

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PAGET CON OLPADRONATO SU EFICACIA TERAPEUTICA EN RESPONDEDORES PARCIALES AL PAMIDRONATO ORAL

DIANA GONZÁLEZ, MARTA PASTRANA, CARLOS MAUTALEN

Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires

Resumen Se estudió la eficacia del olpadronato, un nuevo bisfosfonato producto de la dimetilación del pamidronato, en 37 pacientes con enfermedad de Paget de ($\bar{X} \pm 1DS$) 68 ± 8 años de edad. La población estaba constituida por: 12 pacientes sin tratamiento específico previo (STP) y 25 pacientes que habían recibido tratamientos anteriores (CTP) hasta ($X \pm 1DS$) 11 ± 8 meses previos al inicio del estudio. La fosfatasa alcalina (FA) inicial en ambos grupos fue: 36 ± 20 UKA y 43 ± 30 UKA, respectivamente (rango normal: 5 a 15 UKA). La dosis diaria utilizada fue: 127 ± 34 mg por vía oral durante 3.5 ± 2.4 meses (rango: 0.5 a 13 meses). Siete pacientes recibieron 2 ciclos de tratamiento. Todos los pacientes STP y 21 pacientes CTP normalizaron los valores de FA e hidroxiprolina urinaria (remisión completa). En 1 paciente CTP el olpadronato no fue efectivo y en 3 pacientes CTP la hidroxiprolina se normalizó pero no la FA aunque descendió en un 60% de los valores iniciales (remisión parcial). Se comparó la eficacia del olpadronato respecto del pamidronato en 14 pacientes CTP que habían sido previamente tratados con varios ciclos de pamidronato durante un período de 6.6 ± 4.2 años y que no habían conseguido normalizar la FA. Doce de los 14 pacientes normalizaron la FA con el tratamiento con olpadronato y todos alcanzaron valores de hidroxiprolina normales. **Conclusión:** El olpadronato en dosis de 100 a 200 mg/día por vía oral es bien tolerado y eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Paget aún en aquellos pacientes parcialmente respondedores al pamidronato.

Palabras clave: enfermedad de Paget, bisfosfonatos, pamidronato, olpadronato

La enfermedad de Paget afecta a numerosos pacientes en nuestro medio¹. Poco tiempo después de publicada la primera investigación sobre el uso de bisfosfonatos en la enfermedad de Paget² el etidronato bisódico estuvo disponible para investigación en nuestros pacientes (1974). Las observaciones clínicas fueron favorables respecto a su eficacia³ pero asimismo se pudieron verificar importantes efectos secundarios sobre la mineralización ósea^{4,5}. Las investigaciones que se llevaron a cabo en nuestro laboratorio con pamidronato oral⁶ o endovenoso⁷ demostraron la

ventaja de este compuesto sobre el etidronato, especialmente por los pocos efectos secundarios observados⁸ y su mayor eficacia.

En el plano internacional numerosos estudios han ido evaluando la eficacia de diferentes compuestos: etidronato² pamidronato⁹, clodronato¹⁰, alendronato¹¹, tiludronato¹² y veridronato¹³.

El compuesto más estudiado es el pamidronato que ha demostrado ser una terapéutica eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Paget^{6,9}. Sin embargo no todos los pacientes alcanzan la remisión completa de la enfermedad especialmente aquellos pacientes con enfermedad de Paget extensa e índices bioquímicos de actividad sumamente elevados^{14,15}. Se ha demostrado, además, que la absorción intestinal es baja

...
Dirección Postal: Dra. Diana González, Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina.

y de gran variabilidad diaria en cada individuo¹⁶. Este hecho y la limitación para aumentar la dosis en muchos pacientes por los efectos irritativos gastrointestinales que frecuentemente provoca, han llevado a ensayar esquemas alternativos de tratamiento con infusiones intravenosas^{7,17}. En síntesis, si bien se han efectuado progresos importantes en el tratamiento de la enfermedad de Paget no se cuenta todavía con un agente capaz de controlar la actividad de la enfermedad en todos los pacientes y que pueda ser administrado por vía oral con buena tolerancia y ausencia de efectos secundarios.

