

Fractura atípica en paciente en tratamiento prolongado con Ranelato de Estroncio: descripción de un caso.

Atypical fracture in a patient on long term strontium ranelate therapy: description of a case

Rodrigo, José Luis
Novoa Parra, Carlos
Fernández Izquierdo, Miguel

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario Dr. Peset; Valencia. España.

le_male2002@hotmail.com

Rev. S. And. Traum. y Ort., 2014; 32 (1/2): 85-90

Recepción: 13/01/2015. Aprobado: 27/01/2015

Resumen

Objetivo: informar y analizar un caso de fractura atípica con posible relación al consumo prolongado de Ranelato de Estroncio (RE).

Caso clínico: paciente mujer de 72 años que tras caída de su propia altura sufrió una fractura atípica de diáfisis femoral, dentro de sus antecedentes estaba osteoporosis en tratamiento con RE desde hacía dos años; en los tres meses previos a la fractura refirió dolor en diáfisis femoral derecha.

Resultados: hemos detectado un caso con características clínico-radiológicas de fractura atípica en una paciente sin ningún otro antecedente concomitante con estas que la toma de RE.

Conclusiones: Hasta donde sabemos, este es el primer caso reportado de fractura atípica con relación plausible con el uso prolongado de RE y a pesar que su uso ha sido restringido recientemente, sus efectos sobre la densidad ósea se mantienen hasta por 10 años por lo cual es esperable que el número de casos se incremente. Es recomendable realizar estudios radiológicos en pacientes que refieran aparición de dolor agudo o insidioso en muslo que

Abstract

Objectives: Report and analyze a case of atypical fracture possibly related to prolonged use of strontium ranelate (RE).

Clinical case: 72 year old female patient who after falling from his own height suffered an atypical femoral shaft fracture within their clinical history was osteoporosis treated with SR for two years; in the three months prior to the fracture referred pain in the right femoral shaft.

Results: We detected a case with clinical and radiological features of atypical fracture in a patient with no history related to these only prolonged consumption of strontium ranelate.

Conclusions: To our knowledge, this is the first case of atypical fracture possibly related to the prolonged use of SR, and although its use has recently been restricted, its effects on bone density are maintained for up to 10 years, which is expected that the number of cases increases. Is advisable to perform imaging studies in patients reporting acute or insidious onset of pain in the thigh which have been subjected to prolonged treatment with RE.

hayan estado sometidos a tratamiento prolongado con RE.

Palabras clave: Ranelato de estroncio, fractura, fémur, atípica

Key words: strontium ranelate, femoral fractures, atypical

Introducción

Como uno de los fármacos existentes para el tratamiento de la osteoporosis¹ el Ranelato de Estroncio (RE), ejerce su acción terapéutica mediante un efecto dual, un primer mecanismo que actúa sobre la proliferación osteoblástica y osteocitos, basado en un efecto positivo sobre la replicación de las células osteoprogenitoras y pre-osteoblastos, además de incrementar la síntesis de proteínas colágenas y no colágenas², a su vez estimula la expresión de genes importantes en la diferenciación osteoblástica como RunX2 y BSP (sialoproteína ósea). El segundo mecanismo del RE actúa sobre los osteoclastos disminuyendo su número y su superficie, por ende disminuyendo la resorción ósea, estimulando la producción de OPG un conocido inhibidor de los osteoclastos³. Estos efectos combinados, aumento de la formación y disminución de la resorción ósea, ambos en un rango casi fisiológico, se traducen en un incremento de la masa y resistencia ósea, resultando en la disminución del riesgo de fracturas osteoporóticas vertebrales y no vertebrales⁴.

La seguridad y duración del tratamiento de los medicamentos antirresortivos para el tratamiento de la osteoporosis ha sido ampliamente estudiado en el caso de los bifosfonatos¹, siendo aún discutidos en el resto de los medicamentos (RE, Denosumab).

