling requires the clinical use of anti-resorptive drugs, such as bisphosphonates. These drugs are very effective in the treatment of patients with Paget's disease because they are able to inhibit overly intense osteoclastic activity, and thus, decrease and regulate the bone turnover process. Unlike other drugs, bisphosphonates generally produce the total remission of symptoms, which means the normalization of biochemical parameters as well as improved bone histology.

This paper reviews and discusses the symptoms of Paget's disease of bone so that it can be more effectively treated at healthcare facilities. We also discuss the latest diagnostic methods used as well as different treatments for this disease with a special focus on bisphosphonates, particularly, their chemical composition, usage, and benefits derived from administration.

PALABRAS CLAVE: enfermedad de Paget, abordaje clínico, bifosfonatos.

KEY WORDS: Paget's disease, clinical approach, bisphosphonates.

CONCEPTO

La enfermedad de Paget constituye una distorsión localizada y progresiva del modelado y remodelado óseo cuya característica esencial resulta ser el aumento focal del proceso de recambio óseo^{1,2}.

Su descubrimiento se remonta a 1876, cuando fue descrito por primera vez por Sir James Paget, denominándose osteítis deformans³.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Paget ósea representa un cuadro relativamente frecuente; tanto es así que ocupa el segundo puesto tras la osteo-

porosis dentro del conjunto de posibles trastornos del metabolismo óseo⁴. Su prevalencia en Europa es elevada a excepción de los países escandinavos. En el caso de países árabes y asiáticos su prevalencia entre la población resulta ostensiblemente menor^{2,5}.

Por lo general, la enfermedad de Paget suele afectar a sujetos mayores de 40 años y dentro de éstos más a hombres que a mujeres.

En el caso de nuestro país, la prevalencia aumenta con la edad, siendo la media de un 2% para aquellas personas mayores de 40 años y de un 5% para los mayores de 80 años⁶.

En las áreas geográficas en donde existe una mayor prevalencia de la enfermedad de Paget, se estima que hasta un 5% de su población total mayor de 50 años puede estar afectada por dicho cuadro⁷.

produce un incremento anormal del recambio óseo en ciertas localizaciones del esqueleto con el consiguiente aumento de los procesos de modelado y remodelado óseo local.

El descubrimiento en los osteoclastos de partículas similares a la nucleocápside característica de los mixovirus ha posibilitado la creencia sobre el posible origen viral de dicho cuadro, hipótesis ésta sujeta a ciertas controversias, ya que mediante la aplicación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) no ha sido posible detectar paramixovirus⁸. No obstante, estudios de inmunofluorescencia indirecta e hibridación *in situ* han posibilitado aislar en las células osteoclasticas de los pacientes con enfermedad de Paget ciertos antígenos de determinados grupos virales entre los que destacan el virus del sarampión, y el virus respiratorio sincitial, como posibles virus implicados en la génesis de la enfermedad.

En cualquier caso, el curso inicial del cuadro tiene que ver con un aumento considerable de la resorción ósea, debido

FISIOPATOLOGÍA

En lo referente a su etiopatología, y por motivos aún desconocidos, se observa cómo en el paciente con Paget ósea se

Correspondencia: E. González Jiménez.
Departamento de Enfermería.
Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud.
Universidad de Granada.
Avda. de Madrid s/n.
18071 Granada. España.
Correo electrónico: emigoji@correo.ugr.es

probablemente a un incremento de la producción de interleucina 6 (IL-6) por parte de las células medulares y que va a generar lesiones osteolíticas⁹.

De forma secuencial en el tiempo tendrá lugar un proceso compensador de la síntesis de hueso con objeto de alcanzar un balance óseo positivo, cuyo resultado será la aparición y desarrollo de lesiones eminentemente escleróticas, así como deformidades en las citadas localizaciones óseas¹⁰.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL CUADRO

Por lo general el cuadro resulta asintomático siendo diagnosticado de forma fortuita tras una radiografía, una determinación sérica de fosfatasa alcalina, y con menor frecuencia, tras una gammagrafía en la que las localizaciones afectadas aparecen como focos calientes. Sólo un 5% de los pacientes manifiestan una sintomatología por lo general inespecífica, y el síntoma más frecuente es el dolor en la zona afectada del esqueleto^{11,12}.