Este trabajo evalúa la eficacia terapéutica de un nuevo bisfosfonato: el olpadronato, caracterizado por la dimetilación del pamidronato y aparentemente por su buena tolerancia gástrica¹⁸ en 37 pacientes con enfermedad de Paget.

Pacientes

Los pacientes estudiados fueron informados sobre este protocolo de investigación y se requirió su consentimiento verbal para iniciar el tratamiento. El uso del olpadronato para investigación clínica fue presentado a la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología (ANMAT) con fecha noviembre de 1990.

Entre diciembre de 1991 y diciembre de 1995 se estudiaron 37 pacientes con enfermedad de Paget: 21 hombres y 16 mujeres, edad ($X \pm 1DS$) 68 ± 8 años. Doce (12) pacientes nunca habían recibido tratamiento específico de su enfermedad (Grupo STP) y 25 pacientes habían recibido previamente pamidronato por vía oral (grupo CTP). El período mínimo transcurrido desde la suspensión del último tratamiento hasta el comienzo del estudio fue de 3 meses. ($X \pm 1DS$: $11,1 \pm 8,9$ meses; rango: 3 a 27 meses).

Todos los pacientes presentaban enfermedad de Paget activa, al iniciar el tratamiento con olpadronato. Los valores promedio de fosfatasa alcalina (FA) eran 2 a 3 veces más elevados que el límite superior de normalidad (Ta-

bla 1), excepto en 2 pacientes con FA en límite superior del rango normal y valores elevados de hidroxiprolina urinaria total (THP).

Catorce pacientes del grupo CTP fueron incluidos en el protocolo del estudio ya que con el último ciclo de tratamiento con dicha droga no normalizaron los valores de FA y sólo 1 paciente había normalizado la THP. Los pacientes habían iniciado y permanecido en tratamiento bajo la supervisión de los investigadores disponiéndose de todos los datos necesarios para poder comparar con los resultados obtenidos con el olpadronato. Los 14 pacientes (7 mujeres y 7 hombres) habían recibido $3,8 \pm 1,8$ ciclos de tratamiento con pamidronato (rango: 1 a 7) durante $6,6 \pm 4,2$ años (rango: 0,5 a 11 años) la duración promedio de cada ciclo fue de $7,2 \pm 3,9$ meses (rango 2 a 16 meses) y la dosis diaria promedio recibida por ciclo fue de 479 ± 96 mg (rango 200 a 900mg). Se consideró en forma particular el primer ciclo de tratamiento con pamidronato recibido por los 14 pacientes cuya duración fue de 7 ± 5 meses (rango 3 a 11 meses). La dosis recibida fue de: 515 ± 149 mg / día (rango: 200 a 900 mg/día).

De los restantes pacientes que habían recibido anteriormente pamidronato, 8 habían sido tratados en otros centros médicos y no se disponía de datos anteriores para su comparación y 3 habían alcanzado respuestas aceptables con el último ciclo de tratamiento. Su inclusión en el protocolo se basó exclusivamente en la presencia de una enfermedad de Paget activa.

Tratamiento

El olpadronato fue administrado en comprimidos de 50 mg. con cubierta de disolución entérica, 30 minutos antes del desayuno en una dosis de 100 mg / día. En los casos en que la dosis fue de 150 a 200 mg / día se administró una segunda dosis de 100 mg, 30 minutos antes de cenar. Las dosis utilizadas fueron: 100 mg/día: 25 pacientes (11 pacientes del grupo STP y 14 pacientes del grupo CTP); 200 mg/día: 6 pacientes. A 6 pacientes se les aumentó la dosis de 100 a 200 mg/día en el transcurso del estudio (1 paciente sin tratamiento previo y 5 con tratamiento previo).

