



## ORIGINAL

### ¿Qué sabemos de las fracturas atípicas en los pacientes en tratamiento con bifosfonatos? Revisión bibliográfica a raíz de una serie de casos

A. Méndez-Gil\*, S. Prat-Fabregat, A. Domingo-Trepas, M. Navarro-López, P. Camacho-Carrasco, A. Carreño-Delgado, J.A. Zumbado-Dijeres, R. García-Elvira, M. Ríos-Martín, R. García-Tarriño, O. Ares-Rodríguez, J.R. Ballesteros-Betancourt y S. Suso-Vergara

Sección de Traumatología, Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Institut Clínic d'Espesialitats Mèdiques i Quirúrgiques (ICEMEQ), Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 13 de agosto de 2012; aceptado el 13 de noviembre de 2012  
Disponible en Internet el 11 de enero de 2013

#### PALABRAS CLAVE

Bifosfonatos;  
Fracturas atípicas;  
Fracturas diafisarias de fémur;  
Fracturas subtrocantéreas de fémur;  
Osteoporosis

#### Resumen

**Objetivos:** Realizamos una revisión retrospectiva de los pacientes en tratamiento de forma prolongada con bifosfonatos que presentaron fracturas subtrocantéreas y diafisarias de fémur de patrón atípico. Revisión de la literatura existente con el fin de realizar una actualización del tema con consideraciones de interés para el cirujano ortopeda y traumatólogo.

**Material y métodos:** Revisión de 13 pacientes en tratamiento con bifosfonatos con fracturas subtrocantéreas y diafisarias de fémur tratadas en nuestro centro entre septiembre de 2007 y marzo de 2011.

**Resultados:** Se detectaron 4 casos de fracturas subtrocantéreas y 13 de fracturas diafisarias. Cuatro pacientes presentaron fracturas bilaterales. Todas las fracturas eran completas salvo un caso en el que era incompleta con afectación de la cortical lateral. La intervención quirúrgica fue más demandante técnicamente por encontrarse un hueso pétreo como consecuencia de la medicación con bifosfonatos.

**Discusión:** Existe la dificultad de establecer la relación causal directa entre el tratamiento prolongado con bifosfonatos y las fracturas atípicas femorales. No obstante, la literatura actual refiere un beneficio superior en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales y, por tanto, se continua considerando a los bifosfonatos como un fármaco de primera elección en la prevención de las fracturas osteoporóticas.

**Conclusiones:** Los pacientes con tratamiento prolongado con bifosfonatos pueden presentar fracturas atípicas femorales como complicación. Se considera que debe evaluarse en un periodo

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [amendezgil@gmail.com](mailto:amendezgil@gmail.com) (A. Méndez-Gil).

**KEYWORDS**

Biphosphonates;  
Atypical fractures;  
Diaphyseal femoral  
fractures;  
Subtrochanteric  
femoral fractures;  
Osteoporosis

medio menor a 5 años la sustitución parcial o definitiva por otro fármaco, teniendo en cuenta el riesgo residual de fractura estimado en ese momento.

© 2012 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### What do we know about atypical fractures in patients on biphosphonates treatment? A literature review using a case series

**Abstract**

*Aim:* Retrospective review of long term biphosphonates treated patients who sustained a subtrochanteric or diaphyseal femoral fracture with an atypical pattern. A literature review is presented as an update of the topic.

*Material and methods:* A retrospective study was conducted on 13 subtrochanteric or diaphyseal fractures in female patients treated with biphosphonates at our institution from September 2007 to March 2011.

*Results:* Four cases of subtrochanteric fractures and 13 diaphyseal fractures were detected. Four patients had bilateral fractures. All cases but one (that affected only the lateral cortex) were complete fractures. Surgically, these kinds of fractures are demanding due to the hardness of the bones.

*Discussion:* It is difficult to know if there is any relationship between bisphosphonates treatment and atypical femoral fractures. Nevertheless, current literature supports a greater benefit of their use in preventing vertebral and non-vertebral fractures. For this reason, biphosphonates continue being considered as a first choice in the prevention of osteoporotic fractures.

*Conclusions:* Patients on long-term treatment with bisphosphonates may present atypical femoral fractures as a complication. It is considered that the maximum period for biphosphonates treatment should not exceed 5 years.

© 2012 SECOT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

De primera elección en el tratamiento de la osteoporosis<sup>1</sup>, los bifosfonatos ejercen su acción terapéutica mediante la reducción de la resorción ósea, lo que permite una disminución en el remodelado óseo mejorando las estructuras y propiedades del hueso, disminuyendo así el riesgo de fracturas<sup>2</sup>. El grado de reducción en el recambio óseo y la duración adecuada del tratamiento con bifosfonatos es objeto de discusión en múltiples estudios<sup>3</sup>. Debe evaluarse la respuesta al tratamiento mediante densitometría central cada 2-3 años. No existe un acuerdo general sobre la duración óptima del tratamiento, aunque se aconseja un periodo medio de 5 años, a partir del cual se deberá evaluar la continuación, la suspensión temporal o definitiva del tratamiento o su sustitución por otro fármaco, teniendo en cuenta el riesgo residual de fractura estimado en ese momento<sup>4</sup>.

En los últimos años se han descrito múltiples casos<sup>5-13</sup> y series<sup>14-19</sup> de fracturas atípicas femorales en asociación al tratamiento a largo plazo con bifosfonatos. Los primeros casos fueron publicados en el año 2005 donde las describían como atípicas por el tipo de patrón que presentaban<sup>20</sup>. Desde entonces y dado el gran interés y alarma que ha generado este tipo de fracturas, en la literatura se han descrito series de hasta 141 casos con criterios radiológicos de fractura atípica<sup>6</sup>. En esta misma revista se publicó una serie de 4 casos clínicos<sup>13</sup>. Diferentes estudios apuntan hacia la posibilidad de que un exceso en la disminución de la resorción del hueso y de su capacidad de remodelación durante un periodo de tiempo prolongado produciría una acumulación de microtraumatismos, que no habrían logrado resolverse

satisfactoriamente y que se traducirían en un aumento de la fragilidad ósea, llegando a presentarse fracturas atípicas por estrés diafisarias y subtrocantéreas de fémur sin traumatismo previo desencadenante<sup>21,22</sup>.

