

Fracturas femorales atípicas por bifosfonatos

Roberto Olivetto, Adrián L. Olivetto, Javier M. Olivetto

Sanatorio Americano, Rosario

Correspondencia: Dr. Roberto Olivetto - olivetto@ciudad.com.ar

RESUMEN

Introducción: Las fracturas osteoporóticas de los ancianos representan uno de los mayores problemas en costos de salud, en el mundo. Se calcula que entre 10 y 21 millones de mujeres sufren fracturas, y que se producen más de 9 millones de fracturas al año. Dentro de las terapéuticas más utilizadas para su tratamiento y prevención se encuentran los bifosfonatos. Se estima que pueden reducir entre un 30-50% las fracturas osteoporóticas. No obstante, su uso prolongado por más de 5 años puede generar alteraciones en la calidad ósea que la predisponen a desarrollar fracturas atípicas.

Materiales y Métodos: Desde enero de 2008 hasta marzo de 2014, se evaluaron retrospectivamente 9 fracturas de fémur atípicas en 6 mujeres (3 bilaterales) con prolongado consumo de bifosfonatos y 4 con síntomas de fracturas inminentes. Dos de ellas fueron tratadas con enclavado profiláctico, un paciente unilateral y el otro en forma bilateral simultánea. Una paciente no aceptó el tratamiento quirúrgico y se fracturó espontáneamente.

Resultados: Nueve fracturas eran subtrocantéricas y tres, diafisarias. Los tres casos de enclavado profiláctico curaron sin desarrollar una fractura completa. Cuatro de los 9 casos de fracturas subtrocantéricas habían sido tratados en otras Instituciones. Todos debieron ser reoperados por pseudoartrosis. Entre las 5 pacientes tratadas en forma primaria, fue necesario volver a operar a 3 por retraso de la consolidación. El tiempo promedio para la consolidación fue de 8,5 meses.

Conclusiones: El uso de bifosfonatos, por tiempo prolongado, puede incrementar el riesgo de sufrir fracturas atípicas femorales, aunque el riesgo absoluto sigue siendo bajo. En nuestra casuística, fue notable la demora en la consolidación y la necesidad de cirugías secundarias para lograrla.

Palabras clave: Fracturas femorales atípicas, bifosfonatos, osteoporosis

Nivel de evidencia: IV. Estudio retrospectivo de casos

ABSTRACT

Atypical femoral fractures due to bisphosphonates

Introduction: Osteoporotic fractures in elderly people represent one of the major problems in global health costs. It is estimated that they affect between 10 and 21 million women, producing over 9 million fractures annually. One of the most commonly used medications is bisphosphonates. They reduce the risk of vertebral, wrists and hips fractures in osteoporotic patients by 30% to 50%. Its long-term use can generate alterations in bone quality that can predispose to atypical low energy fractures.

Materials and Methods: From January 2008 to March 2014, we evaluated retrospectively 9 atypical femur fractures in 6 women (bilateral 3) with prolonged use of bisphosphonates and 4 with symptoms of impending fractures. Two patients were treated with prophylactic nailing, one of them bilateral and simultaneous. One patient did not accept surgical treatment and fractured spontaneously.

Results: Nine were subtrochanteric fractures and three had a diaphyseal location. The three cases of prophylactic nailing resolved without developing a complete fracture. Four of the 9 subtrochanteric cases had been previously treated in other institutions, and they had to be re-operated for nonunion. Three of the 5 patients with primary treatment were re-operated for delayed healing. The average time to achieve union was 8.5 months.

Conclusions: The prolonged use of bisphosphonates may increase the risk of atypical fractures of the femur, although the absolute risk remains low. In our cases we found significant delay in consolidation and the need of secondary surgeries to achieve it.

Key words: Atypical femoral fractures, bisphosphonates, osteoporosis.

Level of evidence: IV. Retrospective case

Introducción

Se ha demostrado que la administración de bifosfonatos es una terapia efectiva respecto del costo para disminuir las fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes posmenopáusicas con osteoporosis.¹

En 2005, al cumplirse 10 años de su utilización, se empezaron a publicar reportes de casos de fracturas femorales denominadas atípicas por su patrón especial de presentación en pacientes con más de 5 años de consumo ininterrumpido.²

Aunque no se conocen con claridad los efectos a largo plazo sobre el metabolismo óseo, se les atribuye la responsabilidad de fracturas transversales subtrocantericas por mecanismo de baja energía en mujeres posmenopáusicas con antecedente de consumo prolongado.³

Las fracturas osteoporóticas de la diáfisis femoral son raras, la mayoría de los casos publicados se relacionan con el uso prolongado de bifosfonatos por más de 3 años.⁴

Para ser consideradas fracturas atípicas deben evaluarse los siguientes criterios de inclusión.

