

TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS Y FRACTURAS ATÍPICAS

FRANCISCO R. SPIVACOW¹, MARCELO SARLI¹, MIRENA BUTTAZZONI²¹Instituto de Investigaciones Metabólicas, Universidad del Salvador (USAL)²Hospital Italiano, Servicio de Endocrinología, Buenos Aires

Resumen En los últimos veinticinco años los aminobisfosfonatos se han convertido en las drogas de elección para el tratamiento de la osteoporosis. Son potentes inhibidores de la actividad osteoclástica y reducen la incidencia de nuevas fracturas en pacientes con osteoporosis establecida, pero su prolongada vida media y sus efectos crónicos sobre la fisiología ósea son motivos de preocupación. Teóricamente, una prolongada inhibición del remodelado óseo podría traer aparejada graves efectos adversos, tales como la acumulación de microfracturas y, paradójicamente, la ocurrencia de nuevas fracturas atípicas. Pocos casos de estas infrecuentes fracturas han sido hasta ahora publicados en la literatura mundial. Todas ellas comparten algunas características comunes, además del tratamiento crónico con bisfosfonatos por osteoporosis. La más frecuente es la localización atípica de las mismas. La mayoría ocurren en una o ambas diáfisis femorales, pero también otros huesos pueden estar afectados, entre ellos sacro, isquión, costillas y rama pubiana. Las fracturas son atraumáticas o ante mínimos traumatismos, y en algunos casos fueron precedidas por un dolor prodromático en la zona de la fractura. Todos los casos tuvieron evidencias bioquímicas o histomorfométricas de bajo recambio óseo. El objetivo de este trabajo es informar sobre tres nuevos casos de pacientes que cumplen con todos los criterios diagnósticos de esta nueva entidad, dos de ellos con fracturas de diáfisis femorales y el restante con fractura de pelvis.

Palabras clave: fracturas atraumáticas, efectos adversos por bisfosfonatos, supresión grave del recambio óseo

Abstract *Treatment with bisphosphonates and atypical fractures.* In the last twenty five years aminobisphosphonates have become the drugs of choice for the treatment of osteoporosis. They strongly inhibit osteoclastic bone resorption and reduce the incidence of new fractures in patients with established osteoporosis, but their long half-life and their chronic effects on bone physiology are a matter of concern. Theoretically a harmful consequence of a prolonged inhibition of bone remodeling could be the microdamage accumulation, and paradoxically the occurrence of new and atypical fractures. Until now, few cases of these unusual fractures have been reported in the international literature. All these patients shared some common characteristics, apart from the chronic use of bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. The more frequent is the atypical location of the fractures. Since the majority happened in one or both femoral shafts, others bones such as sacrum, ischium, ribs and pubic rami could be affected. The fractures were atraumatic or caused by minimal trauma and, in some cases, it was preceded by a prodromal pain in the affected area. All cases had biochemical or histomorphometric evidence of low bone turnover. The aim of this paper is to report three new cases of patients that fulfill with the diagnostic criteria of this new entity, two of them with femoral shaft fractures and the remainder with a pelvis one.

Key words: atraumatic fractures, bisphosphonates side effects, severely suppressed bone turnover

Los bisfosfonatos constituyen un gran avance en el tratamiento de la osteoporosis y son drogas de primera elección en esta enfermedad¹. Son útiles porque reducen el riesgo de fracturas tanto en mujeres como varones, en las formas primarias y secundarias^{2,3}. Como son potentes inhibidores de la actividad osteoclástica incrementan la resistencia ósea previniendo la perfora-

ción de las trabéculas y mejorando su mineralización. Por otro lado, ejercen potentes efectos proapoptóticos sobre los osteoclastos y antiapoptóticos sobre los osteoblastos favoreciendo la formación sobre la resorción ósea¹.

Sus efectos sobre la fisiología ósea a largo plazo y su tiempo de permanencia en el hueso son desconocidos. La prolongada y severa supresión del remodelado óseo, que ocurre con su administración crónica, favorecería la acumulación de micro fracturas y el incremento de la mineralización que produciría un hueso más frágil, demostrado por estudios histomorfométricos, favoreciendo en forma paradójica la ocurrencia de nuevas fracturas^{4,5}. Recientemente han aparecido informes de fracturas

atípicas, con bajo recambio óseo entre pacientes tratados crónicamente con alendronato sólo o en combinación con otras drogas inhibidoras de la resorción ósea⁶⁻¹¹.