En los últimos años se han descrito múltiples casos fracturas atípicas en pacientes en tratamientos con antirresortivos⁵⁻¹¹. Se han hecho esfuerzos para formular criterios para describir este patrón de fracturas, en el 2010 la ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research), desarrolló una serie de criterios clínico-radiológicos para el diagnóstico de fracturas femorales atípicas¹². Diversos estudios apuntan a que el uso de medicamentos con efecto antirresortivo disminuye la capacidad de remodelación ósea y esto durante un periodo prolongado de tiempo produciría la acumulación de microtraumatismos que se traducirían en un aumento de la fragilidad ósea con el consiguiente riesgo de fractura⁵.

El objetivo de este trabajo es comunicar un caso de fractura con características de atipia en una paciente que había estado en tratamiento prolongado con RE, que hasta donde sabemos es el único caso reportado.

Caso clínico

Paciente mujer de 72 años de edad, con antecedentes de osteoporosis en tratamiento con Ranelato de Estroncio por más de 2 años. En diciembre 2013 es traída a urgencias de nuestro hospital posterior a caída desde su propia altura, precedida de dolor importante en el tercio medio de muslo derecho, según refirió. A su llegada presentaba acortamiento del miembro inferior derecho, actitud en rotación externa, deformidad en muslo derecho, impotencia para el apoyo, sin observarse solución de continuidad en piel. Se realizaron radiografías simples AP de pelvis y Axial de cadera derecha, así como AP Lateral de fémur derecho (*Fig. 1*), en la que se observó una fractura a nivel de tercio medio de diáfisis femoral derecha, de trazo oblicuo corto simple, sin conminución (AO: 32-A2), de igual manera se podía observar corticales engrosadas. La paciente

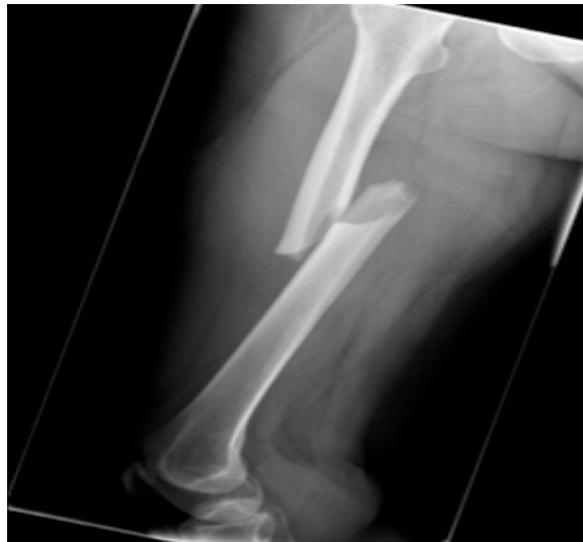


Fig. 1. Rx de la fractura.

es hospitalizada con tracción cutánea, analgesia y profilaxis tromboembólica. Se intervino quirúrgicamente mediante enclavado endomedular con clavo T2 fémur (Stryker®, Kalamazoo, Michigan) anteroígrado de 340 mm x 11 mm acerrojado (Fig. 2). La paciente es dada de alta a los 10 días después del ingreso, se retiró el RE y se comenzó tratamiento con teriparatida (FORSTEO®), calcio y vitamina D, siendo remitida a consultas externas para su control evolutivo.



Fig. 2. Rx postoperatorio inmediato.

Resultados

Al año desde la intervención se observa callo de fractura, la paciente es independiente para actividades básicas de la vida diaria (ABVD), no presenta



Fig. 3. Rx a los 4 meses



Fig. 4. Rx a los 11 meses

dolor y tolera sin problemas el tratamiento con teriparatida (FORSTEO®). (Fig 3 y 4)

Discusión

Como hemos dicho en los últimos años se han informado casos de fracturas atípicas en pacientes que han estado en tratamiento prolongado con antirresortivos. Se ha hipotetizado que la disminución del recambio óseo aumenta la acumulación de microfracturas que debilitan al hueso y aumentan el riesgo que se produzcan fracturas diafisarias ante traumatismos leves^{5,12,13,14}.

