

USO PROLONGADO, HASTA 6 AÑOS, DE UN AMINO-BISFOSFONATO ORAL EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS ESTABLECIDA

JOSÉ R. ZANCHETTA, RODOLFO F. SPIVACOW, CESAR BOGADO, MARCELO SARLI,
HORACIO PLOTKIN, EMILIO J.A. ROLDÁN.

Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires

Resumen En 163 mujeres posmenopáusicas, con diagnóstico de osteoporosis, de 63,8 ($\pm 8,1$) años de edad y 15,2 ($\pm 8,3$) años de menopausia, se administró pamidronato oral (200mg/día) durante períodos de hasta 6 años. Durante los primeros 4 años la DMO aumentó significativamente ($p<0,01$) con respecto a las cifras basales tanto en columna lumbar como en cuello de fémur. En los pacientes que alcanzaron 5 y 6 años de seguimiento los resultados también fueron positivos. El contenido mineral del cuerpo entero, evaluado en 63 pacientes, permite estimar a los 4 años una ganancia media de 23,8g/año. Los marcadores de resorción y formación ósea reflejan en distinto grado una disminución en el recambio metabólico del esqueleto. La calcemia se mantuvo dentro del rango normal sin que se observaran episodios de hipocalcemia. La fosfatemia, dentro del rango normal, mostró una tendencia a aumentar. La paratohormona tendió a mantenerse dentro del rango normal y la vitamina D a aumentar levemente. Durante el tratamiento el número total de pacientes fracturados y el número total acumulado de fracturas óseas en 495 pacientes/año, señalan un riesgo relativo menor que 1 (0,82; IC95% = 0,53-1,26), comparado con un período previo de 1.814 pacientes/año, libre de tratamientos. Aunque los datos no son estadísticamente significativos, siendo los propios pacientes tomados como control los resultados significan una tendencia hacia una mejoría real en la competencia mecánica del esqueleto. Este mejoramiento se verificó principalmente en los huesos apendiculares, como en la cadera y el antebrazo. En cambio el RR fue mayor que 1 en la columna vertebral, aunque estas mujeres posiblemente hayan iniciado su tratamiento encontrándose en una etapa de aumento progresivo de aplastamientos vertebrales. Se concluye que el pamidronato oral administrado a largo plazo produce efectos favorables sobre el esqueleto de la mujer osteoporótica.

Palabras clave: pamidronato, osteoporosis, fracturas esqueléticas

Los amino-bisfosfonatos, pamidronato y alendronato, son compuestos ya disponibles, utilizados para el tratamiento por vía oral de las osteoporosis. Si bien la duración óptima de un tratamiento con bisfosfonato no está establecida, se supone que para alcanzar niveles óptimos de eficacia debieran ser administrados, en esquemas contínuos (diarios), por períodos de al menos 5 años. En el lapso de 5 años, aproximadamente la mitad de la masa esquelética total podría haber

sido renovada bajo los efectos de la medicación. Es de esperar que al mismo tiempo que se obtiene un balance mineral positivo, como ha sido descrito con el pamidronato oral⁽¹⁾, puedan mejorar o preservarse las propiedades materiales o la calidad del tejido óseo; ya que las mismas están afectadas por el deterioro estructural propio de la osteoporosis. Especialmente del que ocurre durante el denominado período de pérdida ósea rápida luego de la menopausia. Estos compuestos durante los primeros meses de administrados, pueden desacoplar el proceso de resorción del de formación de tejido mineralizado, pero meses más

Dirección postal: Dr. José R. Zanchetta, IDIM, Libertad 836, 1012 Buenos Aires, Argentina

tarde ambas funciones se encuentran equilibradas en una frecuencia menor de activación metabólica¹. Significa que la repercusión sobre la calidad del tejido esquelético puede ser distinta según los pacientes sean tratados por períodos cortos o largos. Con respecto a los primeros existe información publicada, pero la literatura médica es muy limitada con respecto al uso prolongado de los bisfosfonatos.

