

Página del residente

Caso clínico

Fractura atípica de fémur por antirresortivos

Javier Alberto Gómez-González  ¹, Carlos Augusto Yepes-Cortés ^{1, 2}

¹Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

²Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Gómez-González JA, Yepes-Cortés CA. Fractura atípica de fémur por antirresortivos. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(3):e792. <https://doi.org/10.53853/encr.10.3.792>

Recibido: 11/Noviembre/2022

Aceptado: 12/Marzo/2023

Publicado: 14/Julio/2023

Resumen

Introducción: denosumab reduce el riesgo de fractura osteoporótica. Preocupaciones sobre los efectos secundarios raros de las terapias antirresortivas como fractura femoral atípica, han contribuido a la infrautilización de los medicamentos para la osteoporosis.

Objetivo: presentar caso clínico para reconocer las características clínicas, el diagnóstico y el manejo de una fractura femoral atípica por uso de denosumab.

Presentación del caso: paciente femenina de 83 años, con osteoporosis de alto riesgo de fractura en manejo con ácido zolendrónico por 5 años con empeoramiento de densidad mineral ósea. Implementación de manejo a denosumab recibiendo 3 dosis, presentando fractura atípica de fémur.

Discusión y conclusión: la eficacia del denosumab para disminuir riesgo de fracturas en pacientes con alto riesgo de fracturas es evidente. Existe una gran incertidumbre sobre cómo tratar a los pacientes después de que hayan sufrido una fractura atípica de fémur, sin embargo, el beneficio de usar terapia antirresortiva para manejo de la osteoporosis es mayor que el riesgo de presentar un evento adverso derivado de la terapia antirresortiva. La terapia anabólica es una alternativa para el manejo de la osteoporosis en este grupo de pacientes.

Palabras clave: fractura atípica de fémur, fracturas del fémur, denosumab, osteoporosis, efectos colaterales y reacciones adversas, reporte de caso.

Destacados

- Las fracturas osteoporóticas son un problema de salud pública.
- La preocupación acerca de los efectos secundarios raros de las terapias antirresortivas, como la fractura femoral atípica (FFA), limita el uso de medicamentos para la osteoporosis.
- Hay una relación directa entre la duración de la exposición a bifosfonatos y etnia con el riesgo de FFA.
- El reconocimiento precoz de síntomas y hallazgos en densitometría ósea o radiografías podrían detectar de manera temprana pacientes con riesgo de FFA.

 **Correspondencia:** Javier Alberto Gómez González, Calle 41 # 13-06, Piso 3, Unidad de Endocrinología HUSI, Bogotá, Colombia. Correo-e: jalbertogomezg@javeriana.edu.co

Atypical femur fracture due to antiresorptive agents

Abstract

Introduction: Denosumab reduces the osteoporotic fracture risks. Concerns regarding the rare side effects of antiresorptive therapies, such as atypical femur fracture, have contributed to the underuse of osteoporosis drugs.

Objective: To present a clinical case to recognize clinical characteristics, diagnosis, and management of an atypical femoral fracture due to the use of denosumab.

Case presentation: An 83-year-old female patient with osteoporosis at high fracture risk under management with zoledronic acid for five years with worsening bone mineral density, implementing denosumab, with three doses, presenting an atypical femoral fracture.

Discussion and conclusion: The efficacy of denosumab in reducing the risk of fractures in patients with a high risk of fractures is evident. There is significant uncertainty about how to treat patients after they have suffered an atypical femur fracture. Antiresorptive therapy's benefit in managing osteoporosis is greater than the risk of presenting an adverse event derived from antiresorptive therapy. Medical management with anabolic therapy is an alternative to osteoporosis treatment in this group of patients.

Keywords: Atypical Femoral Fracture, Femoral Fractures, Osteoporosis, Denosumab, Drug-related side effects and adverse, Case report.

