



## TEMA DE ACTUALIZACIÓN

# Fracturas atípicas relacionadas con el uso prolongado de bifosfonatos. Estado de la situación

J.R. Caeiro-Rey<sup>a,d,\*</sup>, I. Etxebarria-Foronda<sup>b,d</sup> y M. Mesa-Ramos<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Complejo Hospitalario Universitario, Santiago de Compostela, España

<sup>b</sup> Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Alto Deba, Mondragón, Gipuzkoa, España

<sup>c</sup> Unidad del Aparato Locomotor, Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco, Córdoba, España

<sup>d</sup> Grupo de Estudio e Investigación en Osteoporosis de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (GEIOS), España

Recibido el 9 de mayo de 2011; aceptado el 16 de mayo de 2011

Disponible en Internet el 16 de julio de 2011

### PALABRAS CLAVE

Bifosfonatos;  
Fracturas atípicas;  
Fracturas por estrés;  
Fracturas por insuficiencia;  
Fracturas subtrocantéricas;  
Fracturas diafisarias de fémur

### KEYWORDS

Bisphosphonates;  
Atypical fractures;  
Stress fractures;

**Resumen** Los bifosfonatos son considerados actualmente un tratamiento de primera elección de la enfermedad osteoporótica. Su reconocida eficacia antifractura en todos los tipos de osteoporosis y su presencia en el mercado desde hace varios años, hacen que sean los fármacos de uso más extendido para el tratamiento de la enfermedad. En la última década han aparecido una serie de efectos adversos relacionados con esta medicación que han encendido la voz de alarma sobre la conveniencia o no de mantener el tratamiento continuado con estos fármacos durante un largo período de tiempo. Entre estos efectos se encuentra la aparición de una serie de fracturas consideradas atípicas por su localización y apariencia radiológica que se manifiestan en pacientes tratados de forma crónica con bifosfonatos. Estas fracturas que comparten una serie de características clínicas comunes, no cumplen el clásico perfil de la fractura por fragilidad osteoporótica. La prolongada inhibición del remodelado óseo podría ser el sustento fisiopatológico para su explicación, aunque todavía no está claramente establecida esta relación causal. El objetivo del presente trabajo es doble, por un lado presentar cuatro casos clínicos propios de fracturas atípicas relacionadas con la administración de estos fármacos y, por otro, realizar en base a ellos una revisión bibliográfica de esta entidad patológica, para intentar esclarecer cuál es la situación real del problema y determinar si es necesario establecer algún tipo de recomendaciones terapéuticas, tanto quirúrgicas como no quirúrgicas, ante este tipo de fracturas.

© 2011 Publicado por Elsevier España, S.L. en nombre de SECOT.

**Atypical fractures associated with the long term use of bisphosphonates. The current situation**

**Abstract** Bisphosphonates are currently considered first choice treatment of osteoporotic disease. Its proven anti-fracture effect in all types of osteoporosis and its presence on the market for many years, make them the most widely used drugs for the treatment of this disease.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jrcaeiro@telefonica.net (J.R. Caeiro-Rey).

Insufficiency fractures;  
Subtrochanteric fractures;  
Diaphyseal femur fractures

A number of adverse effects associated with this medication have appeared over the past 10 years or so have caused concern on whether or not to maintain a continued treatment with these drugs over a long period of time. These side effects include a series of fractures, considered atypical because of their location and radiological appearance, which occur in patients treated long-term with bisphosphonates. These fractures, that share a number of common clinical features, do not meet the classic profile of osteoporotic fragility fractures. Prolonged inhibition of bone remodelling could be the pathophysiological basis for his explanation, although this causal relationship is not yet clearly established. The objective of this paper is two-fold, on the one hand to present four clinical cases of atypical fractures related with long-term administration of these drugs and, on the other, to perform a literature review of this pathological entity, in an attempt to clarify what is the real status of this problem and whether it is necessary to establish both surgical and non-surgical therapeutic recommendations for these types of fractures.  
© 2011 Published by Elsevier España, S.L. on behalf of SECOT.

## Introducción

Los bifosfonatos son considerados el tratamiento estándar de la osteoporosis, con el alendronato y el risedronato como fármacos de primera elección<sup>1</sup>. Ambos fármacos han demostrado eficacia en la reducción de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales y de cadera en mujeres con osteoporosis. Además, están indicados como fármacos de preferencia en la osteoporosis del varón y en la osteoporosis esteroidea<sup>1,2</sup>.

Desde hace unos años se ha suscitado el debate sobre si la profunda supresión del remodelado óseo que estos fármacos inducen podría tener un efecto negativo sobre la resistencia mecánica del hueso, sobre todo a partir de los 4 años de tratamiento continuado<sup>3</sup>. En el año 2005 se publicaron los primeros casos de una serie de fracturas, definidas como atípicas por no cumplir el clásico perfil de la fractura por fragilidad osteoporótica, que resultan catalogadas como complicación relacionada con la hipersupresión del remodelado que genera la terapia prolongada con alendronato<sup>4</sup>. A partir de entonces, numerosas publicaciones, generalmente en forma de reporte de casos<sup>5-18</sup>, han sido divulgadas relacionando este tipo de fracturas, habitualmente de la región subtrocantérica o de la diáfisis femoral, con el tratamiento prolongado con bifosfonatos. Una reciente revisión de los casos publicados en la literatura identifica 141 casos que cumplirían las características establecidas para definir este tipo de «fractura atípica»<sup>19</sup>. Pese a que en el análisis *post-hoc* de los principales estudios de seguimiento a largo plazo con bifosfonatos se aprecia una muy baja incidencia de este tipo de fracturas, sin que se pueda establecer por tanto una relación causal entre la administración prolongada de estos fármacos y la aparición de las mismas<sup>20</sup>, se ha generado una alarma entre los profesionales de la salud acerca del riesgo que pueden tener los pacientes que reciben esta medicación durante un largo período de tiempo.

Por ello, el objetivo del presente trabajo es doble, por un lado presentar cuatro casos clínicos propios de fracturas atípicas relacionadas con la administración de estos fármacos y, por otro, realizar en base a ellos una puesta al día de esta entidad patológica, ya que teniendo en cuenta que los bifosfonatos son los fármacos más ampliamente utilizados para el tratamiento de la osteoporosis, evidenciamos una necesidad de calibrar realmente este riesgo y de determinar si es necesario o no establecer algún tipo de recomendaciones

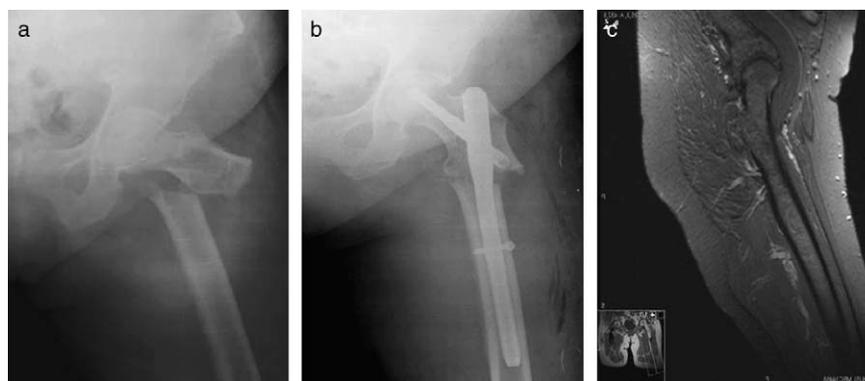
terapéuticas, tanto quirúrgicas como no quirúrgicas, ante este tipo de fracturas.

## Casos clínicos

### Caso número 1

Mujer de 74 años, con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes tipo II a tratamiento ambulatorio con enalapril maleato-hidroclorotiazida y metformina, diagnosticada hace 10 años de osteoporosis postmenopáusica y tratada desde entonces con alendronato (10 mg/día durante 4 años y 70 mg/semana durante 6 años), con buena adherencia al tratamiento y sin efectos secundarios constatables, que acude al Servicio de Urgencias por presentar dolor y deformidad en el muslo tras una caída casual por unas escaleras. La paciente refería presentar previamente a esta caída dolor inguino-femoral bilateral de 7 meses de evolución sin antecedente traumático, del que venía siendo tratado con AINE por su médico de cabecera sin que se evidenciara mejoría significativa.