La ASBMR ha descrito las características principales y secundarias de las fracturas atípicas¹², nuestro caso presenta todos los criterios mayores y algunos menores (tabla 1).

El Ranelato de Estroncio (Osseor®, Protelos®), ofrece una alternativa para el tratamiento de la osteoporosis. El estroncio es muy similar al calcio en su absorción en el intestino, incorporación al hueso y en la reabsorción tubular renal. Este se encuentra en trazas en el cuerpo humano, y la forma en Ranelato hace más simple su incorporación al hueso¹⁴. (Fig. 4).

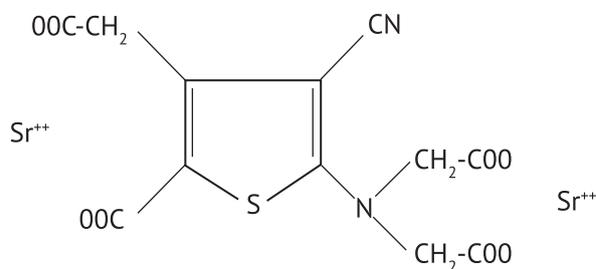


Fig. 4. Estructura química del RE (Marie et al 1993)

La eficacia clínica de este fármaco fue demostrada en los estudios realizados para su registro (SOTI y TROPOS)^{15,16}, mostrando un efecto beneficioso sobre fracturas vertebrales y no vertebrales frente a placebo¹⁷⁻²⁰. Las dianas moleculares corresponden al receptor-sensor del calcio (CaSR), incrementa la producción de ARNm con la consiguiente expresión de genes críticos en la diferenciación osteoblástica e incrementa la producción de osteoprotegerina (OPG), conocido inhibidor de la osteoclastogénesis, a la vez que suprime el RANKL, previniendo así la interacción de este con su receptor (RANK) que se encuentra en los osteoclastos y sus precursores bloqueando así la formación, función y supervivencia

Tabla 1. CRITERIOS DE LA ASBMR PARA EL DIAGNÓSTICO DE FRACTURAS FEMORALES ATÍPICAS^a
<p>Características principales^b</p> <ul style="list-style-type: none"> • Localizada en cualquier parte del fémur, desde la porción distal de trocánter menor hasta la porción proximal de la prominencia supracondílea. • Asociada a un traumatismo mínimo, como una caída estando en bipedestación o a menor altura, o sin traumatismo previo. • Configuración transversal u oblicua corta • Sin conminución • Las fracturas completas se extienden a través de ambas corticales y pueden estar asociadas a una espícula medial; las fracturas incompletas afectan solo a la corteza lateral. <p>Características secundarias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacción perióstica localizada en la cortical lateral. • Aumento generalizado del grosor cortical de la diáfisis • Síntomas prodrómicos tales como dolor sordo o constante en muslo o ingle • Fracturas y síntomas bilaterales • Retraso de la consolidación • Enfermedades asociadas (por ejemplo: déficit de vitamina D, AR, Hipofosfatasa) • Uso de fármacos (por ejemplo: bifosfonatos, glucocorticoides, IBP)
<p>^aQuedan excluidas expresamente las fracturas del cuello femoral, intertrocanteréas con extensión subtrocanterea en espiral, fracturas patológicas espontáneas asociadas a tumores óseos primarios o metastásicos y fracturas peri-protésicas.</p> <p>^bSe deben cumplir todas las características principales para la definición de casos de fractura femoral atípica. No son necesarias ninguna de las características menores, pero en ocasiones se han asociado a estas fracturas.</p> <p>^cCon frecuencia descritas en la literatura como “con forma de pico” o “prominentes”.</p>

de los osteoclastos, aunque este último efecto no parece ser uniforme y suele ser inferior a los cambios observados con OPG^{3,4,21}.

