

Construir una vía de atención multidisciplinaria respaldada por un enfoque quirúrgico para la formación ósea local

Dr. Antoni Fraguas, Dr. Francisco Castro, Dr. Ernesto Guerra, Dr. Fernando Torres, Dr. Jorge Nuñez.

CENTRO MEDICO TEKNON

ABSTRACTO

La osteoporosis es la enfermedad más común del metabolismo mineral óseo. En España, afecta aproximadamente a 3 millones de personas, de las cuales el 80% son mujeres y el 20% Machos. Así, a pesar de los avances, seguimos siendo testigos de niveles alarmantes de fracturas de cadera por fragilidad. El coste de la osteoporosis en la Unión Europea en 2010 se estimó en 37.000 millones de euros, de los cuales los costes de tratamiento de fracturas incidentes representaron el 66%, la prevención farmacológica el 5% y la atención a la fractura de larga duración el 29%.

En este punto, es necesario introducir una vía de atención multidisciplinaria respaldada por un enfoque quirúrgico para la formación ósea local. Recientemente, la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) y la Sociedad Europea de Aspectos Clínicos y Económicos de la Osteoporosis (ESCEO) incluyeron en las pautas de tratamiento un procedimiento local de mejora osteo (LOEP) como opción de tratamiento.

OSSURE LOEP (Local Osteo-Enhancement Procedure) es una técnica que introduce percutáneamente en el cuello femoral un material de implante osteoconductor trifásico a base de calcio llamado AGN1, que ha demostrado aumentar la densidad mineral ósea (DMO) y la fuerza femoral. Básicamente, el procedimiento consta de tres pasos percutáneos que consisten en preparar, limpiar y rellenar la cavidad con el producto AG1. Se puede realizar con sedación y anestesia local o con raquianestesia.

Se presenta un caso clínico con iconografía y se discute cómo hacer la selección adecuada de los posibles beneficiarios de la técnica.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es la enfermedad más común del metabolismo mineral óseo. En España, afecta aproximadamente a 3 millones de personas, de las cuales el 80% son mujeres y el 20% hombres (1).

El coste de la osteoporosis en la Unión Europea en 2010 se estimó en 37.000 millones de euros, de los cuales los costes de tratamiento de fracturas incidentes representaron el 66%, la prevención farmacológica el 5% y la atención a la fractura de larga duración. 29%. (2)

La primera descripción de la osteoporosis se atribuye al anatomista francés Joseph Guichard Duverney (1648-1730). Ya fue en la década de 1940 cuando Fuller Albright describió la osteoporosis posmenopáusica, y desde la década de 1960 cuando los estrógenos comenzaron a usarse para tratar la afección. La década de 1980 vio la introducción de la calcitona y los bifosfonatos, este último convirtiéndose en la piedra angular del tratamiento actual de la osteoporosis. Durante la década de 1990, aparecieron otras opciones terapéuticas, como los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno, y fue en la década de 2000 cuando los inhibidores de RANKL y los análogos de PTH aparecieron mejorando en gran medida las opciones de tratamiento. Recientemente, en 2019, un anticuerpo monoclonal antiesclerostina fue la última incorporación al arsenal hasta la fecha.

Se ha demostrado que esta amplia gama de tratamientos efectivos para la osteoporosis reduce el riesgo de fracturas de cadera hasta en un 40% y fracturas de columna vertebral en un 30-70%, (3) pero a pesar de todos estos avances, las fracturas por fragilidad siguen siendo un problema de salud global.

