

Fractura de fémur asociado al consumo de bifosfonatos

Fernando Nin Vilaró^{1*}, Luis Francescoli¹

Resumen

Los bifosfonatos son fármacos ampliamente utilizados para mejorar la densidad mineral ósea y prevenir la pérdida ósea. A pesar de la eficacia a corto plazo, la seguridad de la terapia a largo plazo es debatida. Estos fármacos pueden tener efectos perjudiciales sobre la fisiología del hueso, dado que suprimen el recambio óseo.

Se presenta un caso clínico de una paciente de 73 años que presentó fractura de fémur bilateral atípica de mecanismo patológico asociado al consumo prolongado de bifosfonatos en el que se describen síntomas y signos radiológicos típicos. Se realizó tratamiento quirúrgico con enclavijado endomedular tipo Kuntscher, con muy buena evolución clínico-radiológica a un año de seguimiento.

La posibilidad de fractura inminente en pacientes consumidores de bifosfonatos por tiempos prolongados con dolor previo en el muslo debe poner en alerta al médico tratante y obliga a la búsqueda de signos radiológicos característicos. Es posible en esos casos plantear la fijación profiláctica.

En conclusión se trata de un caso poco frecuente de fractura patológica de fémur asociada al uso de bifosfonatos con buena evolución luego de tratamiento quirúrgico.

Palabras clave

Bifosfonatos, fractura de fémur atípica.

Title

Femur fracture associated with bisphosphonate use.

Abstract

Bisphosphonates are widely used drugs to improve bone mineral density and prevent bone loss. Despite the short-term efficacy, safety of long-term therapy is debated. These drugs can have harmful effects on the physiology of bone, because bone turnover is deleted.

A case of a 73 year-old female patient who presented bilateral atypical femur fracture, of pathological mechanism associated with prolonged use of bisphosphonates is reported, describing typical symptoms and radiological signs. Surgery was performed with intramedullary Kuntscher type nailing, with good clinical and radiological follow-up for one year.

The possibility of impending fracture in bisphosphonate consumers for prolonged periods with previous thigh pain should put physicians on alert and require searching for characteristic radiological signs. The prophylactic fixation may be raised in these cases.

In conclusion, this is a rare case of pathological fracture of the femur associated with bisphosphonate prolonged use with good results after surgical treatment.

Key Words

Bisphosphonates, atypical femur fracture.

1. Clínica de Traumatología y Ortopedia de Adultos, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

*Contacto: Fernando Nin Vilaró. E-mail: ninfernando@gmail.com

Introducción

Los bifosfonatos se han utilizado con éxito durante casi dos décadas para la prevención de fracturas en pacientes con osteoporosis. Son compuestos sintéticos análogos a la molécula de pirofosfato endógena. El mecanismo de acción de los bifosfonatos consiste en la inhibición de la activación o reclutamiento de los osteoclastos (efecto antirresortivo). Entre los bifosfonatos más utilizados están el alendronato, risedronato, ibandronato y el pamidronato, administrados con diferentes posologías. Existe alto nivel de evidencia que sustenta su beneficio en mejorar la densidad mineral ósea, prevenir la pérdida ósea y reducir el número de fracturas en columna vertebral y huesos largos [1, 2].

A pesar de la eficacia a corto plazo, existe incertidumbre respecto a la seguridad de la terapia a largo plazo debido a que los bifosfonatos alteran la fisiología ósea. Inhiben la resorción ósea osteoclástica, y el recambio óseo, mediante la inducción de la apoptosis de osteoclastos. La función de los osteoclastos es vital para la salud de los huesos a través de su relación con la función de los osteoblastos. La acción combinada y coordinada de la resorción del hueso dañado y la fijación de hueso nuevo es fundamental para el proceso de remodelación ósea. Si este acoplamiento se deteriora, las microlesiones que se producen bajo condiciones fisiológicas y que normalmente se auto-reparan, al no hacerlo pueden acumularse, resultando en una reducción importante de la energía requerida para provocar una fractura [3, 4]. La supresión de la actividad osteoclástica determina un desbalance con aumento del riesgo de fractura de fémur atípica, teniendo síntomas y signos radiológicos característicos [2].

Los datos de modelos animales sugieren que el alendronato suprime el recambio óseo y provoca un aumento de siete veces en el número de micro lesiones, y da como resultado una reducción del 40% de la energía necesaria para provocar la fractura [5].