El objetivo de este trabajo es informar sobre tres nuevos casos de pacientes portadores de esta nueva entidad, dos de ellos atendidos en el Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM) y uno en el Hospital Italiano de Buenos Aires. Los tres tienen en común haber sido tratados crónicamente con bisfosfonatos y evidencias bioquímicas de hueso adinámico.

Materiales y métodos

Se seleccionaron entre 2008 y 2009 tres pacientes del sexo femenino derivadas a la consulta por la presencia de fracturas no claramente atribuibles a la osteoporosis. La edad media de las pacientes fue 75 ± 7.9 años y en todos los casos, además de la existencia de las fracturas se constató el uso prolongado de bisfosfonatos.

Se describen a continuación los tres casos clínicos y se incluyen en cada uno de ellos la metodología utilizada y los resultados observados.

Resultados

Caso 1

Mujer de 86 años de edad que sufrió una fractura de pelvis izquierda por traumatismo leve (Fig.1). Tenía diagnóstico de osteoporosis con aplastamiento de la octava vértebra dorsal en 1990.

Como factores de riesgo para osteoporosis presentaba: bajo peso con índice de masa corporal menor a 20, baja ingesta cálcica, madre con fractura de cadera, fumadora de más de 20 cigarrillos/día hasta los 50 años. Entre sus antecedentes ginecológicos refirió: menarca a los once años, dos embarazos con partos a término, menopausia a los cuarenta y ocho años sin tratamiento de reemplazo hormonal.

Desde su diagnóstico hasta el momento de la fractura de pelvis, había recibido varios tratamientos para esta enfermedad, conjuntamente con suplementos de calcio y vitamina D. En 1990 su tratamiento inicial fue con pamidronato oral 300 mg/día por 16 meses, continuó luego con monofluorofosfato de sodio 26 mg/día por 29 meses y finalmente alendronato 70 mg/semana durante 11 años. Un año antes de su fractura, debido al uso prolongado de bisfosfonatos, sus médicos tratantes intentaron iniciar un nuevo tratamiento con algún estimulante de la formación ósea; pero la paciente rechazó el uso de parathormona recombinante y no toleró el ranelato de estroncio por diarreas. Por tal motivo se optó por ibandronato 150 mg/mes.

Entre otros antecedentes, la paciente refería maculopatía grave con ambliopía, hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo con levotiroxina 88 µg/día, hipercolesterolemia



Fig. 1.— Fracturas de rama ilio e isquiopubiana izquierda.

en tratamiento con 10 mg/día de simvastatina y anemia crónica por lo que recibió en varias oportunidades tratamiento con hierro y ácido fólico. La última densitometría ósea (DMO) de mayo de 2008, previa a la fractura, mostró un *T score*: -3.7 tanto en columna lumbar como en el cuello de fémur izquierdo. Una evaluación bioquímica realizada en abril 2008 mostró una marcada inhibición del recambio óseo: fosfatasa alcalina ósea (FAIO): 18.8% (método cinético, VN: 20-48%) y β *Crosslaps* sérico (CTX): 83 pg/ml (electroquimioluminiscencia, VN en mujeres menopáusicas: 556 ± 226 pg/ml). Una nueva medición realizada al mes de la fractura fue 56 pg/ml. El resto de la evaluación bioquímica mostró: Calcio (Ca): 9.4 mg/dl (método ISE, VN: 8.8-10.5 mg/dl), fósforo (P): 3.3 mg/dl (método cinético, VN: 2.7-4.5 mg/dl), parathormona intacta: 51.20 pg/ml (PTHi electroquimioluminiscencia, VN: 10-65 pg/ml), 25 (OH) D3: 32.2 ng/ml (radioinmunoanálisis, VN: 20-40 ng/dl), hematocrito: 31.4 % (VN: 37-47%), hemoglobina: 10.7 g/dl (VN: 12-16 g/dl), leucocitos: 7200 mm³ (VN: 7500-10.500), eritrosedimentación: 32 mm (VN: 0-15 mm en la primera hora), glucemia: 98 mg/dl (glucosa oxidasa, VN: 76-100 mg/dl), proteinograma normal, creatinina: 0.68 mg/dl (VN: 0.60-1.20 mg/dl).