El objetivo del presente trabajo es por un lado presentar un estudio descriptivo de una serie de casos clínicos relacionados con la administración de estos fármacos evaluando el patrón de fractura, factores de riesgo coexistentes y tiempo de consolidación de las mismas; así como una revisión de la literatura existente para evaluar la situación actual sobre este tema con consideraciones de interés para los cirujanos traumatólogos y ortopedas.

**Material y métodos**

Estudio descriptivo de 17 casos de fractura subtrocantérea o diafisaria atípica de fémur intervenidos en nuestro centro entre septiembre de 2007 y marzo de 2011 en pacientes en tratamiento continuado con bifosfonatos revisados retrospectivamente. Para su selección los autores revisaron los casos de fracturas subtrocantéreas y diafisarias de fémur, tratadas en nuestro centro en ese periodo de tiempo. Se definió una fractura como subtrocantérea cuando afectaba la región comprendida 3 cm distal al trocánter menor.

Se realizó un estudio radiológico de cadera y fémur en todos los pacientes para definir el patrón de la fractura. Se buscaron radiografías previas de extremidades inferiores, realizadas por clínica prodrómica o por algún otro motivo, para detectar la existencia de variables radiográficas como engrosamiento cortical previo a la fractura. Se evaluó la presencia de las variables primarias y secundarias descritas para

**Tabla 1** Criterios de la ASBMR para el diagnóstico de fracturas femorales atípicas<sup>3</sup>**Características principales**

1. Localizada en cualquier parte del fémur, desde la porción distal del trocánter menor hasta la porción proximal de la prominencia supracondílea
2. Asociada a un traumatismo mínimo, como caída estando en bipedestación o a menor altura, o sin traumatismo previo
3. Configuración transversal u oblicua corta
4. Sin conminución
5. Las fracturas completas se extienden mediante ambas corticales y pueden estar asociadas a una espícula medial; las fracturas incompletas afectan solo a la cortical lateral

**Características secundarias**

1. Reacción perióstica localizada de la cortical lateral
2. Aumento generalizado del grosor de la cortical de la diáfisis
3. Síntomas prodrómicos con dolor sordo o constante en muslo o inguinal
4. Fracturas y síntomas bilaterales
5. Retardo de la consolidación
6. Enfermedades asociadas (por ejemplo, déficit de vitamina D, AR, hipofosfatasa)
7. Uso de fármacos (por ejemplo, bifosfonatos, glucocorticoides, IBP)

fracturas atípicas (tabla 1)<sup>4</sup>. Se consideran atípicas y por consiguientes incluidas en la serie, aquellas que cumplen todas las variables primarias descritas.

Al registrar a los pacientes se revisó el mecanismo de producción de la fractura y la presencia o ausencia de dolor prodrómico. Se incluyeron solo las fracturas de baja energía o atraumáticas. Se recogió la medicación que tomaba en ese momento y la que había recibido en un mínimo de 5 años previos, especialmente a la búsqueda de otros fármacos relacionados con las alteraciones en la remodelación ósea (glucocorticoides e inhibidores de la bomba de protones). Se registró el tipo de bifosfonato, tiempo de duración del tratamiento y antecedentes patológicos, especialmente si los pacientes presentaban déficit de vitamina D, hipofosfatasa e hipoparatiroidismo, que hubiesen sido criterios de exclusión de nuestra serie.

Se identificaron, de este modo, un total de 13 pacientes mujeres que cumplían estos criterios. Cuatro de ellas presentaron fractura bilateral diafisaria de fémur. Todas estaban diagnosticadas de osteoporosis y en tratamiento con bifosfonatos en el momento de producción de la fractura.

En algunos casos (3 del total evaluados) se realizó analítica al ingreso con estudio de perfil tiroideo, equilibrio fosfocálcico y marcadores tumorales para descartar otras posibles causas de fracturas subtrocantéreas o diafisarias de fémur sin antecedente traumático previo o de baja energía. Son casos que los autores detectaron ya desde el momento del ingreso, no durante la revisión retrospectiva. En nuestro centro no está protocolizado un estudio analítico para el diagnóstico diferencial de osteoporosis secundarias y de otras afecciones metabólicas, solo se realizan ante

**Tabla 2** Variables revisadas en cada caso de fractura atípica

1. Tipo de bifosfonato
2. Duración del tratamiento
3. Mecanismo lesional de la fractura
4. Variables radiológicas (tabla 1)<sup>4</sup>. Para ello se realizaron radiografías anteroposterior y axial de cadera, y anteroposterior y lateral de fémur completo
5. Medicación concomitante
6. Patología concomitante como déficit de vitamina D, hipofosfatasa e hipoparatiroidismo que hubiesen sido criterios de exclusión
7. Existencia de clínica prodrómica
8. Bilateralidad
9. Existencia analítica en el ingreso (que incluyera además de perfil hematológico, proteínas, marcadores tumorales, eje tiroideo y metabolismo fosfocálcico)
10. Existencia biopsia del foco de fractura
11. Existencia de gammagrafía ósea
12. Tratamiento quirúrgico
13. Suspensión del tratamiento con bifosfonatos
14. En qué casos se realizó sustitución por teriparatida
15. Tiempo de consolidación de la fractura

sospecha clínica o radiológica. En estos casos detectados desde el inicio también se realizó en algunos de ellos biopsia intraoperatoria del foco de fractura. Se obtuvo el material del fresado del canal para la introducción posterior del enclavado endomedular (5 casos). Se utilizaron técnicas de tinción con hematoxilina eosina. El hecho de que solo se realizara analítica y biopsia en los casos identificados desde el inicio puede comportar una limitación en nuestro estudio.