En nuestro Instituto hemos estudiado longitudinalmente a un grupo de mujeres osteoporóticas, tratadas con pamidronato oral, por períodos de hasta 6 años. Este grupo fue estudiado con radiología para el seguimiento de fracturas óseas, densitometría regional y de cuerpo entero y distintas variables bioquímicas del metabolismo óseo. De esta manera los resultados actuales pueden ser apreciados en forma más completa y los primeros datos analizados se describen en este artículo.

Pacientes y métodos

Para esta evaluación se seleccionaron a 163 mujeres pos-menopáusicas, quienes presentaron el diagnóstico de osteoporosis, establecido por criterios radiológicos² y/o densitométricos³. Las pacientes presentaban una edad media (\pm DE) de 63,8 (\pm 8,1) años; y un tiempo medio desde la última menstruación de 15,2 (\pm 8,3) años, abarcando mujeres en menopausia tempranas y tardías. Se excluyeron del análisis a quienes conciamente presentaban enfermedades o medicaciones que pudieran interactuar con el metabolismo fosfo-cálcico e interferir con la evaluación de los casos y a quienes presentaran antecedentes de úlcera gastroduodenal o hipersensibilidad medicamentosa.

Las pacientes fueron tratadas con pamidronato disódico en cápsulas blandas gastrorresistentes (IG-7913, Gador SA, Buenos Aires), en dosis de 200mg/día (sólo 5 recibieron dosis de 300 mg y otras 5 dosis de 100mg). La medicación se indicó en ayunas, todos los días, media hora antes de la cena. Se educó a las pacientes para que mejoraran sus hábitos alimenticios y de ejercicio, suplementando los tratamientos con 1g/día de calcio (95,1% de los casos) y en ocasiones vitamina D₃, 500 UI/día (39,9% de los casos).

Las pacientes fueron incorporadas al estudio a partir de 1989 y las técnicas de evaluación se consideran a partir del momento en que se hallaron disponibles, determinando ello el plazo de seguimiento de los distintos subgrupos evaluados. La densidad mineral ósea (DMO), en vértebras lumbares (L₂-L₄) y cuello de fémur, y el contenido mineral de todo el esqueleto se midieron

con un absorciómetro (Norland XR-26, Norland Corp, Fort Atkinson, Wisconsin, USA), calibrado de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El coeficiente de variación en vértebras lumbares, cuello de fémur y cuerpo entero es de 1,7; 2,2 y 0,92% respectivamente.

Se obtuvieron muestras de sangre y colecciones de orina, en ayunas para el estudio de los marcadores de resorción ósea, calcio (espectrofo-tometría) /creatinina (método de Jaffé), hidroxi-prolina urinaria (método de Knobb modificado) y piridinolina urinaria (Pyrilinks Metra Biosystems, Mountain View, USA); marcadores de formación ósea, fosfatasa alcalina sérica total y la iso-enzima específica del hueso y osteocalcina (RIA). Se midieron también el calcio y fosfato sérico y los niveles de paratohormona (RIA) y vitamina D.

Se consideró que el cuerpo vertebral estaba aplastado en grado medio de compresión cuando existía una variación del 15-20% entre las alturas anterior y posterior; se lo denominó fractura cuando la variación entre las alturas era mayor al 20%.

Para analizar el riesgo relativo (RR) de fracturas se contabilizaron las fracturas registradas durante el período previo al tratamiento con pamidronato, tomando seccionalmente desde el momento en que ocurre la primera fractura atraumática registrada en la muestra hasta el comienzo del tratamiento. Esto determinó un seguimiento retrospectivo «pre-tratamiento» de 1.814 pacientes/año. Luego se contaron las nuevas fracturas desde el inicio del tratamiento hasta la fecha seccional de corte en cada paciente. Determinándose un seguimiento «post-tratamiento» de 495 pacientes/año. El cociente entre ambos determina el RR de fracturas, del propio paciente como control.

Los datos fueron analizados por Statistica® para PC (StatSoft Inc, Tulsa, USA). Para las variables continuas se utilizó la prueba t de Student para grupos apareados, previa comprobación de normalidad midiendo curtosis y simetría en la distribución de los datos y con un poder 1-β de al menos 0,8. Los datos de fractura se evaluaron por la prueba de Chi cuadrado corregido según Mantel-Haenszel. La frecuencia de pacientes afectados por fractura se evaluó según la prueba de los signos.