La fractura requirió inmovilización y luego se inició tratamiento con teriparatide 20 µg/día por vía subcutánea. Tres meses después de iniciar el tratamiento se constató un aumento del recambio óseo: FAIO: 54.3% y CTX: 270 pg/ml. El tratamiento es bien tolerado por la paciente hasta el momento de esta comunicación, y se espera continuar el mismo por 18 meses.

Caso 2

Mujer de 71 años de edad con osteoporosis que en abril de 2009 presentaba fracturas en ambos fémures.

No refería factores de riesgos evidentes para sufrir osteoporosis. Tenía una moderada ingesta de lácteos, se exponía poco al sol, caminaba media hora diaria y realizaba un trabajo sedentario. Su menopausia fue a los 58 años. Como otros antecedentes refería glaucoma bilateral corregido con laser y discopatías lumbares múltiples que le causaban una lumbalgia crónica.

En 1992 se le diagnosticó osteopenia y comenzó tratamiento con alendronato 70 mg/ semana y suplementos de calcio y vitamina D. El tratamiento se mantuvo sin interrupción durante 12 años y posteriormente se rotó a ibandronato 150 mg/mensual por cuatro años más. Al momento de la consulta sólo estaba medicada con carbonato de calcio 500 mg/día.



Fig. 2.- Rx con engrosamiento cortical de la diáfisis femoral izquierda, contralateral a la fractura.

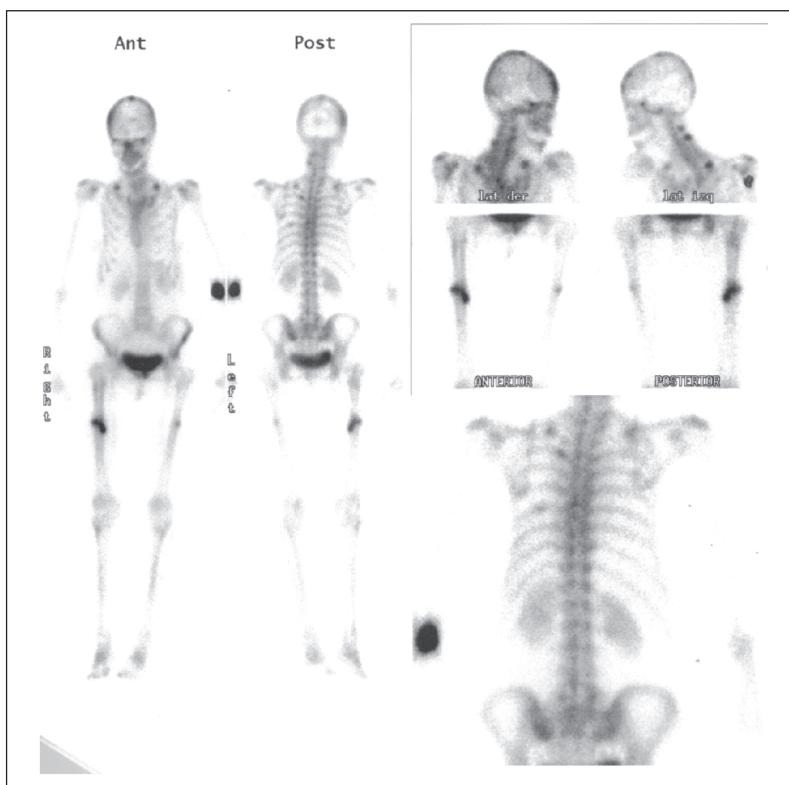


Fig. 3.- Centellograma óseo con múltiples imágenes hipercaptantes en calota, costillas, marcada en diáfisis femoral derecha fracturada y leve en diáfisis femoral izquierda coincidente con la zona engrosada en las Rx.

En octubre 2007 sufrió una fractura traumática de diáfisis femoral derecha, que requirió corrección quirúrgica con colocación de prótesis intraósea, que evolucionó favorablemente luego de cuatro meses de reposo.

En una Rx de control, realizada luego de la cirugía, se observó engrosamiento de las corticales de ambas diáfisis femorales y una imagen de crecimiento exofítico en el fémur izquierdo a la altura de la fractura contralateral (Fig. 2).

Ante este hallazgo se solicitó un centellograma óseo con TC_{99} que mostró múltiples imágenes hipercaptantes en calota, costillas, marcada en diáfisis femoral derecha, fracturada, y leve en diáfisis femoral izquierda, zona engrosada en Rx (Fig. 3).