Se recogió el sistema de fijación utilizado. Asimismo se revisó el tiempo de consolidación de la fractura, punto de interés en las revisiones de la literatura existente. Algunos pacientes, en el momento de redacción del artículo, llevaban menos de 6 meses de seguimiento lo que puede comportar una limitación al estudio.

Otras variables evaluadas fueron la suspensión o no de tratamientos con bifosfonatos y si se había prescrito algún otro tipo de medicación alternativa para la osteoporosis. En la tabla 2 se resumen las variables revisadas en cada caso de la serie.

## Resultados

Se identificaron un total de 13 pacientes con fracturas atípicas. Nueve casos presentaron fractura unilateral de fémur (30,77%) y 4 casos fueron bilaterales (69,23%). En uno de ellos la fractura bilateral se produjo de forma simultánea. En los otros 3 casos de bilateralidad la media de tiempo entre ambas fracturas fue de 10 meses (0-24 meses). Por tanto, nuestra serie se compone de 17 fracturas con patrón atípico, 4 subtrocantéreas (23,53%) (fig. 1) y 13 diafisarias (76,47%) (fig. 2) (tabla 3). El mecanismo lesional de la fractura fue en todos los casos la caída casual de su propia altura, excepto en 2 de ellos en que no se refirió un antecedente traumático previo.



**Figura 1** Radiografía de un caso de fractura subtrocantérea de fémur.



**Figura 2** Radiografía de un caso de fractura diafisaria de fémur.

**Tabla 3** Resultados

<i>Total de pacientes</i>	13	
Unilateral	9 (69,23%)	
Bilateral	4 (30,77%)	
<i>Total de fracturas</i>	17	
Diafisarias	13 (76,47%)	
Subtrocantéreas	4 (23,53%)	
<i>Tratamiento con bifosfonatos</i>	13	
Alendronato <sup>a</sup>	12 (92,31%)	7,37 años (4-15)
Risendronato	1 (7,69%)	4,5 años

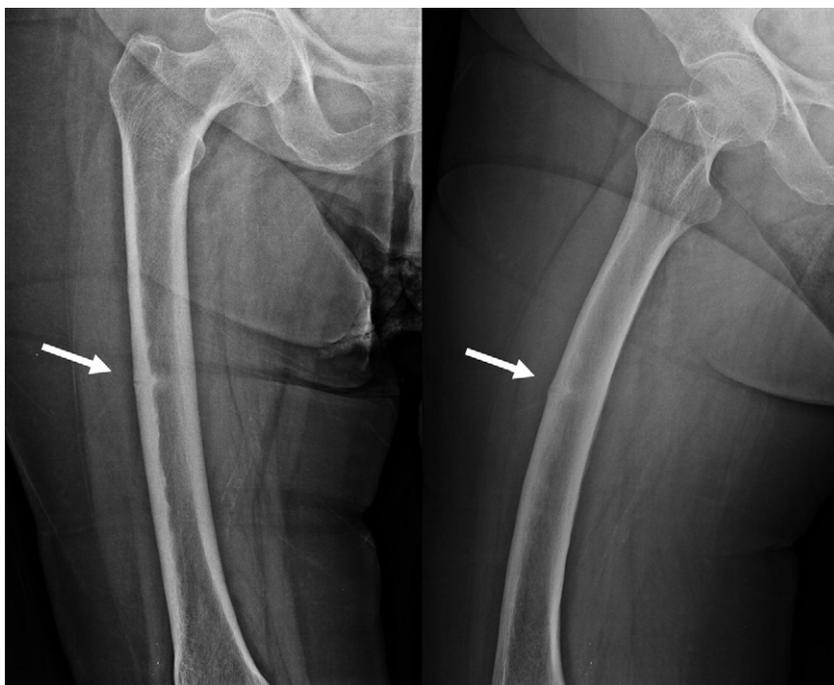
<sup>a</sup> Un paciente estuvo medicado con alendronato durante 5 años, substituyéndose por ibandronato los 2 meses previos a la fractura.

La media de edad de las pacientes fue de 72,39 años (63-86 años). El 100% de los pacientes tomaban bifosfonatos en tratamiento continuo en el momento de producción de la fractura. Los pacientes iniciaron esta medicación en el momento del diagnóstico de osteoporosis primaria a nivel ambulatorio. Un total de 12 pacientes (92,31%) tomaba alendronato (ácido alendrónico) con una media de duración del tratamiento de 7,37 años (4-15). En uno de estos casos había tomado alendronato durante 5 años habiéndose sustituido por ibandronato (ácido ibandronico) los 2 últimos meses previos a la producción de la fractura. Un paciente (7,69%) llevaba 4,5 años en tratamiento con risendronato (ácido risendronico). Tres casos tomaban glucocorticoides concomitantemente o previo a la fractura. En 3 pacientes se realizó analítica que descartaba alteraciones en los perfiles nutricional y tiroideo, y en los marcadores tumorales.

Referente a la caracterización de las fracturas, todos los casos presentaban todas las variables primarias necesarias para definir una fractura femoral atípica<sup>4</sup>: localización subtrocantérea o diafisaria, transversa u oblicua corta y sin conminución. Todas las fracturas completas presentaban afectación de ambas corticales, con presencia de espícula medial en el foco de fractura. El caso de fractura incompleta afectaba únicamente a la cortical lateral a nivel diafisario (fig. 3).

