

# Tratamiento farmacológico para la Osteoporosis y su influencia en el proceso de consolidación de las fracturas

## *Pharmacologic treatment for osteoporosis and its influence on fracture healing*

Etxebarria-Foronda, Íñigo<sup>1,2</sup>

Caeiro-Rey, José Ramón<sup>1,3</sup>

Larrainzar-Garijo, Ricardo<sup>1,4</sup>

Vaquero-Cervino, Eduardo<sup>1,5</sup>

Roca-Ruiz, Luis<sup>1,6</sup>

Mesa-Ramos, Manuel<sup>1,7</sup>

Merino Pérez, Josu<sup>1,8</sup>

Carpintero-Benítez, Pedro<sup>1,9</sup>

Fernández Cebrián, Antonio<sup>1,10</sup>

Hernaiz-Alzamora, Anna<sup>1,11</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis y la Fractura Osteoporótica de la Sociedad Española de cirugía Ortopédica y Traumatología – GEIOS-SECOT.

<sup>2</sup>Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Alto Deba. Gipuzkoa

<sup>3</sup>Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Complejo Hospitalario Universitario Santiago Compostela. A Coruña

<sup>4</sup>Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

<sup>5</sup>Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra

<sup>6</sup>Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital universitario Virgen Macarena. Sevilla

<sup>7</sup>Unidad de Gestión Clínica del Aparato Locomotor. Área Sanitaria Norte de Córdoba. Pozoblanco

<sup>8</sup>Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital universitario de Cruces. Bizkaia

<sup>9</sup>Cátedra de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Facultad de Medicina. Córdoba

<sup>10</sup>Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Complejo Hospitalario de Ourense. Ourense

<sup>11</sup>Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario de Basurto. Bizkaia

[ietxe@yahoo.es](mailto:ietxe@yahoo.es)

Rev. S. And. Traum. y Ort., 2016; 33 (1/4): 21-38

Recepción: 17/02/2016. Aceptación: 30/03/2016

## Resumen

Las fracturas por fragilidad o secundarias a la osteoporosis se pueden considerar como un importante problema de Salud Pública por las consecuencias en términos de mortalidad y morbilidad que generan. Y las previsiones para el futuro, teniendo en cuenta el progresivo envejecimiento de la población y el aumento de la esperanza de vida, no son nada optimistas. Suponen y supondrán un importante consumo de recursos. Una de las estrategias que ha demostrado eficacia para su prevención, es el tratamiento farmacológico. Pero este tratamiento puede afectar de una manera u otra al proceso de consolidación, uno de los objetivos primarios fundamentales en su manejo. En este trabajo de revisión queremos establecer, en base a la evidencia actual, cómo afectan todos y cada uno de los fármacos indicados para el tratamiento de la osteoporosis al proceso de consolidación de las fracturas por fragilidad, una cuestión que genera dudas e incertidumbres en el traumatólogo, cuya responsabilidad y papel en el escenario de la prevención, es fundamental.

## Abstract

*Osteoporotic fragility fractures can be seen as a major public health problem because their consequences in terms of mortality and morbidity. Taking into account the progressive ageing of the population and the increase in life expectancy, the expectative in the next future are not optimistic. They are and will be an important focus of health resources consumption. One of the strategies that have proven be effective for fracture prevention, is the antiosteoporotic pharmacological treatment. This type of treatments can affect bone healing process in one way or another. In this review, based on the current scientific evidence, we want to establish how each one of the drugs prescribed for the osteoporosis treatment affects the bone healing process of fragility fractures, an issue that generates doubts and uncertainties in the orthopaedic surgeon, whom responsibility and role in fracture prevention is essential.*

## Introducción

La consolidación de las fracturas es un complejo proceso de regeneración ósea que engloba una serie de eventos biológicos que pueden verse afectados por la edad y la osteoporosis. Esta cuestión es difícil de demostrar a nivel clínico, ya que existe una gran variabilidad entre los diferentes tipos de fractura, que se producen en diferentes tipos de pacientes, con condicionantes clínicos distintos y que se solucionan de forma diversa, con innumerables sistemas de osteosíntesis y tratamientos que hacen difícil la estandarización o tipificación necesaria para el rigor científico<sup>1</sup>. Es por tanto complicado reproducir un modelo clínico que nos permita realizar comparaciones entre hueso normal y hueso porótico a la hora de cuantificar el grado de consolidación. Además, es delicado establecer, a nivel histológico o radiológico, el modo de medir cómo se realiza esta consolidación. En ese sentido, el primer trabajo, aunque retrospectivo, que compara clínicamente el proceso de consolidación en pacientes osteoporóticos mayores de 65 años frente a un grupo control de pacientes

jóvenes de entre 18 y 40 años sin osteoporosis<sup>2</sup>, resalta un mayor tiempo de consolidación en las fracturas que se producen en el primer grupo (19 semanas) frente a las del segundo (16 semanas) asociando también, entre otros datos, un mayor tiempo de hospitalización. A nivel experimental sin embargo, sí podemos crear patrones comparables entre hueso normal y el que se desarrolla tras la ovariectomía, intentando reproducir los cambios que se producen en el hueso humano tras la menopausia, con la lógica reserva de que el metabolismo óseo en animales de experimentación no es exactamente igual que el humano. Existen numerosos trabajos que parecen corroborar que el hueso osteoporótico consolida de manera diferente<sup>3-7</sup>, aunque haya algún autor que lo ponga en duda<sup>8</sup>. La justificación de estos hallazgos se explicaría en base a que en el hueso osteoporótico existe una menor capacidad angiogénica, debido a los cambios en la cascada hemostática, a las alteraciones en las células endoteliales y a la arteriosclerosis, situaciones todas ellas asociadas con la edad. Además, en los pacientes de edad avanzada, también existe una disminución en las células mesenquima-

les y menor aportación de determinados factores de crecimiento, que junto con una disminución de la actividad osteoblástica, hacen que el proceso de consolidación pueda verse comprometido<sup>2</sup>. Por otro lado, la disminución de la resistencia del hueso hace que la estabilidad primaria de la fractura sea menor una vez reducida, incluso cuando se realiza una síntesis quirúrgica<sup>9</sup>, lo cual puede generar complicaciones, incluyendo retraso en el proceso de reparación.

Las fracturas por fragilidad son un reto para el traumatólogo, no sólo por su menor capacidad de consolidación y por las dificultades que este tipo de hueso puede generar en el ámbito quirúrgico<sup>10</sup>, también porque la presencia de una fractura de perfil osteoporótico es uno de los principales factores de riesgo para la aparición de nuevas fracturas<sup>11</sup>, y supone una oportunidad para instaurar medidas que reduzcan en la manera de lo posible su incidencia. Una de estas medidas es el tratamiento con una serie de fármacos que han demostrado ser eficaces en la reducción de fracturas en el hueso frágil. Una cuestión que preocupa al traumatólogo es cómo puede afectar este tipo de medicación en el proceso de consolidación, objetivo primario fundamental en el manejo de las mismas. En este artículo de revisión queremos establecer, en base a la evidencia actual, cómo afectan todos y cada uno de los fármacos indicados en el tratamiento de la osteoporosis al proceso de consolidación de las fracturas, desde una perspectiva práctica que ayude al traumatólogo en la toma de decisiones en el ámbito de la prevención, cuyo papel es fundamental y trascendente.

## Bifosfonatos

### Alendronato

#### *Molécula y mecanismo de acción*

El alendronato es un bifosfonato de segunda generación, que tiene la particularidad de poseer un grupo amino (aminobifosfonatos), que le confiere gran potencia antirresortiva. Además, posee un elevado grado afinidad por la hidroxiapatita del hueso. Los aminobifosfonatos inhiben la farnesil pirofosfato sintetasa, interfiriendo en la vía metabólica del mevalonato, que altera el borde ondulado del osteoclasto e inhibiendo su actividad resortiva y finalmente produce su apoptosis. La inhibición de la actividad de los osteoclastos, evita la pérdida ósea y mejora la resistencia del hueso<sup>12-14</sup>. Teóricamente su mecanismo de acción antirresortivo, podría alte-

rar o prolongar la fase del remodelado de callo de fractura, que se produce meses después de la fractura, donde el hueso inmaduro es sustituido por hueso maduro lamelar, sin influir sobre las primeras fases de la formación del callo (fase inflamatoria y reparativa)<sup>15</sup>.

#### *Estudios en animales / Modelos experimentales*

Hay trabajos en ratas ovariectomizadas que muestran un retraso en la formación del callo óseo por la marcada supresión del remodelado óseo que produce el alendronato, que afecta tanto a la resorción como a la formación ósea. No obstante, se forma un gran callo óseo y altamente mineralizado sin que se afecte su resistencia<sup>16</sup>. En esa misma línea, otros autores refieren que el fármaco afecta a la fase de remodelado del callo, por su efecto en los osteoclastos, pero sin que esto traduzca una alteración de las propiedades mecánicas finales del mismo<sup>17</sup>. En otro trabajo en el que se estudia la fractura de radio en perros tratados con tres pautas de alendronato oral comparadas con placebo, se observó una curación ósea normal en todos los animales. No se alteró la formación ósea, la mineralización, ni las propiedades mecánicas del callo. Tan sólo en el grupo que recibió alendronato después de la fractura, se observó un callo más voluminoso respecto al grupo placebo, sin otras consecuencias, posiblemente debido a un enlentecimiento en el remodelado del mismo<sup>18</sup>.