Highlights

- Osteoporotic fractures are a public health problem.
- Concern about rare side effects of antiresorptive therapies, such as an atypical femoral fracture (AFF), limits the use of osteoporosis drugs.
- There is a direct relationship between exposure time to bisphosphonates and ethnicity with the risk of AFF.
- Early recognition of symptoms and findings in bone densitometry or radiographs could detect patients at risk of FFA.

Introducción

En 1997, investigadores identificaron la proteína osteoprotegerina, que regula la resorción ósea actuando como un "señuelo" para el activador del receptor ligando del factor nuclear kappa-B (RANKL), evitando la activación del receptor de RANK expresada en osteoclastos y células precursoras. Este descubrimiento condujo al desarrollo de denosumab, un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une al RANKL para bloquear la activación RANK, pero tiene una vida media más larga y actividad antirresortiva más potente que la osteoprotegerina. Denosumab administrado como inyección subcutánea de 60 mg, cada 6 meses, previene la reabsorción ósea mediada por osteoclastos reduciendo el riesgo de fractura osteoporótica.

Las preocupaciones sobre los efectos secundarios raros de las terapias antirresortivas, como la osteonecrosis de la mandíbula (ONM) y

la fractura femoral atípica (FFA), han contribuido a la infrautilización de los medicamentos para la osteoporosis. Los datos continúan demostrando que los beneficios de la terapia para la osteoporosis superan con creces los riesgos en pacientes con alto riesgo de fractura (1). En el estudio pivotal de la molécula, FREEDOM, no se observaron casos de ONM o FFA; mientras que, en el estudio FREEDOM EXTENSION, se documentaron 5 fracturas femorales subtrocantéricas o diafisarias en el grupo a largo plazo y 4 ocurrieron en el grupo cruzado. De estas fracturas, 2 fueron adjudicadas como atípicas (0.8 por 10.000 años-participante): uno en el grupo a largo plazo durante año 4 de la extensión (año 7 de tratamiento con denosumab) y uno en el grupo cruzado durante el año 3 de la extensión (año 3 de tratamiento con denosumab). No se informaron fracturas femorales atípicas durante los años 5 a 7 del estudio (2).

En este artículo se documenta el caso de una paciente que presenta una FFA durante su tratamiento con denosumab.

Presentación del caso

El caso corresponde a una paciente femenina de 83 años, quien acude a consulta externa con antecedentes de dislipidemia, hipotiroidismo primario y osteoporosis postmenopáusica con alto riesgo de fractura (antecedente de fractura antigua en L1 hace 10 años), sin alteraciones al examen físico. Recibió tratamiento con ácido zoledrónico en 5 ocasiones, a dosis de 5 mg IV (intravenoso) anual, siendo la última aplicación en mayo de 2019, sin evidencias de nuevas fracturas. Al realizarse densitometría ósea de control, se evidencia pérdida del 9 % en la densidad mineral ósea en cadera izquierda y cuello femoral izquierdo (tabla 1), razón por la cual se hace

cambio a denosumab 60 mg subcutáneo, cada 6 meses, primera dosis en año 2020, segunda dosis en año 2021 y tercera dosis en año 2021, de las cuales tuvo adecuada tolerancia y valorada por el servicio de Endocrinología en año 2021. Tres días después de la consulta por Endocrinología, acude al servicio de urgencias por caída de su misma altura con trauma en miembro inferior izquierdo, aquejando previo a su caída dolor en muslo ipsilateral de 1 mes de evolución. Se realiza radiografía de fémur en donde se observa fractura oblicua diafisaria de fémur izquierdo requiriendo manejo por servicio de ortopedia, realizando reducción cerrada más enclavijamiento medular de fémur izquierdo sin complicaciones.