Otros datos de seguridad, tolerabilidad a la medicación, tasa de abandonos y efectos pos-tratamientos, ya fueron publicados^(4,5).

Resultados

Durante los primeros 4 años la DMO aumentó significativamente ($p<0,01$) con respecto a las cifras basales, tanto en columna lumbar como en cuello de fémur. La figura 1 muestra la evolución promedio hasta 6 años de seguimiento. En este caso los datos fueron tomados seccionalmente

considerando en cada tiempo la cantidad total de pacientes que cumplieron con la evaluación densitométrica. Puede observarse que al 5^{to} y 6^{to} año (11,6 y 5,5% de los pacientes evaluados) ocurre una disminución aparente del efecto del pamidronato sobre la DMO de columna lumbar. Sin embargo la figura 2 muestra una interpretación distinta. Aquí el grupo de pacientes evaluado en un tiempo determinado es comparado con un estado basal compuesto por los mismos pacientes y no por la totalidad de la muestra. De

este modo se observan distintos estados basales y cada grupo es ahora evaluado longitudinalmente. Se observa entonces que el grupo evaluado al 5^{to} año presenta una ganancia neta del 3,1% respecto de su basal y el grupo que cumplió los 6 años tiene una ganancia media del 2,4% de su basal. En cuello de fémur ocurre lo mismo y se observan ganancias del 9,2% ($p < 0,025$) y del 2,5%, al 5^{to} y 6^{to} año respectivamente. El contenido mineral del cuerpo entero, evaluado inicialmente en 63 pacientes, aumenta en promedio desde 1.727 (± 298) g a 1.894 (± 364) g en 2 años; es decir, una ganancia neta anual de 83,5 g/año. Trece pacientes que presentan un seguimiento

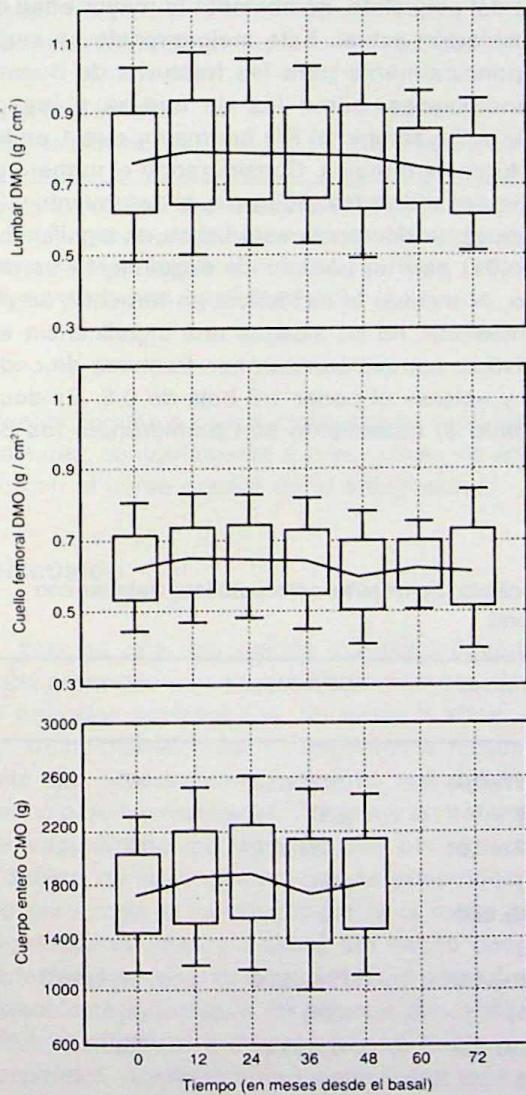


Figura 1.- Estudio seccional de la densidad mineral ósea (DMO) en vértebras lumbares (arriba), cuello de fémur (medio) y contenido mineral (CMO) en cuerpo entero (abajo) en mujeres osteoporóticas tratadas con pamidronato oral. El plot lineal muestra los promedios en cada uno de los controles postratamiento y el plot de box & whiskers muestra ± 1 y $\pm 1,96$ DE respectivamente.

