



Fractura de fémur proximal (31-A3.2) asociada al uso de tenofovir en paciente VIH + : Reporte de caso

Proximal Femur Fracture (31-A3.2) Associated with the Use of Tenofovir in an HIV-positive Patient: Case Report

Pia Franz Ruiz¹ Marco Poblete Avilez²

¹Residente Ortopedia y Traumatología Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile

²Equipo de Cadera y Pelvis, Hospital Base de Osorno, Los Lagos, Chile

Dirección para correspondencia Pia Franz Ruiz, Equipo de Cadera y Pelvis, Hospital Base de Osorno, avenida Dr. Guillermo Buhler 1.765, Osorno, Los Lagos, Chile (e-mail: pia.franz@gmail.com).

Rev Chil Ortop Traumatol 2021;62:34–38.

Resumen

Presentamos el primer reporte de caso en paciente adulto con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH +) con fractura por fragilidad en fémur proximal asociada al uso de terapia antirretroviral (TARV) con fumarato de disoproxilo de tenofovir (FDT) en Chile. Actualmente, los pacientes diagnosticados con VIH inician tratamiento precoz con TARV, lo que implica mayor cantidad de años de exposición a los fármacos de la terapia. El tiempo de exposición acumulado al FDT se ha asociado a disminución de la densidad mineral ósea y falla renal progresiva, pudiendo el paciente desarrollar síndrome de Fanconi adquirido y osteomalacia, con riesgo aumentado de fractura. Presentamos el caso de un hombre de 44 años, VIH +, evaluado en urgencia tras caída a nivel que resultó en fractura patológica del fémur proximal. Los exámenes de ingreso destacaron hipocalcemia, hipocalcemia, hipofosfatemia e hipovitaminosis D. Se realizó manejo multidisciplinario, con suspensión del FDT, un cambio en la TARV, y suplementación con calcio y carga de vitamina D. Se realizó reducción cerrada y fijación con clavo cefalomedular largo, que evolucionó favorablemente con rehabilitación motora precoz; el paciente recuperó su funcionalidad previa, y se observó consolidación ósea a las 12 semanas. La aparición de dolor osteomuscular en pacientes VIH+ en TARV debe levantar alta sospecha clínica de efecto adverso a medicamento; el seguimiento de estos pacientes debe incluir el control seriado de la función renal y de los niveles séricos de calcio y fósforo. La búsqueda y sospecha de estas complicaciones permitiría una intervención precoz, mejorando la condición de los pacientes y previniendo fracturas patológicas.

Palabras Clave

- fractura de fémur proximal
- terapia antirretroviral
- tenofovir
- reporte de caso

Abstract

We present the first case report of a human immunodeficiency virus (HIV)-positive adult patient with a fragility fracture of the proximal femur associated with antiretroviral therapy (ART) with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in Chile. Currently, patients diagnosed with HIV start ART early, resulting in more years of

recibido
25 de mayo de 2020
aceptado
21 de enero de 2021

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0041-1728734>.
ISSN 0716-4548.

© 2021. Sociedad Chilena de Ortopedia y Traumatología. All rights reserved.

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

exposure to these drugs. The accumulated exposure time to TDF has been associated with a decreased bone mineral density and progressive renal failure, potentially leading to acquired Fanconi syndrome, osteomalacia, and an increased risk of fracture. We present a case of a 44-year-old, HIV-positive man assessed at the emergency room after a fall from standing height which resulted in a proximal femoral pathological fracture. Laboratory findings at admission revealed hypokalemia, hypocalcemia, hypophosphatemia, and hypovitaminosis D. Multidisciplinary management was performed, with TDF discontinuation, ART change, and supplementation with calcium and vitamin D. Closed reduction and fixation with a long cephalomedullary nail was successful, with early motor rehabilitation, functional recovery, and bone consolidation at 12 weeks. Musculoskeletal pain in HIV-positive patients on ART must raise the clinical suspicion of an adverse drug effect; the follow-up of these subjects must include serial monitoring of renal function and serum calcium and phosphorus levels. Screening and suspicion of such complications would enable an early intervention, improving the patients' condition and preventing pathological fractures.