Tabla 1. Reporte de densitometrías

Fecha	L1-L3 (g/Cm ²)	T- Score	Z- Score	Cuello Izquierdo DMO (g/Cm ²)	T- Score	Z- Score	Cadera Izquierda DMO (g/Cm ²)	T- Score	Z- Score
2018	0.886	-2.4	0.0	0.771	-1.9	0.6	0.724	-2.2	0.2
2020	No comparable	-	-	0.701	-2.4	0.2	0.658	-2.8	0.7

Fuente: elaboración propia.

Acude a consulta control por Endocrinología en donde se revisan criterios mayores y menores para fractura atípica de fémur, cumpliendo todos los criterios mayores y 2 menores (tabla 2). Se considera, dado tipo y características de fractura, la suspensión inmediata de denosumab y se solicitan paraclínicos para evaluar inicio de terapia anabólica. Trae exámenes solicitados: hemograma normal, hormona paratiroidea 30.9 pg/ml (VR 18.5-88), calcio 9.3 mg/dl, fósforo 3 mg/dl, magnesio 2 mg/

dl, albúmina 4.3 mg/dl, fosfatasa alcalina 55 U/L, y niveles de 25 hidroxí vitamina D en 19.56 ng/ml, en niveles de deficiencia, para lo cual se aumentó dosis de suplencia de vitamina D 4000 U al día y se indicó inicio de Teriparatida a dosis de 20 mcg SC al día. Actualmente la paciente continúa en seguimiento por ortopedia y Endocrinología, documentándose consolidación lenta en su octavo mes postquirúrgico y persistencia de dolor en miembro inferior izquierdo.



Figura 1. Radiografía de fémur en donde se evidencia fractura corta oblicua diafisaria de fémur izquierdo

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Criterios mayores y menores para fractura atípica de fémur

Para satisfacer la definición de caso de AFF, la fractura debe ubicarse a lo largo de la diáfisis femoral desde región distal del trocánter menor hasta justo la región proximal del ensanchamiento supracondíleo.

Deben estar presentes al menos 4 de las 5 características principales. No se requiere ninguna de las características menores, pero a veces se han asociado a estas fracturas.

Características principales

1. La fractura se asocia a traumatismo mínimo o nulo, como caída desde misma altura o menos.
2. La línea de fractura se origina en la cortical lateral y tiene una orientación sustancialmente transversa, aunque puede volverse oblicua a medida que avanza medialmente a través del fémur.
3. Las fracturas completas se extienden a través de ambas cortezas y pueden estar asociadas con una espiga medial. Las fracturas incompletas involucran solo la cortical lateral.
4. La fractura no es conminuta o mínimamente conminuta.
5. El engrosamiento perióstico o endóstico localizado de la corteza lateral está presente en el sitio de la fractura.

Características menores

1. Aumento generalizado del grosor cortical de las diáfisis femorales.
2. Síntomas prodrómicos unilaterales o bilaterales (dolor sordo en la ingle o muslo).
3. Fracturas de diáfisis femoral bilaterales incompletas o completas.
4. Retraso en la curación de fractura.

Fuente: tomada de (7).

Discusión

Las fracturas osteoporóticas y relacionadas con la edad son un importante problema de salud pública. Es un problema que afecta la calidad de vida, morbilidad, mortalidad y costos en la atención de salud. Los antirresortivos, como los bisfosfonatos y el denosumab, son tratamientos para osteoporosis de uso común que son efectivos para prevenir las fracturas osteoporóticas al suprimir el recambio óseo. Aunque estos tratamientos reducen el riesgo de fractura, su uso a largo plazo se ha asociado con fracturas atípicas de fémur. Se postula que la FFA es una fractura por insuficiencia, resultado de la carga cíclica a niveles normales de carga. Ocurre en el lado lateral del fémur que está bajo tensión debido a la flexión del eje femoral (3).