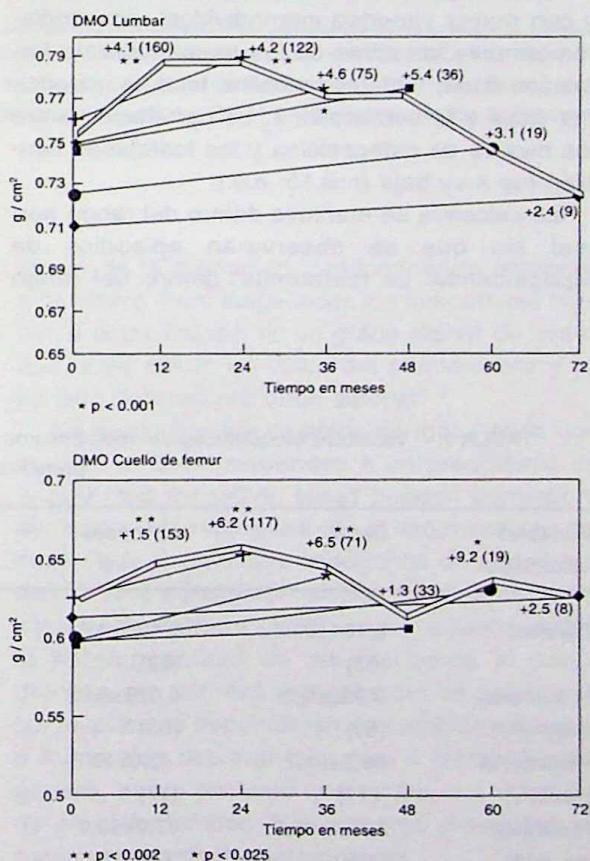


Figura 2.- Variación en la densidad mineral ósea (DMO) en vértebras lumbares (arriba) y cuello de fémur (abajo), en mujeres osteoporóticas tratadas con pamidronato oral. Las líneas señalan la evolución desde el tiempo basal (cero) hasta el respectivo tiempo control (en meses), mostrando la variación media ocurrida en cada uno de los grupos de pacientes que conforman los controles postratamiento. Las cifras indican el % de variación (n); y los asteriscos la significancia estadística respecto del basal, * $p < 0,05$ y ** $p < 0,01$.

hasta el 4^{to} año muestran que luego la ganancia media es menor, de 23,8g/año (Figura 1).

Los marcadores de resorción y formación ósea reflejan en distinto grado una disminución en el recambio metabólico del esqueleto. La tabla 1 muestra que en general ocurre un descenso más pronunciado el primer año y luego las cifras tienden a estabilizarse en valores menores a los de comienzo. El índice de calciuria corregido por la creatinina fue menos sensible para mostrar los cambios ocurridos que los otros marcadores de resorción. En los pacientes en quienes se midieron los 3 tipos de marcadores, índice Ca/creat, hidroxiprolinuria y piridinolinuria, al comenzar el tratamiento, se observó que la correlación entre ellos es muy baja ($r<0,20$; n.s.). En menor grado y con mayor variedad interindividual, descendieron también las cifras de los marcadores de formación ósea, fosfatasa alcalina total, la iso-enzima ósea y la osteocalcina. La correlación entre los niveles de osteocalcina y las fosfatases también fue muy baja ($r<0,15$; n.s.).

La calcemia se mantuvo dentro del rango normal sin que se observaran episodios de hipocalcemia. La fosfatemia, dentro del rango

normal, mostró una tendencia a aumentar. La cifras de paratohormona variaron dentro del rango normal y la vitamina D a aumentar ligeramente.

