

Fractura patológica atribuible a la terapia con bisfosfonatos

Pathologic fracture attributable to bisphosphonates therapy

Ricardo César Restrepo^{2,4}, Francisco Vargas Grajales³, Oscar Jaír Felipe-Díaz^{1,2,4}, Carlos Jaime Velásquez Franco^{1,2,4}, Aura Ligia Zapata-Castellanos^{1,2,4}, Jaime Alberto Valencia²

RESUMEN

Palabras clave:

alendronato, osteoporosis, fractura espontánea.

Recibido:
2 de enero de 2012.

Aceptado:
3 de mayo de 2012.

La osteoporosis se define como una enfermedad que afecta el sistema músculoesquelético y se caracteriza por disminución en la masa mineral ósea con deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que predispone a fracturas como principal complicación.

El alendronato es usado como terapia para el tratamiento de la osteoporosis. Uno de sus efectos adversos es la sobrepresión de los osteoclastos con el riesgo potencial de causar fracturas por estrés.

Se presenta un caso de una fractura femoral atraumática en una mujer de 42 años en terapia con alendronato durante seis años.

SUMMARY

Key words:

alendronate, osteoporosis, spontaneous fracture.

Osteoporosis is a disease that affects the skeleton and it is characterized by low bone mass and micro-structural deterioration of bone architecture, leading to an increased susceptibility to fracture as the main complication.

Alendronate is used as treatment for osteoporosis. One of the side-effects is the over-suppression of osteoclasts with the potential risk of stress fractures.

We present a case of atraumatic femoral fracture in a 42 year-old woman on alendronate therapy during six years.

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad sistémica caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido, que genera un incremento en la fragilidad ósea y en la susceptibilidad a fracturas¹.

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más común en Estados Unidos; además, es la principal causa de fracturas en ancianos. Diez millones de personas en Estados Unidos tienen diagnóstico de osteoporosis; más de dos millones de fracturas ocurren cada año por esta patología, incluyendo 300.000 fracturas de cadera, 547.000 fracturas vertebrales y 135.000 fracturas de pelvis².

El alendronato es un bisfosfonato frecuentemente utilizado como terapia de primera línea, efectivo y generalmente bien tolerado para el tratamiento

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés al momento de la redacción del manuscrito.

1. Clínica Universitaria Bolivariana. Medellín, Colombia.
2. Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.
3. Centro Integral de Reumatología. Reumalab. Medellín, Colombia.
4. Grupo de Investigación. Unidad de Reumatología. Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín Colombia.

Correspondencia:

Ricardo César Restrepo: ricesarpo@yahoo.com

de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, en hombres y en osteoporosis inducida por esteroides³.

El mecanismo de acción de los bisfosfonatos incluye la reducción del número de osteoclastos, la inducción de apoptosis de los mismos y la inhibición de la formación de osteoclastos^{4,5}. Algunas de las actividades de los osteoclastos son necesarias para la remodelación ósea y la reparación de microlesiones. Sin embargo, se ha relacionado la sobrepresión de los osteoclastos con fracturas por estrés en pacientes expuestos por largos periodos a bisfosfonatos⁶.

Presentación de caso

Mujer de 42 años, residente en Medellín, que en febrero del 2010, durante la marcha, siente un intenso dolor en muslo izquierdo seguido de impotencia funcional, por lo cual ingresa al servicio de emergencia. La paciente niega claudicación o dolores previos en el muslo. En la evaluación inicial se solicitan rayos X que evidencian una fractura diafisaria de fémur izquierdo, oblicua, angulada y desplazada. (Figura 1).

Antecedentes personales de la paciente: lupus eritematoso sistémico, hipertensión arterial, infarto agudo del miocardio, trasplante renal hace 18 años por nefropatía lúpica, para lo cual recibe prednisona 10mg/día; tiene una osteoporosis multicausal

diagnosticada hace seis años, para lo cual estaba recibiendo alendronato 70 mg/semana, durante seis años y calcio/vit D 600 mg/200UI con una adecuada adherencia.