Keywords

- proximal femur fracture
- antiretroviral agents
- tenofovir
- case report

Introducción

Los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+) pueden presentar múltiples complicaciones, algunas asociadas a la inmunosupresión según el nivel de células CD4, y otras asociadas a su tratamiento. Se ha demostrado que los pacientes VIH+ presentan mayores tasas de osteoporosis¹ y mayor frecuencia de fracturas osteoporóticas² que la población general, siendo su etiología multifactorial.

Diversos estudios³ han reportado que el fumarato de disoproxilo de tenofovir (FDT) se asocia a mayor disminución de la densidad mineral ósea en comparación a otros antirretrovirales. Por otra parte, se han descrito casos de falla renal progresiva debido a su excreción renal, particularmente en el túbulo proximal (síndrome de Fanconi), aumentando la excreción urinaria de fósforo y la inhibición de la hidroxilación de la vitamina D en el riñón,⁴ inhibiendo la síntesis de calcitriol, lo que genera osteomalacia.⁵

Bedimo y col.⁶ publicaron que los pacientes VIH+ con exposición a FDT presentan un aumento del 12% en el riesgo de fractura osteoporótica por año de exposición en relación a pacientes VIH+ sin uso de FDT.

El objetivo del presente reporte de caso es mostrar el manejo realizado y advertir sobre los posibles efectos adversos y el riesgo aumentado de fracturas en pacientes VIH+ en tratamiento con terapia antirretroviral con FDT.

Caso Clínico

Paciente masculino de 44 años, diagnosticado con VIH hacía once años y daño hepático crónico de clase A en la clasificación de Child-Pugh, trasladado al servicio de urgencia tras caída a nivel con contusión en cadera izquierda. El examen físico destacó deformidad del muslo izquierdo, impotencia funcional de la cadera izquierda, equimosis en la cara anterior del tercio proximal del

muslo. El paciente refirió además cuadro de 1 mes de evolución de dolor muscular y óseo generalizado.

Los exámenes de laboratorio evidenciaron anemia crónica leve, trombocitopenia, hipocalcemia, hipocalcemia, e hipofosfatemia, además de hipoalbuminemia, hipoproteinemia y déficit severo de vitamina D, con función renal preservada. El paciente refirió terapia con FDT hacía 5 años, sin historia de fracturas previas.

En radiografías anteroposteriores (APs) de la pelvis y AP y lateral del fémur izquierdo, se observó fractura del fémur proximal izquierdo de tipo 31-A3.2 en la clasificación de la AO Foundation/Orthopaedic Trauma Association (AO/OTA) (► **Figura 1**).

Se realizó manejo multidisciplinario ante esta fractura por fragilidad en paciente con VIH asociado a tratamiento con FDT, y se indicó la suspensión del FDT, cambio de terapia antirretroviral, suplementación de calcio, y carga de vitamina D.

Se realizó reducción cerrada y osteosíntesis del fémur izquierdo con clavo cefalomedular largo, asegurando segmento completo, y evitando zonas de stress. La cirugía transcurrió sin incidentes (► **Figura 2**), y, al primer día del postoperatorio, el paciente inició rehabilitación con carga a tolerancia.

El paciente evolucionó de forma favorable, sin complicaciones. Se realizaron controles seriados a las 3, 6 y 12 semanas. A las 12 semanas del postoperatorio, una radiografía mostró signos de consolidación (► **Figura 3**), y el resultado de la evaluación funcional fue de 92 puntos en la escala de Harris. En los exámenes de laboratorio de control, se observó función renal preservada y normalización del metabolismo óseo, con los siguientes hallazgos: creatinina: 0,74 mg/dL (rango normal: 0,70 mg/dL a 1,2 mg/dL); calcio: 8,7 mg/dL (rango normal: 8,4 mg/dL a 10,4 mg/dL); fósforo: 3,2 mg/dL (rango normal: 2,7 mg/dL a 4,5 mg/dL); proteínas totales: 7,1 mg/dL (rango normal: 6,0 mg/dL a 8,0 mg/dL); potasio: 3,9 mg/dL (rango normal: 3,5 mg/dL a 5,1 mg/dL);



Fig. 1 Radiografías de ingreso: anteroposterior (AP) de la pelvis (A), y AP (B) y lateral (C) del fémur izquierdo. Se observa fractura patológica subtrocanterica.



