

Fractura atípica de fémur asociada al uso de bifosfonatos

Daniela Gutiérrez-Zúñiga  ¹, Esteban González ² y Pablo Arbeláez ¹

¹Departamento de Ortopedia y Traumatología, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, D.C., Colombia.

²Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, D. C. Colombia.

Cómo citar: Gutiérrez-Zúñiga D, González E, Arbeláez P. Fractura atípica de fémur asociada al uso de bifosfonatos. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2021;8(1):e696. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.696>

Recibido: 15/Ago/2020

Aceptado: 19/May/2021

Publicado: 20/Sep/2021

Resumen

Introducción: Con el auge del uso de bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis actualmente existe un incremento en la incidencia de los efectos adversos como fracturas atípicas del fémur.

Objetivo: Presentar mediante un caso las características clínicas e imagenológicas de una fractura atípica de fémur y revisar los conceptos actuales de esta complicación.

Presentación del caso: Mujer de 72 años con osteoporosis con tratamiento de alendronato por 10 años, quien presenta una fractura atípica subtrocantérica de fémur, con estudios de imágenes previos por presentar síntomas prodrómicos.

Discusión y conclusión: Aunque su fisiopatología es debatida, los cambios en la remodelación ósea inducidos por bifosfonatos pueden asociarse al desarrollo de fracturas atípicas en la diáfisis de fémur. De presentarse debe suspenderse la terapia anti-resortiva. Ante síntomas prodrómicos se debe suspender la terapia anti-resortiva y realizarse estudios de imágenes para descartar fracturas incompletas que indiquen fijación profiláctica. Algunos autores recomiendan la suplementación con calcio y vitamina D o el uso de teriparatide. El tratamiento quirúrgico representa un reto dado el riesgo de retraso en la consolidación o propagación del trazo de fractura en la fijación.

Palabras clave: fracturas atípicas de fémur, bifosfonatos, osteoporosis, alendronate.

 **Correspondencia:** Daniela Gutiérrez Zúñiga. Hospital Universitario San Ignacio, carrera 7 # 40-62, Departamento de Ortopedia, piso 9, Bogotá, Colombia. Correo electrónico: danielagutierrez@javeriana.edu.co

Atypical femur fracture after bisphosphonate therapy

Abstract

Introduction: With the use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis, there is currently an increase in the incidence of adverse effects such as atypical femur fractures.

Objective: To present through a case the clinical and imaging characteristics of an atypical femur fracture and to review the current concepts of this complication.

Case presentation: A 72-year-old female with osteoporosis treated with alendronate for 10 years, presenting with an atypical subtrochanteric femur fracture, with previous imaging studies due to prodromal symptoms.

Discussion and conclusion: Although its pathophysiology is debated, changes in bone remodeling induced by bisphosphonates may be associated with the development of atypical fractures in the femoral shaft. In the presence of prodromal symptoms, antiresorptive therapy should be discontinued and imaging studies should be performed to rule out incomplete fractures indicating prophylactic fixation. Some authors recommend calcium and vitamin D supplementation or the use of teriparatide. Surgical treatment is challenging given the risk of delayed fracture healing or propagation of the fracture trace during fixation.

Keywords: Atypical femur fractures, Bisphosphonates, Osteoporosis, Alendronate.

Destacados

Aunque los bifosfonatos han demostrado reducir el riesgo de fracturas por fragilidad, entre las complicaciones de su uso crónico se encuentran las fracturas atípicas.

Se presentan como una fractura de trazo simple transversal en la diáfisis del fémur, con un engrosamiento endóstico de la cortical lateral.

Ante síntomas prodromáticos como dolor funcional se deben realizar estudios de imágenes para descartar fracturas ocultas o trazos incompletos.

El tratamiento quirúrgico es un reto dado el riesgo de complicaciones como retraso en la consolidación o propagación del trazo de fractura durante la fijación.

Introducción

Los bifosfonatos son una de las herramientas disponibles para el tratamiento de la osteoporosis. Con el envejecimiento de la población, que aumenta la prevalencia de esta alteración del metabolismo óseo, se han incrementado también los efectos adversos asociados al uso crónico de bifosfonatos como la osteonecrosis de mandíbula y las fracturas atípicas del fémur. Las fracturas atípicas en la región subtrocantérica del fémur, que fueron reportadas inicialmente en 2005 por Odvina y cols. (1), son de fisiopatología aún poco clara. Sin embargo, se conoce que se asocian a la alteración en la función osteoclástica que modifica el proceso normal de remodelación y lleva a un aumento de la fragilidad del hueso. En la actualidad, la cantidad de fracturas por fragilidad en pacientes con osteoporosis que se previenen por el uso de bifosfonatos supera ampliamente la incidencia de

fracturas atípicas generadas por el uso de estos medicamentos (2). No obstante, es de vital importancia conocer las características de estas fracturas, así como sus posibles complicaciones, y su tratamiento quirúrgico y farmacológico.

