

García Arias M¹, Torrijos Eslava A²

1 Médico Residente de 4º año - Servicio Reumatología - H. U. La Paz - Madrid

2 Reumatólogo - Responsable de la Unidad Metabólica Ósea - Servicio de Reumatología - H. U. La Paz - Madrid

Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget

Correspondencia: Antonio Torrijos Eslava - Servicio de Reumatología - Hospital Universitario La Paz - Paseo de la Castellana, 261 - 28046 Madrid

Correo electrónico: atenino@aten.jazztel.es

Fecha de recepción: 03/02/2010

Fecha de aceptación: 10/07/2010

Introducción

La enfermedad ósea de Paget (EOP) es un trastorno esquelético, crónico y focal de causa desconocida. Se localiza en los osteoclastos, que aumentan en número, tamaño y actividad. El recambio óseo se acelera, con aumento de la resorción ósea seguido de una formación excesiva y desorganizada. El resultado es un hueso no laminar (hueso plexiforme) muy vascularizado, aumentado de volumen, menos compacto y más susceptible a la fractura o deformación. Suele diagnosticarse por encima de los 60 años, siendo infrecuente por debajo de los 40. Predomina ligeramente en varones. Es la enfermedad metabólica ósea más frecuente tras la osteoporosis¹.

Se considera una enfermedad multifactorial con la participación de factores ambientales y genéticos.

Las principales manifestaciones clínicas son la deformidad ósea y el dolor. En su evolución pueden aparecer diversas complicaciones, siendo las más frecuentes la artropatía degenerativa por vecindad, alteraciones neurológicas por compresión, fracturas, patología cardíaca, trastornos metabólicos y remodelado óseo.

El diagnóstico se basa en la clínica, la elevación de marcadores bioquímicos de remodelado óseo (fundamentalmente la fosfatasa alcalina -FA-) y la radiología.

No existe tratamiento curativo, pero los antirresortivos, especialmente los difosfonatos, son efica-

ces en el control de la actividad y la progresión de la enfermedad. Los objetivos terapéuticos son eliminar dolor óseo, normalizar el remodelado óseo, restablecer la estructura ósea a la normalidad y prevenir las recidivas y las complicaciones.

Indicaciones

El tratamiento de la EOP lo podemos dividir en tratamiento sintomático y tratamiento específico.

El tratamiento sintomático está destinado en primer lugar a eliminar el dolor. Se utiliza en los pacientes con escasa o moderada actividad. Los analgésicos simples, antiinflamatorios no esteroideos, opioides y bajas dosis de antidepresivos tricíclicos controlan el dolor. Además, la rehabilitación y las ayudas para la marcha, tipo bastones, mejoran la calidad de vida del paciente.

En caso de fractura, deformidad o artropatía pagética puede estar indicada la cirugía.

Las indicaciones para establecer un tratamiento específico de la enfermedad no están universalmente aceptadas, debido a la ausencia de evidencia en los ensayos clínicos controlados de que el tratamiento médico no sólo suprima los marcadores del remodelado óseo, si no que disminuya las complicaciones registradas.

Existen unas indicaciones absolutas y otras relativas, y siempre hay que tener en cuenta la edad del paciente, la esperanza de vida y su estado clínico. El tratamiento específico está dirigido a suprimir la actividad osteoclástica en las lesiones pagéticas.

La calcitonina de salmón se ha utilizado desde hace más de 30 años, sin embargo, la remisión clínica y bioquímica de la EOP es excepcional, pues a los 6 meses se produce un efecto meseta y al suspender el fármaco se observa un incremento progresivo de los marcadores bioquímicos, hoy día ha sido desplazada por otros fármacos.

Desde la introducción de los difosfonatos éstos han asumido el papel principal en el tratamiento de la enfermedad. Los fármacos utilizados hoy día son los difosfonatos aminados, que tienen una actividad antirresortiva intensa y mucho más prolongada. Frenan la actividad osteoclástica a niveles normales, son fáciles de administrar y tienen una tolerancia aceptable. No alteran la mineralización y normalizan la estructura ósea a nivel histológico.