Tabla 1: Esquema del tratamiento con Olpadronato recibido por los pacientes con enfermedad de Paget sin tratamiento (STP) y con tratamiento previo (CTP)

Paciente	Nro.	Edad	Dosis media (mg)	Duración del tratamiento (meses)	Ciclos de tratamiento
Total	37	68±8	127±34	3,5±2,4	44
STP	12	64±10	110±23	2,6±0,6	13
CTP	25	70±6	136±42	3,5±0,4	31

Siete pacientes recibieron 2 ciclos de tratamiento, se realizaron por lo tanto 44 ciclos de tratamiento de ($\bar{X} \pm 1DS$) $3,5 \pm 2,4$ meses de duración (rango: 0,5 a 13 meses).

La dosis inicial y/o el aumento de dosis durante el tratamiento se decidió de acuerdo a la extensión de la enfermedad de Paget o a la respuesta bioquímica respectivamente.

La duración del tratamiento se ajustó de acuerdo a los cambios observados en los parámetros bioquímicos. Los datos correspondientes a los 2 grupos de pacientes figuran en la Tabla 1.

Protocolo

Se realizaron controles mensuales clínicos y de laboratorio con determinaciones de fosfatasa alcalina sérica (FA) (Valores normales: 5 a 15 unidades King Armstrong) y de hidroxiprolina total (THP) (valor normal: 15 a 40 mg/24 hs)¹⁹.

En la evaluación de la respuesta al tratamiento se consideró: A) como remisión completa a la normalización de los valores de FA durante la administración de olpadronato o durante los primeros seis meses después de su suspensión, B) remisión parcial a la disminución de al menos el 50 % de los valores basales de FA o la normalización de la THP, C) Se consideraron como fracasos aquellos tratamientos que no lograron una disminución sostenida de los valores bioquímicos (por lo menos el 50%) respecto de los basales. Se consideró como período de remisión aquel comprendido desde la normalización de la FA hasta el momento en que se registra su aumento por encima de los valores normales.

Para el análisis estadístico se utilizó el test t de Student simple y para datos apareados.

Resultados

- Tolerancia:

Un paciente refirió intolerancia gástrica que motivó la interrupción del tratamiento a los 15

días del comienzo. Este breve período fue suficiente para que las cifras de FA y THP se normalizaran y los valores están incluidos en la Tabla 2.

Tres pacientes con antecedente de intolerancia gastrointestinal al pamidronato no tuvieron síntomas de intolerancia durante el tratamiento con olpadronato.

- Efecto sobre parámetros bioquímicos:

La Tabla 2 muestra los resultados de la administración de olpadronato sobre los parámetros bioquímicos: los valores promedio de FA y de THP fueron normales al concluir el tratamiento en los dos grupos de pacientes.

En todos los pacientes STP y en 21 de los 25 pacientes CTP se obtuvo una remisión completa. En 3 pacientes con remisiones parciales la THP descendió a valores normales. Si bien la FA no se normalizó el porcentaje de descenso fue de 67%, 78% y 33% respectivamente, descendiendo desde un valor promedio inicial de 80 ± 50 a 22 ± 4 UKA ($X \pm 1 DS$). En los tres casos la dosis se elevó a 200 mg./día y recibieron tratamiento entre 4 y 12 meses.

En 1 paciente el tratamiento no fue efectivo ya que luego de un descenso inicial, los valores de FA y THP aumentaron nuevamente durante el curso de 4 meses de tratamiento con olpadronato. Este paciente había sido tratado anteriormente con pamidronato sin obtener ninguna remisión. En cambio sus valores bioquímicos disminuyen con la administración de etidronato. Los resultados paradójales del tratamiento con etidronato y pamidronato en este paciente han sido anteriormente publicados²⁰.

La duración de la remisión post-tratamiento fue de $8,7 \pm 5,7$ meses en el grupo STP y de $10,4 \pm$

Tabla 2: Efecto del tratamiento con olpadronato sobre los parámetros bioquímicos.

	Fosfatasa alcalina (UKA)		Hidroxiprolina total (mg/24 hs)		Remisión		
	Basal	Final	Basal	Final	Completa	Parcial	Fracasos
Total (37)	41±27	13±8	86±47	25±26	33	3	1
STP (12)	36±20	12±3	67±49	17±4	12	0	0
CTP (25)	43±30	14±10	82±46	28±29	21	3	1
Rango normal	5-15		15-40				

8.1 meses en el grupo CTP. La diferencia entre los 2 grupos no fue estadísticamente significativa. Dos pacientes estando en remisión completa, abandonaron los controles a los 8 y 10 meses de suspendido el tratamiento.

