

## Fractura atípica de fémur en paciente con tratamiento prolongado con bifosfonatos

Mirena Buttazzoni, Guido Carabelli y María Diehl

Mujer de 68 años que consulta en el año 2008 para control de hipotiroidismo posquirúrgico por bocio nodular. Presenta como antecedentes de importancia: menopausia espontánea a los 39 años, no recibió terapia de reemplazo hormonal, fractura de ambas tibias en la premenopausia, litiasis renal a los 40 años (tratamiento con hidroclorotiazida por hipercalcemia), no tabaquismo, no corticoterapia crónica ni consumo de inhibidores de la bomba de protones, diagnóstico de osteoporosis a los 53 años en tratamiento hasta el momento de la consulta con alendronato 70 mg/semanales durante 15 años y fracturas a nivel de diáfisis femoral derecha en 2005 (Fig. 1) y ramas iliopubianas e isquiopubianas en 2008 (Fig. 2), ambas por caídas desde su altura.



**Figura 1.** RX de fémur derecho. Fractura atípica de diáfisis femoral derecha (flecha).

El examen físico no presentó alteraciones de relevancia. Se descartaron causas secundarias de osteoporosis, como enfermedad celíaca y mieloma múltiple.

La densitometría ósea intratratamiento evidenció osteopenia en raquis lumbar y cuello femoral (*T-score*: -1.7 y -1.5, respectivamente).

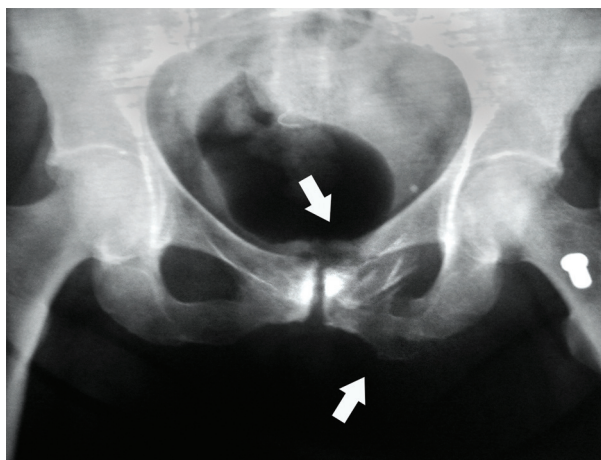
En el laboratorio se observó TSH normal, calcemia 10 mg/dL (VN: 8.5-10.5), parathormona 44.1 (VN hasta 65pg/dL), dosaje de 25 OH vitamina D 27ng/mL (> 30), fosfatasa alcalina 148 UI/l (VN 50-240), calciuria 191mg/24 h (100-250), índice calcio/creatinina en 24 h 0.16 (0.10-0.25) y *cross laps* séricos 200 pmol/L (VN: 40-450).

La revisión de las radiografías previas mostró que la fractura diafisaria derecha presentaba un trazo transversal en área de cortical engrosada (fractura atípica) y que la consolidación había sido adecuada intratratamiento con bifosfonatos.

Se decidió suspender los bifosfonatos, continuar con suplemento de calcio 500 mg/d, ergocalciferol 16800 UI/semana y tiazidas, y evaluar la posibilidad de tratamiento con acción anabólica.

Presentó luego un nuevo dolor en el muslo izquierdo que mejoró con AINE y ejercicios de elongación muscular.

En el año 2009 se internó por fractura diafisaria femoral izquierda, refiriendo haber tenido reagudización del



**Figura 2.** RX de pelvis en incidencia de frente. Fractura de rama isquiopubiana e iliopubiana (flechas).

dolor previo a la fractura y posterior caída. La radiografía mostraba características de fractura atípica: trazo lineal con oblicuidad menor de 30 grados (Fig. 3). Se realizó osteosíntesis con clavo endomedular (Fig. 4). Se solicitó biopsia ósea con histomorfometría que evidenció hueso adinámico.