A su ingreso, radiológicamente se apreció una fractura subtrocantérica de fémur transversa-ligeramente oblicua, con espícula medial y engrosamiento cortical lateral (fig. 1a), que había sido diagnosticada como fractura atípica subtrocantérica de fémur relacionada con el uso prolongado de bifosfonatos, suspendiéndose dicho tratamiento en dicho momento. Realizadas las pruebas preoperatorias oportunas, un despistaje de osteoporosis secundaria (hemograma, recuento, fórmula, iones, BUN, Cr, albumina, proteínas, proteinograma, calcio, fósforo, 25-OH vitamina D, PTH, FAL, osteocalcina, TSH y calcio en orina, con valores todos ellos dentro de límites normales) y una radiografía del fémur contralateral que no demostró alteraciones patológicas significativas, fue tratada quirúrgicamente mediante un enclavado endomedular encerrojado dinámico con fresado del canal medular con clavo TFN largo (Synthex) (fig. 1b). En el postoperatorio inmediato se realizó una DEXA (DMO cuello femoral total con 0,734 g/cm<sup>2</sup>, T score -1,7, Z score 0,0) y una RNM de la cadera-fémur contralateral que no demostró presencia de edema periostal ni de fracturas diafisarias de estrés (fig. 1c). El control evolutivo a día de hoy es satisfactorio, estando actualmente la paciente a tratamiento con 1-34 PTH.



**Figura 1** Caso clínico n.º 1. Fractura atípica subtrocanterica de fémur: a) radiografía postfractura; b) radiografía postenclavado endomedular, y c) RMN de fémur contralateral.

### Caso número 2

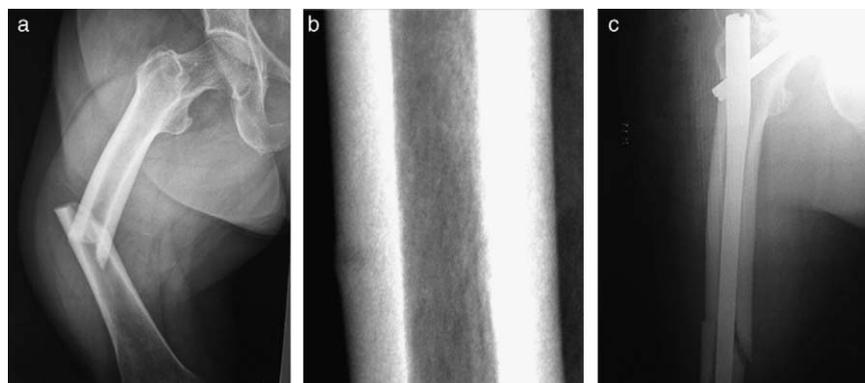
Mujer de 79 años, sin antecedentes clínicos de interés que desde hace más de 10 años está a tratamiento con alendronato (10 mg/día durante 3 años y 70 mg/semana durante 7 años) y suplementos orales de calcio por osteoporosis 90 (DMO L1-L4 con 0,528g/cm<sup>2</sup>, *T total* -4,72, *Z total* -2,99. DMO cuello femoral total con 0,750g/cm<sup>2</sup>, *T score* -1,87, *Z score* -0,55). La adherencia al tratamiento durante estos años había sido correcta, manteniendo el mismo sin interrupciones. Desde hace tres años asocia ingesta de corticoides a dosis de 6 mg diarios de deflazacort debido a artralgias generalizadas inespecíficas.

Previamente a su ingreso la paciente refería dolor inespecífico en muslo derecho, sin traumatismo previo de 1 mes de evolución que fue valorado por su médico de cabecera y tratado de forma sintomática. Como a pesar del tratamiento el dolor persistía, la paciente acudió al Servicio de Urgencias en donde le realizaron una serie de estudios radiológicos en los que aparentemente no se encontró ningún tipo de alteración patológica, siendo remitida para estudio a la consulta ordinaria de traumatología. Al salir hacia su domicilio, la paciente sufre repentinamente un dolor intenso en la zona media del muslo, que se acompaña de un chasquido y una posterior caída al suelo. Reingresada en el mismo servicio es diagnosticada de una fractura diafisaria de fémur derecho. Radiológicamente se aprecia una fractura de ter-

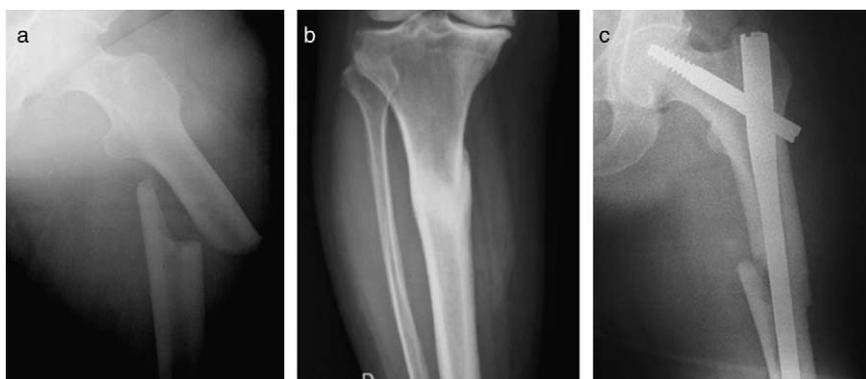
cio medio de fémur, de trazo transversal, espícula medial y engrosamiento de la cortical lateral (fig. 2a). Al revisar la radiología efectuada previamente a la paciente, se aprecia en la zona medio-diafisaria un engrosamiento cortical externo, con una tenue línea de fractura (fig. 2b). Por los antecedentes clínicos y las características radiológicas de la fractura, es diagnosticada como fractura atípica diafisaria de fémur relacionada con el uso prolongado de bifosfonatos, siendo ingresada para tratamiento quirúrgico de la misma. Se realizó osteosíntesis con clavo intramedular fresado tipo Gamma® largo (Stryker Corporation) (fig. 2c). Los estudios analíticos de despistaje de osteoporosis secundaria efectuados a la paciente estaban dentro de límites normales y el análisis radiológico del fémur contralateral no demostró alteraciones radiológicas significativas.

### Caso número 3

Mujer de 63 años, que acude al Servicio de Urgencias tras presentar fractura espontánea diafisaria proximal de fémur izquierdo de trazo transverso, engrosamiento de cortical lateral y espícula medial. (fig. 3a). La paciente había estado recibiendo tratamiento con alendronato oral (10 mg/día durante 3 años y 70 mg/semana durante 7 años) por un período superior a 10 años por enfermedad osteoporótica, con una buena adherencia al mismo y sin efectos secunda-



**Figura 2** Caso clínico n.º 2. Fractura atípica medio-diafisaria de fémur: a) radiografía postfractura; b) detalle de la radiografía prefractura, y c) radiografía postenclavado endomedular.



**Figura 3** Caso clínico n.º 3. Fractura atípica diafisaria proximal de fémur: a) radiografía postfractura; b) fractura de estrés de tibia consolidada, y c) radiografía postenclavado endomedular.

rios constatables, si bien hacía tres años la paciente había sido diagnosticada de fractura de estrés en su tibia derecha con consolidación completa de la misma (fig. 3b). Diagnosticada de fractura atípica diafisaria de fémur relacionada con el uso prolongado de bifosfonatos, la paciente es ingresada para estudio y tratamiento quirúrgico. Realizadas las pruebas preoperatorias oportunas y un despistaje de osteoporosis secundarias, que reflejaron un déficit asociado de vitamina D, es tratada quirúrgicamente mediante enclavado endomedular fresado tipo Gamma® largo (Stryker Corporation) (fig. 3c). El estudio radiológico del fémur contralateral resultó normal.

#### Caso número 4

Mujer de 79 años, con antecedentes de hipertensión arterial e hiperlipemia a tratamiento ambulatorio con candesartán cilexetilo y atorvastatina, diagnosticada hace 11 años de osteoporosis postmenopáusica, de la que viene siendo tratada desde entonces con alendronato (10 mg/día durante 4 años y 70 mg/semana durante 7 años), con buena adherencia al tratamiento y sin efectos secundarios constatables.

La paciente acude al Servicio de Urgencias tras haber sufrido un traumatismo por caída desde la propia altura, con dolor, deformación e impotencia funcional para bipedesta-

ción y marcha. Radiológicamente se constata una fractura medio-diafisaria transversa de fémur con espícula medial y engrosamiento cortical lateral (fig. 4a). No diagnosticada en ese momento de fractura atípica la paciente es tratada mediante un enclavado endomedular estático no fresado tipo UFN (Synthex) (fig. 4b), postergándose hasta los 4 meses del postoperatorio la supresión de los bifosfonatos.

