

Tratamiento con teriparatida de una fractura atípica del fémur con retraso de consolidación*.

Dra. Silvina R. Mastaglia

Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Oseas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) CONICET-UBA. Investigadora del Consejo Nacional de Ciencia y Técnica (CONICET).

Dr. Gabriel Aguilar

Centro de Diagnóstico Dr. Enrique Rossi, Buenos Aires, Argentina.

Dra. Beatriz Oliveri

Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Oseas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) CONICET-UBA. Investigadora del Consejo Nacional de Ciencia y Técnica (CONICET). Centro de Osteopatías Médicas "Dr. Carlos Mautalen".

El objetivo del presente artículo es describir el curso clínico de una paciente tratada con alendronato por un período prolongado con una fractura diafisaria de fémur derecho con retraso de consolidación de fractura que resolvió rápidamente con el uso de teriparatida.

Los bifosfonatos son medicamentos ampliamente usados para el tratamiento de la osteoporosis, debido a su eficacia para reducir los marcadores de remodelamiento óseo, aumento de la densidad mineral ósea (DMO) y reducción de fracturas osteoporóticas¹⁻². Recientes publicaciones vinculan el uso prolongado de bifosfonatos a fracturas atípicas. La primera publicación data del año 2005 realizada por Odvina y col quienes comunicaron una serie de 9 casos con fracturas no vertebrales, 6 de las cuales mostraron un retraso en su consolidación o no unión³. En todos los casos la biopsia de cresta iliaca exhibía una supresión del remodelamiento óseo, hallazgo que sugería una posible asociación causal entre alendronato y las fracturas. Posteriormente otros grupos⁴⁻⁷ comunicaron casos similares a los de Odvina y col, estableciéndose así una nueva entidad denominada "fracturas atípicas asociadas al uso prolongado a bifosfonatos". Las fracturas se producen en áreas esqueléticas predominantemente de hueso cortical, más frecuentemente en la diáfisis femoral y región sub-trocantérica. Generalmente son fracturas que ocurren después de un mínimo trauma pudiendo estar precedidas por dolor pro-

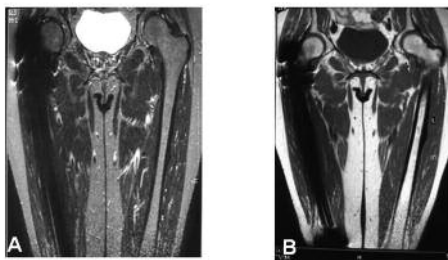
drómico de semanas y aún meses de evolución. El trazo de fractura se caracteriza por ser simple u oblicuo, frecuentemente bilateral y lenta consolidación. En el 26 % de los casos se observa retraso de consolidación de fracturas.⁸

CASO CLINICO

Mujer de 57 años edad, que consultó por falta de consolidación de fractura diafisaria de fémur derecho de 10 meses de evolución a pesar del tratamiento ortopédico realizado. La fractura fue precedida por dolor progresivo, bilateral y severo en ambos muslos de 1 año de evolución. Refirió como antecedente patológico cáncer de vulva a los 44 años, osteoartritis medicada con glucosamina y condroitinsulfato y osteopenia tratada por 7 años con alendronato. Presentó su menopausia a los 49 años. No refirió antecedentes familiares de fracturas por fragilidad ósea. No era fumadora ni tenía ingesta excesiva de alcohol. Al momento de la primera consulta la paciente deambulaba con bastón. Se interpretó la misma como fractura atípica asociada al uso prolongado de alendronato. Se indicó suspender tratamiento con alendronato y se solicitó una evaluación del metabolismo mineral y una

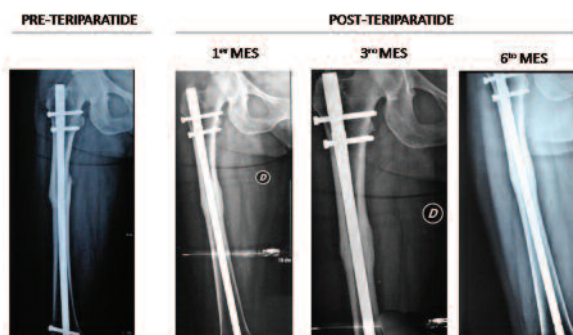
*Esta comunicación fue presentada en la reunión anual de la American Society for Bone and Mineral Research, Minneapolis Minnesota, USA (Octubre 2013). Seleccionada por el Comité Científico del European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO-IOF) para ser presentado en su próxima reunión a desarrollarse en Roma, Italia, Abril 2013.

- **Figura 1.** Resonancia Nuclear Magnética de ambos fémures Pre-Teriparatida.



A: (SE T1) en fémur izquierdo se observa engrosamiento de la cortical en concordancia con el área de fractura. Artificio por susceptibilidad magnética del material en fémur derecho. B: (STIR coronal) No se observa edema óseo en fémur izquierdo. Fractura en evolución favorable.