De las variables consideradas secundarias<sup>4</sup> la reacción perióstica localizada en la cortical lateral se detectó en 13 casos (fig. 4) y el aumento generalizado del grosor cortical en 16. El retardo de consolidación se ha observado en 8 de los 13 pacientes con más de 6 meses de seguimiento (media de 10,25 meses). Uno de ellos requirió dinamización del clavo por retardo de consolidación a los 6 meses de la cirugía. Un caso presentó pseudoartrosis, actualmente pendiente de tratamiento. El tiempo medio de consolidación de los 13 pacientes en global sin excluir los que presentaron retraso de consolidación fue de 7,9 meses (4-15). El resto de pacientes en el momento de redacción del artículo llevan un tiempo de seguimiento inferior a 6 meses siendo no valorable el tiempo de consolidación.

En 6 de los 17 casos los pacientes describieron clínica prodrómica. Esta se definía como dolor difuso en el tercio medio del muslo sin antecedente traumático previo. Un caso inició la clínica un día antes de producirse la fractura, 3



**Figura 3** Radiografía de fractura incompleta diafisaria femoral; afectación de la cortical lateral.



**Figura 4** Reacción perióstica en la cortical lateral.

casos las 2 semanas previas y 2 casos durante los 2 últimos años.

En 15 casos se realizó una fijación interna mediante enclavado endomedular largo cervicodiafisario fresado con encerrojado estático (fig. 5A). El grosor de los clavos no fue distinto a los habitualmente utilizados para otros tipos de pacientes con la misma edad. El fresado se realizó hasta 1,5 mm por encima del diámetro del clavo. En un caso se realizó un enclavado endomedular retrógrado (fig. 5B), y en otro una osteosíntesis con placa (fig. 5C) debido a grandes alteraciones en el eje de la extremidad por una artrodesis de cadera secundaria a artritis séptica a los 17 años de edad. Tal y como se ha indicado previamente, un caso de enclavado endomedular anterógrado requirió dinamización por retardo de consolidación, y otro caso de anterógrado se encuentra en pseudoartrosis.

La paciente con una fractura diafisaria parcial de fémur con afectación exclusiva de la cortical lateral se trató inicialmente mediante tratamiento conservador con descarga de la extremidad y sustitución del tratamiento con alendronato por teriparatida. Tras 4 meses de descarga, la paciente reinició la deambulación con carga presentando a los 8 meses persistencia de clínica algícam que hizo recomendable el enclavado de la fractura.

En todos los casos se detuvo el tratamiento con bifosfonatos. No obstante, en los 3 casos de bilateralidad no simultáneos, el tratamiento no había sido suspendido tras la primera fractura deteniéndose tras producción de la segunda. En 2 pacientes se prescribió teriparatida tras la fractura: uno de ellos la fractura incompleta como se ha indicado previamente, y el otro por presentar un retardo de consolidación que incluso requirió dinamización del clavo. El resto de casos el posterior tratamiento de la osteoporosis se dejó a valoración por su médico de cabecera o reumatólogo.



**Figura 5** A) Fractura diafisaria de fémur tratada mediante enclavado endomedular largo anterógrado. B) Fractura diafisaria de fémur tratada mediante enclavado endomedular retrógrado. C) Fractura diafisaria de fémur tratada mediante placa de estabilidad angular.

En 5 pacientes se realizó biopsia intraoperatoria del foco de fractura. En todos los casos se observó disminución de la actividad ósea con disminución del número de osteoclastos y se descartó afección neoplásica del foco de fractura (figs. 6A y B).

En 5 pacientes el médico responsable solicitó una gammagrafía ósea marcada con tecnecio donde se observaba hipercaptación a nivel subtrocantéreo o diafisario sugestiva de fractura de estrés (fig. 7). Estas se solicitaron sin seguir un protocolo para este tipo de fracturas, sino por indicación del médico responsable para realizar un diagnóstico diferencial y descartar otros posibles patrones de hipercaptación que correspondieran a otras afecciones.

## Discusión

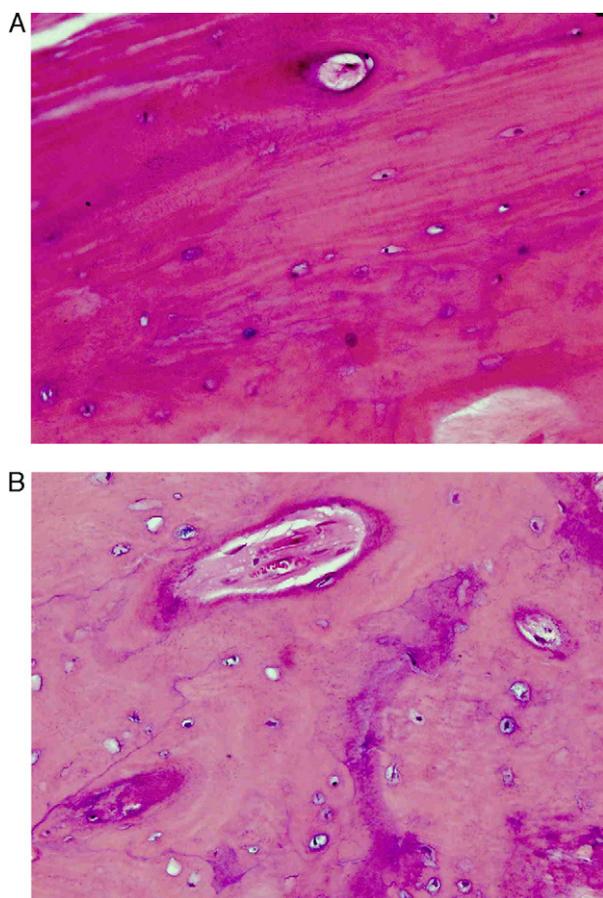
Existe una larga experiencia en el uso clínico de los bifosfonatos, estando comprobada su seguridad y eficacia en el tratamiento continuado durante 10 años<sup>23,24</sup>. Pese a ello, se han descrito nuevos efectos adversos de gravedad como osteonecrosis del maxilar<sup>25</sup> y múltiples casos<sup>5-13</sup> y series<sup>14-19</sup> de fracturas atípicas femorales en asociación al tratamiento a largo plazo con bifosfonatos. Recientemente, se ha publicado la incidencia de este tipo de fracturas en

1,78/100.000/año (intervalo de confianza del 95%) incrementando a 113,1/100.000/año con exposiciones de entre 8 y 9 años<sup>26</sup>. Otros artículos describen 32/1.000.000/año incrementando un 10% anualmente con la continuidad del tratamiento<sup>27</sup>.