#### *Estudios en humanos / Modelos clínicos*

En un estudio prospectivo tras sufrir una fractura de la extremidad inferior, el alendronato previene la pérdida ósea en la extremidad afectada y la columna tras sufrir la fractura, respecto a placebo. No refieren diferencias en la consolidación en las fracturas, si bien el estudio no estaba diseñado para ello<sup>19</sup>. En otro estudio también prospectivo, en los pacientes a los que se les administró alendronato de forma inmediata tras la intervención de una fractura de cadera, se demostró un aumento de la DMO en cadera total, trocánter y zona intertrocantérea de forma estadísticamente significativa respecto al grupo placebo, sin que el proceso de consolidación de la misma se viera afectado<sup>20</sup>. En un estudio que incluye 196 pacientes con fractura de radio distal, en el que 43 tomaban bifosfonatos previamente a sufrir la fractura (alendronato n=37 y risedronato n=6), en el grupo que tomaba los bifosfonatos el tiempo medio para curación de fracturas fue 6 días mayor respecto

a los que no lo tomaban. Los autores, dada la escasa diferencia en el tiempo de curación, solo seis días, no lo consideraron clínicamente relevante<sup>21</sup>. En otro estudio prospectivo en pacientes con fractura de radio distal tratados con osteosíntesis con placa volar, a los que no habían recibido tratamiento previo para la osteoporosis se les dividió en dos grupos: a un grupo se le suministró alendronato a las dos semanas de la fractura y al otro a los dos meses, no apreciándose diferencias estadísticamente significativas respecto al tiempo de consolidación, ni al resultado clínico final, por lo que el inicio de tratamiento con alendronato tras sufrir una fractura de radio no parece interferir en el proceso de consolidación de las mismas<sup>22</sup>. Otro estudio también prospectivo de diseño muy parecido al anterior corrobora los resultados<sup>23</sup>. Tan solo en un estudio retrospectivo, basado en bases de datos de aseguradoras y registros de prescripción farmacológica en pacientes con fractura de húmero proximal, parece apreciarse que la administración de bifosfonatos (entre los que se incluye el alendronato) justo después de la fractura de parece aumentar la tasa de pseudoartrosis del húmero proximal, y recomiendan esperar unos meses para iniciar el tratamiento. Sin embargo en los pacientes estaban tomando previamente bifosfonatos y sufrían una fractura de humero proximal, no se aumentaba el riesgo de pseudoartrosis<sup>24</sup>.

#### *Mensaje práctico para el traumatólogo*

Actualmente no hay evidencia que indique que estar recibiendo tratamiento con alendronato interfiera en la consolidación ósea tras sufrir una fractura de perfil osteoporótico, aunque podría retrasar la formación de callo maduro. Tampoco hay evidencia de que iniciar el tratamiento precoz con alendronato tras sufrir una fractura influya en la consolidación de las fracturas de cadera y radio distal tratadas quirúrgicamente, por lo que su uso parece seguro en pacientes con fracturas por fragilidad recientes.

### **Risedronato**

#### *Molécula y mecanismo de acción*

El risedronato es un bifosfonato de tercera generación que contiene un grupo hidroxilo y un átomo de nitrógeno incluido en un anillo heterocíclico. Es uno de los bifosfonatos con mayor afinidad por el hueso. Actúa interfiriendo en las vías metabólicas de los osteoclastos traduciéndose en una pérdida de la

regulación de la morfología celular, interrupción de señales celulares, alteración de proteínas de membrana e inducción de la apoptosis<sup>25,26</sup>. De forma similar al alendronato, podría alterar la fase de remodelado en la formación del callo óseo en el proceso de consolidación.

#### *Estudios en animales / Modelos experimentales*

Li y Mori<sup>27-29</sup> estudiaron el efecto del icandronato, un bifosfonato de 3ª generación que por sus características moleculares presenta un comportamiento similar al risedronato, en la consolidación de las fracturas femorales de ratas. Para ello, utilizaron dos dosis del fármaco (10 µg/kg y 100 µg/kg) vía subcutánea, 3 veces a la semana durante 2 semanas. (La dosis de 100 µg/kg, 3 veces a la semana, equivale a 10 veces la dosis clínica terapéutica). Tras esas 2 semanas de pretratamiento, se procedió a la fractura de las diáfisis femorales y su fijación con agujas intramedulares. Se crearon varios grupos según si interrumpían el tratamiento con icandronato tras la fractura o no, y según las dosis, además de un grupo control. Cuando estudiaron el efecto del fármaco en estadios precoces (a las 2 y a las 4 semanas)<sup>27</sup>, observaron que sólo a altas dosis se producía un callo óseo más grande en comparación con el grupo control y únicamente a las 4 semanas. En un estadio intermedio (a las 6 y a las 16 semanas)<sup>28</sup>, todas las fracturas consolidaron sin embargo, en el grupo tratado a dosis altas, el callo se desarrolló más lentamente, como lo demostraba la formación de hueso inmaduro a las 6 semanas. Cuando el bifosfonato se continuó administrando tras la fractura, apareció formación de hueso inmaduro incluso a las 16 semanas, lo que implica que la remodelación del hueso inmaduro está disminuida con la administración continua del icandronato. Mientras que cuando se interrumpió el tratamiento, el proceso de consolidación progresó más lentamente a las 6 semanas, pero se recuperó a las 16 semanas con respecto al grupo control. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la resistencia mecánica del callo. En estadios tardíos (a las 25 y 29 semanas)<sup>29</sup>, la línea de fractura desapareció en todos los grupos, encontrándose los callos más grandes en los tratados a altas dosis. En los grupos de tratamiento continuo, se observó un retraso en la consolidación ósea que se evidenció por la mayor área del callo y por el retraso en la formación de nueva cortical en comparación con el grupo control. Estas observaciones sugieren

que el remodelado está disminuido con el icandronato, sobre todos a dosis altas.

En otro trabajo<sup>30</sup>, el risedronato a altas dosis tuvo un impacto negativo sobre la curación de las fracturas de estrés cubitales en ratas, demostrando una menor reparación de la brecha fractuaria, una reducción en la formación del nuevo hueso y una reducción de la normalización del área cortical en comparación con el grupo control ( $p < 0,05$ ) a las 6 y a las 10 semanas. Este estudio también sirvió para confirmar que la formación del callo perióstico no se ve afectada por el tratamiento con este fármaco.

#### *Estudios en humanos / Modelos clínicos*

En un ensayo multicéntrico prospectivo<sup>31</sup>, se propusieron determinar si el momento en la administración postoperatoria del risedronato afectaba a la curación de la fractura o a la tasa de complicaciones tras la fijación interna mediante clavo endomedular o tornillo placa deslizante clásico, de pacientes con fractura pertrocánterea. El grupo A inició el tratamiento una semana después de la cirugía, el grupo B lo inició al mes postoperatorio, y el grupo C a los 3 meses. Aunque las fracturas de los pacientes del grupo A mostraron una tendencia a curar antes, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa al compararla con los otros grupos. Los resultados de consolidación radiológica y la incidencia de complicaciones fueron similares en todos ellos, por lo que se concluyó que el momento de administración postoperatoria no parecía afectar a la consolidación ósea. En un reciente trabajo<sup>32</sup>, se comparó la eficacia del risedronato asociado a calcio y vitamina D frente al tratamiento sólo con calcio y vitamina D en mujeres posmenopáusicas que habían sufrido una fractura de Colles 7 días antes de iniciar el tratamiento. A los 6 meses de tratamiento, la pérdida de masa ósea era ligeramente menor en el grupo tratado con este fármaco, aunque esa diferencia con el grupo de pacientes tratado sólo con calcio y vitamina D no fue estadísticamente significativa. Además de esta tendencia hacia un efecto protector por parte del risedronato, el tiempo para la consolidación de la fractura no fue diferente en ambos grupos.

#### *Mensaje práctico para el traumatólogo*

El momento de administración postoperatoria del risedronato no parece afectar a la consolidación ósea. Puede existir cierta controversia en el retraso de formación del callo óseo en fracturas de radio

distal, pero sin considerarse ese retraso clínicamente relevante. Su uso por tanto parece seguro en pacientes con fracturas por fragilidad recientes.

## **Ibandronato**

### *Molécula y mecanismo de acción*

El ibandronato es un bifosfonato de tercera generación que contiene un grupo nitrogenado y otro hidroxilo y que es activo por vía oral e intravenosa. Inhibe también la farnesil pirofosfato sintetasa, siendo más potente que alendronato, pero menos que risedronato y zolendronato. Como el resto de bifosfonatos, podría afectar en el proceso de consolidación en la fase de osteoclastogénesis, en el remodelado del callo.

### *Estudios en animales / Modelos experimentales*

Bauss<sup>33</sup> estudió el efecto a largo plazo (36 semanas) del ibandronato en un modelo canino. Ocho semanas antes del fin del estudio, realizó 10 orificios en las tibias izquierdas y procedió a la ablación de la médula femoral ipsilateral. Los resultados demostraron que el fármaco no había influido ni cuantitativa ni cualitativamente en el proceso de curación de los orificios, lo que simula la primera etapa de consolidación de las fracturas. Tampoco encontraron alteraciones en la activación del remodelado cortical que ocurre en fases tardías de la curación ósea. Ante estos hallazgos, se concluyó que el ibandronato no alteraba la densidad mineral ósea, ni la estructura ósea, ni el proceso de reparación tras largos períodos de tratamiento. Habermann<sup>34,35</sup> publicó unos trabajos sobre el efecto del ibandronato en la consolidación de fracturas de la diáfisis femoral en ratas osteopénicas. Antes de realizar la fractura de forma cerrada realizó un enclavijado del canal femoral con una aguja Kirschner. Al grupo de tratamiento le administró 1,125  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  de fármaco vía subcutánea. A las ratas se les daba una dieta baja en calcio y eran sacrificadas a los 28 días. Las pruebas biomecánicas demostraron un aumento de la resistencia contra las fuerzas de torsión y vieron un aumento del volumen del callo, con un aumento de densidad del nuevo callo formado. Este autor concluyó que el ibandronato aumentó el volumen de hueso inmaduro produciendo una mayor estabilidad biomecánica del callo tras 4 semanas de tratamiento. No queda claro si este aumento de la resistencia es por el mayor volumen o por una mejor calidad del hueso formado.

De cualquier manera, no tuvo ningún efecto negativo en la consolidación de las fracturas en este modelo experimental. En esta línea, en un modelo con ratas ovariectomizadas, se aprecia que ibandronato tiene un cierto efecto anabólico en el callo de fractura, probablemente debido a la supresión de la fase de remodelado osteoclasto-dependiente. Este callo aportaría mayor estabilidad a la fractura y reduciría el riesgo de no unión. También aumenta la resistencia a la torsión, pero a costa de aumentar la rigidez. La conclusión es que el tratamiento con ibandronato podría formar un callo más voluminoso y con mayor resistencia mecánica<sup>36</sup>.