Las zonas óseas de mayor afectación suelen ser la pelvis, las vértebras, las escápulas, los huesos largos y el cráneo.

Otro de los síntomas sugerentes suele ser la aparición de deformidades en ciertos huesos largos y en esqueleto axial. Dichas deformidades llevan asociada toda una sintomatología dependiente, por lo general de orden neurovascular, como son el síndrome de la arteria vertebrobasilar y disfunciones en médula espinal como consecuencia de la compresión de nervios y arterias¹³.

Otro síntoma frecuente suele ser la aparición de cuadros de sordera, generalmente ocasionados por una alteración de la cápsula coclear.

Conviene recordar que el 1% de las lesiones óseas pagéticas podrán degenerar en un osteosarcoma, de ahí la relevancia de mantener un adecuado seguimiento de las lesiones en este tipo de pacientes. El pronóstico de los pacientes con un osteosarcoma sobre enfermedad de Paget es significativamente menos favorable que en los de aparición *de novo*. Esta circunstancia se agrava de manera especial cuando la zona afectada es la región pélvica^{14,15}.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico certero de este cuadro suele depender de la realización de un número variable de pruebas entre las que cabe destacar la radiografía, determinaciones de laboratorio y en un menor número de casos la realización de gammagrafías óseas, estudio histológico de una muestra de tejido óseo, además de valorar las características propias del cuadro clínico^{9,16,17}.

RADIOGRAFÍAS

A través de la radiografía se pueden evidenciar diferentes aspectos clínicos del cuadro como son las deformaciones óseas y el agrandamiento de los huesos tan característico de la región del cráneo. Además, será posible precisar zonas locales en donde exista un aumento de la densidad ósea así como una marcada acentuación del patrón trabecular.

LABORATORIO

El incremento de la actividad metabólica ósea tanto resortiva como de modelado y remodelado se reflejará en ciertos parámetros bioquímicos.

Así, el aumento de la formación de hueso se verá reflejado en un incremento de los niveles séricos de fosfatasa alcalina.

Del mismo modo, los procesos de destrucción ósea se van a reflejar en el marcado incremento existente en el cociente hidroxiprolina-creatinina en orina y en situación de ayuno; también por los puentes de piridinolina en orina.

La existencia de una relación directa entre el grado de extensión-desarrollo de la enfermedad y los niveles de dichos marcadores posibilita un adecuado manejo clínico respecto a la eficacia de los tratamientos, así como la detección de potenciales recidivas.

GAMMAGRAFÍA

La gammagrafía como técnica que utiliza compuestos marcados proporciona una imagen muy precisa en la que las lesiones aparecerán como zonas de mayor actividad metabólico-térmica.

ANÁLISIS HISTOLÓGICO

Desde un punto de vista histológico, el hueso afectado por la enfermedad de Paget se caracteriza por mostrar un acelerado patrón de recambio óseo. Las lesiones en sus áreas de resorción suelen mostrar una estructura hística a modo de mosaico. El hueso de nueva formación no adquiere una estructura laminar sino esponjosa, lo que explica su excepcional fragilidad y el consiguiente riesgo de fracturas.

ALTERNATIVAS EN LA TERAPIA

La existencia de pacientes con enfermedad de Paget que cursan asintomáticos frente a aquel otro grupo que presentan síntomas clínicos no constituye un criterio exigente para la administración de tratamiento frente a este cuadro.

Todos los pacientes tanto sintomáticos como asintomáticos con afectación de zonas esqueléticas susceptibles de generar complicaciones han de recibir un tratamiento adecuado.

