

Bifosfonatos y fracturas femorales de baja energía. La experiencia en nuestro centro.

J. ORTEGO SANZ, M. BARRÉS CARSI, A. BALFAGÓN FERRER, I. ESCRIBÁ URIOS.

SERVICIO DE COT DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA FE DE VALENCIA.

Resumen. Los bifosfonatos son fármacos de uso común para la prevención de fracturas osteoporóticas. En los últimos años ha sido relacionado su consumo prolongado con la aparición de fracturas de baja energía en fémur con un trazo característico transverso. Para evaluar esta relación hemos analizado las fracturas de fémur de baja energía atendidas en nuestro centro durante 2 años y relacionándolas con el consumo previo de bisfosfonatos. En fracturas subtrocantéras no se observan diferencias significativas; en diafisarias, las fracturas trazo transverso típico se presentan en pacientes de menor edad y significativamente asociados al consumo previo de bifosfonatos (6 de las 8 fracturas de este tipo pensaban historia de consumo prolongado de estos fármacos). Como conclusión, aunque se han publicado numerosos artículos en los últimos años con series de casos que relacionan este tipo de fracturas con el consumo previo de bifosfonatos, el tamaño muestral de los estudios y las dificultades de evaluar el consumo de un fármaco retrospectivamente hacen necesarios estudios aleatorizados y prospectivos para dejar evidencia de la posible relación.

Bisphosphonates and low energy femoral fractures. Experience in our centre.

Summary. Bisphosphonates are commonly used drugs for the prevention of osteoporotic fractures. In recent years, consumption has long been linked with the emergence of low-energy fractures of the femur with a characteristic transverse line. To evaluate this relationship we have analyzed the femur fractures treated low energy in our center for 2 years and related to the prior use of bisphosphonates. In subtrochanteric fractures, no significant differences were found; in diaphyseal fractures are typically transverse line is present in younger patients and significantly associated with prior use of bisphosphonates (6 of 8 thought this type fractures history of prolonged use of these drugs). In conclusion, although there have been numerous articles in the last years series of cases this type of fracture associated with prior use of bisphosphonates, the sample size of studies and the difficulties of assessing a drug consumption retrospective studies are needed prospective randomized to leave evidence of the possible association.

Correspondencia:

Javier Ortego Sanz

C/ Marina Baixa nº 1 esc 4, puerta 2ªA.

46015, Valencia.

e-mail: javi_ortego@hotmail.com

Introducción

Los bifosfonatos son un grupo de fármacos que se encuentran entre los más utilizados para el tratamiento de los trastornos del metabolismo mineral óseo como la osteoporosis, enfermedad de Paget, osteogénesis imperfecta o la hipercalcemia maligna. La elevada prevalencia

de estas patologías, fundamentalmente la osteoporosis, junto con el desarrollo de nuevos fármacos más potentes como el ácido zoledrónico y nuevas posologías de los ya empleados, han posibilitado un gran aumento de su uso en los últimos años.

Los primeros estudios ponían de manifiesto la eficacia y buena tolerabilidad de estos fármacos¹⁻⁶, y se fueron utilizando más compuestos de la familia. Con el tiempo se fueron observando los efectos adversos, entre los que destacan la osteonecrosis mandibular⁷, efecto más publicado en la literatura. Otras son las reacciones agudas, gastrointestinales, reacciones pseudogripales, dolor musculoesquelético, hipocalcemia etc. Otros efec-

tos a más largo plazo como la inflamación ocular o el cáncer de esófago. Por último, se han publicado reacciones adversas derivadas de la supresión del metabolismo óseo, lo que produce hueso con mayor densidad pero más frágil y con ello predisposición a fracturas patológicas derivadas de esta fragilidad⁸⁻¹².

El objetivo de nuestro estudio es analizar las fracturas de fémur de baja energía atendidas en nuestro servicio, tanto subtrocantéreas como diafisarias, estableciendo relación con el consumo previo de bifosfonatos. Caso de disponer de densitometrías previas también nos proponemos establecer la aparición de fracturas con la presencia previa de osteoporosis.