Por otro lado, un grupo japonés<sup>37</sup> utilizó un modelo de fractura femoral en ratas y creó varios grupos según la dosis administrada. Un grupo recibía a diario 5 µg/kg, otros 75 µg/kg cada 3 semanas y otros 150 µg/kg cada 6 semanas. Tras su sacrificio a las 18 semanas, observaron que un 10% de las líneas de fractura permanecían en los grupos a los que se les administró el fármaco comparado con el 0% del grupo control. Los grupos tratados mostraban callos óseos más grandes que iban reduciéndose entre las semanas 6 y 18. Cuanto más corto era el intervalo de dosificación, menor era la reducción del callo. Concluyeron que el ibandronato inducía callos óseos más grandes pero retrasaba el remodelado óseo y reducía las propiedades mecánicas intrínsecas de las fracturas en modelos murinos. En un otro trabajo que emplea un modelo de osteotomía tibial fijada mediante placas de compresión rígida en ratas<sup>38</sup>, el ibandronato presentaba un efecto inhibitorio en el proceso de curación directa de la fractura, objetivándose una menor densidad mineral ósea y la presencia de un tejido mesenquimal indiferenciado y cartilaginoso. A tenor de estos resultados, los autores proponían no comenzar el tratamiento hasta la curación de las fracturas si estas habían sido fijadas de forma rígida.

#### *Estudios en humanos / Modelos clínicos*

No se han encontrado trabajos que hayan estudiado la posible acción del ibandronato sobre la consolidación de la fractura en humanos.

#### *Mensaje práctico para el traumatólogo*

Las conclusiones que se extraen de modelos animales son contradictorias. Parece que el ibandronato forma un callo óseo más grande en probable relación con la inhibición del proceso de remodelado,

sin que aparentemente se alteren las características mecánicas finales del mismo, aunque haya algún trabajo que hable de una menor calidad de la nueva estructura ósea formada. No obstante, no hay trabajos que recojan una perspectiva clínica de su uso en el proceso de reparación de la fractura. No parece que existan motivos para no recomendar su uso en pacientes con fracturas por fragilidad recientes.

## **Zoledronato**

### *Molécula y mecanismo de acción*

El ácido zoledrónico es un bifosfonato nitrogenado de tercera generación con actividad antios-teoclastica, antitumoral y antiangiogénica que se administra de forma intravenosa. Inhibe la farnesil pirofosfato sintetasa interfiriendo con la cadena del mevalonato e inhibiendo la isoprenilación proteínica, necesaria para la actividad biológica de los osteoclastos. Es el bifosfonato que se une con mayor afinidad a los cristales de hidroxiapatita en el hueso, con mayor intensidad en lugares de alto índice de recambio óseo, reduciendo la velocidad del mismo.

### *Estudios en animales / Modelos experimentales*

En un trabajo que estudia un modelo de fractura de fémur en ratas<sup>39</sup>, se establecen dos grupos: a uno se le administra una dosis única de zoledronato y a otro 5 dosis semanales sacrificándose los animales a las 4, 6 y 12 semanas. Apreciaron que la densidad mineral y el volumen del callo eran mayores en los dos grupos respecto al grupo control en los tres periodos, mientras que la resistencia del callo fue mayor con la dosis única. Las dosis continuas semanales tenían una influencia negativa mayor sobre el callo que la dosis única por su efecto en el remodelado, y los autores concluyen que el tratamiento con dosis única es superior que la dosis semanal.

En otro trabajo que estudia el momento de administración del fármaco una vez que se produce la fractura en modelos de fractura de fémur en ratas estabilizadas con agujas intramedulares, se evalúa su administración en el momento de la fractura, a la semana y a las 2 semanas. En los tres grupos aumentó significativamente el volumen, la densidad mineral y la resistencia del callo, pero el volumen fue significativamente mayor en el grupo de las dos semanas frente al que se administró en el momento de la fractura (93% vs 51%), la densidad fue también mayor en el grupo en el que se administra a

las dos semanas (93% vs 49%) y la resistencia a las pruebas de torsión también fueron claramente superiores en el grupo en el que el fármaco se administra a las dos semanas (50% vs 30%), por ello concluyen que la administración del zoledronato 1 ó 2 semanas después de la fractura es el período óptimo para una mejor calidad del callo de fractura. La explicación es que a las dos semanas la estructura del callo permite una mayor captación del fármaco además de reducir su exposición sistémica, pudiendo aumentar la resistencia mecánica global si se le deja evolucionar ese tiempo<sup>40</sup>. En otro estudio realizado en conejos, en los que se realiza osteogénesis por distracción, se observa como la administración de zoledronato mejora la formación ósea en el hueso regenerado, teniendo el mismo, características mecánicas similares al que se forma en condiciones normales. Se forma una mayor cantidad de callo óseo sin tener éste mayor rigidez<sup>41</sup>.

En una tesis doctoral realizada en nuestro país que estudia el efecto del zoledronato en la consolidación de las fracturas<sup>42</sup> utilizando un modelo experimental con ovejas ovariectomizadas y sometidas a una dieta pobre en calcio y vitamina D para conseguir un escenario similar a la osteoporosis humana, se estudian dos grupos a los que se les realiza una osteotomía tibial con distracción posterior y estabilización con fijación interna: a uno se le administra zoledronato a las dos semanas y a otro no. La autora concluye que el tratamiento con zoledronato da lugar a callos de fractura más grandes en el grupo tratado con el fármaco, con un comportamiento biomecánico respecto a rigidez y resistencia similar en ambos grupos, si bien los callos del grupo tratado muestran una menor densidad en estudios densitométricos, pero con una distribución dentro del callo similar a la de los callos no tratados.

#### *Estudios en humanos / Modelos clínicos*

En un subgrupo dentro de los pacientes incluidos en el estudio pivotal del zoledrónico, se estudió la relación entre la infusión de zoledronato y los retardos de consolidación<sup>43</sup>, definiendo el retraso de consolidación con criterios clínicos y radiológicos, sin encontrarse asociación entre la administración del fármaco en el postoperatorio inmediato de los pacientes intervenidos por una fractura de cadera y la presencia de problemas en la consolidación. En otro trabajo en el que se estudia el efecto del zoledronato administrado tres días después de una artrodesis lumbar<sup>44</sup>, no se encuentra relación entre

la administración del fármaco y la presencia de no uniones. En otro trabajo en el que se administra zoledronato o no de forma aleatorizada a las 4 semanas de realizar una osteotomía tibial en 46 pacientes consecutivos, no se aprecian diferencias en el proceso de consolidación de las mismas<sup>45</sup>.

#### *Mensaje práctico para el traumatólogo*

A tenor de lo expuesto, parece que la administración de zoledronato no afecta a las características finales del callo de fractura, si bien es preferible, para conseguir una mejor calidad del mismo, y así se remarca en su ficha técnica<sup>46</sup>, administrarlo al menos dos semanas tras la aparición de la misma.

### **Resumen global bifosfonatos**

Como resumen del apartado referente a los bifosfonatos y analizando las últimas revisiones y meta-análisis publicados<sup>12,15,47-49</sup>, podemos decir que el uso de bifosfonatos es seguro cuando se administra inmediatamente después de la producción de una fractura o de su tratamiento quirúrgico. Las alteraciones que se producen a nivel biológico, sobre todo en la fase de remodelado, no alteran la estructura y resistencia mecánica final del callo de fractura. Únicamente en una revisión se establece que la consolidación de las fracturas de radio distal puede prolongarse en el tiempo<sup>48</sup>. En el uso de zoledronato sí que es conveniente seguir las recomendaciones de la ficha técnica de administrarlo al menos dos semanas después de la fractura, para conseguir una reparación de mejor calidad.

### **Moduladores de los Receptores Strogénicos (SERMS)**

#### *Molécula y mecanismo de acción*

Dentro de estos fármacos disponemos del Raloxifeno y Bazedoxifeno, que los trataremos de forma conjunta. El raloxifeno se considera un SERM de segunda generación, mientras que el bazedoxifeno, más reciente, es de tercera. La diferencia entre ambos es la presencia de un núcleo benzotieno en el primero que se sustituye por un núcleo indólico en el segundo. Su mecanismo de acción es a través de la unión a dos tipos de receptores de estrógenos: alfa y beta. Poseen acciones agonistas y antagonistas al mismo tiempo, dependiendo del tipo de tejido. Su

acción en el hueso está directamente relacionada con los receptores alfa, con una acción antirresortiva que contrarresta la ausencia de estrógenos.

#### *Estudios en animales / Modelos experimentales*

Los estudios publicados al respecto concluyen que el tratamiento con raloxifeno mejora las propiedades mecánicas del callo de fractura, sobre todo en lo referente a la elasticidad y resistencia, mejorando la densidad y el volumen del mismo (aumenta la mineralización y el espesor de las trabéculas)<sup>50-52</sup>. No se han encontrado trabajos con bazedoxifeno.

#### *Estudios en humanos / Modelos clínicos*

No se han encontrado trabajos que hayan estudiado la posible acción de los SERM en la consolidación de la fractura en humanos.

#### *Mensaje práctico para el traumatólogo*

Hay escasas referencias bibliográficas de la acción de este tipo de fármacos en el proceso de consolidación. Las que hay se refieren a trabajos experimentales y parece que con efecto beneficioso sobre el mismo. Aunque no existe evidencia clínica del impacto de los SERM en el proceso de consolidación, lo que parece claro es que no hay un efecto negativo en el mismo.

## **Denosumab**

#### *Molécula y mecanismo de acción*

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que al unirse al RANK ligando (RANKL) impide la activación osteoclástica. Podría decirse que replica la acción de la osteoprotegerina (OPG), una glicoproteína sintetizada fundamentalmente por el osteoblasto y que es una pieza fundamental en la interacción entre osteoblasto y osteoclasto formando parte del complejo RANKL/OPG/RANK. El balance entre RANKL/OPG es crítico en lo relativo a la capacidad de resorción ósea. Si este ratio aumenta ello se traduce en un estímulo de la actividad osteoclástica y por tanto en un descenso de la mineralización ósea. Por el contrario el descenso de este cociente (por disminución del RANK o aumento OPG) se traduce en una menor actividad osteoclástica. Este es el mecanismo que explica la eficacia de denosumab como medicación antirresortiva en el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo surgen

algunas inquietudes respecto a si su utilización podría influir positiva o negativamente en la formación del callo de fractura, ya que la actividad osteoclástica es fundamental en el proceso de formación del mismo.