Debido a que la paciente refería haber sido intervenida previamente de una artroplastia total de rodilla de ese mismo lado 36 meses antes, de la que estaba todavía en revisión en consultas externas por dolor de muslo reagudizado en los últimos 6 meses que no mejoraba con tratamiento analgésico ni AINE, se revisan los estudios de imagen efectuados para la valoración de dicha artroplastia dolorosa, apreciándose en un TAC previo un engrosamiento con fractura de estrés monocortical (fig. 4c) que pasó desapercibida en su momento. Diagnosticada con estos datos de fractura atípica mediodiafisaria de fémur en relación con uso prolongado de bifosfonatos, la paciente es ingresada para estudio, efectuándose un despistaje de osteoporosis secundaria (sin evidencia de alteraciones significativas), una radiografía de fémur contralateral (no alteraciones patológicas relevantes) y una DEXA de la cadera contralateral que demostró discreta osteopenia (DMO cuello femoral total con 0,816 g/cm<sup>2</sup>, T score -1,0, Z score 1,0). Evolutivamente en el momento actual, 12 meses después de la cirugía, se constata



**Figura 4** Caso clínico n.º 4. Fractura atípica medio-diafisaria de fémur en paciente con una ATR: a) radiografía postfractura; b) radiografía postenclavado endomedular; c) fractura de estrés monocortical, y d) retardo de consolidación.



**Figura 5** Caso clínico n.º 3. Fractura atípica diafisaria proximal de fémur. Detalle del trazo transverso, espícula medial y engrosamiento cortical lateral.

un retardo de consolidación (fig. 4d), estando pendiente de realizar una dinamización del clavo y a tratamiento con 1-34 PTH.

## Estado de la situación

### Concepto de fractura atípica

Las fracturas atípicas relacionadas con el uso prologado de bifosfonatos son fracturas la mayor parte de las veces localizadas en el tercio proximal de la diáfisis femoral, aunque pueden aparecer en cualquier otra localización de esta diáfisis, desde la porción distal del trocánter menor hasta la porción proximal de la prominencia supracondílea de la metáfisis femoral distal<sup>21</sup>.

Desde el punto de vista del mecanismo causal, aparecen normalmente después de un traumatismo de baja energía, equivalente a una caída desde la propia altura o menor, aunque pueden aparecer de manera espontánea<sup>21</sup>.

Anatomopatológicamente pueden ser fracturas completas o incompletas, pudiendo en ambos casos ser bilaterales. Las completas afectan a la totalidad de la diáfisis, tienen normalmente un trazo transverso o ligeramente oblicuo con formación de una característica espícula medial y son no conminutas (fig. 5). Las incompletas, en cambio, afectan exclusivamente a una de las corticales diafisarias, normalmente la lateral, comportándose en su apariencia anatomopatológica como una fractura de estrés y radiológicamente como una línea transversa radioluciente localizada en dicha cortical. Ambos tipos, completas e incompletas, asocian macroscópicamente una reacción periosteal y engrosamiento de la cortical lateral a nivel del foco de fractura (fig. 5), características ambas indicativas de fractura de estrés. En ocasiones el engrosamiento cortical es más generalizado, afectando a ambas corticales<sup>21</sup>.

**Tabla 1** Fracturas atípicas femorales relacionadas con el uso prolongado de bifosfonatos

#### Criterios mayores

- Localización en cualquier punto de la diáfisis femoral, desde la porción distal del trocánter menor hasta la porción proximal de la prominencia supracondílea de la metáfisis femoral distal
- Asociada a ausencia de traumatismo o a un trauma mínimo equivalente a una caída desde la propia altura o menor
- Trazo transverso o ligeramente oblicuo
- Sin conminución
- Completas, afectando a ambas corticales y en ocasiones con una espícula medial o incompletas, afectando a la cortical externa

#### Criterios menores

- Posibilidad de reacción perióstica localizada en cortical externa
- Aumento generalizado del grosor cortical de la diáfisis
- Síntomas prodrómicos como dolor en muslo o ingle
- Bilateralidad tanto de los síntomas como de las fracturas
- Retraso en la consolidación
- Enfermedades metabólicas óseas asociadas
- Tratamientos farmacológicos asociados

Desde el punto de vista clínico, las fracturas atípicas relacionadas con el uso prolongado de bifosfonatos se caracterizan por estar asociadas en ocasiones a diferentes tipos de situaciones comórbidas (insuficiencia-deficiencia de vitamina D, hipofosfatemia, artritis reumatoide, etc.) y a diversos tipos de tratamientos farmacológicos (glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones, otros antiosteoporóticos, etc.), y por presentar bastante a menudo un cuadro prodrómico de dolor en la ingle o el muslo<sup>21</sup>, precisando desde el punto de vista diagnóstico la exclusión de otras posibles causas de fracturas de baja energía, como las fracturas patológicas asociadas a tumores primarios o metastásicos del hueso.

Para facilitar la identificación y tipificación de este tipo de fracturas, se han establecido recientemente una serie de criterios mayores y menores (tabla 1)<sup>21</sup>. Para que una fractura sea clasificada como atípica relacionada con el uso prolongado de bifosfonatos debe cumplir la totalidad de los criterios mayores. Los criterios menores, aunque frecuentemente asociados a las mismas, pueden no estar presentes en la totalidad de los pacientes.

### Epidemiología de las fracturas atípicas

Actualmente se estima que la incidencia general de las fracturas subtrocantéricas de fémur es baja, suponiendo un 2-4% de la totalidad de las fracturas de cadera<sup>22</sup>. El 75% de este tipo de fracturas estaría normalmente relacionado con traumatismos de alta energía, como por ejemplo los accidentes de tráfico<sup>23</sup>. Su repercusión en cuanto a morbimortalidad es similar a las de las fracturas de la extremidad proximal del fémur, con tasas de mortalidad del 14% a los 12 meses y del 25% a los 24, y con repercusiones funcionales que hacen que la mayoría de los pacientes (71%), no puedan volver a las

actividades básicas de la vida diaria en condiciones similares a las que tenían antes de producirse la fractura<sup>24</sup>.

Cuando se evalúa más específicamente la epidemiología de las fracturas subtrocantéricas por insuficiencia o estrés, que se producen en determinadas condiciones metabólicas óseas por una deficiente resistencia elástico-plástica del hueso<sup>25</sup>, se constata una prevalencia cercana al 1% para este tipo de fracturas<sup>26</sup>.

La incidencia de las fracturas subtrocantéricas en general parece permanecer estable en el tiempo, con cifras inferiores a 30 casos por 100.000 habitantes/año, en contraposición con la de las fracturas de cuello femoral y pertrocanterías que han visto, en mujeres, disminuir su incidencia de 600 a 400 casos por 100.000 habitantes/año entre 1996 y 2006<sup>27</sup>. Estos datos confirmarían el hecho de que la incidencia de fracturas osteoporóticas de cadera ha disminuido en general desde la comercialización de los bifosfonatos, mientras que la incidencia de las subtrocantéricas y diafisarias no ha variado.

No obstante, hay que tener en cuenta que el hecho de que la incidencia general de las fracturas subtrocantéricas permanezca estable puede enmascarar la presencia de un mayor número de fracturas atípicas, ya que si bien el uso de bifosfonatos podría reducir el número de fracturas osteoporóticas «típicas», su uso prolongado podría aumentar el de atípicas, compensando en cierta manera el resultado estadístico final, sobre todo considerando que en muchos estudios epidemiológicos no se recogen los criterios radiológicos distintivos de este tipo de fracturas<sup>28</sup>.

Se estima que aproximadamente un 25% (17-29%) de todas las fracturas subtrocantéricas y diafisarias de fémur presentan características que las pueden definir como atípicas relacionadas con el uso prolongado de bifosfonatos<sup>29</sup>.

Más concretamente, en los estudios pivotaes con bifosfonatos, el riesgo de sufrir una fractura subtrocantérica o diafisaria de fémur se establece en 6 casos por 10.000 pacientes/año<sup>20</sup>, cifra que se reduce de manera importante si se restringe el diagnóstico a las fracturas subtrocantéricas radiológicamente atípicas. De esta manera, la incidencia general de esta posible complicación del tratamiento con bifosfonatos podría estimarse en 7,8 casos por 100.000 personas/año para los pacientes mayores de 60 años. No obstante, un reciente estudio ha demostrado que esta incidencia de fracturas femorales atípicas se incrementa con el tiempo de exposición al fármaco, pasando de un 2 por 100.000 casos/año por cada dos años de uso de bifosfonatos a un 78 por 100.000 casos/año por cada 8 años de uso de estos fármacos<sup>30</sup>.