El riesgo de osteoporosis aumenta con la edad, y así mismo aumenta el riesgo de caídas, lo que hace que el riesgo de fractura se dispare en edades más avanzadas, y según la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) todavía hay una fractura por fragilidad cada 3 segundos en todo el mundo, y 1 de cada 3 mujeres, y 1 de cada 5 hombres mayores de 50 años experimentarán fracturas por osteoporosis en sus vidas restantes (4)

Como se dijo, la edad es el principal factor de riesgo para las fracturas de cadera. La incidencia de fractura de cadera aumenta exponencialmente con la edad en ambos sexos. En las mujeres menores de 35 años, la incidencia es de 2/100 000 años-persona, mientras que es de 3032/100 000 años-persona en las mujeres mayores de 85 años. En los hombres, las tasas correspondientes son 4 y 190 por 100 000 años-persona. La mayoría de las fracturas de cadera ocurren en los ancianos: 52% después de los 80 años y 90% después de los 50 años, (5). Un reciente estudio de cohorte retrospectivo en el mundo real, muestra que la fractura de cadera posterior ocurrió en 1 de cada 4 pacientes con cualquier fractura inicial, con mayor frecuencia después de la fractura de cadera, en promedio dentro de 1.5 años (6) y esto respalda un llamado a los esfuerzos tempranos de prevención de fracturas de cadera en pacientes posteriores a la fractura.

Así, a pesar de los avances, seguimos siendo testigos de niveles alarmantes de fracturas de cadera por fragilidad, y algunas de las razones que se ven a menudo en la práctica clínica son:

- 1- La falta de detección de un gran número de pacientes porque la osteoporosis no duele y por eso se conoce como la pandemia silenciosa.
- 2- Cuando se detecta al paciente, se ha comprobado que existe una falta de adherencia al tratamiento

3- Cuando el paciente es tratado hay un largo período hasta que el hueso recupera su resistencia que normalmente puede ser entre 2 a 5 años. Es el "período de ventana".

4- La asociación de nuevas fracturas osteoporóticas en un cúmulo de tiempo.

Y también hemos propuesto soluciones para cada uno de estos problemas.

1- Aumento de la tasa de detección de pacientes en atención primaria mediante pruebas de densitometría ósea e índice FRAX.

2- Hemos mejorado la adherencia al tratamiento evolucionado de tratamientos diarios a tratamientos semanales mensuales o semestrales.

3- Durante el "período ventana" es necesario introducir tratamientos y programas de entrenamiento a pacientes y cuidadores para fortalecer los músculos, promover el ejercicio, mejorar el equilibrio, tratar otras patologías que interfieren con la salud ósea, evitar deficiencias o escasez de alimentos y evitar caídas con consejos de higiene postural. Cesación obligatoria de fumar.

4- Porque la asociación de nuevas fracturas osteoporóticas en un grupo de tiempo es necesaria para introducir una vía de atención multidisciplinaria apoyada por un abordaje quirúrgico de la formación ósea local.

Recientemente, la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) y la Sociedad Europea de Aspectos Clínicos y Económicos de la Osteoporosis (ESCEO) incluyeron en las GUÍAS DE TRATAMIENTO un procedimiento local de mejora osteogénica (LOEP) como opción de tratamiento (7, 8)

ARTICULO

Hasta ahora, la contribución de la cirugía en el tratamiento de la osteoporosis quedaba relegada al tratamiento de las fracturas una vez que se han producido. Esto cae en el amplio mundo de la traumatología y la osteosíntesis que no es el propósito de este artículo. Es necesario incluir todas las técnicas de tratamiento para fracturas de fémur, fracturas vertebrales, fracturas de muñeca o húmero proximal como ejemplos más frecuentes de fracturas osteoporóticas. Las fracturas de fémur merecen una mención especial con el arsenal de osteosíntesis y prótesis que permiten al paciente sentarse y caminar temprano y la cifoplastia que permite reducir rápidamente el dolor y en ocasiones puede prevenir la cifosis de las fracturas vertebrales.

Se han hecho algunos esfuerzos para introducir materiales osteogénicos en los huesos osteoporóticos fracturados que mejorarían la resistencia del hueso mientras se repara una fractura. Cabe destacar la cifoplastia con un compuesto de calcio (9,10) y la introducción de material cálcico en las fracturas de muñeca (11), pero tampoco es ampliamente utilizada.

