

Fracturas atípicas de fémur asociadas al uso de bifosfonatos

Bisphosphonate associated atypical femur fractures

Carolina Pacheco Figueroa ¹

¹Médica Residente de Medicina Legal, Universidad de Costa Rica, Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Heredia, Costa Rica.

Correspondencia: Dra. Carolina Pacheco Figueroa -- cpacheco@poder-judicial.go.cr

Recibido: 28-01-2020

Aceptado: 01-06-2020

Resumen

Los bifosfonatos son medicamentos ampliamente conocidos por su efecto antagonista de la resorción ósea y la consecuente reducción del riesgo de fracturas en los pacientes con osteoporosis. La literatura actual provee evidencia en términos de datos clínicos y experimentales que asocian el uso prolongado de estos medicamentos con un aumento en el riesgo de fracturas atípicas de fémur.

Para establecer si esta asociación es clínicamente relevante, se requiere realizar estudios posteriores que incluyan la relación entre otros factores que podrían influir en la aparición de este tipo de fracturas como lo es la propia enfermedad osteoporótica, el tipo de bifosfonato utilizado, el mecanismo lesional que originó la fractura, medicamentos concomitantes y patologías asociadas.

Palabras claves

Bifosfonatos, fractura atípica de fémur, resorción ósea, osteoporosis, alendronatos

Fuente: DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud)

Abstract

Bisphosphonates are medications that are widely known for their antagonizing effect on bone resorption and their consequent reduction in the risk of fractures in patients with osteoporosis. Current literature provides evidence in terms of experimental and clinical data associating prolonged use of these drugs with an increase in the risk of atypical femur fractures.

To establish if this association is clinically relevant, there lies a need for further studies that take into account other factors that might influence the occurrence of these type of fractures, like the osteoporotic disease itself, age, intake of other drugs and associated systemic illnesses.

Key words

Sudden death, ectopic pregnancy, broken ectopic pregnancy, hemoperitoneum, legal medicine.

Source: DeCS (Descriptors in Health Sciences)

Introducción

Los bifosfonatos son un grupo de medicamentos utilizados con frecuencia para tratar la osteoporosis. Aumentan la mineralización del hueso al disminuir la resorción. La reducción del riesgo de fracturas de columna y cadera es considerable y bien reconocido por la evidencia clínica.

Recientemente, se ha relacionado su uso continuo y prolongado con una incidencia mayor de las fracturas consideradas atípicas en el fémur.

Metodología

La revisión de la literatura fue llevada a cabo utilizando las bases de datos electrónicas biomédicas Google Scholar, Google y PubMed. Las palabras clave utilizadas para buscar en las bases de datos fueron: bifosfonatos, fractura atípica de fémur, resorción ósea, y osteoporosis. No se utilizó ningún software para analizar los resultados obtenidos de la revisión de los artículos publicados.

Resultado del estudio

Los bifosfonatos como fármacos antiosteoporóticos han resultado ser muy efectivos en la reducción de fracturas de vertebrales principalmente. Por esta razón, se utilizan como tratamiento de primera línea contra la enfermedad osteoporótica (1). Su indicación se basa en los resultados de la densitometría ósea, siendo un T-score inferior a -2.5 el criterio principal según la Organización Mundial de la Salud (2). Este beneficio también está presente en la reducción del riesgo de hasta un 50% en las fracturas de fémur (3).

A pesar de estos efectos positivos, recientemente se ha observado su asociación a fracturas atípicas del fémur que ocurren en los pacientes que han sido tratados con estos medicamentos de manera prolongada. Se considera que el riesgo aumenta considerablemente a partir de los 5 años de consumo continuo (4).

Las fracturas atípicas de fémur se presentan usualmente en el tercio proximal del hueso, pero pueden ocurrir a lo largo de la diáfisis. Suelen ocurrir asociadas a un trauma mínimo o incluso sin asociación a trauma. La fractura puede ser completa y se asocia a la formación de un extremo puntiagudo del hueso. Generalmente son transversas y no conminutas. La cortical en la zona de la fractura se observa engrosada (5). Con frecuencia estas fracturas se asocian a síntomas prodrómicos caracterizados por dolor en la zona inguinal o el muslo, el cual puede estar presente por semanas o meses previo al diagnóstico e incluso puede ser bilateral (5, 6).