Por tanto, la incidencia de fracturas atípicas relacionadas con el uso prolongado de bifosfonatos parece ser muy baja, tanto en comparación directa con el número de fracturas subtrocantéricas o diafisarias de fémur en general como indirecta en relación con el número de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera que son prevenidas por este tipo de fármacos<sup>21</sup>.

### **Fisiopatología de las fracturas atípicas relacionadas con bifosfonatos**

Aunque la relación entre bifosfonatos y fracturas atípicas femorales es consistente, no se ha demostrado todavía una

relación causal propiamente dicha entre ambos, habiéndose descrito fracturas atípicas femorales en pacientes no expuestos a este tipo de fármacos<sup>21</sup>.

No obstante, en la gran mayoría de los casos publicados de fracturas atípicas femorales el fármaco relacionado es el alendronato, aunque hay también casos descritos con pamidronato, risedronato y zoledronato<sup>7,18,31</sup>. Por ello se considera que no existe una relación unívoca entre el alendronato y el incremento del riesgo de este tipo de fracturas, sino posiblemente una asociación tipo «efecto de clase» para todos los bifosfonatos. Si pudiera ser cierto, que el mayor grado de afinidad por la hidroxiapatita ósea de los aminobifosfonatos en general, y en particular del alendronato, pudiera verse reflejada en un mayor grado de absorción, una mayor potencia antirresortiva y una mayor persistencia del fármaco en el hueso<sup>32</sup>, circunstancias que facilitarían una inhibición prolongada en el tiempo del remodelado óseo.

Para la mayoría de los autores, éste sería el sustrato fisiopatológico fundamental subyacente en esta asociación. La marcada y mantenida supresión del remodelado óseo que estos fármacos antiosteoporóticos originan favorecería por un lado, la aparición de alteraciones de la mineralización (incremento del grado de aposición mineral con disminución de la heterogenicidad de la misma) y, por otro, de un acúmulo de microfracturas que producirían pese al aumento de la densidad mineral ósea un aumento de la fragilidad del hueso. Estas microfracturas tenderían a localizarse en zonas de alta mineralización en el hueso cortical<sup>33</sup>, teniendo por ello las zonas subtrocantérica y diafisaria del fémur una especial susceptibilidad a sufrir este tipo de fracturas. Otras posibles alteraciones fisiopatológicas inducidas por los bifosfonatos que podrían estar también relacionadas con este tipo de fracturas atípicas serían los cambios en el patrón normal del entrecruzamiento de las fibras de colágeno y las alteraciones en las proporciones de maduración del mismo que estos fármacos inducen, así como la reducción de la neovascularización local por el efecto antiangiogénico de los bifosfonatos, circunstancia responsable de la existencia de una menor vascularización periosteal y por tanto de una menor respuesta reparadora a la fractura de estrés<sup>21</sup>.

La marcada inhibición del remodelado óseo podría tener además un efecto aditivo en el tiempo, especialmente si los bifosfonatos continúan acumulándose en el tejido óseo, circunstancia que desde el punto de vista fisiopatológico pudiera ser muy relevante en la aparición de fracturas atípicas del fémur. En este sentido, diferentes trabajos indican que el efecto acumulativo de los bifosfonatos, y por tanto, la posibilidad de aparición de una hipersupresión del remodelado óseo, pudiera acaecer a partir de periodos de tratamiento de 5 o 7 años<sup>19,29</sup>.

No obstante, los datos que se extraen de los análisis histológicos publicados hasta el momento no son concluyentes a la hora de establecer como único factor etiopatogénico esta inhibición mantenida del remodelado óseo<sup>19</sup>. En este sentido es obligado destacar que no en todos los pacientes con fractura atípica relacionada con el uso prolongado de bifosfonatos se ha constatado una alteración en la resorción ósea<sup>31</sup>, y que cuando se han realizado análisis histológicos postfractura de la zona subtrocantérica se han encontrado osteoclastos con características morfológicas normales<sup>9</sup> y patrones estructurales trabeculares también normales. Por ello, hay autores que consideran que esta hipersupresión del

remodelado no tiene por qué ser una consecuencia directa del tratamiento prolongado con bifosfonatos, sino una condición clínica preexistente, agravada posteriormente con el mismo<sup>31</sup>.

Por tanto, se considera que en este tipo de fracturas han de estar implicadas otro tipo de alteraciones generales, que asociadas a la inhibición mantenida del remodelado, y de manera multifactorial, contribuyan a su aparición.

Desde el punto de vista general, el hecho de que muchos pacientes que han sufrido este tipo de fracturas asocien una serie de comorbilidades que repercuten en el normal metabolismo óseo, como un hiperparatiroidismo secundario a deficiencia de vitamina D (que aumentaría la resorción ósea), diabetes mellitus (que causaría una acumulación de los productos avanzados finales de degradación de glucatión, y por tanto una mayor fragilidad ósea y riesgo de fractura), tratamiento con corticoides (que aumentaría la actividad osteoclástica y disminuiría la osteoblástica), tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (relacionados *per se* con fractura de cadera) o terapia antirresortiva múltiple<sup>21</sup>, hace que se pueda resultar útil establecer una serie de subgrupos de alto riesgo de sufrir este tipo de fracturas<sup>20</sup>.

Por tanto, a día de hoy, se puede concluir, que el mecanismo fisiopatológico último por el cual se desencadenan las fracturas atípicas relacionadas con el uso prolongado de bifosfonatos es desconocido, siendo probable que estos fármacos jueguen su papel en el desarrollo de las mismas, pero no posible que ésta sea única condición para el desarrollo de las mismas.

### Consideraciones diagnósticas de las fracturas atípicas

Mientras que las fracturas de perfil osteoporótico generalmente son secundarias a una caída, las fracturas atípicas se producen en ocasiones de forma espontánea, precedidas de un traumatismo mínimo o simplemente durante la marcha<sup>21</sup>. Las que afectan al fémur, las más frecuentemente comunicadas, aparecen en la región subtrocantérica ( $\geq 5$  cm distales al trocánter menor) o en la diáfisis femoral<sup>34,35</sup>. No obstante, hay descritas fracturas atípicas en otras localizaciones menos habituales como el húmero, el sacro, el isquion, las ramas pubianas, la tibia y los metatarsianos<sup>17,18,36</sup>.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con fracturas atípicas relacionadas con el uso prolongado de bifosfonatos asocian en ocasiones diferentes tipos de situaciones comórbidas como la insuficiencia-deficiencia de vitamina D, la hipofosfatemia, la artritis reumatoide, etc. y/o diversos tipos de tratamientos farmacológicos (glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones, otros antiosteoporóticos, etc.), presentando en la mayoría de los casos síntomas prodrómicos como dolor en la ingle o el muslo de duración e intensidad variable, o debilidad y sensación de malestar atribuibles a otras causas<sup>22,37</sup>.

Cuando se producen, las fracturas pueden ser uni o bilaterales<sup>21,38</sup>, incompletas o completas, teniendo estas últimas un trazo habitualmente transversal o ligeramente oblicuo, no conminuto y con formación de una característica espícula medial, normalmente con desplazamiento superior del fragmento distal y con una angulación en varo de la misma. Se puede apreciar en la mayoría de los casos

un engrosamiento cortical lateral, que puede ser el único hallazgo en caso de fracturas incompletas o radiológicamente poco expresivas, circunstancia que sugiere no sólo la presencia de una alteración en la respuesta a la transferencia de cargas a ese nivel, sino también la cronicidad del proceso. En ocasiones el engrosamiento cortical es más generalizado, afectando a ambas corticales<sup>21</sup>.

Este aumento del grosor cortical debe ser considerado como un predictor de fractura atípica inminente<sup>39</sup>, razón por la cual en los casos de fractura atípica unilateral se recomienda realizar una radiología simple AP/L del fémur contralateral que incluya la totalidad de la diáfisis. Si esta prueba no resulta totalmente concluyente y el nivel de sospecha clínica es elevado estaría indicada la realización de una TAC, una RMN o una gammagrafía del fémur contralateral en busca de signos predictivos de la presencia de fractura por insuficiencia o de estrés en evolución<sup>21,36</sup> (fig. 6). En estos casos, la TAC permitiría constatar un engrosamiento cortical focal, neoformación ósea periosteal y/o la presencia de una tenue línea radioluciente indicativa de resorción focal intracortical o de fractura de estrés en desarrollo<sup>21</sup>. La RMN demostraría típicamente edema en T1, hiperemia reactiva en T2 y neoformación ósea periosteal en el caso de que se esté desarrollando una fractura por insuficiencia o estrés<sup>21</sup>. La gammagrafía indicaría una zona unilateral o bilateral de hipercaptación difusa con una zona central de máxima captación normalmente localizada en la cortical lateral, a diferencia de las patologías infecciosas o tumorales, primarias o secundarias del hueso, que aparecían centradas en el espacio endomedular<sup>21</sup>. Cualquiera de estas tres técnicas de imagen ofrecen una mayor sensibilidad y especificidad que la radiografía simple a la hora de detectar estadios iniciales de fractura por insuficiencia o estrés<sup>21,31,32,40</sup>.