Material y métodos

Para realizar el estudio recogimos los casos de fracturas subtrocantéreas y diafisarias de fémur registrados en nuestro centro durante los años 2008 y 2009. Clasificamos las fracturas según la clasificación de la AO e incluimos en el estudio a las fracturas de diáfisis femoral (tipo 32) y las fracturas subtrocantéreas de trazo simple (tipo 31 A 3.1 y 31 A 3.2), es decir, por debajo del trocánter menor y hasta el inicio de la diáfisis. Se incluyen en el estudio pacientes mayores de 55 años en el caso de las mujeres y de 65 en el caso de los hombres.

En cuanto al mecanismo, se incluyeron aquellas de baja energía, considerando una caída desde la propia altura o menor. Se excluyeron las que son consecuencia de un mecanismo de alta energía como los accidentes de tráfico o una caída de una altura mayor. También se excluyeron las fracturas que ocurren sobre un proceso patológico conocido, como una metástasis. Por último, excluimos del estudio también las fracturas periprotésicas. Se revisaron un total de 55 fracturas de fémur en pacientes con edades superiores a las indicadas anteriormente, de los que finalmente se consideraron válidos para el estudio 39 casos con una edad media en el momento del ingreso de 78 años.

Las radiografías fueron examinadas de forma conjunta por un adjunto y un residente del servicio sin saber previamente si la paciente tomaba o no bifosfonatos y se dividen a los pacientes en dos grupos: uno formado por aquellos pacientes con fractura oblicua larga o espiroidea, más convencional de los ancianos con osteoporosis y que denominamos grupo control. En el otro grupo aquellos pacientes con fractura transversa u oblicua corta, que dado que se han excluido a los pacientes con fracturas de alta energía, existe la sospecha de fractura por insuficiencia, típica de los bifosfonatos según la hipótesis de trabajo. Es este segundo grupo el que más

nos interesa, y lo llamaremos grupo de estudio y evaluar en ambos grupos (el grupo de estudio y el grupo control) la toma previa de bifosfonatos, valorando si existe una diferencia significativa entre ambos.

La información sobre la toma de bifosfonatos se obtiene mediante la historia clínica, tanto hospitalaria como de atención primaria. Se completa con una entrevista telefónica con el/la paciente, que se aprovecha para preguntar sobre la evolución, historia previa de fracturas, aparición de fracturas posteriormente, dolor o clínica en el miembro contralateral. Se interroga al paciente sobre el fármaco que tomaba, haciendo hincapié en la frecuencia (semanal o mensual, para valorar la potencia/dosis del mismo) y el tiempo de evolución de su ingesta. Caso de estar disponibles se consultan también las densitometrías previas del paciente.

Por último se analizaron los datos, y se comparó la toma previa de bifosfonatos en aquellos pacientes del grupo en estudio (fracturas de trazo transversal/oblicuo corto) con las del grupo control (oblicuo largo/espiroidea). Los datos se analizaron mediante una tabla de contingencia, con estadístico Chi-cuadrado. Dado el tamaño de la muestra, no realizamos análisis del tiempo concreto con bifosfonatos de cada paciente, sino que incluimos únicamente aquellos que los toman durante más de tres años.

Todos los casos fueron tratados mediante enclavado intramedular por miembros de servicio.

Resultados

De las 39 fracturas, un total de 19 fueron subtrocantéreas (48'7%). De ellas, tan sólo una paciente de 85 años presentaba trazo típico del estudio. El resto, un total de 18 fracturas pertenecía al grupo control, con una edad media de 80 años. La paciente que presenta el trazo transversal no refería historia de toma de bifosfonatos y entre las del grupo control, una de las pacientes tomaba bifosfonatos. Una de las pacientes había sufrido una fractura subtrocantérea contralateral dos años antes, no tomaba bifosfonatos, ni el trazo era típico (Fig. 1).