Como medicación concomitante la paciente está recibiendo tacrolimus 2mg/día, micofenolato sódico 720mg/12h, captopril 25mg/8h, ácido acetil salicílico 100mg/día, clopidrogel 75mg/día y metoprolol 100mg/8h.

Los paraclínicos de ingreso pueden verse en la tabla 1.

La paciente es presentada a junta médica donde se decide iniciar tracción de tejidos blandos para ser llevada a cirugía en siete días; con el objetivo de suspender clopidogrel e iniciar enoxaparina, y llevar la hemoglobina a 10 mg/dL por los elevados riesgos de sangrado y cardiovascular de la paciente.

A los siete días se realizó osteosíntesis de fémur izquierdo con clavo endomedular, sin complicaciones. Las radiografías de control posquirúrgico inmediato y a los tres meses aparecen en las figuras 2 y 3. El reporte de las densitometrías óseas antes y después de la fractura se discrimina en la tabla 2.

Discusión

Los bisfosfonatos son el manejo de primera línea en paciente con diagnóstico confirmado de



Figura 1.
Rayos X que evidencian una fractura diafisaria de fémur izquierdo, oblicua, angulada y desplazada.

Laboratorio	Valor de referencia
Hemoglobina 9.2 g/dL	12 – 15 g/dL
Hematocrito 30.9 %	36.1 – 44.3 %
Leucocitos 11.290/mm ³	4.500 – 10.000/mm ³
VSG [†] 32 mm/h	19 mm/h
Creatinina 1.29 mg/dL	0.6 – 1.1 mg/dL
Nitrógeno ureico 44.9 mg/dL	6 – 20 mg/dL
TPT [†] 25 seg	25 – 35 seg
TP [†] 10.9 seg	10.5 – 13.5 seg
INR [†] 1.03	0.8 – 1.2
Vitamina D 19.4 ng/mL	30 – 60 ng/mL
Paratohormona 63.62 UI	10 – 55 pg/mL
Calcio 11 mg/dL	8.5 – 10.2 mg/dL
Fosforo 3.4 mg/dL	2.4 – 4.2 mg/dL
DNA [†] nativo: negativo	< 1:10 diluciones
ENAS [†] : negativos	
C3 140 mg/dL	88 – 206 mg/dL
C4 30 mg/dL	13 – 75 mg/dL
aCL [†] IgG 6.62 GPL U/L	< 20 GPL U/L
aCL [†] IgM 0.7 MPL U/L	< 1.5 MPL U/L
aCL [†] IgA 7 arb U/L	< 10 arb U/L
AST [†] – TGO 24 UI/L	7 – 33 UI/L
ALT [†] – TGP 40 UI/L	3.4 – 5.4 g/dL
Albumina 4.44 g/dL	10 – 34 UI/L

[†] VSG: Velocidad de Sedimentación Globular, TPT: Tiempo Parcial de Tromboplastina, TP: Tiempo de Protrombina, INR: Índice Internacional Normalizado, DNA: Ácido desoxirribonucleico, ENAS: Anticuerpos contra Antígenos Extractables, ACS ACL: Anticuerpos Anticardiolipinas, AST: Aspartato aminotransferasa, ALT: Alanina aminotransferasa

Tabla 1.
Exámenes de ingreso.

osteoporosis, definida por densitometría ósea como un valor de T-score que se encuentre menor o igual al -2.5 desviaciones estándar; el alendronato es el medicamento más ampliamente utilizado dentro de este grupo farmacológico; los mecanismos de acción incluyen: la inducción de apoptosis en los osteoclastos y, por ende, una reducción en su número e inhibición de la formación de osteoclastos vía interleuquina 6^{4,5}. Algunas de las actividades de los osteoclastos son necesarias para la remodelación ósea y para la reparación

de micro lesiones, por lo que existe la preocupación acerca de la sobrepresión de osteoclastos que podría resultar en fracturas por estrés^{6,7}.