De la misma manera, estas pruebas estarían indicadas en el caso de que el paciente presentase síntomas prodrómicos con radiografías normales o dudosas<sup>21</sup> (fig. 6). En estos casos, en ocasiones las propias imágenes de la DEXA de control de tratamiento permiten detectar la neoformación ósea periosteal indicativa de fractura por insuficiencia o fractura de estrés en evolución<sup>21</sup>.

### Consideraciones terapéuticas de las fracturas atípicas

Las fracturas atípicas relacionadas con el tratamiento prolongado con bifosfonatos presentan entre sus características cierta propensión al retardo de la consolidación (tabla 1)<sup>21,33,36</sup>, razón por la cual la morbilidad de estas fracturas es particularmente alta. Por ello, desde el punto de vista terapéutico, parece necesario establecer todos aquellos procedimientos médicos y quirúrgicos que disminuyan la posibilidad de esta complicación y faciliten su curación.

#### Consideraciones sobre el tratamiento quirúrgico

Si bien es cierto que no existen todavía estudios controlados que determinen el tipo de tratamiento quirúrgico a seguir en las fracturas, un reciente trabajo de revisión<sup>21</sup> sugiere que en los casos de *fractura atípica completa subtrocantérica o diafisaria femoral*, y debido a que los bifosfonatos inhiben la remodelación osteoclástica, se recurra a un tratamiento que favorezca la curación por reparación endcondral.

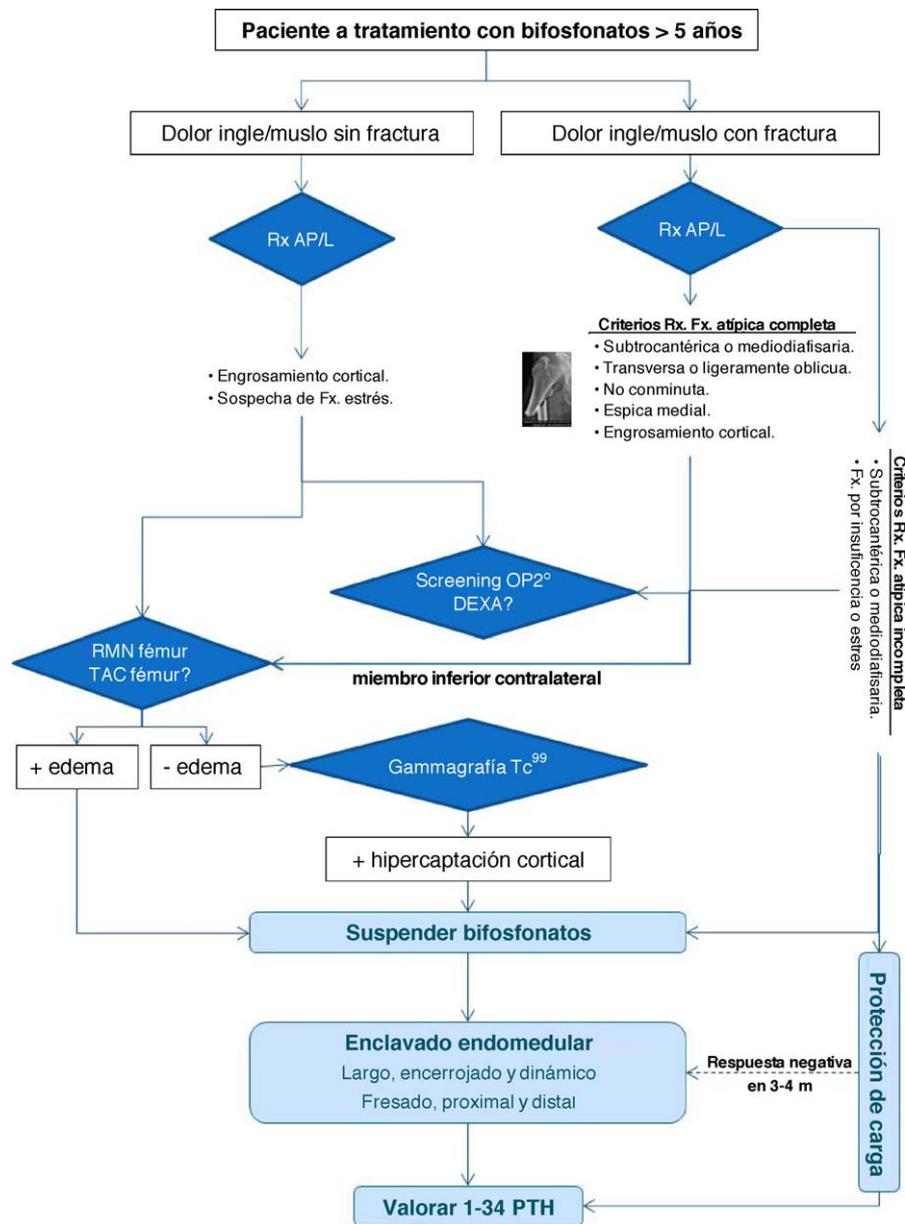


Figura 6 Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de las fracturas atípicas relacionadas con el uso prolongado de bifosfonatos.

Por ello se recomienda en este tipo de fracturas el enclavado intramedular con clavo largo fresado que proteja de refractura la totalidad de la diáfisis femoral<sup>21</sup>. Los dispositivos tipo tornillo deslizante placa, al no favorecer la reparación endondral y al tener una alta tasa de fracasos no estarían recomendadas como método de osteosíntesis de este tipo de fracturas<sup>21</sup>.

Desde el punto de vista técnico, resulta extremadamente importante desde nuestro punto de vista garantizar una correcta reducción inicial de la fractura, que suele resultar especialmente difícil en el caso de las fracturas subtrocantericas, debido tanto a la acción muscular como al propio trazo fracturario. Determinar correctamente el punto de entrada del clavo e iniciar la progresión manual a su través suele resultar igualmente difícil debido a la extraña dureza que el hueso presenta. El canal endomedular debe ser sobre-fresado al menos 2,5 mm por encima del diáme-

tro del clavo, para evitar problemas relacionados con las estrecheces endostales cuando están presentes, facilitar la inserción del clavo de reconstrucción y prevenir una fractura de la diáfisis remanente<sup>21</sup>. El fragmento femoral proximal posiblemente precise de un fresado adicional que facilite la inserción del clavo elegido y evite la mal alineación de la fractura<sup>21</sup>.

En el caso de *fractura atípica incompleta subtrocanterica o diafisaria femoral* con dolor en el muslo se recomienda el enclavado endomedular profiláctico<sup>21</sup>. En aquellos casos en los que el dolor sea mínimo, podría optarse por un período previo de tratamiento conservador, manteniendo al paciente en carga limitada con ayuda de bastones de codo o de un andador. No obstante, si no se consigue una mejoría clínica y radiológica razonable después de 2 o 3 meses con este tratamiento, se recomienda consistentemente el enclavado endomedular profiláctico, ya que en la mayoría de los casos

la fractura evolucionará hacia una fractura completa<sup>21</sup>. En los demás casos la protección de carga y la reducción de la actividad física deben continuar hasta que desaparezca el dolor y el edema óseo en la RMN<sup>21</sup>.

Tal y como hemos comentado anteriormente, en todos los casos de fractura atípica completa e incompleta, estén o no presentes los síntomas, se debe realizar una evaluación mediante técnicas de imagen del fémur contralateral en busca de indicios de fractura por insuficiencia o fractura de estrés en evolución<sup>21</sup> (fig. 6).

Igualmente, sea cual sea el tipo de fractura atípica y el tratamiento quirúrgico elegido para su manejo, se deben de establecer siempre las medidas de tratamiento médico recomendadas anteriormente, a fin de favorecer su curación y evitar en lo posible la aparición de complicaciones que aumenten la morbilidad de las mismas.

