

# Fractura atípica de cadera asociada con el uso de bifosfonatos

## An atypical hip fracture associated with the use of bisphosphonates

CRISTIAN FERNANDO RESTREPO-FRANCO, JOSÉ MAURICIO OCAMPO-CHAPARRO • CALI (COLOMBIA)  
 JOSÉ LUIS DINAMARCA-MONTECINOS • VALPARAISO (CHILE)  
 CARLOS ALFONSO REYES-ORTIZ • FLORIDA (USA)

### Resumen

**Introducción:** las fracturas atípicas de cadera y fémur se reportan hace más de 15 años, algunas relacionadas al uso de bifosfonatos. Aunque la eficacia de este grupo farmacológico está bien establecida y su relación riesgo-beneficio es favorable, algunos estudios han mostrado un riesgo mínimo, mientras que otros han indicado asociación clara, particularmente con el uso prolongado de estos fármacos.

**Presentación del caso:** mujer en la octava década de la vida, en manejo con Zoledronato 5mg/año por cinco años, con dolor de tres meses de evolución en tercio proximal de muslo derecho, intensidad 7-8 en escala visual análoga (EVA), exacerbado por el ejercicio, atenuado por el uso de analgésicos y el reposo que limitaba la marcha. Durante una sesión de hidroterapia, presentó dolor intensidad 10 en EVA en la cadera derecha, asociado a sensación de inestabilidad. Al examen físico con dolor a la movilización, acortamiento, abducción y rotación externa del miembro inferior derecho. La radiografía de fémur derecho describió fractura oblicua desplazada y angulada del tercio proximal del fémur y la resonancia magnética del fémur izquierdo, reportó marcado engrosamiento cortical regular, circunferencial, alcanzando un grosor de hasta 8 mm, sin hallazgos adicionales. Se realizó osteosíntesis con clavo cefalomedular e inserción de clavo cefalomedular contralateral profiláctico.

**Comentarios:** la literatura actual sugiere que el riesgo de fractura de cadera y fémur atípica aumenta con el uso prolongado de bisfosfonato y disminuye después de la interrupción del fármaco, persistiendo riesgo hasta cuatro años después. Aunque existe controversia acerca del manejo farmacológico y quirúrgico, una cuidadosa semiología permite al clínico sospechar la entidad y realizar un estudio de confirmación. La co-evaluación ortogeriátrica facilitará la toma de decisiones y la pertinencia de intervenciones profilácticas como la descrita en este caso. (*Acta Med Colomb* 2024; 49. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.3042>).

**Palabras clave:** *fracturas femorales proximales, fracturas, hueso, difosfonatos, fractura atípica de femur, terapia con bifosfonatos.*

### Abstract

**Introduction:** atypical hip and femur fractures have been reported for more than 15 years, some related to the use of bisphosphonates. Although the efficacy of this group of drugs is well established, and it has a favorable risk-benefit ratio, some studies have shown a minimal risk, while others have indicated a clear association, especially with prolonged use of these drugs.

**Case presentation:** a woman in her 70s was being treated with zoledronate 5 mg/year for five years, and over the last three months had been experiencing pain in the proximal third of her right thigh, with 7-8 intensity on the visual analog scale (VAS), exacerbated by exercise and alleviated by analgesics and rest, and which inhibited her walking. During a hydrotherapy session she experienced pain with a VAS intensity of 10 in her right hip, associated with a feeling of instability. On physical exam, she had pain with movement, shortening, abduction and external rotation of her right lower extremity. An x-ray of her right femur reported a displaced, angled, oblique fracture of the proximal third of the femur, and magnetic resonance imaging of the left femur reported marked regular, circumferential cortical thickening, reaching a thickness of up to 8 mm, with no other findings.