Las indicaciones para el tratamiento de la EOP se han recogido en varias publicaciones²⁻¹¹. Difieren de unos autores a otros, pero se han establecido unas indicaciones absolutas que no plantean discusión para la instauración del tratamiento. Por el contrario, existen una serie de **indicaciones relativas** que plantean mayor discusión, ya que se basan en criterios sin suficiente evidencia científica. El ejemplo más claro y discutido es la enfermedad activa asintomática, demostrada únicamente por marcadores bioquímicos o técnicas de imagen, en la que el tratamiento está destinado a conseguir un control de la actividad osteoclástica y de la enfermedad, así como evitar sus complicaciones. Sin embargo, no existe evidencia científica que indique que eviten la aparición de las mismas.

No estaría indicado, sin embargo, el tratamiento en aquellos pacientes asintomáticos con marcadores bioquímicos normales y gammagrafía ósea normal, aunque la radiología muestre lesiones compatibles con EOP².

Las **indicaciones absolutas** establecidas del tratamiento de la EOP son:

1. En aquellos casos en que los síntomas son causados por la enfermedad, como: el dolor óseo primario referido a la enfermedad, o por fractura patológica, radiculopatía pagética, artropatía por lesiones de la vecindad articular, la sordera, la compresión neurológica (especialmente la medular) u otros síndromes neurológicos asociados a la EOP.

2. En caso de cirugía ortopédica programada sobre un hueso pagético, para minimizar el sangrado en la enfermedad activa.

3. Tratar de evitar la hipercalcemia que puede ocurrir en inmovilización prolongada.

4. Otra indicación, para muchos autores, sería la de disminuir la progresión local y reducir el riesgo de futuras complicaciones en aquellos pacientes con enfermedad activa asintomática, cuyas localizaciones y grado de hiperactividad metabólica pueden tener un riesgo de progresión y complicaciones.

Existen pruebas indirectas de que el tratamiento agresivo de la EOP está asociado con la prevención de la progresión y reducción del riesgo de futuras complicaciones. Estas pruebas son:

1. Fallos en el tratamiento de la enfermedad se asocian con futura destrucción del hueso y progresión de deformidades.

2. Los tratamientos eficaces se asocian con la restauración normal de nuevo depósito óseo. Además, un estudio ha demostrado que la deformidad facial y del cráneo mejoran después del tratamiento.

Por lo tanto, a la luz de estos hallazgos, varios autores concluyen que una buena práctica clínica incluiría tratar ambos pacientes, tanto sintomáticos, cuyas alteraciones pueden responder a una reducción en el remodelado óseo anormal, como asintomáticos con enfermedad activa que puede cursar con futuras complicaciones.

En el 2008, Devogelaer y cols.⁵, han llevado a cabo un documento de consenso en el cual se presentan las indicaciones para el tratamiento de la EOP asintomática. Estas indicaciones son:

1. Edad de diagnóstico antes de los 50 años.

2. Localización de las lesiones óseas: en miembros, cerca de la articulación, por el riesgo de artrosis secundaria; lesiones líticas, por el riesgo de fractura; en cadera; en columna cervical y torácica, por el riesgo de complicaciones neurológicas, estenosis espinal o síndrome del robo pagético; en cráneo, especialmente la localización en base del cráneo, por el riesgo de pérdida de audición y/u otras complicaciones neurológicas.

3. Valores elevados de la FA total, más de dos veces el límite alto de la normalidad.

4. Intervención ortopédica programada sobre hueso pagético.

En 2002, Selby y cols.³, establecen grados de recomendación para el tratamiento de los síntomas de la EOP, según el nivel de evidencia que los apoya. Así:

1. El dolor óseo es una indicación clara para el tratamiento (Grado A).

2. La fractura es una complicación de la enfermedad. El tratamiento para reducir únicamente el riesgo de fractura, o después de la fractura para mejorar la curación, no están indicadas. (Grado C).

3. El efecto de la terapia antipagética en la deformidad ósea no está clara (Grado C). Sin embargo, los difosfonatos pueden estar justificados en el tratamiento de la deformidad facial debida a la enfermedad (Grado B).

4. Diferentes estudios han sugerido que los difosfonatos mejoran las lesiones osteolíticas de la EOP. Sin embargo, la significación clínica no está clara y no se hacen recomendaciones específicas sobre el tratamiento en enfermedad osteolítica en ausencia de otras indicaciones para el tratamiento (Grado C).