Criterios mayores

- Localización desde la región subtrocanterica hasta la región supracondílea alta
- Asociación con trauma mínimo de baja energía
- Fracturas incompletas que involucran la cortical lateral (Figura 1)
- De trazo transversal u oblicuo corto (Figura 2)
- Sin conminución. Con espícula medial



Figura 1. Imagen típica de fractura incompleta

Criterios menores

- Reacciones periósticas localizadas en la cortical externa
- Engrosamiento generalizado de la cortical diafisaria
- Síntomas prodrómicos, como dolor de muslo o inguinal
- Fracturas bilaterales
- Retraso de la consolidación
- Comorbilidades asociadas, como deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, trastornos paratiroides, etc.
- Uso de medicación, como bifosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones, etc.⁵



Figura 2. Fractura diafisaria

Materiales y Métodos

Se llevó a cabo una evaluación retrospectiva de 9 fracturas de fémur atípicas en 6 mujeres (3 bilaterales) con prolongado consumo de bifosfonatos (alendronato 70 mg/sem, promedio 5.2 años) y 4 con síntomas de fracturas inminentes asistidas en el período comprendido entre enero de 2008 y marzo de 2014. En 2 pacientes con fracturas inminentes, se efectuó enclavado endomedular profiláctico: uno unilateral y el otro bilateral y simultáneo. Otra paciente no aceptó la indicación quirúrgica y se fracturó espontáneamente.

Se tomaron radiografías de ambos fémures para detectar lesiones similares en el lado sano. En 6 casos, se consiguieron radiografías tomadas antes de la fractura, en las que se observaban lesiones típicas con engrosamientos de la cortical, en todas, y fracturas incompletas, en dos (Figura 3).

Siete pacientes habían sufrido síntomas prodrómicos, con una duración de entre 30 y 90 días. Algunos de ellos fueron interpretados como lumbocrualgias y otros, como trocanteritis por sus médicos tratantes. A ninguna paciente se le indicó la suspensión de los bifosfonatos ni reposo con carga parcial.

Todas las fracturas se produjeron por traumas de baja energía, como caída de propia altura, descenso de transporte de pasajeros o torsión del miembro sobre su eje con el pie fijo.



Figura 3. Fracturas inminentes bilaterales

Todas habían sido medicadas con alendronato 10 mg/día durante los primeros 2 años. Luego, recibieron 70 mg/sem por un período de 5 a 7 años. Dos pacientes lo tomaron por casi 10 años. Tres que habían consumido alendronato durante 4 años fueron pasadas a ibandronato 150 mg/mes durante 2 años más. Tres mujeres habían sido medicadas, además, con corticoides por trastornos reumáticos y bronquiales.

Resultados

Se trataron 13 lesiones femorales atípicas, 9 de ellas con fracturas establecidas y 4 con síntomas de fractura inminente. Tres casos eran fracturas bilaterales no simultáneas. El intervalo promedio entre una fractura y la contralateral fue de 17 meses. Sólo una paciente tuvo síntomas prodrómicos 20 días antes de fracturarse.

Nueve fracturas eran subtrocantéricas y 3, diafisarias, 7 casos del lado derecho y 6 del lado izquierdo. Las 3 fracturas enclavadas profilácticamente (2 pacientes, uno bilateral y simultáneo, y el otro unilateral) curaron sin desarrollar una fractura completa. Las pacientes tuvieron un corto período de internación y no requirieron cirugías complementarias.

De los 9 casos subtrocantéricos, 4 habían sido tratados previamente en otras Instituciones con placa y tornillos (un caso), con sistema de compresión dinámica DCS (un

caso), con clavo endomedular largo (un caso) y con clavo corto (un caso) (Figuras 4 y 5). Todas ellas debieron ser operadas nuevamente por pseudoartrosis o retraso de la consolidación. En dos casos, se realizaron un cambio de clavo e injertos y, en los otros 2, se colocaron prótesis totales de cadera de revisión con tallos largos, uno cementado y otro no cementado por asociarse con artrosis sintomática de la cadera homolateral. Estas pacientes habían sido operadas 2 veces cada una por pseudoartrosis con rotura de los implantes.



Figura 4. Fractura subtrocantérica.



Figura 5. Enclavado intramedular largo.

Tres de las 5 pacientes tratadas en forma primaria debieron ser intervenidas nuevamente por retraso de la consolidación: una con dinamización del clavo e injertos y las 2 restantes con agregado de injerto de cresta autóloga aspirada y aplicación percutánea con aguja de Jamshidi (Figuras 6 y 7).