Presentación del caso

El caso corresponde a una paciente de 72 de edad, natural y procedente de la ciudad de Bogotá, con antecedente de osteoporosis en tratamiento con alendronato a frecuencia semanal durante 10 años. Consultó por dolor de leve intensidad en el muslo izquierdo que empeoraba con el apoyo sobre la extremidad, sin haber presentado ningún trauma previo. En el estudio de imágenes de radiografía evidenció un engrosamiento de la cortical lateral del fémur izquierdo en la región subtrocantérica y una sospecha de una fractura unicortical atípica (figuras 1 y 2).



Figura 1. Radiografía en proyección AP del fémur izquierdo, donde se evidencia un engrosamiento de la cortical lateral del fémur izquierdo.

Fuente: los autores.

Ante estos hallazgos de imágenes, la paciente suspendió el uso de alendronato. En las imágenes de resonancia se confirmó un trazo de fractura transverso

no desplazado a nivel de la región subtrocantérica de fémur izquierdo en la zona del dolor (Figura 3).



Figura 2. Radiografía de pelvis en proyección AP, donde se evidencia un engrosamiento de la cortical lateral a nivel subtrocantérico en el fémur izquierdo, sin cambios en el fémur contralateral.

Fuente: los autores.

Sin embargo, antes de ser revalorada con estos resultados de imágenes la paciente presenta un trauma de baja energía a nivel del muslo izquierdo por una caída de su altura, con posterior dolor, deformidad en el muslo y limitación para la marcha. Se tomaron nuevas radiografías donde se confirmó una fractura subtrocantérica de fémur izquierdo completa, transversa y desplazada, con un engrosamiento perióstico de la cortical lateral a este nivel, acompañada en la cortical medial por un pico hacia distal, un hallazgo característico de las fracturas atípicas de fémur (Figura 4). Se realizó manejo quirúrgico con una

reducción cerrada y fijación interna con un clavo endomedular anterógrado de fémur (Figura 5). La paciente inició rehabilitación posterior al procedimiento, recuperando la marcha y la movilidad completa de cadera y rodilla. En los seguimientos ambulatorios, ante la presencia de una fractura atípica en una paciente con osteoporosis asociada al uso de antiresortivos, se decidió modificar el tratamiento de la osteoporosis teriparatide.

Discusión

Los bifosfonatos han demostrado reducir el riesgo de presentar fracturas por

fragilidad, en pacientes con osteoporosis, desde un 50 % hasta un 70 % (3). Su mecanismo de acción consiste en disminuir la capacidad resortiva de los osteoclastos e inducir su apoptosis (9). Sin embargo, por este motivo también alteran la remodelación ósea, generando una menor capacidad de consolidación de

microfracturas en zonas donde existe alto estrés mecánico, como a nivel de la cortical lateral de la diáfisis proximal del fémur.

Cuando esto ocurre, como resultado puede presentarse una fractura por estrés llamada fractura atípica de fémur (FAF) (4). Aunque los beneficios del uso de bifosfonatos superan por 100 veces el



Figura 3. Imagen de resonancia magnética en cortes coronales con secuencia STIR (A) y secuencia T2 (B), e imágenes en cortes axiales en secuencia T2 (C) y sagitales (D), donde se evidencia un engrosamiento del periostio en la cortical lateral de la región subtrocantérica de fémur izquierdo, a partir de la cual se origina un trazo de fractura incompleto en sentido transverso hacia la cortical medial.

Fuente: los autores.



Figura 4. Imágenes de fémur izquierdo (B) donde se evidencia una fractura atípica de fémur izquierdo, una fractura subtrocantérica completa transversa sin conminución, con un pico medial y un engrosamiento localizado del periostio lateral documentado en estudios previos.