Nunca antes se había utilizado material de refuerzo a base de trifosfato de calcio para la PREVENCIÓN DE FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS DE FÉMUR. Probablemente sea uno de los mayores avances y cambios de estrategia en prevención.

Podemos encontrar la justificación de esta prevención quirúrgica en la literatura.

Schemitsch en esta cohorte retrospectiva del mundo real con 115.776 pacientes, la fractura de cadera posterior ocurrió en uno de cada cuatro pacientes con cualquier fractura inicial, con mayor frecuencia después de la fractura de cadera, en promedio dentro de 1.5 años. Estos datos respaldan la necesidad de intervenciones tempranas posteriores a la fractura para ayudar a reducir el riesgo inminente de fractura de cadera. (6)

Según un estudio de van Geel et al. (2009) con 4140 fracturas osteoporóticas, titulado "Clinical Later Fractures Cluster in Time After First Fractures", observó un patrón distinto de fracturas por fragilidad que ocurren en grupos. El estudio sugirió que una vez que un paciente experimenta una fractura por fragilidad, como una fractura vertebral, existe un mayor riesgo de fracturas posteriores (riesgo relativo = 2.1), incluidas las fracturas de cadera, dentro de los 5 años. En Rochester, el riesgo acumulado de cualquier fractura 10 años después de una fractura vertebral fue del 70% (12).

Broy et al. (2016) destacan que las fracturas vertebrales son indicadores de fragilidad ósea y están asociadas con una cascada de fracturas recurrentes conocida como cascada de fracturas vertebrales. La cascada incluye pérdida ósea y muscular por inmovilidad, cambios en la mecánica espinal y el desarrollo de hipercifosis. (13)

En un metanálisis, la presencia de una fractura vertebral aumentó el riesgo relativo de una futura fractura de muñeca en 1.4, fractura de cadera en 2.3 y una fractura vertebral posterior en 4.4 (14)

Finalmente, un estudio realizado por Melton et al. (1999) CON APROXIMADAMENTE 900 PACIENTES reveló que las fracturas vertebrales clínicamente reconocidas se asocian con un mayor riesgo de fracturas posteriores. En Rochester, el riesgo acumulado de cualquier fractura 10 años después de una fractura vertebral fue del 70%. El riesgo de cualquier fractura fue 2,8 veces mayor en individuos con fracturas vertebrales, y hubo una correlación notable entre las fracturas vertebrales y las fracturas de cadera, con un riesgo 2,3 veces mayor de fractura de cadera. Estos números muestran cuán grande es el problema en torno a la fractura de cadera. La fractura de cadera es uno de los principales problemas de salud del mundo. (15).

Todos estos datos indican la necesidad de acciones rápidas después de las fracturas osteoporóticas para ayudar a reducir el riesgo inminente de fractura de cadera que conlleva altos costos de sufrimiento personal, económico, social y humanitario.

MATERIAL

OSSURE LOEP (Local Osteo-Enhancement Procedure) es un producto desarrollado por AgNovos Healthcare, que utiliza una técnica mínimamente invasiva para tratar la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Esta técnica introduce percutáneamente en el cuello femoral un material de implante osteoconductor trifásico a base de calcio

llamado AGN1, que ha demostrado aumentar la densidad mineral ósea (DMO) y la fuerza femoral.

El material del implante AGN1 está hecho de: sulfato de calcio, fosfato tricálcico y cepillita ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), un cristal de fosfato de calcio. La brushita es un precursor y puede convertirse en hidroxiapatita.

Se ha demostrado que el producto aumenta inmediatamente la fuerza del fémur en cadáveres. (16). El estudio encontró que el tratamiento aumentó la carga de fracaso en promedio en un 20,5% y, en el subconjunto de fémures osteoporóticos, aumentó la carga de fracaso en un 26% y el trabajo hasta el fracaso en un 45%.

Otro estudio muestra que la sustancia AGN1 desarrolla hueso normal en un modelo canino (17).