Figura 6. Fractura subtrocanterica.



Figura 7. Clavo cervicocefalico. Consolidación 11 meses.

Una paciente tratada en otro Servicio con un clavo corto, sufrió una nueva fractura a nivel del cerrojo distal y tuvo que convertirse a enclavado intramedular largo.

La edad promedio de las pacientes era de 69 años (rango de 64 a 76 años). Todas las fracturas cumplían con los requisitos: eran subtrocantericas o diafisarias, de trazo horizontal u oblicuo corto, con espícula medial, por trauma de baja energía y en mujeres osteoporóticas con uso prolongado de bifosfonatos orales.²

Los casos de fracturas inminentes presentaban el típico engrosamiento de la cortical lateral y 2 pacientes tenían fracturas incompletas.

Siete de los 9 casos operados tuvieron retraso de la consolidación o pseudoartrosis. El tiempo de consolidación promedio fue de 8.5 meses (rango de 5 a 18 meses) (Figura 8). Tres pacientes evolucionaron a pseudoartrosis atrófica. Un caso permanecía sin consolidar al momento del cierre de esta presentación. Cuatro fueron tratadas con teriparatida luego de suspender el alendronato y mejoraron sensiblemente en cuanto el tiempo de consolidación y la densidad ósea.⁶



Figura 8. Consolidación a los 10 meses de posoperatorio.

En 3 casos, se realizaron biopsias del foco cuando se trataron las pseudoartrosis quirúrgicamente, y el informe anatomopatológico reveló escasa actividad en 2 pacientes y signos de necrosis en otra mujer que había sido tratada a cielo abierto con placa y tornillos.

No se detectaron infecciones asociadas. Una paciente desarrolló una trombosis venosa profunda que fue tratada por los Servicios de Hematología y Clínica Médica.

Cabe remarcar la cantidad de reoperaciones y gestos quirúrgicos complementarios que demandaron hasta lograr la curación de las lesiones si se compara con otros trabajos presentados sobre el mismo tópic.

Total de pacientes	13
Unilateral	7
Bilateral	3
Total de fracturas	9
Diafisarias	4
Subtrocantéricas	9
Fracturas inminentes	4 (operadas 3)

Discusión

Desde 2005, se comunican casos de fracturas femorales atípicas asociadas al consumo prolongado de alendronato. La primera comunicación fue la de Odivina con una serie de 9 pacientes.⁷ Se presume que se debería a la supresión crónica de la remodelación ósea por apoptosis de los osteoclastos. Este fenómeno disminuye notablemente la resistencia ósea.⁵

El alendronato tiene una gran afinidad por unirse a la hidroxiapatita del hueso y esto los haría más susceptibles a la acumulación del microtrauma y a la fragilidad ósea consecuente.³

Los bifosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato e inhiben la formación y agregación de cristales de fosfato de calcio. De esta manera, se incrementa el contenido mineral óseo en las primeras etapas, pero luego, la inhibición crónica de la remodelación afecta las propiedades mecánicas del hueso. Las mujeres que los consumen por más de 5 años tienen un riesgo 46 veces mayor de sufrir una fractura, 1 de cada 1000 frente a 0,02 de cada 1000 en las que no los utilizan. Aun así se calcula que el riesgo sigue siendo bajo.

Se estima que el 50% de los casos son bilaterales. La sintomatología clínica puede manifestarse con dolores en el muslo al caminar, que calman con el reposo, o la fractura puede ocurrir directamente y es siempre por traumas de baja energía.⁸ Se localizan en la región

subtrocantérica o diafisaria con trazo horizontal u oblicuo corto y una espícula medial.⁹

La fisiopatología sigue sin dilucidarse, pero algunos autores sugieren la acumulación de excesivas fuerzas de tracción en la cortical externa del fémur debilitado en cuanto a sus propiedades mecánicas.¹⁰ Radiográficamente se observan esclerosis y engrosamiento de la cortical a nivel subtrocantérico (compatible con la formación de callo) con trazo transversal incompleto que se prolonga en la medular. A todas las pacientes se les solicitó densitometría ósea, y medición de calcio y fósforo en sangre. No se determinaron los valores de vitamina D ni de hormona paratiroidea.

La terapia con bifosfonatos es efectiva en cuanto al costo para reducir los riesgos de sufrir fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas o con metástasis u otras enfermedades, como mieloma múltiple, aunque se han descrito efectos adversos, como necrosis del maxilar inferior, esofagitis, artralgias y fracturas atípicas del fémur cuando los tratamientos se prolongan por más de 5 años.