Las 20 fracturas restantes eran diafisarias con una media de 75 años. De ellas, 13 pertenecen al grupo control, con una media de edad de 78 años y 7 pertenecen al grupo problema, con una media de edad de 71 años. De los 13 pacientes del grupo control dos tomaban bifosfonatos por un periodo prolongado. De los 7 pacientes del grupo problema con fractura típica, 5 tomaban bifosfonatos (Fig. 2). Uno de los casos había sufrido una fractura de similares características en abril de este año 2010 mientras era elaborado este trabajo.



Figura 1. Izquierda fractura subtrocantérea estudio. Derecha Fractura grupo control.



Figura 2. Izquierda fractura diafisaria a estudio. Derecha Fractura grupo control

En cuanto a la mortalidad, en el momento de realizar el estudio, 8 de los pacientes habían fallecido, 1 de ellos en el hospital durante su ingreso por la fractura, el resto durante la evolución. De los fallecidos, 4 pertenecía al grupo de las subtrocantéreas del grupo control (un 22% del total del grupo) y las otras 4 al grupo de las diafisarias del grupo control (un 31% del total del grupo). Sólo en 1 de los pacientes fallecidos hay recogida historia de toma de bifosfonatos.

Como se puede observar en la tabla 1, para las fracturas diafisarias, existe una diferencia significativa entre los pacientes con fracturas control y problema, parece que la toma previa de bifosfonatos se asocia a las fracturas típicas de forma significativa, si bien el tamaño del estudio hace difícil hablar de resultados estadísticamente significativos.

Por último, en cuanto a la evolución postoperatoria, de los pacientes registrados a los que se les ha realizado seguimiento, no se ha observado ningún caso de pseudoartrosis, y ninguna reintervención.

Discusión

Los bifosfonatos con unos fármacos cuyo uso ha llegado a ser muy común durante los últimos años, y su uso ha sido recomendado para la prevención de fracturas osteoporóticas⁶. La prevención de estas fracturas se da más en aquellas fracturas más prevalentes como las de cadera y las vertebrales. Posibles complicaciones como la supresión del recambio óseo ya comenzaron a verse en 2005 cuando Odvina¹³ ya advertía de la supresión del recambio óseo como posible complicación del tratamiento.

Diversos estudios relacionan desde ese trabajo este tipo de fracturas típicas con la toma previa y prolongada de bifosfonatos desde su descripción inicial hacia 2007 por Cheung y Gong⁸.

En 2008 ya aparecen publicaciones en que diferencias las fracturas atraumáticas en la zona subtrocantérea⁹ y en la diáfisis¹⁰. En nuestra serie las fracturas subtrocantéreas, el patrón típico de trazo transversal supone una frecuencia escasa, tan sólo 1 de 19 casos, por lo que nos es valorable para sacar conclusiones acerca de relación

con toma previa de fármacos, por tanto nosotros no hemos observado relación en este tipo de fracturas.

En cuanto a las fracturas diafisarias, cabe destacar que ésta es una zona de asiento de metástasis, que pueden producir fracturas patológicas de trazo muy similar al que estudiamos en este trabajo. De las que no presentaban patología previa el trazo típico transversal supone un 35% del total de diafisarias, lo que supone un porcentaje importante a valorar. Dentro de estas fracturas de trazo típico, la asociación con la toma de bifosfonatos resulta significativa en relación con las fracturas de trazo convencional.

Resulta difícil, sin embargo, sacar conclusiones por varios motivos. En primer lugar, el número de la muestra es escasa, por lo que seguimos realizando este estudio a la espera de recoger más casos y poder sacar nuevas conclusiones. Por otra parte, el diseño retrospectivo hace difícil la recogida de datos, en especial en los pacientes fallecidos, pero también en otros que han cambiado de residencia, ya que tras la fractura aumentó su nivel de dependencia. Muchos de estos pacientes están polimedicados, algunos de los fármacos podrían tener relación con las fracturas, y recoger los medicamentos que tomaban hace 5 años es complicado y aumenta la posibilidad de errores. La polimedicación ya ha sido comentada anteriormente como posible causa de este tipo de fracturas, especialmente algunos tipos de fármacos como los glucocorticoides o los inhibidores de la bomba de protones, como señala Ing-Lorenzini¹², destacando que algunos de los pacientes de su serie además del bifosfonato tomaban otros fármacos.

