

EDITORIAL / *Editorial*

¿QUÉ SON LAS FRACTURAS ATÍPICAS DE FÉMUR?

Las fracturas subtrocantéricas o diafisarias de los fémures no son ciertamente raras: representan 5-10% del total de fracturas femorales. Pero tienen características que las asemejan a las demás fracturas diafisarias: siguen a un traumatismo, y tienen un trazo helicoidal o son conminutas. Por lo contrario, en años recientes se vienen reconociendo fracturas “atípicas” de fémur (FAF), que tienen los siguientes rasgos distintivos: 1) ocurren sin trauma previo, es decir, espontáneamente, o con trauma mínimo; 2) también son subtrocantéricas o diafisarias; 3) tienen trazo horizontal u oblicuo de poca inclinación (como cuando se quiebra un trozo de tiza); 4) suelen estar precedidas de dolor en la ingle o el muslo: este dato se registra en más del 70% de los casos; 5) tienen un alto grado de bilateralidad; 6) se asocian a una baja tasa de recambio óseo (hueso “adinámico”). Las FAF son infrecuentes. Sus características imagenológicas han sido bien descritas por Chan y col.¹

En 2005 Odvina y col. reportaron una serie de 9 pacientes con fracturas “atípicas” de diversa localización, con el rasgo común de retardo de la consolidación y aparición de un hueso acelular, sin osteoide ni marcación con tetraciclina en la biopsia ósea metabólica.² Hasta 2010 se habían publicado unos 40 trabajos casuísticos con casos aislados o pequeñas series.

Papel de los bifosfonatos

La duda que se ha planteado recientemente en el campo osteológico es si los bifosfonatos (BF) están implicados en la génesis de las FAF. Recordemos que esas drogas fueron introducidas en 1995 para uso clínico, y desde el inicio varios especialistas expresaron su temor por el potente y sostenido freno del recambio óseo que causan como antirresortivos.

Abrahamsen y col. buscaron la posible asociación entre FAF y BF en un estudio de cohorte en una base regional danesa de datos sanitarios. Los resultados se publicaron en 2009,³ y no se encontró una asociación. Un año más tarde, el mismo grupo publicó sus hallazgos en una mayor cantidad de pacientes a nivel nacional, y halló FAF en 13/10.000 pacientes-año entre mujeres no tratadas con BF, y 31/10.000 pacientes-año en mujeres tratadas. Las cifras para varones fueron 6 y 31, respectivamente; el cociente de riesgo fue de 1,37 en mujeres y de 2,5 en varones.⁴ La discrepancia entre ambos estudios puede deberse al menor número incluido en la primera publicación, y a que las FAF no eran bien reconocidas o identificadas con códigos apropiados en las historias clínicas. Pero hubo otra conclusión muy interesante en el segundo estudio: entre los pacientes tratados con BF, las tasas eran similares cuando se consideraban los tratados por 9 años y los que habían tomado los BF por unos pocos meses. Esto vuelve a plantear la cuestión, ya discutida antes, de si los BF son realmente los culpables de las FAF, o si éstas se deben simplemente a la osteoporosis.



Una revisión retrospectiva de las pacientes incluidos en los estudios FIT y HORIZON (14.000 mujeres) identificó solo 12 FAF en 10 pacientes (tasa de 2 casos /10.000 pacientes-año). La conclusión fue que el tratamiento con alendronato o zoledronato no aumenta el riesgo de FAF.⁵ La crítica que puede hacerse a este artículo es que las pacientes no estuvieron expuestas a BF durante tiempo muy prolongados (máximo: 5 años) y que entre las tratadas con alendronato muchas recibían dosis menores a las utilizadas habitualmente.⁶ Otra serie reciente confirma el aumento de riesgo de FAF en usuarios crónicos de BF: 37% de los afectados por FAF eran usuarios de BF, versus 11% de los que habían tenido fractura clásica de cadera.⁷

