

Evaluación intraobservador e interobservador en el diagnóstico radiográfico de fracturas asociadas a la ingestión de bifosfonatos

GUIDO CARABELLI, JORGE BARLA, CARLOS SANCINETO

Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Recibido el 21-4-2014. Aceptado luego de la evaluación el 6-8-2015. • Dr. GUIDO CARABELLI • guido.carabelli@hiba.org.ar

Resumen

Objetivo: Determinar la utilidad de la evaluación radiográfica, como único elemento, en el diagnóstico de las fracturas asociadas a la ingestión de bifosfonatos.

Materiales y Métodos: De 2006 a 2011, se evaluaron las radiografías de pacientes con fracturas subtrocantéricas y diafisarias de fémur; se excluyeron las fracturas de fémur proximal, distal, patológicas y a los pacientes pediátricos. Se obtuvieron radiografías de 167 pacientes con 169 fracturas (2 bilaterales): 109 mediodiafisarias y 60 subtrocantéricas. Veintinueve de las 169 fracturas estaban asociadas a la ingestión de bifosfonatos. La evaluación estuvo a cargo de siete traumatólogos con distintos años de experiencia: a) 3 con 3 años de formación (3.^{er} año de residencia); b) 2 con 6 años de formación (*fellowships* en hombro y rodilla) y c) 2 con 15 años de formación (especialistas en pie y cadera). Los evaluadores observaron, en forma independiente y en dos oportunidades, las radiografías de los 169 casos. Durante la evaluación, se registraron los resultados en una grilla según: 1) Sí: presentaban 3 criterios; 2) No sé: presentaban 1 o 2 criterios; 3) No: no presentaban criterios. Se utilizó el índice kappa para evaluar el acuerdo intraobservador y el programa G-string para la confiabilidad interobservador. La evaluación fue realizada sobre el resultado "Sí", con la presencia de los tres criterios radiográficos.

Resultados: El acuerdo intraobservador evidenció un valor de kappa de 0,2-0,5 y la confiabilidad interobservador fue del 54% en promedio.

Conclusión: La evaluación radiográfica no ha demostrado ser suficiente para arribar al diagnóstico de fractura atípica por ingestión de bifosfonatos.

Palabras clave: Fractura diafisaria; subtrocantérica; atípica; bifosfonatos; alendronato.

Nivel de Evidencia: III

INTRA-OBSERVER AND INTER-OBSERVER EVALUATION IN THE RADIOLOGICAL DIAGNOSIS OF BIPHOSPHONATE-RELATED FRACTURES

Abstract

Objective: To evaluate the usefulness of X-rays for diagnosing bisphosphonate-related atypical fractures.

Methods: Patients with a subtrochanteric and diaphyseal femur fracture admitted from 2006 to 2011 were retrospectively evaluated. Exclusion criteria included neck, intertrochanteric and supracondylar femoral fractures, pathological fractures and pediatric patients. Radiographies were taken in 167 patients with 169 fractures (2 bilateral): 109 diaphyseal and

Conflicto de intereses: Este trabajo no recibió apoyo financiero para su publicación.

60 subtrochanteric fractures. Twenty nine were bisphosphonate-related atypical femoral fractures. Seven orthopaedics physicians with different expertise levels reviewed independently the X-rays twice: a) 3 third-year residents; b) 2 with fellowships in knee and shoulder; and c) 2 hip, foot and ankle specialists. During the evaluation, results were included in a data collection sheet as follows: 1) Yes: three criteria were present, 2) I don't know: two criteria present, and 3) No: no criteria. The intraobserver agreement was calculated with kappa coefficient while the interobserver agreement was calculated with the G-string program. The statistical analysis was performed on the Yes result with the three criteria.

Results: Kappa coefficient for intraobserver agreement was 0.2 to 0.5. The interobserver agreement was on average 54%.

Conclusion: Radiographs alone are not reliable enough for distinguishing complete femoral fractures related to bisphosphonates.

Key words: Subtrochanteric; diaphyseal; atypical; femur fractures; biphosphonates; alendronate.

Level of Evidence: III

Introducción

La incorporación de los bifosfonatos a partir de la década de 1990, como parte del tratamiento de la osteoporosis, logró disminuir la incidencia de fracturas de cadera y de columna,¹ en forma notable. Sin embargo, su ingestión por tres años o más se ha asociado con la aparición de un nuevo problema.

En 2005,² se publica, por primera vez, la relación entre la ingestión de bifosfonatos y la presencia de fracturas atípicas. A partir de allí, se han publicado varios estudios³⁻⁶ al respecto; en la actualidad, no está claro el mecanismo por el cual la inhibición de los osteoclastos, generada por los bifosfonatos, altera la remodelación ósea que lleva a una atípica fragilidad esquelética y la consecuente aparición de fracturas.