Todos estos artículos sugieren una asociación entre el uso de bifosfonatos y las fracturas femorales por insuficiencia o estrés (atípicas). Pero el escaso número de casos, la falta de consistencia a la hora de definir estas fracturas, la ausencia de homogeneidad entre los estudios y el hecho de ser mayoritariamente estudios retrospectivos observacionales, son un gran impedimento para encontrar algún grado de evidencia en esta asociación<sup>28-30</sup>.

Odvina et al.<sup>20</sup> en el año 2005 fueron de los primeros en observar una posible relación fisiopatológica. Posteriormente Neviaser et al.<sup>18</sup> publicaron en el 2008 uno de los primeros estudios retrospectivos en el que observaron que el 36% de los pacientes con estos tipos de fracturas tomaban alendronato previamente, y que el 76% de los casos que tomaban bifosfonatos presentaban un patrón atípico con trazo simple horizontal. Los autores determinaban que el tratamiento prolongado con alendronato podría estar relacionado con la aparición de este tipo de fracturas.

Los bifosfonatos ejercen su acción terapéutica mediante la reducción de la resorción ósea, incrementando la



**Figura 6** A y B) Biopsia intraoperatoria del foco de fractura. Tinción con hematoxilina-eosina a 2 $\times$ . Se observa una disminución en el número de osteocitos y cierta desorganización en la estructura tisular.

densidad mineral ósea y disminuyendo así la incidencia de fracturas osteoporóticas vertebrales y no vertebrales hasta en el 50%<sup>1,2</sup>. Tras detener el tratamiento a los 5 años, el efecto fisiológico sobre la resorción ósea permanece 5 años más, no aumentándose el riesgo de fracturas en este tiempo<sup>14</sup>. Algunos pacientes tendrían una supresión de la resorción ósea más marcada con una inhibición de la formación ósea y supresión del remodelado óseo<sup>21,22</sup>. 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, lo que comportaría la posibilidad de aparición de fracturas de estrés diafisarias y subtrocantéreas de fémur<sup>20,31</sup>.

Existen diferencias entre los diferentes fármacos de la familia de los bifosfonatos. El alendronato se fija con mayor afinidad a la hidroxiapatita que el resto de fármacos de la misma familia, por lo que su efecto y permanencia en el hueso sería mayor<sup>32</sup>. Esto facilitaría que los pacientes tratados con alendronato sean más susceptibles ante la acumulación de microtraumatismos, y se hayan descrito casos de fracturas atípicas femorales principalmente en los pacientes que tomaban este principio activo de forma prolongada.

En contraposición a estas publicaciones, Abrahamsen et al.<sup>19</sup> publicaron posteriormente, que solo un 7% de los

pacientes con fracturas consideradas atípicas recibían tratamiento con alendronato, el mismo porcentaje de pacientes que presentaban fracturas de cadera de perfil osteoporótico, concluyendo que este tipo de fracturas se pueden considerar como una consecuencia de la enfermedad osteoporótica, y no como complicación de los bifosfonatos. Black et al.<sup>14</sup> posteriormente referían que la incidencia de las fracturas subtrocantéreas o diafisarias femorales que se podían relacionar con el tratamiento prolongado de bifosfonatos es muy bajo, no viendo un incremento del riesgo relativo significativo.

Además, existe la dificultad de establecer la relación causal directa entre el tratamiento prolongado con bifosfonatos y la presentación de la fractura atípica femoral, dado que muchos pacientes en las diferentes series publicadas reciben tratamiento concomitante con otras sustancias que también producen una supresión del remodelado óseo como son glucocorticoides, estrógenos, TNF-alfa inhibidores e inhibidores de la bomba de protones<sup>33</sup>. Es posible que en algunos pacientes los efectos supresores se viesen agravados por estas medicaciones concomitantes. Giusti et al.<sup>6</sup> en su artículo concluía con la hipótesis de que el tratamiento con bifosfonatos se encuentra presente en la mayor parte de los casos, y que no es una circunstancia indispensable para el desarrollo de este tipo de fracturas, estando implicadas probablemente otras condiciones como el tratamiento con corticoides o con inhibidores de la bomba de protones.

Algunos estudios publicados han realizado biopsias de la cresta ilíaca en los pacientes con fracturas atípicas femorales<sup>34</sup>, observándose hallazgos histológicos de supresión del remodelado óseo en 2 tercios de estos pacientes. No obstante, en un tercio de los casos no se presentaron dichos hallazgos, lo que sugiere que algún otro factor además de la supresión del remodelado está involucrado en la presentación de este tipo de fracturas.

Dada la gran controversia del tema, la *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR)<sup>4</sup> realizó una revisión de los datos publicados hasta el 2010 que se ha convertido en un gran referente sobre el tema. Establece que en función de los datos publicados, la incidencia de este tipo de fracturas se puede considerar muy baja. Reconoce la dificultad de establecer una relación causal entre los bifosfonatos y la fractura atípica, aunque sí se señala que el riesgo de este tipo de fracturas incrementa a medida que aumenta la exposición al fármaco, haciendo hincapié a la necesidad de establecer modelos de investigación que determinen el real alcance de esta afección, y la posible relación entre la misma y el tratamiento prolongado con estos fármacos.