- **Figura 2.** Evolución radiológica de consolidación de fractura de fémur derecho pre y pos-teriparatida.



- **Figura 3.** Tomografía computada de Multislice reconstrucción coronal.



A y B: Engrosamiento cortical. No se visualiza trazo de fractura Consolidación de ambas fracturas.

resonancia nuclear magnética (RNM) del fémur contralateral. La DMO (Lunar- Prodigy, Madison, USA) mostró una densidad mineral ósea de columna lumbar (L2-L4): 0.912g/cm²; T-score: -2.4 y fémur izquierdo total: 0.805g/cm²; T-score: -1.6. El laboratorio presentó los siguientes resultados: parathormona intacta (PTHi): 40ng/ml (vr:10-65ng/ml); 25-hidroxitamina D (25OHD): 40ng/ml (valor de referencia:>30ng/ml); crosslaps sérico (CTXs): 318 ng/ml (vr:80-590ng/ml) y fosfatasa alcalina ósea (FAO): 76UI/l (vr:31-

95UI/L). La RNM evidenció una fractura por estrés en la diáfisis del fémur izquierdo (Figura 1). No se pudo analizar el fémur derecho por artefacto producido por el clavo endomedular. Se inició tratamiento con teriparatida subcutánea (PTH1-34) 20µg diarios. A los 10 días del tratamiento la paciente refirió una reducción significativa del dolor, y dejó de requerir dispositivos para deambular. En la figura 2 se muestra la evolución radiográfica pre y post tratamiento con teriparatida. A los tres meses después de iniciado el tratamiento la tomografía computada multislice evidenció consolidación de las fracturas pudiendo la paciente retornar a su actividades habituales (Figura 3). En la tabla 1 se muestra la evolución densitométrica y en la tabla 2 el laboratorio del metabolismo mineral pre y pos tratamiento con teriparatida.El tratamiento fue bien tolerado sin se registrarse reacciones secundarias.

Discusión

En el caso presentado la paciente resolvió con la administración de teriparatida 20µg diarios por tres meses, el retraso de consolidación de la fractura diafisaria de fémur asociada al uso prolongado de bifosfonatos.

Teriparatida (PTH1-34) es un medicamento anabólico aprobado para el tratamiento de la osteoporosis, que ha demostrado efectividad para estimular la formación ósea, siendo además una medicación promisoriosa como factor de crecimiento para la consolidación de fracturas.

Estudios pre-clínicos concluyeron que la administración diaria de teriparatidamejora las propiedades mecánicas y morfológicas del callo óseo, acelerando la consolidación de fracturas^{9,11}.Aspenberg y col. estudiaron en mujeres posmenopáusicas el efecto sistémico del tratamiento con teriparatida con dosis de 20 y 40 µg/día sobre la consolidación de fracturas de radio distal (fractura de Colles) administrado por 8 semanas. Contrariamente a la hipótesis primaria postulada por los autores la dosis de 20 µg demostró ser más efectiva en reducir el promedio de tiempo para consolidación de la fractura que la de 40 µg¹².

La fractura presentada por nuestra paciente fue interpretada como fractura diafisaria asociada al uso prolongado de bifosfonatos principalmente por la clínica y secuencia de la fractura. Coincidente con otras comunicaciones nuestra paciente no mostró niveles séricos de los marcadores de remodelamiento óseo en niveles de supresión pero observamos que no se evidenció un incremento de los niveles de los marcadores de formación como generalmente se observa tras la administración de teriparatida en el tratamiento de la osteoporosis. Esta observación indicaría que la respuesta en la formación ósea sería mucho menor en aquellos pacientes que recibieron por tiempo prolongado alendronato. Sloany col.¹³ compararon el efecto de teriparatida o alendronato versus grupo control en fracturas de es-

• **Tabla 1.** Evolución de la densidad mineral ósea (DMO) pre y post tratamiento con teriparatida por tres meses en las diferentes áreas esqueléticas evaluadas.

	Pre- Teriparatida		Post- Teriparatida	
	(g/cm ²)	T- score	(g/cm ²)	T- score
Columna Lumbar	0.928	-2.3	0.939	-2.2
Cuello Femoral	0.963	-0.1	0.926	-0.5
Fémur Total	0.808	-1.6	0.832	-1.4

trés producidas en ratas de acuerdo al modelo experimental descrito por Kidd y col¹⁴. Ellos observaron una tasa de formación ósea del 114% en el sitio de fractura en el grupo de teriparatida a las 2 semanas de administración mientras que el grupo que recibió alendronato presentó una supresión del 44% de la tasa de formación comparado con el control a las cuatro semanas. Estos autores concluyeron que teriparatida podría ser utilizada para facilitar la reparación de las fracturas de estrés.