5. En la prevención de la artrosis, cuya presencia esta incrementada en la EOP, no hay evidencia de que el tratamiento evite su desarrollo o progresión (Grado C).

6. Una complicación muy común de la enfermedad es la sordera, pero el efecto del tratamiento antipagético en el desarrollo y progresión de la sordera no está del todo aclarado. En pacientes con afectación pagética de la base del cráneo, el tratamiento sería considerado para minimizar el riesgo de pérdida de audición (Grado B).

7. El efecto de los difosfonatos en la calidad de vida de los pacientes con EOP ha sido valorada únicamente en dos estudios que no mostraron diferencias estadísticamente significativas (Grado C).

8. La compresión medular es una complicación relativamente rara de la EOP. Se han publicado varios estudios que demuestran que la calcitonina y los difosfonatos mejoran la función neurológica en estos pacientes. Si éste no es eficaz en el control de los síntomas, debe valorarse la descompresión quirúrgica (Grado B).

9. Se ha sugerido que el tratamiento antipagético puede ayudar a disminuir el sangrado en pacientes que van a ser sometidos a cirugía del hueso pagético. Sin embargo, este hecho nunca ha sido demostrado en ensayos clínicos controlados (Grado C).

10. Una complicación rara de la EOP es la hipercalcemia debida a la combinación de un remodelado óseo incrementado e inmovilización. Estos pacientes deberían ser tratados con difosfonatos (Grado B).

11. En cuanto al sarcoma, no hay evidencia científica de que el tratamiento de la enfermedad disminuya el desarrollo o progresión del mismo en la EOP (Grado C).

12. Por último, referente al tratamiento de la EOP en pacientes jóvenes, algunos expertos advierten que deben recibir tratamiento siempre, independientemente de otras indicaciones. Sin embargo, no hay evidencia científica que apoye esta opinión (Grado C).

Fármacos empleados en el tratamiento de la EOP

Características generales:

Los fármacos más utilizados y de primera elección son los difosfonatos. Su uso en la EOP comenzó en 1970. Con la aparición de los difosfonatos aminados la respuesta terapéutica ha sido mayor. Son análogos sintéticos de los pirofosfatos y se caracterizan por una alta potencia antirresortiva en el ciclo del remodelado óseo. Su acumulación en el hueso contribuye a mantener la reducción de los marcadores de recambio óseo durante años.

Propiedades físico-químicas:

Todos los difosfonatos comparten una estructura química común en la que un átomo de carbono se une a dos grupos fosfato (P-C-P), cuya carga negativa explica la afinidad por el tejido óseo. La potencia de acción proviene de las cadenas laterales unidas al núcleo común, y se ha demostrado que la presencia de compuestos nitrogenados en dichas cadenas laterales confiere su mayor actividad. Su absorción por vía oral es muy baja, no superior al 1%, por lo que deben administrarse tras un ayuno prolongado. Su vida media plasmática es aproximadamente de 1 hora, pero presentan una incorporación ósea estable del 20% de la dosis absorbida. Sin embargo, la vida media ósea es superior a 10 años. Los difosfonatos se eliminan por vía urinaria, por lo que se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal crónica

ya que puede alterarse el metabolismo del fármaco y empeorar la función renal previa¹².

Mecanismo de acción:

Los difosfonatos son inhibidores selectivos de la acción osteoclástica en el ciclo del remodelado óseo. Este efecto se consigue tanto por frenar la diferenciación de células precursoras comunes (*stem cell* hematopoyéticas), como por favorecer la apoptosis de los osteoclastos maduros.

Los principales mecanismos de acción son dos. Los difosfonatos más antiguos y a la vez menos potentes, son captados por los osteoclastos y convertidos en análogos tóxicos de ATP. Sin embargo, los más potentes actúan inhibiendo la farnesildifosfato sintetasa (FPP-sintetasa), una enzima de la vía de síntesis de colesterol a partir del mevalonato. Estos difosfonatos, que contienen nitrógeno, suprimen indirectamente el proceso de geranilgeranilación de las proteínas, lo que a su vez inhibe la actividad osteoclástica.