Se repitió otro centellograma óseo un mes después, confirmando la persistencia de las áreas hipercaptantes. Con la sospecha de una enfermedad de Paget ósea, se realizaron radiografías de tórax, cráneo, columna lumbar, huesos largos y resonancia magnética nuclear de columna lumbar. Los estudios de imágenes mostraron signos de artrosis y discopatías múltiples a nivel lumbar, pero ninguno de ellos avaló el diagnóstico de enfermedad de Paget ósea.

Para descartar una enfermedad tumoral se le realizó un examen ginecológico que fue normal y se le midieron los siguientes marcadores tumorales: CEA, Ca 15/3, Ca 19/9, CA 125, α fetoproteína: todos informados en límites normales. También se le realizó una ecografía completa de abdomen y una rutina clínica de laboratorio, ambas informadas como normales.

En enero de 2009, ante una caída desde su altura, sufrió una fractura de la diáfisis femoral izquierda, en la zona hipercaptante descrita en los centellogramas óseos. Cabe destacar que tanto antes de la fractura actual como de la previa, la paciente refirió un intenso dolor prodrómico en muslos. Esta nueva fractura requirió osteosíntesis y se le aconsejó reposo durante cuatro meses. En el postoperatorio, los traumatólogos le administraron una ampolla de 5 mg de ácido zoledrónico IV.

La última medición de DMO, realizada en 2007, fue en columna lumbar: 0.873 gr/cm^2 ($T \text{ score: } -2.7$) y 0.756 gr/cm^2 ($T \text{ score: } -1.9$) en cuello de fémur izquierdo. La comparación entre los estudios densitométricos iniciales y finales mostraron un aumento en la densidad mineral ósea del 2.4% y 6.4% en columna lumbar y cuello de fémur izquierdo respectivamente.

Los estudios de laboratorio de marzo de 2009 mostraron: Ca: 9.3 mg/dl, P: 3.8 mg/dl, fosfatasa alcalina total (FAL): 71 UI/l (método cinético, VN: 90-280 UI/L), FAIO: 40%, PTHi: 53 pg/ml, 25 OH D: 23.5 ng/ml (VN: 20-45 ng/ml), CTX: 137 pg/ml (VN: 74-550 pg/ml), creatinemia: 0.73 mg/dl y proteinograma normal.

En la primera consulta usaba silla de ruedas para evitar pisar, pero su examen clínico era normal. Actualmen-

te la paciente se encuentra en buen estado general cumpliendo el reposo de cuatro meses sugerido.

Caso 3

Mujer de 68 años que consultó en febrero de 2009 por fracturas de ramas isquio e iliopubiana izquierdas producidas ante un traumatismo mínimo (Fig. 4). La paciente

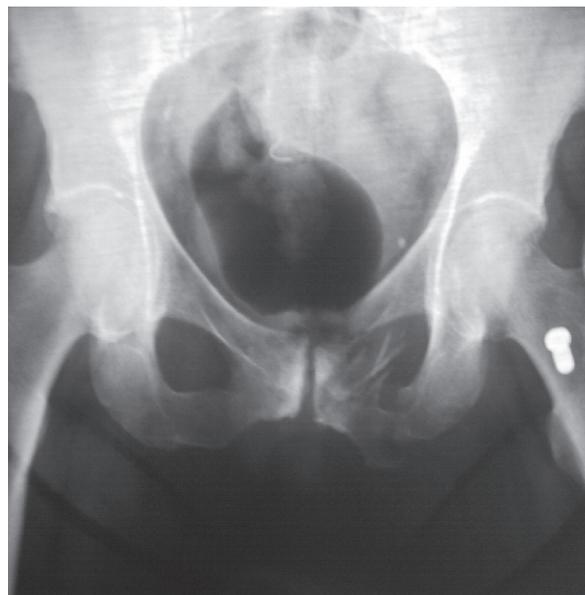


Fig. 4.— Fractura de las ramas íleo e isquiopubiana izquierda.



Fig. 5.— Corrección quirúrgica de la fractura diafisaria.

tenía diagnóstico de osteoporosis desde 1993 y había recibido tratamiento con alendronato en forma ininterrumpida hasta el momento de la fractura. El tratamiento se inició con 10 mg/día y posteriormente continuó con 70 mg/semana, siempre con un suplemento de calcio de 500 mg/día. Como antecedentes de la enfermedad actual, en 2005 había sufrido una fractura de diáfisis femoral derecha por pisar un desnivel mientras caminaba y sin haber mediado caída ni traumatismo. Esta fractura requirió corrección quirúrgica (Fig. 5).