Un estudio publicado el año pasado por Park-Wyllie y col., de Toronto, analizó un grupo numeroso de mujeres tratadas con BF durante por lo menos 5 años en la provincia de Ontario en el período 2002-2008. Identificaron 716 FAF y 9.723 fracturas clásicas de cadera. En las usuarias de BF el cociente de probabilidades de tener FAF fue de 2,74 versus 0,76 de tener fracturas clásicas.⁸ Otro trabajo, también de 2011, comparó el riesgo de tener FAF en más de 100.000 pacientes tratadas crónicamente con BF o con raloxifeno. Hallaron riesgo aumentado de FAF en usuarios de BF (alendronato, etidronato, clodronato) pero no en usuarias de raloxifeno.⁹ Otra conclusión interesante de este artículo es que el riesgo de FAF también existía antes del uso de BF o de otras drogas, y en usuarias de alendronato el riesgo disminuía con el aumento de la dosis diaria promedio. Éste es un argumento a favor de la hipótesis de grandes osteólogos (Socrates Papapoulos y Robert Recker, p. ej.) de que en quienes desarrollan FAF hay un defecto óseo preexistente que predispone a la ocurrencia de la complicación.

Kim y col. revisaron datos de más de 33.000 pacientes e identificaron 104 con FAF. La incidencia no resultó mayor en usuarios de BF que en usuarios de calcitonina o raloxifeno.¹⁰ En cambio, Schilcher y col. hicieron un estudio en pacientes suecas mayores de 55 años tratadas con BF; en 12.777 pacientes con fractura de fémur hallaron 59 con FAF, luego de revisar personalmente 1.234 radiografías. Habían tomado BF 78% de los casos, contra 10% de los controles (cociente de probabilidades ajustado de 33%). A mayor duración del tratamiento, mayor el riesgo. Por el contrario, al suspender el BF el riesgo disminuía en 70% con cada año transcurrido desde la interrupción del tratamiento.¹¹ Otro estudio retrospectivo recientemente publicado confirma el aumento del riesgo con la duración del tratamiento con BF, con un incremento de la tasa de incidencia de casi 11% anual, aunque los autores reconocen que el número absoluto de estas fracturas es muy pequeño.¹²

No todos los pacientes con FAF tienen osteoporosis densitométrica. Una revisión de Giusti y col. encontró que 18% de pacientes afectados tenían DMO normal.¹³

Factores de riesgo

Se han identificado algunos factores de riesgo de tener esta complicación.¹⁴ Así, 25% de pacientes afectados toman corticoides, y 40% toman inhibidores de la bomba de protones. Es frecuente recoger en los pacientes antecedentes de fracturas por trauma de bajo impacto. La artritis reumatoide aumentaría el riesgo; también la hipofosfatasa.¹⁵ Se han dosado niveles bajos de 25-hidroxivitamina D en casos con FAF. En una comunicación a la reunión anual de la *Radiological Society of North America* en Chicago (2011) la Dra. Susie Huang, de la organización de salud Kaiser Permanente de California, revisó 2.865 historias clínicas de pacientes con fracturas femorales; concluyó que las pacientes con FAF eran más jóvenes, habían tomado BF por más tiempo, y entre ellas había mayor porcentaje de asiáticas.

Mencionamos antes la alta tasa de bilateralidad de estas fracturas. Es mandatorio sacar una radiografía del fémur contralateral en pacientes fracturados: allí debe buscarse cuidadosamente

algún trazo fracturario incompleto en el aspecto externo de la diáfisis; a veces hay una reacción perióstica medial que dibuja un “pico de loro”.^{16,17}

¿Es el engrosamiento cortical producto del tratamiento crónico con BF?

Papapoulos y Recker creen que no. Joseph Lane, del *Hospital for Special Surgery* de Nueva York, se suma a esta opinión, e incluso propone que las corticales engrosadas serían un factor predisponente, con un hueso más grueso pero más rígido y más propenso a quebrarse. Dos artículos recientes descartan al engrosamiento cortical como un acompañante de las FAF inducidas por BF.^{18,19}

¿Qué se conoce sobre la fisiopatología de las fracturas atípicas?