La tabla 2 muestra las fracturas producidas antes y después del tratamiento con pamidronato y el RR entre ambos períodos. Se observa que durante el tratamiento el número total de pacientes fracturados y el número total acumulado de fracturas óseas es menor que 1, significando una tendencia hacia mejoría real en la función mecánica del esqueleto, no obstante la mayor edad de la población actual. Este mejoramiento se verificó principalmente para las fracturas de huesos apendiculares, como las de cadera y las de Colle's. En cambio el RR fue mayor que 1 en las fracturas vertebrales. Considerando el número de pacientes afectados, 85 previo al tratamiento y 20 después, la diferencia estadística es significativa ($p<0,01$) pero el período de seguimiento es distinto. Al evaluar la incidencia en términos de pacientes/año, no se alcanza una significancia estadística, aunque comparando fracturas de caderas y «otras» el poder $1-\beta$ baja de 0,8. Es decir, durante el tratamiento con pamidronato los pa-

TABLA 1.- Variables bioquímicas del metabolismo fosfo-cálcico de mujeres osteoporóticas tratadas con pamidronato oral.

Variables estudiada	Basal	12 meses	24 meses	36 meses	48 meses
Ca/creat	0,104±0,07 (63)	0,105±0,05 (63)	0,097±0,05 (37)	0,090±0,08 (22)	ND
Hidroxiprolina(mg%)	0,036±0,25 (53)	0,026±0,02 (53) *	0,021±0,01 (41)	0,021±0,01 (26)	ND
Piridinolina (mmol/L)	58,3±21,7 (17)	42,0±18,6 (17) *	30,0±12,0 (11) **	ND	ND
Fosfatasa alc. (U/l)	101,4±65,0 (72)	77,9±50,0 (72) **	78,8±64,8 (51) **	72,0±52,6 (34) **	65,6±20,3 (6) *
Fosf.alc. ósea(%FAT)	40,8± 7,4 (61)	41,3± 7,6 (61) *	40,8± 5,9 (40) *	42,0±9,8 (26) *	ND
Osteocalcina (ng/ml)	6,89±3,18 (55)	6,64±9,5 (55)	6,51±6,12 (33)	5,46±1,93 (20)	ND
PTH (pg/ml)	56,7±35,0 (97)	53,5±33,0 (55)	52,4±38,6 (60)	51,9±20,6 (43)	ND

Las cifras indican el promedio ± DE (n) y los asteriscos * $p<0,05$; ** $p<0,01$ respecto del basal

TABLA 2.- Fracturas óseas halladas en mujeres posmenopáusicas osteoporóticas tratadas con pamidronato oral

Tipo de fractura	Edad Promedio		Edad Promedio		RR (95% IC)	
	Pre-tratamiento		Pos-tratamiento			
	63,8 años		66,6 años			
	pac. (n)	fract.(n)	pac. (n)	fract.(n)		
Vertebral	22	34	11	19	1,83	
Cadera	10	10	2	2	0,67	
Colle's	19	22	2	2	0,40	
Otras	33	66	5	7	0,66	
Pac fract / total pac	85/163		20/163*			
Total frac/ total pac años evaluados	132/1814 (0,0727/ pac. años)		30/495 (0,0606/ pac. años)		0,82 (0,53-1,26) **	

pre (período seccional desde la aparición de la primera fractura en el grupo hasta el comienzo del tratamiento) y pos (período desde el comienzo del tratamiento hasta el momento seccional de evaluación). RR: riesgo relativo al comparar el período "pre" vs "post". Un RR de 1 indica la ausencia de cambios; RR<1 indica riesgo menor de fracturas en el período post. * p<0,01; ** p<0,34

cientes tienden a padecer una menor cantidad de fracturas, contrariamente a lo esperado, de acuerdo con el curso natural de la enfermedad.

Discusión

Esta es una descripción completa llevada a cabo en pacientes osteoporóticos tratados durante períodos prolongados, de hasta 6 años, con un amino-bisfosfonato. La importancia clínica de este tipo de estudios consiste en que deben diferenciarse los resultados obtenidos en tratamientos seguidos por períodos breves, por ejemplo 1 a 3 años, de los tratamientos más extendidos. En los primeros, los resultados sobre la masa ósea dependen en mayor medida del hecho que los bisfosfonatos desacoplen la actividad osteoclasto-osteoblasto induciendo un balance de calcio positivo al modificar la función celular-humoral del esqueleto¹. Administrados por períodos más prolongados, la función celular vuelve a acoplarse, pero en un grado menor de actividad, tanto de la resorción como la formación. Estas dos fases se verifican en nuestra población estudiada por los marcadores bioquímicos. Al principio ocurre una inhibición de la resorción ósea, con menor afec-

tación de la formación, predominando entonces esta última. Pero luego todos los marcadores tienden a estabilizarse, en un grado menor de actividad. Este efecto es típico del pamidronato y ya ha sido descrito por otros autores^{1,6}.