Dr. Cristian Fernando Restrepo-Franco: Residente en Geriátrica, Departamento de Medicina Familiar, Universidad del Valle; Dr. José Luis Dinamarca-Montecinos: Geriatra, Doctor y Magister en Gerontología Social. Programa de OrtoGeriatría, Servicio de Ortopedia y Traumatología Adultos, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso. Valparaíso (Chile); Dr. José Mauricio Ocampo-Chaparro: Médico Familiar y Geriatra. Magister en Epidemiología, Gerontología Social y Cuidados Paliativos. Profesor Titular y Coordinador programa de Especialización en Geriátrica, Departamento de Medicina Familiar, Universidad del Valle; Dr. Carlos Alfonso Reyes-Ortiz: Medico Familiar y Geriatra. PhD in Preventive Medicine & Community Health. Institute of Public Health, College of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Florida A&M University, Tallahassee, Florida, USA.

Correspondencia: Dr. Carlos A. Reyes-Ortiz. Florida (USA).

E-Mail: [carlosareyesort@gmail.com](mailto:carlosareyesort@gmail.com)  
[carlos.reyesortiz@fam.u.edu](mailto:carlos.reyesortiz@fam.u.edu)

Recibido: 11/X/2023 Aceptado: 22/I/2024

Osteosynthesis was performed with a cephalomedullary nail along with insertion of a contralateral prophylactic cephalomedullary nail.

**Comments:** the current literature suggests that the risk of atypical hip and femur fractures increases with prolonged bisphosphonate use and decreases after stopping the drug, with persistent risk for up to four years. Although the pharmacological and surgical treatment is debated, careful semiology helps clinicians to suspect the condition and perform confirmatory tests. Joint orthogeriatric assessment will help in making decisions and determining the pertinence of prophylactic interventions like the one described in this case. (*Acta Med Colomb* 2024; 49. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.3042>).

Keywords: *proximal femur fractures, fractures, bone, diphosphonates, atypical femur fracture, bisphosphonate therapy.*

---

## Introducción

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una baja densidad mineral ósea (DMO) y el deterioro de la arquitectura ósea, lo que resulta en una reducción de la elasticidad y resistencia óseas y, en consecuencia un mayor riesgo de fracturas (1). La principal manifestación clínica de la osteoporosis es una fractura por fragilidad, y alrededor de 80% de todas las fracturas están relacionadas con la osteoporosis (2). Como las fracturas se asocian con hospitalización, comorbilidad, complicaciones y discapacidad, dificultan las actividades diarias, alteran negativamente la calidad de vida y generan mayor carga financiera. Solo un tercio de los pacientes con fracturas de cadera retornan a su nivel anterior de funcionalidad, y un tercio de estos pacientes requieren institucionalización en hogares de ancianos, lo anterior justifica la importancia identificar a las personas con riesgo de fractura y brindarles opciones terapéuticas adecuadas (3).

Las guías de práctica clínica recomiendan que las mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura deben ser tratadas con bisfosfonatos, con el objetivo de reducir el riesgo de fractura, de lesiones vertebrales, no vertebrales y fracturas de cadera (4). Sin embargo, informes de casos de fracturas por fragilidad inusuales en la región subtruncatérica y la diáfisis femoral, en pacientes tratados con bisfosfonatos, generan preocupación (5, 6).

Publicaciones de informes de casos y estudios epidemiológicos que han examinado las relaciones entre el uso de bifosfonatos y estas fracturas, han ido en aumento desde el 2007 (7). No solo los bifosfonatos se han asociado con estas fracturas, también hay reportes de fracturas inusuales con el uso de denosumab (8, 9) odanacatib (10) y romosozumab (11). Estos medicamentos buscan, mediante diferentes mecanismos, inhibir la resorción ósea y recuperar el balance entre osteoformación y resorción.

La preocupación por la asociación de bisfosfonatos y fractura femoral atípica ganó mayor relevancia con la advertencia realizada por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) en el 2010 (12) con una posterior reducción de la formulación de bisfosfonatos en los Estados Unidos y en el Reino Unido (13).