El 50% de los pacientes mantenía valores normales de FA a los 9 meses de suspendido el tratamiento con olpadronato. Hubo correlación inversa significativa entre la duración de la remisión y la FA final ($r = -0,41$, $p = 0,03$)

Comparación de la eficacia del olpadronato respecto del pamidronato en 14 pacientes que habían recibido tratamientos previos con pamidronato:

Los valores absolutos de FA y THP alcanzados luego del tratamiento con olpadronato fueron significativamente menores que los valores obtenidos con el primer tratamiento con pamidronato y asimismo menores que los más bajos obtenidos a lo largo del tratamiento con pamidronato (considerando todos los ciclos de tratamiento recibidos) (Tabla 3 y Figura 1).

Doce pacientes de los 14 normalizaron la FA y todos normalizaron la THP. En cambio sólo 2 pacientes normalizaron la FA luego del primer tratamiento con pamidronato y 6 pacientes tuvieron FA normal en algún momento durante los múltiples ciclos de tratamiento con pamidronato recibidos.

Discusión

El objetivo del tratamiento de la enfermedad de Paget es reducir o suprimir su actividad para prevenir las complicaciones típicas de la enfermedad. Una remisión completa implica la disminución de los niveles de FA y THP dentro de los límites normales. Por otra parte, cuanto menor sea el nivel de FA alcanzado, la remisión tiende a ser más prolongada^{18,21}, como también se pudo observar en este estudio.

Sin embargo la normalización de la FA no se consigue en la totalidad de los pacientes tratados con calcitonina²² etidronato¹¹ o pamidronato^{6,14}. En un estudio previo de los autores el 16% de los pacientes con enfermedad de Paget sin tratamiento previo y el 39% de los tratados previamente no alcanzaron niveles normales de fosfatasa alcalina al recibir pamidronato por vía oral⁶. Es factible que la eficacia terapéutica hubiera aumentado si el pamidronato hubiera sido administrado por vía endovenosa. Sin embargo, el fármaco ideal para el tratamiento debería ser eficaz por vía oral quedando como vía de excepción la vía endovenosa.

El presente estudio muestra la eficacia de la administración oral de olpadronato en un grupo de pacientes con enfermedad de Paget activa. El rango de dosis de olpadronato utilizado (100 a 200 mg) se basó en un estudio previo en el que se evaluó la eficacia y seguridad de diferentes

Tabla 3: Respuesta bioquímica a los tratamientos con pamidronato y olpadronato de 14 pacientes con enfermedad de Paget ($\bar{X} \pm 1DS$).

	Pamidronato				Olpadronato	
	1er ciclo		Todos los ciclos		Basal	Final
	Basal	Final	Menor	Final		
Fosfatasa Alcalina (UKA)	75±39	30±15	21±14	30±13	44±28	12±4♦
Hidroxiprolina (mg/24 hs)	181±99	69±44	48±32	82±53	90±52	23±8♦♦

$p < 0,001$ vs. final del primer ciclo con Pamidronato.

♦ $p < 0,02$ vs. menor valor con Pamidronato.

♦♦ $p < 0,009$ vs. menor valor con Pamidronato.