### Consideraciones sobre el tratamiento médico

Desde el punto de vista médico tampoco existen en el momento actual estudios controlados que definan las estrategias a seguir tanto para la prevención como para el tratamiento coadyuvante de las fracturas atípicas femorales relacionadas con el uso prolongado de bifosfonatos.

Desde el punto de vista de *tratamiento médico coadyuvante de las fracturas atípicas*, lo primero a considerar es la supresión inmediata del tratamiento antirresortivo que se venía tomando en todos aquellos pacientes con fractura completa, incompleta o imágenes radiológicas que sugieran insuficiencia o fractura de estrés en evolución<sup>21</sup>. Además de esta medida terapéutica se debe realizar un despistaje completo de las osteoporosis secundarias con evaluación del metabolismo fosfocálcico, prestando especial atención y corrigiendo mediante una adecuada suplementación los déficits de vitamina D. Debido a que en algunos casos publicados el tratamiento con teriparatide (1-34 PTH) ha demostrado mejorar la consolidación de las fracturas reduciendo el riesgo de pseudoartrosis, parece indicado, aún en ausencia de una evidencia científica definitiva que lo ratifique, la administración de este fármaco en los pacientes que han sufrido este tipo de fracturas, particularmente cuando no haya evidencia de consolidación radiológica a las 4-6 semanas de la intervención quirúrgica<sup>21</sup>.

Desde el punto de vista de *tratamiento preventivo de las fracturas atípicas*, lo primero a considerar obviamente, es que la decisión de iniciar o no un tratamiento de la osteoporosis con bifosfonatos debe ser absolutamente individualizada y basarse en una correcta evaluación de la relación riesgo/beneficio que conlleva.

Definida ésta, lo segundo a considerar sería la duración óptima de esta intervención. Si bien parece claro que los pacientes con osteoporosis a tratamiento con bifosfonatos se benefician de una importante reducción del riesgo de fractura durante al menos 5 años, el uso continuado de este tratamiento más allá de ese tiempo debe ser reevaluado anualmente, utilizando para ello escalas de evaluación del riesgo de fractura tipo FRAX®, la propia historia personal de aparición de fracturas por fragilidad, la evaluación de la DMO (particularmente en la región de cadera) y/o la presencia de condiciones médicas o farmacológicas subyacentes que afecten a la resistencia ósea<sup>21</sup>. Para aquellos pacientes en los que el riesgo de fractura siga siendo moderadamente

elevado, se debe considerar firmemente la continuación del tratamiento con bifosfonatos. Sin embargo los pacientes de bajo riesgo, en los que no se constate una fractura reciente o una osteoporosis densitométrica ( $T\ score > -2,5$ ) después del curso terapéutico inicial, podrían beneficiarse de unas «vacaciones terapéuticas», ya que basándonos en los casos y series de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias femorales publicados hasta el momento, la duración media de tratamiento con bifosfonatos en los pacientes con fractura atípica es de 7 años. Si se deciden éstas, el reinicio del tratamiento antiosteoporótico con bifosfonatos u otra clase distinta de medicamentos, debe reevaluarse en base a la clínica y a las determinaciones de marcadores de remodelado óseo y DMO, considerado la reintroducción del mismo en aquellos pacientes con mayor riesgo de fractura<sup>21</sup>.

Debido a que más del 50% de los pacientes con fracturas femorales atípicas relacionadas con el uso prolongado de bisfosfonatos han tenido un pródromo de dolor en el muslo o la ingle antes de sufrir la fractura, resulta extremadamente importante establecer medidas de información dirigidas a pacientes y médicos sobre este síntoma. Tal y como comentamos anteriormente, la presencia de este pródromo obligaría a la realización de una valoración mediante técnicas de imagen de ambos fémures en busca de indicios de fractura por insuficiencia o fractura de estrés en evolución<sup>21</sup> (fig. 6).

### Otras consideraciones

Si bien la primera alarma sobre la influencia que la supresión profunda y prolongada del remodelado óseo inducida por bifosfonatos pudiera tener sobre la resistencia mecánica del hueso la dio Ott en el año 2001<sup>3</sup>, fue el trabajo de Odvina et al, el que realmente puso en tela de juicio la relación entre esta alteración fisiopatológica y la existencia de un determinado tipo de fracturas subtrocantéricas y mediodiafisarias del fémur<sup>4</sup>. Desde entonces, se han descrito varios casos aislados y alguna serie procedente de estudios retrospectivos<sup>32,33,35,41</sup> describiendo las características clínicas y radiológicas de este tipo de fracturas y su relación con la administración prolongada en el tiempo de aminobifosfonatos.

Dejando a un lado la revisión de los artículos que simplemente aportan un reporte de casos clínicos, analizaremos brevemente los trabajos que a nuestro entender reflexionan y proporcionan consideraciones estructuradas, tanto en favor o en contra, sobre la mencionada relación causal.

Neviaser et al, en el año 2008 analizan retrospectivamente las fracturas subtrocantéricas y de la diáfisis femoral producidas por un mecanismo de baja energía en un período aproximado de unos 5 años, demostrando que el 36% de estos pacientes recibían terapia previa con alendronato, y que el 76% de éstos presentaban un patrón atípico de fractura de trazo simple horizontal y con un pico lateral en un área de hipertrofia cortical. Los autores concluyen que la terapia prolongada con este fármaco podría estar relacionada con la aparición de este tipo de fracturas<sup>41</sup>.

Un año más tarde Lenart et al, realizan un estudio retrospectivo caso control con la misma cohorte de pacientes del estudio de Neviaser, comparándolos con pacientes que habían sufrido una fractura intertrocantérica o de cuello femoral en el mismo período de tiempo. El uso de

bifosfonatos estuvo presente en 15 de las 41 fracturas subtrocantericas evaluadas (37%) y sólo en 9 de los 82 pacientes que habían sufrido una fractura pertrocanterica o del cuello del fémur (11%), para una *odds ratio* de 4,44 (IC 1,77-11,35). En 10 de las 41 fracturas subtrocantericas recopiladas se apreciaba el patrón radiológico atípico característico de trazo de fractura horizontal en el contexto de una cortical engrosada. Además, la duración de la terapia con bifosfonatos resultó ser significativamente mayor en el primer grupo de fracturas que en el segundo. Los autores concluyen que en los pacientes que toman bifosfonatos existe un mayor porcentaje de fracturas subtrocantericas de baja energía que fracturas de la zona pertrocanterica o cervical del fémur<sup>29</sup>.

En el año 2010, Isaacs et al, publican un análisis comparativo de 100 pacientes con fracturas de baja energía de la diáfisis femoral antes y después de la introducción de los bifosfonatos (21 entre 1995 y 1997 y 79 entre el 2007 y 2009). De todos estos pacientes se identificaron a aquellos con fracturas que se podían considerar por insuficiencia, y dentro de ellos a aquellos que cumpliendo esos criterios recibían tratamiento con bifosfonatos, registrando en total 41 pacientes con fracturas de estas características. Veintinueve de estos pacientes (71%) presentaban además síntomas prodrómicos dolorosos y 18 (44%) fracturas bilaterales. Los autores concluyen que la terapia mantenida con bifosfonatos está asociada a este tipo de fracturas por insuficiencia<sup>42</sup>.

Park-Wyllie et al, en un trabajo muy recientemente publicado en el que se analiza una cohorte de 9.723 mujeres mayores de 68 años que iniciaron el tratamiento con bifosfonatos entre los años 2002 y 2008, establecen que el tratamiento con estos fármacos durante más de 5 años efectivamente incrementa el riesgo de sufrir una fractura atípica subtrocanterica o de la diáfisis femoral, aunque el riesgo absoluto sea bajo. Ante estos resultados los autores plantean la necesidad de establecer el riesgo individual de fractura atípica para cada paciente, y teniendo en cuenta este riesgo, replantear o suspender el tratamiento (vacaciones terapéuticas) en aquellos pacientes en los que el riesgo de sufrir una fractura de perfil osteoporótico sea bajo<sup>43</sup>.

Pero en contraposición a estos trabajos a favor de la relación causal entre administración prolongada de bifosfonatos y las fracturas atípicas, han aparecido recientemente trabajos científicos bien estructurados que no permiten establecer fielmente dicha asociación.

Así, Abrahamsen et al, en una revisión de una amplia cohorte danesa, destacan que sólo un 7% de los pacientes con fracturas consideradas atípicas recibían tratamiento con alendronato, el mismo porcentaje que presentaban los pacientes que habían sufrido una fractura de cadera de perfil osteoporótico, concluyendo que este tipo de fracturas se pueden considerar como una mera consecuencia de la enfermedad osteoporótica, y no como una complicación *sensu stricto* de la terapia con bifosfonatos<sup>44</sup>.