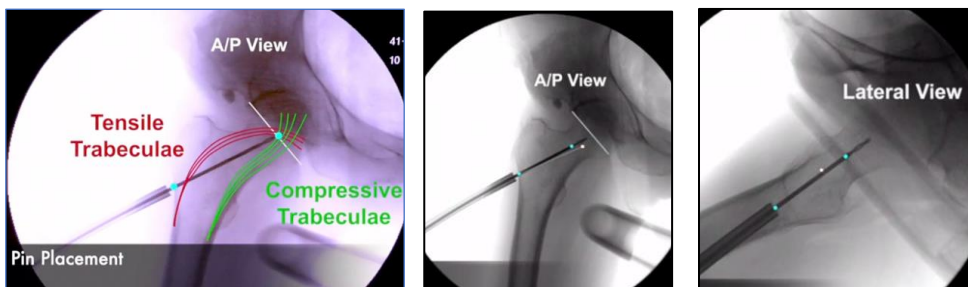
Un estudio en humanos publicado por Howe demostró que este tratamiento aumentó de forma duradera la DMO en los fémures de mujeres posmenopáusicas osteoporóticas. El estudio incluyó a 12 mujeres de 56 a 89 años y mostró que la DMO en el cuello del fémur tratado aumentó en promedio un 68% a las 12 semanas, un 59% a las 24 semanas y un 58% a los 5-7 años, en comparación con los fémures de control no tratados. Además, la fuerza femoral estimada aumentó en un 41% a las 12 semanas, 37% a las 24 semanas y 22% a los 5-7 años. (8)

Además, en enero de 2022, AgNovos Healthcare completó la inscripción para su estudio CONFIRM, diseñado para generar datos adicionales que respalden la seguridad y eficacia de AGN1 LOEP en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Este estudio incluye 60 sujetos y es el cuarto y más grande estudio LOEP en completar la inscripción (18).

METOD

Refuerzo del cuello quirúrgico del fémur osteoporótico. Básicamente, el procedimiento consta de tres pasos percutáneos que consisten en preparar, limpiar y rellenar la cavidad con el producto AGN1. Y se puede llevar a cabo con sedación y anestesia local o con raquianestesia.

El procedimiento comienza insertando un pasador guía percutáneamente a la base de la cabeza femoral donde se cruzan las trabéculas compresivas y tensadas. Luego se inserta un taladro y se trabajan los siguientes tres pasos a través del orificio perforado.





PREPARACIÓN: consiste en introducir una cureta y limpiar la zona más débil del cuello del fémur rompiendo las trabéculas dispersas y frágiles que quedan en la zona.



La **LIMPIEZA** consiste enregar la zona varias veces para evacuar los escombros.



RELLENO. Consiste en rellenar la cavidad con AGN1 para aportar solidez a la zona más frágil del fémur proximal donde se producen la mayoría de las fracturas poróticas.

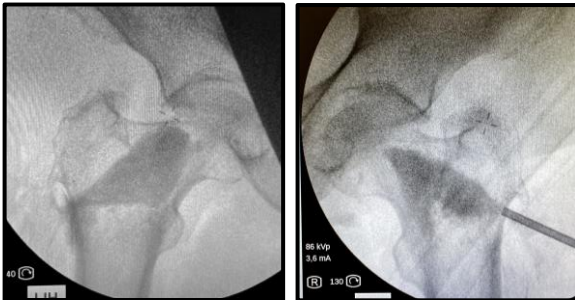
Se podría pensar que el paso de AGN1 al torrente sanguíneo podría conducir a trombosis de la vena pulmonar como ocurre cuando se inyecta PMMA en fracturas vertebrales durante el procedimiento de cifoplastia. Caroline Constant demostró que los efectos sistémicos y tromboembólicos agudos de una inyección directa de un material de implante trifásico a base de calcio en la vena femoral parecen ser comparables o menores que los efectos de una inyección de cemento óseo PMMA. Específicamente, la gravedad y la incidencia de los cambios histológicos pulmonares pueden ser menores para AGN1 en comparación con PMMA; sin embargo, se requeriría un estudio más amplio para determinar si estos datos son estadísticamente significativos. Estos datos preliminares de seguridad apoyan la evaluación clínica adicional del material del implante para el aumento vertebral. (19)

CASO CLÍNICO

Paciente de 79 años con osteoporosis y tratada por el servicio de reumatología durante 15 años con teriparatida, risedronato, denosumab y de nuevo risedronato. Tuvo una cifoplastia D12 y tenía fracturas antiguas en L1 y L4. Debido a la estenosis del canal, sufrió de inestabilidad de la marcha.