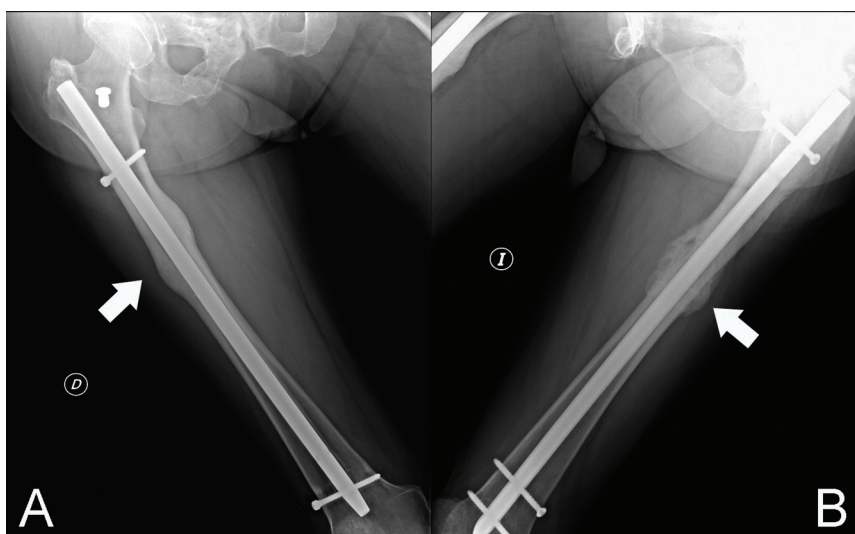
**Figura 3.** RX de fémur izquierdo. Fractura atípica de diáfisis femoral izquierda (2009).

Evolucionó con buena consolidación de la fractura e inició posteriormente tratamiento con teriparatida.

### DISCUSIÓN

Los bifosfonatos son el grupo de drogas más frecuentemente utilizadas para el tratamiento de la osteoporosis y han demostrado reducir el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.

Las fracturas femorales atípicas (FFA) fueron descritas por Odvina y cols. en 9 pacientes que recibían tratamiento con alendronato por osteoporosis en el año 2005. La biopsia ósea mostraba, en algunos casos, una supresión marcada del remodelado óseo similar a la descrita en nuestra paciente. Se planteó como posible mecanismo una disminución de la capacidad de reparar microdaño. En la revisión realizada por Shane y cols. se consideraron 310 casos de los cuales 286 recibían bifosfonatos (BF) por osteoporosis, 5 casos por enfermedad maligna y en 19 no se encontró uso previo de BF. La duración media del tratamiento con BF fue de 7 años; un 28% (60 de 215) fueron bilaterales de manera simultánea o secuencial, 70% tuvo dolor prodrómico (158 de 227) y 26% (29 de 112) retraso en la consolidación. Los marcadores de remodelado óseo eran normales en la mayoría de los casos al igual que en el de la paciente presentada, pero generalmente se estudiaron luego de la fractura. Se propusieron como criterios diagnósticos mayores: localización subtrocanterica o diafisaria, traumatismo mínimo o espontáneo, trazo transversal o discretamente oblicuo, ausencia de conminución, fractura completa extendida a través de ambas corticales con pico medial o incompleta involucrando solo la cortical externa, y como criterios menores: reacción perióstica en corteza lateral, aumento del espesor cortical, presencia de síntomas prodrómicos (dolor en muslo o ingle), bilateralidad,



**Figura 4 A y B.** RX de ambos fémures. Fractura atípica consolidada de fémur derecho e izquierdo (flechas) con osteosíntesis con clavo endomedular en ambos lados.

retraso en la consolidación, presencia de comorbilidades (p. ej., disminución de vitamina D, artritis reumatoidea, hipofosfatasa) y uso de fármacos como bifosfonatos, corticoides e inhibidores de la bomba de protones. Todos los criterios mayores deben estar presentes, mientras que los menores no son un requisito para el diagnóstico. Se excluyen las fracturas de cuello femoral, las intertrocantericas o subtrocantéricas espiraladas, las asociadas a tumor y las periprotésicas.