Goh y cols.¹¹ y Neviasser y cols.¹ relacionaron el uso de bifosfonatos con fracturas subtrocantéricas de fémur en series de 13 y 70 pacientes, respectivamente, y detectaron que el 76% de las pacientes habían recibido bifosfonatos.

En un estudio de casos y controles, Lenart y cols.¹² asociaron el uso de bifosfonatos con fracturas de fémur en mujeres posmenopáusicas. Hallaron que 15 de 41 pacientes los habían utilizado y se las comparó con 9 sobre 82 fracturas laterales en los casos de control.

Estudios en animales sugieren que el uso prolongado de bifosfonatos conduce a una acumulación de microdaño en la estructura ósea que se traduce en debilitamiento de las propiedades mecánicas.¹³ La supresión de la remodelación ósea en un modelo animal se asoció con un incremento del microdaño de entre 4 y 7 veces, y con una reducción del 20-40% de la energía necesaria para producir una fractura.¹²

Cabe consignar que el porcentaje de recambio en la diáfisis de un hueso humano es muy bajo (alrededor del 3% por año) y parece poco probable que su simple disminución sea la responsable del aumento del riesgo de fractura.

En 2010, la American Society for Bone and Mineral Research establece que, sobre la base de toda la información publicada, la incidencia de fracturas denominadas atípicas es muy baja y resulta difícil involucrar a los bifosfonatos como agentes causales de dichas fracturas. Además, remarca los beneficios

Sexo	Edad	Duración del tratamiento	Lado	Tipo	Pródromos	Tipo de fijación	Complicaciones	Bilateral	Curación
F	65	5 años	D	D	No	EIM largo	Rotación del clavo, pseudoartrosis	Sí	9 m
F	67	7 años	I	S	Sí, 20 días	CC	Seudoartrosis	No	10 m
F	71	6 años	D-I	D	No	EIM largo	No	Sí	4 m
F	66	10 años	D-I	S	No	EIM profiláctico	No	Sí	5 m
F	73	9 años	D	S	No	EIM largo	Retraso	No	7 m
F	64	4 años	D	S	No	CC	Retraso del injerto	No	9 m
F	74	8 años	D	S	No	EIM largo	Retraso	No	10 m
F	72	6 años	I	S	No	EIM largo	Seudoartrosis injerto	No	16 m
F	75	4.6 años	I	S	No	DCS	Rotura pseudoartrosis, ATC no cementada	No	14 m
F	74	9 años	D	D	No	EIM largo	Rotura pseudoartrosis ATC cementada	No	18 m
F	73	6 años	I	S	No	EIM largo	Dinamización del injerto	No	12 m
F	74	5 años	D-I	S	No	EIM largo	No	No	7 m
F	76	4.9 años	I	S	Sí	No aceptó la cirugía			

F = femenino
D = diafisaria
S = subtrocantérica
EIM = enclavado intramedular

CC = clavo cervicocefálico
ATC = artroplastia total de cadera
DCS = Dinamic compression system

que se logran al disminuir la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales desde su introducción en 1995, en los Estados Unidos.^{14,15}

Cuando se detecta una paciente con dolores en el muslo y antecedentes de ingesta de bifosfonatos, aunque no tenga signos radiográficos de engrosamiento de la cortical o fractura incompleta, se debe pedir un centellograma óseo o una resonancia magnética.

Si los resultados son positivos, se debe aconsejar el enclavado profiláctico para prevenir la morbilidad que conlleva una fractura de fémur establecida. Los casos con poco dolor y mínimos cambios radiológicos pueden ser controlados periódicamente, con cambio de la medicación y descarga de peso con muletas o andadores ortopédicos. Si los síntomas continúan por más de 3 meses, se recomienda el enclavado.

En una serie de fracturas bilaterales publicada por Capeci,¹⁶ en 2009, recomienda el enclavado contralateral como preventivo de la fractura, aunque también argumenta que hacen falta más estudios para poder establecer cuándo son necesarios dichos enclavados intramedulares.

Se ha reportado que, aunque se suspenda el alendronato tomado por más de 5 años, se sigue evidenciando la supresión de la remodelación ósea por otros 5 años, aunque el riesgo de fractura no se incrementa durante este período.^{17,18}

Cuando una paciente esté llegando a este límite de tiempo habría que evaluar radiológicamente sus fémures y considerar la posibilidad de reemplazar el tratamiento de la osteoporosis con otra medicación.