Las características radiográficas de estas fracturas atípicas son relativamente constantes y su detección es parte del diagnóstico.⁴ Incluyen el engrosamiento focal de la cortical lateral, el trazo de fractura transverso u oblicuo corto, una espícula ósea medial y la ausencia de conminución que se produce en la diáfisis femoral o a nivel subtrocanterico (Figura 1).

El poder reconocer estas características y sospechar una fractura asociada a la ingestión de bifosfonatos es de primordial importancia, ya que el paciente está expuesto a sufrir una fractura del fémur contralateral y, además, es necesario estudiarlo desde un punto endocrinológico para establecer cambios en el tratamiento indicado para su osteoporosis.

Como las expresiones radiográficas son una parte fundamental en la valoración de la enfermedad, el objetivo de nuestro trabajo es determinar la utilidad de la evaluación radiográfica, como único elemento, en el diagnóstico de las fracturas asociadas a la ingestión de bifosfonatos.

Materiales y Métodos

Desde 2006 hasta 2011 inclusive, se evaluaron las radiografías de todos los pacientes con fracturas subtrocantericas y diafisarias de fémur que ingresaron en nuestro



▲ **Figura 1.** Signos radiográficos típicos de fractura asociada a bifosfonatos.

Servicio. Se excluyeron las fracturas del extremo proximal y distal del fémur, los pacientes con algún tratamiento previo, fracturas patológicas y aquellos esqueléticamente inmaduros. Se obtuvieron radiografías de 167 pacientes con 169 fracturas (2 bilaterales): 109 mediodiafisarias y 60 subtrocantéricas.

Veintinueve de las 169 fracturas (25 diafisarias y 4 subtrocantéricas) estaban asociadas a la ingestión de bifosfonatos, pues cumplían con los criterios radiográficos y clínicos de dicho diagnóstico.⁷

Se utilizaron siete evaluadores, que eran médicos traumatólogos con distintos años de experiencia en la profesión: tres tenían 3 años de formación (3.º año de residencia); dos, 6 años de formación (becarios de perfeccionamiento en hombro y rodilla, respectivamente) y dos, 15 años de formación (especialistas en pie y cadera, respectivamente). Es de destacar que ninguno es especialista en trauma ortopédico.

Los evaluadores observaron, en forma independiente, las radiografías de frente y de perfil de los 169 casos, en dos oportunidades, con un intervalo de un mes entre ambas observaciones. En cada evaluación, se registraron en una grilla los resultados según el siguiente criterio:

- **Sí:** en caso de que estuvieran presentes los tres criterios radiográficos en cada par radiográfico evaluado (engrosamiento de la cortical lateral, trazo transverso u oblicuo corto, espícula medial) (Figura 1).

- **No sé:** si se observaban uno o dos criterios radiográficos (Figura 2).

- **No:** si no había ningún criterio radiográfico (Figura 3).

Se utilizó el índice kappa con el programa Stata 11.2 para evaluar el acuerdo intraobservador y el programa G-string para la confiabilidad interobservador. La evaluación fue realizada sobre el resultado Sí, con la presencia de los tres criterios radiográficos.

Resultados

El acuerdo intraobservador sobre las 29 fracturas asociadas a la ingestión de bifosfonatos evidenció, en promedio de los tres grupos, un valor de kappa de 0,2-0,5, considerado un resultado entre débil y moderado.

Al evaluar si los años de profesión podían influir sobre los resultados, se aplicó el índice kappa sobre cada grupo en particular, y no se obtuvieron diferencias con el grupo en general. En todos los casos, el resultado no muestra un acuerdo intraobservador con una gran fuerza de concordancia.

En relación con la confiabilidad interobservador sobre las 29 fracturas asociadas a los bifosfonatos, se pudo establecer que el resultado global de los tres grupos fue, en promedio, del 54% y si se lo divide por los años de profesión, el resultado fue del 53%, 66% y 41%, en los de 3, 6 y 15 años de profesión, respectivamente.

El porcentaje de confiabilidad interobservador tanto en promedio entre los tres grupos, como en forma individual, muestra una baja concordancia. No obstante, pueden esta-

blecerse diferencias estadísticamente significativas comparando los distintos grupos de formación entre sí.

El grupo con mayor acierto en reconocer las fracturas por bifosfonatos fue el de aquellos profesionales con 6 años de experiencia. Si este grupo se compara con aquel



▲ **Figura 2.** Se evidencia trazo transverso y espícula medial, sin engrosamiento de las corticales. Se puede confundir con una fractura asociada a la ingesta de bifosfonatos.

de 3 años de profesión se evidencia una diferencia estadística significativa ($p = 0,027$) que es aún mayor al compararla con el grupo de 15 años de profesión ($p = 0,0001$).