En la literatura se reportan casos de pacientes con fracturas femorales atípicas; la localización más común es en el tercio proximal de la diáfisis y comúnmente asociadas al uso de bisfosfonatos. El alendronato es el fármaco del que más registros se encuentran en la literatura en relación con fracturas patológicas, especialmente con duraciones de tratamiento que

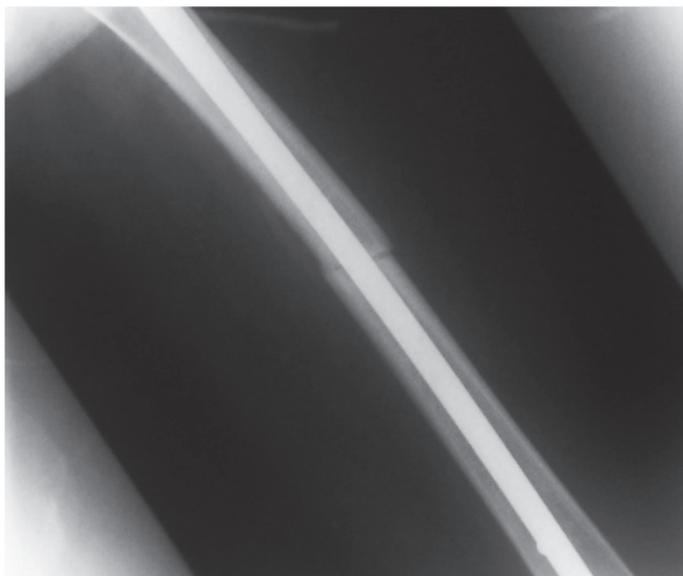


Figura 2.
Radiografía de control posquirúrgico inmediato.

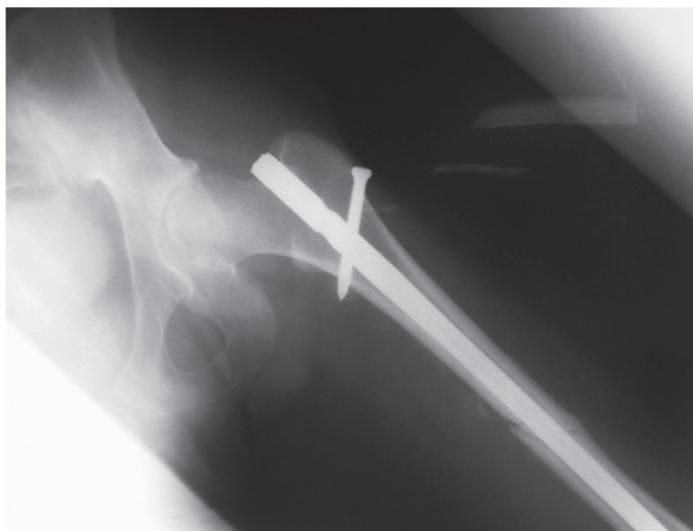


Figura 3.
Radiografía de control a los 3 meses posquirúrgico.

oscilan entre tres y ocho años, incluso en reportes de pacientes en tratamiento hasta por 10 años, en los que la biopsia de hueso muestra una severa supresión de los osteoclastos⁸⁻¹⁰. llevando a una acumulación progresiva de microlesiones. Los bisfosfonatos también alteran el metabolismo de la matriz de colágeno disminuyendo la dureza del hueso, esto se ve contrarrestado por el aumento de la mineralización y de la masa ósea incrementando la rigidez y la resistencia¹¹. Todos estos eventos, finalmente, alteran las propiedades mecánicas del hueso, además hay una fracción

del medicamento que no se metaboliza, que queda “adherida” al tejido óseo y puede permanecer por más de 10 años, perpetuando el efecto de los bisfosfonatos lo cual aumenta el riesgo de fractura, principalmente las subtrancantéricas; hasta ahora no es claro por qué las fracturas secundarias a bisfosfonatos se localizan en esta región¹².