Practicamos un refuerzo bilateral del cuello quirúrgico del fémur osteopórpico.

AP y RX axial después del refuerzo.



AP y RX axial después de un año.



DISCUSIÓN

Como hemos visto, está claro en la literatura que la probabilidad de una fractura de fémur secundaria cuando ya se ha tenido la fractura osteoporótica contralateral es del 10% en el primer año y del 20% a los 5 años. Para evaluar el efecto positivo del fortalecimiento del fémur contralateral con AGN1, se está llevando a cabo el estudio RESTORE; es un estudio aleatorizado, controlado, prospectivo, simple ciego, multinacional con más de 2 mil pacientes en 3 continentes y 10 países involucrados. (20).

También se está llevando a cabo un segundo estudio para evaluar el efecto positivo del fortalecimiento del fémur en una población más grande que en el estudio RESTORE. Es el estudio RECONFIRM el que recluta a mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que han sufrido fracturas previas por fragilidad. (21)

Debido a que una alta proporción de mujeres que tienen una fractura por fragilidad típica tienen DMO en el rango de osteopenia o incluso normal (22) es necesario considerar otros factores de riesgo que se agrupan en el ÍNDICE FRAX (23) para detectar y tratar a los pacientes con osteopenia y proteger con AGN1 los fémures con mayor riesgo de romperse; especialmente en mujeres mayores.

FRAX es una herramienta clínica para evaluar el riesgo de fracturas en personas con osteoporosis; determina el riesgo a 10 años de una persona de fractura osteoporótica mayor, es decir, su riesgo de fracturarse la columna vertebral, la cadera, el antebrazo o el hombro durante la próxima década. El cuestionario incluye: edad, sexo, peso, altura, fractura previa, fractura de cadera parental, tabaquismo actual, uso de glucocorticoides, artritis reumatoide, osteoporosis secundaria, consumo de alcohol, DMO del cuello femoral.

Una puntuación FRAX normal es cuando la probabilidad de sufrir una fractura en la próxima década es inferior al 10%. Si su puntaje FRAX es del 3% o más para la fractura de cadera, o del 20% o más para otras fracturas importantes de osteoporosis, puede tener un mayor riesgo de fractura.

Finalmente, nuestra selección de tratamiento de pacientes para realizar un procedimiento OSSURE LOEB es la siguiente:

- Los pacientes después de una fractura de fémur proximal debido a la pérdida ósea practicamos OSSURE LOEB en el fémur contralateral para protegerlo.
- Los pacientes después de cualquier otra fractura porótica (vértebras, húmero proximal o radio distal) hacen un DEXA y calculan el índice FRAX. Si la DMO es inferior a 2,5 SD o si el índice FRAX es superior al 3% por fémur practicamos OSSURE LOEB bilateralmente en el mismo procedimiento quirúrgico.
- A los pacientes con osteoporosis (DMO-2.SD) sin fracturas consideramos el índice FRAX y prestamos especial atención a los pacientes cuya DMO está por debajo de DE, a los que toman tratamiento crónico con corticoides, a las personas con artritis reumatoide y también a los que tienen problemas de equilibrio de cualquier naturaleza (neurológicos, demencia, artrosis, etc.).