#### *Estudios en animales / Modelos experimentales*

Grestenfeld<sup>53</sup> establece un modelo experimental en ratón con tres grupos de análisis: denosumab 10 mg/Kg, alendronato 0,1 mg/kg y placebo. Hay que destacar el hecho de que denosumab no reconoce el RANKL murino y por tanto no tiene efecto en ratones por lo que éstos se modificaron genéticamente. La fractura se producía quirúrgicamente en la diáfisis del fémur y tras el sacrificio del animal se analizaba el callo óseo mediante estudio histológico, micro TAC y test mecánicos de resistencia el día 21 y el día 42 posteriores a la fractura. Los resultados de este estudio muestran que tanto alendronato como denosumab producen callos óseos más grandes que el control tanto en el día 21 como en el día 42 post-fractura. Se desconoce si este aumento del tamaño es debido al descenso de la resorción de cartílago mineralizado inicial o a la de hueso lamelar o a un efecto combinado de ambos. El estudio histológico comparativo de este trabajo indica que el grupo tratado con denosumab tiene un mayor porcentaje de cartílago mineralizado inicial que el grupo alendronato. Esta diferencia histológica parece tener una significación estructural puesto que el grupo tratado con denosumab muestra en el micro TAC una diferencia estadísticamente significativa en porcentaje de volumen óseo y mineralización superior tanto a alendronato como a control. Los resultados de este trabajo demuestran que aunque alendronato y denosumab retrasan la resorción del cartílago mineralizado y el remodelado del callo de fractura esto no disminuye la integridad mecánica del mismo y que el distinto mecanismo de acción que tienen se correlaciona con distinta magnitud de efecto histológico, estructural y mecánico.

#### *Estudios en humanos / Modelos clínicos*

Hay pocos datos clínicos al respecto. El más significativo es un subanálisis del ensayo clínico FREEDOM<sup>54</sup> (Denosumab 3902 sujetos, vs placebo, 3906 controles). Se analizó la evolución del proceso de consolidación de las fracturas que ocurrieron en ambos grupos durante el periodo de observación considerando pseudoartrosis si no se había alcan-



zando un callo de fractura a los seis meses. En un periodo de observación de 36 meses se objetivaron 851 fracturas no vertebrales (386 grupo denosumab vs 465 grupo placebo) de las que requirieron cirugía 199 (79 denosumab vs 120 grupo placebo). En siete casos se consideró una situación clínica de retardo de consolidación (2 denosumab vs 5 grupo placebo) y una pseudoartrosis de húmero en el grupo placebo sin encontrar diferencias significativas entre los dos grupos. Hay que destacar que los enfermos en retardo de consolidación en grupo Denosumab sufrieron la fractura a las siete semanas (fractura de metatarso tratamiento quirúrgico) y a las 16 semanas (fractura de antebrazo tratamiento quirúrgico) y que quizá en este periodo había existido ya un “consumo” de anticuerpos circulantes. Lo que resulta claro es que si bien no podemos establecer que en humanos exista un efecto beneficioso de la administración de denosumab, sí que podemos afirmar que no existe un efecto negativo.

#### *Mensaje práctico para el traumatólogo*

A nivel experimental parece que denosumab consigue un callo óseo más grande y resistente que el que se alcanza a través del proceso fisiológico. En humanos, aunque con un solo estudio clínico, parece que la formación del callo no se altera. Estos resultados sugieren que el tratamiento con denosumab puede ser utilizado en pacientes con fracturas por fragilidad recientes sin que se vea alterado el proceso de consolidación

## **Ranelato de estroncio**

#### *Molécula y mecanismo de acción*

La molécula de ranelato de estroncio consiste en dos átomos de estroncio estable (farmacóforo) junto a una parte orgánica de ácido ranélico. Es un fármaco con un mecanismo de acción mixto anticatabólico-anabólico, que combina los efectos de los fármacos antirresortivos con los de los formadores de hueso. Es un medicamento activo por vía oral frente a la osteoporosis, actuando con un efecto combinado sobre el metabolismo óseo disminuyendo por un lado la reabsorción y aumentando por otra la formación del hueso, razón por la cual se le considera un agente de “acción dual”<sup>55</sup>.

El RE actúa estimulando el receptor sensible de calcio (CaSR) expresado en los osteoblastos. Además, se ha sugerido que puede también activar la

osteoprotegerina (OPG), una citoquina que impide la conversión de los macrófagos a osteoclastos. Esta activación de la OPG disminuye la expresión del ligando unido al receptor activador del factor nuclear kappa B (RANK-L), receptor transmembrana implicado en la diferenciación y maduración de los osteoclastos, sugiriendo así que el RE puede reducir la resorción ósea al modular el sistema RANK/RANK-L/OPG<sup>56</sup>.

#### *Estudios en animales / Modelos experimentales*

El primer trabajo realizado experimentalmente en ratas sin osteoporosis<sup>57</sup>, comparando un grupo tratado con ranelato de estroncio y un grupo control, no mostraba diferencias en la histología y radiología del callo de fractura, siendo éste estructuralmente normal. Sus resultados no evidenciaron ni beneficios ni efectos dañinos del fármaco sobre la consolidación de la fractura. En un estudio similar otros autores, en este caso con ratas ovariectomizadas<sup>58</sup>, aprecian que la consolidación de la fractura, valorada por radiología convencional, mejoró con el fármaco a las 4 y 8 semanas. Además, incrementó la densidad mineral ósea del callo fractuario y mejoró la calidad ósea del mismo, con un callo más maduro y mejor mineralizado en el grupo de tratamiento, mostrando también una mejora en las propiedades biomecánicas del mismo. En otro estudio experimental de diseño parecido<sup>59</sup>, se concluye que el ranelato de estroncio tiene un efecto beneficioso en la consolidación de las fracturas, ya que el grupo tratado muestra un aumento de las propiedades biomecánicas del callo, que es más consistente y maduro que el apreciado en el grupo control. En otro trabajo, también experimental y que estudia las propiedades macromecánicas y nanomecánicas del callo óseo en fracturas tibiales en ratas<sup>60</sup>, se concluye que el ranelato promueve la formación de callo óseo en las fases iniciales, sin afectar al remodelado. Aprecian que a las tres semanas el callo óseo es significativamente mayor y mejor mineralizado que el grupo control, aunque a las 8 semanas el volumen y la mineralización son similares en los dos grupos. Se constata además, que el estroncio se incorpora en el tejido óseo neoformado, sin que esto afecte a las propiedades biomecánicas del mismo. Finalmente, en un estudio comparativo con teriparatide<sup>61</sup>, se evaluó la consolidación de fracturas tibiales cerradas diafisarias en ratas ovariectomizadas tras 4 semanas de tratamiento con dosis farmacológicas de ranelato de estroncio o teriparatide en comparación

con controles. Los resultados demostraron que sólo el tratamiento con el primero indujo un aumento significativo tanto del volumen del callo como de la resistencia del mismo. Además, mostraron que aunque tanto el ranelato de estroncio como teriparatide incrementaban el volumen del callo, sólo el ranelato conseguía un aumento del volumen del hueso con significación estadística en el sitio de la fractura.

#### *Estudios en humanos / Modelos clínicos*

A nivel clínico, el único trabajo aleatorizado encontrado compara dos grupos de pacientes con fractura de muñeca a los que se les trata por un lado con ranelato de estroncio y suplementos de calcio y vitamina D y por otro únicamente con calcio y vitamina D<sup>62</sup>. No encuentran diferencias entre ambos grupos en la fase aguda de formación del callo. El resto de reportes clínicos con el fármaco están basados en una serie de casos que sugieren que podría existir un beneficio con la utilización del fármaco en el proceso de consolidación ósea<sup>63,64</sup>.

#### *Mensaje práctico para el traumatólogo*

Actualmente el uso del ranelato de estroncio está muy restringido por varias alertas sanitarias por efectos secundarios. Las indicaciones actuales del fármaco son pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fracturas que no puedan utilizar otras alternativas terapéuticas por contraindicación o intolerancia y que no presenten ni tengan antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o patología cerebrovascular. No deben utilizarse tampoco en pacientes con hipertensión arterial no controlada o inmovilización permanente o temporal<sup>14</sup>. No está contemplada tampoco su utilización para la estimulación de la consolidación ósea, disminución del tiempo de consolidación de las fracturas ni para el tratamiento coadyuvante del retraso de la consolidación ni la pseudoartrosis.

## **Teriparatide**

#### *Molécula y mecanismo de acción*

La teriparatide es un polipéptido sintético idéntica al fragmento amino-terminal 1-34 de la hormona paratiroidea humana endógena. Es un fármaco osteoanabolizante por sus acciones sobre la regulación de la actividad de los osteoblastos y de sus células precursoras. Estos mecanismos incluyen el incremento de la actividad de síntesis de matriz ósea, el

estímulo de la diferenciación de los pre-osteoblastos a osteoblastos por incremento de la actividad del gen Runx-2, y el incremento de su longevidad al atenuarse su muerte celular programada. Teriparatide estimula la formación ósea mediante un balance positivo en el incremento de la tasa de remodelado óseo, de modo que la cantidad de hueso osteoide formado en cada unidad de remodelado supera al tejido óseo reabsorbido por la actividad osteoclástica. Además, incrementa el volumen óseo mediante un proceso de modelado que supone la aposición de nuevo tejido sin un proceso de reabsorción ósea previo. El incremento en el volumen de tejido óseo se acompaña de una mejoría en las características estructurales del mismo, tanto a nivel cortical como del hueso esponjoso, asociada con una mayor resistencia ósea y reducción de fracturas<sup>65</sup>.