Si bien se están describiendo estos efectos adversos asociados al uso de los bifosfonatos, las últimas revisiones hacen hincapié en un mayor beneficio asociado al uso de los bifosfonatos para la prevención de las fracturas vertebrales y no vertebrales, siendo muy baja la incidencia de las fracturas atípicas, por lo que su uso sigue estando recomendado y validado por años de experiencia clínica<sup>35</sup>. Paralelamente a la agencia americana, la *European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis* (ESCEO) y la *International Osteoporosis Foundation* realizaron una revisión encabezada por Rizzoli et al.<sup>36</sup>. En esta revisión se reconoce la existencia de una relación con el uso prolongado de alendronato, pero igualmente se establece que la relación riesgo de la fractura atípica-beneficio protección

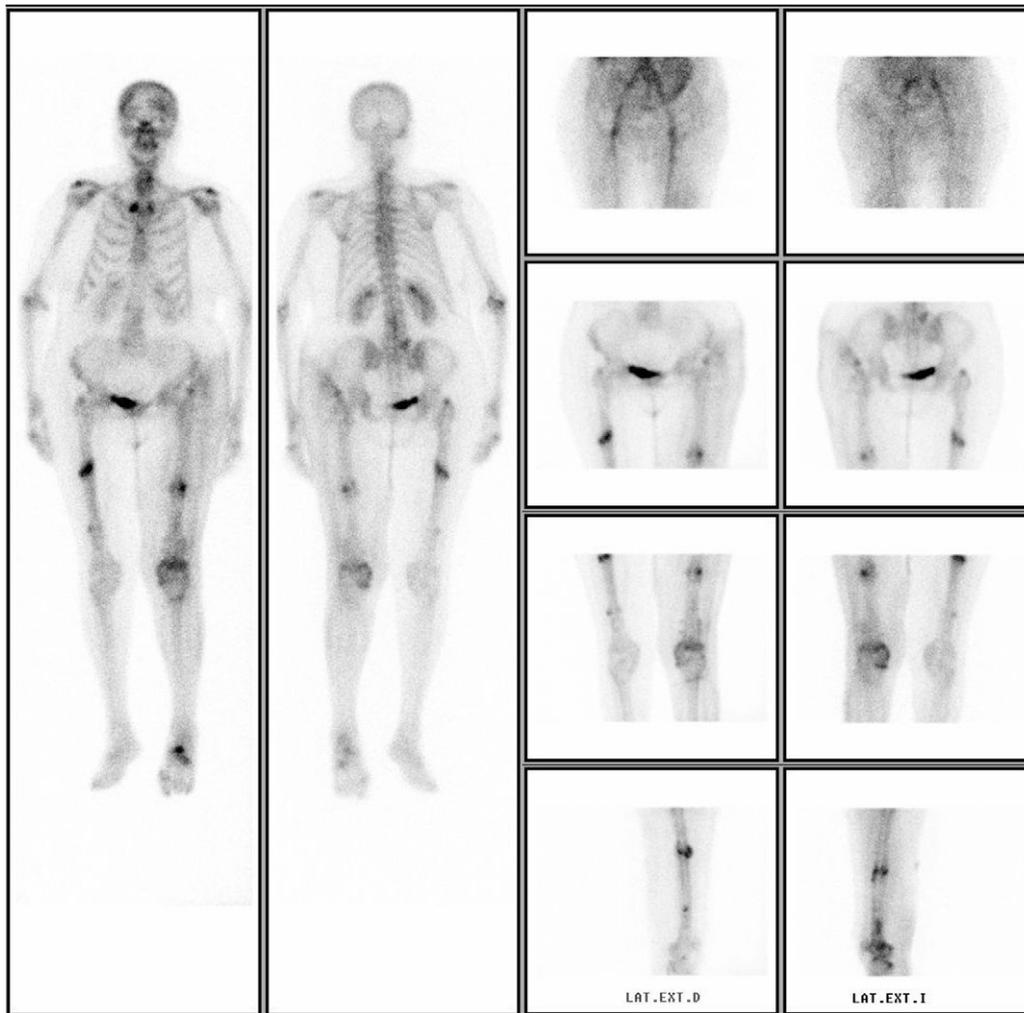


Figura 7 Gammagrafía ósea marcada con tecnecio mostrando hipercaptación a nivel diafisario.

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.

Las fracturas atípicas subtrocanterea y diafisarias de fémur presentan un patrón consistente en engrosamiento cortical, principalmente de la cortical lateral, en la región subtrocanterea o diafisaria del fémur, con la fractura transversa u oblicua corta y espícula medial<sup>17</sup>. En los diferentes casos<sup>5-13</sup> y series<sup>14-19</sup> se han ido describiendo las características de este tipo de fracturas. Con el fin de unificar la definición de la fractura femoral atípica la ASBMR creó un grupo de trabajo que abordase el estudio de esta entidad que publicó sus resultados en el 2010<sup>4</sup>. El grupo definió las características principales y secundarias de las fracturas femorales atípicas completas e incompletas y recomienda la presencia de todas las características principales para considerar una fractura femoral como atípica. Estas características principales son la localización en la región subtrocanterea o diafisaria femoral, trazo transversal u oblicuo corto, traumatismo mínimo o ausencia de traumatismo asociado, espícula medial en el caso de fractura completa y ausencia de conminución. Las características secundarias (que pueden estar o no presentes) incluyen un engrosamiento cortical, una reacción perióstica de la

cortical lateral, dolor prodrómico, bilateralidad, retardo en la consolidación, comorbilidades asociadas y exposición a tratamientos farmacológicos concomitantes, donde se incluyen los bifosfonatos, otros agentes antirresortivos, glucocorticoides e inhibidores de la bomba de protones (tabla 1)<sup>4</sup>. Pese a que está muy extendido el hecho de poder hallarse un engrosamiento cortical en las radiografías, se trata de una variable secundaria, ya que encontrarse este hecho incrementa el riesgo de fractura intertrocanterea en la población general, tanto si toman como si no tratamiento con bifosfonatos<sup>37</sup>. La misma revisión trata de consensuar la estrategia terapéutica a seguir en caso de producción de fracturas atípicas de la diáfisis femoral y subtrocanterea. En caso de tratarse de fracturas completas el tratamiento debe ser quirúrgico<sup>15-18,38-40</sup>.