La terapia se basa en la aplicación de dos fármacos: calcitonina y bifosfonatos^{18,19}.

En el caso de la calcitonina, sus efectos posibilitan una disminución de la actividad de recambio óseo así como una mejoría en cuanto a la sintomatología derivada del propio cuadro. Sin embargo, el principal inconveniente de la terapia con calcitonina lo constituye el elevado número de recidivas de recambio óseo en estos pacientes.

TERAPIA CON BIFOSFONATOS

En la actualidad, los bifosfonatos constituyen el tratamiento de elección en aquellos pacientes con enfermedad de Paget^{20,21}.

Su efecto regulador y activo sobre la aminoración del recambio óseo ha hecho de este grupo de fármacos el principal instrumento de terapia farmacológica²².

Los primeros datos acerca del papel efectivo de estos fármacos sobre los procesos de resorción ósea datan de 1971, si bien el deseado efecto de disminución de resorción ósea y formación demostrado en dicho año ha sido corroborado en los sucesivos estu-

dios y ensayos clínicos realizados al respecto en épocas posteriores²³.

FUNDAMENTOS DE LA TERAPIA CON BIFOSFONATOS

Para el correcto manejo de los bifosfonatos resulta esencial mantener un preciso conocimiento acerca de los procesos que durante su metabolismo se suceden a nivel celular así como los diferentes mecanismos por los que estas moléculas ejercen su acción.

Los bifosfonatos constituyen análogos químicos del pirofosfato inorgánico²⁴. La molécula de pirofosfato inorgánico se compone de dos átomos de fósforo y uno de oxígeno. Dicha molécula, presente en el plasma y líquido extracelular, tiene como función la inhibición del depósito de minerales en la matriz orgánica de los tejidos. Sin embargo, los bifosfonatos difieren en su estructura química con el pirofosfato. Los bifosfonatos, a diferencia del pirofosfato inorgánico, presentan dos átomos de fósforo unidos entre sí por un átomo de carbono, dotando a este enlace de una mayor resistencia frente a la acción enzimática de la fosfatasa.

Se caracterizan por una gran afinidad a los cristales de hidroxiapatita (fosfato cálcico), así como también por inhibir los procesos de formación, agregación y disolución de estos cristales.

La unión entre bifosfonatos e hidroxiapatita vendrá mediada por dos formas específicas: la *forma bidentada*, en la que un átomo de oxígeno de cada grupo fosfonato se une al calcio de la hidroxiapatita; y la *tridentada*, donde además de las dos uniones propias de la forma bidentada se van a unir también a través del grupo hidroxilo del carbono central²⁵.

El osteoblasto a su vez genera la enzima fosfatasa alcalina, cuya misión no será otra que degradar el pirofosfato inorgánico, permitiendo así el depósito de minerales tan necesario para la matriz ósea.

Luego el principal objetivo de los bifosfonatos será migrar y depositarse en aquellas localizaciones en las que el proceso de resorción ósea esté aumentado y en donde el osteoclasto como célula activa se encuentra degradando los componentes orgánicos y

minerales del hueso²⁶. Una vez allí tendrán lugar toda una serie de mecanismos complejos a través de los cuales estas moléculas tratarán de corregir o frenar las alteraciones del metabolismo óseo. Entre los principales procesos que los bifosfonatos pondrán en marcha cabe destacar: inhibir la formación y reclutamiento de los osteoclastos impidiendo con ello su diferenciación celular, dificultar la adhesión de éstos a la matriz extracelular, incrementar la apoptosis o muerte celular programada de los osteoclastos, inhibir en definitiva la actividad osteoclástica.

En el caso de la inhibición de la actividad osteoclástica, la molécula de bifosfonato se deposita entre los cristales de hidroxiapatita, los cuales serán disueltos por el osteoclasto, procediendo con ello a la endocitosis del bifosfonato por éste. Una vez dentro del osteoclasto, la molécula de bifosfonato se deposita en su citosol, procediendo a la inactivación definitiva del osteoclasto²⁷.