Posteriormente, se han ido describiendo otras acciones de los difosfonatos que involucran la línea celular osteoblasto-osteocito. *In vitro*, los difosfonatos han demostrado tener una acción protectora sobre la integridad de la matriz ósea mediante una inhibición de la apoptosis del osteocito. Estudios recientes, demuestran que los difosfonatos pueden actuar facilitando el reclutamiento de los osteoblastos, y también estimulando en dicha línea celular la producción de un compuesto antirresortivo: la osteoprotegerina¹³.

Forma de administración:

Dado que los difosfonatos presentan una absorción por vía oral disminuida, deberán administrarse tras un periodo de ayuno prolongado. Se deben ingerir con una cantidad suficiente de agua (100 ml o más) para favorecer su dispersión en el estómago. Se debe evitar tomar otros líquidos o alimentos, al menos durante la media hora siguiente a su administración. Además, los pacientes deberán permanecer erguidos, preferiblemente en bipedestación durante ese período, para evitar el reflujo gastroesofágico y sus potenciales lesiones. En algunos pacientes se observa hipocalcemia y déficit de vitamina D que puede conducir a trastornos de la mineralización, por lo que debe suplementarse con calcio y vitamina D.

Efectos secundarios:

En general, son fármacos bien tolerados si se administran correctamente. En lo que respecta a los difosfonatos orales, los efectos secundarios más frecuentes son aquellos que afectan al aparato digestivo superior: erosiones, úlceras gástricas, y en casos más graves esofagitis y estenosis esofágica. Menos frecuentes son los efectos adversos oculares, tales como conjuntivitis, escleritis, uveítis...

Entre los efectos adversos de los difosfonatos intravenosos destacan: la flebitis, que puede aparecer hasta en el 18% de los pacientes; febrícula transitoria y escalofríos (10-41%); síndrome pseudogripal (20%); hipocalcemia (5-17%), que se evi-

tará administrando 1 gramo de calcio oral al día durante 7-14 días tras la administración del tratamiento.

Fármacos aprobados en España:

El **etidronato** fue el primer difosfonato utilizado en la EOP. Las dosis utilizadas eran de 5 mg/kg de peso/día durante 6 meses. Consigue una reducción del dolor óseo en aproximadamente un 50% de los pacientes, y la reducción del recambio óseo oscila entre un 40-60%. Al finalizar el tratamiento se observaba una reactivación a los pocos meses y en algunos se observaba una resistencia al fármaco en tratamientos posteriores^{12,14-16}.

El **tiludronato** tiene una potencia de 3-10 veces mayor que el etidronato. La dosis óptima para el tratamiento de la EOP es de 400 mg diario, por vía oral, durante 3 meses. Se ha visto una reducción de la FA que varía del 30,5% al 76,1% según los estudios, y la normalización de las cifras de FA oscila del 27% al 38% al acabar el tratamiento, manteniéndose normalizados al año el 69%¹⁷⁻²¹.

La respuesta con tiludronato suele aparecer durante los 3 primeros meses y puede durar 18 meses. Se recomienda no repetir un nuevo ciclo de tratamiento antes de los 6 meses.

Risedronato: La dosis recomendada es de 30 mg/día durante 2 meses. Reduce el 60-70% de los niveles de los marcadores de recambio óseo en gran parte de los pacientes, y su efecto se mantiene 2 años después de finalizar el tratamiento^{13, 22-28}.

En varios estudios publicados se demuestra que el risedronato es eficaz en la reducción del dolor e incluso su desaparición. Radiológicamente, se evidenció una disminución de actividad osteolíticas en los seis primeros meses del tratamiento, que se correlacionó con los marcadores de actividad de la enfermedad²⁹. En los análisis histológicos, se observó formación del hueso lamelar, sin evidencia de un trastorno de la mineralización del tejido óseo no afectado por el Paget.

El uso del **pamidronato** está reservado a la vía intravenosa. La dosis total aprobada es de 180-210 mg, en dos pautas de administración: una de 30 mg una vez por semana durante 6 semanas y la otra una dosis inicial de 30 mg y a continuación 60 mg cada 2 semanas hasta completar la dosis. Consigue un alivio del dolor en el 70% de los pacientes, y una remisión, con supresión de la resorción ósea seguida de disminución de la FA. El descenso se produce más rápidamente que con otros difosfonatos y el tiempo de remisión es mayor en casos de baja actividad. La remisión según las series era del 50% a los 2 años y del 25% a los 4 años. Esta supresión se ha valorado por gammagrafía ósea con una disminución de la captación. Histológicamente había una disminución del remodelado óseo con formación ósea laminar y no se producían alteraciones de la mineralización ósea³⁰⁻³⁵.