De modo que los cambios de masa ósea que ocurren al inicio responden a un predominio de la actividad formativa, luego pueden corresponder más a interrelaciones con el uso mecánico del hueso que a estímulos endógenos de origen humoral. Una conclusión similar se obtiene en el estudio de Barreira y col⁷, cuyos autores miden la heterogeneidad de las respuesta al pamidronato, en distintas regiones del esqueleto. Si las respuestas dependieran de cambios celulares o humorales debieran ser mas o menos homogéneas, en un paciente que recibe una dosis fija de un bisfosfonato. Sin embargo presentan un panorama bastante heterogéneo

De allí que en estos pacientes, determinamos el riesgo relativo de fracturas utilizando a los propios individuos como control. El tejido óseo expuesto durante varios años al bisfosfonato debe haber sido recambiado en gran proporción bajo una condición metabólica nueva, distinta al período previo, modelado y remodelado por la enfermedad. Al comparar un período «pre» vs un

«post» prolongado, se considera estar estudiando en un mismo paciente, dos tejidos cuyas condiciones materiales y estructurales pueden haber cambiado por efecto de la medicación. Como resultado de ello debieran expresar una frecuencia distinta de fracturas. En este estudio comparamos 1.814 pacientes/año «pre» vs 495 «post», ambas muestras de tamaño considerable.

Esta comparación, sin embargo, tiene un sesgo desfavorable al período «post», dado que los pacientes osteoporóticos tienen mayor edad mientras reciben el tratamiento y ello supone presentar un mayor deterioro estructural y material del hueso si la enfermedad siguió su curso catabólico natural^{8,9}. Para minimizar tal diferencia se optó por acotar el período «pre» partiendo no desde la menopausia de cada mujer sino desde el momento seccional en el cuál se verificó la primera fractura atraumática de la muestra. Es decir, cuando se tiene el indicio que en el período «pre» comienza a manifestarse el deterioro osteoporótico.

Bajo estas condiciones de análisis, durante el tratamiento con pamidronato el esqueleto se fractura menos, señalando una mejor eficiencia mecánica que cuando los mismos pacientes eran un poco más jóvenes, pero sujetos a un deterioro estructural determinado por la osteoporosis. El efecto del bisfosfonato no debe interpretarse como un reversión de la enfermedad. Efectivamente, el daño estructural como ser, el adelgazamiento y aumento de la porosidad de la cortical, y fundamentalmente la pérdida y separación de las trabéculas no puede ser revertido. Pero, es posible que en mejores condiciones metabólicas, inducidas por pamidronato, el esqueleto pueda adaptarse mejor a los estímulos mecánicos diarios, compensando el deterioro «pre-tratamiento» con algunas adaptaciones estructurales «post-tratamiento». Cabe notar que los resultados se dan favorablemente en el tejido apendicular donde predomina el papel que desempeña el hueso cortical. En cambio en vértebras, predominio de masa trabecular, la especulación sobre una mejoría adaptativa no es tan clara.

En apoyo de nuestra especulación existen trabajos experimentales que demuestran el mejor comportamiento biomecánico del hueso cortical tratado con pamidronato¹⁰.