El riesgo de fractura atípica parece incrementarse en paralelo con la duración de la exposición a bifosfonatos, desde los 1.8 casos por cada 100.000 tratados por año de exposición en los primeros dos años, a 113 casos por cada 100.000 tratados por año a los 8 años de exposición²², esto pudiera deberse a que la inhibición de la resorción ósea mantenida en el tiempo produciría acumulación de microfracturas que debilitarían al hueso con el consiguiente aumento del riesgo de fracturas ante traumatismos de baja energía⁵. En nuestro caso la exposición fue por un periodo de tiempo de 2 años, luego de la fractura decidimos suspender el tratamiento con RE e iniciar el uso de teriparatida (FORSTEO®). Teriparatida (PTH 1-34: paratohormona humana recombinante) es un anabolizante óseo que reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopausicas con osteoporosis²³, algunos datos clínicos publicados y datos empíricos sugieren que

el tratamiento con teriparatida podría mejorar o acelerar la consolidación de las fracturas atípicas¹².

Nuestro caso no provee una evidencia concluyente de una relación causal entre el tratamiento con Ranelato de Estroncio (Osseor®, Protelos®) y las fracturas atípicas, pero ilustra las muchas características en común con los múltiples casos expuestos con otros fármacos con efecto antirresortivos (Bifosfonatos, Denosumab). El efecto del RE según estudios se puede mantener hasta por 10 años²⁴ y a pesar que su uso ha sido restringido recientemente por la Agencia Europea de Medicamentos (21 Feb 2014, EMA/84749/2014) y la AEMPS (11 Jul 14, MUH/FV/9/2014) calificándolo como medicamento de diagnóstico hospitalario, gran cantidad de pacientes lo han usado por periodos prolongados de tiempo o aun lo continúan usando, por lo tanto es esperable que el número de casos de fracturas atípicas con relación plausible a su uso aumente.

Es recomendable en pacientes en tratamiento prolongado con fármacos con efecto antirresortivo que refieran síntomas prodrómicos (dolor profundo

Tabla 2. INFORMACIÓN QUE DEBERÍA INCLUIRSE EN FUTUROS INFORMES DE FRACTURAS FEMORALES ATÍPICAS

- Datos demográficos estándar (edad, sexo, estatura, peso, grupo étnico)
- Localización anatómica de la fractura (subtrocanterica o diáfisaria)
- Signos radiográficos claves de la atipia (véase tabla 1)
- Información sobre tratamientos para osteoporosis
 - o Dosis, vías de administración y duración del tratamiento para la osteoporosis y adherencia al mismo.
 - o Indicación para el tratamiento (por ejemplo: osteoporosis, osteopenia, prevención de perdida ósea, cáncer, enfermedad de Paget)
- Antecedente de fractura
- Medicación concomitante: glucocorticoides, tiazolidinedionas, IBP, antiepilépticos, estatinas, THS, SERM.
- Enfermedades asociadas: DM, AR, nefropatía crónica, malabsorción, alteraciones del metabolismo del fosfato, sustitución articular
- Antecedentes familiares (para estudios genéticos)
- Densidad mineral ósea: antes del tratamiento y en el momento de la fractura
- Bioquímica clínica
 - o Calcio sérico, creatinina, 25 (OH)D, PTH
 - o Marcadores bioquímicos de recambio oseo (P1NP, osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea o total, telopeptido carboxiterminal)
- Tratamiento quirúrgico de la fractura (clavo endomedular, placas de bloqueo): confirmación de retraso de consolidación

en el muslo o ingle) realizar estudios radiológicos, de inicio rayos x simples y si estos son normales y la sospecha clínica es alta pueden ser útiles técnicas diagnósticas más avanzadas (gammaografía ósea con radionucleidos, RMN, TAC de alta resolución)¹², en estos pacientes se debe evaluar la suspensión o sustitución parcial o definitiva por otro fármaco, teniendo en cuenta las restricciones de este medicamento y el riesgo estimado de fractura para ese momento⁵.