Fuente: los autores.

riesgo de fracturas atípicas, de acuerdo al análisis de Edwards en 2013 (2), las FAF se han incrementado con el aumento del uso de bifosfonatos en osteoporosis. La incidencia de una FAF en Estados Unidos se calcula de 0.3 hasta 11 por 100 000

personas por año (5, 6). Adicionalmente, en ajustes por tiempo de exposición, Dell encontró que su incidencia aumenta de 1.78 /100 000 pacientes por año en pacientes que utilizan bifosfonatos por 0.1 a 1.9 años, hasta un 113.1/100 000 pacientes al año, si

el uso del medicamento aumenta de 8 hasta 9.9 años (7).

Recientemente, Black en un análisis multivariado encontró que el tiempo de exposición a los bifosfonatos aumenta exponencialmente la probabilidad de presentar fracturas atípicas, además de otros factores como la raza asiática, el peso y el uso de corticoides (8). Sin

embargo, concluye que el beneficio de prevenir fracturas de cadera y vertebrales por fragilidad supera en gran medida el riesgo de presentar una FAF, logrando después de tres años la prevención de 149 fracturas por fragilidad de cadera. En otros estudios este riesgo de FAF parece elevarse en gran medida después de tres años de administración de bifosfonatos

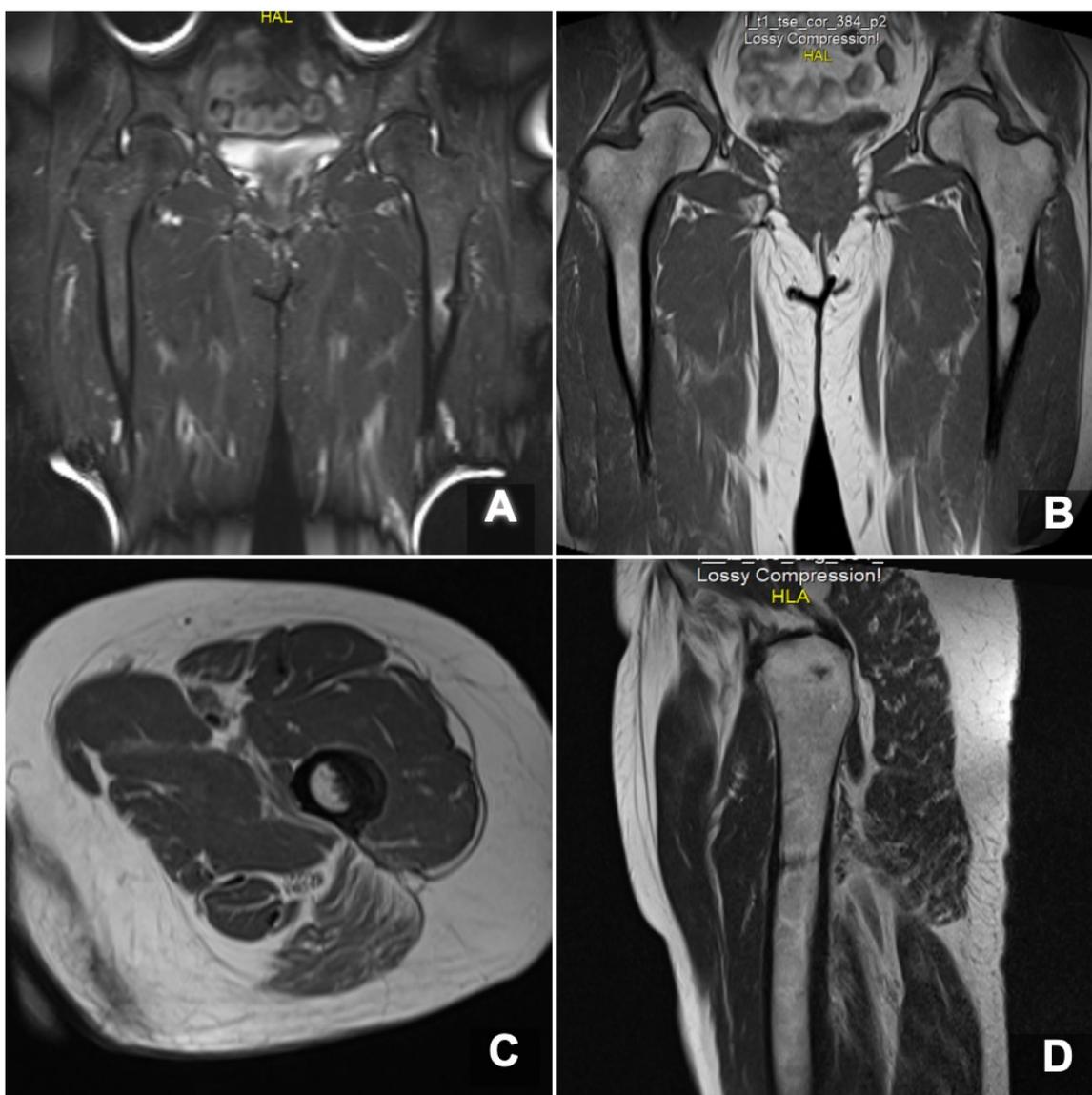


Figura 5. Radiografías postoperatorias posteriores a reducción y fijación endomedular con un clavo largo de fémur en proyección de pelvis (A).