Se estima que la tasa de incidencia de fractura atípica ajustada por edad es de 1.8 por 100 000 años-persona en pacientes que toman bisfosfonatos durante menos de dos años, aumentando a 113 por 100 000 años-persona con más de ocho años de duración (14). Por contraparte, existen datos de países de la Unión europea que describen la subutilización de medicamentos para la osteoporosis (15).

Se ha planteado que la disminución de la resorción ósea en usuarios de bisfosfonatos genera una supresión del recambio óseo con acumulación de microfisuras y hueso homogéneamente mineralizado, haciendo que el hueso sea más frágil y permita el desarrollo de fracturas espontáneas, especialmente frecuentes en el fémur (16). Es poco probable que estas fracturas atípicas ocurran secundariamente a mecanismos de alta energía. En efecto, aunque una caída a nivel suele ser informada como el mecanismo de lesión, no es raro que los pacientes informen que sintieron que se produjo la fractura antes de caer, entre 34 y 70% de los pacientes experimentan dolor en la ingle o el muslo antes de la lesión. Por lo tanto, se debe interrogar a los pacientes sobre el dolor en la extremidad contralateral porque pueden estar experimentando síntomas prodrómicos similares en el lado no lesionado (17).

Se presenta el caso con el objetivo de describir el proceso diagnóstico y terapéutico, en el contexto de una patología poco frecuente, asociada con el uso de fármacos comúnmente indicados para el manejo de la osteoporosis, con criterios clínicos y radiológicos definidos, pero con un manejo quirúrgico y farmacológico que aún se encuentra en debate.

## Presentación del caso

Se presenta el caso de una paciente en la octava década de la vida, mestiza, casada, previamente independiente para sus actividades de la vida diaria (AVD) y sin alteraciones cognitivas, con dolor en tercio proximal de muslo derecho de tres meses de evolución, sin antecedente de trauma, dolor intensidad 7 - 8 en la escala visual análoga exacerbado por el ejercicio y atenuado por el uso de analgésicos y el reposo.

Este síntoma limitaba la marcha e hizo necesario el empleo de bastón de un solo punto y motivo una consulta al servicio de urgencias a principios de 2023, en donde no

documentaron alteraciones en sus estudios radiológicos e indicaron hidroterapia. Posteriormente, mientras realizaba una sesión de hidroterapia, sin peso ni resistencia adicional, presentó dolor intenso 10/10 en EVA del miembro inferior derecho en la región de la cadera que se irradiaba a región inguinal ipsilateral, asociado con limitación para la marcha, dolor a la movilización y deformidad del miembro descrito, por lo que fue direccionada al servicio de urgencias.