La ASBMR en el 2010 establece una serie de re-

comendaciones para facilitar la investigación futura acerca de las fracturas atípicas: crear códigos de diagnóstico, el desarrollo del registro internacional de fractura atípica que debe incluir información demográfica, tipo de fractura, exposición a fármacos, enfermedades asociadas y medicación concomitante¹². Como se resume en la tabla 2, nuestro caso cumple con la mayoría de criterios.

Nivel de evidencia: IV

Bibliografía

1. Perez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, et al. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología. *Reumatol Clin*. 2011; 7:357-79.
2. Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, et al. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone*. 1996;18(6):517-23.
3. Brennan TC, Rybchyn MS, Green W, et al. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *Br J Pharmacol*. Aug 2009; 157(7): 1291-1300.
4. Cannata J, Rodríguez M, Gómez-Alonso C. Mecanismo de acción del ranelato de estroncio. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010; 2 (1): S5-S9.
5. Méndez A., Prat S., Domingo A. ¿Qué sabemos de las fracturas atípicas en los pacientes en tratamiento con bifosfonatos? Revisión bibliográfica a raíz de una serie de casos. *Revista española de cirugía ortopédica y traumatología*, Vol. 57, N° 2, 2013, 95-105.
6. Thompson R, Phillips J, McCauley S, et al. Atypical femoral fractures and bisphosphonate treatment: experience in two large United Kingdom teaching hospitals. *J Bone Joint Surg Br*. 2012;94:385-90.
7. Giusti A, Hamdy Na, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy. A systematic review of case/case series studies. *Bone*. 2010;47:169-80.
8. Sayed-Noor A, Sjöden G. Subtrochanteric displaced insufficiency fracture after long-term alendronate therapy: a case report. *Acta Orthop*. 2008;79:565-7.
9. Somford M, Draijer F, Thomassen B, et al. 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;24:1736-40.
10. Caeiro JR, Etxebarria I, Mesa M. Fracturas atípicas relacionadas con el uso prolongado de bifosfonatos. Estado de la situación. *Rev Ortop Traumatol*. 2011;55:392-404.
11. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register based national cohort study. *J Bone Miner Res*. 2009;24:1095-102.
12. Shane E, Burr D, Ebeling P R, Abrahamsen B, et al. Atypical Subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Mine Res*. 2010;25:2267-94.
13. Armamento R, Napoli N, Diemer K, 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.
14. Blake G, Fogelman I. Strontium ranelate: a novel treatment for postmenopausal osteoporosis: a review of safety and efficacy. *Clin Interv Aging*. Dec 2006; 1(4): 367-375
15. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*.2004;350:459-68
16. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2816-22.
17. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2008;58(6):1687-95
18. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20(10):1663-73.
19. Diaz B, Cannata JB. Long-term antifracture efficacy and safety of antiosteoporotic treatments: the hidden part of the iceberg. *Medicographia* 2010;32(1):18-23.
20. Ringe JD, Doherty JG. Absolute risk reduction in osteoporosis: assessing treatment efficacy by number needed to treat. *Rheumatology international*. 2009 Dec 25.
21. Silvestrini G, Ballanti P, Patacchioli F, et al. Detection of osteoprotegerin (OPG) and its ligand (RANKL) mRNA and protein in femur and tibia of the rat. *Journal of molecular histology* 2005;36(1-2):59-67.
22. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res*. 2010 Jan;25(1):72-81
23. Langdahl BL., Rajzbaum G, Jakob F, et al. Reduction in Fracture Rate and Back Pain and Increased Quality of Life in Postmenopausal Women Treated with Teriparatide: 18-Month Data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Calcif Tissue Int* (2009) 85:484-493.
24. Reginster J, Kaufman J, Goemaere S, et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012 23:1115-1122.