Fuente: los autores.

(9, 10). Al suspender la administración de bifosfonatos este riesgo parece disminuir rápidamente.

Específicamente, el uso prolongado de alendronato se ha asociado a las FAF. De acuerdo al metanálisis de Liu (11), aunque el alendronato ha demostrado efectividad a tres años en la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes con osteoporosis, su uso mayor a cinco años puede estar relacionado con el desarrollo de fracturas atípicas. La fisiopatología de esta alteración, de acuerdo a lo planteado por Allen (12, 13), ocurre por cambios en la arquitectura ósea que aumentan la densidad del hueso, cambiando la configuración trabecular y generando un entrecruzamiento heterogéneo del colágeno, lo que hace que el hueso sea más propenso a fracturas.

Para el diagnóstico de la FAF actualmente se utiliza la definición propuesta por la Sociedad Americana de Investigación Ósea y Mineral (ASBMR, por sus siglas en inglés) (Tabla I) (14). En general, el criterio mayor para definir una fractura atípica por radiografías corresponde a una fractura localizada en la diáfisis del fémur desde la región distal al trocánter menor hasta la región supracondílea, como criterio general que debe asociarse a cuatro de cinco criterios mayores.

En general, las FAF se presentan como un trazo transversal, sin conminución, con un engrosamiento endóstico de la cortical lateral. Existen criterios menores asociados a las FAF, pero que no se requieren para el diagnóstico. En caso de presencia de síntomas prodrómicos (dolor en el muslo al

Tabla I. Características de las fracturas atípicas de fémur establecidas por la Sociedad Americana de Investigación Ósea y Mineral. [Tomada y adaptada de Githens M, Garner MR, Firoozabadi R. *Surgical Management of Atypical Femur Fractures Associated With Bisphosphonate Therapy*. J Am Acad Orthop Surg. 2018].

Criterios mayores	Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> • Trauma de baja energía. • Trazo de fractura transversal iniciando en la cortical lateral del fémur. • Las fracturas completas se extienden hasta la cortical medial y pueden asociarse a una espina medial. • Ausencia de conminución o conminución mínima. • Engrosamiento del periostio o endostio de la cortical lateral en el lugar de la fractura. 	<ul style="list-style-type: none"> • Engrosamiento generalizado del grosor de las corticales. • Síntomas prodrómicos: molestia o dolor en ingle o muslo. • Fracturas completas o incompletas bilaterales diafisarias. • Retraso en la consolidación.

Fuente: los autores.

apoyar la extremidad) suele indicarse estudio con resonancia magnética, en el cual se identifican con mayor precisión hallazgos como edema óseo, trazos de fracturas ocultas o puede ser más evidente el engrosamiento endóstico (15). En caso de detectar estas fracturas ocultas o trazos incompletos, además de la suspensión del tratamiento con bifosfonatos, la suplementación de calcio y vitamina D, la restricción de carga de peso y limitación de actividad, la fijación profiláctica con clavo cefalomedular para la prevención de una FAF completa (16) ha demostrado resultar en mejores desenlaces y prevención de morbimortalidad de estos pacientes (17, 18).

El manejo quirúrgico de estas fracturas puede representar un reto terapéutico, considerando la alteración en la microarquitectura ósea que torna el hueso frágil, propenso a propagación de la fractura durante la fijación y a complicaciones como mala reducción o retraso en la consolidación (19).

De acuerdo a lo evaluado por Bogdan (20), los pacientes con FAF tienen una alta tasa de no unión, requiriendo mayores cirugías de revisión y una probabilidad cuatro veces mayor de fracturas perimplante. Por lo general, el implante de elección suele ser un clavo endomedular largo de fémur. Existen diferentes consideraciones técnicas importantes para lograr un resultado quirúrgico óptimo. Se debe tener en cuenta el engrosamiento endóstico a nivel de la fractura atípica, que puede generar dificultad en el brocado progresivo y llevar a una mala reducción de la fractura por un brocado excéntrico, que puede ocasionar perforaciones de la cortical medial o la

pérdida de la reducción (19).