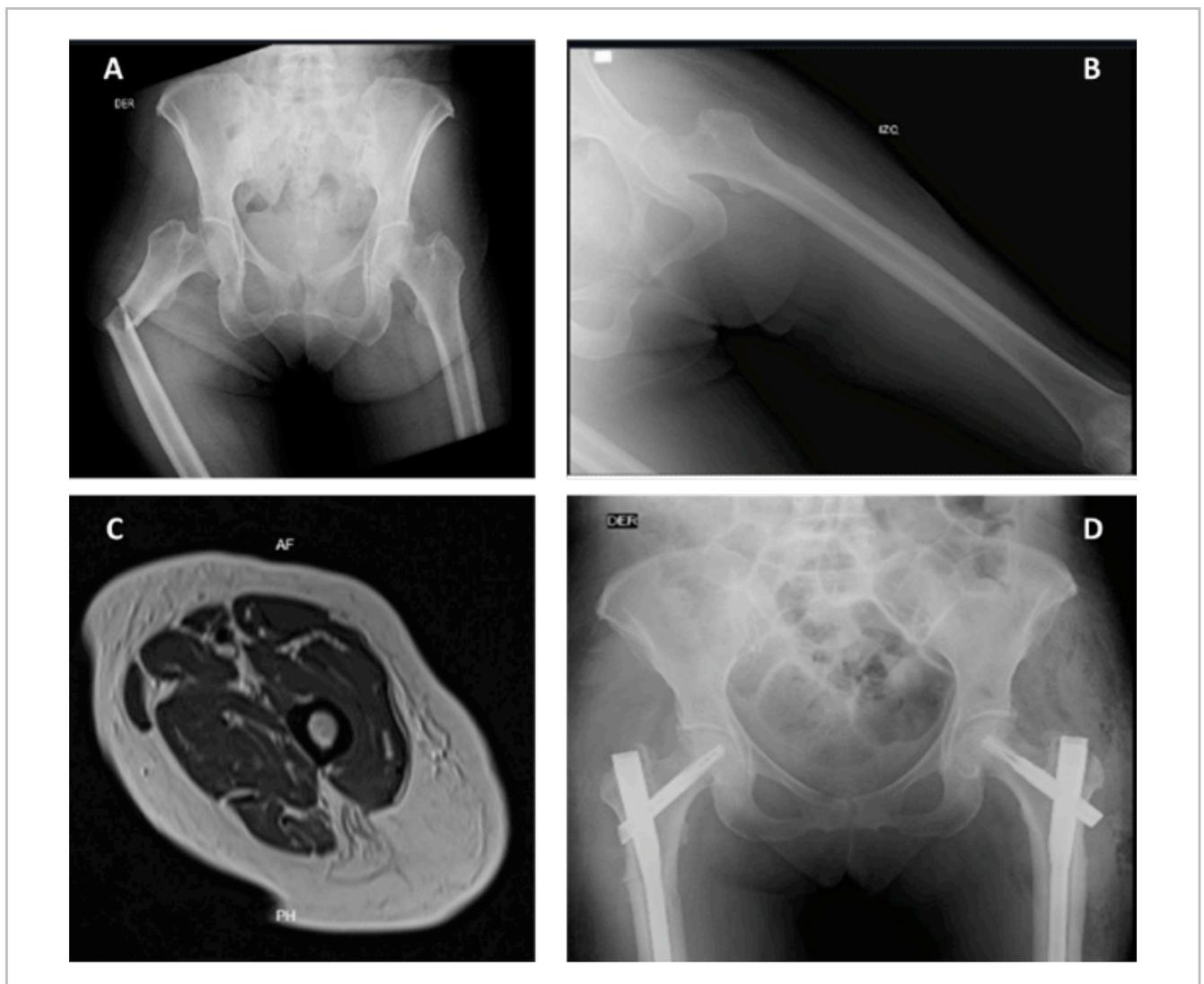
Como antecedentes presentaba menopausia a los 48 años (no tratada), migraña, gastritis crónica, dislipidemia, estreñimiento hace dos años, y osteoporosis. Esta última manejada con ácido zoledrónico 5 mg anual entre 2017 y 2021, posteriormente denosumab 60 mg subcutáneo con la primera dosis en enero 2023. Además, tomaba omeprazol 20 mg día y calcio + vitamina D 600 mg/200UI día.

Al ingreso contaba con signos vitales que mostraban tensión arterial de 112/72 mmHg en decúbito supino, frecuencia

cardíaca de 84 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 16 respiraciones por minuto, y una temperatura de 36.4 grados Celsius; pulsioximetría de 95% aire ambiente, peso de 55 Kg, talla de 157 cms, con índice de masa corporal (IMC) de 22.31 Kg/m<sup>2</sup>. Al examen físico se encontró deformidad en rotación externa de miembro inferior derecho. Con limitación motora secundaria a dolor, sin alteración de la sensibilidad, ni de alteración vascular. Extremidad contralateral sin alteraciones.