Otra prueba como densitometrías previas, sólo hemos encontrado en 6 pacientes, proporción insuficiente para sacar asociaciones estadísticas relevantes. Será necesario un mayor número de pacientes para poder estudiar si realmente los valores de la densitometría pueden ser de ayuda para predecir los pacientes con un mayor riesgo de estas fracturas.

En cuanto a la bilateralidad, ya comentada por Capecci¹¹ de los 2 casos bilaterales, uno tomaba bifosfonatos y el otro no. Cabe destacar que en los pacientes con fractura de cadera también se ha observado una asociación destacable con una fractura de la cadera contralateral en un periodo breve de tiempo. Ninguno de nuestros pacientes a los que hemos podido entrevistar refería dolor previo en ese fémur, ni lo refiere en el contralateral, por lo que es necesario proseguir el estudio, investigando cada caso nuevo con anamnesis y exploraciones como radiografía o gammagrafías contralaterales para ver posibles microfracturas o engrosamientos de la cortical. Los

Tabla 1.

TIPO DE FRACTURA	EDAD MEDIA	N TOTAL	Nº BIFOSF	EXITUS
Subtrocantérea control	80'15	18	1	4
Subtrocantérea típica	85'26	1	0	0
Diafisaria control	78'0039	13	2	4
Diafisaria típica	70'78	7	5	0

resultados de nuestra serie son negativos hasta el momento, por lo que no encontramos asociación para tratar profilácticamente el lado contralateral.

El artículo de 2010 publicado por el Dr. Black¹⁴ hace referencia a la baja prevalencia de este tipo de fracturas y, en efecto, en nuestra cabe destacar que en general estas fracturas son poco frecuentes en relación con las fracturas de cadera, ya que suponen 40 en 2 años frente a las más de 1500 pacientes que ingresaron con fractura de cadera en nuestro hospital durante ese periodo.

La mortalidad durante el seguimiento es de 8 pacien-

tes, todos ellos en el grupo de fracturas convencionales, y es comparable a la mortalidad por fracturas de cadera.

Serán necesarios estudios prospectivos y con mayor número de pacientes para establecer la relación entre estas fracturas se relacionan con los bifosfonatos o son consecuencia de la osteoporosis.

Esperamos, además, que la informatización de la historia clínica facilite la investigación acerca de las comorbilidades, la toma de medicamentos y la fecha de inicio de la prescripción, lo cual permitiría ser más precisos en los análisis.

Bibliografía:

1. Fleisch H. Bisphosphonates--history and experimental basis. *Bone* 1987; Suppl1:S23-8.
2. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 248:1535-41.
3. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fracture: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280:2077-82.
4. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, 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.
5. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, et al. Skeletal benefits of Alendronate: 7 years treatment of Postmenopausal Osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3109-15.
6. The Working Group for Formulating Clinical Management Guidelines for Osteoporosis in Hong Kong. Clinical management guidelines for osteoporosis in Hong Kong. The working group for formulating clinical management guidelines for osteoporosis in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 1998; 4:423-31.
7. Demerjian N, Bolla G, Spreux A. Severe oral ulcerations induced by alendronate. *Clin Rheumatol* 1999; 8:349-50.
8. Goh SK, Yang KY, Koh JS, Wong MK, Chua SY, Chua DT, Howe TS. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy. *J Bone Joint Surg (Br)* 2007; 89-B:349-53.
9. Kwek EB, Goh SK, Koh JS, Png MA, Howe TS. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: A long term complication of alendronate therapy? *Injury* 2008; 39:224-31.
10. 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: 346-350.
11. 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.
12. Ing-Lorenzini K, Desmeules J, Plachta O, Suva D, Dayer P, Peter R. Low-energy femoral fractures associated with the long-term use of bisphosphonates: a case series from a Swiss university hospital. *Drug Saf* 2009; 32(9):775-85.
13. 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.
14. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, Cauley J, et al. Fracture Intervention Trial Steering Committee; HORIZON Pivotal Fracture Trial Steering Committee. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010; 362:1761-71.