En dos series de casos se han identificado 34 pacientes con fracturas de la diáfisis femoral, atraumáticas y relacionadas con el uso prolongado de alendronato; fueron pacientes a los cuales se les hizo

Densitometría ósea	Densitometría ósea [‡]	Comparativo
Octubre/2009	Diciembre/2010*	
L1 – L4	L1 – L4	Columna estable
Z score - 1.3	Z score - 1.2	0.3%
Cuello femoral promedio	Cuello femoral derecho	
Z score - 2.1	Z score - 1.8	
Cadera total promedio	Cadera total derecha	Cadera ganancia
Z score - 1.9	Z score - 1.4	4.3%
Densitometría ósea (método DXA) equipo GE LUNAR, modelo PRODIGY ADVANCE		
[‡] No se realizan en el lado izquierdo por presencia de material atenuante		
* Para la fecha la paciente estaba en tratamiento con ranelato de estroncio		

Tabla 2.
Densitometrías antes y después de la fractura.

seguimiento entre los años 2001 y 2007 con un nexo entre el medicamento y el tipo de fractura presentada^{13,14}. Otras series de casos han contribuido en la literatura con la definición clínica y las características que predisponen a este tipo de fracturas. Una revisión sistemática de casos y de series de casos identificó 141 mujeres con fractura atípica de fémur, con una edad promedio de 67.8 +/- 10 años y en tratamiento con bisfosfonatos durante 71.5 +/- 40 meses, mostrando que el tratamiento a largo tiempo no es prerrequisito para presentar la fractura; también este estudio permitió postular factores de riesgo adicionales como el uso de inhibidores de la bomba de protones y los corticosteroides¹⁵.

En conclusión, aunque la seguridad y efectividad de la terapia con alendronato está bien documentada¹⁶⁻¹⁹, demuestra una disminución en las tasas de fracturas atribuibles a la osteoporosis, en la literatura es controversial la información que se encuentra frente al uso prologado de los bisfosfonatos por la posible asociación con fracturas por sobresupresión, en estudios poblacionales se encuentra una incidencia anual en fracturas por estrés de la diáfisis femoral en pacientes con bisfosfonatos de 1/1000 por año (IC 95% 0.3 - 2) vs. 0.02/1000 por año (IC 95% 0.004 – 0.1)⁷.

Particularmente, en el presente caso clínico, se encontró que la paciente estuvo en manejo con este medicamento por seis años, con adecuada adherencia al tratamiento, inclusive con densitometrías seriadas que presentaban mejoría en la densidad mineral

ósea; la fractura subtrocantérica que la paciente tuvo, aunque no se realizó biopsia de hueso, cumple con las características de fractura patológica: muy baja energía, nivel de la diáfisis proximal del fémur, sin fragmentación, trazos simples y generalmente poco desplazadas^{20,21}, y con terapia con alendronato, que en promedio dura, como se ha visto en los diferentes estudios poblacionales, 5.8 años^{7,13-15}. Por estas características se atribuye la fractura al uso de bisfosfonatos, sin desconocer que la paciente tiene otras condiciones que favorecen el riesgo de fractura como el déficit de vitamina D y el uso crónico de esteroides²².

El objetivo principal de la descripción de esta paciente fue llamar la atención para tener en cuenta la posibilidad de este efecto adverso, aun en pacientes con otros factores de riesgo para fracturas patológicas. Este efecto adverso es, paradójicamente, la principal indicación para su prescripción. No hay un tiempo claramente definido de uso (en años), ni un fármaco que esté más asociado a estas fracturas patológicas; mientras esto se aclara, deben considerarse, en pacientes seleccionados con osteoporosis severas y pobre tolerancia a bisfosfonatos, otras alternativas terapéuticas como la hormona paratiroidea recombinante o el ranelato de estroncio.

Se necesitan, entonces, estudios poblacionales más grandes acerca de este tipo de fractura, en pacientes con uso prolongado de bifosfonatos, que evalúen las características de los pacientes como género, comorbilidades y medicación concomitante, y que discriminen las características de la fractura para tratar

de dar unas pautas claras en cuanto al tiempo de uso y los factores de riesgo²³. También podría estudiarse cuál es el bisfosfonato que más presenta esta complicación y por qué, y buscar consensos para estandarizar los términos de “fractura subtrocantérica”, “típica” y “atípica”, con el fin de evitar el mal uso de estos en la literatura²⁴.