Como en nuestra serie, el método de fijación más utilizado es el enclavado endomedular largo, dado que las características óseas hacen prever una tasa de fracaso elevado en los casos de osteosíntesis con placas de estabilidad angular. Se recomienda un fresado de al menos 2,5 mm mayor que el diámetro del clavo, para compensar el diámetro medular estrecho y facilitar la inserción<sup>4,13</sup>. En algunas publicaciones se hace referencia a la dificultad técnica de determinar correctamente el punto de entrada del clavo e

iniciar la progresión manual a su través, debido a una peculiar dureza en el extremo proximal del fémur<sup>13</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.

Algunos estudios refieren<sup>41</sup> tiempos de consolidación anormalmente largos (de hasta 22 meses) para estas fracturas. En nuestra serie, el tiempo medio de consolidación ha sido de 7,9 meses. Otras publicaciones refieren tiempos de consolidación medios de 4 meses<sup>38</sup>.

Todas las publicaciones remarcan la necesidad de una monitorización y estrecho seguimiento de los pacientes en tratamiento con bifosfonatos con el fin de evitar la producción de fracturas de estrés diafisarias y subtrocantéreas de fémur. Ante una clínica prodrómica de dolor en muslos sin antecedente traumático previo se recomienda la realización de radiografías. La realización de una RNM o gammagrafía ósea con tecnecio pueden ayudar a la confirmación diagnóstica<sup>4,38</sup>.

La duración adecuada del tratamiento con bifosfonatos es un tema de discusión y debate actual, no estando aún bien definido<sup>3</sup>. Las últimas revisiones refieren un aumento del riesgo e incidencia de estas fracturas en tratamientos por un plazo superior a 5 años<sup>4</sup>. Se recomienda revalorar la continuidad del tratamiento a partir de ese plazo, y en caso de signos de alarmas como el dolor en muslos o el engrosamiento cortical en las radiografías, sustitución por otro tipo de fármacos para seguir el tratamiento de la osteoporosis.

En caso de fracturas incompletas con dolor, la tendencia es recomendar el enclavado preventivo<sup>15-18,38-40</sup>. En el caso de que el dolor sea mínimo, puede considerarse el tratamiento conservador, limitando la carga de la extremidad. No obstante, si no se observa mejoría sintomática y/o radiológica después de 2 a 3 meses de tratamiento conservador deberá considerarse la fijación. En el caso de fractura incompleta y ausencia de dolor se limitará la actividad física hasta que no exista edema óseo en la RMN<sup>4</sup>. Pero todo esto son recomendaciones de la literatura, necesiándose más estudios epidemiológicos de fracturas incompletas, por lo que no existen unas guías claras sobre como actuar<sup>42</sup>. En la serie de fracturas bilaterales publicada por Capeci et al. en 2009<sup>38</sup>, se planteaba la opción de enclavado profiláctico de la extremidad contralateral tras el diagnóstico de la primera fractura. En 3 de sus casos con fractura atípica diafisaria con clínica prodrómica de dolor en el tercio medio diafisario y cambios radiográficos de engrosamiento cortical en la extremidad contralateral, se realizó un enclavado endomedular profiláctico. No obstante, los mismos autores concluían en la necesidad de más estudios para poder recomendar la fijación profiláctica de forma sistemática.

Respecto a la terapéutica farmacológica, las recomendaciones de la ASBMR<sup>4</sup> son que en todos los casos de reacción de estrés o fractura subtrocantérea o diafisaria femoral, completa o incompleta, deberá suspenderse el tratamiento con agentes antirresortivos. Deberán evaluarse las aportaciones de calcio en la dieta y los niveles de vitamina D, y prescribirse los suplementos adecuados. Algunos casos clínicos publicados, y algunos datos empíricos sugieren que el tratamiento con teriparatida puede mejorar o acelerar la consolidación de estas fracturas<sup>4,41,43</sup>. Además, en consonancia con una gran cantidad de datos sobre animales<sup>44</sup>, ciertos datos clínicos<sup>45-47</sup> indican que la teriparatida tiene

un efecto positivo sobre las fracturas que no consolidan. Se considera indicada la administración de teriparatida en los pacientes que sufran estas fracturas, en especial si hay escasos signos de consolidación entre 4 y 6 semanas después de la intervención quirúrgica<sup>4</sup>.

En conclusión, a raíz de los casos y series clínicas publicados en los últimos años, se puede ir definiendo un patrón característico en este tipo de fracturas de estrés. Se trataría de pacientes, mayoritariamente mujeres, con osteoporosis y tratamiento con bifosfonatos, pudiendo presentar dolor o no en el muslo los días, semanas o meses previos a una fractura espontánea transversa diafisaria o subtrocantérea de fémur, sin mecanismo lesional que lo justifique o en el contexto de un traumatismo de baja energía. La gammagrafía ósea o la RMN pueden ser utilizadas para el diagnóstico precoz al presentar cambios la diáfisis femoral antes de la producción de la fractura. Habitualmente se ha definido como 5 años a partir del cual se ha de revalorar el uso de estos fármacos, habiéndose descrito la mayor incidencia de fracturas atípicas, superado ese tiempo de consumo. Faltan estudios que aclaren la fisiopatología de estas fracturas y permitan definir el origen de ellas y qué pacientes tienen mayor predisposición a sufrirlas.

## Nivel de evidencia

Nivel de evidencia III.