Son múltiples las causas por las que puede verse incrementado en cierta medida el metabolismo^{10,28,29}. Entre ellas podemos establecer un amplio número de patologías entre las que cobran especial relevancia los procesos neoplásicos entre los que destacan el cáncer de pulmón, de próstata, de seno, o la enfermedad de Paget³⁰⁻³².

BENEFICIOS Y PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS DERIVADOS DE LA TERAPIA CON BIFOSFONATOS

El proceso de disminución de recambio óseo vendrá mediado por una reducción del número de osteoclastos³³. Por otra parte, el nuevo hueso formado en aquellos pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos desarrollará su estructura original laminar y no la estructura fibrosa típica de la enfermedad. La terapia con bifosfonatos disminuye el dolor óseo³⁴ y produce una mejora de las lesiones óseas existentes como síndromes vertebrales neurológicos previos al tratamiento con este tipo de fármacos, lo cual nos sugiere que su actividad no se centra únicamente en la ralentización de la enfermedad, sino también en la mejoría de aquellas lesiones ya existentes al inicio de la terapia con bifosfonatos³⁵.

Generalmente, los ensayos clínicos sobre pacientes con enfermedad de Paget en tratamiento con bifosfonatos han sido realizados teniendo como base la terapia con etidronato, pamidronato, clodronato y alendronato³⁶. Otros fármacos de esta misma familia son neridronato, olpadronato, risedronato, tiludronato y zoledronato^{37,38}.

La diferencia entre ellos en cuanto a efectividad es mínima, ya que todos mantienen niveles semejantes de efectividad, siendo únicamente la velocidad de aparición de los ya mencionados efectos beneficiosos la principal diferencia entre ellos.

Con relación a sus posibles efectos adversos, hemos de reseñar su excepcionalidad en lo que a complicaciones se refiere.

A nivel gastrointestinal y en pacientes que reciben tratamiento con aledronato, han sido descritos cuadros de dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, náuseas y dispepsia. La terapia con aledronato se ha asociado a cuadros de esofagitis en un 1,5% de casos³⁹.

En un 10% de los pacientes tratados con pamidronato se han descrito síndromes febriles y cuadros pseudogripales⁴⁰.

La terapia con bifosfonatos puede en mayor o menor grado provocar cuadros de hipocalcemia más o menos grave⁴¹.

Por último, la administración continua de ciertos fármacos de este grupo, como es el caso de etidronato, puede provocar una inhibición del proceso de mineralización ósea⁴², así como riesgo de desarrollar cuadros de osteonecrosis con predominio en región mandibular^{43,44}.

CONCLUSIONES

En los últimos 25 años, el desarrollo tecnológico de fármacos inhibidores específicos de la resorción mediada por osteoclastos, en especial los potentes bifosfonatos, ha modificado de modo sustancial el tratamiento de la enfermedad de Paget y las complicaciones derivadas de ésta^{20,28}.

A pesar de ser desconocidos los efectos a largo plazo de la supresión de la enfermedad, la capacidad para restaurar a niveles normales el proceso de remodelación ósea ha permitido poder reducir las complicaciones a largo plazo y su consiguiente morbilidad³¹.

En la actualidad los bifosfonatos se han configurado como los fármacos de elección en el tratamiento de la enfermedad de Paget. Su uso está recomendado para mejorar el dolor óseo primario, así como para corregir cuadros de hipercalcemia, hipercalcemia, e insuficiencia cardíaca⁴⁵. También se ha indicado su uso para disminuir los síntomas neurológicos vertebrales y para reducir el frecuente sangrado ocasionado por la cirugía ortopédica.

La indicación de instaurar un tratamiento con bifosfonatos resulta relativa en el caso de pacientes que presenten complicaciones evolutivas del cuadro (en menores de 60 años con niveles de fosfatasa alcalina mayores o iguales a dos veces su valor normal).