El **zoledronato**, de reciente incorporación al tratamiento de la EOP, es un difosfonato de tercera generación y el de mayor potencia antirresortiva en la actualidad. Un segundo átomo de N consigue un radical heterocíclico imidazólico. La dosis

es de 5 mg i.v., administrado en una única infusión. En el estudio más importante realizado, se compara zoledronato con risedronato en 350 pacientes; consideraron respuesta clínica cuando la FA descendía más del 75% de su cifra inicial, o se normalizaba. Se observó una respuesta del 96,6% con zoledronato y un 74,3% con risedronato, con una normalización de la FA del 88,6% y 57,9%, respectivamente. Después de seis meses de tratamiento, la pérdida de respuesta fue del 0,9% para zoledronato y del 25,6% para el risedronato ($p < 0,001$). En control a largo plazo, el zoledronato mantiene el recambio óseo dentro del margen de valores de referencia a lo largo de 24 meses tras el inicio de tratamiento³⁶⁻³⁸.

Otros difosfonatos con utilidad en la EOP o en fase de experimentación:

Entre estos fármacos tenemos alguno aprobado en otros países y otros en experimentación.

Clodronato: está comercializado para la hipercalcemia tumoral. En los ensayos clínicos las dosis utilizadas han sido variables, entre 400 a 2.400 mg/día. La dosis óptima era de 800 mg/día durante 6 meses por vía oral. Su eficacia es similar a la del etidronato³⁹.

Alendronato: es un aminodifosfonato. Su pauta habitual es de 40 mg/día por vía oral durante 3-6 meses. Produce una normalización de los marcadores bioquímicos en más del 50% de los casos. No tiene indicación para el tratamiento de la EOP en nuestro país, pero si está aprobado por la FDA.

Neridronato: son pocos los estudios disponibles con este fármaco. Existe un estudio con 32 pacientes a los que se les administra neridronato por vía i.v., observando una normalización de la FA en el 65%, con una respuesta mantenida durante 12 meses⁴⁰.

Ibandronato: en un ensayo clínico con 24 pacientes a los que se les administran 2 mg i.v. del fármaco, se observó una normalización de la FA en el 45%, con respuesta mantenida durante 12 meses⁴¹.

Olpadronato: también hay pocos estudios realizados. Administrado a dosis de 200 mg por vía oral durante 12 días, demostró una normalización de la FA del 87%, con una respuesta mantenida de 12 meses en el 60% de los pacientes⁴².

Futuras terapias: se siguen estudiando nuevos tratamientos para la EOP, entre ellas, la **osteoprotegerina** recombinante subcutánea. Recientemente se ha publicado un estudio en el que se emplea en dos gemelos con EOP juvenil, observando una supresión de la resorción ósea⁴³.

Monitorización del tratamiento

En los casos sintomáticos, la mejoría de las manifestaciones clínicas es el parámetro fundamental a tener en cuenta como indicador de eficacia terapéutica. Aunque se han señalado mejorías de las lesiones radiológicas y disminución de la captación gammagráfica, se acepta por todos los autores la conveniencia del seguimiento de la respues-

ta terapéutica a través de los marcadores de recambio óseo. Entre ellos:

1. La FA sérica total, es el marcador bioquímico más usado¹. Tiene buena reproductibilidad y sensibilidad, y, aunque el ideal es la normalización de estos parámetros, en los últimos ensayos clínicos se considera una buena respuesta terapéutica la disminución de al menos el 50-75% de los valores previos al tratamiento. Algunos autores recomiendan determinar la FA cada 3 meses durante los 6 primeros meses y después en intervalos de 6 meses.

2. Los marcadores bioquímicos de resorción ósea, tales como la deoxipiridinolina y otros marcadores más modernos (CTx, NTx), responden más rápidamente al tratamiento. Su nadir está dentro del mes de iniciado el tratamiento. La correlación entre estos marcadores y la FA total es buena³.