Nieves y cols. mostraron que las fracturas subtrocantéricas o diafisarias son infrecuentes (< 20/100 000 mujeres/año) y que no aumentó su incidencia a partir de la introducción de los BF, pero no se evaluaron las características radiológicas. Otros trabajos evaluaron que el 5-10% de las fracturas femorales eran subtrocantéricas o diafisarias y solo 17 a 29% de las fracturas en esta localización tendrían características atípicas.

Koh y cols. plantearon que la presencia de una línea negra en la radiografía como expresión de falta de unión y el dolor serían indicadores de mayor riesgo de progresión a fractura completa. Este signo no siempre está presente, por lo que ante la sospecha clínica pueden ser necesarios otros estudios como centellograma óseo, tomografía computarizada o resonancia magnética para el diagnóstico. Se ha encontrado asociación entre el tiempo de tratamiento con BF y un mayor riesgo de FFA. Esta paciente había recibido alendronato por tiempo prolongado, incluso luego de la FFA inicial. La suspensión del tratamiento con BF disminuye el riesgo de fractura contralateral en un 70% por año desde su última administración. Los BF habían sido suspendidos y se estaba evaluando el tratamiento anabólico previo a la segunda fractura.

El tratamiento quirúrgico de la FFA completa es la osteosíntesis con clavo endomedular. En fracturas parciales con presencia de dolor o signos radiológicos de progresión se ha propuesto la colocación preventiva de un clavo endomedular. También hay informes de casos que sugieren que el uso de fármacos con efecto anabólico (teriparatida o ranelato de estroncio) podría mejorar la consolidación.

En este caso ambas fracturas consolidaron luego de la intervención quirúrgica.

Se ha propuesto el tratamiento con teriparatida especialmente si a las 4-6 semanas de la cirugía por FFA no hay consolidación adecuada.

### CONCLUSIÓN

El beneficio del tratamiento con BF en la prevención de fracturas es mayor que el riesgo de fracturas atípicas; sin embargo, es importante evaluar el riesgo-beneficio en cada paciente al inicio y durante la duración del tratamiento.

La FFA es infrecuente, pero en pacientes bajo tratamiento con bisfosfonatos es necesario jerarquizar la presencia de dolor en muslo o ingle y descartar esta patología teniendo en cuenta la posibilidad de compromiso bilateral.

Son necesarios nuevos estudios para evaluar la verdadera incidencia y el posible papel etiopatogénico de los bifosfonatos y definir el tratamiento adecuado luego de una FFA.

Agradecimiento: al Dr. Matias Borensztein por su colaboración en la digitalización de las imágenes.

### BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Carvalho NN, Voss LA, Almeida MO, et al. Atypical femoral fractures during prolonged use of bisphosphonates: short-term responses to strontium ranelate and teriparatide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2675-80.
- Dell R y col. en la reunión anual de la American Academy of Orthopedic Surgeons en 2012.
- 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.
- Koh JS, Goh SK, Png MA, et al. Femoral cortical stress lesions in long-term bisphosphonate therapy: a herald of impending fracture? *J Orthop Trauma*. 2010;24(2):75-81.
- Neviasser AS, Lane JM, Lenart BA, et al. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma*. 2008;22(5):346-50.
- Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM, et al. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics. *Osteoporos Int*. 2010;21(3):399-408.
- Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1294-301.
- Recker RR, Lewiecki EM, Miller PD, et al. Safety of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 2009;122(2 Suppl):S22-32.
- Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1728-37. Errata en: *N Engl J Med*. 2011;365(16):1551. *N Engl J Med*. 2012;367(6):582.
- Shane E, Burr D, Ebeling PR, 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(11):2267-94. Errata en: *J Bone Miner Res*. 2011;26(8):1987.
- Sutton RA, Mumm S, Coburn SP, et al. "Atypical femoral fractures" during bisphosphonate exposure in adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res*. 2012;27(5):987-94.