Los mismos autores, en una revisión posterior recientemente publicada<sup>45</sup>, investigan el riesgo de sufrir una fractura subtrocanterica o diafisaria de fémur en mujeres que reciben tratamiento con alendronato frente a un grupo control, evaluando además el tiempo total de tratamiento-dosis acumulada y su relación con este tipo de fracturas. Frente a las 13 fracturas por 10.000 pacientes/año en el grupo de mujeres no tratadas ocurrieron 31 fracturas por 10.000 pacientes/año en el de las tratadas, con un riesgo similar

para las que recibían un tratamiento durante mayor tiempo (hasta 9 años) que para las recibieron menor dosis acumulativa. Por ello, en vista de estos resultados y matizando levemente lo anteriormente publicado, concluyen que el riesgo de fractura subtrocanterica o diafisaria de fémur es mayor en las pacientes tratadas con bifosfonatos, pero sin relación con el tiempo de duración de la terapia, con lo que establecen que el origen más probable de este tipo de fracturas radica en la propia osteoporosis más que en el tratamiento con estos fármacos.

También muy recientemente, Black et al, en un análisis combinado *post-hoc* de los ensayos clínicos FIT, FLEX y HORIZON, concluyen que la incidencia de las fracturas subtrocantericas o de la diáfisis femoral que se pueden relacionar con el tratamiento prolongado de bifosfonatos, incluso tras un período de 10 años, es muy baja, no observándose un incremento del riesgo relativo significativo en ninguno de los tres estudios. Los autores consideran, por tanto, que no existe un aumento significativo del riesgo de padecer este tipo de fracturas en estos pacientes<sup>20</sup>.

En una revisión sistemática de las principales series de casos publicadas en la literatura, Giusti et al concluyen que si bien la terapia con bifosfonatos está presente en la mayor parte de los casos, no es una circunstancia indispensable para el desarrollo de este tipo de fracturas, estando implicadas probablemente otras condiciones, como la terapia con corticoides o con inhibidores de la bomba de protones. Estos resultados hacen concluir a los autores que, en base a estos factores, pueden existir determinados tipos de pacientes con una especial predisposición a sufrir este tipo de fracturas, condicionantes que deben ser identificados en el futuro mediante estudios prospectivos bien diseñados<sup>19</sup>.

En la excelente revisión del grupo de trabajo de la *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR), liderado por Elizabeth Shane<sup>21</sup>, se establece que en base a los datos publicados hasta el momento la incidencia de este tipo de fracturas se puede considerar muy baja, sobre todo en relación con la cantidad de fracturas de perfil osteoporótico que se previenen con este tipo de tratamiento. Se reconoce igualmente la imposibilidad de establecer una relación causal entre bifosfonatos y fracturas atípicas, aunque sí se señala que el riesgo de este tipo de fracturas aumenta a medida que aumenta la exposición al fármaco, haciendo una llamada de atención para establecer modelos de investigación que determinen el real alcance de esta patología y la posible relación entre la misma y el tratamiento prolongado con estos fármacos.

En otra interesantísima revisión de la *European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis* (ESCEO) y la *International Osteoporosis Foundation* (IOF)<sup>46</sup>, recientemente publicada, se revisa la evidencia de la relación existente entre fracturas atípicas y el uso prolongado con bifosfonatos. En ella, si bien se reconoce la existencia de una relación, no fehacientemente demostrada, con el uso prolongado de alendronato que no puede extrapolarse todavía a otros bifosfonatos, se establece igualmente que la relación riesgo de fractura atípica-beneficio en protección antifractura osteoporótica es favorable al uso de estos fármacos, ya que las fracturas que se evitan son muy superiores a las que teóricamente podrían producirse con el uso continuado de estos fármacos durante más de 5 años.

## Conclusiones

A pesar de que de los principales estudios de seguimiento a largo plazo con bifosfonatos se puede extrapolar una muy baja incidencia de fracturas atípicas subtrocantericas o diafisarias de fémur, y que en la literatura publicada al respecto se encuentran muy pocos informes de casos clínicos o de revisiones que hayan demostrado un mayor riesgo de este tipo de fracturas entre los usuarios de esta medicación, su aparición ha generado, sin duda alguna, cierta alarma entre los profesionales de la sanidad con dedicación a este tipo de patología.

Por ello, entidades como la ASBMR, ESCEO o la propia IOF, en sus documentos de consenso sobre fracturas atípicas relacionadas con el tratamiento prolongado con bifosfonatos<sup>21,44</sup> consideran que si bien no se puede establecer una clara relación causal con la terapia con bifosfonatos, es necesaria una más profunda investigación epidemiológica y una mayor cantidad de estudios bien diseñados para caracterizar y definir con claridad la fisiopatología de este tipo de fracturas, para de ese modo poder establecer tanto su importancia como todos aquellos factores de riesgo que pudieran estar relacionados con las mismas.

En este mismo sentido, si bien es cierto que la supresión del remodelado óseo que origina el tratamiento prolongado con bifosfonatos pudiera tener cierta influencia en la aparición de fracturas atípicas en pacientes con una condición ósea prepatológica no claramente establecida, y que probablemente coincida con la de los pacientes con alto riesgo de sufrir fracturas de perfil osteoporótico en general, no debemos olvidar los beneficios que este tratamiento supone para los pacientes con osteoporosis.

Por lo tanto, y a modo de recapitulación final, desde el grupo GEIOS nos gustaría exponer una serie de posibles reflexiones y consideraciones con respecto a las fracturas atípicas relacionadas con el tratamiento prolongado con bifosfonatos:

Los bifosfonatos son fármacos antiosteoporóticos altamente eficaces en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales, incluidas las de la cadera. Están considerados fármacos seguros con escasa incidencia de efectos adversos.

La incidencia de fracturas atípicas en los pacientes tratados con bifosfonatos es extremadamente baja, no afectando a la relación riesgo/beneficio de estos fármacos.

No se puede establecer una relación causal entre el tratamiento prolongado con bifosfonatos y la aparición de fracturas atípicas, siendo probable que estos fármacos jueguen un papel en el desarrollo de las mismas, pero no posible que ésta sea única condición para el desarrollo de las mismas.

La incidencia de fracturas femorales atípicas se incrementa con el tiempo de exposición a los bifosfonatos. La duración media de tratamiento con bifosfonatos en los pacientes con fractura atípica femoral es de 7 años.

Las fracturas atípicas relacionadas con el tratamiento prolongado con bifosfonatos pueden ser uni o bilaterales, incompletas o completas. Radiológicamente se caracterizan por presentar un trazo habitualmente transversal o ligeramente oblicuo, no conminuto y con formación de una característica espícula medial. Se puede apreciar en la mayoría de los casos un engrosamiento cortical lateral. Pre-

sentan entre sus características cierta propensión al retardo de la consolidación.

Ante un paciente con tratamiento prolongado con bifosfonatos que refiera dolor en la ingle o en el muslo de forma continuada y en todos los casos de fractura atípica unilateral completa e incompleta, estén o no presentes los síntomas, se recomienda realizar una radiología simple AP/L del fémur contralateral que incluya la totalidad de la diáfisis. Si esta prueba no resulta totalmente concluyente y el nivel de sospecha clínica es elevado estaría indicada la realización de una TAC, una RMN o una gammagrafía del fémur contralateral en busca de signos predictivos de la presencia de fractura por insuficiencia o de estrés en evolución.

Las fracturas atípicas completas subtrocantericas o diafisarias femorales requieren una osteosíntesis eficaz mediante enclavado intramedular con clavo largo fresado que proteja de refractura la totalidad de la diáfisis femoral. En las fracturas atípicas incompletas con dolor en el muslo, sobre todo si no han respondido al tratamiento conservador, pudiera estar recomendado el enclavado endomedular profiláctico.

Supresión inmediata del bifosfonato que se venía tomando en todos aquellos pacientes con fractura completa, incompleta o imágenes radiológicas que sugieran insuficiencia o fractura de estrés en evolución.

Aún en ausencia de una evidencia científica definitiva que lo ratifique, la administración de teriparatide (1-34 PTH) en los pacientes que han sufrido este tipo de fracturas parece indicada, particularmente cuando no haya evidencia de consolidación radiológica a las 4-6 semanas de la intervención quirúrgica.