Un estudio del tejido óseo cortical femoral de pacientes afectados –mediante la transformación Fourier de imágenes obtenidas con rayos infrarrojos– mostró heterogeneidad de la matriz colágena y menor tasa de mineralización, lo que podría disminuir la resistencia local a las demandas biomecánicas.²⁰ Una serie pequeña de pacientes con FAF (n= 12) fue estudiada con biopsia metabólica de hueso (con marcación de tetraciclina); se encontró trastorno en la mineralización y disminución en la tasa de formación ósea.²¹ Un estudio español evaluó la resistencia del tejido óseo con microindentación en un pequeño número de pacientes con FAF comparándolos con pacientes con fracturas típicas, con pacientes no fracturados pero tratados con BF por largo tiempo, y con controles; los autores concluyen que en las FAF hay un profundo deterioro de las propiedades materiales del tejido óseo, con pérdida de la resistencia.²²

¿Qué debe hacerse si se recibe a un paciente con una FAF y es usuario crónico de BF?

Lo primero es parar el BF. Se ha establecido la tasa de FAF contralateral en los que interrumpen el BF y los que lo continúan: en los 3 años que siguen a la primera fractura, las tasas son 18% y >50%, respectivamente, según una comunicación de Richard Dell y col. en la reunión anual de la *American Academy of Orthopedic Surgeons* en 2012.

Lo otro es radiografiar el fémur contralateral; si se encuentra engrosamiento cortical puntual (no difuso), debe solicitarse una resonancia magnética para buscar un trazo fracturario incompleto (Dr. Gabriel Aguilar, comunicación al 1er. Ateneo “Dr. Günther Fromm” organizado por la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral; Buenos Aires, 2012). Si hay lesión contralateral, conviene consultar a un traumatólogo sobre la posibilidad de intervenir preventivamente (enclavijamiento intramedular).²³ También es posible el tratamiento médico (teriparatida o ranelato de estroncio), con rápida desaparición del dolor y consolidación de la fractura incompleta.²⁴ Debe evaluarse el estatus de vitamina D y suplementar en caso de hipovitaminosis.

¿Cuál es el costo-beneficio de los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis?

Los BF son drogas de primera elección para el tratamiento de la osteoporosis, y su perfil de seguridad es excelente.²⁵ Dell y col. identificaron 100 FAF en 2 años en la base de datos de la Kaiser Permanente. Pero también vieron en su análisis que los BF habían evitado 5.000 fracturas: el cálculo es que los BF podrían causar 1 FAF por cada 50 fracturas clásicas evitadas. Y su conclusión: deberían usarse más los BF –y no menos– en el tratamiento de la osteoporosis.²⁶ Aunque el problema sigue siendo definir la duración del tratamiento con BF..²⁷ Para muchos, y debido a que el uso de BF durante más de 5 años confiere un mínimo beneficio antifractura adicional, en pacientes con osteoporosis postmenopáusica 5 años es un límite razonable y seguro para la indicación de estos fármacos.²⁸



¿Deberíamos estar más alertas a la ocurrencia de las FAF?

Probablemente sí. La Dra. Zehara Rosenberg, de la Universidad de la Ciudad de Nueva York, realizó un estudio prospectivo de 200 radiografías en 100 pacientes asintomáticos (93% mujeres, edad promedio 70 años) que habían tomado BF continuamente en los 3 años previos, como mínimo. Halló 2% de FAF incompletas. No había diferencias en los parámetros clínicos y bioquímicos de las afectadas versus las no afectadas, salvo valores ligeramente más bajos de PTH sérica (comunicación a la reunión anual de la *Radiological Society of North America* en Chicago, 2011).

Se han propuesto registros on line para comunicar nuevos casos, y la American Society for Bone and Mineral Research ha establecido una Fuerza de Tareas para el estudio continuado de las FAF.²⁹

¿Pueden otros medicamentos antiosteoporóticos causar FAF?

Recientemente el laboratorio GlaxoSmithKline ha difundido una carta de alerta notificando que en un pequeño número de casos de pacientes tratados con denosumab en la fase de extensión del estudio FREEDOM se produjeron FAF. La incidencia fue baja (1/10.000).