Se han propuesto otras teorías, para explicar la asociación entre bifosfonatos y fracturas óseas, incluida la relativa fragilidad ósea causada por la

terapia a largo plazo en el hueso trabecular. También se han sugerido anomalías osteoclásticas o una variante de la osteoporosis. La acumulación de micro lesiones no reparadas por el uso de estos fármacos puede estar asociada a fracturas femorales. Estos efectos duran más allá del cese del consumo del bifosfonato, debido a la acumulación y el depósito del fármaco a nivel óseo así como la falta de degradación [6, 7].

El objetivo de este reporte es describir un caso clínico de fractura de fémur bilateral atípica de mecanismo patológico asociado al consumo prolongado de bifosfonatos.

Historia Clínica

Paciente de sexo femenino, de 73 años de edad, procedente de zona urbana, con diagnóstico de osteoporosis en tratamiento con bifosfonatos (alendronato) durante 7 años. Dos años antes había sufrido fractura de fémur izquierdo mediodiafisaria de mecanismo patológico, sin causa traumática, por la cual se realizó tratamiento quirúrgico mediante enclavijado endomedular con buena evolución. Sin otros antecedentes patológicos.

Al ingreso al Instituto Nacional de Ortopedia y Traumatología (INOT) se comprobaba intenso dolor en muslo derecho, asociado a impotencia funcional, deformidad y acortamiento que aparecía deambulando y sin mediar traumatismo.

Manifestó haber tenido dolor en muslo derecho de tipo mecánico, desde hacía cuatro meses. No presentaba otros dolores óseos, ni otra sintomatología a destacar.

El estado general y nutricional era bueno.

De la radiología al ingreso se destaca fractura transversa mediodiafisaria de fémur derecho con engrosamiento cortical (Figura 1), por lo que se colocó a la paciente en tracción con Zuppinger y se ingresó para estudiar.

Paraclínica al ingreso: Hemoglobina 12.2g/l, Calcio 8,4mg/dl, Fósforo 4mg/dl, Hormona paratiroidea 53pg/ml, Vitamina D 43ng/ml, Proteinograma electroforético normal, resto de la paraclínica normal. Centellograma óseo con captación única focal en fémur derecho. Se descartaron causas secundarias de la fractura.



Figura 1. (Arriba) Radiología de Fémur Frente y Perfil



Figura 2. (Arriba y abajo) Radiología postoperatoria



Figura 3. (Arriba y a la derecha) Control Radiológico a los 12 meses



Tratamiento: Se realizó enclavijado endomedular tipo Kuntscher (Figura 2) con muy buena evolución clínica y radiológica en seguimiento a 12 meses deambulando sin ortesis y sin dolor (Figura 3). Se envió material de fresado de canal medular femoral para anatomía patológica el cual descarto etiología tumoral.

Discusión:

La presencia de fractura de fémur mediodiafisiaria sin evento traumático, precedida de 4 meses de dolor, en paciente con consumo crónico de bifosfonatos hace plantear fractura de fémur bilateral asociada al consumo prolongado de dicho fármaco. Se cumplieron los 5 criterios diagnósticos mayores establecidos por la sociedad americana mineral y ósea, a saber: 1) Trazo de fractura por debajo del trocánter menor, 2) Sin traumatismo mediante o trauma de muy baja energía, 3) Trazo de fractura transversal u oblicua corta menor a 30°, 4) Sin conminución y 5) Con un engrosamiento o pico de la cortical medial [1].

Las fracturas asociadas a bifosfonatos son fracturas de baja energía que presentan características radiológicas típicas como ser: línea de fractura transversal procedente del lado de tracción lateral de la corteza y el engrosamiento cortical lateral adyacente a la fractura [3]. Clínicamente presentan pródromo característico de meses de evolución (4 a 6 meses) dado por dolor en muslo, presente en el 70% de los pacientes [5, 6]. La fractura a menudo se asocia a traumatismo mínimo, pudiendo sufrir una fractura no traumática espontánea durante las actividades de la vida diaria como es el caso de nuestra paciente [1, 6, 7, 8, 9, 10].

La incidencia de la patología varía en los distintos estudios, Kim et al, reportaron 1,46 cada 1000 pacientes tratados por año [1].