Sus factores de riesgo para padecer osteoporosis eran escasos ya que se trataba de una paciente activa físicamente, se exponía al sol y no había sido tratada con drogas nocivas para el hueso y su ingesta cálcica era adecuada. Entre los antecedentes clínicos la paciente tenía diagnóstico de hipotiroidismo post-tiroidectomía total por bocio polinodular y estaba adecuadamente sustituida con 100 mcg/día de levotiroxina desde hacía cinco años. Tuvo un cólico renal con lituria veinte años antes de la fractura, pero no se volvió a repetir. Entre sus antecedentes ginecológicos, su menarca fue a los 12 años, sus ciclos fueron regulares, tuvo tres embarazos con partos eutócicos, su menopausia fue espontánea a los 39 años y no recibió tratamiento de reemplazo hormonal.

La última DMO, realizada en octubre de 2008 mostró una densidad ósea de 0,982 g/cm² (*T score*: -1.7) en columna lumbar, 0,797 g/cm² (*T score*: -1.5) en cuello de fémur, 0.878 g/cm² (*T score*: -1.0) en cadera total homolateral.

Una evaluación bioquímica realizada al mes de la fractura de pelvis mostró: creatinemia 1.2 mg/dl (método cinético, VN 05-09 mg/dl), FAL: 148 UI/L (método cinético optimizado, VN 40-240 UI/L), Ca: 10 mg/dl (método cinético cresoltaleína complexona, VN 8.6-10.2 mg/dl, P: 3.5 mg/dl (método cinético, VN 2.7-4.5 mg/dl), magnesemia 1.8 mg/dl (método colorimétrico, VN 1.58-2.55 mg/dl), PTHi: 44.1 pg/ml (método electroquimioluminiscencia, VN 15-65 pg/ml), proteinograma normal, 25(OH) vitamina D: 26.5 mg/dl (método RIE, VN 10-40 mg/dl) CTX: 200 mg/ml (electroquimioluminiscencia, VN 144-590). En orina de 24 horas: calciuria: 191mg (método cresoltaleína complexona, VN 100-300 mg/24 h, creatinuria: 1137mg, fosfatúria: 420mg (método cinético, VN 40-1300 mg/24 h), magnesuria: 112 mg/24 h (método colorimétrico, VN 60-210 mg/24 h). En orina de ayuno: Ca/Cr 2h: 0.18/0.11 (VN < 0.10). Debido a que los valores de la relación calcio /creatinina de ayuno eran superiores a 0.10, se interpretó como una hipercalciuria de ayuno y se inició tratamiento con hidroclorotiazida 25 mg/día.

Dado el prolongado tratamiento con bisfosfonatos, el bajo recambio óseo y el desarrollo de fracturas ante un mínimo traumatismo, se decidió suspender el tratamiento con alendronato y sólo continuar con calcio y vitamina D.