Como dice Howe, el tratamiento de los fémures de mujeres osteoporóticas posmenopáusicas con AGN1 LOEP produce un aumento rápido y duradero de la DMO y la fuerza femoral (8). Este procedimiento contribuye a mejorar la calidad de vida de los pacientes y cuidadores, y reduce el costo del tratamiento de la osteoporosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Willers C, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, McCloskey EV, Borgström F, Kanis JA; Panel de revisión SCOPE de la IOF. Osteoporosis en Europa: un compendio de informes específicos por país. Arco osteoporos. 2022 Enero 26;17(1):23. DOI: 10.1007/S11657-021-00969-8. PMID: 35079919; PMCID: PMC8789736.
2. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA. Osteoporosis en la Unión Europea: manejo médico, epidemiología y carga económica. Un informe elaborado en colaboración con la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) y la Federación Europea de Asociaciones de la Industria Farmacéutica (EFPIA). Arco osteoporos. 2013;8(1):136. DOI: 10.1007/S11657-013-0136-1. Epub 2013 Octubre 11. PMID: 24113837; PMCID: PMC3880487.
3. Tu KN, Lie JD, Wan CKV, Cameron M, Austel AG, Nguyen JK, Van K, Hyun D. Osteoporosis: Una revisión de las opciones de tratamiento. P T. 2018 Feb;43(2):92-104. PMID: 29386866; PMCID: PMC5768298
4. <https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/fragility-fractures/epidemiology> Último acceso: 3 de agosto de 2023.
5. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3er. Fracturas de cadera en ancianos: una proyección mundial. Osteoporos Int. 1992 Nov;2(6):285-9. doi: 10.1007/BF01623184. PMID: 1421796.
6. Schemitsch E, Adachi JD, Brown JP, Tarride JE, Burke N, Oliveira T, Slatkowska L. La fractura de cadera predice la fractura de cadera posterior: un estudio observacional retrospectivo para apoyar un llamado a los esfuerzos tempranos de prevención de fracturas de cadera en pacientes post-fractura. Osteoporos Int. 2022 Enero;33(1):113-122. DOI: 10.1007/S00198-021-06080-5. Epub 2021 Agosto 11. PMID: 34379148; PMCID: PMC8354846.
7. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Consejo Científico Asesor de la Sociedad Europea de Aspectos Clínicos y Económicos de la Osteoporosis (ESCEO) y los Comités de Asesores Científicos y Sociedades Nacionales de la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF). Guía europea para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Osteoporos Int. 2019 Jan;30(1):3-44. DOI: 10.1007/S00198-018-4704-5. Epub 2018 Octubre 15. Fe de erratas en: Osteoporos Int. 2020 Jan;31(1):209. Fe de erratas en: Osteoporos Int. 2020 Apr;31(4):801. PMID: 30324412; PMCID: PMC7026233.
8. Howe JG, Hill RS, Stronck JD, Shaul JL, Favell D, Cheng RR, Engelke K, Genant HK, Lee DC, Keaveny TM, Bouxsein ML, Huber B. Tratamiento de la pérdida ósea en fémures proximales de mujeres osteoporóticas posmenopáusicas con procedimiento de mejora osteogénica local AGN1 (LOEP) aumenta la densidad mineral ósea de la cadera y la fuerza de la cadera: un estudio de cohorte prospectivo a largo plazo. Osteoporos Int. 2020 Mayo;31(5):921-929.