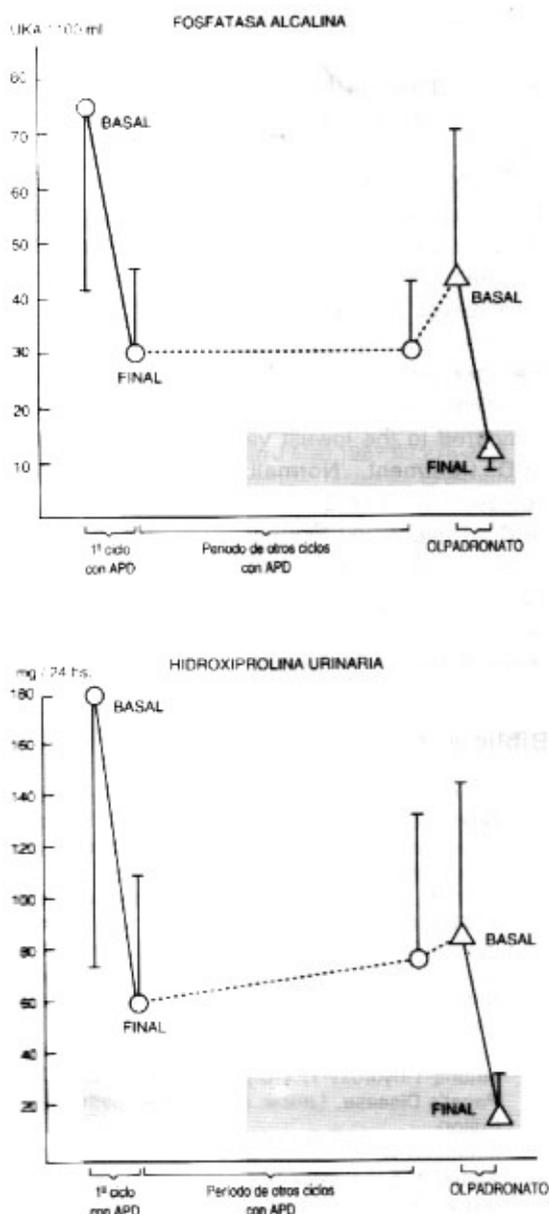


Figura 1: Efecto del tratamiento con pamidronato (APD) (○—○) y olpadronato (Δ—Δ) sobre la fosfatasa alcalina e hidroxiprolina urinaria en 14 pacientes con enfermedad de Paget. La franja sombreada representa el rango normal.

dosis de olpadronato en tratamientos a corto plazo. Con la dosis administrada, el 100 % de los pacientes no tratados previamente y el 86 % del grupo de pacientes que habían recibido tratamiento anterior obtuvieron una remisión

bioquímica completa con normalización de la fosfatasa alcalina e hidroxiprolina urinaria.

En 3 pacientes del grupo con tratamiento previo se observó una disminución de la FA hasta valores cercanos al límite superior normal. Todos ellos normalizaron los valores de THP. El menor efecto del olpadronato en estos pacientes podría deberse a una absorción insuficiente del compuesto o a la gravedad de la enfermedad de Paget que hubiera requerido una dosis mayor o un tiempo más prolongado de tratamiento para alcanzar una remisión completa. Un paciente del grupo con tratamiento previo no presentó respuesta bioquímica con el tratamiento con olpadronato. Sin embargo no se podría considerar como causa una resistencia real al olpadronato sin evaluar la respuesta por la vía endovenosa.

La existencia de tratamientos anteriores con otro compuesto no modificó la respuesta al olpadronato en cuanto a la duración del tratamiento ni del período de remisión.

Papapoulos et al.¹⁸ refieren también una satisfactoria supresión de la resorción ósea con el tratamiento con olpadronato administrado por la vía oral o endovenosa, obteniendo remisión bioquímica en el 82 % de los pacientes tratados.

De especial interés consideramos la comparación de los resultados bioquímicos obtenidos con los tratamientos previos con pamidronato y el tratamiento con olpadronato en 14 pacientes con enfermedad de Paget.

Los resultados muestran que los niveles de FA y THP alcanzados con el olpadronato fueron más bajos que los menores valores obtenidos con cualquier ciclo de tratamiento con pamidronato, obteniéndose la normalización de la FA en 12 de los 14 pacientes. Es factible que los niveles más altos de FA basal hayan hecho más difícil la normalización de la FA en el primer tratamiento con pamidronato; sin embargo los sucesivos ciclos de tratamiento con pamidronato sólo mejoraron la respuesta de 4 pacientes, que normalizaron la FA. La eficacia del pamidronato en el tratamiento de la enfermedad de Paget ha sido ampliamente demostrada en varios trabajos^{6,9}. Sin embargo la administración oral tiene el inconveniente de una absorción intestinal baja y variable (una dosis oral de 300 mg tiene el 0.48 % de biodisponibilidad) provocando variaciones en la respuesta inter e intraindividuos que probablemente sean causadas por componentes alimentarios del contenido in-

testinal¹⁶. El aumento de la dosis y/o del número diario de dosis de pamidronato podría aumentar su biodisponibilidad, pero frecuentemente se observa intolerancia gastrointestinal.