Fig. 2 Radiografías anteroposterior (A) y lateral (B) del fémur izquierdo en el postoperatorio inmediato.

Fig. 3 Radiografías anteroposterior (A) y lateral (B) del fémur izquierdo a las doce semanas postoperatorias, en las que se observan signos de consolidación.

vitamina D: 39,2 ng/mL (rango normal: 20,0 ng/dL a 100,0 ng/mL).

Discusión

Los trastornos del metabolismo óseo son comunes en pacientes VIH+, y muchos desarrollan osteoporosis prematura y un riesgo aumentado de fractura.^{7,8}

Borges y col.,⁹ en una cohorte internacional que incluyó a 11.820 pacientes VIH+ en tratamiento con TARV, observaron que la exposición a FDT era un factor de riesgo independiente de fractura.

Otro efecto secundario al uso de FDT publicado, pero menos frecuente, es el desarrollo de tubulopatía proximal renal.⁸ Se ha reportado nefrotoxicidad entre el 1% y el 2% en pacientes VIH+ en tratamiento con FDT.¹⁰ Se sabe que altas concentraciones intracelulares de FDT interactúan con el ADN mitocondrial,¹¹ y la injuria renal en los túbulos proximales se asocia a toxicidad del ADN mitocondrial.¹² La disfunción de los túbulos renales proximales debido al tratamiento con FDT puede conducir a un aumento de la excreción urinaria de fósforo e inhibición de la 1 α -hidroxilación de la vitamina D en el riñón. La inhibición de la 1 α -hidroxilasa en el riñón inhibe entonces la síntesis de 1,25dihidroxitamina D₃, generando osteoporosis secundaria a osteomalacia.

El presente artículo reporta el primer caso de fractura del fémur proximal asociada a uso de FDT en paciente VIH+ adulto en Chile; anteriormente, reportamos un caso de fractura bilateral de cadera asociada a uso de FDT en paciente pediátrico.¹³

En la literatura internacional, existen limitados reportes de casos de fracturas por fragilidad en pacientes en TARV. El primer caso fue publicado por Rebolledo y col.¹⁴ en 2011, que describieron una paciente de 54 años con fractura bilateral de cadera que desarrolló síndrome de Fanconi tras 5 años de tratamiento con FDT.

En pacientes VIH+ en tratamiento con FDT, ante la presencia de síntomas osteomusculares tales como dolor muscular u óseo, se debe tener un alto índice de sospecha ante alteraciones del metabolismo óseo y/o reacción adversa al fármaco. El laboratorio de control habitual debería incluir exámenes de metabolismo óseo, función renal, y equilibrio hidroelectrolítico.

La densitometría ósea (DMO) es una herramienta útil para la detección precoz de osteoporosis, y la recomendación actual es su realización en todos los pacientes VIH+ mayores de 50 años.⁸ En pacientes con síntomas osteomusculares o con el metabolismo óseo alterado en los exámenes de laboratorio, recomendamos el uso de DMO, independiente de la edad.

Ante alteraciones en los hallazgos de los exámenes de laboratorio que demuestren signos de tubulopatía proximal renal o alteración del metabolismo óseo, así también como DMO con osteoporosis severa, se debe plantear la suspensión del FDT y el cambio de la TARV, para el manejo de estas complicaciones y para disminuir riesgo de fractura.

Existen publicaciones que han mostrado que el uso de bifosfonatos puede ser eficaz en la prevención de la pérdida ósea con la TARV¹⁵ o en el tratamiento de la osteoporosis¹⁶ en personas VIH+; sin embargo, no existen pautas claras sobre cuándo deben usarse.