Se realizó una radiografía de pelvis y fémur bilateral que documentó fractura oblicua desplazada y angulada del tercio proximal del fémur, mínimamente conminuta como se ve en la Figura 1A y engrosamiento perióstico en forma de pico visualizado en la Figura 1B y 1C.

En la bioquímica sanguínea se documentó insuficiencia de vitamina D (Tabla 1). Siete días después del ingreso fue llevada a corrección de foco de fractura con clavo cefalome-



**Figura 1.** A: radiografía de pelvis muestra fractura oblicua desplazada y angulada del tercio proximal del fémur. B: radiografía de fémur izquierdo muestra engrosamiento perióstico en forma de pico. C: resonancia magnética nuclear de fémur muestra a nivel de la diáfisis, la metafisis proximal y metafisis distal engrosamiento cortical regular, circunferencial, hipointenso en todas las secuencias, alcanzando un grosor de hasta 8 mm, sin lesiones expansivas ni destrucción cortical. D: radiografía de pelvis se observa material de osteosíntesis a nivel de ambos fémures.

Tabla 1. Bioquímica sanguínea de la paciente.

Test de laboratorio	Resultado	Rango normal
Cloro	103	98-107 mmol/L
Potasio	3.8	3.5-5.1 mmol/L
Sodio	135	137-145 mmol/L
Calcio total	10.00	8.4 - 10.2 mg/dL
Fosforo sérico	2.6	2.5 - 4.5 mg/dL
Nitrógeno ureico	11	7-17 mg/dL
Creatinina sérica	0.6	0.52-1.04 mg/dL
Leucocitos	9.97	3.98 - 10.04 x 10 <sup>3</sup> /uL
Neutrófilos	7.16	1.56 - 6.13 x 10 <sup>3</sup> /uL
Linfocitos	2.23	1.18 - 3.74 x 10 <sup>3</sup> /uL
Hematocrito	38.9	34.1 - 44.9 %
Hemoglobina	12.9	11.2 - 15.7 g/dL
Volumen corpuscular medio	87.9	79.4 - 94.8 fL
Plaquetas	395	182 - 369 x10 <sup>3</sup> /uL
Deshidrogenasa láctica	204	120 - 246 U/L
TSH	3.02	0.4001 - 4.049 mUI/L
Albúmina	4.50	3.5 - 5 g/dL
Hormona paratiroidea intacta	55.18	13.6 - 85.8 pg/ml
Vitamina d25 hidroxil total	22	Suficiencia: > 30 ng/ml
Eritrosedimentación (vsg)	19	1-20 mm/hora
Proteína C reactiva	7.69	0-9.99 mg/L

TSH= hormona estimulante de la tiroides

dular y ocho días después de este procedimiento se llevó a inserción de clavo cefalomedular profiláctico contralateral, imágenes disponibles en la Figura 1D; egresando este mismo día con indicación de rehabilitación física y formulación de teriparatida.

## Discusión

En 2010 se definieron los criterios diagnósticos para fractura atípica (18) y fueron reafirmados en el 2014 en el segundo informe de un grupo de trabajo de la Sociedad Estadounidense de Investigación Ósea y Mineral, en donde se incluye la ubicación en la diáfisis femoral, traumatismo nulo o mínimo, característica lineal de fractura, mínimamente conminuta y engrosamiento perióstico o endóstico en forma de pico (19). Los síntomas en nuestra paciente se presentaron tres meses antes de la fractura atípica, con un foco de fractura mínimamente conminuta en el tercio proximal de fémur derecho, en ausencia de traumatismo previo y con engrosamiento perióstico y endóstico datado imagenológicamente (Figura 1B y 1C), haciendo posible, en este caso, el diagnóstico clínico e imagenológico de esta

patología. Si bien las fracturas atípicas por uso de bifosfonatos y otras terapias farmacológicas que se utilizan para reducir el riesgo de fractura asociado con osteoporosis, son eventos poco frecuentes, la probabilidad de presentarse se relaciona con una duración de la terapia antirresortiva mayor a cuatro o cinco años (14), y en caso de nuestra paciente recibió durante cinco años, con un año de pausa y retomando en 2023.