#### *Estudios en animales / Modelos experimentales*

Existen numerosos estudios experimentales del efecto del fármaco en el proceso de consolidación. En el primer trabajo de teriparatide en el callo de fractura<sup>66</sup>, en el que se planteó un modelo de fractura tibial en ratas a las que se les administraba el fármaco a dosis diaria de 60 µg/kg o 200 µg/kg con evaluación a los 20 y 40 días, se apreció un aumento del volumen del callo y una mejora en la resistencia mecánica con ambas dosis, aunque significativamente mayor con la segunda (volumen del callo incrementado 42% y 72% respectivamente, aumento de la resistencia mecánica un 132% y un 175% respectivamente a los 40 días). En la misma línea y con dosis de 80 µg/kg, analizando un modelo de fractura diafisaria femoral en ratas con y sin tratamiento a los 21 días<sup>67</sup>, se demuestra un aumento del área del callo de fractura y de la resistencia del mismo, con demostración histológica de neoformación ósea, en las ratas que recibieron el fármaco. Se empieza a postular el uso del mismo para la mejora del proceso de consolidación en ciertas situaciones clínicas. El denominador común de muchos trabajos con diferentes modelos experimentales de fracturas, es la conclusión de que teriparatide incrementa la formación del callo óseo, mejora las propiedades biomecánicas del mismo, se optimiza su mineralización y aumenta la densidad ósea final<sup>68-72</sup>. También se han estudiado modelos en los que se administra teriparatide antes de realizar una osteotomía femoral (sin administración posterior a la cirugía), para comparar el efecto en el callo si se administra antes y después de dicha osteotomía<sup>73</sup>. El efecto es claramente supe-

rior si se administra antes y después. En el mayor estudio experimental realizado<sup>24</sup>, con 270 ratas a las que se les induce una fractura femoral tras 35 días de tratamiento con 5 o 30 µg/kg de teriparatide o placebo analizando propiedades del callo a las 3, 5 y 12 semanas, se aprecia una mejora de la curación de las fracturas, con aumento de la densidad y del contenido mineral óseo y de la resistencia a la torsión en las ratas tratadas, sobre todo en las tratadas con la mayor de las dosis. Es cierto que las dosis muchas veces utilizadas en modelos animales, con las que se aprecia una mayor mejora en las propiedades biomecánicas del callo, exceden a las que habitualmente se utilizan en humanos, pero también hay trabajos experimentales con dosis similares a las utilizadas en humanos en las que se aprecia un incremento en la calidad y resistencia del callo<sup>25</sup>. También se ha estudiado a nivel experimental el efecto de teriparatide bajo condiciones de carga, mejorando en los grupos en los que se utilizan conjuntamente<sup>26</sup>; pero también ha demostrado, en trabajos más recientes, ser capaz de promover la consolidación en condiciones de ausencia completa de estímulo físico, en ratas a las que se les administra toxina botulínica para bloquearlo<sup>27</sup>. Uno de los efectos más importantes del fármaco en el estímulo de la formación del callo de fractura es a nivel condral. Promueve en estas fases iniciales, el reclutamiento y diferenciación de los condrocitos<sup>78</sup>, y por ello, se considera que el tiempo de inicio de tratamiento puede ser beneficioso para el desarrollo del proceso reparador, sobre todo si éste se administra dentro de la primera semana<sup>21</sup>. En este sentido y en base a esa potenciación de la fase condrogénica, se han realizado trabajos con la administración local del fármaco dentro del callo en los primeros días del desarrollo del mismo, para posteriormente aplicar interleukina 6, que en un marco teórico estimularía la transformación progresiva de ese cartílago a hueso. La administración de ambos aumentó significativamente la resistencia mecánica del callo a las seis semanas, mientras que administrados de forma individual no se tradujo en ningún efecto beneficioso<sup>29</sup>.

#### *Estudios en humanos / Modelos clínicos*

El principal estudio aleatorizado con teriparatide analiza la consolidación de 102 fracturas de radio distal en pacientes a los que se les administra placebo o dosis de 20 o de 40 µg/día del fármaco<sup>80</sup>. El tiempo medio para la primera evidencia radiográfica de consolidación fue de 7,4 semanas para los pacientes tratados con 20 µg/día, 8,8 para los tratados con

40 µg/día y de 9,1 para el grupo placebo. Hay que tener en cuenta la dificultad de llevar a cabo estudios bien diseñados para valorar la consolidación, y así lo reflejan los autores. No hay trazos de fractura “iguales”, las reducciones y estabilizaciones de las mismas, quirúrgicas o no, pueden ser muy diferentes, los pacientes tienen edades y condicionantes clínicos diferentes y la medición radiológica del proceso de reparación puede ser complicada, por lo que es muy delicado “aleatorizar” los grupos a comparar. Es por ello, que la mayoría de los reportes con teriparatide en consolidación consisten en experiencias clínicas personales y series de casos en los que se transmite que bajo los efectos del fármaco las fracturas consolidan mejor, en multitud y variados escenarios clínicos<sup>81-85</sup>.

#### *Mensaje práctico para el traumatólogo*

Teriparatide es un fármaco anabólico que se puede utilizar sin ningún problema en el momento inicial de la fractura en aquellos casos que se considere. No sólo no afecta negativamente al desarrollo del callo de fractura, sino que mejora la formación del mismo. No obstante, actualmente no existe recomendación en ficha técnica para su uso con la intención de estimular la consolidación de las fracturas. La mayoría de los trabajos en la literatura que reflejan sus efectos beneficiosos en el desarrollo del callo de fractura son experimentales o con serie de casos y por tanto, el fármaco debe de ser utilizado en base a sus indicaciones clínicas<sup>11</sup>.

## **Suplementos de calcio**

El Calcio es el mineral más abundante en el cuerpo humano. La cantidad existente en un adulto es de aproximadamente 1-1,5 kg del peso corporal, el 99% del cual está presente como cristales de hidroxapatita. Es el principal componente del hueso, jugando también un importante papel en numerosos procesos bioquímicos. Su homeostasis está regulada por diferentes hormonas, por los riñones y por el intestino. Estos cristales de hidroxapatita contribuyen a las propiedades mecánicas del hueso, y como reservorio de calcio y fósforo. Se recomienda una ingesta diaria de unos 1000-1200 mg al día<sup>11</sup>, preferiblemente con la dieta. En caso de tomarlo como suplemento, en nuestro medio se pueden encontrar diferentes preparados en forma de carbonato, citrato, pidolato, lactogluconato y gluconato.

Sólo hemos encontrado un trabajo en las bases de datos consultadas en el que se ha estudiado la posible acción del calcio sobre la consolidación de la fractura<sup>86</sup>. Es un estudio a doble ciego, realizado en humanos, donde además del calcio, se administraba vitamina D. En este trabajo se estudió el posible efecto de la administración de calcio (1gr/día), y vitamina D (800ui/día) sobre la formación del callo de fractura. Para ello se estudiaron 30 mujeres con fractura de baja energía de la extremidad proximal del húmero que fueron tratadas de forma ortopédica, y que fueron incluidas de forma aleatorizada en el grupo placebo o con Calcio + Vitamina D. Se les realizó controles del callo de fractura mediante DXA para determinarles la DMO en las semanas 2, 6, y 12. Los autores comprobaron que existía un aumento de la DMO de forma estadísticamente significativa entre el grupo que había sido tratado con Calcio y Vitamina D frente al grupo control. De este estudio no se puede sacar como conclusión que la administración del calcio tiene efectos beneficiosos sobre la formación del callo de fractura, ya que por una parte se administró junto a la vitamina D, y por otra parte se conoce que existe poca relación entre la densidad mineral ósea y la resistencia del callo de fractura<sup>87</sup>. El Calcio sí ha demostrado tener un efecto positivo en la formación del callo de fractura de forma local en sus formas de Sulfato Cálcico, o de Fosfato Tricálcico, al actuar como sustancias osteoinductivas, ya sea de forma aislada, o en conjunción con células mesenquimales<sup>88</sup> pero este mecanismo de acción se escapa del objetivo de la revisión actual.

## Vitamina D

### *Molécula y mecanismo de acción*

La vitamina D es considerada como un complejo hormonal de capital importancia en el metabolismo fosfo-cálcico. Por sí misma no es activa, debiendo pasar por diferentes hidroxilaciones, en hígado y riñón, para llegar a su metabolito activo, la 1,25 dihidroxicolecalciferol o calcitriol. Circula por la sangre por la sangre unida a una globulina transportadora específica de origen hepático (vitamin D binding protein o BDP). De esta manera es trasladada a los diferentes tejidos y órganos periféricos y finalmente se une a las células que la necesitan. Esta unión se realiza gracias a unos receptores nucleares hormonales, llamados receptores para la vitamina D (NR11, calcitriol receptor, vitamin D re-

ceptor o VDr), que actúan, activando o inhibiendo la transcripción de los diversos genes responsables de la síntesis de proteínas vitamina D dependientes. Este mecanismo de acción justifica la gran variedad de acciones endocrinas, autocrinas y paracrinas del calcitriol en el organismo, de ahí que sea actualmente considerada la vitamina D como un complejo hormonal capaz no solo de regular la formación de calcio y la absorción de calcio y fósforo en el intestino, sino también en la regulación de numerosos procesos extraóseos<sup>89</sup>.