La gammagrafía ósea no es un buen método para monitorizar la respuesta al tratamiento, ya que hay un considerable retraso, de aproximadamente seis meses, entre la respuesta bioquímica y la gammagrafía ósea. Además, los pacientes son expuestos a radiación. Sin embargo, en la EOP monostótica, y en aquellos pacientes en los que persiste el dolor a pesar de la normalización de los marcadores bioquímicos, repetir la gammagrafía ósea puede ser útil³.

Indicaciones para volver a tratar a un paciente con EOP

El volver a dar otro ciclo o dosis de tratamiento en la EOP se recomienda cuando hay una recaída de la enfermedad o una persistencia de los síntomas. En el caso del dolor, se debe confirmar que es de origen pagético y descartar por completo otras causas del dolor³.

Aunque no hay evidencia en los ensayos clínicos realizados, está generalmente aceptado que un incremento de la FA del 25% sobre el nadir o límite alto de la normalidad después de normalizarse, indica una recaída bioquímica significativa^{2,3,5}.

Algunos autores también recomiendan volver a tratar cuando reaparecen lesiones líticas en huesos largos^{2,5}.

El efecto de los difosfonatos aparece a los 3 meses de inicio del tratamiento y su efecto es máximo a los 6 meses, por lo tanto parece lógico no iniciar otro tratamiento hasta pasados estos seis meses.

Bibliografía

- Del Pino-Montes J. Enfermedad ósea de Paget. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana 2008:400-4.
- Josse RG, Hanley DA, Kendler D, et al. Diagnosis and treatment of Paget s disease of bone. Clin Invest Med 2007;30:210-23.
- Selby PL, Davie MWJ, Ralston SH, Stone MD. Guidelines on the Management of Paget Disease of Bone. Bone 2002;31:10-9.
- Selby PL. Guidelines for the Diagnosis and Management of Paget s Disease: A UK Perspective. J Bone Miner Res 2006;21(Suppl2):92-3.
- Devogelaer JP, Bergmann P, Body JJ, et al. Management of patients with Paget s disease: a consensus document of the Belgian Bone Club. Osteoporosis Int 2008;19:1109-17.
- 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 2008;24:695-705.
- Maricic M. The use of Zoledronic Acid for Paget s Disease of Bone. Current Osteoporosis Reports 2006;4:40-44.
- Lyles KW, Siris ES, Songer FR, Meunier PJ. A clinical Approach to Diagnosis and Management of Paget s Disease of Bone. J Bone Miner Res 2001;16:1379-87.
- Whyte MP, Paget s Disease of Bone. N Engl J Med 2006;355:593-600.
- Takata S, Hashimoto J, Nakatsuka K, et al. Guidelines for diagnosis and management of paget s disease of bone in Japan. J. Bone Miner Metab 2006;24:359-67.
- A Physician s Guide. Guide to The Management of Paget s Disease of Bone. A Publication of The Paget Foundation. For Paget s Disease of Bone and Related Disorders. <http://www.paget.org>.
- Delmas P, Meunier P. The management of Paget s disease of bone. N Engl J Med 1997;336:558-66.
- Aguado P, Torrijos A. Fármacos moduladores de la enfermedad. En Guañabens N. Enfermedad de Paget. Edita SCM. Novartis Farmacéutica 2006;103-18.
- Torrijos Eslava A. Tratamiento de la enfermedad de Paget. Reumatol Clin 2007;3(Supl.1):18-22.
- Alexandre CM, Chapuy MC, Vignon E, et al. Treatment of Paget s disease of bone with ethane-1-hydroxy-1.1-bisphosphonate (EHDP) at a low dosage (5mg/kg/day). Clin Orthop 1983;174:193-205.
- Hosking D, Meunier PJ, Ringe JD, et al. Paget s disease of bone: diagnosis and management. B Med J 1996;312:491-4.
- Reginster JY, Treves R, Reñiré JC, 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.
- McClun MR, Tou CKP, Goldstein NH, et al. Tiludronate therapy Paget s disease of bone. Bone 1995;17(Suppl.5):493-6.
- Fraser WD, Stamp TC, Creek RA, et al. A double-blind, multicentre, placebo-controlled study of Tiludronate in Paget s disease of bone. Postgrad Med J 1997;73:496-502.
- Morales A, Abaira V, Rey JS, et al. Factores que determinan la intensidad de la respuesta al tratamiento con tiludronato en la enfermedad de Paget. Med Clin (Narc) 1998;110:254-8.
- Torrijos A, Gamero F, García J, et al. Respuesta al tiludronato de la enfermedad de Paget. Rev Esp Reumatol 2002;5:246-7.
- Millar PD. The use of risedronate in Paget s disease. Bone 1999;24:91-2.
- Pros Simón A, Blanch J. Nuevos difosfonatos en el tratamiento de la enfermedad de Paget. En: Torrijos A, editor. Enfermedad de Paget. Madrid Edit Medea 2001;177-200.
- Brown JP, Hosking DJ, Ste marie LG, et al. Risedronate, a highly effective, short-term oral treatment for Paget s disease: a Dose-response study. Calcif Tissue Int 1999;64:93-9.
- Siris ES, Chines AA, Altman RD, et al. Risedronate in the treatment os Paget s disease of bone: an open label, Multicenter study. J. Bone Miner Res 1998;13:1032-8.
- Cobo T, Torrijos A, Hernández A, et al. Respuest al risedronato en la enfermedad de Paget. Rev Esp Reumatol 2003;30:288.
- Hosking DJ, Eusebio RA, Chines AA. Paget s disease of bone: reduction of disease activity with oral risedroante. Bone 1998;2:51-5.
- Singer FR, Clemens TL, Eusebio RA, et al. Risedronate, a highly effective oral agent in the treatment of patients with severe Paget s disease. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1906-10.