Además de la mala reducción, las FAF pueden generar complicaciones en su tratamiento como no unión o retraso en la consolidación. Para prevenir estas complicaciones, teóricamente el uso de aumentación biológica con autoinjertos permitiría suplir la alteración en el metabolismo óseo generada por la inhibición crónica de los osteoclastos por los bifosfonatos. Aunque actualmente el uso de injertos o de proteínas morfogenéticas óseas (21, 22) se ha reservado para cirugías de revisión, aún no existe evidencia suficiente para ser recomendados en la intervención quirúrgica inicial. En cuanto al tratamiento farmacológico ante una FAF, se debe de inmediato suspender la terapia con bifosfonatos. Asimismo, aunque no existe ningún estudio aleatorizado que demuestre su evidencia en términos de prevención de complicaciones, se recomienda suplementación de 1 200 mg por día de suplementación de calcio y mantener niveles de vitamina D por encima de los 30 ng/ml (16).

El uso de teriparatide, por su efecto anabólico en el metabolismo óseo, se ha planteado como un adyuvante en el tratamiento de las FAF para favorecer la consolidación, así como para prevención de nuevas fracturas, evaluándose en series de casos y estudios de nivel III o IV (23, 24). En la serie de casos de Yeh y cols (25) demostró mejores desenlaces funcionales y una consolidación más temprana. Se cree que pueden aumentar la formación de callo y reducir el tiempo de consolidación (20). Se requiere de estudios de mayor nivel de evidencia y cantidad de pacientes para permitir una recomendación generalizada sobre uso.

Conclusiones

El uso de bifosfonatos ha demostrado disminuir las fracturas por fragilidad en pacientes con osteoporosis. Aunque los beneficios en término de prevención de fracturas sobrepasan exponencialmente las complicaciones y efectos adversos, las fracturas atípicas de fémur son una complicación que representa un reto quirúrgico por las complicaciones asociadas como retraso en la consolidación y mala reducción.

Se debe hacer seguimiento estricto a los pacientes con uso de prolongado de bifosfonatos y seguir las recomendaciones de las guías y consensos publicados sobre el tema. El uso de teriparatide podría ser una alternativa como medicamento anabólico para el tratamiento de osteoporosis en estos casos.

Conflicto de intereses

Ninguno. La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

Nivel de evidencia: IV.

Referencias

- [1] Odvina C, Zerwekh J, Rao D, Maalouf N, Gottschalk F, Pak C. Severely Suppressed Bone Turnover: A Potential Complication of Alendronate Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005; 90(3):1294-1301. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0952> ↑Ver página 2
- [2] Edwards BJ, Bunta AD, Lane J, Odvina C, Rao DS, Raisch DW, et al. Bisphosphonates and Nonhealing Femoral Fractures: Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and International Safety Efforts. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American*. 2013. Volume, 95(4):297-307. <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.01181> ↑Ver páginas 2, 6
- [3] Black DM, Abrahamsen B, Bouxsein ML, Einhorn T, Napoli N. Atypical Femur Fractures: Review of Epidemiology, Relationship to Bisphosphonates, Prevention, and Clinical Management. *Endocrine Reviews* 2018; 40(2), 333-368. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00001> ↑Ver página 5
- [4] Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med*. 2011 May 5; 364(18):1728-37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1010650> ↑Ver página 5
- [5] Saita Y, Ishijima M, Kaneko K. Atypical femoral fractures and bisphosphonate use: current evidence and clinical implications. ↑Ver página 6
- [6] Feldstein, A, Black D, Perrin N, Rosales A, Friess D, Boardman D. et al. Incidence and demography of femur fractures with and without atypical features. *J Bone Miner Res*. 2012; 27:977-986. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1550> ↑Ver página 6
- [7] Dell R, Adams A, Greene D, Funahashi T, Silverman S, Eisemon E. et al. <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res.* 2012; 27: 2544-2550. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1719> ↑Ver página 7
- [8] Black DM, Geiger EJ, Eastell R, Vittinghoff E, Li BH, Ryan DS, et al. Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates. *New England Journal of Medicine.* 2021; 383(8), 743-753. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916525> ↑Ver página 7
- [9] Lo JC, Neugebauer RS, Ettinger B. Risk of complete atypical femur fracture with Oral bisphosphonate exposure beyond three years. *BMC Musculoskelet Disord* 21, 801. 2020. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03672-w> ↑Ver páginas 5, 8
- [10] Ott SM. In women, bisphosphonate use for ≥ 3 years vs. < 3 months was linked to increased atypical femur fracture risk. *Ann Intern Med.* 2021 Jan. 174(1):JC9. Epub 2021 Jan. 5. PMID: 33395342. <https://doi.org/10.7326/ACPJ202101190-009> ↑Ver página 8
- [11] Liu L, Li C, Yang P, Zhu J, Gan D, Bu L, et al. Association between alendronate and atypical femur fractures: a meta-analysis. *Endocrine Connections.* 2015; 4(1):58-64. <https://doi.org/10.1530/EC-14-0120> ↑Ver página 8
- [12] Allen MR. Skeletal accumulation of bisphosphonates: implications for osteoporosis treatment. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 2008; 4:1371-1378. <https://doi.org/10.1517/17425255.4.11.1371> ↑Ver página 8
- [13] Allen MR, Iwata K, Phipps R, Burr DB. Alterations in canine vertebral bone turnover, microdamage accumulation, and biomechanical properties following 1-year treatment with clinical treatment doses of risedronate or alendronate. *Bone.* 2006; 39:872-879. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.04.028> ↑Ver página 8
- [14] Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second report of a task force of the American society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res.* 2014; 29:1-23. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1998> ↑Ver página 8
- [15] Black JD, Kancharla VK, De Long WG. A review of atypical femoral fractures from a tertiary care teaching hospital: An alarming trend? *J Orthop Trauma.* 2016; 30:182-188. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000539> ↑Ver página 9
- [16] Feron JM, Cambon-Binder A. (2017). Medication management after intramedullary nailing of atypical fractures. *Injury.* 2017; 48, S15-S17. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.04.030> ↑Ver páginas 9
- [17] Egol K, Park J, Prenskey C, Rosenberg Z, Peck V, Tejwani N. Surgical treatment improves clinical and functional outcomes for patients who sustain incomplete bisphosphonate related