Tal vez, una de las estrategias que permitiría reducir significativamente el tiempo de exposición a bisfosfonatos, en pacientes con osteoporosis, sea la práctica periódica de densitometría ósea (anual o

bianual) y una vez se logren los principales objetivos terapéuticos (evitar el desarrollo de fracturas y lograr un T-score mayor a -2.0) suspender temporalmente el medicamento, vigilar periódicamente la masa ósea y controlar estrictamente los factores de riesgo para fractura; si se detecta una disminución significativa de la masa ósea, hay fracturas previas, si éstas ocurren durante el seguimiento o el paciente usa glucocorticoides orales, debe continuarse el bisfosfonato o considerar hormona paratiroidea recombinante (Tabla 3)²⁵.

Estado del paciente	Fracturas durante el seguimiento	Riesgo de fractura después de 5 años de tratamiento	Consideraciones
T-score de cuello femoral < - 2.5, sin fractura	No	Bajo si T-score de cuello femoral <-2.0	Parar bisfosfonatos
	No	Alto si T-score de cuello femoral <-2.5	Continuar bisfosfonatos
Fractura	No	Alto	Continuar bisfosfonatos
	Fractura no vertebral	Alto	Continuar bisfosfonatos o cambiar a hormona paratiroidea recombinante
	Fractura vertebral	Alto	Cambiar a hormona paratiroidea recombinante
Consumo de esteroides	Cualquier fractura	Alto	Continuar con bisfosfonatos

Tomado y modificado de Geusens P. Bisphosphonates for Postmenopausal Osteoporosis: Determining Duration of Treatment. *Curr Osteoporosis Rep* 2009; 7:12–17.

Tabla 3. Decisiones después de 5 años de tratamiento con bisfosfonato basadas en el riesgo de fractura.

Referencias

- Molina JF, González LA. Osteoporosis: enfoque clínico y de laboratorio. *Medicina & Laboratorio* 2010; 16:111-140.
- Favus, MJ. Bisphosphonates for Osteoporosis. *N Engl J Med* 2010; 363:2027-2035.
- Sharpe M, Stuart N, Spencer CM. Alendronate An Update of its Use in Osteoporosis. *Drugs* 2001; 61:999-1039.
- Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999; 25:97-106.
- Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, *et al.* Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1995; 10:1478-1487.
- Odvin 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; 90:1294-1301.
- Schilcher J, Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta Orthop* 2009; 80:413-415.
- Cheung RK, Leung KK, Lee KC, Chow TC. Sequential non-traumatic femoral shaft fractures in a patient on long-term alendronate. *Hong Kong Med J* 2007; 13:485-489.
- Schneider JP. Should bisphosphonates be continued indefinitely? An unusual fracture in a healthy woman on long-term alendronate. *Geriatrics* 2006; 61:31-33.
- Ali T, Jay RH. Spontaneous femoral shaft fracture after long-term alendronate. *Age Aging* 2009; 38:625-626.
- Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic

- women. *Bone* 2000; 27:687–694.
12. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, Chavassieux PM, Boivin G, Papapoulos SE. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1736–1740.
 13. Goh SK, Yang KY, Koh JS, Wong MK, Chua SY, Chua DT *et al.* Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89:349-353.
 14. Neviaser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorich DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 2008; 22:346–50.
 15. Guisti A, Hamdy NAT, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: a systematic review of case/case series studies. *Bone* 2010; 24:1736–1740.
 16. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich *et al.* Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3109-3115.
 17. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, *et al.* FIT Research Group. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4118-4124.
 18. Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1897-1899.
 19. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, *et al.* Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010; 362:1761–1771.
 20. Daccach JA, Morales LC, Soto C, Llinás A. Fracturas subtrocanterica patológica asociada al uso crónico de bifosfonatos: reporte de caso. *Rev Col Ortop Traumatol* 2011; 25:59-63.
 21. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, *et al.* 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; 25:2267–2294.
 22. 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; 21:299–408.
 23. Aspenberg P. Bisphosphonates and fatigue fractures. *IBMS BoneKEy* 2009; 6(12):465-469.
 24. Rizzoli R, Åkesson K, Bouxsein M, Kanis JA, Napoli N, Papapoulos S, *et al.* Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group. *Osteoporos Int* 2011; 22:373–390.
 25. Geusens P. Bisphosphonates for Postmenopausal Osteoporosis: Determining Duration of Treatment. *Curr Osteoporosis Rep* 2009; 7:12–17.