Discusión

Nos encontramos en presencia de una nueva entidad, de indudable origen iatrogénico, y hasta el momento de la preparación de este manuscrito, menos de treinta casos fueron publicados en la literatura médica internacional. Todos los pacientes presentaron características comunes, aparte del uso crónico de bifosfonatos para el tratamiento de osteoporosis posmenopáusica o corticoidea. Lo más destacable es la localización atípica de las fracturas, ya que la mayoría ocurrieron en diáfisis femoral uni o bilateralmente, en sacro, isquion, rama pubiana y metatarsos; todas ellas infrecuentes entre las pacientes osteoporóticas. Las fracturas fueron espontáneas o precedidas de traumatismos mínimos, o incluso durante la marcha. En algunos casos los pacientes padecen pródomos dolorosos en el sitio de las fracturas por períodos prolongados⁶⁻¹⁰, como observamos en el segundo caso clínico. Un número significativo de pacientes recibieron concomitantemente con los bisfosfonatos otras drogas inhibidoras de la resorción ósea, tales como corticoides, tratamiento de reemplazo hormonal o raloxifeno^{2-4,6}. En el caso de las fracturas subtrocantericas, curiosamente, los valores de densidad mineral ósea en cuello de fémur no eran tan bajos como para sospechar la inminencia de una fractura; y la imagen radiográfica mostraba un engrosamiento cortical inesperado⁵⁻⁹. Otra característica lo constituye la demora o ausencia de la formación de callo de reparación y la normalización de este proceso al utilizar teriparatide, que estimula tanto la resorción como la formación ósea. Las tres pacientes que presentamos cumplen estrictamente los criterios diagnósticos de las fracturas en hueso adinámico por bisfosfonatos. Todas habían superado los diez años de tratamiento con alendronato u otros bisfosfonatos, las fracturas se localizaron en diáfisis femorales y pelvis y los parámetros del metabolismo fosfocálcico mostraron una severa reducción del recambio óseo. En los tres casos la intensidad del traumatismo no justificaba la fractura, y en el caso de la paciente 2 el engrosamiento de la cortical de los fémures evidenciaba la alteración del modelado óseo resultante del bloqueo crónico de la actividad osteoclástica. En las pacientes dos y tres, ya la primera fractura sufrida reunía las características atípicas, pero en ambos casos se continuó con el tratamiento con alendronato. En el caso dos, los centellogramas mostraron hipercaptación en la zona finalmente fracturada, lo que probablemente demostraba ya la existencia de fracturas por stress no visibles en las radiografías. Lamentablemente, en ninguno de los casos se realizaron estudios histológicos en el momento de la cirugía ni tampoco exámenes histomorfométricos con posterioridad.

El trabajo de algunos autores ha permitido comenzar a esclarecer la fisiopatología de estas fracturas. Odvina

y col⁶ estudió ocho pacientes, con fracturas atípicas, tratados entre tres y ocho años con alendronato 10 mg/día o 70 mg/semana. Dos de ellos recibieron concomitantemente corticoides y otros tres estrógenos. En todos los casos los pacientes recibieron el tratamiento durante el período de reparación de las fracturas, constatándose una demora en el tiempo de consolidación de las mismas. El estudio histomorfométrico luego del doble marcado con tetraciclina mostró una importante reducción del volumen óseo y una marcada depresión de la formación ósea. El número de unidades de formación ósea fue, por lo menos, cien veces menor que las observadas en la mujeres postmenopáusicas sanas. En siete pacientes las superficies del hueso trabecular mostraron ausencia de osteoblastos. El volumen y espesor del osteoide fue normal o reducido, descartando el diagnóstico de osteomalacia. Además, se constató una tendencia a la reducción de la resorción ósea. Hallazgos histomorfométricos similares fueron revelados por Visekruna y col⁹, quienes en tres casos estudiados encontraron 90% de reducción en el remodelado óseo con simple o doble marcación con tetraciclina en todos sus casos, lo que apoya la idea de la inhibición del remodelado óseo como causa de la fractura y excluye la posibilidad de osteomalacia inducida por los bisfosfonatos. Los hallazgos histomorfométricos se correlacionaron en todos los casos con una significativa disminución de los parámetros bioquímicos del recambio óseo^{2-4, 6}, tal como pudimos constatar en nuestros tres casos.

El mecanismo fisiopatológico de esta entidad ha sido atribuido a una extensión de los efectos farmacológicos de las drogas inhibitoras de la resorción ósea, ya que una marcada supresión del remodelado óseo favorecería la acumulación de microfracturas y alteración de la mineralización que llevarían finalmente a una fractura macroscópica. Recientemente se ha vinculado el uso crónico de alendronato oral con aumento del número de osteoclastos gigantes y probablemente disfuncionales, similares a los hallados en las biopsias óseas de los pacientes con osteopetrosis autosómica dominante tipo II⁷. Por otro lado, Whyte y col¹² informó el caso de un niño de 12 años, tratado durante tres años con pamidronato intravenoso, quien desarrolló un cuadro típico de osteopetrosis. El estudio genético de este niño demostró que el pamidronato reveló tres defectos genéticos latentes en enzimas osteoclásticas vinculadas a la resorción ósea normal: anhidrasa carbónica, canal de cloro N^o 7 y bomba de protones. Los dos últimos trabajos citados llevaron a especular que la presencia de formas subclínicas de defectos resorptivos de los osteoclastos, desenmascarados por el uso de potentes antiresorptivos, explicarían la fisiopatología de esta nueva entidad³.