### *Estudios en animales / Modelos experimentales*

A nivel experimental se ha demostrado que la concentración en plasma de  $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$  desciende rápidamente al tercer día de la fractura y sigue disminuyendo hasta el décimo día, debido posiblemente a un aumento de la absorción por el callo de fractura<sup>90</sup>. Este aumento de la absorción de los metabolitos de la vitamina D por el callo de fractura podría ser el mecanismo por el cual la  $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$  promueve la curación de las fracturas osteoporóticas, al actuar sobre las células óseas locales y sus receptores<sup>91</sup>. La deficiencia de la vitamina D agrava la disminución de la densidad mineral ósea preexistente en ratas ovariectomizadas con depleción de vitamina D<sup>92</sup> o en ratones hembras diabéticas<sup>93</sup> pero las propiedades mecánicas del callo de fractura se conservan. La mayor parte de los estudios con administración de vitamina D refieren una mejora del proceso de consolidación. En un trabajo en el que se analiza la resistencia del callo de fractura en ratas a las que se suministró subcutáneamente 25-OH vitamina D en el momento de la fractura, cinco semanas después de la misma se constataba una correlación significativa de los niveles séricos de la vitamina y el par máximo de resistencia del callo<sup>94</sup>. La acción de la  $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$  es la más estudiada. En un trabajo en pollos con déficit de vitamina D que no recibieron tratamiento con  $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$  presentaron una anormal formación de hueso endocondral, un retardo de consolidación y un retraso de la remodelación del tejido óseo y del callo óseo, que finalmente fue de características normales, en tanto que el proceso de reparación de la fractura en los pollos que recibieron  $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$  fue normal<sup>95</sup>. Otros autores demostraron que una sola dosis alta de vitamina D3 aumenta la cantidad de colágeno presente en el callo de fractura y acelera la organización de sus fibras, aumentando también la proliferación y diferenciación de células osteoprogenitoras del mismo<sup>96</sup>. Cabe resaltar, que en este estudio se constató una mayor vascularización de los

callos de fractura del grupo tratado con vitamina D<sub>3</sub> en las primeras etapas de la curación de la fractura, efecto angiogénico descrito también en otros trabajos<sup>27</sup>. Con respecto a la administración combinada de 1,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub> y 24,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, se constata que en pollos con déficit de vitamina D, esta asociación proporciona unas mejores propiedades mecánicas del callo fractuario<sup>28</sup>. Complementando el estudio anterior, otros autores<sup>29</sup> demostraron que las concentraciones de metabolitos de la vitamina D<sub>3</sub> aumentan en el callo y en la epífisis proximal del hueso fracturado, encontrando una correlación significativa entre los niveles de 24,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, la actividad de la fosfatasa alcalina en los primeros 7 días tras la fractura y la formación de callo óseo cartilaginoso. Por el contrario, la 1,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub> se correlacionó con el grado de mineralización y de remodelado del callo.

#### *Estudios en humanos / Modelos clínicos*

Si bien existe abundante bibliografía que avala la importancia de obtener y mantener en suero unas cifras normales de vitamina D para prevenir las caídas y las fracturas, hay una evidencia precaria de la efectividad de suplementar con vitamina D para mejorar la formación del callo óseo. Tan solo hemos hallado dos estudios diseñados para cuantificar el proceso de curación de las fracturas administrando vitamina D<sub>3</sub>, en términos de formación del callo de fractura. Un trabajo anteriormente comentado en el que se apreciaba una mejoría en la consolidación de fracturas humerales en pacientes tratados con suplementos de calcio y vitamina D<sup>86</sup>, y uno más reciente en el que se realizó un estudio observacional prospectivo en 94 mujeres con fractura de radio distal a las que se administró vitamina D y calcio. El principal objetivo del estudio fue detectar la correlación entre el metabolismo del calcio y la formación de callo de fractura medido con pQCT. Apreciaron que aquellos pacientes que inicialmente tenían niveles normales de calcio y vitamina D tenían un área de callo de fractura mayor. Este hallazgo lo justificaron por un efecto estimulador del calcio sobre los osteoblastos y una mayor mineralización ósea al normalizarse las cifras de 1,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub> por encima de 30 ng/ml<sup>100</sup>. Otros estudios avalan de forma indirecta el beneficio que supone para la formación del callo de fractura administrar vitamina D. Hoikka y cols<sup>101</sup> postularon que la vitamina D podría tener un efecto en la curación de las fracturas al encontrar una elevación de las cifras de fosfatasa alcalina tras el tratamiento durante 4 meses con 1 $\alpha$ -OHD<sub>3</sub> y carbonato de calcio.

#### *Mensaje práctico para el traumatólogo*

Mantener unos niveles adecuados de vitamina D es fundamental para la salud ósea. Actualmente consideramos que dosis de 800 UI diarias para mantener unos niveles sanguíneos cercanos a los 40 ng/dl es una medida recomendable para mantener una adecuada masa ósea<sup>44</sup>. No se puede recomendar la ingesta de vitamina D con el fin exclusivo de mejorar el proceso de consolidación de las fracturas, porque no hay evidencia para ello, pero sí se puede recomendar que su ingesta y sus niveles sean los adecuados para un mejor equilibrio fosfocálcico sobre todo en el escenario del manejo global del paciente con una fractura por fragilidad.

## **Resumen final**

Actualmente consideramos los fármacos para el tratamiento de la osteoporosis seguros desde el punto de vista de la formación del callo de fractura. No hay evidencia de que el desarrollo del mismo se vea afectado de forma significativa independientemente del momento en que son administrados. Salvo en el caso del zoledronato, cuya recomendación de inicio de tratamiento se establece pasadas dos semanas de la producción de la fractura, el resto de los fármacos, tal y como se ha desarrollado en nuestra revisión, no ocasionan alteraciones que deban preocupar al traumatólogo. Insistimos en la importancia de la prevención secundaria de las fracturas por fragilidad, en la que jugamos un papel fundamental.

## **Conflicto intereses**

IEF ha participado como ponente en eventos científicos de las compañías Lilly, Amgen y MSD. Ha sido investigador en ensayos clínicos promovidos por Amgen. JRRCR ha participado como investigador principal y/o colaborador en ensayos clínicos promovidos por las compañías Amgen y Lilly, y ha sido ponente en eventos científicos de las compañías Amgen, Lilly, MSD, Pfizer y Servier. RLG ha participado como investigador principal en estudios promovidos por Lilly y Amgen. Consultor de MSD. LRR ha participado como investigador principal para ensayos promovidos por Amgen. Ponente en eventos científicos de las compañías Lilly, Amgen y MSD. Consultor de Amgen. EVC, Ha participado en eventos científicos de las compañías MSD, Amgen, Lilly, Pfizer y Grünenthal. Ha sido investigador en ensayos clínicos promovidos por Amgen.

El resto de autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

- 1.- Giannoudis P, Tzioupis C, Almalki T, Buckley R. Fracture healing in osteoporotic fractures: is it really different? A basic science perspective. *Injury*. 2007;38 Suppl 1:S90-9.
- 2.- Nikolaou VS, Efstathopoulos N, Kontakis G, Kanakaris NK, Giannoudis PV. The influence of osteoporosis in femoral fracture healing time. *Injury*. 2009; 40:663-8.
- 3.- Kubo T, Shiga T, Hashimoto J, Yoshioka M, Honjo H, Urabe M, Kitajima I, Semba I, Hirasawa Y. Osteoporosis influences the late period of fracture healing in a rat model prepared by ovariectomy and low calcium diet. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 68:197-202.
- 4.- Walsh WR, Sherman P, Howlett CR, Sonnabend DH, Ehrlich MG. Fracture healing in a rat osteopenia model. *Clin Orthop Relat Res* 1997;342:218-2.
- 5.- McCann RM, Colleary G, Geddis C, Clarke SA, Jordan GR, Dickson GR, Marsh D. Effect of osteoporosis on bone mineral density and fracture repair in a rat femoral fracture model. *J Orthop Res*. 2008;26:384-93.
- 6.- Namkung-Matthai H, Appleyard R, Jansen J, Hao Lin J, Maastricht S, Swain M, Mason RS, Murrell GA, Diwan AD, Diamond T. Osteoporosis influences the early period of fracture healing in a rat osteoporotic model. *Bone*. 2001; 28:80-6.
- 7.- Lill CA, Hessel J, Schlegel U, Eckhardt C, Goldhahn J, Schneider E. Biomechanical evaluation of healing in a non-critical defect in a large animal model of osteoporosis. *J Orthop Res* 2003;21:836-42.
- 8.- Melhus G, Solberg LB, Dimmen S, Madsen JE, Nordsletten L, Reinholt FP. Experimental osteoporosis induced by ovariectomy and vitamin D deficiency does not markedly affect fracture healing in rat. *Acta Orthop*. 2007;78:393-403.
- 9.- Barrios C, Broström LA, Stark A, Walheim G. Healing complications after internal fixation of trochanteric hip fractures: the prognostic value of osteoporosis. *J Orthop Trauma*. 1993;7:438-42.
- 10.- Strømsøe K. Fracture fixation problems in osteoporosis. *Injury*. 2004; 35:107-13.
- 11.- Etxebarria-Foronda I, Caeiro-Rey JR, Larrainzar-Garijo R, Vaquero-Cervino E, Roca-Ruiz L, Mesa-Ramos M, Merino Pérez J, Carpintero-Benitez P, Fernández Cebrián A, Gil-Garay E. SECOT-GEIOS guidelines in osteoporosis and fragility fracture. An update. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2015; 59: 373-93.
- 12.-Li YT, Cai HF, Zhang ZL. Timing of the initiation of bisphosphonates after surgery for fracture healing: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int*. 2015; 26:431-41.
- 13.- Weaver MJ, Miller MA, Vrahas MS. The orthopaedic implications of diphosphonate therapy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010;18:367-74.
- 14.- Russell RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics*. 2007;119 Suppl 2:S150-62.
- 15.- Goldhahn J, Féron JM, Kanis J, Papapoulos S, Reginster JY, Rizzoli R, Dere W, Mitlak B, Tsouderos Y, Boonen S. Implications for fracture healing of current and new osteoporosis treatments: an ESCEO consensus paper. *Calcif Tissue Int*. 2012 ;90:343-53.
- 16.- Cao Y, Mori S, Mashiba T, Westmore MS, Ma L, Sato M, Akiyama T, Shi L, Komatsubara S, Miyamoto K, Norimatsu H. Raloxifene, estrogen, and alendronate affect the processes of fracture repair differently in ovariectomized rats.
- 17.- Gerstenfeld LC, Sacks DJ, Pelis M, Mason ZD, Graves DT, Barrero M, Ominsky MS, Kostenuik PJ, Morgan EF, Einhorn TA. Comparison of effects of the bisphosphonate alendronate versus the RANKL inhibitor denosumab on murine fracture healing. *J Bone Miner Res*. 2009; 24:196-208.
- 18.- Peter CP, Cook WO, Nunamaker DM, Provost MT, Sedor JG, Rodan GA. Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. *J Orthop Res*. 1996;14:74-9.
- 19.- van der Poest Clement E, van Engeland M, Adèr H, Roos JC, Patka P, Lips P. Alendronate in the prevention of bone loss after a fracture of the lower leg. *J Bone Miner Res*. 2002;17:2247-55.
- 20.- Cecilia D, Jódar E, Fernández C, Resines C, Hawkins F. Effect of alendronate in elderly patients after low trauma hip fracture repair. *Osteoporos Int*. 2009;20:903-10.
- 21.-Rozenal TD, Vazquez MA, Chacko AT, Ayogu N, Bouxsein ML. Comparison of radiographic fracture healing in the distal radius for patients on and off bisphosphonate therapy. *J Hand Surg Am*. 2009; 34:595-602.
- 22.- Uchiyama S, Itsubo T, Nakamura K, Fujinaga Y, Sato N, Imaeda T, Kadoya M, Kato H. Effect of early administration of alendronate after surgery for distal radial fragility fracture on radiological fracture healing time. *Bone Joint J*. 2013; 95-B:1544-50.
- 23.- Gong HS, Song CH, Lee YH, Rhee SH, Lee HJ, Baek GH. Early initiation of bisphosphonate does not affect healing and outcomes of volar plate fixation of osteoporotic distal radial fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2012; 94:1729-36.
- 24.- Solomon DH, Hochberg MC, Mogun H, Schneeweiss S. The relation between bisphosphonate use and non-union of fractures of the humerus in older adults. *Osteoporos Int*. 2009; 20:895-901.
- 25.- Nuti R. Updates on mechanism of action and clinical efficacy of risedronate in osteoporosis. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2014; 11: 208-14.