Las nuevas fracturas vértebrales durante el tratamiento con pamidronato se observan en menor

cantidad que en el período previo. Sin embargo el RR, es mayor que 1 indicando que el deterioro continúa en dicho sitio del esqueleto. Para interpretar mejor este dato conviene recordar que muchas pacientes posmenopáusicas tardías han sido incluidas en este estudio. En promedio son mujeres que llevan 15 años desde el comienzo de la menopausia, significando que estas mujeres osteoporóticas ya han probablemente alcanzado el período de incidencia geométrica en los aplastamientos vertebrales. Tal período invariablemente se muestra en los estudios epidemiológicos de la enfermedad¹¹. La figura 3, es un modelo teórico que sirve para explicar como aún siendo baja la frecuencia de fracturas vertebrales el RR puede ser encontrado elevado. En cambio, para el caso de fracturas de cadera, su mayor frecuencia recién se expresa a edades más avanzadas y entonces es posible comprobar un efecto favorable en nuestras pacientes. Debe considerarse que un grupo control, en paralelo, que resolviera algunas de estas consideraciones, no sería aprobado por los comités de ética institucionales, tratándose de seguimientos muy prolongados de una enfermedad irreversible e invalidante. Por otra parte en nuestro país no se cuenta con estudios históricos de comparación.

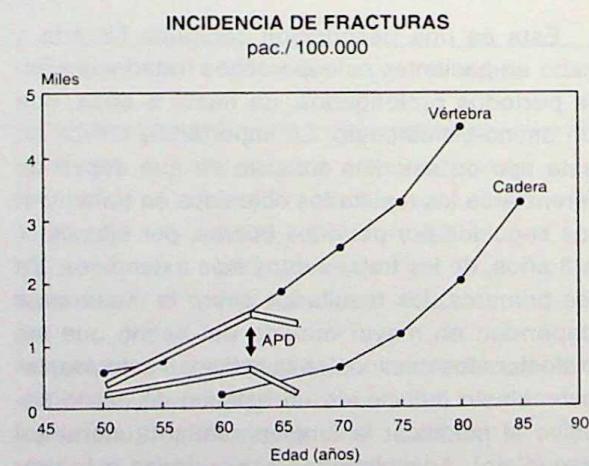


Figura 3.- Esquema que muestra la tendencia de fracturas en un período previo y durante el tratamiento con pamidronato, superpuesto con el esquema estocástico de incidencia de fracturas. Las fracturas vertebrales disminuyen durante el tratamiento pero su frecuencia es aún mayor que durante el período previo. En cambio en fracturas de cadera se experimenta una disminución real.

Los datos actuales, obtenidos con el uso diario de una dosis baja de pamidronato, no debieran ser extrapolados a otros esquemas terapéuticos; por ejemplo, los ciclos de inyecciones u otros bisfosfonatos de distinta potencia. Ya que otros tratamientos intervienen en forma distinta sobre la actividad celular, humoral y biomecánica del esqueleto¹². En consecuencia se requieren nuevos estudios clínicos.

El alendronato se desarrolló con estudios clínicos más amplios¹³, pero por ser mas nuevo, longitudinalmente está menos estudiado que el pamidronato. El etidronato, no tiene grupo amino, se lo utiliza con otro concepto, en esquemas cílicos, y a pesar de ser el primer bisfosfonato sintetizado recién ahora se dispone de algunos datos a largo plazo^{14,15}.

Los estudios de Storm y Watts, con esquemas cílicos de etidronato oral arrojaron datos conflictivos. En la comparación con un grupo placebo, se observa al tercer año, que el grupo sin tratamiento presenta menor cantidad de fracturas.

Los datos aportados por Bijvoet O y col y luego por Papapoulos SE y col¹, refieren al uso prolongado de pamidronato oral, en una dosis similar (150mg/día) y que fundamentalmente demuestran que en vértebras puede ganarse densidad mineral, durante 6-8 años y disminuir la producción de fracturas y pérdida de estatura durante ese período. De modo que nuestras observaciones coinciden con las de ellos y las complementan, particularmente en cuanto a la evolución del tejido cortical y fracturas de huesos apendiculares. Recientemente, se ha demostrado que la formulación utilizada por estos autores es similar a la disponible por nosotros¹⁶, dándole mayor validez a la comparación de los resultados.

Agradecimientos: el estudio en parte fue subsidiado por Gador SA y la Fundación de Investigaciones Metabólicas (FIM), Buenos Aires.