En conclusión, el olpadronato por vía oral en la dosis diaria de 100 a 200 mg es uno de los más eficaces de los bisfosfonatos usados hasta el momento en el tratamiento de la enfermedad de Paget, como se comprobó en aquellos pacientes en los que con pamidronato no se consiguieron respuestas completas. Probablemente una mejor tolerancia gástrica y su carencia de efectos secundarios permite la utilización de dosis más efectivas.

Summary

Treatment of Paget's disease with olpadronate. Assessment of efficacy in partial responders to pamidronate

Bisphosphonates are the treatment of choice in patients with Paget's disease. However in patients with an extensive disease it has been difficult to achieve complete biochemical remission. We studied the efficacy of the new bisphosphonate: olpadronate (dimethyl APD) in 37 patients (21 men and 16 women) with Paget's disease of ($X \pm 1SD$) 68 ± 8 years of age: Group I: 12 patients without previous specific treatment. Group II: 25 patients who had been treated before (time free of treatment before olpadronate: 11 ± 8 months). (Table 1).

Olpadronate was given orally in doses of 100 to 200 mg/day. Initial dose and/or increment of the dose during treatment were decided accordingly to the biochemical response. The length of therapy was ($X \pm 1SD$) 3.5 ± 2.4 months (range 0.5 - 13 months) and was adjusted to the changes produced upon the biochemical indexes of bone turnover. Olpadronate was well tolerated by all the patients except for one who discontinued the treatment due to gastrointestinal symptoms.

Mean alkaline phosphatase (APh) decreased in both groups of patients as follows:

Group I: basal: 36 ± 20 KAU, final: 12 ± 3 KAU (normal range: 5 to 15 KA units) and group II: basal 45 ± 30 KAU final 14 ± 10 KAU. (Table 2).

Normalization of APh was observed in all patients of group I and in 21/25 patients of group II. Three patients of group II had partial responses (60% of diminution of APh without reaching normal values) and treatment was not effective in 1 patient.

The length of remission was 8.7 ± 5.7 months in group I and 10.4 ± 8.1 months in group II. There was a significant inverse correlation between duration of remission and APh level post treatment.

Fourteen patients of group II (7 women and 7 men) had previously received oral pamidronate (APD) in different cycles during a period of 6.6 ± 4.2 years. After the first APD cycle, only 2 out of 14 achieved normal APh values and none of the 14 achieved complete biochemical remission after the last APD cycle. Olpadronate caused a significant decrease of serum APh and THP compared to the lowest values observed during APD treatment. Normalization of APh was observed in 12/14 of these partial responders to APD. (Table 3 and Figure 1).

In conclusion, oral Olpadronate in a dose of 100 to 200 mg was well tolerated and effective in the treatment of Paget's disease even in those previous partial responders to APD.