En el segundo informe del ASBMR Task Force, la incidencia de FFA fue muy baja, con un rango de 50 a 130 casos por 100.000 paciente. Su frecuencia aumentó en pacientes con bifosfonatos, con una relación directa entre la duración de la exposición y el riesgo de FFA. Hubo una asociación significativa entre el uso de glucocorticoides y FFA, los pacientes afectados eran aproximadamente una década más jóvenes que los controles. Lo et al., analizaron radiografías de fracturas diafisarias de fémur en mujeres de 50 años o más que iniciaron bifosfonatos orales entre los años 2002 y 2007. La incidencia de FFA fue ocho veces mayor en mujeres asiáticas que en mujeres blancas (64,2 frente a 7,6 por 100.000 años-persona) (4). Marcano et al., encontró que las FFA tenían más probabilidades de ocurrir en asiáticos (OR 5.8; IC 95 %, 1.69–19.62; $p = 0.004$) y pacientes de ascendencia hispana (OR 5.8; IC 95 % 1.43–23.22) (5). Se han notificado FFA en pacientes con osteoporosis que reciben denosumab. En el ensayo clínico FREEDOM EXTENSION, dos participantes desarrollaron FFA (0,8 por cada 10.000 participantes-años), uno después de 7 años de exposición a denosumab y otro después 3 años de exposición este antirresortivo (6).

Hay tres mecanismos mecánicos potenciales principales de FFA basados en la literatura actual los cuales son: geometría femoral a macro escala que influye en la distribución de

tensión/deformación en el fémur bajo carga; la composición de la matriz ósea, potencialmente alterada por la supresión de la remodelación a largo plazo, que influye directamente en las propiedades mecánicas del hueso y su comportamiento; y la microestructura, potencialmente alterada por la supresión de la remodelación a largo plazo, que afecta la resistencia a la fractura a través de la interacción con la propagación de la grieta (3).

Los criterios de diagnóstico revisados de 2013 por ASBMR establecen que una FFA es una fractura que puede ocurrir a lo largo de la corteza femoral desde el punto distal al trocánter menor hasta el ensanchamiento supracondilar, cumpliendo al menos 4 de 5 criterios principales (tabla 2) (7); como es el caso del cual describe el engrosamiento perióstico o endóstico localizado de la corteza lateral presente en el sitio de la fractura un criterio pertinente para la detección temprana de anomalías en el espectro de las FFA usando densitometría ósea. Tradicionalmente, estos engrosamientos corticales focales se han identificado usando radiografía convencional, pero recientes estudios han demostrado que es posible detectar el engrosamiento cortical focal lateral con o sin línea de fractura por densitómetros que utilizan escaneos de energía dual o energía única (8).

Sin embargo, algunos engrosamientos corticales focales pueden ser una cicatriz de una reacción al estrés y pueden estar inactivos; estos individuos suelen tener gammagrafías óseas negativas. La Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. aprobó recientemente un modo de escaneo y un programa de software para densitómetros óseos que evalúan específicamente las características de las FFA (9).

En la práctica clínica, existe una gran incertidumbre sobre cómo tratar a los pacientes después de que hayan sufrido una FFA. Esto se relaciona tanto a los efectos potenciales (positivos o negativos) de agentes óseos en la cicatrización de la fractura y en la seguridad de los medicamentos para la osteoporosis en aquellos pacientes que todavía tienen un alto riesgo de fractura por fragilidad después de una FFA (10). En el caso de la paciente en cuestión,

se decidió suspender el manejo con denosumab e iniciar manejo con Teriparatide dado el muy alto riesgo de fractura y la evidencia existente sobre curación radiológica en paciente intervenidos quirúrgicamente al cambiar manejo a Teriparatide de acuerdo con publicación de Van de Laarschot et al (10).