Por otra parte, y en la actualidad según criterios de consenso, no se recomienda su uso terapéutico como profilaxis de la degeneración ósea sarcomatosa.

Por tanto, y a pesar de sus limitaciones, la terapia con bifosfonatos aplicada a la enfermedad de Paget representa en el momento actual el principal instrumento clínico-terapéutico dadas sus características de especificidad y potencial regulador de los complejos procesos que tienen lugar en el funcionamiento anómalo del metabolismo óseo característico de esta entidad clínico-patológica.

Aún hoy, y a pesar de su uso continuado por los profesionales clínicos, los bifosfonatos presentan ciertos aspectos sin dilucidar como es su mecanismo exacto de actuación, cuál debiera ser la duración óptima del tratamiento, así como los posibles efectos adversos que pudieran ocurrir con el tiempo como resultado de su acumulación en el hueso.

Sin embargo, y a pesar de estas cuestiones aún pendientes de aclarar de modo definitivo, hoy es evidente que el tratamiento con estos fármacos mejora y aumenta la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Paget.

BIBLIOGRAFÍA

- Altman RD. Paget's disease of bone. En: Coe FI, Favus MJ, editors. Disorders of bone and mineral Metabolism. New York: Raven Press; 1992. p. 1027-64.
- 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 Miner Res.* 1999;14(2): 192-7.
- Siris ES. Paget's disease of bone. En: Murray JF, editor. Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. 2nd ed. Philadelphia: Lippincot Raven; 1993. p. 375-84.
- Reginster JYL. Oral tiludronate: pharmacological properties and potential usefulness in Paget's disease of bone and osteoporosis. *Bone.* 1992;13:351-4.
- Nugent JS, O'Brien KE, Harris M, Mohan C. Paget's disease of bone in an indian patient. Genetic and environmental factors. *J Clin Rheumatol.* 2002;8:212-6.
- Siris ES. Epidemiological aspects of Paget's disease: Family history and relationship to other medical conditions. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;23:222-5.
- Hosking D, Meunier PJ, Ringe JD, Reginster JY, Gennari C. Paget's disease of bone: diagnosis and management. *BMJ.* 1996;312:491-4.
- Gordon MT, Mee AP, Sharpe PT. Paramyxovirus in Paget's disease. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;23:232-4.
- Smith SE, Murphey MD, Motamedi K, Mulligan ME, Resnik CS, Gannon FH. From the archives of the AFIP. Radiological spectrum of Paget disease of bone and its complications with pathological correlation. *Radiographics.* 2002;22:1191-216.
- Mautalen C, Pumarino H, Blanco MC, González D, Ghiringhelli G, Fromm G. Paget's disease: The South American experience. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;23:226-7.
- Langston AL, Ralston SH. Management of Paget's disease of bone. *Rheumatology.* 2004;43:955-9.
- Fraser WD. Paget's disease of bone. *Curr Opin Rheumatol.* 1997;9:347-54.
- García Vadillo JA. Bifosfonatos y enfermedad de Paget. *Rev Esp Reumatol.* 1998;25(1):1-4.
- Huvos A. Osteogenic sarcoma associated with Paget's disease of bone. A clinicopathologic study of 65 patients. *Cancer.* 1983;52:1489-95.
- Grimer RJ. Osteosarcoma of the pelvis. *J Bone Joint Surg Br.* 1999;81:796-802.
- Milgram JW. Radiographical and pathological assessment of the activity of Paget's disease of bone. *Clin Orthop.* 1977;127:43-54.
- McAfee HN, Reba RC, Majd M. The musculoskeletal system. En: Wagner HN, Szabo Z, Buchanan JW, editors. Principles of Nuclear Medicine. Philadelphia, USA: 1995. p. 986-1020.
- Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med.* 1997;336:558-66.
- Müsel B, Scigalla P. Pharmacology and clinical use of bisphosphonates in oncology. *Onkologie.* 1992;15:444-53.
- Licata AA. Discovery, clinical development and therapeutic uses of bisphosphonates. *Ann Pharmacother.* 2005;39:668-77.
- Rendina D, Mossetti G, Vicenconti R, Sorrentino M, Nunziata V. Risedronate and pamidronate treatment in the clinical management of patients with severe Paget's disease of bone and acquired resistance to bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* 2004;75:189-96.
- Bilezikian JP. Drug therapy: management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med.* 1992;326:1196-1203.
- Almodóvar R, Blanch Rubió J. Actualización en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget. Revisión sistemática. *Seminarios de la Fundación Española de Radiología.* 2002;3(5):229-36.
- Reginster J, Minne H, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000;11:83-91.
- Rodan GA. Mechanism of action of bisphosphonates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1998;38:375-88.
- Vasireddy S, Talwalkar A, Miller H, Mehan R, Swinson D. Patterns of pain in Paget's disease of bone and their outcomes on treatment with pamidronate. *Clin Rheumatol.* 2003;22:376-80.
- Fleish H. Bisphosphonates: mechanism of action. *Endocr Rev.* 1998;19:80-100.
- Dunn CJ, Fitton A, Sorkin EM. Etidronic acid. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease. *Drugs Aging.* 1994;5:446-74.
- Reginster JY, Treves R, Renier JC, Amor B, Sany J, Ethgen D, et al. Efficacy and tolerability of a new formulation of oral tiludronate (tablet) in the treatment of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 1994;9:615-9.
- Tucci J, Bontha S. Intravenously administered pamidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Endocrin Pract.* 2001;7:423-9.
- Rogers MJ. From molds and macrophages to mevalonate: a decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* 2004;75:451-61.
- Ashcroft J, Davies E, Morgan J. Aetiology of bone disease and the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2003;4(5):284-92.
- Delmas PD, Chapuy MC, Vignon E, Charhon S, Briand D, Alexandre C, et al. Long term effect of dichloromethylene diphosphonate in Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54:837-44.
- Miller PD, Brown JP, Siris ES, Hoseyni MS, Axelrod DW, Bekker PJ. A randomized, double-blind comparison of Risedronate and Etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Paget's Risedronate/Etidronate study group. *Am J Med.* 1999;106(5):513-20.
- Black D, Delmas P, Eastell R, Reid I, Boonen S, Cauley J, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809-22.