- 26.- Russell RGG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanism of action and clinical uses. *Osteoporos Int* 1999; Suppl. 2: S66-80.
- 27.- Li C, Mori S, Kaji Y, Kawanishi J, Akiyama T, Norimatsu H. Concentration of bisphosphonate (incadronate) in callus area and its effects on fracture healing in rats. *J Bone Miner Res.* 2000; 15:2042-51.
- 28.- Li C, Mori S, Kaji Y, Mashiba T, Kawashini J, Norimatsu H. Effect of bisphosphonate (incadronate) on fracture healing of long bones in rats. *J Bone Miner Res.* 1999; 14:969-79.
- 29.- Li C, Mori S, Li J, Kaji Y, Akiyama T, Kawanishi J, Norimatsu H. Long-term effect of incadronate disodium (YM-175) on fracture healing of femoral shaft in growing rats. *J Bone Miner Res.* 2001; 16:429-36.
- 30.- Kidd LJ, Cowling NR, Wu AC, Kelly WL, Forwood MR. Bisphosphonate treatment delays stress fracture remodeling in the rat ulna. *J Orthop Res* 2011; 29:1827-33.
- 31.- Kim TY, Ha YC, Kang BJ, Lee YK, Koo KH. Does early administration of bisphosphonate affect fracture healing in patients with intertrochanteric fractures? *J Bone Joint Surg Br* 2012; 94-B: 956-60.
- 32.- Oliveira LG, Eis SR, Neto HM, de Moraes FB, Pires LA, Vasconcelos JW. Use of risedronate for consolidation and callus formation in Colles fractures in postmenopausal women: SOLID study. *Rev Bras Ortop.* 2015;50:274-82.
- 33.- Bauss F, Schenk RK, Hörst S, Müller-Beckmann B, Sponer G. New model for simulation of fracture repair in full-grown beagle dogs: model characterization and results from a long-term study with ibandronate. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2004; 50:25-34.
- 34.- Habermann B, Eberhardt C, Kurth AHA. Ibandronate in fracture healing – an overview. *Bone* 2006; 38: S74.
- 35.- Habermann B, Olender G, Eberhardt C, Augat P, Kurth A. Ibandronate affects callus formation and mechanical properties during fracture repair in ovariectomized Sprague-Dawley rats after 4 weeks of treatment. *Bone* 2008; 42 (Suppl 1): S53.
- 36.- Olender G, Augat P, Habermann B, Kurth A. Anti-osteoporotic drug ibandronate affects callus formation and mechanical properties during fracture repair in ovariectomized rats. *J Bone Joint Surg Br* 2010 92-B:(SUPP II) 279.
- 37.- Manabe T, Mori S, Mashiba T, Kaji Y, Iwata K, Komatsubara S, Yamamoto T. Effect of dosing interval duration of intermittent ibandronate treatment on the healing process of femoral osteotomy in a rat fracture model. *Calcif Tissue Int* 2012; 90:193-201.
- 38.- Savaridas T, Wallace RJ, Salter DM, Simpson AH. Do bisphosphonates inhibit direct fracture healing? A laboratory investigation using an animal model. *Bone Joint J.* 2013;95-B:1263-8.
- 39.- McDonald MM, Dulai S, Godfrey C, Amanat N, Little DG. Bolus or weekly zoledronic acid administration does not delay endochondral fracture repair but weekly dosing enhances delays in hard callus remodeling. *Bone* 2008; 43:653-62.
- 40.- Amanat N, McDonald M, Godfrey C, Bilston L, Little D. Optimal timing of a single dose of zoledronic acid to increase strength in rat fracture repair. *J Bone Miner Res.* 2007;22:867-76.
- 41.- Bilston LE, Little DG, Smith NC, Williams P, Briody J. Zoledronic acid improves the mechanical properties of normal and healing bone. *Clin Biomech* 2002;17: 716-18.
- 42.- Salom M. (2012). Estudio del efecto de los bifosfonatos (zoledronato) sobre la consolidación de las fracturas. Tesis Doctoral. Universitat de Valencia. Valencia. España.
- 43.- Colón-Emeric C, Nordsletten L, Olson S, Major N, Boonen S, Haentjens P, Mesenbrink P, Magaziner J, Adachi J, Lyles KW, Hyldstrup L, Bucci-Rechtweg C, Recknor C; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing. *Osteoporos Int.* 2011; 22:2329-36.
- 44.- Li C, Wang HR, Li XL, Zhou XG, Dong J. The relation between zoledronic acid infusion and interbody fusion in patients undergoing transforaminal lumbar interbody fusion surgery. *Acta Neurochir (Wien).* 2012;154:731-8.
- 45.- Harding AK, W-Dahl A, Geijer M, Toksvig-Larsen S, Tägil M. A single bisphosphonate infusion does not accelerate fracture healing in high tibial osteotomies. *Acta Orthop.* 2011;82:465-70.
- 46.- Ficha técnica ácido zoledrónico (Aclasta). Acceso 9/2015. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000595/WC500020940.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000595/WC500020940.pdf)
- 47.- Xue D, Li F, Chen G, Yan S, Pan Z. Do bisphosphonates affect bone healing? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2014; 9: 45.
- 48.- Molvik H, Khan W. Bisphosphonates and their influence on fracture healing: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2015; 26:1251-60.
- 49.- Ng AJ, Yue B, Joseph S, Richardson M. Delayed/non-union of upper limb fractures with bisphosphonates: systematic review and recommendations. *ANZ J Surg.* 2014;84:218-24.
- 50.- Stuermer EK, Schmisch S, Rack T, Wenda E, Seidlova-Wuttke D, Tezval M, Wuttke W, Frosch KH, Stuermer KM. Estrogen and raloxifene improve metaphyseal fracture healing in the early phase of osteoporosis. A new

fracture-healing model at the tibia in rat. *Langenbecks Arch Surg* 395:163-172.

51.- Cao Y, Mori S, Mashiba T, Westmore MS, Ma L, Sato M, Akiyama T, Shi L, Komatsubara S, Miyamoto K, Norimatsu H. Raloxifene, estrogen, and alendronate affect the processes of fracture repair differently in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res.* 2002;17:2237-46.

52.- Spiro AS, Khadem S, Jeschke A, Marshall RP, Pogoda P, Ignatius A, Amling M, Beil FT. The SERM raloxifene improves diaphyseal fracture healing in mice. *J Bone Miner Metab.* 2013;31:629-36.

53.- Gerstenfeld LC, Sacks DJ, Pelis M, Mason ZD, Graves DT, Barrero M, Ominsky MS, Kostenuik PJ, Morgan EF, Einhorn TA. Comparison of Effects of the Bisphosphonate Alendronate Versus the RANKL Inhibitor Denosumab on Murine Fracture Healing. *J Bone Miner Res* 2009; 24:196-208.

54.- Adami S, Libanati C, Boonen S, Cummings SR, Ho PR, Wang A, Siris E, Lane J; FREEDOM Fracture-Healing Writing Group, Adachi JD, Bhandari M, de Gregorio L, Gilchrist N, Lyritis G, Möller G, Palacios S, Pavelka K, Heinrich R, Roux C, Uebelhart D. Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis does not interfere with fracture-healing: results from the FREEDOM trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:2113-9.

55.- Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.

56.- Marie PJ. Strontium ranelate: a novel mode of action optimizing bone formation and resorption. *Osteoporos Int* 2005;16:7-10.

57.- Cebesoy O, Tutar E, Kose KC, Baltaci Y, Bagci C. Effect of strontium ranelate on fracture healing in rat tibia. *Joint Bone Spine* 2007 ;74:590-593.

58.- Li YF, Luo E, Feng G, Zhu SS, Li JH, Hu J. Systemic treatment with strontium ranelate promotes tibial fracture healing in ovariectomized rats. *Osteoporos Int.* 2010;21:1889-97.

59.- Ozturan KE, Demir B, Yucel I, Cakırcı H, Yilmaz F, Haberal A. Effect of strontium ranelate on fracture healing in the osteoporotic rats. *J Orthop Res.* 2011;29:138-42.

60.- Brüel A, Olsen J, Birkedal H, Risager M, Andreassen TT, Raffalt AC, Andersen JE, Thomsen JS. Strontium is incorporated into the fracture callus but does not influence the mechanical strength of healing rat fractures. *Calcif Tissue Int* 2011;88:142-52.