El manejo quirúrgico de estos pacientes no difiere del manejo habitual de las fracturas por fragilidad; además, se ha reportado que no hay diferencias significativas en cuanto a complicaciones infecciosas ni alteraciones de la consolidación.¹⁷

En conclusión, la evaluación cuidadosa de los pacientes y la sospecha de complicaciones farmacológicas son esenciales para el manejo adecuado y la prevención de fracturas en pacientes VIH+ que reciben tratamiento con medicamentos antirretrovirales.

Es importante enfrentar estos pacientes con un equipo multidisciplinario, realizar el cambio de terapia antirretroviral favoreciendo el uso de drogas con menores efectos en la calidad ósea, la corrección de trastornos metabólicos, y propiciar un tratamiento quirúrgico oportuno, que permita la movilización y rehabilitación precoz, para así evitar complicaciones.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no haber conflictos de intereses.

Referencias

- 1 Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14(04):F63–F67
- 2 Womack JA, Goulet JL, Gibert C, et al; Veterans Aging Cohort Study Project Team. Increased risk of fragility fractures among HIV infected compared to uninfected male veterans. *PLoS One* 2011;6(02):e17217
- 3 Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al; 903 Study Group. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004;292(02):191–201
- 4 Van Rompay KKA, Brignolo LL, Meyer DJ, et al. Biological effects of short-term or prolonged administration of 9-[2-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (tenofovir) to newborn and infant rhesus macaques. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(05):1469–1487
- 5 Wanner DP, Tyndall A, Walker UA. Tenofovir-induced osteomalacia. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(06):1001–1003
- 6 Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS* 2012;26(07):825–831
- 7 Hileman CO, Labbato DE, Storer NJ, Tangpricha V, McComsey GA. Is bone loss linked to chronic inflammation in antiretroviral-naïve HIV-infected adults? A 48-week matched cohort study. *AIDS* 2014;28(12):1759–1767
- 8 Shiau S, Arpadi SM, Yin MT. Bone Update: Is It Still an Issue Without Tenofovir Disoproxil Fumarate? *Curr HIV/AIDS Rep* 2020;17(01):1–5
- 9 Borges ÁH, Hoy J, Florence E, et al; for EuroSIDA. Antiretrovirals, Fractures, and Osteonecrosis in a Large International HIV Cohort. *Clin Infect Dis* 2017;64(10):1413–1421
- 10 Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis* 2011;57(05):773–780

- 11 Lebrecht D, Venhoff AC, Kirschner J, Wiech T, Venhoff N, Walker UA. Mitochondrial tubulopathy in tenofovir disoproxil fumarate-treated rats. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51(03):258–263
- 12 Duarte-Rojo A, Heathcote EJ. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in patients with chronic hepatitis B. *Therap Adv Gastroenterol* 2010;3(02):107–119
- 13 Marco P, Cristian A, Isabel GM, Veronica V, Juan H. Bilateral Hip Fracture in Adolescents With Antiretroviral Treatment. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev* 2017;1(01):e005
- 14 Rebolledo BJ, Unnanuntana A, Lane JM. Bilateral pathologic hip fractures associated with antiretroviral therapy: a case report. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93(14):e78
- 15 Carr A, Kerr SJ, Richardson R, et al; ZEST study Investigators. Prolonged Effect of Zoledronic Acid on Bone Mineral Density and Turnover in HIV-Infected Adults on Tenofovir: A Randomized, Open-Label Study. *J Bone Miner Res* 2019;34(12):2192–2197
- 16 Bolland MJ, Grey A, Horne AM, et al. Effects of intravenous zoledronate on bone turnover and bone density persist for at least five years in HIV-infected men. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(06):1922–1928
- 17 Wijsekera MP, Graham SM, Lalloo DG, Simpson H, Harrison WJ. Fracture management in HIV positive individuals: a systematic review. *Int Orthop* 2016;40(12):2429–2445