36. Yates AJ, Percival RC, Gray RE, Atkins RM, Urwin GH, Hamdy NA, et al. Intravenous clodronate in the treatment and retreatment of Paget's disease of bone. *Lancet*. 1985;1:1474-7.
37. Fitton A, McTavish D. Pamidronate. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease. *Drugs*. 1991;41:289-318.
38. Fleisch H. Bisphosphonates. Pharmacology and use in the treatment of tumor-induced hypercalcaemic and metastatic bone disease. *Drugs*. 1991;42:919-44.
39. Vinholes J, Guo CY, Purohit OP, Eastell R, Coleman RE. Evaluation of new bone resorption markers in a randomized comparison of pamidronate or clodronate for hypercalcemia of malignancy. *J Clin Oncol*. 1997;15:131-8.
40. Anónimo. Risedronate for Paget's disease of bone. *Med Lett Drugs Ther*. 1998;40:87-8.
41. Rose CJ, Kessenich CR. Comparative clinical pharmacology and therapeutic use of bisphosphonates in metabolic bone diseases. *Drugs*. 1996;51:537-51.
42. Gallacher SJ, Boyce BF, Patel U, Jenkins A, Ralston SH, Boyle IT. Clinical experience with pamidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Ann Rheum Dis*. 1991;50:930-3.
43. Jiménez-Soriano Y, Bagan JV. Bisphosphonates, as a new cause of drug-induced jaw osteonecrosis: an update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005;10 Suppl 2:88-91.
44. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62:527-34.
45. Berenson JR, Lipton A. Bisphosphonates in the treatment of malignant bone disease. *Annu Rev Med*. 1999;50:237-48.