61.- Habermann B, Kafchitsas K, Olender G, Augat P, Kurth A. Strontium ranelate enhances callus strength more than PTH 1-34 in an osteoporotic rat model of fracture healing. *Calcif Tissue Int* 2011; 86:82-89.

62.- Scaglione M, Fabbri L, Casella F, Guido G. Strontium ranelate as an adjuvant for fracture healing: clinical, radiological, and ultrasound findings in a randomized controlled study on wrist fractures. *Osteoporos Int.* 2015. Epub ahead of print.

63.- Alegre DN, Ribeiro C, Sousa C, Correia J, Silva L, de Almeida L. Possible benefits of strontium ranelate in complicated long bone fractures. *Rheumatol Int.* 2012;32:439-43.

64.- Tarantino U, Celi M, Saturnino L, Scialdoni A, Cerocchi I. Strontium Ranelate and bone healing: report of two cases. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2010;7:65-8.

65.- Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, Kendler DL, McClung MR, Miller PD, Olszynski WP, Orwoll E, Yuen CK. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev.* 2005 ; 26(5):688-703.

66.- Andreassen TT, Ejersted C, Oxlund H. Intermittent parathyroid hormone (1-34) treatment increases callus formation and mechanical strength of healing rat fractures. *J Bone Miner Res.* 1999;14:960-8.

67.- Holzer G, Majeska RJ, Lundy MW, Hartke JR, Einhorn TA. Parathyroid hormone enhances fracture healing. A preliminary report. *Clin Orthop Relat Res.* 1999 Sep;(366):258-63.

68.- Andreassen TT, Fledelius C, Ejersted C, Oxlund H. Increases in callus formation and mechanical strength of healing fractures in old rats treated with parathyroid hormone. *Acta Orthop Scand.* 200;72:304-7.

69.- Andreassen TT, Willick GE, Morley P, Whitfield JF. Treatment with parathyroid hormone hPTH(1-34), hPTH(1-31), and monocyclic hPTH(1-31) enhances fracture strength and callus amount after withdrawal fracture strength and callus mechanical quality continue to increase. *Calcif Tissue Int.* 2004;74:351-6.

70.- Mognetti B, Marino S, Barberis A, Martin AS, Bala Y, Di Carlo F, Boivin G, Barbos MP. Experimental stimulation of bone healing with teriparatide: histomorphometric and microhardness analysis in a mouse model of closed fracture. *Calcif Tissue Int.* 2011;89:163-71.

71.- Manabe T, Mori S, Mashiba T, Kaji Y, Iwata K, Komatsubara S, Seki A, Sun YX, Yamamoto T. Human parathyroid hormone (1-34) accelerates natural fracture healing process in the femoral osteotomy model of cynomolgus monkeys. *Bone.* 2007;40:1475-82.

72.- Jahng JS, Kim HW. Effect of intermittent administration of parathyroid hormone on fracture healing in ovariectomized rats. *Orthopedics.* 2000;23:1089-94.

73.- Komatsubara S, Mori S, Mashiba T, Nonaka K, Seki A, Akiyama T, Miyamoto K, Cao Y, Manabe T, Norimatsu H. Human parathyroid hormone (1-34) accelerates the fracture healing process of woven to lamellar bone replacement and new cortical shell formation in rat femora. *Bone.* 2005;36:678-87.



- 74.- Alkhiary YM, Gerstenfeld LC, Krall E, Westmore M, Sato M, Mitlak BH, Einhorn TA. Enhancement of experimental fracture-healing by systemic administration of recombinant human parathyroid hormone (PTH 1-34). *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:731-41.
- 75.- Nakajima A, Shimoji N, Shiomi K, Shimizu S, Moriya H, Einhorn TA, Yamazaki M. Mechanisms for the enhancement of fracture healing in rats treated with intermittent low-dose human parathyroid hormone (1-34). *J Bone Miner Res.* 2002;17:2038-47.
- 76.- Gardner MJ, van der Meulen MC, Carson J, Zelken J, Ricciardi BF, Wright TM, Lane JM, Bostrom MP. Role of parathyroid hormone in the mechanosensitivity of fracture healing. *J Orthop Res.* 2007;25:1474-80.
- 77.- Ellegaard M, Kringelbach T, Syberg S, Petersen S, Beck Jensen JE, Brüel A, Jørgensen NR, Schwarz P. The effect of PTH(1-34) on fracture healing during different loading conditions. *J Bone Miner Res.* 2013;28:2145-55.
- 78.- Kakar S, Einhorn TA, Vora S, Miara LJ, Hon G, Wigner NA, Toben D, Jacobsen KA, Al-Sebaei MO, Song M, Trackman PC, Morgan EF, Gerstenfeld LC, Barnes GL. Enhanced chondrogenesis and Wnt signaling in PTH-treated fractures. *J Bone Miner Res.* 2007;22:1903-12.
- 79.- Ellegaard M, Jørgensen NR, Schwarz P. Parathyroid hormone and bone healing. *Calcif Tissue Int.* 2010;87:1-13.
- 80.- Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, Nino AJ, See K, Krohn K, García-Hernández PA, Recknor CP, Einhorn TA, Dalsky GP, Mitlak BH, Fierlinger A, Lakshmanan MC. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J Bone Miner Res.* 2010;25:404-14.
- 81.- Rubery PT, Bukata SV. Teriparatide may accelerate healing in delayed unions of type III odontoid fractures: a report of 3 cases. *J Spinal Disord Tech.* 2010;23:151-5.
- 82.- Yu CT, Wu JK, Chang CC, Chen CL, Wei JC. Early callus formation in human hip fracture treated with internal fixation and teriparatide. *J Rheumatol.* 2008;35:2082-3.
- 83.- Ohtori S, Inoue G, Orita S, Yamauchi K, Eguchi Y, Ochiai N, Kishida S, Kuniyoshi K, Aoki Y, Nakamura J, Ishikawa T, Miyagi M, Kamoda H, Suzuki M, Kubota G, Sakuma Y, Oikawa Y, Inage K, Sainoh T, Takaso M, Ozawa T, Takahashi K, Toyone T. Teriparatide accelerates lumbar posterolateral fusion in women with postmenopausal osteoporosis: prospective study. *Spine* 2012 ; 37:E1464-8.
- 84.- Chintamaneni S, Finzel K, Gruber BL. Successful treatment of sternal fracture nonunion with teriparatide. *Osteoporos Int.* 2010;21:1059-63.
- 85.- Oteo-Alvaro A, Moreno E. Atrophic humeral shaft nonunion treated with teriparatide (rh PTH 1-34): a case report. *J Shoulder Elbow Surg.* 2010;19:e22-8.
- 86.- Doetsch AM, Faber J, Lynnerup N, Wätjen I, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. The effect of calcium and vitamin D3 supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int.* 2004;75:183-8.
- 87.- Roberts SG, Steele CR. Efficacy of monitoring long-bone fracture healing by measurement of either bone stiffness or resonant frequency: numerical simulation. *J Orthop Res.* 2000;18:691-7.
- 88.- Dahabreh Z, Panteli M, Pountos I, Howard M, Campbell P, Giannoudis PV. Ability of bone graft substitutes to support the osteoprogenitor cells: An in-vitro study. *World J Stem Cells.* 2014;6:497-504.
- 89.- Mesa-Ramos M, Caeiro-Rey JR, Etxebarria-Foronda I, Carpintero-Benítez P. Aspects of interest on vitamin D for the traumatologist and orthopaedic surgeon. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2012;56:164-73.
- 90.- Jingushi S, Iwaki A, Higuchi O, Azuma Y, Ohta T, Shida JI, Izumi T, Ikenoue T, Sugioka Y, Iwamoto Y. Serum 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 accumulates into the fracture callus during rat femoral fracture healing. *Endocrinology.* 1998;139:1467-73.
- 91.- Fu L, Tang T, Miao Y, Hao Y, Dai K. Effect of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on fracture healing and bone remodeling in ovariectomized rat femora. *Bone.* 2009;44:893-8.
- 92.- Melhus G, Solberg LB, Dimmen S, Madsen JE, Nordsletten L, Reinholt FP. Experimental osteoporosis induced by ovariectomy and vitamin D deficiency does not markedly affect fracture healing in rats. *Acta Orthop.* 2007;78:393-403.
- 93.- Mao L, Tamura Y, Kawao N, Okada K, Yano M, Okumoto K, Kaji H. Influence of diabetic state and vitamin D deficiency on bone repair in female mice. *Bone.* 2014;61:102-8.
- 94.- Delgado-Martínez AD, Martínez ME, Carrascal MT, Rodríguez-Avial M, Munuera L. Effect of 25-OH-vitamin D on fracture healing in elderly rats. *J Orthop Res.* 1998;16:650-3.
- 95.- Brumbaugh PF, Speer DP, Pitt MJ. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 a metabolite of vitamin D that promotes bone repair. *Am J Pathol.* 1982;106:171-9.
- 96.- Omeroğlu S, Erdoğan D, Omeroğlu H. Effects of single high-dose vitamin D3 on fracture healing. An ultrastructural study in healthy guinea pigs. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1997;116:37-40.
- 97.- Hulth A. Current concepts of fracture healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;(249):265-84.
- 98.- Dekel S, Salama R, Edelstein S. The effect of vitamin D and its metabolites on fracture repair in chicks. *Clin Sci (Lond).* 1983;65:429-36.

99.- Lidor C, Dekel S, Meyer MS, Blaugrund E, Hallel T, Edelstein S. Biochemical and biomechanical properties of avian callus after local administration of dihydroxylated vitamin D metabolites. *J Bone Joint Surg Br.* 1990;72:137-40.

100.- Kolb JP, Schilling AF, Bischoff J, Novo de Oliveira A, Spiro A, Hoffmann M, Amling M, Rueger JM,

Lehmann W. Calcium homeostasis influences radiological fracture healing in postmenopausal women. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2013;133:187-92.

101.- Hoikka V, Alhava EM, Aro A, Karjalainen P, Rehnberg V. Treatment of osteoporosis with 1-alpha-hydroxycholecalciferol and calcium *Acta Med Scand.* 1980;207:221-4.