• **Tabla 2.** Laboratorio del metabolismo mineral pre y post tratamiento con teriparatida.

	Pre-Teriparatida	Post-Teriparatida *
Cas (8.9-10.4mg%)	8.8	8.9
Ps (2.6-4.4mg%)	3.2	3.0
25OHD(>30ng/ml)	40.0	98.2
CTXs(80-590ng/ml)	318	348
FAO (31-95UI/l)	76.0	52.8
PTHi (6-65pg/ml)	44.0	64.0
CaU(80-250mg/24h)	189	131

Ca_s: calcio sérico

Ps: fósforo sérico 25OHD:25-hidroxivitamina D;

CTXs: crosslaps sérico;

FAO fosfatasa alcalina ósea;

PTHi: parathormona intacta,

CaU: calcio urinario.

*1 mes posterior a la suspensión del tratamiento de Teriparatida administrado durante 3 meses.

Conclusión: una dosis diaria de 20µg de teriparatida via subcutanea fue efectiva y segura en nuestra paciente para alcanzar la consolidación de una fractura diafisaria de fémur asociada al uso prolongado de bifosfonatos. Sin embargo este resultado debe ser considerado con precaución ya que otros factores, como el tiempo transcurrido de la fractura pueden haber influido en su consolidación. Futuros estudios clínicos se requieren para confirmar la eficacia y seguridad de teriparatida 20µg/día en la consolidación de fracturas atípicas asociadas al uso de bifosfonatos.

Referencias

1. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et.al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet 1996; 348: 1535-41.
2. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et.al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. JAMA1998, 280:2077-82.
3. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao S, et. al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 90:1294-1301.
4. Goh SK, Yang KY, Wong MK, Chua SY, Chua DTC, Howe TS. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy. J. Bone Joint Surg Br. 2007; 88:349-3563.
5. KwekEB, Goh SK, Koh JS, Png MA, Howe TS. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy?. Injury 2008; 39:224-231.
6. Lenart BA, Lorch DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. N Engl J Med. 2008; 358:1304-6.
7. Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S, et.al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. Osteoporosis Int. 2009; 20:1353-62.
8. 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. 2011; 25:1-28.
9. BarnesGL, kakar S, Vora S, Morgan EF, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Stimulation of fracture-healing with systemic in-

termittent parathyroid hormone treatment. J. Bone Joint Surg Am. 2008; 90:S120-S127.

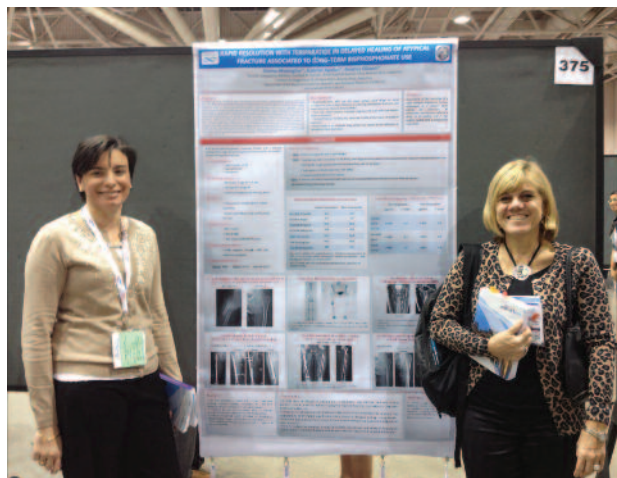
10. Chalidis B, Tzioupis E, Giannoudis PV. Enhancement of fracture healing with parathyroid hormone: preclinical studies and potential clinical applications. *Expert Opin Investg. Drugs.* 2007; 16:441-49.

11. Skripitz R, Aspenberg P. Parathyroid hormone: a drug for orthopedic surgery? *Acta Orthop Scand.* 2004; 75:654-62.

12. Aspenberg Per, Genant HK, Johansson T, et. al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J. Bone Miner Res* 2010; 25:404-14.

13. Sloan AV, martin JR, Li S, Li J. Parathyroid hormone and bisphosphonate have opposite effects on stress fracture repair. *Bone* 2010; 47:235-40.

14. Kidd LJ, Stephens AS, Kuliaba JS, Fazzalari NL, Wu AC, Forwood MR. Temporal pattern of gene expression and histology of stress fracture healing. *Bone* 2010; 46:369-78.



Las Dras. Beatriz Oliveri y Silvana Mastaglia frente al poster en el que presentaron el reporte del caso clínico en la reunión anual de la American Society of Bone and Mineral Research que se llevó a cabo en Minneapolis, Estados Unidos, en octubre del 2012.



LABORATORIOS BETA S.A.
Tecnología Farmacéutica Innovadora

Diversidad terapéutica en el tratamiento de la osteoporosis

La mejor respuesta al mejor costo