En cuanto al tiempo del consumo de los bifosfonatos también varía en las distintas series siendo contundente el consumo durante al menos 4 a 5 años [1]. La bilateralidad de la fractura se observa entre el 6 y el 65% de los pacientes [12].

En cuanto a la localización de la misma los sitios más frecuentes de fractura son a nivel me-

diodiafisario en un 40% y subtrocantéricos en un 30%, con un trazo de fractura transversal u oblicuo corto con un pico medial y un engrosamiento cortical en la mayoría de los pacientes [11].

Si bien está demostrado el beneficio de los bifosfonatos en la osteoporosis a corto plazo reduciendo el número de fracturas en mujeres postmenopáusicas, su uso prolongado está en discusión. La evidencia actual sugiere que su indicación más allá de los 5 años no agrega beneficios y aumenta el riesgo de complicaciones [12, 13], aunque existen trabajos que mostraron entre un 10 y 20% de riesgo de fractura en pacientes que consumen bifosfonatos durante un tiempo de 3 a 5 años [10,11].

El mecanismo fisiopatológico planteado sobre el consumo prolongado es una supresión excesiva del remodelado óseo (turn over) que altera la biomecánica del hueso, inhibiendo la reparación normal del micro daño, aumentando de 2 a 7 veces el daño acumulado y disminuyendo la compliance ósea, lo que genera una fragilidad ósea frente a mínimos desencadenantes causando una fractura [12].

También la bibliografía muestra una relación entre el consumo prolongado de bifosfonatos y el riesgo de osteonecrosis de maxilar que nuestra paciente no presentó.

Conclusiones

Este caso clínico se puede considerar como un ejemplo de la relación que existe entre el consumo prolongado de bifosfonatos y el riesgo de fractura femoral mencionado por la literatura [14].

También advierte sobre la posibilidad de fractura inminente en pacientes consumidores de bifosfonatos por tiempos prolongados y que presentan dolor en el muslo lo que debe poner en alerta al médico tratante debiendo buscar signos radiológicos característicos. Es posible realizar tratamiento profiláctico de la fractura en caso de clínica clásica con cambios radiológicos típicos y fractura previa contralateral debido a que el riesgo de la nueva fractura es elevado [15].

La Agencia Europea de Medicamentos ha afirmado que son un “efecto de clase” (fármacos con

principios activos similares y que actúan por un mecanismo de acción similar al fármaco prototipo) y que los beneficios derivados de su utilización continúan superando a los riesgos. [1]

Referencias

- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, et al; Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4118–24.
- 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(2):224–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2007.08.036>
- Aspenberg P. Bisphosphonate-induced fractures: nature strikes back? *Acta Orthop.* 2008;79(4):459–60. <http://dx.doi.org/10.1080/17453670710015427>
- Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):2948–52. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-2803>
- Armamento-Villareal R, Napoli N, Diemer K, Watkins M, Civitelli R, Teitelbaum S, et al. Bone turnover in bone biopsies of patients with low-energy cortical fractures receiving bisphosphonates: a case series. *Calcif Tissue Int.* 2009;85:37–44. <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-009-9263-5>
- Ahn JK, Lee J, Cha HS, Koh EM. Non-traumatic fracture of the femoral shaft in a patient taking long-term bisphosphonate therapy. *Rheumatol Int.* 2011;31(7):973–5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-010-1477-3>
- 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(11):2556–61. <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.H.01774>
- Neviaser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorich DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma.* 2008;22(5):346–50. <http://dx.doi.org/10.1097/BOT.0b013e318172841c>
- Edwards MH, McCrae FC, Young-Min SA. Alendronate-related femoral diaphysis fracture: what should be done to predict and prevent subsequent fracture of the contralateral side? *Osteoporos Int.* 2010;21(4):701–3. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-009-0986-y>
- Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al; American Society for Bone and Mineral Research. 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(11):2267–94. <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.253>
- Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: a systematic review of case/case series studies. *Bone.* 2010;47(2):169–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2010.05.019>
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296(4):2927–38.
- Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Ravn P, Christiansen C. Alendronate has a residual effect on bone mass in postmenopausal Danish women up to 7 years after treatment withdrawal. *Bone* 2003;33(3):301–7.
- 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):1294–01.
- EFFO, NOF. Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? *Osteoporosis Int.* 1997;7(1):1–6.