

Fracturas Atípicas de Fémur respecto de Prevención de Fracturas por Fragilidad en el Contexto del Tratamiento con Bisfosfonatos

El riesgo de fracturas atípicas de fémur aumenta en relación directa con la duración del tratamiento con bisfosfonatos y disminuye rápidamente luego de la interrupción de la terapia. Los sujetos asiáticos tienen riesgo más alto, respecto de las personas de raza blanca. En el contexto del uso de bisfosfonatos, el riesgo absoluto de fracturas atípicas de fémur permanece muy bajo, en comparación con las reducciones en el riesgo de fracturas de cadera y en otras localizaciones esqueléticas.



Fuente: New England Journal of Medicine 383(-):743-753

Título original: Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates

Autores: Black D y colaboradores

Institución: University of California, San Francisco, EE.UU.

Introducción

La osteoporosis (OP) se caracteriza por la pérdida de masa ósea y el deterioro de la microarquitectura del hueso; la enfermedad es una de las consecuencias más importantes del envejecimiento. En la medida en que aumenta la población de edad avanzada, la incidencia de OP y los costos asociados con las fracturas por OP aumentan de manera muy pronunciada. Las fracturas por OP se asocian con discapacidad importante y con riesgo elevado de mortalidad, de modo que la identificación de las personas con riesgo particularmente alto de sufrir fracturas por OP y sus consecuencias es un objetivo primordial en salud pública.

Los bisfosfonatos se introdujeron en la década del noventa y desde ese momento representan la terapia de primera línea para el tratamiento de la OP. Los bisfosfonatos inhiben la resorción ósea y el remodelado óseo mediados por los osteoclastos.

Diversos estudios aleatorizados y controlados confirmaron la eficacia de los bisfosfonatos, en términos del aumento de la densidad mineral ósea y la reducción del riesgo de fracturas de cadera y vertebrales, de entre 40% y 70%.

Hace alrededor de 15 años comenzaron a referirse fracturas inusuales por fragilidad en la región subtrocantérica y en la diáfisis femoral, en pacientes tratados con

bisfosfonatos; actualmente estos eventos se denominan fracturas femorales atípicas. Este efecto motivó una declinación sustancial en el uso de estos fármacos, a pesar de la eficacia establecida y del perfil favorable entre riesgos y beneficios. Sin embargo, la magnitud real de la asociación entre el uso de bisfosfonatos y el riesgo de fracturas femorales atípicas no se conoce con precisión. De hecho, en algunos estudios, el riesgo fue mínimo, mientras que en otros la vinculación fue firme, sobre todo en los enfermos expuestos a estos fármacos durante períodos prolongados. En el presente estudio a gran escala, prospectivo, con metodología estadística rigurosa y con adjudicación radiográfica de los eventos esqueléticos, se analizó la posible asociación entre el uso de estos agentes y el riesgo de fracturas atípicas femorales, en relación con la raza y otros factores de riesgo. Específicamente, los autores evaluaron la hipótesis de que el riesgo de fracturas atípicas femorales se atenuaría considerablemente después de considerar múltiples variables clínicas.

Pacientes y métodos

Para el estudio se utilizó la información proporcionada por el *Kaiser Permanente Southern California*, un sistema integral de atención de la salud con más de 4.6 millones de sujetos de etnia y nivel socioeconómico muy variables. Para el estudio se identificaron las mujeres de 50 años o más seguidas entre enero de 2007 y noviembre de 2017; para el presente análisis se consideraron sólo aquellas pacientes que tuvieron, al menos, una prescripción de bisfosfonatos por vía oral o intravenosa para el tratamiento de la OP.

El criterio principal de valoración fue la incidencia de fracturas femorales atípicas, diagnosticadas con los códigos de la *International Classification of Diseases*; las imágenes radiográficas fueron adjudicadas de manera independiente por dos investigadores que desconocían el tipo y la duración del tratamiento con bisfosfonatos y los factores clínicos de riesgo. Para ello aplicó la definición de caso de fractura femoral atípica establecida por la *American Society for Bone and Mineral Research* en 2014. Las fracturas de cadera fueron un criterio secundario de valoración. Se aplicaron modelos de Cox de variables múltiples; el perfil de riesgos y beneficios se modeló para la utilización de bisfosfonatos de 1 a 10 años.

Resultados

Entre 196 129 mujeres se registraron 277 fracturas femorales atípicas. Luego del ajuste según las variables clínicas de confusión, el riesgo de fracturas atípicas aumentó en relación directa con la duración del tratamiento con bisfosfonatos: el *hazard ratio* (HR), en comparación con la utilización durante menos de 3 meses aumentó de 8.86 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 2.79 a 28.20) para la exposición durante 3 a menos de 5 años y a 43.51 (IC 95%: 13.70 a 138.15) para el tratamiento durante 8 años o más.

Otros factores de riesgo asociados con el riesgo de fracturas femorales atípicas fueron la raza (HR para pacientes asiáticas, respecto de enfermas de raza blanca: 4.84; IC 95%: 3.57 a 6.56), la talla, el peso, y el tratamiento con glucocorticoides.

La interrupción del tratamiento con bisfosfonatos se asoció con una declinación rápida del riesgo de fracturas atípicas femorales. Las disminuciones en el riesgo de fracturas por OP y de fracturas de cadera durante 1 a 10 años de utilización de bisfosfonatos superaron ampliamente el riesgo aumentado de fracturas atípicas de fémur en

pacientes de raza blanca, pero menos entre las enfermas asiáticas. Luego de 3 años de terapia se evitaron 149 fracturas de cadera, en tanto que ocurrieron dos fracturas femorales atípicas en las pacientes de raza blanca, en comparación con 91 eventos esqueléticos evitados y 8 fracturas femorales atípicas, entre las pacientes asiáticas.

Conclusión

Los resultados del presente estudio indican que el riesgo de fracturas atípicas de fémur aumenta significativamente en relación directa con la duración del tratamiento, y sobre todo con el uso durante más de 5 años. El riesgo absoluto de fracturas femorales atípicas se mantuvo bajo, en comparación con los riesgos de otras fracturas por OP, especialmente en enfermas de raza blanca. El equilibrio entre riesgos y beneficios, en cambio, fue menos favorable en las mujeres asiáticas.