- femur fractures. *J Orthop Trauma*. 2013; 6:331-5. <https://doi.org/10.1097/BOT.0b013e31827240ae> ↑Ver página 9
- [18] Swiontkowski MF. Nonoperative versus Prophylactic Treatment of Bisphosphonate-associated Femoral Stress Fractures. *Yearbook of Orthopedics*. 2012. Pp. 51-52. <https://doi.org/10.1016/j.yort.2011.09.023> ↑Ver página 9
- [19] Githens M, Garner MR, Firoozabadi R. Surgical Management of Atypical Femur Fractures Associated With Bisphosphonate Therapy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018 Dec. 15; 26(24):864-871. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-16-00717> ↑Ver página 9
- [20] Bogdan Y, Tornetta P, Einhorn TA, Guy P, Leveille L, Robinson J, et al. Healing Time and Complications in Operatively Treated Atypical Femur Fractures Associated With Bisphosphonate Use: A Multicenter Retrospective Cohort. *J Orthop Trauma*. 2016 Apr.; 30(4):177-81 <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000516> ↑Ver página 9
- [21] Zheng N, Tang N, Qin L. Atypical femoral fractures and current management. *Journal of Orthopaedic Translation*. 2016 7, 7-22. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2016.06.029> ↑Ver página 9
- [22] Lu J, Maruo-Holledge M. Surgical Management of an Atypical Femoral Non-Union Fracture with Bone Morphogenic Protein Supplementation. *Trauma Cases Rev*. 2017; 3:048. <https://doi.org/10.23937/2469-5777/1510048> ↑Ver página 9
- [23] Shin WC, Moon NH, Jang JH, Seo HU, Suh KT. A retrospective bicenter comparative study of surgical outcomes of atypical femoral fracture: Potential effect of teriparatide on fracture healing and callus formation. *Bone*. 2019 Nov.; 128:115033. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.08.006> ↑Ver página 9
- [24] Tsuchie H, Miyakoshi N, Iba K, Kasukawa Y, Nozaka K, Dohke T, et al. The effects of teriparatide on acceleration of bone healing following atypical femoral fracture: comparison between daily and weekly administration. *Osteoporos Int*. 2018 Dec.; 29(12):2659-2665. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4658-7> ↑Ver página 9
- [25] Yeh WL, Su CY, Chang CW, Chen CH, Fu TS, Chen LH, et al. Surgical outcome of atypical subtrochanteric and femoral fracture related to bisphosphonates use in osteoporotic patients with or without teriparatide treatment. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 Dec. 13; <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1878-5> ↑Ver página 9