Por último, al comparar el rendimiento entre los grupos de 3 y 15 años también hubo una diferencia en favor de los primeros ($p = 0,045$). En todos los casos, las diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,05$).



▲ **Figura 3.** Ausencia total de las características propias de las fracturas asociadas a la ingesta de bifosfonatos.

Discusión

El tratamiento de la osteoporosis ha demostrado ser más eficaz en las últimas dos décadas, esto coincide con la incorporación de los bifosfonatos para incrementar la densidad mineral ósea inhibiendo la función de los osteoclastos.⁸

Distintas publicaciones han comunicado la disminución de la incidencia de fracturas de cadera, de 600 a 400 por cada 100.000 habitantes por año, entre 1996 y 2006, aunque sin observar la disminución de las fracturas del resto del fémur.^{1,7,9}

En cambio, recientemente, múltiples reportes describieron la asociación de fracturas atípicas diafisarias y subtrocantéricas en el fémur con la ingestión prolongada de bifosfonatos.^{3,5,6}

Estas fracturas atípicas asociadas a los bifosfonatos poseen características particulares tanto clínicas como radiográficas. Se destaca un mínimo trauma previo o ningún antecedente de trauma y dolores prodrómicos habitualmente en la cara anterior del muslo.

Desde el punto de vista radiográfico, las características están bien definidas e incluyen el engrosamiento focal de la cortical lateral a nivel de la fractura, la orientación transversal u oblicua corta del trazo y una espícula ósea medial sin conminución.

La evaluación de las radiografías cuando se sospechan fracturas asociadas a la ingestión de bifosfonatos presenta un punto fundamental, ya que son esenciales para el diagnóstico.⁴

Rosenberg y cols.¹⁰ evaluaron las características radiográficas de las fracturas asociadas al tratamiento crónico con bifosfonatos y pusieron en consideración su utilidad diagnóstica. En este estudio, tres observadores, médicos radiólogos con una experiencia profesional de entre 11 a 14 años evaluaron, en forma independiente, 19 fracturas no asociadas a la ingestión de bifosfonatos y 19 que sí estaban asociadas.

En cada radiografía, se evaluaron cuatro criterios: 1) engrosamiento cortical focal lateral, 2) trazo transversal, 3) espícula medial y 4) ausencia de conminución.

Al comparar nuestro trabajo con el mencionado previamente respecto de la concordancia interobservador, podemos establecer una gran disparidad. Más allá de utilizar distintos métodos de evaluación estadísticos, determinan un valor de kappa $>0,61$ que es considerado bueno. Por el contrario, en nuestro caso, obtuvimos un resultado del 54%, que habla de la baja concordancia entre los distintos evaluadores.

Cabe destacar que, en el trabajo de Rosenberg y cols., los evaluadores son especialistas en diagnóstico por imágenes con un entrenamiento esperable en la observación de los detalles radiográficos que determinan el diagnóstico.

En nuestra evaluación, el grupo con 6 años de profesión tuvo mayor concordancia interobservador que los grupos con 3 y 15 años de experiencia.

Luego de 6 años de profesión, en nuestro país, el médico está en una etapa de finalización de su residencia, por lo que podríamos asumir que posee una formación

general mejor que el de 3 años (período de residencia). Si el grupo de 6 años es comparado con el grupo de 15 años también obtiene mejores resultados. Creemos que la sub-especialización en el tratamiento de patologías que no se asocian a la ingestión crónica de bifosfonatos podría generar una disminución de sus capacidades para diagnosticar fracturas atípicas.

Conclusión

La evaluación radiográfica, como único elemento, en pacientes con fractura asociada a la ingestión de bifosfonatos no ha demostrado, en nuestra serie, ser suficiente para arribar al diagnóstico de una fractura asociada al tratamiento crónico con bifosfonatos.

Bibliografía

1. Schilcher J, Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta Orthop* 2009;80:413-5.
2. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
3. 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.
4. Edwards BJ, Bunta AD, Lane J, Odvina C, Rao DS, Raisch DW, et al. Bisphosphonates and nonhealing femoral fractures: analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and International Safety Efforts. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:297-307.
5. Neviaser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorch DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 2008; 22:346-50.
6. Rosenberg ZS, La Rocca Vieira R, Chan SS, Babb J, Akyol Y, Rybak LD, et al. Bisphosphonate-related complete atypical subtrochanteric femoral fractures: diagnostic utility of radiography. *AJR* 2011;197(4):954-60.
7. 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(3):1294-1301.
8. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, 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;348: 1535-41.
9. Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM, Einhorn TA, Wang Y, Steinbuch M, et al. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics. *Osteoporos Int* 2010;21:399-408.
10. Russell RG, 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.