Bibliografía

- Mautalen C, Pumarino H, Bianco MC, González D, Ghiringhelli G, Fromm G. Paget's disease: The South American experience. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1994; 23:226-227.
- Smith R, Russell RGG, Bishop M. Diphosphonates and Paget's disease of bone. *Lancet* 1971;1: 945-7.
- Fromm G, Schajowicz F, Casco C, Ghiringhelli G, Mautalen C: The treatment of Paget's bone disease with sodium ethidronate. *Am J Med Sci* 1979; 277: 29-37.
- Fromm G, Schajowicz F, Mautalen C. Disodium ethane-1-hydroxy-1, 1-Diphosphonate* (EHDP) in Paget's Disease. *Lancet* 1975; 2:666. (letter to the Editor)
- Mautalen C, González D, Blumenfeld E, Santini Araujo E, Schajowicz F. Spontaneous fractures of uninvolved bones in patients with Paget's disease during unduly prolonged treatment with disodium etidronate (EHDP). *Clin Orthop* 1986; 207:150-155.
- Mautalen C, González D, Ghiringhelli G. Efficacy of the bisphosphonate APD in the control of Paget's bone disease. *Bone* 1985; 6:429-432.
- Vega E, Gonzalez D, Ghiringhelli G, Mautalen C. Intravenous aminopropylene bisphosphonate APD in the treatment of Paget's bone disease. *J Bone and Min Res* 1987; 2:267-271.
- Mautalen C, Casco C, González D et al. Side effects of disodium aminohydroxy propylidene diphosphotante (APD) during treatment of bone diseases. *Br Med J* 1984; 288: 828-829.
- Frijlink WB, Te Welde J, Bijvoet OLM, Heynen G. Treatment of Paget's disease with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1, 1-bisphosphonate (APD),

- Lancet* 1979;1:799-803.
- 10- Kanis JA, Mc Closkey, EV. The use of clodronate in disorders of calcium and skeletal metabolism. In: Kanis JA (ed). *Calcium Metabolism. Progress in Basic and Clinical Pharmacology*. Basel: Karger. 1990; Vol 4: 89-136.
 - 11- Siris E, Weinstein R, Altman R, et al. Comparative study of Alendronate versus Etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 961-967.
 - 12- Reginster JYL. Oral tiludronate. Pharmacological properties and potential usefulness in Paget's disease of bone and osteoporosis. *Bone* 1992; 13: 351-354.
 - 13- Delmas PD, Chapuy MC, Edouard C, Meunier PJ. Beneficial effects of aminohehexane diphosphonate in patients with Paget's disease of bone resistant to sodium etidronate. *Am J Med* 1987;83:276-282.
 - 14- Wimalawansa SJ. Dramatic response to plicamycin in a patient with severe Paget's disease refractory to calcitonin and pamidronate. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1994;23:267-269.
 - 15- Harinck HJ, Papapoulos SE, Blanksma HJ, Moolenaar AJ, Vermeij P, Bijvoet OLM. Paget's disease of bone early and late responses to three different modes of treatment with aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD). *Br Med J* 1987;295:1301-1305.
 - 16- Hyldstrup L, Flesh G, Hauffe SA. Pharmacokinetic evaluation of pamidronate after oral administration: A study on dose proportionality, absolute bioavailability, and effect of repeated administration. *Calcif Tissue Int* 1993; 53:297-300.
 - 17- Ryan PJ, Sherry M, Gibson T, Fogelman L. Treatment of Paget's disease by weekly infusions of 3-aminoxypropylidene-1, 1-bisphosphonate (APD). *Br J Rheumatol* 1991; 31:97-101.
 - 18- Schweitzer D, Zwinderman A, Vermeis P, Bijvoet O, Papapoulos S. Improved treatment of Paget's disease with dimethyl-aminoxypropylidene bisphosphonate. *J Bone and Min Res* 1993;8:175-182.
 - 19- Kiviriko K, Laitinen O, Prockop O. Modifications of a specific assay for hydroxyproline in urine. *Ann Biochem* 1967; 19: 245-257.
 - 20- Mautalen C. Enfermedad de Paget. Tratamiento con APD. *Rev Arg Endocrinol Metab* 1987;24 (Sup) 9-14.
 - 21- Patel S, Stone MD, Coupland C, Hosking D.. Determinants of remission of Paget's Diseases of Bone. *J Bone and Min Res* 1993;8:1467-1473.
 - 22- Kanis J. Drugs used for the treatment of Paget's disease. In: Kanis, JA (ed) *Pathophysiology and Treatment of Paget's Disease of Bone*. London: Martin Dunitz, 1991; 171.
 - 23- Vega E, Mautalen C, Roldán EJA, Perez Lloret A. Preliminary report of multiple increasing oral doses of dimethyl-APD on bone metabolism dynamics and safety profile. *Drugs Exp Clin Res* 1994;20:103-108.