- DOI: 10.1007/S00198-019-05230-0. Epub 2019 Diciembre 4. PMID: 31802158; PMCID: PMC7170985.
9. Patel D, Liu J, Ebraheim NA. Manejo de las fracturas por compresión vertebral osteoporótica: una revisión narrativa. *Mundo J Orthop.* 2022 Jun 18;13(6):564-573. doi: 10.5312/wjo.v13.i6.564. PMID: 35949707; PMCID: PMC9244957.
 10. Maestretti G, Cremer C, Otten P, Jakob RP. Estudio prospectivo de cifoplastia con balón independiente con aumento de cemento de fosfato cálcico en fracturas traumáticas. *Eur Spine J.* 2007 Mayo;16(5):601-10. DOI: 10.1007/S00586-006-0258-X. Epub 2006 Noviembre 22. PMID: 17120071; PMCID: PMC2213546.
 11. Higgins TF, Dodds SD, Wolfe SW. Análisis biomecánico de fijación de fracturas radiales distales intraarticulares con cemento óseo calcio-fosfato. 2002 Septiembre;84(9):1579-86. DOI: 10.2106/00004623-200209000-00010. PMID: 12208914.
 12. Van Geel TA, van Helden S, Geusens PP, Winkens B, Dinant GJ. Las fracturas clínicas posteriores se agrupan en el tiempo después de las primeras fracturas. 2009 Enero;68(1):99-102. DOI: 10.1136/ARD.2008.092775. Epub 2008 Agosto 3. PMID: 18677009.
 13. Broy SB. La cascada de fracturas vertebrales: etiología e implicaciones clínicas. *J Clin Densitom.* 2016 Enero-Marzo;19(1):29-34. doi: 10.1016/j.jocd.2015.08.007. Epub 2015 Septiembre 9. PMID: 26363627.
 14. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Los pacientes con fracturas previas tienen un mayor riesgo de fracturas futuras: un resumen de la literatura y síntesis estadística. 2000 Abril;15(4):721-39. DOI: 10.1359/JBMR.2000.15.4.721. PMID: 10780864.
 15. Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Las fracturas vertebrales predicen fracturas posteriores. *Osteoporos Int.* 1999;10(3):214-21. doi: 10.1007/s001980050218. PMID: 10525713
 16. Stroncek JD, Shaul JL, Favell D, Hill RS, Huber BM, Howe JG, Bouxsein ML. La inyección in vitro de fémures cadavéricos osteoporóticos con un implante trifásico a base de calcio confiere una integridad biomecánica inmediata. 2019 Abril;37(4):908-915. DOI: 10.1002/Jor.24239. Epub 2019 Marzo 20. Fe de erratas en: *J Orthop Res.* 2023 Jul 27;; PMID: 30793358; PMCID: PMC6593990.
 17. Shaul JL, Hill RS, Bouxsein ML, Burr DB, Tilton AK, Howe JG. Material del implante AGN1 para tratar la pérdida ósea: El implante reabsorbible forma hueso normal con y sin alendronato en un modelo de defecto humeral de tamaño crítico canino. *Hueso.* 2022 Enero;154:116246. DOI: 10.1016/j.bone.2021.116246. Epub 2021 Octubre 28. PMID: 34744020.
 18. Cable de negocios. (2022, Enero 11). AgNovos Healthcare completa la inscripción para el estudio clínico CONFIRM. Recuperado de: <https://www.businesswire.com/news/home/20220111005122/en/AgNovos-Healthcare-Completes-Enrollment-for-CONFIRM-Clinical-Study>
 19. Constant C, Stroncek JD, Zeiter S, Arens D, Nehrass D, Gehweiler D, Menzel U, Benneker LM, Hill RS, Albers CE. La inyección venosa de un implante trifásico a base de calcio en un modelo ovino de embolia pulmonar demuestra efectos sistémicos agudos mínimos. *Eur Spine J.* 2022 Oct;31(10):2812-2821. DOI: 10.1007/S00586-022-07303-X. Epub 2022 Agosto 17. PMID: 35976438.

20. *ClinicalTrials.gov* identificador (número NCT): **NCT04796350**
21. Identificador *ClinicalTrials.gov*: NCT05202678
22. Eriksen EF. Tratamiento de la osteopenia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012 Septiembre;13(3):209-23. DOI: 10.1007/S11154-011-9187-Z. PMID: 21710179; PMCID: PMC3411311.
23. Johansson H, Azizieh F, Al Ali N, Alessa T, Harvey NC, McCloskey E, Kanis JA. Umbrales de intervención basados en FRAX vs. T-score para la osteoporosis. 2017 Noviembre;28(11):3099-3105. DOI: 10.1007/S00198-017-4160-7. Epub 2017 Agosto 7. PMID: 28782072; PMCID: PMC5881885.