Summary

Protracted use, up to 6 years, of an oral amino-bisphosphonate in patients with established osteoporosis

In osteoporotic women (n:163), 63.8 (± 8.1) years old and 15.2 (± 8.3) years since menopause, oral (200mg/day) pamidronate was administered

during protracted periods, up to 6 years. During the first 4 years of therapy significant increases from basal in both, lumbar spine and femoral neck were reported ($p<0.01$). Patients who underwent to 5-6 years of treatment also showed positive results in both skeletal sites. Whole body mineral content estimated a 23.8g/year mean gain during a 4-year period. Biochemical bone markers of resorption and formation reflected a variable degree of bone turnover decrease. Such changes were more pronounced at the beginning, and remained steady after the first year of continuous therapy. Calcemia remained between normal range without any hypocalcemic episode being reported. Phosphatemia, within normal range, showed a smooth trend to increase. PTH remained within normal range and vitamin D tended to slightly increase. The total number of new bone fractures and total number of patients with new fractures were less frequent during the pamidronate treatment period than before ($p<0.01$). Indeed, the relative risk (RR) of fracture was estimated comparing the treatment lapse, 495 patient/year, vs a pretreatment period of 1,814 patient/year. Overall RR resulted less than 1 (RR = 0.83; CI 95% = 0.53-1.26). In total, hip, forearm and "other" fractures, RR was also less than 1 and remained over 1 in vertebral fractures. The latter can be explained because our sample started its treatment probably in a period of increased spine crushing. Overall fracture results, in a sample of patients as own controls and in spite of differences in ages, suggested that during treatment, patients improved their skeletal biomechanical competence, mainly in sites where cortical bone plays a meaningful role, as in femoral neck. It is concluded that pamidronate is an effective tool to ameliorate the skeletal conditions of postmenopausal osteoporotic women.

Bibliografía

1. Papapoulos SE, Landman JO, Bijvoet OLM, et.al. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Bone* 1992; 13: A41-9.
2. Genant HK, Vogler JB, Block JE. Radiology of osteo-porosis. In Riggs BL, Melton LJ, (eds.), *Osteoporosis: Etiology, diagnosis and management*, New York: Raven Press, 1988; 181-220.
3. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal

- osteoporosis. WHO Technical Report Series 843, Ginebra, 1994.
4. Spivacow FR, Zanchetta JR, Kerzberg EM, Frigeri A, Fiasché R, Roldán EJA. Tolerability of oral pamidronate in elderly patients with osteoporosis and other bone diseases. *Curr Ther Res* 1996; 57: 123-30.
 5. Zanchetta JR, Plotkin H, Roldán EJA. Mineral density gain in vertebrae of osteoporotic women on oral pamidronate reverts a year after treatment discontinuance. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 70-2.
 6. Frijlink WB, Te Velde J, Bijvoet OLM, Heynen G. Treatment of Paget's disease with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1- bisphosphonate (APD). *Lancet* 1979; 1: 799-803.
 7. Barreira JC, Messina OD, Maldonado Cocco JA, Roldán EJA. Site- dependent bone mineral density response to oral pamidronate and calcium in postmenopausal osteoporosis: A preliminary report. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 665.
 8. Schaffler MB, Choi K, Milgrom C. Aging and matrix microdamage accumulation in human compact bone. *Bone* 1995; 17: 521-5.
 9. Oxnard C. Bone and bones, architecture and stress, fossils and osteoporosis. *J Biomechanics* 1993; 26: 63-79.
 10. Ferretti JL, Delgado CJ, Capozza RF, et al. Protective effects of disodium etidronate and pamidronate against the biochemical repercussion of betamethasone-induced osteopenia in growing rat femurs. *Bone and Mineral* 1993; 20:265 -76.
 11. Melton III, LJ. Epidemiology of hip fractures: Implications of the exponential increase with age. *Bone* 1966; 18(supl): 121S-125S.
 12. Fleisch, H. Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient. The Parthenon Publishing Group Ltd., Carnforth, New York, 1995.
 13. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333:1437-43.
 14. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1265-71.
 15. Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 73-9.
 16. Araujo G, Quattrocchi O, Plotkin H, Zanchetta JR, Piccinni E, Roldán E. Bioequivalence between enteric-coated pamidronate capsules and tablets. A cross-over trial in healthy volunteers. *Acta Physiol Pharmacol et Therap Latino Am* 1996;46:275.