## Responsabilidades éticas

**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 declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Pérez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, García Vadillo A, Guañabens Gay N, Peris P, et al. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. *Reumatol Clin.* 2011;7:357-79.
2. Delmas PD. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:462-6.
3. Seeman E. To stop or not to stop. That is the question. *Osteoporos Int.* 2009;20:187-95.
4. Shane E, Burr D, Ebeling 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.
5. Thompson RN, Phillips JR, McCauley SH, Elliott JR, Moran CG. Atypical femoral fractures and bisphosphonate treatment: experience in two large United Kingdom teaching hospitals. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94:385–90.
  6. 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.
  7. Cermak K, Shumelinsky F, Alexiou J, Gebhart MJ. Subtrochanteric femoral stress fractures after prolonged alendronate therapy. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:1991–6.
  8. Ali T, Jay RH. Spontaneous femoral shaft fracture after long-term alendronate. *Age Ageing.* 2009;38:625–6.
  9. Sayed-Noor AS, Sjöden GO. Subtrochanteric displaced insufficiency fracture after long-term alendronate therapy: a case report. *Acta Orthop.* 2008;79:565–7.
  10. Sayed-Noor AS, Sjöden GO. Two femoral insufficiency fractures after long-term alendronate therapy. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467:1921–6.
  11. 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.
  12. Daccach JA, Morales LC, Soto C, Llinás A. Fractura subtrocantérea patológica asociada al uso crónico de bifosfonatos: reporte de caso. *Rev Col Or Tra.* 2011;25:59–63.
  13. Caeiro-Rey JR, Etxebarria-Foronda I, Mesa-Ramos M. Fracturas atípicas relacionadas con el uso prolongado de bifosfonatos. Estado de la situación. *Rev Ortop Traumatol.* 2011;55:392–404.
  14. 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.
  15. Goh SK, Yang KY, Koh JSB, Wong MK, Chua SY, Chua DTC, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy. A caution. *J Bone J Surg Br.* 2007;89:349–53.
  16. 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.
  17. Kwek EB, Kiat-Goh S, Bee-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.
  18. 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.
  19. 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.
  20. 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.
  21. Sobelman OS, Gibeling JC, Stover SM, Hazelwood SJ, Yeh OC, Shelton DR, et al. Do microcracks decrease or increase fatigue resistance in cortical bone? *J Biomech.* 2004;37:1295–303.
  22. Zioupos P. Accumulation of in-vivo fatigue microdamage and its relation to biomechanical properties in ageing human cortical bone. *J Microsc.* 2001;201:270–8.
  23. Pazianas M, Cooper C, Ebetino FH, Russell RG. Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;21:325–43.
  24. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004;350:1189–99.
  25. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Guidotti R, Ripasarti A, Zanzucchi E, et al. Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases. *Acta Biomed.* 2006;77:109–17.
  26. Dell RM, Adams AL, Greene DF, Funahashi TT, Silverman SL, Eiseimon EO, et al. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res.* 2012;27:2544–50.
  27. Meier RP, Perneger TV, Stern R, Rizzoli R, Peter RE. Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use. *Arch Intern Med.* 2012;172:930–6.
  28. Seraphim A, Al-Hadithy N, Mordecai SC, Al-Nammari S. Do bisphosphonates cause femoral insufficiency fractures? *J Orthop Traumatol.* 2012;13:171.
  29. Ott SM. Fractures after long-term alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1835.
  30. Abrahamsen B, Einhorn TA. Beyond a reasonable doubt? Bisphosphonates and atypical femur fractures. *Bone.* 2012;50:1196–200.
  31. Armamento-Villarreal R, Napoli N, Panwar V, Novack D. Suppressed bone turnover during alendronate therapy for high-turnover osteoporosis. *N Engl J Med.* 2006;355:2048–50.
  32. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Gulde HS, Wu W, Mangood A, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: Differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone.* 2006;38:617–27.
  33. Chavassieux PM, Arlot ME, Roux JP, Portero N, Daifotis A, Yates AJ, et al. Effects of alendronate on bone quality and remodeling in glucocorticoid-induced osteoporosis: a histomorphometric analysis of transiliac biopsies. *J Bone Miner Res.* 2000;15:754–62.
  34. Armamento-Villarreal R, Napoli N, Diemer K, Watkins M, Civitelli R, Teitelbaum S, et al. Bone turnover in bone biopsies of patients with low-energy cortical fractures receiving bisphosphonates: a case series. *Calcif Tissue Int.* 2009;85:37–44.
  35. Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, Lewiecki EM, Miller PD, Neer RM, et al. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2272–82.
  36. 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. *Osteoporos Int.* 2011;22:373–90.
  37. Napoli N, Jin J, Peters K, Wustrack R, Burch S, Chau A, et al. Are women with thicker cortices in the femoral shaft at higher risk of subtrochanteric/diaphyseal fractures? The study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2414–22.
  38. 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.
  39. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med.* 2008;358:1304–6.
  40. Das De S, Setiobudi T, Shen L. A rational approach to management of alendronate-related subtrochanteric fractures. *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93:679–86.
  41. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2948–52.
  42. Abrahamsen B, Clark EM. Disentangling the emerging evidence around atypical fractures. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:212–6.
  43. Wernecke G, Namduri S, Dicarolo EF, Schneider R, Lane J. Case report of spontaneous, nonspinal fractures in a multiple myeloma patient on long-term pamidronate and zoledronic acid. *HSS J.* 2008;4:123–7.

44. Alkhiary YM, Gerstenfeld LC, Krall E, Westmore M, Sato M, Mitlak BH, et al. Enhancement of experimental fracture-healing by systemic administration of recombinant human parathyroid hormone (PTH 1-34). *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:731-41.
45. Rubery PT, Bukata SV. Teriparatide may accelerate healing in delayed union of type III odontoid fractures: a report of 3 cases. *J Spinal Disord Tech.* 2010;23:151-5.
46. Chintamaneni S, Finzel K, Gruber BL. Successful treatment of sternal fracture non-union with teriparatide. *Osteoporos Int.* 2010;21:1059-63.
47. Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, Nino AJ, See K, Krohn K, et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J Bone Miner Res.* 2010;25:404-14.