Según la Sociedad Americana de Investigación Ósea y Mineral (ASBMR), para clasificar una fractura de fémur como atípica, esta debe estar localizada a lo largo de la diáfisis femoral, que va desde la porción distal del trocánter menor, hasta la porción proximal de la prominencia supracondílea. Además, deben de estar presentes cuatro de las cinco características mayores, mencionadas en la tabla 1 (4). Existen también características menores, las cuales no necesitan estar presentes, sin embargo, con frecuencia se asocian a este tipo de fracturas. Estas últimas se exponen en la tabla 2 (4,5).

Características mayores

1. La fractura se asocia a un trauma mínimo, como una caída desde la propia altura o sin traumatismo previo
2. La línea de fractura se origina en la corteza lateral y es transversal en su orientación, puede convertirse en oblicua según progrese a través del fémur.
3. Las fracturas completas se extienden a través de ambas corticales. Las fracturas incompletas afectan sólo la corteza lateral.
4. La fractura no es conminuta o mínimamente conminuta.
5. Hay engrosamiento localizado del periostio o el endostio en el lugar de la fractura.

Tabla 1. Características mayores de fractura atípica de fémur.

Características menores

1. Aumento generalizado en el grosor cortical de la diáfisis femoral.
2. Dolor uni o bilateral en la ingle o en el muslo como síntoma prodrómico.
3. Fractura de diáfisis completa o bilateral incompleta.
4. Retardo en la consolidación de la fractura.

Tabla 2. Características menores de fractura atípica de fémur.

El mecanismo fisiopatológico de estas fracturas se podría explicar por la acumulación de hueso ante la supresión del remodelado óseo. Este hueso sin remodelación, depositado a lo largo del uso extenso de los bifosfonatos es propenso a microfracturas, debido a que pierde las características estructurales protectoras del hueso normal, volviéndose más frágil (7).

A pesar de que la patogénesis de las fracturas atípicas de fémur permanece poco clara, se han propuesto algunos mecanismos patológicos. Radiológicamente estas fracturas tienen características como la orientación transversa y la carencia de ser conminutas, que las asocian a fracturas por fatiga en lugar de fracturas por insuficiencia. Las fracturas por fatiga son causadas en hueso de dureza normal por cargas excesivas y repetitivas que provocan microgrietas en el hueso, las cuales no se reparan y se acumulan, lo cual culmina en la coalescencia de estas microgrietas en un defecto de tamaño crítico, el cual precipita la fractura (7,8). Otros mecanismos que se han propuesto son: alteración en la hidroxilación y el entrecruzamiento del colágeno del hueso, inhibición de la angiogénesis y cambio directo en las propiedades materiales del hueso (8).

En el estudio de cohorte realizado por Dell et al., se estudiaron 11466 pacientes con fracturas de fémur durante 5 años, de estos, 7430 tenían una fractura atípica. La edad promedio de presentación de las fracturas atípicas fue de 69.3 años, sólo 5 de ellos eran hombres. La incidencia de fracturas atípicas aumentó con el uso prolongado de bifosfonatos, de 1.78/100000 personas/año con una exposición de 0.1 a 1.9 años a 113.1/100000 personas/años con una exposición de 8 a 9.9 años (9).

En el análisis de cohorte realizado por Schilcher et al., se concluyó que el riesgo relativo de una fractura atípica relacionada al uso de bifosfonatos fue de 55.2 en mujeres y de 54.1 en hombres. Sin embargo, el riesgo absoluto es 3 veces más alto en mujeres que en hombres bajo tratamiento con bifosfonatos. También se demostró que el uso de glucocorticoides e inhibidores de bomba de protones, no modificaban el riesgo de fractura atípica (10).