29. Brown JP, Chines AA, Myers WR, et al. Improvement of pagetic bone lesions with Risedronate treatment: a radiologic study. *Bone* 2000;26:263-7.
30. Stewart GO, Gutteridge DH, Price RI, et al. Prevention of appendicular bone loss in Paget's disease following treatment with intravenous pamidronate disodium. *Bone* 1999;24:139-44.
31. Carbonell J, Bonet M, Rotés D, et al. Tratamiento de la enfermedad de Paget. *Rev Esp Reumatol* 1992;19:111-8.
32. Fernández J, Fernández M, Torrijos A, et al. Evolution of metabolic markers of bone turnover to second course intravenous infusion of pamidronate in six patients with Paget's disease. *Calcific. Tissue Int* 1998;63:542.
33. Harinck HIJ, Bijvoet OLM, Blanksma HJ, et al. Efficacious management with aminobisphosphonate (APD) in Paget's disease of bone. *Clin Orthop* 1987;217:79-98.
34. Vellenga CJL, Pauwels EKJ, Bijvoet OLM, et al. Comparison between visual assessment and quantitative measurement of radioactivity on the bone scintigram in Paget's disease of bone. *Eur J Nucl Med* 1984;9:533-7.
35. Anderson DC, Richardson PC, Freemont AJ, et al. Paget's disease and its treatment with intravenous APD. *Adv. Endocrinol* 1988;6:156-64.
36. Buckler H, Fraser W, Hosking D, et al. Single infusion of zoledronate in Paget's disease of bone: a placebo, controlled, dose-ranging study. *Bone* 1999;8:1-5.
37. Reid IR, Miller P, Lyles K, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005;353:898-908.
38. Hosking D, Lyles K, Brown JP, Fraser WD, et al. Long-Term Control of Bone Turnover in Paget's disease with Zoledronic acid and Risedronate. *J. Bone Miner Res* 2007;22:142-8.
39. Delmas P, Chapuy MC, Vignon E. Long-term effects of dichloromethylene diphosphonate in Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:837-43.
40. Filippini P, Cristallini S, Policani G, et al. Paget's disease of bone: benefits of neridronate as a first treatment and in cases of relapse after clodronate. *Bone* 1998;23:543-8.
41. Grauer A, Heichel S, Knaus J, et al. Ibandronate treatment in Paget's disease of bone. *Bone* 1999;87-9.
42. González D, Mautalen C. Short-term therapy with oral Olpadronate in active Paget's disease of bone. *J. Bone Miner Res* 1999;14:2042-7.
43. Cundy T, Davidson J, Rutland MD, et al. Recombinant Osteoprotegerin for Juvenile Paget's disease. *N Engl J Med* 2005;353:918-23.