Se requieren estudios prospectivos bien diseñados, para establecer realmente el riesgo de padecer este tipo de fracturas y su posible relación con este tratamiento. Es necesario crear códigos diagnósticos específicos para facilitar su registro, promover su estudio y establecer un adecuado manejo médico-quirúrgico.

En el momento actual, a tenor de la bibliografía disponible, los bifosfonatos continúan siendo el tratamiento estándar de la osteoporosis, no habiendo motivo de alarma que justifique la no prescripción o retirada de los mismos por esta causa en pacientes con osteoporosis o fractura osteoporótica.

La decisión de iniciar o no un tratamiento de la osteoporosis con bifosfonatos debe ser absolutamente individualizada y basarse en una correcta evaluación de la relación riesgo/beneficio que conlleva. Si bien parece claro que los pacientes con osteoporosis a tratamiento con bifosfonatos se benefician de una importante reducción del riesgo de fractura durante al menos 5 años, el uso continuado de este tratamiento más allá de ese tiempo debe ser reevaluado anualmente. Para aquellos pacientes en los que el riesgo de fractura siga siendo moderadamente elevado, se debe considerar firmemente la continuación del tratamiento con bifosfonatos. Sin embargo, los pacientes de bajo riesgo, en los que no se constate una fractura reciente o una osteoporosis densitométrica ( $T \text{ score} > -2,5$ ) después del curso terapéutico inicial podrían beneficiarse de unas «vacaciones terapéuticas».

## Nivel de evidencia

Opinión de expertos. Nivel de evidencia V.

## Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

## Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

## Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Comité de expertos de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2009;1:53–60.
- González-Macias J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz-Torres M, Delgado M, et al., en representación del Comité de Expertos de la SEIOMM para la elaboración de las Guías. Guías de Práctica Clínica en la Osteoporosis Postmenopáusica, Glucocorticoidea y del Varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp*. 2008;Suppl 1:51–24.
- Ott SM. Fractures after long-term alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1835.
- Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1294–301.
- Lee P, van der Wall H, Seibel MJ. Looking beyond low bone mineral density: Multiple insufficiency fractures in a woman with post-menopausal osteoporosis on alendronate therapy. *J Endocrinol Invest*. 2007;30:590–7.
- Sayed-Noor AS, Sjöden GO. Subtrochanteric displaced insufficiency fracture after long-term alendronate therapy. A case report. *Acta Orthop*. 2008;79:565–7.
- Wernecke G, Namduri S, DiCarlo EF, Schneider R, Lane J. Case Report of spontaneous, nonspinal fractures in a multiple myeloma patient on long-term pamidronate and zoledronic acid. *HSSJ*. 2008;4:123–7.
- Goddard MS, Reid KR, Johnston JC, Khanuja HS. Atraumatic bilateral femur fracture in long-term bisphosphonate use. *Orthopedics*. 2009;32, doi:10.3928/01477447-20090624-27.
- Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, Chavassieux PM, Boivin G, Papapoulos SE. Bilateral Fractures of the Femur Diaphysis in a Patient with Rheumatoid Arthritis on Long-term Treatment with Alendronate: Clues to the Mechanism of Increased Bone Fragility. *J Bone Miner Res*. 2009;24:1736–40.
- Capeci CM, Tejwani NC. Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91:2556–61.
- Ali T, Jay RH. Spontaneous femoral shaft fracture after long-term alendronate. *Age Ageing*. 2009;38:625–6.
- Lee JK. Bilateral atypical femoral diaphyseal fractures in a patient treated with alendronate sodium. *Int J Rheum Dis*. 2009;12:149–54.
- Sayed-Noor AS, Sjöden GO. Case Reports: Two Femoral Insufficiency Fractures after Long-term Alendronate Therapy. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467:1921–6.
- Bamrungsong T, Pongchaiyakul C. Bilateral atypical femoral fractures after long-term alendronate therapy: a case report. *J Med Assoc Thai*. 2010;93:620–4.
- Cermak K, Shumelinsky F, Alexiou J, Gebhart MJ. Subtrochanteric Femoral Stress Fractures after Prolonged Alendronate Therapy. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468:1991–6.
- Atik OS, Suluova F, Görmeli G, Yildirim A, Ali AK. Insufficiency femoral fractures in patients undergoing prolonged alendronate therapy. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi*. 2010;21:56–9.
- Breglia MD, Carter JD. Atypical insufficiency fracture of the tibia associated with long-term bisphosphonate therapy. *J Clin Rheumatol*. 2010;16:76–8.
- Odvina CV, Levy S, Rao S, Zerwekh JE, Rao DS. Unusual mid-shaft fractures during long-term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol*. 2010;72:161–8.
- Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy. A systematic review of case/case series studies. *Bone*. 2010;47:169–80.
- Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, et al. Bisphosphonates and Fractures of the Subtrochanteric or Diaphyseal Femur. *N Engl J Med*. 2010;362:1761–71.
- Shane E, Burr D, Ebling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2010;25:2267–94.
- Shane E. Evolving data about subtrochanteric fractures and bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2010;362:1825–7.
- Salminen S, Pihlajamäki H, Avikainen V, Kyro A, Bostman O. Specific features associated with femoral shaft fractures caused by low energy trauma. *J Trauma*. 1997;43:117–22.
- Ekstrom W, Nemeth G, Samnegard E, Dalen N, Tidemark J. Quality of life after a subtrochanteric fracture: A prospective cohort study on 87 elderly patients. *Injury*. 2009;40:371–6.
- Daffner RH, Pavlov H. Stress fractures: current concepts. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;159:245–52.
- Martin-Hunyadi C, Heitz D, Kaltenbach G, Pfizenmeyer P, Mourey F, Vogel T, et al. Spontaneous insufficiency fractures of long bones: a prospective epidemiological survey in nursing home subjects. *Arch Gerontol Geriatr*. 2000;31:207–14.
- Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM, Einhorn TA, Wang Y, Steinbuch M, et al. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics. *Osteoporos Int*. 2010;21:399–408.
- Wang Z, Bhattacharyya T. Trends in incidence of subtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the US elderly, 1996–2007. *J Bone Miner Res*. 2011;26:553–60.
- Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S, Chang CC, Edobor-Osula F, Steele B, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int*. 2009;20:1353–62.
- Dell R, Greene D, Ott S. A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009. In: *ASBMR 2010 Annual Meeting, Toronto, Canada*. 2010.
- Venkatanarasimha N, Miles G, Suresh P. Subtrochanteric femoral insufficiency fractures related to the use of long-

- term bisphosphonates: a pictorial review. *Emerg Radiol*. 2010;17:511–5.
32. Porrino Jr JA, Kohl CA, Taljanovic M, Rogers LF. Diagnosis of proximal femoral insufficiency fractures in patients receiving bisphosphonate therapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194:1061–4.
  33. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2948–52.
  34. Kwek EB, Goh SK, Koh JS, Png MA, Howe TS. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: A long-term complication of alendronate therapy? *Injury*. 2008;39:224–31.
  35. Goh SK, Yang KY, Koh JS, Wong MK, Chua SY, Chua DTC, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br*. 2007;89:349–53.
  36. Spivacow FR, Sarli M, Butazzoni M. Tratamiento con bifosfonatos y fracturas atípicas. *Medicina (B Aires)*. 2009;69:612–8.
  37. Kwek EB, Koh JS, Howe TS. More on atypical fractures of the femoral diaphysis. *N Engl J Med*. 2008;359:316–7.
  38. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. More on atypical fractures of the femoral diaphysis. *Autor reply*. *N Engl J Med*. 2008;359:317–8.
  39. Koh JS, Goh SK, Png MA, Kwek EB, Howe TS. Femoral cortical stress lesions in long-term bisphosphonate therapy: a herald of impending fracture? *J Orthop Trauma*. 2010;24:75–81.
  40. Chan SS, Rosenberg ZS, Chan K, Capeci C. Subtrochanteric femoral fractures in patients receiving long-term alendronate therapy: Imaging features. *AJR*. 2010;194:1581–6.
  41. Neviasser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorich DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma*. 2008;22:346–50.
  42. Isaacs JD, Shidiak L, Harris IA, Szomor ZL. Femoral insufficiency fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468:3384–92.
  43. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA*. 2011;23:783–9.
  44. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res*. 2009;24:1095–102.
  45. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative Alendronate Dose and the Long-Term Absolute Risk of Subtrochanteric and Diaphyseal Femur Fractures: A Register-Based National Cohort Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:5258–65.
  46. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M, Kanis JA, Napoli N, Papapoulos S, et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int*. 2011;22:373–90.