Las fracturas atípicas representan un desafío clínico asociado con discapacidad, limitación funcional, inmovilismo y todas las complicaciones potenciales asociadas con la fractura y el agravante de mayores fallas en la consolidación comparado con otro tipo de fracturas, a lo que se suma que los pacientes de mayores de 55 años tienen una mayor probabilidad de presentar otras condiciones crónicas de salud que pueden representar complejidad al momento del abordaje terapéutico y rehabilitatorio.

El manejo quirúrgico de las fracturas atípicas asociadas a bisfosfonatos debe abordarse con una planificación cautelosa y cuidadosa. Adicionalmente, el manejo del lado contralateral depende principalmente de los síntomas del paciente o de la ausencia de los mismos y del aspecto radiográfico del fémur (17). Nuestra paciente presentaba signos radiográficos en el fémur contralateral que sugerían microfracturas (Figuras 1B y 1C). Por lo anterior, si bien la decisión de llevar a cirugía con el objetivo de realizar la corrección del foco de fractura fue rápido, en un principio no existía consenso en intervenir o no el fémur contralateral, discusión que propiciada por una evidencia aún en construcción y en intenso debate, por lo que se requirió de un equipo multidisciplinario compuesto por geriatras, ortopedistas y profesionales rehabilitadores, para definir la inserción de un clavo céfalo medular en el fémur contra lateral como la mejor estrategia para prevenir una fractura futura (Figura 1C).

En la actualidad no existe una guía que indique cuál es el mejor abordaje farmacológico después de una fractura atípica, pero la evidencia indica que se debe sopesar el riesgo de causar nuevas fracturas atípicas frente al riesgo de fracturas por fragilidad. Se ha propuesto que la teriparatida, un análogo de la hormona paratiroidea, es una opción segura para el tratamiento de la osteoporosis en estos pacientes, especialmente porque también puede tener un efecto beneficioso sobre la curación de la fractura atípica en sí misma (20). Es por esto que ante el muy alto riesgo de fractura en esta paciente se indicó el uso de teriparatida 20 microgramos/día, calcio 1200 mg/día, y 2000 UI de vitamina D/día, pero queda sin resolverse el manejo terapéutico a realizar cuando los dos años de esta terapia se cumplan o las acciones a tomar en caso de fallo terapéutico.

## Conclusión

El estudio de las causas de estas complicaciones potenciales del tratamiento con bifosfonatos requiere de estudios aleatorizados prospectivos con doble ciego, que idealmente incluyan variables incidentes como niveles plasmáticos de

vitamina D, B12, ferremia, albuminemia, hormonas tiroideas y natremia, entre otros.

La profilaxis de fracturas por fragilidad no debiera transformarse en un factor de riesgo para las mismas. Para ello, debe implementarse un adecuado control y seguimiento de los pacientes que han iniciado manejo con estos medicamentos, debe incluir una semiología cuidadosa de los síntomas que alerten de la existencia de riesgos. debe permitir al clínico sospechar el riesgo y realizar un estudio de confirmación, para evaluar la suspensión del fármaco asociado y facilitar la coevaluación ortogeriatrica en la que se definirá la pertinencia de intervenciones profilácticas como la descrita en este caso.

Las limitaciones y desafíos en el abordaje de estos pacientes son múltiples, como fue evidente en este caso dichas barreras son superables y son una oportunidad de mejorar los protocolos de atención institucionales, y la articulación asistencial que permita lograr los objetivos terapéuticos, la satisfacción del paciente y la interdisciplinariedad inherente a la atención en salud del ser humano. Queda por resolverse la pregunta futura del grado de funcionalidad a largo plazo de la paciente.