En cuanto a la duración de los tratamientos con bisfosfonatos, las opiniones están divididas, ya que algunos autores informan éxitos luego de siete años de

tratamiento con residronato⁴ y diez años con alendronato¹⁵. Por otro lado, Ensrud y col¹⁶ mencionan que luego de 5 años de tratamiento continuo los marcadores de formación y resorción ósea permanecen suprimidos por casi otros 5 años luego de la suspensión. Sin embargo, no hay evidencias que demuestren que persiste la reducción en el riesgo de fracturas. Es por eso que algunos autores, entre ellos Ott⁴ y Black y col¹⁷ consideran que el tiempo óptimo de tratamiento con bisfosfonatos es de cinco años y que continuarlo más allá no ofrece garantías de mejorar los resultados, por el contrario podría traer aparejado serios efectos adversos. Sólo en aquellos pacientes que persisten con un elevado riesgo de fracturas, ya sea por la existencia de fracturas previas o valores muy bajos de densidad mineral ósea, podría considerarse continuar el tratamiento con bisfosfonatos o plantearse rotar la droga de tratamiento.

Nuestro objetivo no es, de ninguna manera, negar la utilidad de los bisfosfonatos en el tratamiento de distintas formas de osteoporosis, sino llamar la atención sobre el tiempo de utilización de los mismos. En aquellos pacientes que superan los cinco años de tratamiento y que los marcadores del recambio óseo muestran un severo bloqueo del remodelado óseo, sería de buena práctica clínica interrumpir el tratamiento o plantearse cambiar los bisfosfonatos por drogas estimulantes de la formación ósea en caso de persistir el riesgo de fracturas.

Bibliografía

1. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008; 19: 733-59.
2. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118-24.
3. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the Treatment of Osteoporosis in Men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604-10.
4. Ott SM. Editorial: Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3): 1897-9.
5. Currey JD. Effects of differences in mineralization on the mechanical properties of bone. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1984; 304: 509-18.
6. Odvina C, Zerwekh J, Sudhaker Rao D, Maalouf N, Gottschalk F, Pak CYC. Severely suppressed bone turnover: A potential complication of alendronate therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90: 1294-301.
7. Tonino R, Santora A, Ross P. Safety of long-term alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1835-6.
8. Lenart B, Lorch D, Lane J. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008; 358: 1304-06.
9. Visekruna M, Wilson D, McKiernan F. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2948-52.

10. Goh S, Yang K, Koh J, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy. A caution. *J Bone Joint Surg [Br]* 2007; 89-B: 349-53.
11. Imai K, Yamamoto S, Anamizu Y, Horiuchi T. Pelvic insufficiency fracture associated with severe suppression of bone turnover by alendronate therapy. *J Bone Miner Metab* 2007; 25: 333-6.
12. Whyte M, Wenkert D, Clemens K, McAllister W, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 457-63.
13. Weinstein R, Chambers T, Hogan E, Webb W, Wicker C, Manolagas S. Giant osteoclast formation after long-term oral aminobisphosphonate therapy for postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2007; 22(Suppl 1): S17.
14. Mellström D, Sörensen O, Goemaere S, Roux C, Johnson T, Chines A. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 75: 462-8.
15. Bone H, Hosking D, Devogelaer J, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189-99.
16. Ensrud K, Barrett-Connor E, Schwartz A, et al. 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. *Bone Miner Res* 2004; 19: 1259-69.
17. Black D, Schwartz A, Ensrud K, et al. Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment. The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial. *JAMA* 2006; 296: 2927-38.

[...] *If that severe doom of Synesius be true, "It is a greater offence to steal dead man's labours than their clothes", what shall become of most writers? I hold up my hand at the bar among others, and am guilty of felony in this kind, habes confitentem reum [the defendant pleads guilty], I am content to be pressed with the rest. [...]*

[...] Si la severa condena de Synesius es verdadera, "Es una mayor ofensa robar los trabajos que las ropas de un hombre muerto" ¿qué será de la mayoría de los escritores? Yo levanto mi mano ante el tribunal, entre otros, y soy culpable de un delito de esta clase, *habes confitentem reum* [el acusado se confiesa culpable], y estoy contento de sufrir la pena con el resto.

Robert Burton (1577-1639)

The Anatomy of Melancholy (1621). London: Dent, 1932. *Volume One. Democritus junior to the reader.* p 22

[Nota: Sinesio o Sinesio de Cirene (ca. 370-413 d.C.), filósofo neoplatónico griego nacido en Cirene (Libia), Obispo de Ptolemaida en 409 o 410.]