Algunas pacientes tienen una marcada supresión de la reabsorción ósea con inhibición de la formación y remodelación, hecho que las hace más susceptibles a padecer fracturas con traumas menores por la disminución de la resistencia mecánica.^{18,19}

Ciertos estudios refieren tiempos de consolidación muy prolongados (superiores a 22 meses) de estas fracturas. Nuestras pacientes también tuvieron un sensible aumento en el tiempo de consolidación con un promedio de 8.5 meses. Capeci¹⁶ publica un tiempo de 4 meses para la consolidación.

El uso de teriparatida podría acelerar los tiempos de consolidación y la mejoría de la calidad ósea.⁶ Es

un análogo de la hormona paratiroidea humana y está formado por su porción activa, concretamente los aminoácidos 1-34 de los 84 que contiene la hormona endógena. Actúa favoreciendo la formación de hueso nuevo estimulando a los osteoblastos, aumentando la absorción de calcio por el intestino y disminuyendo la eliminación de calcio por el riñón. La sumatoria de todos estos efectos aumenta la masa ósea y disminuye la probabilidad que se produzcan fracturas vertebrales. La teriparatida se obtiene a través de la bacteria *E. coli*, mediante tecnología de ADN recombinante.

Conclusiones

La mayoría de las publicaciones indican que son fracturas atípicas las que sufren las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y tratamiento con bifosfonatos, que pueden tener síntomas prodrómicos, como dolor de muslo o fractura espontánea sin aviso previo, de

ubicación subtrocantérica o diafisaria secundaria a un trauma de baja energía.

El tratamiento quirúrgico indicado son los clavos endomedulares largos acerrojados. La razón por la cual siempre hay que colocar clavos largos es que el fémur está afectado en su totalidad y, por lo tanto, se puede volver a fracturar como ocurrió en una paciente de nuestra casuística cuando se había implantado un clavo corto.^{20,21}

El diagnóstico previo se puede hacer con radiografías simples o con la ayuda del centellograma o la resonancia magnética que muestran hipercaptación y edema óseo.

Se necesitan nuevos estudios para establecer, con un buen margen de seguridad, qué fármaco se puede administrar y durante cuánto tiempo para evitar estos probables efectos secundarios.

Bibliografía

1. Neviasev AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorich DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 2008;22(5):346-350.
2. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M, 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(2):373-390.
3. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, Whelan DB, Weiler PJ, Laupacis PEA. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011;305(8).
4. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after five years of treatment. The Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX), A randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927-2938.
5. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2948-2952.
6. 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 post-menopausal women with distal radial fractures. *J Bone Miner Res* 2010;25:404-414.
7. 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(3):1294-1301.
8. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, Santora AC, Bauer DC, Suryawanshi S, Feldstein A, Haskell WL, Hochberg MC, Torner JC, Lombardi A, Black DM; Fracture Intervention Trial Long-Term Extension Research Group. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res* 2004;19:1259-1269.
9. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al; American Society for Bone and Mineral Research. 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(11):2267-2294.
10. Blaimont P, Halleux P, Jedwab J. [Distribution of bony restraints in the femur] [en francés]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1968;54:303-319.

11. Goh SK, Yang KY, Koh JS, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: A caution. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89(3):349-353.
12. Lenart BA, Neviaser AS, Lyman S, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: A case control study. *Osteoporos Int* 2009;20(8):1353-1362.
13. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2000;15(4):613-620.
14. Méndez-Gil A, Prat-Fabregat S, Domingo-Trepat A, Navarro-López M, Camacho-Carrasco P, Carreno-Delgado A, Zumbado-Dijeres JA, García-Elvira R, Ríos-Martín M, García-Tarrino R, Ares-Rodríguez O, Ballesteros-Betancourt JR, Suso-Vergara S. What do we know about atypical fractures in patients on bisphosphonates treatment? A literature review using a case series. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2013;57(2):95-105.
15. Ott SM. Editorial: long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1897-1899.
16. 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;91:2556-2561.
17. Cermak K, Shumelinsky F, Alexiou J, Gebhart MJ. Case reports: subtrochanteric femoral stress fractures after prolonged alendronate therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:1991-1996.
18. 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;37:1295-1303.
19. Zioupos P. Accumulation of in-vivo fatigue microdamage and its relation to biomechanical properties in ageing human cortical bone. *J Microsc* 2001;201:270-278.
20. Rio M, Salonia P, Gabas D, Gotter G, Barrera Oro F. Fracturas de fémur asociadas al consumo prolongado de alendronato Informe de dos casos. *Rev Asoc Argent OrtopTraumatol* 2011;76(1):74-76.
21. Ward WG, Carter CJ, Wilson SC, Emory CL. Femoral stress fractures associated with long-term bisphosphonate treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470:759-765.