## Referencias

1. **NIH Consensus.** Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *South Med J.* 2001;285(6):785–95.
2. **Bessette L, Ste-Marie L-G, Jean S, Davison KS, Beaulieu M, Baranci M, et al.** The care gap in diagnosis and treatment of women with a fragility fracture. *Osteoporos Int.* 2008;19(1):79–86.
3. **Salari N, Darvishi N, Bartina Y, Larti M, Kiaei A, Hemmati M, et al.** Global prevalence of osteoporosis among the world older adults: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021;16(1).
4. **Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al.** American association of clinical endocrinologists/American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis— 2020 update executive summary. *Endocr Pract.* 2020;26(5):564–70.
5. **Armamento-Villareal R, Napoli N, Panwar V, Novack D.** Suppressed bone turnover during alendronate therapy for high-turnover osteoporosis. *N Engl J Med.* 2006;355(19):2048–50.
6. **Goh S-K, Yang KY, Koh JSB, Wong MK, Chua SY, Chua DTC, et al.** Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: A CAUTION. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89-B(3):349–53
7. **Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC.** Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: A systematic review and meta-analysis: BISPHOSPHONATES AND RISK OF ST, FS, AND AF FRACTURES. *J Bone Miner Res.* 2013;28(8):1729–37.
8. **Bone HG, Chapurlat R, Brandi M-L, Brown JP, Czerwiński E, Krieg M-A, et al.** The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4483–92.
9. **Austin DC, Torchia MT, Klare CM, Cantu RV.** Atypical femoral fractures mimicking metastatic lesions in 2 patients taking denosumab. *Acta Orthop.* 2017;88(3):351–3.
10. **Papapoulos S, Bone H, Cosman F, Dempster DW, McClung MR, Nakamura T, et al.** Incidence of hip and subtrochanteric/femoral shaft fractures in postmenopausal women with osteoporosis in the phase 3 long-term odanacatib fracture trial. *J Bone Miner Res.* 2021;36(7):1225–34.
11. **Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al.** Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1417–27.
12. **U.S. Food and Drug Administration, FDA.** Drug Safety Communication: safety update for osteoporosis drugs, bisphosphonates, and atypical fractures. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm229009.htm>, 2010.
13. **van der Velde RY, Wyers CE, Teesselink E, Geusens PPM, van den Bergh JPW, de Vries F, et al.** Trends in oral anti-osteoporosis drug prescription in the United Kingdom between 1990 and 2012: Variation by age, sex, geographic location and ethnicity. *Bone.* 2017;94:50–5.
14. **Dell RM, Adams AL, Greene DF, Funahashi TT, Silverman SL, Eisemon EO, et al.** Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res.* 2012;27(12):2544–50.
15. **Ayub N, Faraj M, Ghatan S, Reijers JAA, Napoli N, Oei L.** The treatment gap in osteoporosis. *J Clin Med.* 2021;10(13):3002.
16. **Nguyen HH, van de Laarschot DM, Verkerk AJ, Milat F, Zillikens MC, Ebeling PR.** Genetic risk factors for atypical femoral fractures (AFFs): A systematic review: Review of genetic risk factors for Aff. *JBMR Plus.* 2018;2(1):1–11.
17. **Githens M, Garner MR, Firoozabadi R.** Surgical management of atypical femur fractures associated with bisphosphonate therapy. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018;26(24):864–71.
18. **Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al.** Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Report of a task force of the American society for bone and mineral Research: ATYPICAL FEMORAL FRACTURES TASK FORCE REPORT. *J Bone Miner Res.* 2010;25(11):2267–94.
19. **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: Aff task force report. *J Bone Miner Res.* 2014;29(1):1–23
20. **van de Laarschot DM, McKenna MJ, Abrahamsen B, Langdahl B, Cohen-Solal M, Guañabens N, et al.** Medical management of patients after atypical femur fractures: A systematic review and recommendations from the European calcified tissue society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(5):1682–99.