ARIEL SÁNCHEZ

Centro de Endocrinología, Rosario.

Referencias

1. Chan SS, Rosenberg SZ, Chan K, Capeci C. Subtrochanteric femoral fractures in patients receiving long-term alendronate therapy: imaging features. *Amer J Radiol* 2010; 194: 1581-6.
2. 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.
3. 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.
4. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5258-65.
5. Black DM, Kelly MP, Genant HK, y col; 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.
6. Shane E. Evolving data about subtrochanteric fractures and bisphosphonates (Editorial). *N Engl J Med* 2010; 362: 1825-7.
7. 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.
8. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, y col. Bisphosphonate use and the risk of subtrochan-

- teric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011; 305: 783-9.
9. Vertergaard P, Schwartz F, Rejnmark L, Mosekilde L. Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene. *Osteoporos Int* 2011; 22: 993-1001.
 10. Kim SY, Schneeweiss S, Katz JN, Levin R, Solomon DH. Oral bisphosphonates and risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures in a population-based cohort. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 993-1001.
 11. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011; 364: 1728-37.
 12. 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.
 13. Giusti A, Hamdy NAT, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy. A systematic review of case/case series studies. *Bone* 2010; 47: 169-80.
 14. Andrews NA. Atypical subtrochanteric and femoral shaft fractures in bisphosphonate users: five years and counting, yet still too many unanswered questions. *IBMS BoneKEy* 2010; 7: 296-303.
 15. Sutton RA, Mumm S, Coburn SP, Ericson KL, Whyte MP. "Atypical femoral fractures" during bisphosphonate exposure in adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 987-94.
 16. 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.
 17. Odvina CV, Levy S, Rao S, Zerwekh JE, Rao DS. Unusual mid-shaft fractures during long term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol* 2010; 72: 161-8.
 18. Koeppen VA, Schilcher J, Aspenberg P. Atypical fractures do not have a thicker cortex. *Osteoporos Int* 2012 [En prensa]
 19. Unnanuntana A, Ashfaq K, Ton QV, Kleimeyer JP, Lane JM. The effect of long-term alendronate treatment on cortical thickness of the proximal femur. *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470: 291-8.
 20. Donnelly E, Meredith DS, Nguyen JT, y col. Reduced cortical bone compositional heterogeneity with bisphosphonate treatment in postmenopausal women with intertrochanteric and subtrochanteric fractures. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 672-8.
 21. Khan A, Cheung A, Zaidi A, Khan N, Pritzker K, Lentle B. Atypical femoral fractures: radiographic and histomorphometric features in 12 patients (Abstract). *J Bone Miner Res* 2012; 27(Suppl 1): S451.
 22. Guerri Fernández R, Quesada Gómez JM, Nogués X, y col. Bone material strength in bisphosphonate-related atypical femoral fractures measured by 'in vivo' microindentation. (Abstract). *J Bone Miner Res* 2012; 27(Suppl 1): S10.
 23. Das De S, Setiobudi T, Shen L, Das De S. A rational approach to management of alendronate-related subtrochanteric fractures. *J Bone Joint Surg Br* 2010; 92: 679-86.
 24. Carvalho NN, Voss LA, Almeida MO, Salgado CL, Bandeira F. Atypical femoral fractures during prolonged use of bisphosphonates: short-term responses to strontium ranelate and teriparatide. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2675-80.
 25. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1555-65.
 26. Dell RM, Adams AL, Greene DF, y col. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res* 2012. doi: 10.1002/jbmr.1719. [En prensa]
 27. Sánchez A. Bifosfonatos: ¿por cuánto tiempo? *Actual Osteol* 2006; 2: 86-8.
 28. Donnelly E, Saleh A, Unnanuntana A, Lane JM. Atypical femoral fractures: epidemiology, etiology, and patient management. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012; 6: 348-54.
 29. Shane E, Burr D, Ebeling PR, y col. 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.