La hormona paratiroidea ha sido evaluada como una terapia potencial para reparación esquelética, debido a sus efectos anabólicos en los huesos de pacientes con osteoporosis. Muchos estudios han informado que promueve la reparación de fracturas y la curación ósea en humanos (11). Si bien se ha reconocido que interrumpir la terapia con denosumab resulta en una rápida reversión de la inhibición en la remodelación ósea, manifestado por un aumento en los marcadores de recambio óseo tan pronto como cesa el efecto de denosumab (12), es importante evaluar decisión de cambio o suspensión de terapia médica, de acuerdo con la persistencia de alto o muy alto riesgo de fractura o se considera necesario aumentar masa ósea y disminuir el riesgo de fracturas futuras (6).

Conclusión

La terapia médica para manejo de la osteoporosis es eficaz y segura para prevenir fracturas. El reconocimiento precoz de síntomas en el paciente, así como los hallazgos en densitometría ósea o radiografías podría ser de ayuda para detectar tempranamente aquellos pacientes con riesgo de presentar fracturas atípicas de fémur. El manejo médico con terapia anabólica es una alternativa valiosa en el manejo de la osteoporosis en este grupo de pacientes.

Contribuciones de los autores

Javier Alberto Gómez-González: conceptualización, investigación, escritura (borrador original), revisión, edición del manuscrito final y correcciones; Carlos Augusto Yepes-Cortés: conceptualización, investigación, revisión y edición del manuscrito final.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores no recibieron financiación para la escritura o publicación de este artículo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Implicaciones éticas

Los autores no tienen implicaciones éticas por declarar en la escritura o publicación del presente artículo.

Referencias

- [1] Kendler DL, Kendler DL, Cosman F, Stad RK, Ferrari S. Denosumab in the Treatment of Osteoporosis: 10 Years Later: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2022 jan.;39:58–74. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01936-y>
- [2] Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et. al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 jul.;5(7):513–523. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30138-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30138-9)
- [3] Ural A. Biomechanical mechanisms of atypical femoral fracture. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2021 dec.;124: 104803. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2021.104803>
- [4] Lo JC, Hui RL, Grimsrud CD, Chandra M, Neugebauer RS, Gonzalez JR, et. al. The association of race/ethnicity and risk of atypical femur fracture among older women receiving oral bisphosphonate therapy. *Bone.* 2016 apr.;85:142–147. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.01.002>
- [5] Marcano A, Taormina D, Egol KA, Peck V, Tejwani NC. Are race and sex associated

<http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- with the occurrence of atypical femoral fractures? *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2014 mar.;472(3):1020–1027. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-3352-5>
- [6] Starr J, Tay YKD, Shane E. Current Understanding of Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Atypical Femur Fractures. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16:519–529. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0464-6>
- [7] Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Alder RA, Brwon 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. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014 jan.;29(1):1–23. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1998>
- [8] Cheung AM, McKenna MJ, van de Laarschot DM, Zillikens MC, Peck V, Srighanthan J, et. al. Detection of Atypical Femur Fractures. *Journal of Clinical Densitometry*. 2019 oct.–dec.;22(4):506–516. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.07.003>
- [9] Khan AA, Leslie WD, Lentle B, Iles S, Kaiser SM, Frame H, et. al. Atypical femoral fractures: A teaching perspective. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2015;66(2):102–107. <https://doi.org/10.1016/j.carj.2014.01.002>
- [10] Van de Laarschot DM, McKenna MJ, Abrahamsen B, Langdhl B, Cohen–Solal M, Guñabens N, et. al. Medical management of patients after atypical femur fractures: A systematic review and recommendations from the European Calcified Tissue society. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020 may.;105(5):1682–1699. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz295>
- [11] Ishizu H, Arita K, Terkawi MA, Shimizu T, Iwasaki N. Risks vs. benefits of switching therapy in patients with postmenopausal osteoporosis. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2021 jul. 26;16(5):217–228. <https://doi.org/10.1080/17446651.2021.1956902>
- [12] Noble JA, McKenna MJ, Crowley RK. Should denosumab treatment for osteoporosis be continued indefinitely? *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021;12. <https://doi.org/10.1177/20420188211010052>