Según Abrahamsen et al., los pacientes que utilizaron bifosfonatos tuvieron un riesgo mayor de fractura femoral subtrocantérica y diafisaria que los controles. Sin embargo, no se demostró que el uso de dosis grandes de estos medicamentos aumentara el riesgo absoluto en comparación con el uso de dosis pequeñas, lo que sugiere que influyen otros factores en la aparición de este tipo de fracturas, como la evolución de la enfermedad osteoporótica (11).

En el meta-análisis llevado a cabo por Gedmintas et al., en el que se incluyeron 5 estudios de casos y controles y 6 estudios de cohorte, se documentó que la exposición a bifosfonatos incrementa el riesgo relativo de sufrir una fractura femoral atípica a 1.70 asociado a un beneficio importante en la reducción de las fracturas típicas en el paciente osteoporótico (2).

Entre los fármacos de la familia de los bifosfonatos, es el alendronato el que se une con mayor afinidad con la hidroxiapatita (12). Dicho efecto explicaría el mayor número de casos de fracturas atípicas en los pacientes que utilizaron el alendronato en comparación con otros medicamentos de este mismo grupo. De manera contraria, Abrahamsen et al., concluyeron que sólo un 7% de los pacientes con fracturas atípicas usaban alendronato (13), por lo que se podrían considerar como una consecuencia de la enfermedad osteoporótica y no propiamente como una complicación del uso de bifosfonatos (14).

Conclusión

En la mayoría de los estudios fue posible establecer un aumento en el riesgo de sufrir fracturas atípicas de fémur con el uso prolongado de los bifosfonatos. Sin embargo, es necesario realizar estudios posteriores que incluyan la relación entre otros factores que podrían influir en la aparición de este tipo de fracturas como lo es la propia enfermedad osteoporótica, el tipo de bifosfonato utilizado, el mecanismo lesional que originó la fractura, medicamentos concomitantes y patologías asociadas.

No obstante, la literatura actual muestra un claro beneficio del uso de este tratamiento en la prevención de fracturas osteoporóticas tanto vertebrales como no vertebrales; es por esto que su uso como fármaco de primera elección en esta enfermedad está justificado.

Referencias

1. European Medicines Agency. European Medicines Agency concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2011/04/human_pha_detail_000027.jsp&mid=WC0b01ac058001d126
2. Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2013;28(8):1729-37.
3. Neder Y, Fazio A, Valle P, et al. Fracturas atípicas de fémur proximal asociadas al uso prolongado de bifosfonatos. *Revista de la Asociación Argentina de Ortopedia y Traumatología*. 2018;83(3):152.
4. González-Macías J, del Pino-Montes J, Olmos J, Nogués X. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3.ª versión actualizada 2014). *Revista Clínica Española*. 2015;215(9):515-526.
5. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2014; 29 (1): 1-23. [SEP]
6. Laura E, Román F, Villarín A, et al. Fractura atípica de fémur secundaria al uso de bifosfonatos. *Rev Clín Med Fam* 2017; 10(2): 141-144.
7. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: A randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012; 27:243-54. [SEP][SEP][SEP][SEP]
8. Im G, Jeong S. Pathogenesis, Management and Prevention of Atypical Femoral Fractures. *Journal of Bone Metabolism*. 2015;22(1):1.
9. Dell R, Adams A, Greene D, et al. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012;27(12):2544-2550.
10. Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, et al. Risk of Atypical Femoral Fracture during and after Bisphosphonate Use. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(10):974-976.
11. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010; 95(12): 5258–5265.
12. Nancollas G.H., Tang R., Phipps R.J., Gulde H.S., Wu W., Mangood A., et al: Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: Differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006; 38: 617-627.

13. Abrahamsen B., Eiken P., and Eastell R.: Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1095-1102.
14. Black D.M., Kelly M.P., Genant H.K., Palermo L., Eastell R., Bucci-Rechtweg C., et al: Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010; 362:1761-1771.



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes.